

**Beurteilung des mittelfristigen Therapieansprechens nach
transarterieller Chemoembolisation des hepatozellulären
Karzinoms mittels Volumenperfusions-
Computertomographie (VPCT) und Einfluss von
unterschiedlichen Partikelgrößen und Epirubicindosen auf
den Tumor und das tumorfreie Leberparenchym**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Beck geb. Simmat, Stephanie Christiane

2017

Dekan: Professor Dr. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Plentz
3. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	9
1.1 Allgemeine Einführung	9
1.2 Die Leber	9
1.3 HCC	10
1.3.1 Epidemiologie	10
1.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren	10
1.3.3 Klinik	11
1.3.4 Diagnostik	11
1.3.4.1 Computertomographie (CT), Volumen-Perfusions- CT (VPCT), Modelle zur Berechnung der Perfusion sowie Perfusionsparameter	12
1.3.4.2 VPCT	13
1.3.5 Therapie des HCC	15
1.3.5.1 Lebertransplantation	15
1.3.5.2 Leberresektion	16
1.3.5.3 Ablationsverfahren (Perkutane Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation)	16
1.3.5.4 Lokalthérapeutische, transarterielle Behandlungsverfahren	17
1.3.5.5 Radiotherapie (SIRT)	17
1.3.5.6 Systemische Therapie (Sorafenib)	18
1.3.5.7 Beurteilung des Therapieansprechens	18
1.3.6 Prognose	21
1.3.7 Prävention	22
1.3.8 Screening	23
1.4 Zielsetzung	24
2. Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	25
2.2 Therapieschema/ Chemoembolisation	28
2.3 VPCT-Bildgebungsprotokoll	28

2.4.	Bildauswertung und quantitative Beurteilung der Perfusion mittels VPCT	29
2.5.	Statistische Auswertung.....	42
2.5.1.	Perfusionsparameter (Tumorprogramm).....	43
2.5.2.	Perfusionsparameter (Leberprogramm)	50
3.	Ergebnisse	51
3.1.	Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} des Tumors.....	52
3.1.1.	Verhalten von BF , BV und k^{trans}	52
3.1.2.	Verhalten von BF, BV und k^{trans} in Bezug auf Partikelgröße und Epirubicindosis.....	53
3.1.3.	Korrelationen RECIST/mRECIST und Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans}	54
3.1.4.	Prädiktionswerte der VPCT	54
3.1.5.	Therapieansprechen.....	55
3.2.	Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI (Leberprogramm)	58
3.2.1.	Verhalten der Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI.....	58
3.2.2.	Verhalten von ALP, PVP und HPI in Bezug auf Partikelgröße und Epirubicindosis.....	60
4.	Diskussion	63
5.	Zusammenfassung.....	74
6.	Literaturverzeichnis.....	78
7.	Tabellenverzeichnis.....	84
8.	Abbildungsverzeichnis	85
9.	Erklärung zum Eigenanteil	86
10.	Veröffentlichung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
A.	Arteria
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	arterial liver perfusion
ALT	Alaninaminotransferase
AP	arterielle Perfusion
Avg.	Average (Messung des gesamten Tumors)
B10f	mittlerer Weichteilkern (Faltungskern)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BF	Blutfluss
BSC	Best supportive care
BV	Blutvolumen
CE-CT	kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CE-MRT	kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CEUS	kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CLIP-Score	Cancer of the Liver Italian Program - Score
cm	Zentimeter
CR	complete Response (keine messbare residuelle Tumorperfusion)
CT	Computertomographie
cTACE	konventionelle transarterielle Chemoembolisation
DEB	drug-eluting beads
EASL-EORTC	European Association for the Study of the Liver (EASL) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
et al.	et altera
etc.	et cetera

FU ₁	postinterventionelle Verlaufskontrolle
FU ₂	mittelfristige Verlaufskontrolle
g	Gramm
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HITT	hochfrequenzinduzierte Thermoablation
HP	Leberperfusion
HPI	hepatic perfusion index
HU	Houndsfieldeinheiten
IRF	impulse residue function
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KRYO	Kryotherapie
K ^{trans}	Gefäßpermeabilität / Flussextraktionsprodukt
kV	Kilovolt
L ₁	ipsilateral zum Tumor
L ₂	kontralateral zum Tumor
lb	large beads/große Partikel
LITT	laserinduzierte interstitielle Thermoablation
mAs	Milliamperesekunden
max	maximalperfundierter Anteil
max.	Maximum
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm pro Liter
min	Minute
MIP	Maximal-Intensitätsprojektion
ml	Milliliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
mm	Millimeter
mRECIST	modifizierte Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie

mSv	Millisievert
MTT	mean transit time / mittlere Transitzeit des Blutes durch das Gewebe
n	Anzahl
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NECT	natives -CT (non-enhanced CT)
NPV	negative predictive value
NR	no response (unveränderte Tumorperfusion)
p	p-Wert
P	perfusion (Perf in mL/s per 100g)
PAI	Essigsäureinjektion
PD	progressive disease
PEI	Ethanolinjektion
PES	Postembolisationssyndrom
PPV	positive predictive value
PR	partial response (inkomplette Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen)
PS	performance status
PVP	portal venous perfusion/ portalvenöse Durchblutung
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	region of interest
s	Sekunden
sb	small beads/kleine Partikel
SD	stable disease
SHARP-Studie	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol-Studie
SIRT	selektive interne Strahlentherapie
SL	Schichtdicke
T	Tumor
TAC	transarterielle Chemoperfusion
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation

TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt
VOI	volume of interest
VPCT	Volumenperfusions-Computertomographie
vs.	versus
V.	Vena
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die fünfthäufigst diagnostizierte bösartige Tumorerkrankung weltweit und die zweithäufigste Todesursache[1]. Das HCC gehört zur Gruppe der primären Leberkarzinome und stellt mit einem Anteil von 70-85% weltweit den bedeutendsten histologischen Subtyp dar[2]. Es entwickelt sich direkt aus den Leberzellen, die meist im Rahmen einer Leberzirrhose unterschiedlichster Ursache vorgeschädigt sind[3]. Aufgrund der meist spät auftretenden und unspezifischen Leitsymptome wird das HCC häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Ist eine kurative Therapie in Form einer Leberteileresektion oder kurativen Lebertransplantation nicht möglich, bieten lokale Therapieformen eine vorteilhafte Alternative im Vergleich zur „best supportive care“ (BSC)[4, 5]. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellt unter den konservativen Therapien für das HCC im intermediären Stadium momentan die Hauptsäule dar[6]. Um dem betroffenen Patienten eine individualisierte und bestmögliche Therapie zukommen lassen zu können, ist es entscheidend die vorhandene Organfunktion möglichst gut zu erhalten und damit die Lebensqualität durch die angewandte Therapie nicht weiter zu reduzieren. Die Möglichkeit der zeitnahen Bewertung des Therapieansprechens bietet mindestens zwei positive Aspekte: zum einen ist es von großem persönlichen Wert für den betroffenen Patienten frühzeitig Aussagen zur Prognose machen zu können, zum anderen bietet sich durch eine objektive Evaluation der Therapie die Möglichkeit ein eventuelles Therapieversagen (non-response) baldmöglichst zu erkennen und dann diese Patienten (non-responder) einer alternativen, lokalen Therapieform bzw. im Fall der TACE einer erneuten Embolisation zuzuführen.

1.2 Die Leber

Die Leber ist mit 1500-2000g Gewicht das größte Stoffwechselorgan des Menschen[7]. Der Blutzufuss der Leber erfolgt dual, zum einen von venösem Blut über die V. portae hepatis und zum anderen von arteriellem Blut über die A. hepatica propria, der Blutabfluss erfolgt über die Vv. hepaticae[7].

1.3 HCC

1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des HCC weist bedingt durch die Ätiologie weltweit große geographische Unterschiede auf. Mehrheitlich wird das HCC in den sogenannten Entwicklungsländern beobachtet[8]. In den westlichen Ländern liegt die Rate niedriger, wobei die Inzidenz in den letzten Jahren auch hier steigt[1, 8, 9]. Dementsprechend ist die Inzidenz des HCC in afrikanischen Ländern südlich der Sahara und Teilen Asiens mit $>20/100.000$ am höchsten, gefolgt von Ländern im südlichen Europa wie Italien, Griechenland, Spanien[8]. Hier liegen die Inzidenzraten bei $10-20/100.000$ und schließlich den Regionen mit Inzidenzraten von $<5/100.000$ wie Nordamerika, Südamerika, dem nördlichen Europa and Ozeanien [8]. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche, besonders ausgeprägt ist dies in Regionen mit einer hohen Inzidenz [8]. Das Alter bei Diagnosestellung liegt in Europa bei durchschnittlich 63-65 Jahren, in Populationen mit einem niedrigen Risiko liegt es bei 75 Jahren oder älter[8].

In Deutschland gehört Leberkrebs laut dem Robert Koch-Institut zu den seltenen Krebserkrankungen[10]. Pro Jahr treten in Deutschland rund 8.300 Neuerkrankungen auf[10]. Die altersstandardisierte Inzidenz in Deutschland für das Jahr 2010 liegt für Leberkrebs bei Männern bei $10,1/100.000$ und bei Frauen bei $3,2/100.000$ Einwohner [10]. Leberkrebs ist insgesamt mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet[10].

Er stellt unter Männern in Deutschland die sechsthäufigste krebsbedingte Todesursache dar, unter Frauen stellt Leberkrebs die zehnthäufigste krebsbedingte Todesursache dar [10]. Nach Diagnosestellung überleben nur gut 10% der Patienten die ersten fünf Jahre[10]. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 74 Jahren[10].

1.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Etwa 80-90% der Karzinome gehen aus einer Leberzirrhose jedweder Ätiologie hervor[8, 11, 12]. In $>80\%$ der Fälle liegt die Ursache der Zirrhose in einer Hepatitis-C- (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion[13]. Wobei das Risiko für das Auftreten eines HCC bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion auch ohne das Auftreten einer Zirrhose deutlich erhöht ist [14, 15]. Weitere Risikofaktoren für die

Entstehung eines HCC stellen die Hämochromatose, ein chronischer Alkoholabusus und eine Aflatoxinexposition dar[8]. Auch die sogenannte non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), verursacht durch ein metabolisches Syndrom und/oder auf Grundlage eines Diabetes mellitus, stellt einen nicht zu unterschätzenden Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar[16]. Die Häufigkeit des Auftretens eines HCCs variiert in Abhängigkeit der Ursache der Zirrhose. Das höchste Risiko für das Auftreten eines HCC haben Zirrhotiker mit einer zugrundeliegenden Hämochromatose, einer zugrundeliegenden chronischen HCV- oder HBV-Infektion sowie mit einer Zirrhose auf Grundlage eines chronischem Alkoholabusus oder Patienten mit einer biliär bedingten Zirrhose[17].

1.3.3 Klinik

Das HCC präsentiert sich im Frühstadium in der Regel asymptomatisch. Erst im weiteren Verlauf treten eventuell rechtsseitige Oberbauchschmerzen auf, die entweder durch eine Kapseldehnung bei raumforderndem Charakter oder durch unmittelbar subkapsuläre Lage einer HCC-Läsion bedingt sind[18]. Meist erst sehr spät kommt es zu einer tumorbedingten Gewichtsabnahme, einem kompressionsbedingtem Ikterus, einem durch Tumorzerfall bedingten Fieber, einer dekompensierten Leberzirrhose, Aszites und Ödemem oder gar zu einem palpablem Leberbefund[18]. In 80% der Fälle wird die Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt[19]. Aus diesen Gründen sind die Patienten bei Erstdiagnose für kurative Therapiemöglichkeiten häufig nicht mehr geeignet.

1.3.4 Diagnostik

Neben der Bestimmung von allgemeinen Laborparametern, erfolgt die Diagnostik des HCC in der Regel mittels bildgebender Verfahren. Geeignete Methoden, um die spezielle, duale (vor allem arterielle und eher geringe portalvenöse) Gefäßversorgung des HCC im Vergleich zu anderen Tumorentitäten der Leber darzustellen, sind der dynamische, kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS), die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CE-CT) und die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRT)[20]. Es wird zum einen die Raumforderung selbst und zum anderen die arteriell gespeiste Hypervaskularisation des Tumors

nachgewiesen. Die intensive arterielle Kontrastmittelaufnahme (wash-in) und das als typisch angesehene Auswaschen des Kontrastmittels in der spätvenösen Phase (wash-out) sind charakteristisch für das HCC[21, 22]. Bei Befunden mit einer Größe von mehr als 2cm steht die Diagnose des HCC, sofern die charakteristischen radiologischen Zeichen im Sinne eines wash-in und wash-out in CT oder MRT nachweisbar sind[14]. Bei Befunden mit einer Größe von 1-2cm sollten die Befunde von CT und MRT miteinander übereinstimmen, um die Diagnose HCC stellen zu können[14]. Befunde mit einer Größe unter 1cm sollten gemäß aktuell geltenden Leitlinien für 1-2 Jahre alle 3-6 Monate mittels Ultraschall überwacht werden[14]. Es ist allgemein bekannt, dass HCCs in einem sehr frühen aber auch in einem entdifferenzierten Stadium unter Umständen die als charakteristisch angesehenen Vaskularisationseigenschaften (wash-in/wash-out) nicht aufweisen[23]. Sind die typischen Zeichen eines HCC nicht nachweisbar oder stimmt das Gefäßmuster zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren nicht überein oder bleibt unklar, sollte die Bildgebung um eine Biopsie zur histologischen Sicherung ergänzt werden[20].

Ist eine Ausbreitungsdiagnostik notwendig, ist für die intrahepatische Diagnostik eine CE-MRT oder CE-CT geeignet, für den Ausschluss einer thorakalen Metastasierung eignet sich eine ergänzende CE-CT des Thorax[24].

1.3.4.1 Computertomographie (CT), Volumen-Perfusions- CT (VPCT), Modelle zur Berechnung der Perfusion sowie Perfusionsparameter

Die von Sir Godfrey Hounsfield entwickelte und 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin honorierte Computertomographie (CT) hielt in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts Einzug in die klinische Praxis[25]. Die Computertomographie (CT) dient dazu die anatomischen Strukturen mit einer guten Dichteauflösung in überlagerungsfreien Schichtbildern darzustellen[25]. Die CT-Scanner haben seit den 1970er Jahren mehrere Generationen durchlaufen, von den ursprünglichen Einzelschichtsystemen mit langen Untersuchungszeiten bis hin zur Mehrschicht Spiral- CT mit einer signifikanten Reduktion der benötigten Untersuchungszeiten[25]. Üblich ist die Verwendung von CT-Geräten der 3. Generation[25]. Bei der Untersuchung findet eine gemeinsame Rotation von Röntgenstrahler und Detektor um den Patienten statt, dieser wird kontinuierlich pro Umdrehung vorgeschoben[25].

Bei dieser heutzutage gebräuchlichen Methode (der Mehrschicht Spiral- CT) kommt es zur dauernden Erfassung von Messdaten ohne Fehlregistrierung anatomischer Details[25].

1.3.4.2 VPCT

Eine Neuerung und Erweiterung der letzten Jahre der Mehrschicht Spiral-CT stellt die Volumen Perfusions Computertomographie (VPCT) dar, welche eine vierdimensionale Erfassung eines Untersuchungsvolumens (mit zusätzlicher zeitlicher Auflösung) ermöglicht. Dabei handelt es sich um ein erweitertes Verfahren der dynamischen Computertomographie mittels zusätzlichem Einsatz von Kontrastmittel (Splittung der Kontrastmittelgabe, ohne das die Gesamtmenge/-dosis signifikant erhöht wird) und einer Verarbeitung der CT-Daten mittels einer speziellen Software. Das Prinzip beruht auf dem linearen Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Dichteänderungen in Gefäßen und Geweben und dient der quantitativen Analyse der Gewebeperfusion[25]. Das während der Untersuchung applizierte Kontrastmittel verteilt sich in zwei Phasen zunächst in den Gefäßen und anschließend im Gewebe[25]. Es verursacht dabei Dichteänderungen, welche in sogenannten Hounsfieldeinheiten (Hounsfield Units (HU)) gemessen werden[25]. Für die Skalierung von CT-Bildern gilt immer, dass Wasser 0 Hounsfieldeinheiten hat, Luft hat 1000 HU[25]. Das Röntgenspektrum spielt dabei keine Rolle[25].

Anhand folgender Modelle können die Perfusionsparameter mit einer speziellen Software berechnet werden:

Modelle zur Berechnung der Perfusionsparameter

a. Kompartimentanalyse

Einkompartimentanalyse

Der Einkompartimentanalyse liegt die Annahme zugrunde, dass es sich beim intra- und extravaskulären Raum um ein Kompartiment handelt[26]. Die Perfusion wird berechnet, indem die maximal slope oder Peakhöhe der Gewebekonzentrations-Kurve auf die arterial input function normiert wird[26].

Zweikompartimentanalyse

Die Zweikompartimentmethode macht sich das Patlakmodell zunutze[26]. Das Patlakmodell ermöglicht eine Quantifizierung des Kontrastmitteldurchtritts von intra- nach extravaskulär[26].

b. Dekonvolutionsanalyse

Die Dekonvolutionsanalyse erlaubt anhand der Impulse Residue Function (IRF) die Berechnung von BF, BV und mean transit time[26]. Die IRF wird anhand von arterieller- und Gewebe-Zeit-Konzentrations-Kurve berechnet[26]. Sie steht für den Anteil des Kontrastmittels, der nach einer Bolusinjektion in die versorgende Arterie im Gewebe verbleibt, während die Zeit voranschreitet[26].

In der vorgestellten Arbeit fand die Dekonvolutionsmethode zur Berechnung von Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Gefäßpermeabilität (k^{trans}) Anwendung. ALP, PVP und HPI wurden anhand der Kompartimentanalyse ermittelt. Als Besonderheit können bei der VPCT der Leber Perfusionsparameter zur getrennten Beurteilung der arteriellen (ALP) und portalvenösen (PVP) Durchblutung erhoben werden, dazu erfolgt zum Zeitpunkt der maximalen Anreicherung in der Milz eine Trennung der beiden Zeit-Intensitäts-Kurven[25]. Der hepatic perfusion index (HPI, %) gibt Aufschluss über den arteriellen Anteil an der gesamten Leberdurchblutung.

1.3.5 Therapie des HCC

In der Therapie des HCC kommen je nach Stadium der Erkrankung kurative oder palliative Therapieverfahren zum Einsatz. Zu den kurativen Therapien zählen die chirurgische Tumorresektion, die Lebertransplantation sowie kurativ intendierte lokal-ablative Verfahren (z.B. Radiofrequenzablation (RFA)). Zu den palliativen Verfahren zählen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie die medikamentöse Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib. Die gängige Behandlungsstrategie des HCC richtet sich nach dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Behandlungsalgorithmus[27].

1.3.5.1 Lebertransplantation

Das HCC stellt innerhalb der Milan-Kriterien eine Standardindikation für die Lebertransplantation dar[28]. Anhand der Milankriterien wird die Patientengruppe mit den besten Überlebenschancen nach Transplantation definiert. Die Milankriterien beinhalten folgende Fakten: eine singuläre Läsion kleiner als 5 cm im Durchmesser oder bis zu drei Läsionen, davon jede kleiner oder nicht größer als 3 cm, Ausschluss einer extrahepatischen Manifestation sowie Ausschluss einer vaskulären Invasion[29]. Im Vergleich zur Resektion des Tumors zeigt sich unter diesen Voraussetzungen ein deutlicher Überlebensvorteil[28]. Nach HCC-bedingter Transplantation liegt die 5-Jahresüberlebensrate unter Einhaltung der Milankriterien bei 70-75%[28, 30]. Die Rezidivrate liegt unter 15%[29]. Für die Lebertransplantation kommen sowohl postmortale Spenderlebern als auch Teilleber-Lebendspenden zum Einsatz. Zu den Komplikationen einer Transplantation gehören unter anderem das postoperative Transplantatversagen, Abstoßungsreaktionen, die Anastomoseninsuffizienz (sowohl biliär als auch vaskulär), Reinfektion mit Hepatitisviren, begleitende Infektionen bis hin zur Sepsis[18]. Eine Transplantation ist der Tumorresektion insofern überlegen, als dass sowohl die aktuelle Erkrankung als auch die zugrundeliegende Zirrhose behandelt werden.

1.3.5.2 Leberresektion

Eine Teilentfernung von Lebergewebe kommt in erster Linie für Patienten in Frage deren Leberfunktion nicht oder nur kaum beeinträchtigt ist. Erfolgsentscheidend für eine Leberresektion ist die erhaltene Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes. Man unterscheidet atypische, typische und anatomiegerechte Resektionen, letztere orientieren sich an der natürlich vorkommenden Segmentgliederung[31]. Je nach Tumorausdehnung und –lage werden Monosegmentresektionen bis hin zu erweiterten Hemihepatektomien vorgenommen[31]. Die Leberresektion kommt als palliative Therapie, als Bridgingverfahren und zum Downstaging zum Einsatz.

1.3.5.3 Ablationsverfahren (Perkutane Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation)

Das Prinzip der Ablationsverfahren liegt in der gezielten Zerstörung des Tumorgewebes und Schonung des gesunden Leberparenchyms. Man unterscheidet chemische und thermische Ablationsmethoden. Zu den chemischen Methoden zählen die perkutane Ethanolinjektion (PEI) und die Essigsäureinjektion (PAI). Bei der perkutanen Ethanolinjektion erfolgt eine Ultraschall- oder CT-gesteuerte Punktion des Tumors mit einer sehr dünnen Nadel (23 Gauge) [32]. Dabei kommt es zur Koagulationsnekrose des Tumors[32]. Gegebenenfalls muss die wiederholte Anwendung erfolgen, um eine komplette Tumornekrose zu erreichen[32]. Zu den thermischen Methoden zählen die Kryotherapie (KRYO), die Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte interstitielle Thermoablation (LITT) und die hochfrequenzinduzierte Thermoablation (HITT). Unter den lokalen Ablationsverfahren zur Behandlung des HCC stellt die RFA die Standardmethode dar[27]. Sie wird sowohl kurativ als auch palliativ, aber auch zum Downstaging und als Bridgingverfahren eingesetzt. Die Radiofrequenzablation erfolgt mittels Thermosonde, die unter Ultraschall-, CT- oder MRT-Kontrolle im Tumor platziert wird[33]. Sie kann perkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführt werden[34]. Durch lokale Hyperthermie wird intra- und extrazelluläre Flüssigkeit aus dem Gewebe verdrängt und schließlich eine Koagulationsnekrose erzeugt[35, 36]. Auch bei dieser Methode sind bis zum Erreichen einer kompletten Tumornekrose unter Umständen wiederholte Anwendungen notwendig[32]. Schwerwiegende Komplikationen bei diesem Verfahren sind Blutungen, Tumorzellverschleppung im Stichkanal, Abszesse der mittels RFA behandelten

Läsionen, Darmverletzungen, Leberversagen, Gallengangsstrikturen, Portalvenenthrombose, Hämato- oder Pneumothorax bis hin zum Tod [34]. Kombiniert mit der chirurgischen Resektion oder Chemoembolisation findet dieses Verfahren auch im Rahmen multimodaler Therapieansätze Anwendung. Im Vergleich ist die Radiofrequenzablation der perkutanen Ethanolinjektion in der Behandlung von kleinen HCCs bezüglich des Tumoransprechens, der Überlebensraten als auch der Rezidivrate überlegen[37].

1.3.5.4 Lokaltherapeutische, transarterielle Behandlungsverfahren

Zu den lokaltherapeutischen, transarteriellen Behandlungsverfahren gehören die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die transarterielle Embolisation (TAE) und die transarterielle Chemoperfusion (TAC). Bei der TAE erfolgt lediglich eine Embolisation der tumorversorgenden Gefäße. Bei der TAC wird transarteriell ein Chemotherapeutikum verabreicht, mit dem Ziel eine höhere lokale Konzentration des Medikaments ohne entsprechende systemische Nebenwirkungen zu erreichen. Die TACE vereinbart beide Methoden. Sie ist ein gängiges minimal- invasives radiologisch-interventionelles Verfahren zur Behandlung von Lebermalignomen, die sich die duale Gefäßversorgung der Leber zu Nutze macht. Sie wird seit den 1980er Jahren angewandt[38]. Lebermalignome werden im Gegensatz zur gesunden Leber hauptsächlich über die A. hepatica versorgt[39]. Der entscheidende Anteil der Blutversorgung des gesunden Leberparenchyms erfolgt über die V. portae[39]. Im Rahmen der TACE wird über das arterielle System ein Katheter vor dem Tumor platziert. Über diesen erfolgen sowohl die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße als auch die Applikation von Chemotherapeutika. In der vorliegenden Auswertung wurden zu diesem Zweck Kunststoffsphären (Kunststoffpartikel), welche mit einem Chemotherapeutikum beladen wurden, sogenannte Drug-Eluting-Beads, eingesetzt. Die TACE kommt beim HCC als Bridgingverfahren als auch im palliativen Bereich zum Einsatz.

1.3.5.5 Radiotherapie (SIRT)

Ein weiteres Therapieverfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen HCCs stellt die selektive interne Strahlentherapie (SIRT), welche auch als Radioembolisation

bezeichnet wird, dar. Sie beinhaltet eine Kombination aus arterieller Mikroembolisation und interstitieller Hochdosisstrahlentherapie. Dazu werden über die Leberarterie mit Yttrium-90- beladene Partikel appliziert[40, 41]. Ihren Einsatz findet sie als palliatives Therapieverfahren oder auch in der Bridgingtherapie vor Lebertransplantation.

1.3.5.6 Systemische Therapie (Sorafenib)

Sorafenib, ein oral zu applizierender Multi-Kinase-Inhibitor, mit dem Ziel der Inhibition intrazellulärer Kinasen, hat Auswirkungen auf die Signalwege und die Gefäßversorgung des Tumors [42]. Es wird im fortgeschrittenen Tumorstadium als singuläre Therapie oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts eingesetzt. In der sogenannten SHARP-Studie konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens um fast 3 Monate unter Sorafenib im Vergleich zum Placebo demonstriert werden[43].

1.3.5.7 Beurteilung des Therapieansprechens

Ursprünglich wurde das Therapieansprechen zunächst anhand der WHO-Kriterien und dann anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) durch die Messung der Tumordiameter beurteilt[44]. Diese Kriterien können bei Anwendung im Rahmen von molekular-gezielten (sogenannten targeted therapy) oder lokoregionalen Therapieformen irreführend sein, da eine Tumornekrose nicht immer und vor allem zu Beginn einer Therapie auch mit einer Verkleinerung des Tumordiameters einhergeht[45]. Aus diesem Grund hat die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) eine formale Änderung der RECIST -Kriterien vorgeschlagen, die eine Veränderung der arteriellen Anreicherung im Tumor berücksichtigt, die sogenannten modifizierten RECIST Kriterien (mRECIST)[46]. Anwendung finden die mRECIST Kriterien insbesondere zur Untersuchung der Behandlungserfolge im Rahmen von Studien aber mittlerweile auch zunehmend in der klinischen Routine. Dabei werden sogenannte Zielläsionen (sog. target lesion), die als gut abgrenzbarer, vitaler Tumoranteil mit dem längsten Durchmesser von mindestens 1cm definiert sind, beurteilt[46].

Ein Tumoranteil gilt als vital, wenn er eine Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase aufweist[46]. Um das Gesamtansprechen des Patienten zu beurteilen, werden

zusätzlich Non-Target Läsionen und neu abgrenzbare Läsionen beurteilt[46].

Tabelle 1 mRECIST Kriterien

mRECIST	Definition für Zielläsionen
Complete Response (CR)	Kein KM-aufnehmender Anteil in allen Target-Läsionen
Partial Response (PR)	Mindestens 30%ige Abnahme der vitalen Tumoranteile in der Summe der eindimensionalen Durchmesser der Target-Läsionen verglichen mit der Summe der Durchmesser zu Therapiebeginn
Stable Disease (SD)	Weder CR, PR noch PD
Progressive Disease (PD)	Mindestens 20%ige Zunahme der Summe der Durchmesser der vitalen Tumoranteile der Target-Läsionen im Vergleich zur geringsten Summe der Durchmesser seit Therapiebeginn

Angelehnt an die Veröffentlichung von Lencioni et al. (2010) [46]

Die mRECIST Kriterien sehen eine Beurteilung des Therapieansprechens mittels CE-CT oder CE-MRT vor[46].

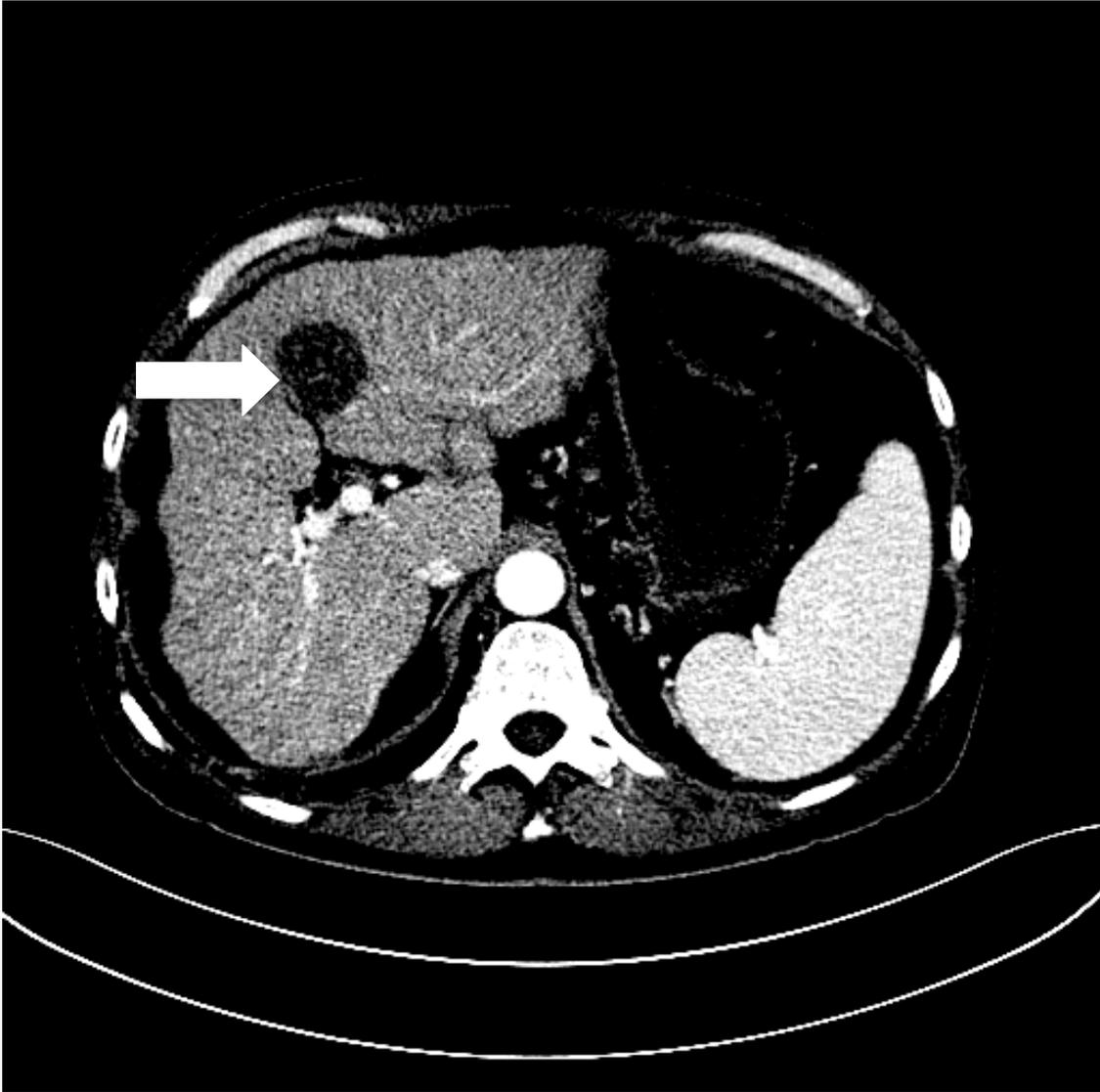


Abbildung 1 CECT, in spatarterieller Phase, axiale Schichtführung, Ausspielung im Leberfenster, Darstellung einer vollständig embolisierten HCC- Läsion.

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE ist der kontrastangehobene Ultraschall (CEUS). Xia et al. zeigten, dass der kontrastmittelverstärkte Ultraschall ein aufgrund seiner Genauigkeit und hohen Sensitivität geeignetes Instrument zur Beurteilung des Therapieansprechens bereits eine Woche nach TACE darstellt[47]. Auch Moschouris et al. sehen im CEUS eine nützliche Methode zur Darstellung von TACE-bedingten Nekrosen und die Möglichkeit unter Anwendung der mRECIST Kriterien die erhobenen Befunde einzuordnen[48]. Sie sind jedoch der Meinung, dass der CEUS nicht das Instrument der ersten Wahl bei der

Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE sein sollte[48]. CEUS bietet im Vergleich zu CT und MRT ein kleineres Sichtfenster und es ist nahezu unmöglich die gesamte Leber in der arteriellen Phase darzustellen[49]. Der Vorteil der VPCT gegenüber der CEUS liegt auch darin die gesamte Leber darzustellen, vor allem in der linearen Beziehung zwischen Perfusion und Dichtezunahme (Messung der HU) durch die Anreicherung des Kontrastmittels, welches sowohl mittels CEUS als auch mittels kontrastangehobener MRT nicht möglich ist.

1.3.6 Prognose

Es gibt eine Vielzahl an Stagingssystemen zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Anhand von Bilirubin, Albumin, Aszites und Tumorgroße gehen Informationen über die Leberfunktion sowie über die Tumorausbreitung in die Okuda Klassifikation ein[50]. Der CLIP-Score berücksichtigt die Leberfunktion im Sinne des Child-Pugh Stadiums, außerdem die Invasion der Portalvene, die Tumorausbreitung in der Leber und den Alpha-Fetoprotein-Wert (AFP-Wert)[51]. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation berücksichtigt die Ausbreitung der Erkrankung, den Child-Pugh Score und den körperlichen Leistungszustand und ist das einzige System, das diese Informationen mit einem Behandlungsalgorithmus verbindet[52]. Gemäß der Clinical Practice Guidelines der EASL-EORTC wird die Anwendung der BCLC Klassifikation für Aussagen zu Prognose und Therapie empfohlen[27].

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung des HCC variiert zwischen 6 zu 20 Monaten[53].

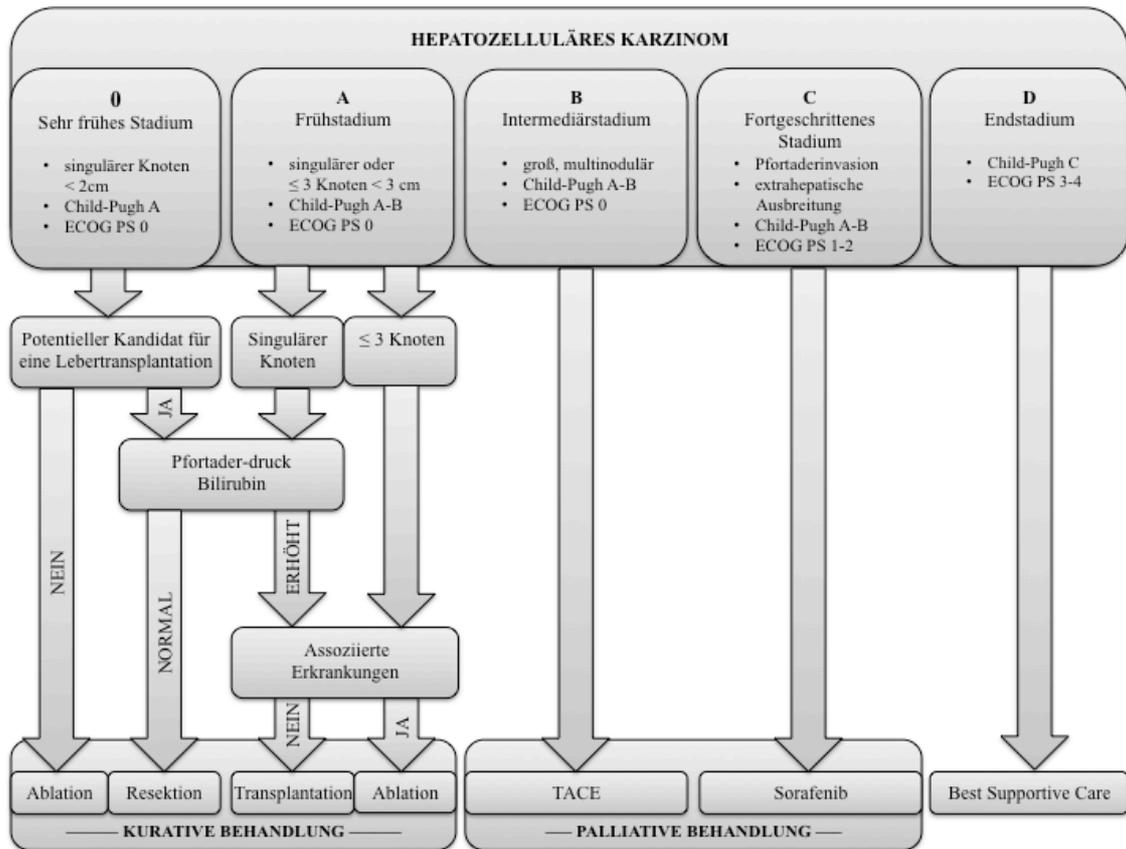


Abbildung 2 – Behandlungsalgorithmus des HCC gemäß BCLC Klassifikation; Modifiziert und ins Deutsche übersetzt aus der Veröffentlichung von Forner et al. (2012) [54]. Abkürzungen: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer (Arbeitsgruppe); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; TACE, transarterielle Chemoembolisation.

1.3.7 Prävention

Zur Vermeidung von chronischen Lebererkrankungen und damit des HCCs tragen maßgeblich die Impfung von Hepatitis B, die Erkennung und die Behandlung von Alkoholabhängigkeit und Lebensstilmodifikationen bei. In Taiwan wurde mit einem landesweiten Impfprogramm gegen Hepatitis B ein deutlicher Rückgang der Inzidenz des HCC bei Kindern erreicht[55]. Auch die adäquate Behandlung einer chronischen Lebererkrankung wie zum Beispiel von Hepatitis C trägt maßgeblich zur erfolgreichen Prävention bei. Ebenso die frühzeitige Zuordnung von Zirrhose-Patienten in ein Screeningprogramm.

1.3.8 Screening

Aufgrund der Ätiologie der Erkrankung wird Zirrhotikern und Patienten mit chronischer Virushepatitis eine Überwachung im Rahmen eines Früherkennungsprogramms empfohlen, um eine frühzeitige Diagnostik eines HCCs zu ermöglichen[27]. Die halbjährliche Sonographie der Leber ist Screeninginstrument der Wahl[14]. Die Bestimmung von AFP als Screeningmethode ist mangels adäquater Sensitivität und Spezifität nicht zu empfehlen[56].

1.4 Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, das Therapieansprechen des inoperablen hepatozellulären Karzinoms auf die transarterielle Chemoembolisation (TACE) zu analysieren. Als Untersuchungsinstrument dient die Volumenperfusions-Computertomographie (VPCT). Im Vordergrund dieser Analyse steht die Auswertung der Untersuchungsergebnisse der VPCT am ersten Tag nach der Therapie, an welchem die Effekte der Embolisation dominieren. Es wird beurteilt, inwiefern zu diesem frühen Zeitpunkt und mit dieser diagnostischen Methode eine Aussage über die mittelfristige Prognose getroffen werden kann.

Ein weiteres Augenmerk liegt auf der Beurteilung der Auswirkungen von zwei verschiedenen Partikelgrößen und Epirubicindosen auf die Zielläsion selbst und auf das tumorfreie Leberparenchym, um mögliche negative Effekte der Embolisation auf das gesunde Leberparenchym zu erkennen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese Studie, die den Einsatz der VPCT zur Überwachung der TACE bei HCC-Patienten vorsieht, wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen zugelassen und in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt (Ethiknummer 443/2009BO1).

Vor Durchführung der VPCT erfolgte eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung aller Patienten über den Studiencharakter der Untersuchung und Strahlenexposition.

Eingeschlossen wurden insgesamt 45 Patienten, davon 6 Frauen und 39 Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64.5 Jahre, mit einer Spannweite von 37 bis 78 Jahren. Die Patienten erhielten zwischen Januar 2010 und Februar 2014 aufgrund eines inoperablen HCCs eine TACE mit Wirkstoff-freisetzenden Partikeln (drug-eluting beads [DEB]). Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war die Erfüllung der restlichen Einschlusskriterien wie z.B. eine ausreichende Anzahl an entsprechenden radiologischen und klinischen Vor- und Nachuntersuchungen. Die Diagnose des HCC wurde anhand des Vorliegens eines ausreichend großen Tumors ($>1\text{cm}$) und dessen typischen Perfusionsverhalten gestellt[8].



Abbildung 3 CECT spätarterielle Phase, axiale Schichtführung, Abdomenfenster, Läsion mit arteriellem Hyperenhancement, hyperdens gegenüber dem umliegenden Leberparenchym

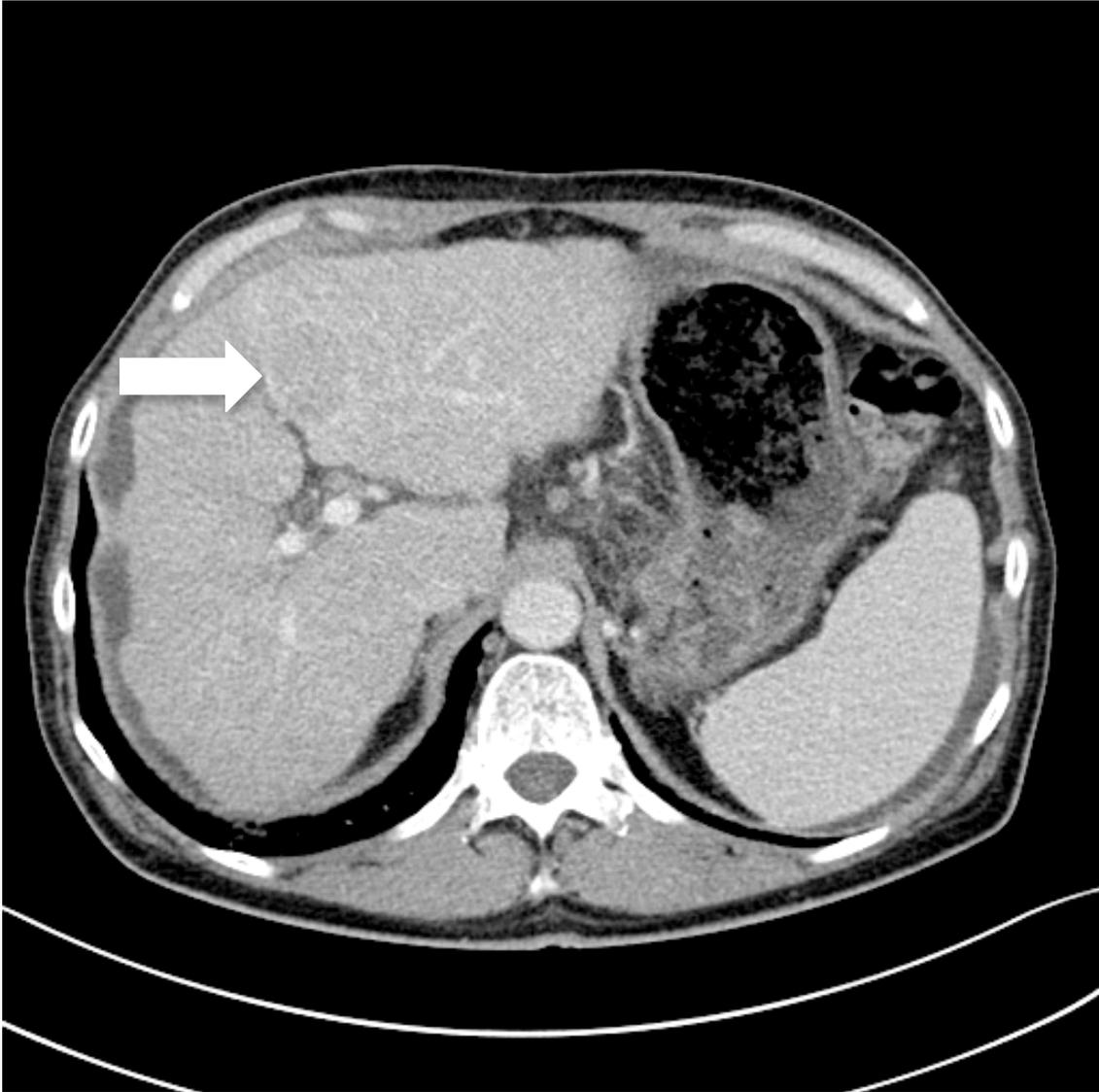


Abbildung 4 CECT portalvenöse Phase, axiale Schichtführung, Abdomenfenster, Leberläsion mit washout, hypodens gegenüber dem umliegenden Leberparenchym

Die zugrunde liegenden Lebererkrankungen waren: Infektion mit Hepatitis (HBV n = 3, HCV n = 11), chronischer Alkoholmissbrauch (n = 13), Hämochromatose (n = 1), Lebererkrankung gemischter Ursache (n = 8) und Lebererkrankung kryptogener Ursache (n = 9). Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer oder mehrerer Leberläsionen, welche die HCC-charakteristischen radiologischen Zeichen aufwiesen. Sie mussten für die TACE zugänglich und gemäß BCLC im intermediären Stadium sein. Ausschlusskriterien waren extrahepatische Metastasen, Sepsis, gastrointestinale

Blutung, Verschluss der Gallenwege (Serum bilirubin >0.3 mg/dl) oder Serum Kreatinin >2 mg/dl.

2.2. Therapieschema/ Chemoembolisation

Zur Vorbereitung der TACE wurde eine Angiographie der Leber- und Mesenterialgefäße durchgeführt, mit den Zielen die Anatomie der Lebergefäße darzustellen, arteriovenöse Shunts auszuschließen und die arterielle Gefäßversorgung des Tumors zu identifizieren. Die zuführenden Gefäße des Tumors wurden anschließend mittels Mikrokatheter (2.0-French Progreat α Terumo, Europe N.V, Leuven, Belgium) selektiv sondiert. Durch diesen wurden die Wirkstoff-beladenen Partikel dem Tumor direkt zugeführt. Jeder Patient erhielt 2ml der Wirkstoff-beladenen Partikel (Biocompatibles, Surrey, UK). Es wurden zwei verschiedene Partikelgrößen verabreicht. Der Durchmesser der kleinen Partikel (sb) betrug 100-300 μ m (n=17), der Durchmesser der großen Partikel (lb) betrug 300 bis 500 μ m (n=28). Eine Stunde vor der Intervention wurden die Partikel mit Epirubicin (Pfizer Service Company bvba, Zaventem, Belgium) beladen, die Dosis betrug 15-75mg Epirubicin/ml hydrierter Partikel. 13 Patienten wurden mit einer Epirubicindosis von \leq 25mg behandelt, 32 Patienten wurden mit einer Epirubicindosis >25mg behandelt. Vor der Applikation wurde die Suspension mit den beladenen Partikeln mit dem gleichen Volumen an nicht-ionischem Kontrastmittel gemischt. Die Menge des Chemoembolisatgemisches wurde nach Ermessen des behandelnden, erfahrenen, interventionell-tätigen Radiologen ausgewählt. Daraufhin wurde eine superselektive Angiographie des tumorversorgenden Gefäßes durchgeführt mit dem Ziel einer kompletten Blutstase des zuführenden Gefäßes.

2.3. VPCT-Bildgebungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden mittels eines 128-Zeilen Computertomographen (Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) durchgeführt und von einem onkologisch erfahrenen Radiologen befundet. Zunächst wurde ein natives Niedrigdosis CT (NECT) (40mAs, 100kV, Schichtdicke (SL) = 5.0mm, Kollimation 128*0.6mm, Röhrenrotationszeit = 0.5s, Pitch 0.6) des Abdomens durchgeführt, um die Leberpforte darzustellen. Anschließend wurde ein

Aufnahmefenster von 9,7cm in der Z-Achse festgelegt, das sich über dem betroffenen Leberanteil befindet. Anschließend wurde unter Anwendung eines adaptiven Spiralscans die VPCT der Leber durchgeführt. Folgende Einstellungen wurden zur Erhebung der Perfusionsparameter verwendet: Röhrenspannung = 80kV, Röhrenstromzeitprodukt = 100-120mAs (für Patienten \leq 70kg), Kollimation = 64x0.6mm mit fliegendem Fokus in der Z-Achse. Innerhalb der Messdauer von 40s wurden 26 CT-Scans der Leber durchgeführt. Während der gesamten VPCT sollten die Patienten flach weiteratmen. 7s nach Beginn der VPCT erfolgte die Kontrastmittelgabe über eine Doppel-Spritzenpumpe (Stellant, Medtron, Saarbrücken, Deutschland). Hierzu wurden zunächst 50ml des Kontrastmittels Ultravist 370 (Bayer Vital Leverkusen, Deutschland) über einen intravenösen Zugang bei einer Flussrate von 5ml/s injiziert, anschließend erfolgte eine Kochsalzspülung bei gleicher Flußrate. Aus den Rohdaten der VPCT erfolgte zur Perfusionsanalyse die Rekonstruktion der axialen Bildersequenz mit einer Schichtdicke von 3mm ohne Überschneidung. Zur Perfusionsanalyse wurde der weiche Weichteil-Kernel (B10f) verwendet. Zur weiteren Bearbeitung wurden alle Bilder auf einen externen Arbeitsplatz (Multi-Modality Workplace, Siemens) übertragen.

2.4. Bildauswertung und quantitative Beurteilung der Perfusion mittels VPCT

Alle Datensätze wurden zu speziell dafür vorgesehenen Arbeitsplätzen übertragen (Syngo MMWP, VE 36A, Siemens Healthcare). Anschließend wurde die quantitative Datenanalyse mithilfe einer handelsüblichen Software durchgeführt (Syngo Volume Perfusion CT Body (Siemens Healthcare)). Es folgte eine automatische Bewegungs- und Rauschkorrektur der Datensätze. Sogenannte regions of interest (ROI) wurden in der Aorta abdominalis, der Vena portae und in der Milz gesetzt, um die arterielle und portal-venöse Phase voneinander zu unterscheiden. Als Quantifizierungsmethode für Perfusionsparameter von HCC-Läsionen wurden sogenannte volume-of-interest (VOI) eingesetzt. Zu allen 3 Messzeitpunkten wurde eine dreidimensionale VOI für die gesamte Läsion und eine weitere nur für den maximal perfundierten Anteil plaziert.

Im Tumor wurden folgende quantitative Perfusionsparameter analysiert:

Blutfluss [BF (100ml/100g Gewebe/min)],

Blutvolumen [BV (100ml/100g Gewebe)] und
Gefäßpermeabilität [k^{trans} (100ml/100g Gewebe/min)].

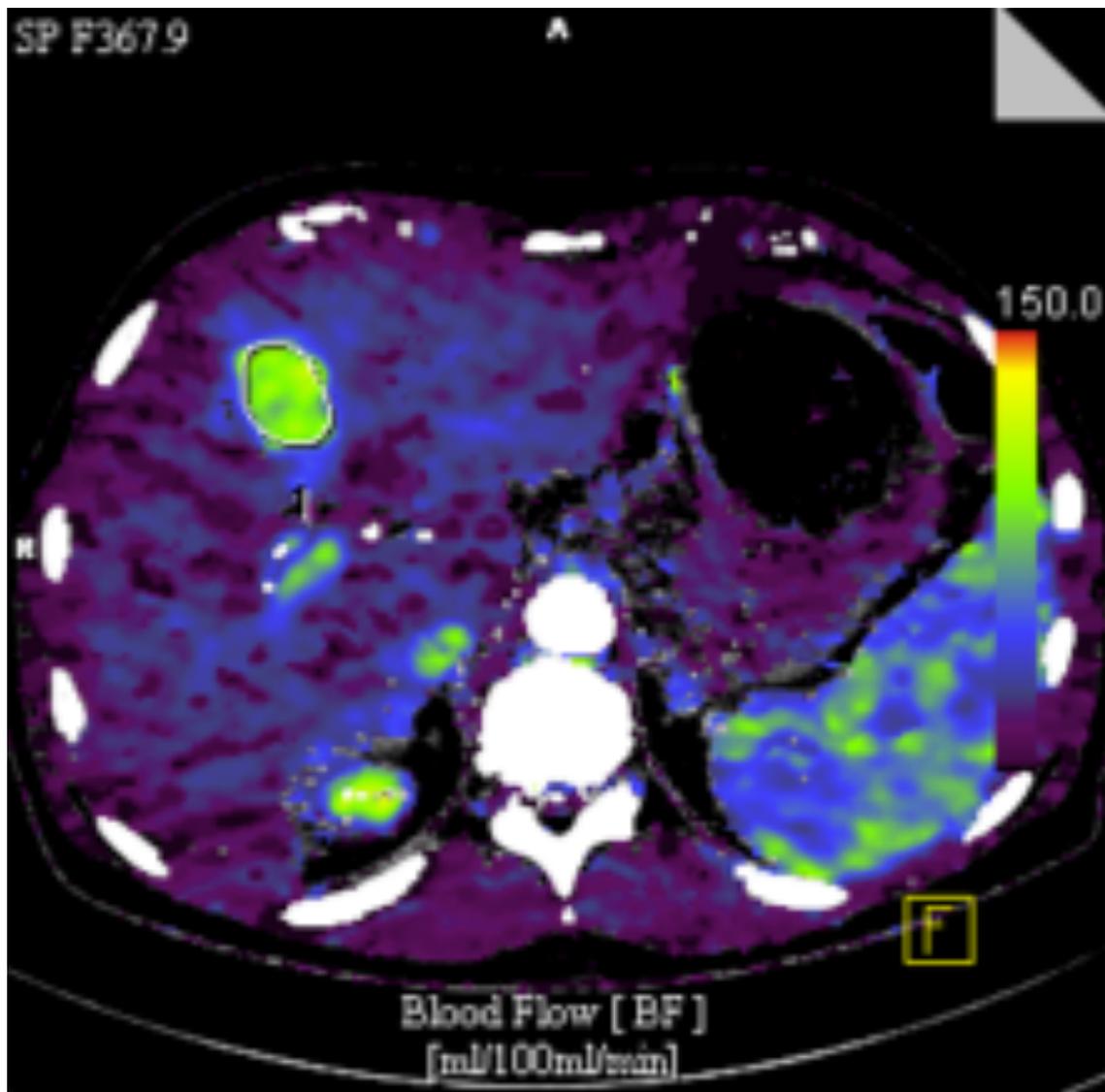


Abbildung 5 BF vor TACE (Beispielbild)

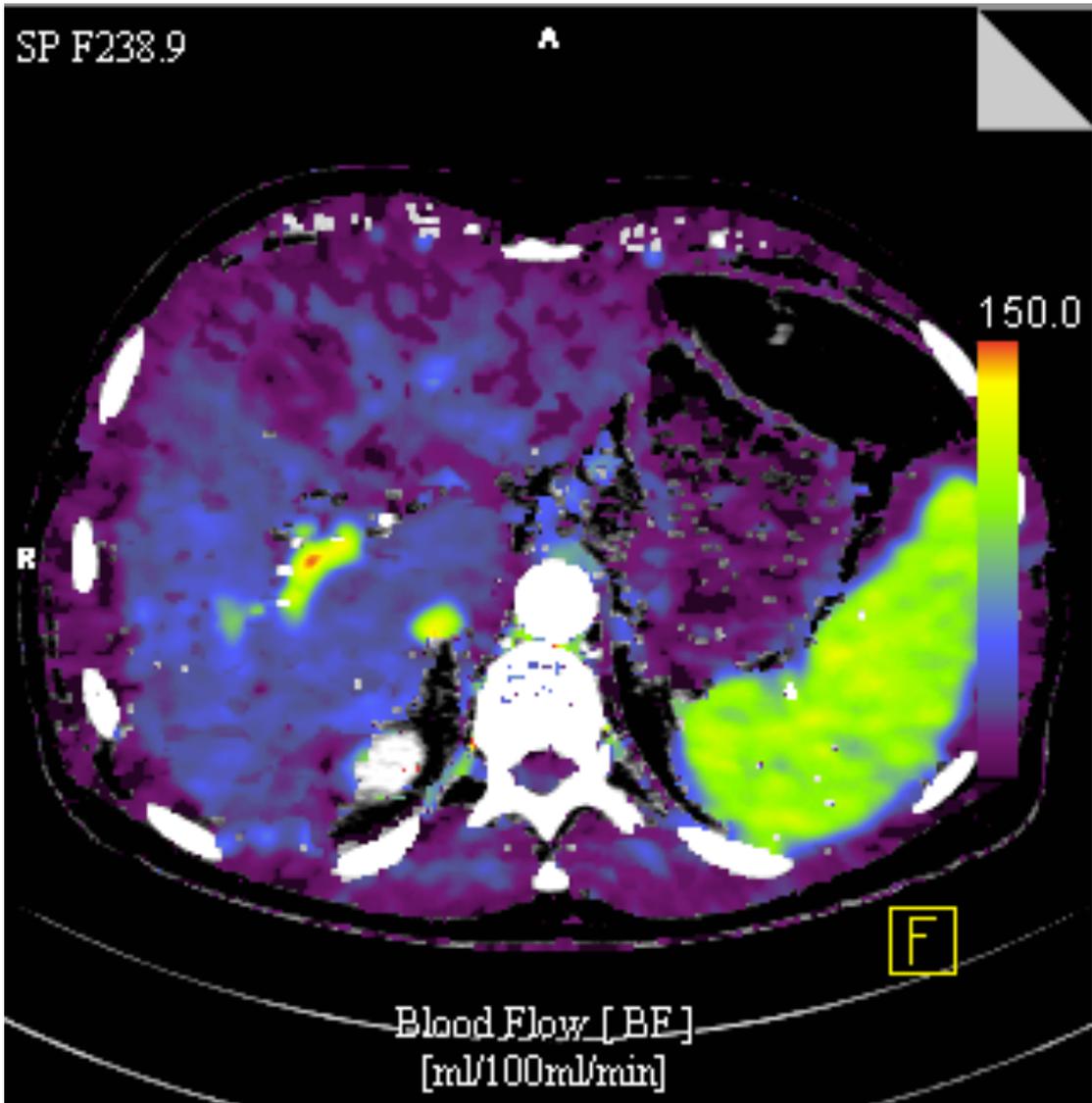


Abbildung 6 BF nach TACE (Beispielbild)

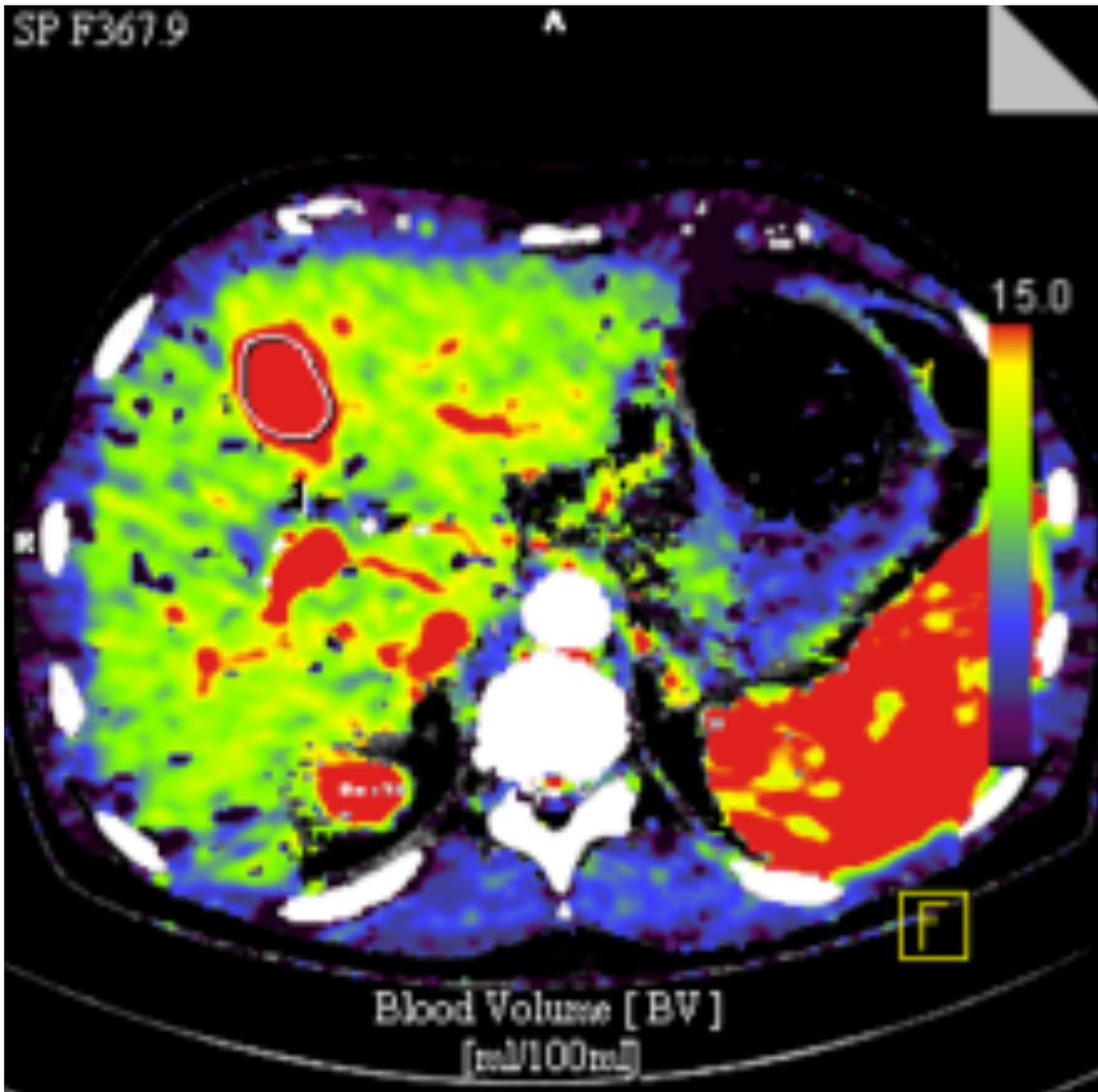


Abbildung 7 BV vor TACE (Beispielbild)

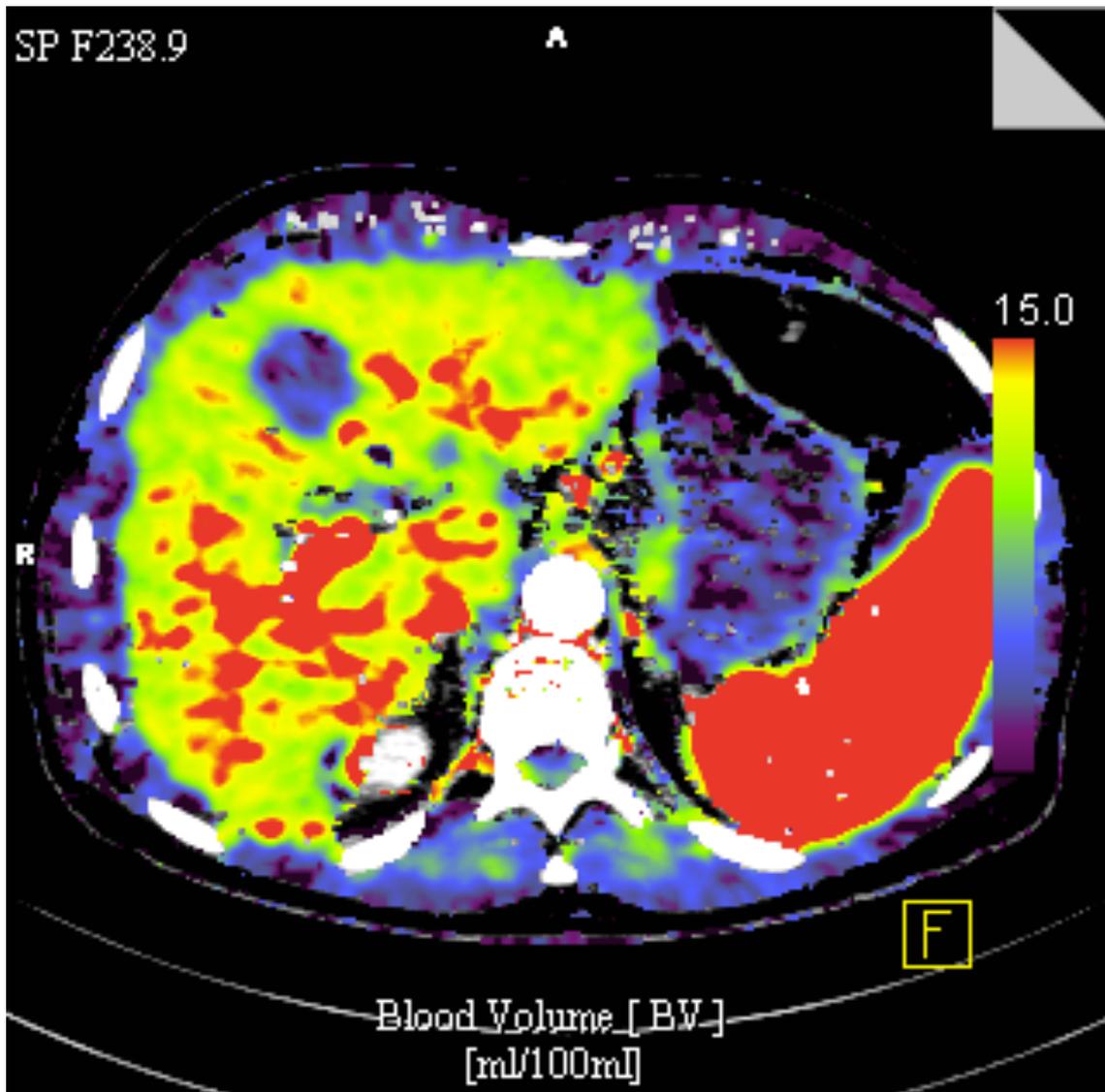


Abbildung 8 BV nach TACE (Beispielbild)



Abbildung 9 MIP vor TACE (Beispielbild)

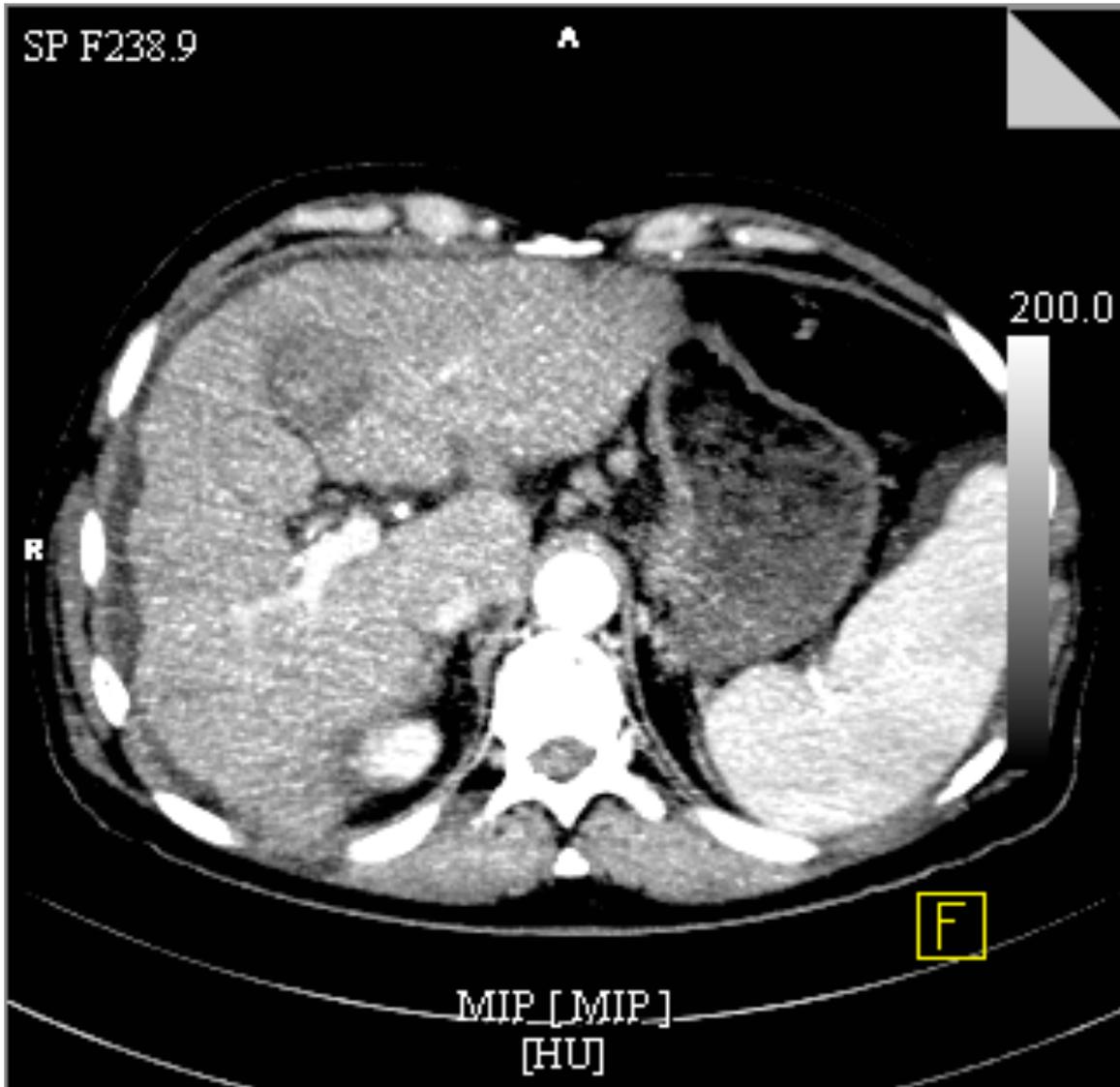


Abbildung 10 MIP nach TACE (Beispielbild)

Die Berechnung dieser Parameter erfolgte in dieser Studie anhand der Dekonvolutionsmethode.

Zur Evaluation der Perfusion des Leberparenchyms wurden zwei ROIs gesetzt. Eine im gleichen Lappen wie die embolisierte Läsion, jedoch mehr als 3cm davon entfernt. Eine zweite wurde im kontralateralen Leberlappen gesetzt. Die quantitativen Perfusionsparameter arterial liver perfusion (ALP), portal venous perfusion (PVP) und hepatic perfusion index (HPI) wurden an diesen beiden Stellen und im Tumor gemessen. Die Berechnung von ALP, PVP und HPI erfolgte anhand der Kompartimentanalyse.

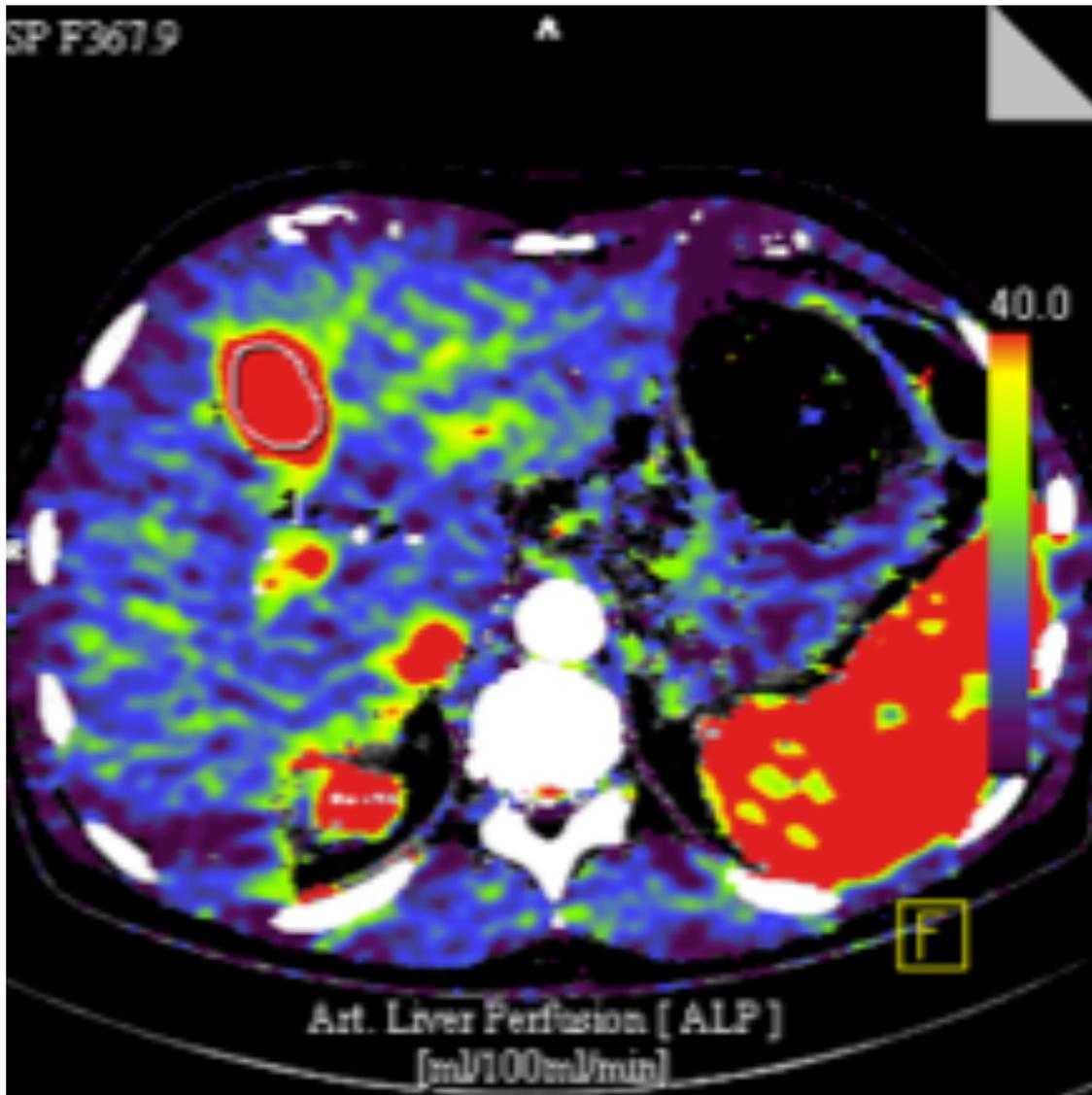


Abbildung 11 ALP vor TACE (Beispielbild)

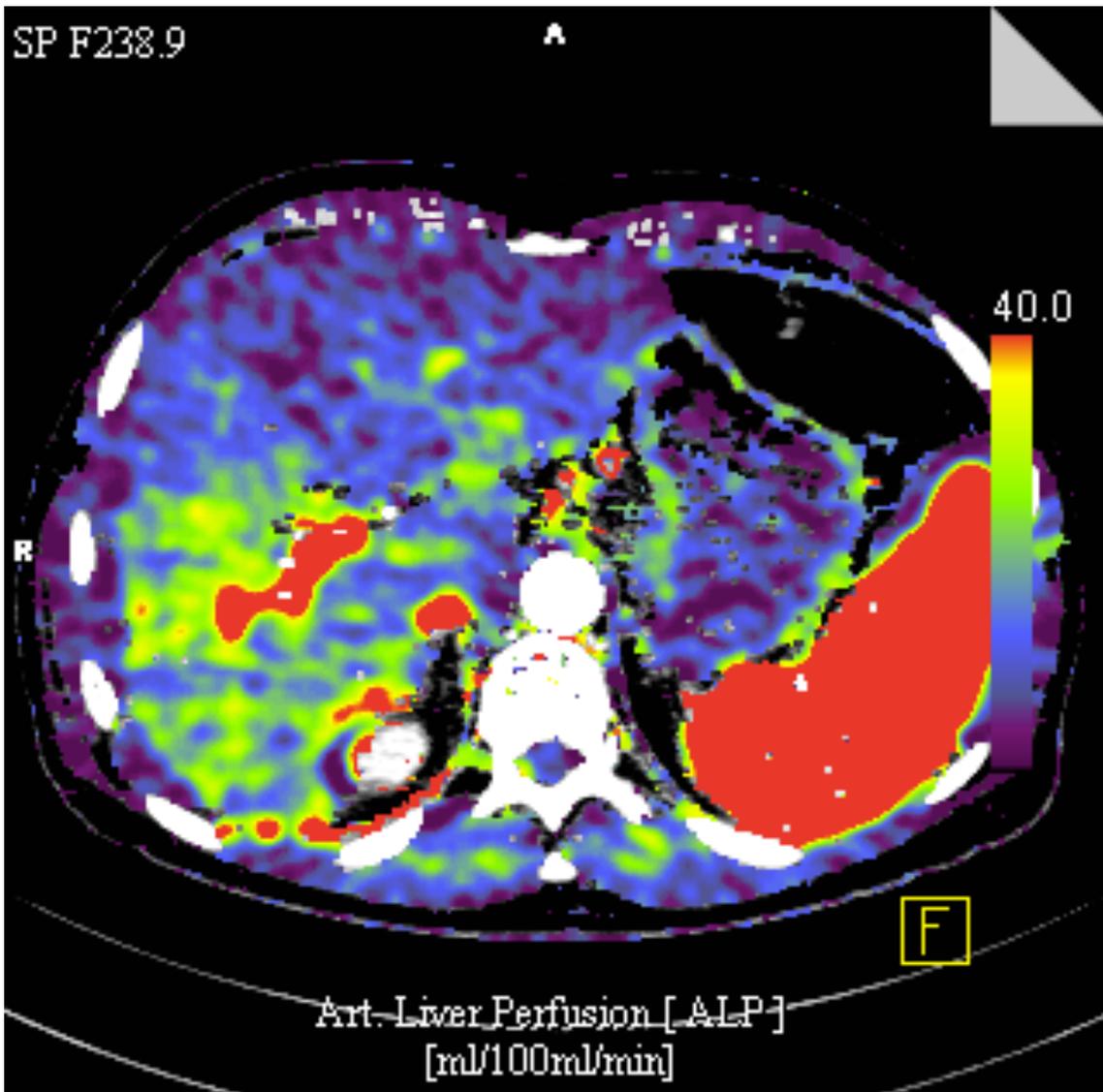


Abbildung 12 ALP nach TACE (Beispielbild)

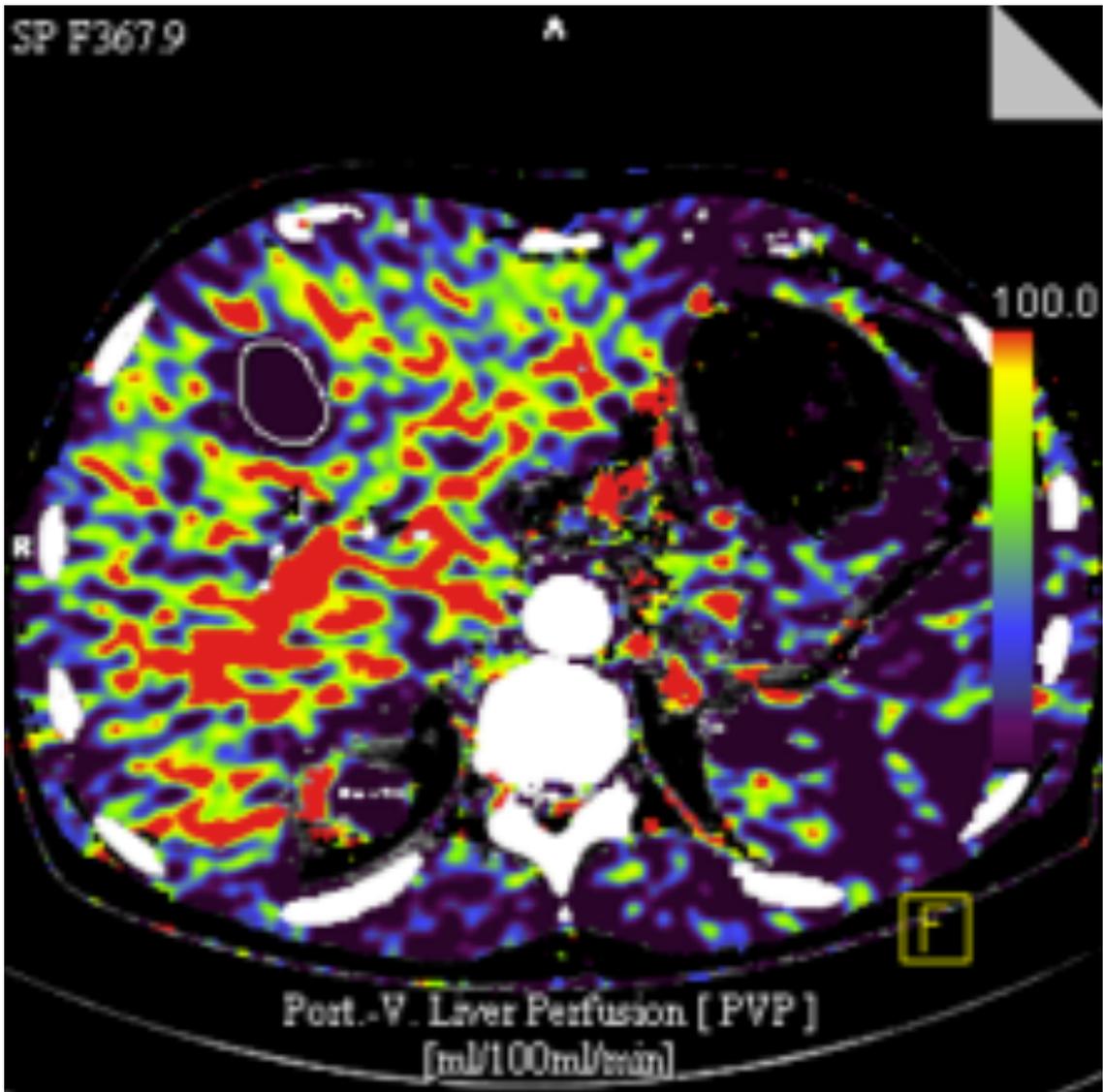


Abbildung 13 PVP vor TACE (Beispielbild)

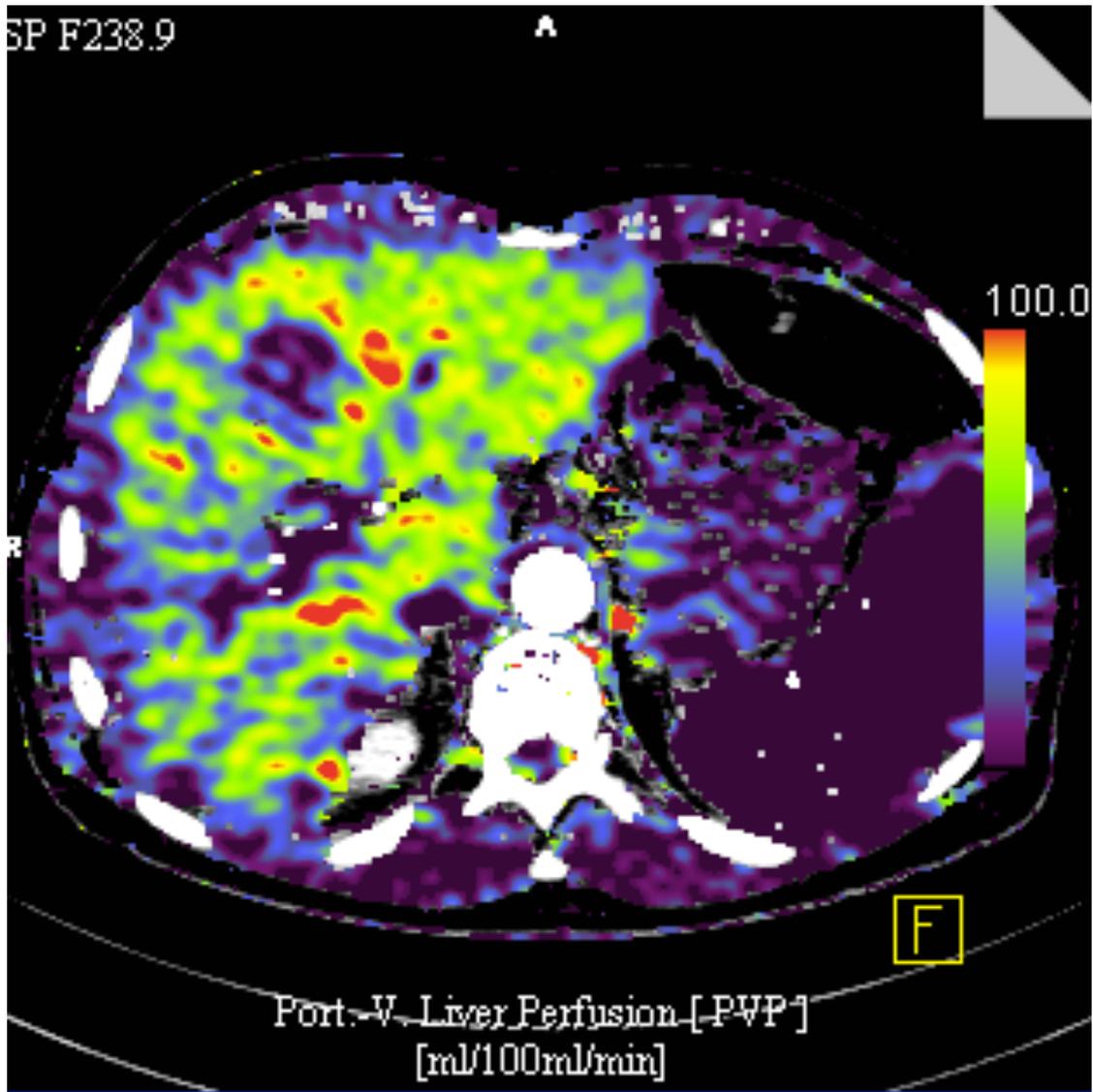


Abbildung 14 PVP nach TACE (Beispielbild)

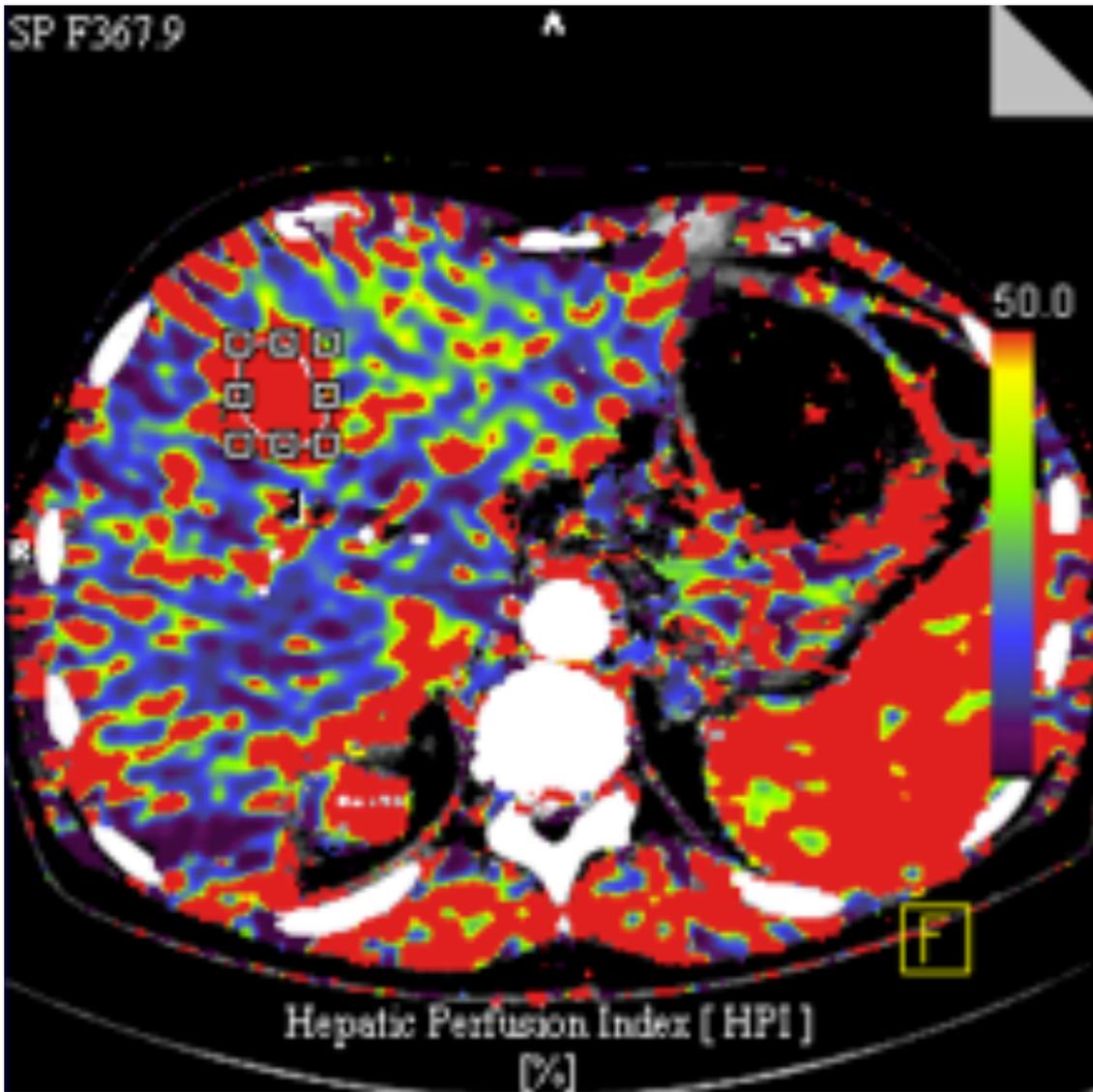


Abbildung 15 HPI vor TACE (Beispielbild)

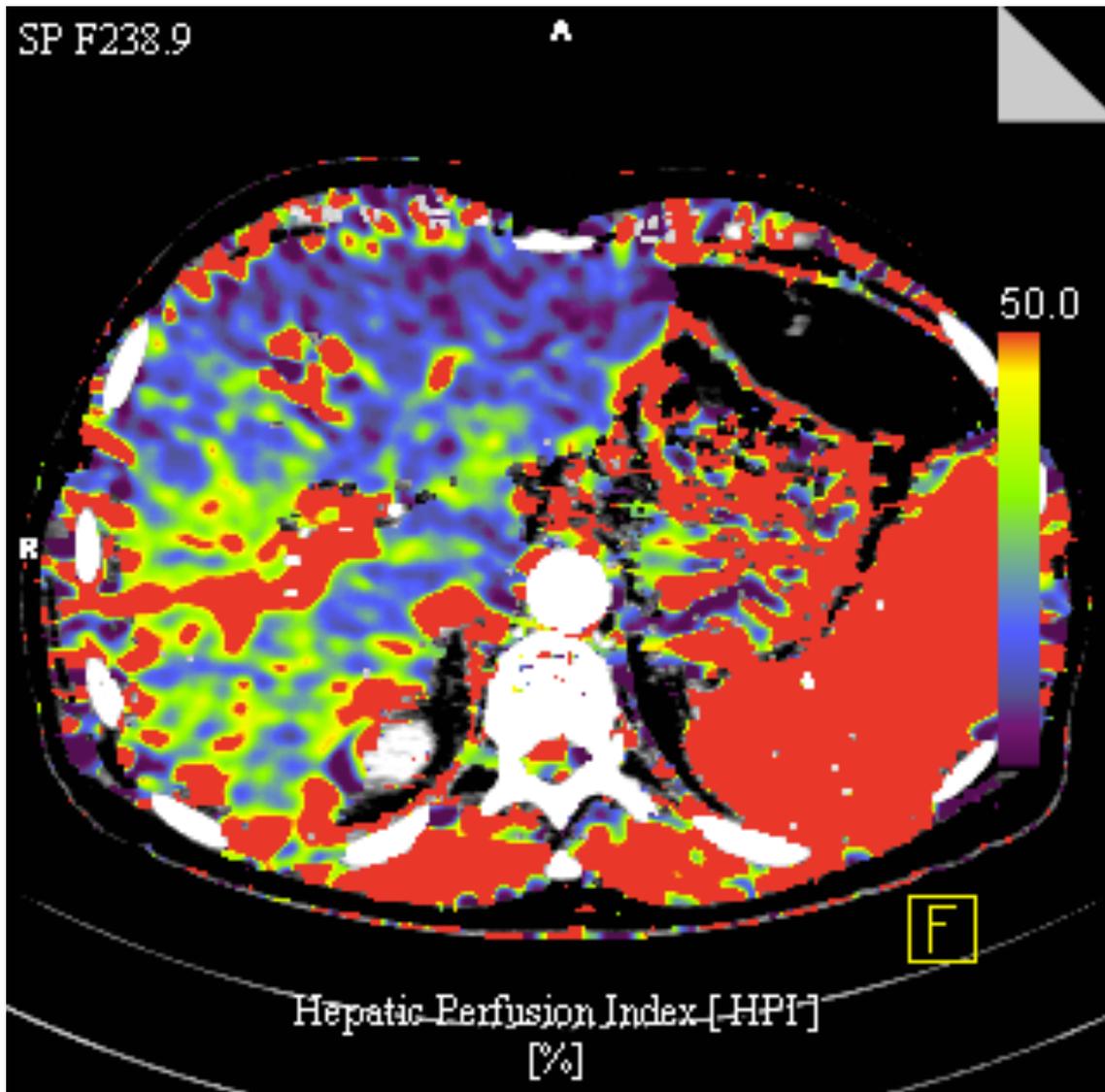


Abbildung 16 HPI nach TACE (Beispielbild)

Die Maximum Slope Methode wurde zweimal auf die Zeit-Dichte-Kurve der Leber angewandt. Der Zeitpunkt der maximalen Anreicherung des Kontrastmittels in der Milz dient der Unterscheidung zwischen arterieller und portal-venöser Phase. Die zugrundeliegende These geht davon aus, dass die arterielle Durchblutung von Milz und Leber simultan stattfindet.

ALP wurde ermittelt indem die maximale Steigung der Zeit-Dichte-Kurve der Leber vor dem Zeitpunkt der maximalen Anreicherung in der Milz durch die maximale Anreicherung in der Aorta geteilt wurde. Die Berechnung von PVP erfolgte, indem die maximale Steigung der Zeit-Dichte-Kurve der Leber nach dem Zeitpunkt der

maximalen Anreicherung in der Milz durch die maximale Anreicherung in der V. portae geteilt wurde. Diese beiden Werte wurden dann genutzt um den HPI zu ermitteln.

In Formeln:

ALP = max. Steigung (arterielle Phase) / max. Anreicherung in der Aorta

PVP = max. Steigung (portal-venöse Phase) / max. Anreicherung in der V. portae

HPI = ALP / (ALP + PVP) * 100%

Nach der TACE zum Zeitpunkt der FU₁-Untersuchung wurden je nach Therapieansprechen verschiedene Response-Kategorien klassifiziert: complete response [CR] (keine messbare residuelle Tumorperfusion), partial response [PR] (inkomplette Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen) und no response [NR] (unveränderte Tumorperfusion).

Lag bei einem Patienten eine inkomplette Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen (PR) vor, galt der HPI der nicht embolisierten Tumoranteile als Maßstab der tumortypischen arteriellen Gefäßversorgung.

Die Kategorien zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden dann noch einmal in Responder (CR) und non-responder (PR and NR) unterteilt und konnten auf diese Weise anschließend mit den Ergebnissen der FU₂-Untersuchung verglichen werden.

Die Werte ALP, PVP und HPI des tumorfreien Leberparenchyms wurden zum Zeitpunkt der FU₁-Untersuchung und zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung mit den Werten der Baseline-Untersuchung verglichen, um mögliche Nebenwirkungen der TACE auf das tumorfreie Leberparenchym zu beurteilen.

2.5. Statistische Auswertung

Initial wurde die Verringerung der Tumorgröße, bzw. die Verringerung der vitalen Tumoranteile anhand von RECIST und mRECIST beurteilt. Von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung erfolgte die Beurteilung mittels mRECIST. Die Werte werden als Mittelwerte mit ihrer Spannweite angegeben.

2.5.1. Perfusionsparameter (Tumorprogramm)

Die Erfassung der Perfusionsparameter mit dem Tumorprogramm wurde jeweils für den gesamten Tumor und für den maximalperfundierten Anteil des Tumors durchgeführt. Nachfolgend werden die Messungen für den gesamten Tumor als average (avg) und für den maximalperfundierten Anteil als maximum (max) bezeichnet. Es wurden die Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} zu allen drei Zeitpunkten, also jeweils zur Baseline-Untersuchung, zur FU₁-Untersuchung und zur FU₂-Untersuchung erhoben.

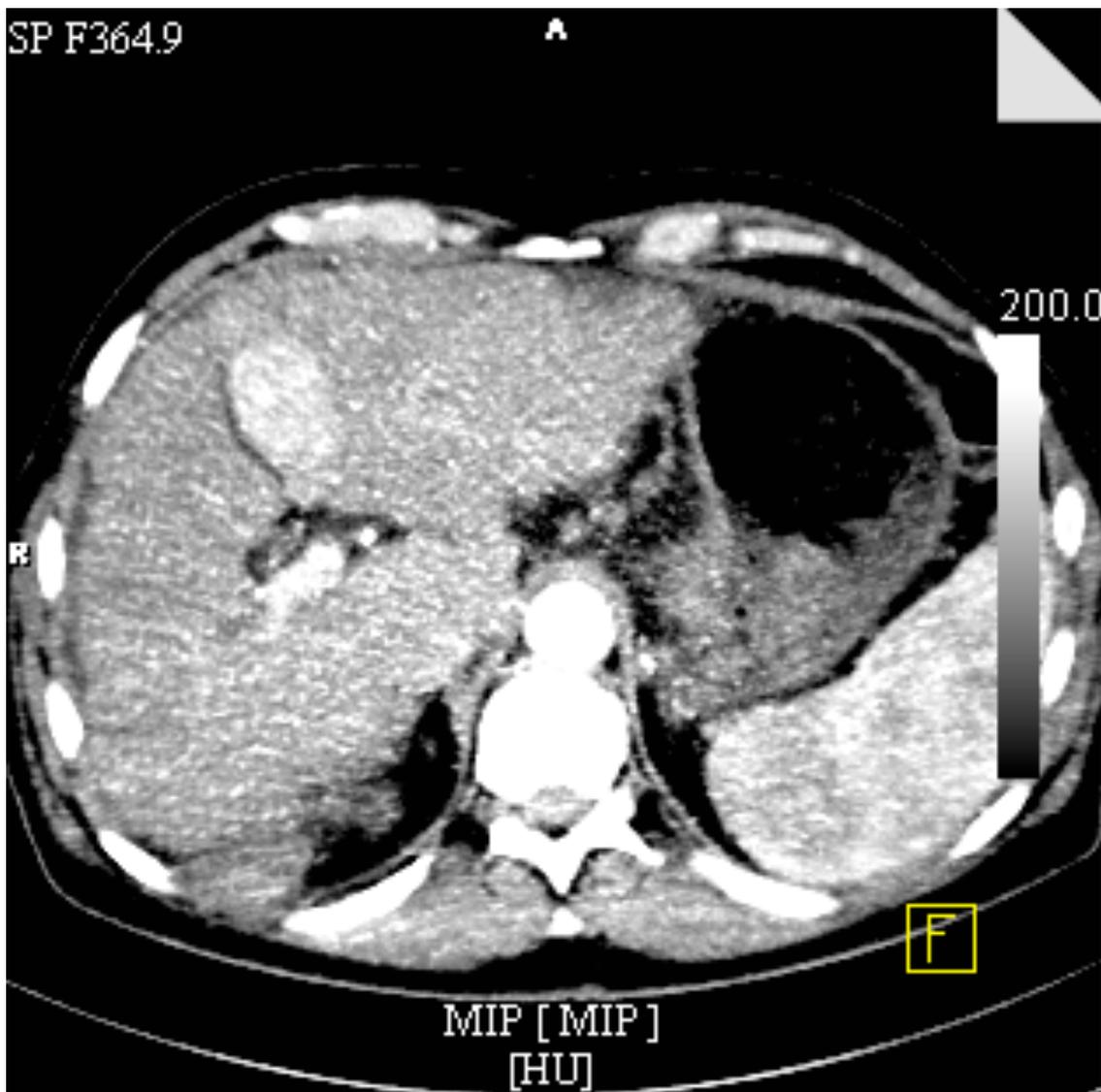


Abbildung 17 (a) - (g) MIP und jeweils BF, BV und k^{trans} vor TACE (A) und (P)

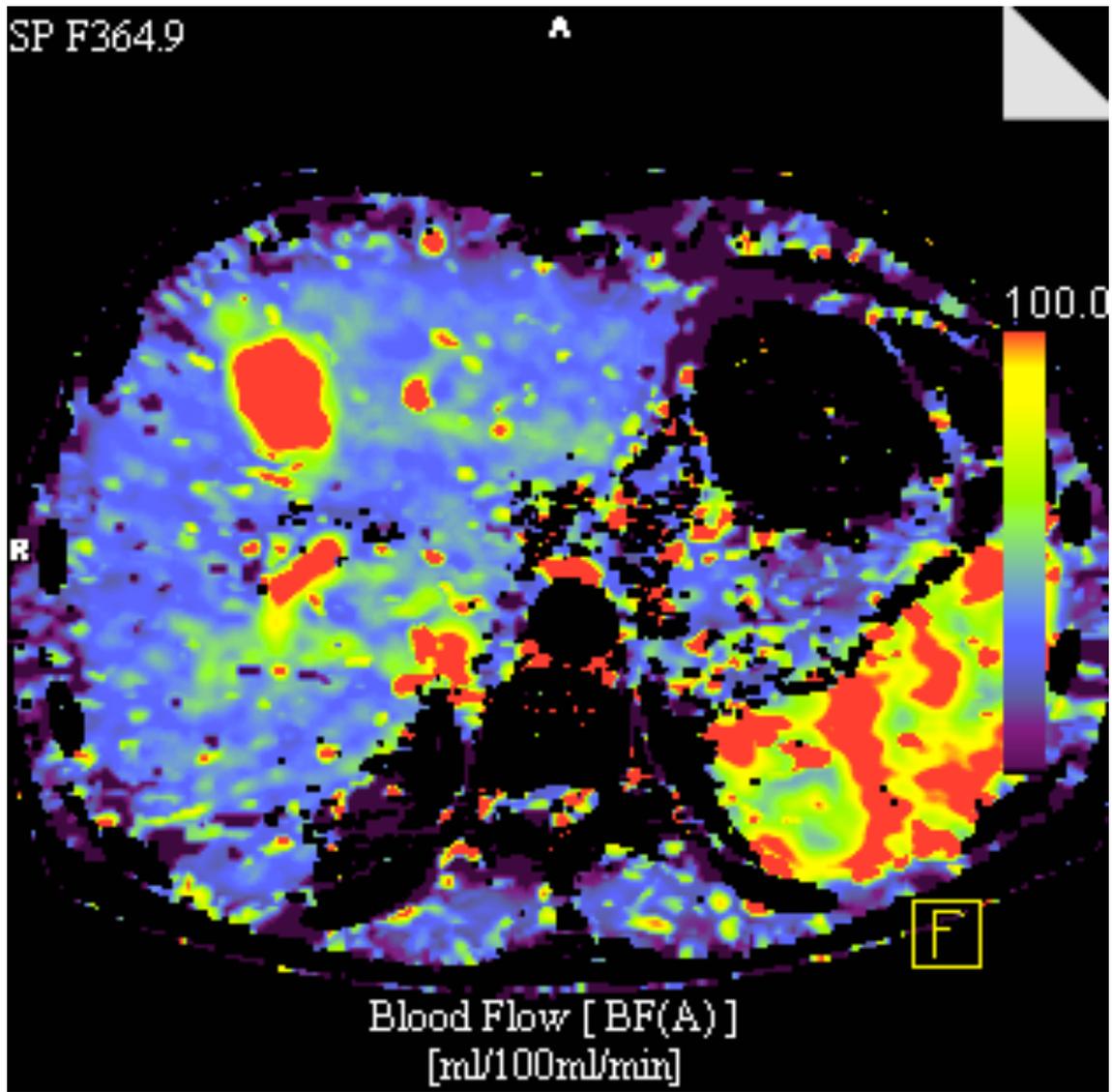


Abbildung 17 (b)

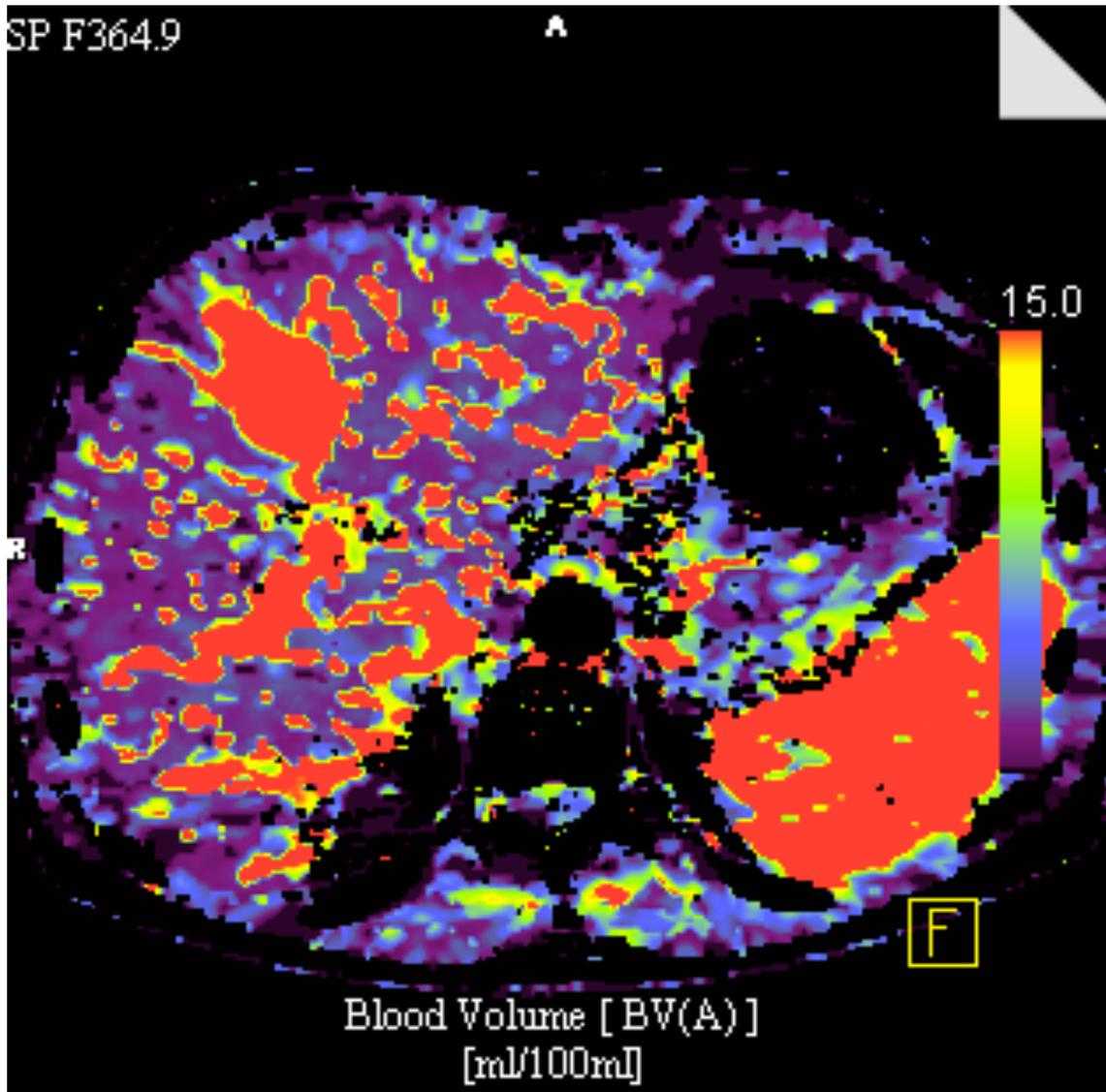


Abbildung 17 (c)

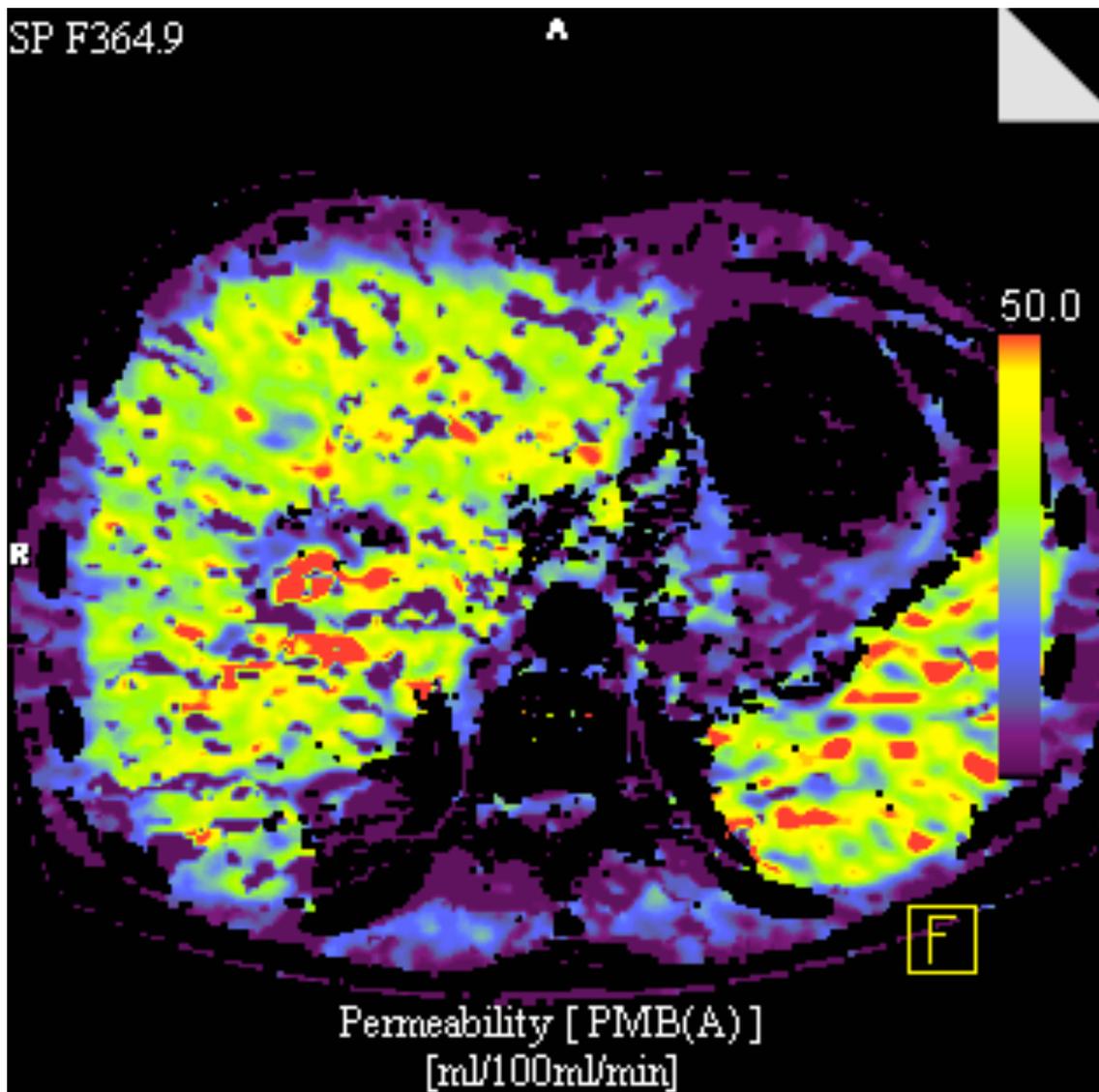


Abbildung 17 (d)

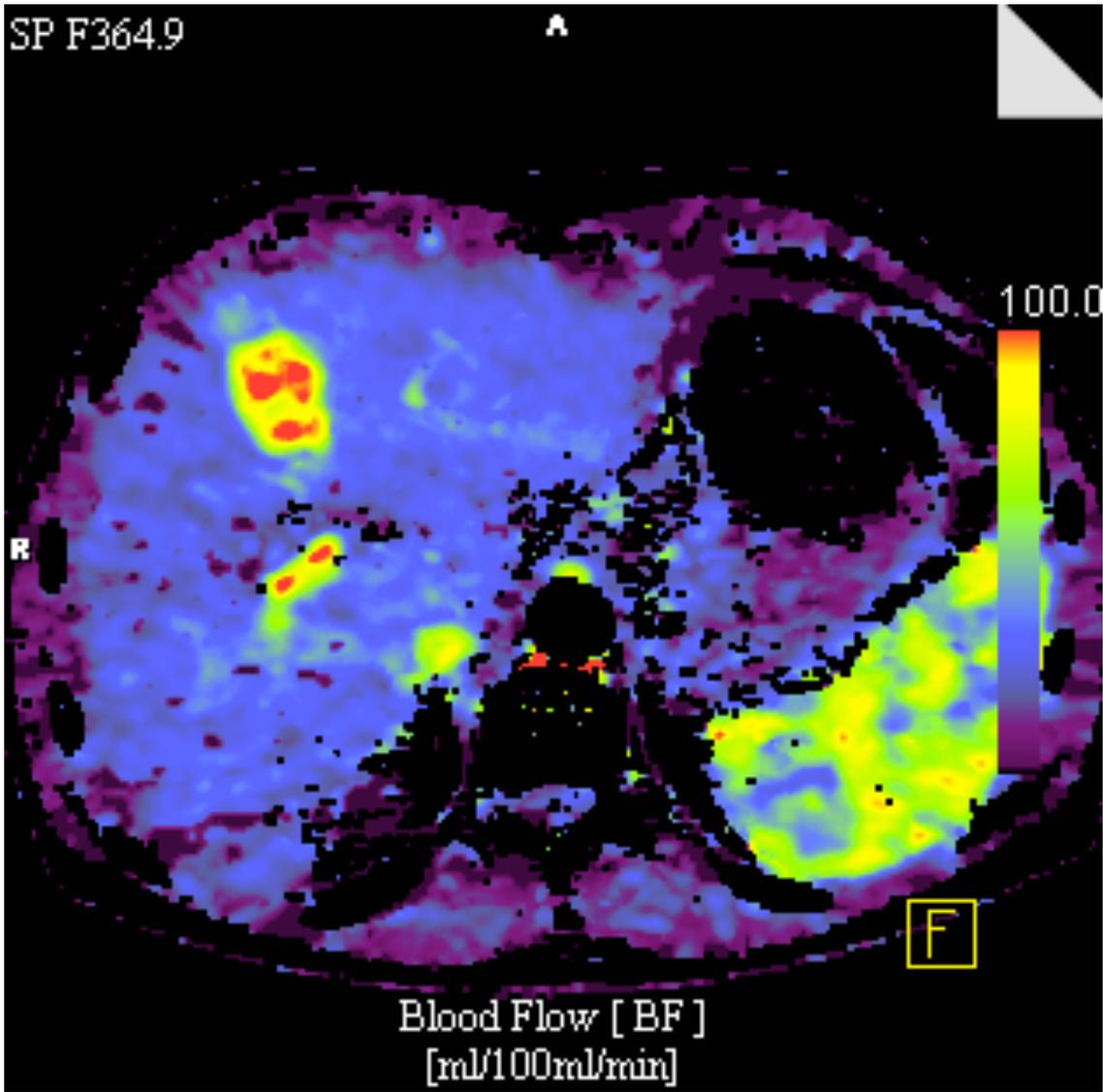


Abbildung 17 (e)

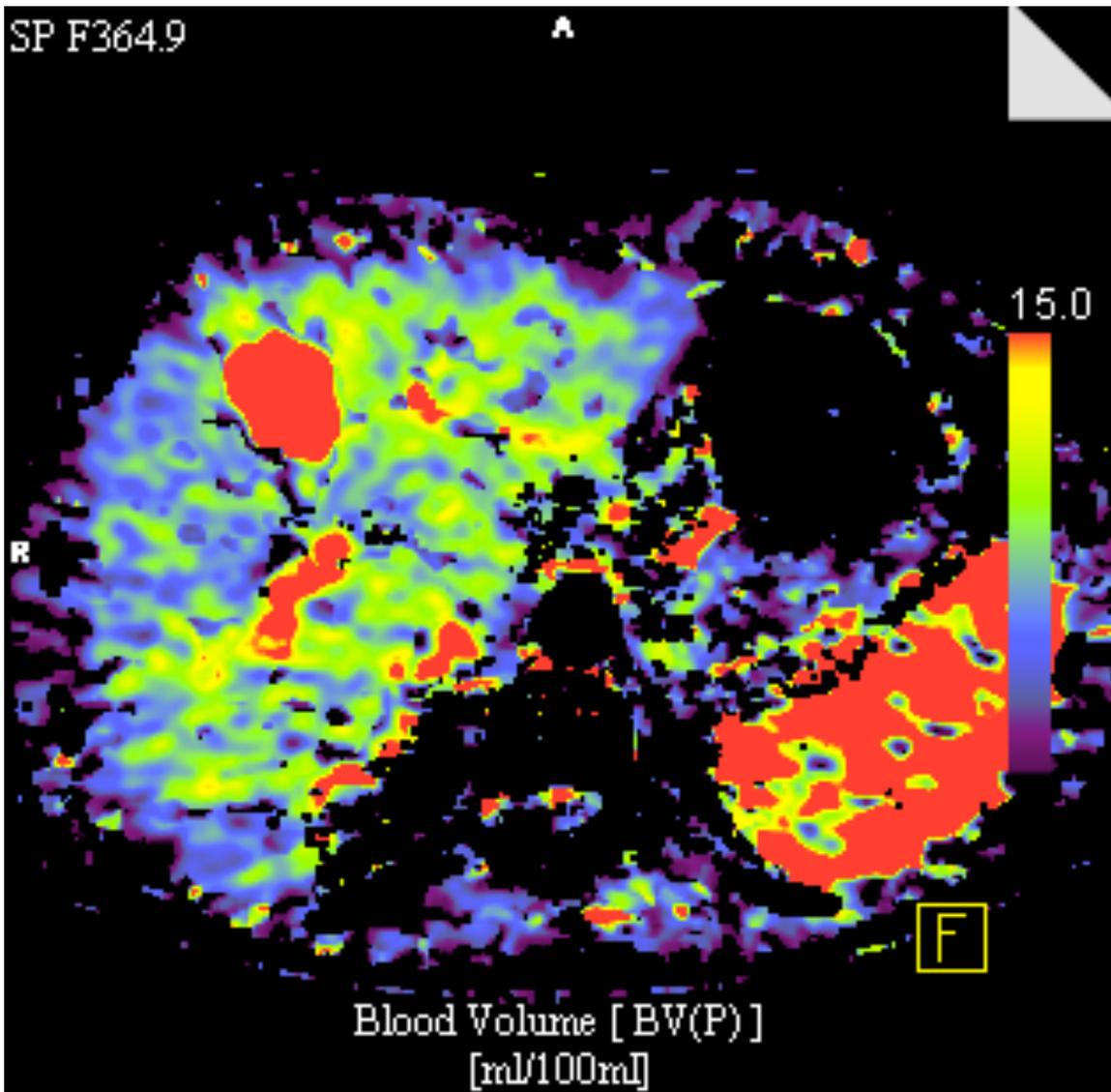


Abbildung 17 (f)

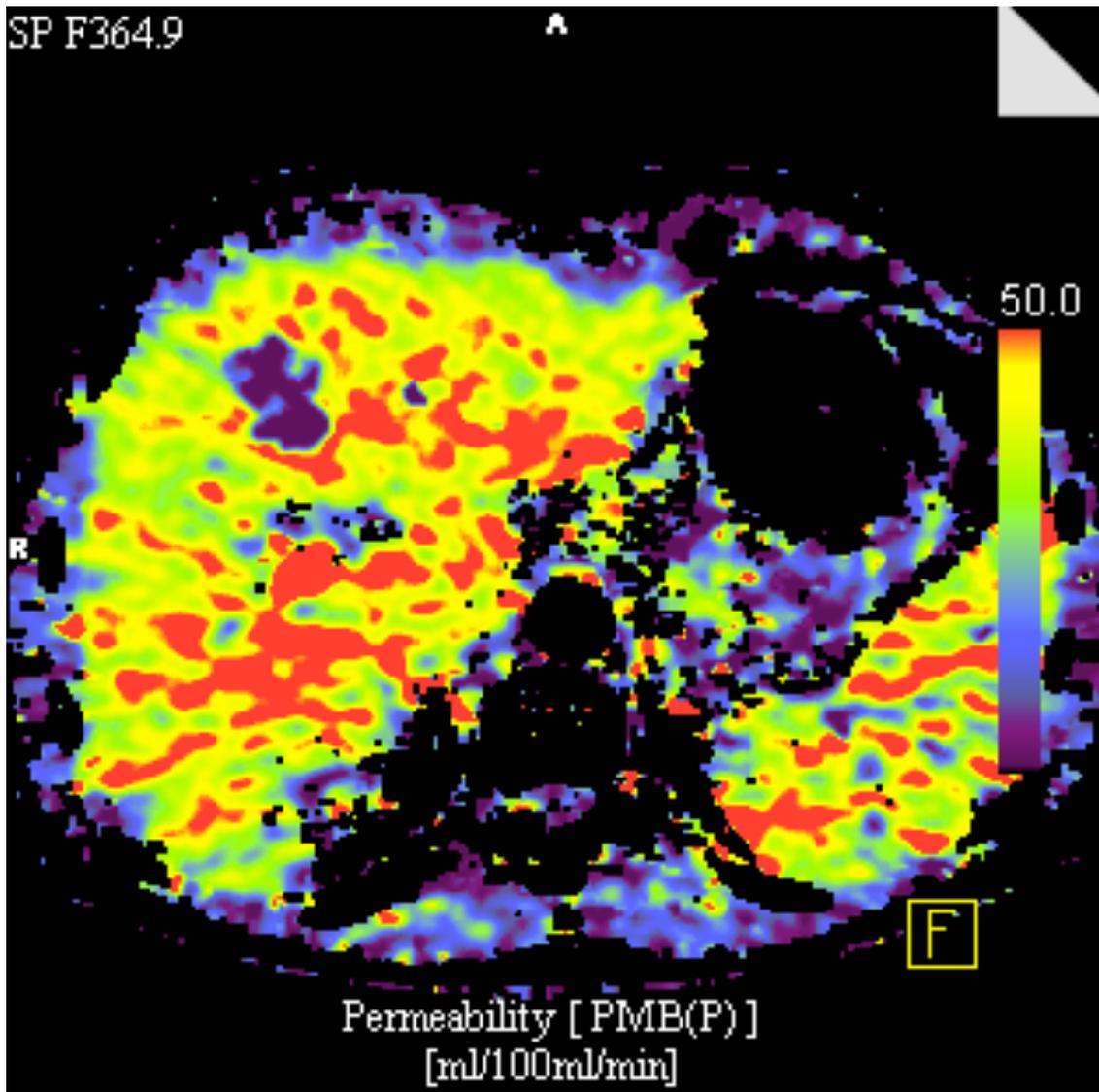


Abbildung 17 (g)

Aus diesen Einzeldaten wurde eine Übersichtsstatistik erstellt, die die Werte als Median und Spannweite zusammenfasst.

Zusätzlich dazu wurden Übersichtsstatistiken erstellt die Median und Spannweite der erhobenen Perfusionsparameter getrennt nach Partikelgröße (100-300 μ m vs. 300-500 μ m) und getrennt nach Epirubicindosis (≤ 25 vs. >25) darstellen. Weiterhin wurden Korrelationen für die einzelnen Perfusionsparameter und den initialen Tumordurchmesser berechnet.

Um Prädiktionswerte für die postinterventionelle VPCT (FU₁) in Hinsicht auf das mittelfristige Tumorverhalten (FU₂) berechnen zu können, wurden die drei Responsekategorien (CR, PR und NR) in zwei Kategorien zusammengefasst. Die

Kategorie CR wurde beibehalten, PR und NR wurden als Kategorie mit residueller, messbarer Tumorperfusion zusammengefasst. Zusätzlich zu den Prädiktionswerten wurden die korrespondierenden Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Auch für die Berechnung von Prädiktionswerten der erwarteten Verringerung von BF, BV und k^{trans} von der FU₁-Untersuchung zur FU₂-Untersuchung wurden zwei neue Kategorien benannt. Die neue Kategorie 1 umfasst die Werte, die sich erfreulicherweise zwischen diesen beiden Untersuchungen auf oder gar unter den Durchschnittswert verringert haben. Die neue Kategorie 2 setzt sich aus den Werten zusammen, die sich von der FU₁-Untersuchung zur FU₂-Untersuchung leider nicht bis auf den Durchschnittswert verringert haben. Dementsprechend gehen CR und PR in die neue Kategorie 1 ein, während SD und PD in die neue Kategorie 2 eingehen. Die positiv und negativ prädiktiven Werte werden aufgeführt. Für die Signifikanz wurde mittels t-Test der Unterschied zwischen avg und max Messung der Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} zwischen der Baseline-Untersuchung und der FU₁-Untersuchung beurteilt. Ebenso wurde die Abhängigkeit von Partikelgröße und/oder Dosis beurteilt.

2.5.2. Perfusionsparameter (Leberprogramm)

Die Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI wurden an drei verschiedenen Messpunkten erhoben. Im Tumor (T), ipsilateral zum Tumor (L₁) und kontralateral zum Tumor (L₂). Mit den Werten wurde eine Übersichtsstatistik erstellt. Die Werte wurden als Median und Spannweite und zu allen drei Messzeitpunkten angegeben.

Zusätzlich wurden hier ebenfalls Übersichtsstatistiken für die unterschiedlichen Partikelgrößen und Epirubicindosen erstellt.

Um die Veränderungen von ALP, PVP und HPI an allen drei Lokalisationen zwischen der Baseline-Untersuchung und der FU₁-Untersuchung sowie zwischen der FU₁-Untersuchung und FU₂-Untersuchung bezüglich ihrer Signifikanz zu beurteilen, wurde ein Zweistichproben-t-Test durchgeführt. Außerdem wurde auf gleiche Weise getestet, ob diese Veränderungen in Abhängigkeit zu Partikelgröße oder Epirubicindosis stehen.

Die Berechnungen wurden mithilfe von Matlab R2013b (MathWorks, Natick, United States) durchgeführt. Ein p-Wert <0.5 wird als signifikant, ein p-Wert <0.001 als hoch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst insgesamt 45 Patienten. Die Bestimmung der Perfusionsparameter erfolgte zum einen mithilfe des Tumorprogramms im Tumor selbst und zum anderen mithilfe des Leberprogramms zusätzlich im Leberparenchym. Ein Patient wurde aufgrund einer Hemihepatektomie von dem Teil der Studie ausgeschlossen, der sich mithilfe des Leberprogramms mit der Messung der Perfusionsparameter des Leberparenchyms befasst. Es wurden 45 Patienten mithilfe des Tumorprogramms und 44/45 Patienten mithilfe des Leberprogramms untersucht. Die Perfusionsuntersuchungen wurden mittels dem vorbeschriebenen Leberauswerteprogramm zu drei Zeitpunkten vor und nach der Intervention analysiert. Der mediane Zeitabstand zwischen erster VPCT (Baseline-Untersuchung) und TACE betrug 1 Tag (Spannweite, 0 bis 4 Tage); der mediane Zeitabstand zwischen TACE und zweiter VPCT (FU₁-Untersuchung) betrug immer einen Tag. Der mediane Zeitabstand zwischen FU₁-Untersuchung und FU₂-Untersuchung (drittes VPCT) betrug 81 Tage (Spannweite, 28 bis 161 Tage). Die durchschnittliche effektive Dosis, der die Patienten ausgesetzt waren, betrug 7.5mSv.

Initial sowie bei der FU₁-Untersuchung und der FU₂-Untersuchung wurde eine Beurteilung der Tumoren anhand der RECIST und mRECIST Kriterien durchgeführt. Gemäß RECIST betrug die durchschnittliche Tumorgöße (längster Durchmesser) der Zielläsion initial 3.8cm (Spannweite, 1- 8.6cm), wobei der mittlere Durchmesser der angereicherten Tumoranteile gemäß mRECIST 1.8cm (Spannweite, 0.5-6.0cm) betrug. Von der Baseline-Untersuchung bis zur FU₁-Untersuchung verringerte sich der Anteil der vitalen Tumoranteile gemäß mRECIST um durchschnittlich 1,03cm (Spannweite, - 4,7 -0cm). Mittels VPCT konnte bei allen Patienten eine signifikante Verringerung ($p < 0.001$) von vitalem Tumorgewebe zwischen Baseline-Untersuchung und FU₁-Untersuchung festgestellt werden.

3.1. Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} des Tumors

3.1.1. Verhalten von BF, BV und k^{trans}

Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Gefäßpermeabilität (k^{trans}) nahmen im gesamten Tumor von der Baseline-Untersuchung bis zur FU₁-Untersuchung ab. Dieser Effekt war in den jeweiligen maximal perfundierten Anteilen der Läsionen hoch signifikant für den Blutfluss (BF), für die Gefäßpermeabilität (k^{trans}) und für das Blutvolumen (BV) ($p < 0.001$). Im gesamten Tumor nahmen Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Gefäßpermeabilität (k^{trans}) ($p < 0.05$) signifikant ab. Im weiteren Verlauf nahmen von der FU₁-Untersuchung bis zur FU₂-Untersuchung im gesamten Tumor Blutfluss und Gefäßpermeabilität wieder zu. Im maximal perfundierten Anteil des Tumors war sogar für alle drei Perfusionsparameter (BF, BV und k^{trans}) eine Zunahme zu verzeichnen. Lediglich das Blutvolumen (BV) nahm im gesamten Tumor weiter ab. Das Verhalten der Perfusionsparameter im Einzelnen ist in Tabelle 2 für den gesamten Tumor (avg) und in Tabelle 3 für den maximal perfundierten Anteil (max) aufgeführt.

Tabelle 2 BF, BV, k^{trans} (avg)

Average	Baseline	FU ₁	FU ₂	p-Wert (Baseline-FU ₁)
BF	58.44 (21.92-115.54)	39.41 (14.41-197.63)	41.03 (23.46-180.58)	<0.05
BV	10.68 (3-28.87)	8.07 (1.86-20.8)	6.97 (3.15-21.57)	<0.05
k^{trans}	20.98 (9.66-37.01)	15.15 (2.49-50.75)	15.4 (8.25-71.12)	<0.05

Tabelle 3 BF, BV, k^{trans} (max)

max	Baseline	FU ₁	FU ₂	p-Wert (Baseline-FU ₁)
BF	68.54 (29.8-220.08)	38 (10.73)	51.79 (15.98-295.49)	<0.001
BV	14.99 (1.5-33)	7.17 (0.92-31.27)	9.37 (1.11-90.76)	<0.001
k^{trans}	29.05 (0.58-50.92)	14.42 (0-63.8)	20.46 (2.83-62.14)	<0.001

3.1.2. Verhalten von BF, BV und k^{trans} in Bezug auf Partikelgröße und Epirubicindosis

Die Abnahme von Blutfluss, Blutvolumen und Gefäßpermeabilität war von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung an beiden Lokalisationen unabhängig von der Partikelgröße ($p > 0.05$), ebenso wie von der Epirubicindosis ($p > 0.05$). Das Verhalten der Perfusionsparameter bei der Baseline-Untersuchung und bei der FU₁-Untersuchung ist in Abhängigkeit der Partikelgröße und Epirubicindosis in den Tabellen 4-7 aufgeführt.

Tabelle 4 BF, BV, k^{trans} (avg) in Bezug auf Partikelgröße

average	Baseline	FU ₁
BF (sb)	51.83 (32.65-84.12)	35.9 (14.41-100.62)
BF (lb)	59.56 (21.92-115.54)	42.52 (23.47-197.63)
BV (sb)	9.07 (5.38-19.49)	5.49 (1.86-18.65)
BV (lb)	11.22 (3-28.87)	9.54 (3.3-20.8)
k^{trans} (sb)	18.46 (9.66-37.01)	14.94 (2.49-38.74)
k^{trans} (lb)	22.33 (9.87-30.95)	15.48 (3.41-50.75)

Tabelle 5 BF, BV, k^{trans} (avg) in Bezug auf Epirubicindosis

average	Baseline	FU ₁
BF (≤ 25 mg)	52.83 (29.97-89.67)	43.57 (23.47-74.38)
BF (> 25 mg)	62.27 (21.92-115.54)	38.14 (14.41-197.83)
BV (≤ 25 mg)	10.45 (7.43-20.7)	9.46 (2.66-20.8)
BV (> 25 mg)	11.05 (3-28.87)	7.45 (1.86-19.96)
k^{trans} (≤ 25 mg)	21.88 (13.1-37.01)	15.81 (3.41-38.74)
k^{trans} (> 25 mg)	20.95 (9.66-28.64)	14.6 (2.49-50.75)

Tabelle 6 BF, BV, k^{trans} (max) in Bezug auf Partikelgröße

max	Baseline	FU ₁
BF (sb)	80.78 (32.92-179.71)	37.59 (12.58-90.76)
BF (lb)	62.42 (29.8-220.08)	38.12 (10.73-121.47)
BV (sb)	15.18 (1.64-27.22)	4.58 (1.43-22.77)
BV (lb)	14.17 (1.5-33)	7.91 (0.92-31.27)
k^{trans} (sb)	31.21 (0.58-45.08)	15.82 (0-43.14)
k^{trans} (lb)	28.52 (12.51-50.92)	14.19 (2.04-63.8)

Tabelle 7 BF, BV, k^{trans} (max) in Bezug auf Epirubicindosis

max	Baseline	FU ₁
BF ($\leq 25\text{mg}$)	56.74 (30.65-157.13)	52.76 (12.56-121.47)
BF ($> 25\text{mg}$)	75.18 (29.8-220.08)	35.26 (10.73-115.01)
BV ($\leq 25\text{mg}$)	13.42 (1.51-31.49)	8.7 (1.95-20.93)
BV ($> 25\text{mg}$)	15.72 (1.5-33)	6.75 (0.92-31.27)
k^{trans} ($\leq 25\text{mg}$)	31.21 (0.58-50.92)	25.36 (0-63.8)
k^{trans} ($> 25\text{mg}$)	28.48 (9.76-44.52)	12.31 (0.26-52.26)

3.1.3. Korrelationen RECIST/mRECIST und Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans}

Der jeweilige Tumordurchmesser und der jeweilige anreichernde Tumoranteil wurden bei der Baseline-Untersuchung gemäß RECIST, beziehungsweise mRECIST, gemessen. Die Korrelationswerte zwischen RECIST und den Perfusionsparametern BF, BV und k^{trans} lagen bei -0,06, -0,12 und -0,08. Damit sind diese Parameter unabhängig voneinander. Die Korrelationswerte zwischen mRECIST und BF, BV und k^{trans} lagen bei -0.09, -0.23 und -0.06. Auch mRECIST und die aufgeführten Perfusionsparameter sind damit unabhängig voneinander.

3.1.4. Prädiktionswerte der VPCT

Die postinterventionelle VPCT (FU₁-Untersuchung) ergab einen positiv prädiktiven Wert von 100%, einen negativ prädiktiven Wert von 70% mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 100% zur Vorhersage des anschließenden Tumorverhaltens bei der FU₂-Untersuchung.

3.1.5. Therapieansprechen

Einen Tag nach der Intervention (FU₁-Untersuchung) zeigte sich gemäß VPCT folgendes Therapieansprechen: 23 Patienten zeigten keine messbare residuelle Tumorperfusion (CR: 51.1%), 18 Patienten zeigten eine inkomplette Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen (PR: 40%) und bei 4 Patienten zeigte sich eine unveränderte Tumorperfusion (NR: 8.9%). Bei 16 von 23 Patienten mit komplettem Ansprechen bei der FU₁-Untersuchung zeigte sich auch bei der FU₂-Untersuchung keine messbare residuelle Tumorperfusion (CR), bei 6 von ihnen zeigte sich schließlich eine inkomplette Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen (PR) und lediglich 1 Patient zeigte kein Ansprechen mehr (NR). Von den 18 Patienten mit inkompletter Embolisation mit weiterhin perfundierten Tumoranteilen (PR) bei der FU₁-Untersuchung blieb das Ergebnis bei 12 Patienten auch bei der FU₂-Untersuchung bestehen, die restlichen 6 Patienten zeigten kein Therapieansprechen (NR) bei der FU₂-Untersuchung.

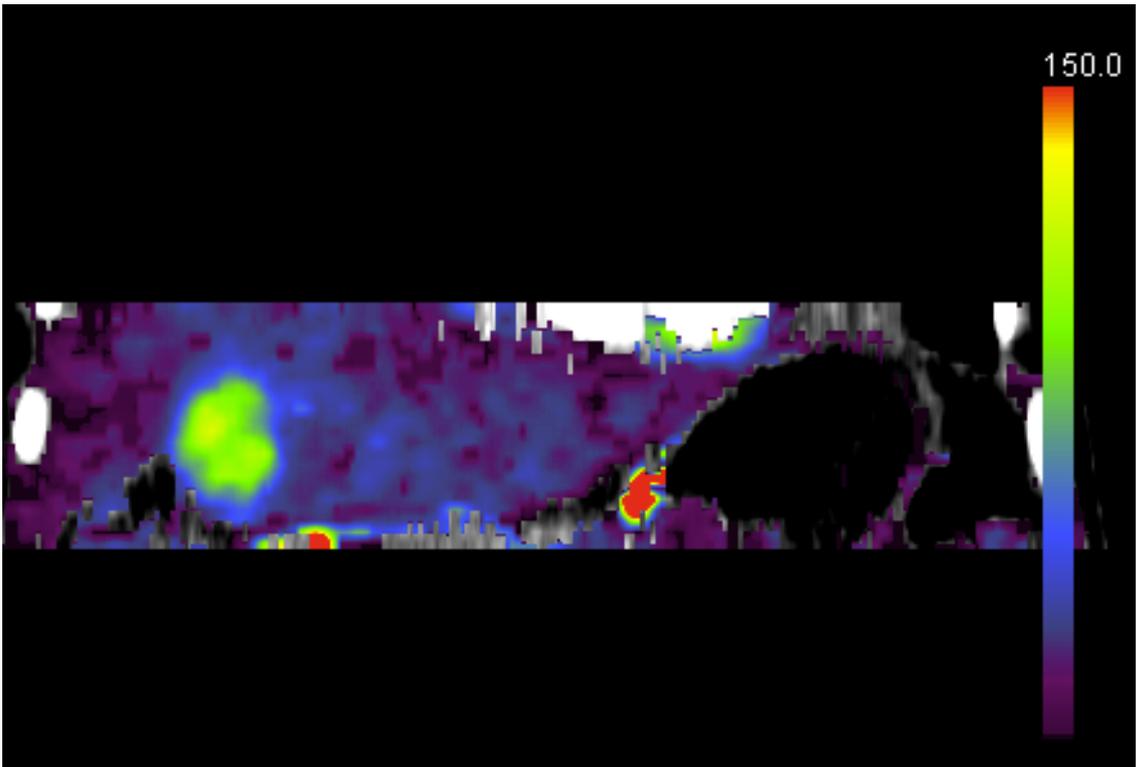
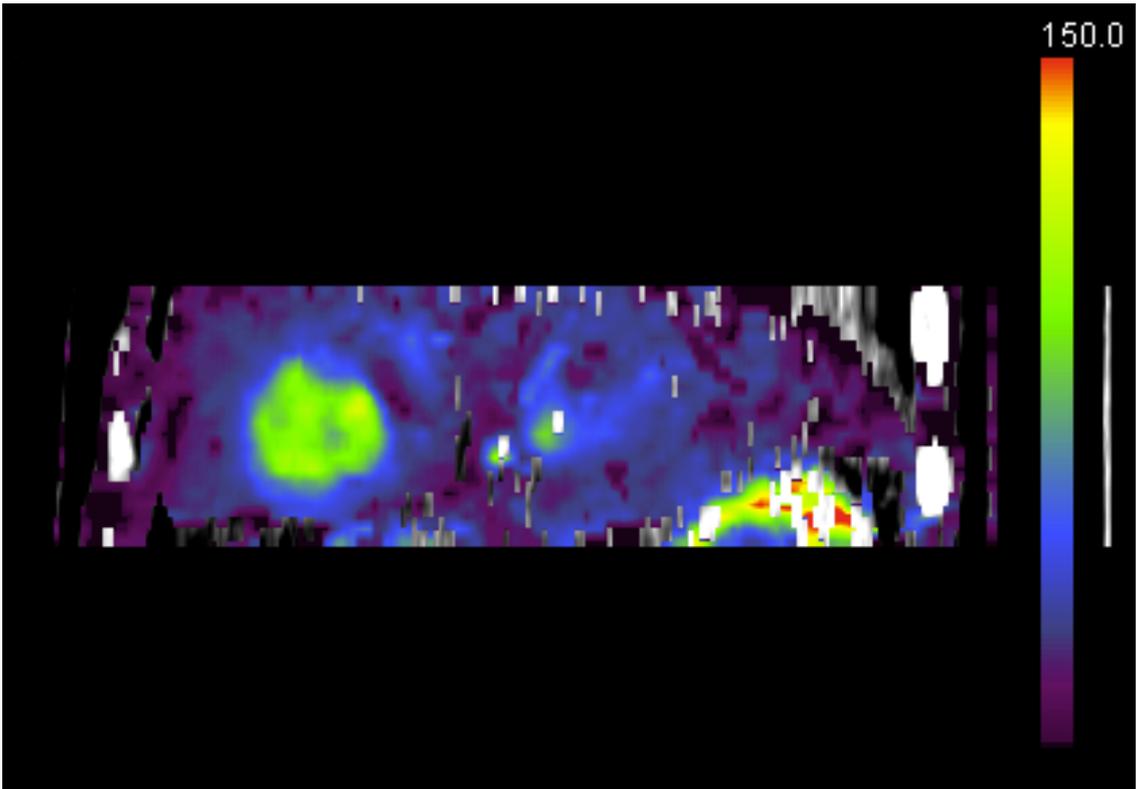


Abbildung 18 (a)

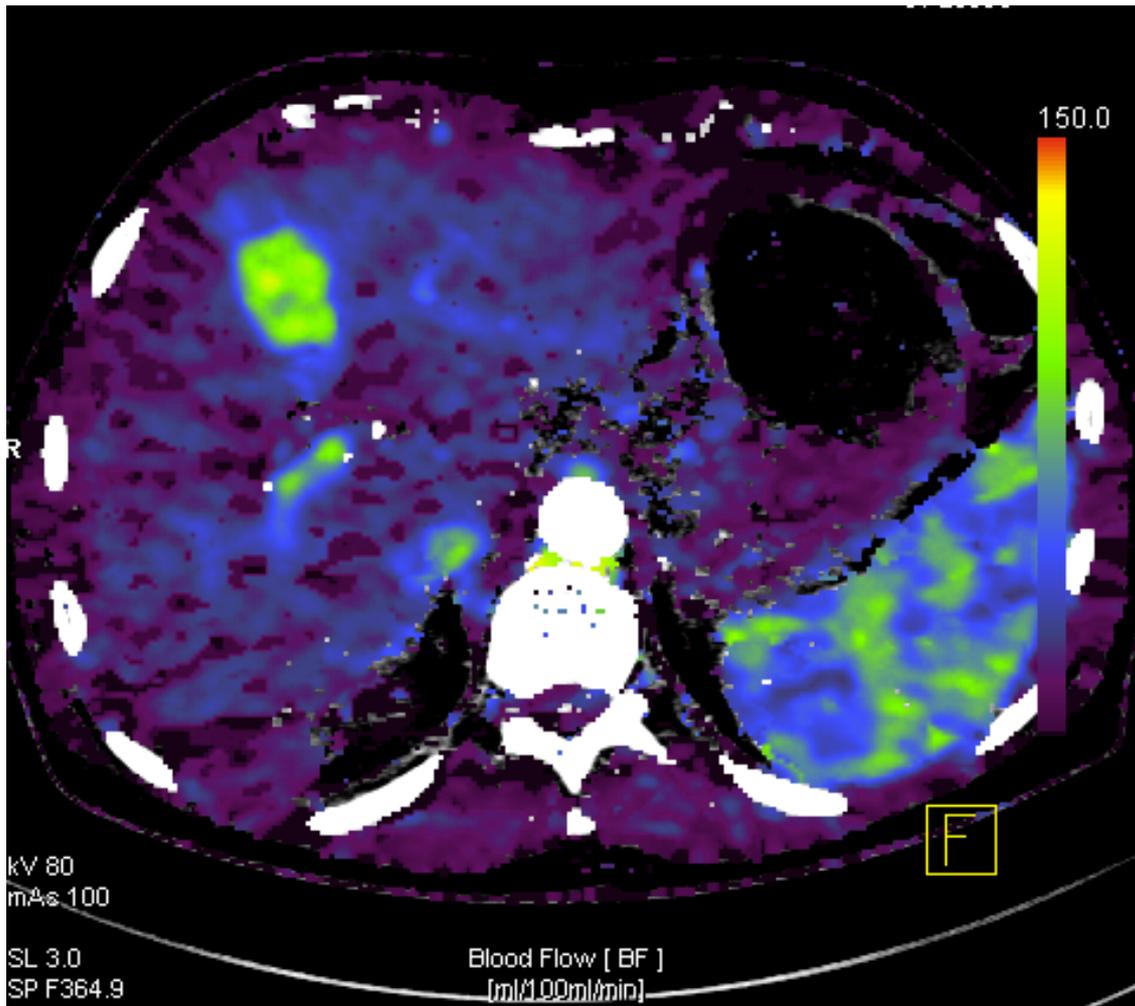


Abbildung 18 (b)

Abbildung 18 (a)(b): HCC-Läsion in der VPCT-Analyse in koronarer und axialer Schichtführung; die Läsion grenzt sich deutlich durch ihren erhöhten Blutfluss gegenüber dem umgebenden Leberparenchym ab.

In Bezug auf die Behandlung mit den kleinen Partikeln stellt sich das Therapieansprechen folgendermaßen dar: 7 Patienten zeigten initial ein hervorragendes Therapieansprechen (CR). Bei 3 Patienten konnte dieses Ergebnis zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung erneut bestätigt werden, 4 Patienten jedoch wiesen zu diesem Zeitpunkt ein Tumorrezidiv auf (3 PR, 1 NR). 3 von 7 Patienten, die zum Zeitpunkt der FU₁-Untersuchung ein teilweises Therapieansprechen zeigten, sprachen bei der FU₂-Untersuchung nicht mehr auf die Therapie an. Das Auftreten von Tumorrezidiven war

unabhängig von der Tumorgöße, der Größe des perfundierten Tumoranteils gemäß mRECIST und der Lokalisation.

Unter Verwendung der großen Partikel zeigte sich initial bei 16 Patienten ein hervorragendes Therapieansprechen, 11 Patienten zeigten ein teilweises Therapieansprechen und 1 Patient sprach überhaupt nicht auf die Therapie an. Zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung zeigten noch 13 Patienten ein hervorragendes Ansprechen, 11 Patienten zeigten ein teilweises Ansprechen und 4 Patienten sprachen nicht mehr auf die Therapie an. Im Folgenden wird das Therapieansprechen in Abhängigkeit der Partikelgröße nochmal in einer Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 8 Responsekategorien in Bezug auf Partikelgröße

Response-Kategorien	FU ₁ 100-300µm	FU ₁ 300-500µm	FU ₂ 100-300µm	FU ₂ 300-500µm
CR	n=7 [41.2%]	n=16 [57.1%]	n=3 [17.6%]	n=13 [46.4%]
PR	n=7 [41.2%]	n=11 [39.3%]	n=7 [41.2%]	n=11 [39.3%]
NR	n=3 [17.6%]	n=1 [3.6%]	n=7 [41.2%]	n=4 [14.3%]

3.2. Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI (Leberprogramm)

3.2.1. Verhalten der Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI

Die Abnahme der Perfusionsparameter ALP und HPI gemessen im Tumor war zwischen der Baseline-Untersuchung und der FU₁-Untersuchung hoch signifikant ($p < 0.001$), ebenso die Zunahme des Perfusionsparameters PVP.

Im weiteren Verlauf stieg die arterielle Leberdurchblutung (ALP) im Tumor von der FU₁- zur FU₂-Untersuchung hoch signifikant an ($p < 0.001$), es kam auch zur signifikanten Zunahme des Perfusionsparameters HPI ($p = 0.006$). Die Zunahme der portalvenösen Durchblutung war dabei nicht signifikant ($p = 0.52$). Im ipsilateralen (L₁)

als auch im kontralateralen (L_2) Leberparenchym zeigte sich initial eine signifikante (jeweils $p=0.04$) Zunahme arteriellen Leberversorgung (ALP), die dann in eine signifikante (jeweils $p=0.001$) Abnahme von der FU_1 -Untersuchung zur FU_2 -Untersuchung mündete. Der Anstieg des Perfusionsparameters HPI von der Baseline- zur FU_1 -Untersuchung im Leberparenchym war nicht signifikant (jeweils $p=0.15$), der nachfolgende Abfall zur FU_2 -Untersuchung war jedoch signifikant (jeweils $p=0.04$). Die portalvenöse Versorgung (PVP) des Leberparenchyms zeigte keinen signifikanten Unterschied im Verlauf. Die Perfusionsparameter nährten sich im ipsilateralen und kontralateralen Leberparenchym nach kurzfristigen postinterventionellen Veränderungen zum Zeitpunkt der FU_2 -Untersuchung wieder dem Ausgangswert an. Damit gab es keine persistierende Durchblutungsstörung der Leber nach TACE. Der Verlauf der Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI von der Baseline-Untersuchung zur FU_1 -Untersuchung und schließlich zur FU_2 -Untersuchung wird den Tumor (T), das gesunde ipsilaterale (L_1) und das kontralaterale Leberparenchym (L_2) für als Übersichtsstatistik in Tabelle 11, 12 und 13 gezeigt.

Tabelle 9 ALP in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym

ALP	Baseline	FU_1	FU_2	p-Wert (Baseline- FU_1)	p-Wert (FU_1 - FU_2)
T	46.09 (21.47-91.66)	7.89 (0-88.76)	33.56 (1.34-71.81)	$p<0.001$	$p<0.001$
L_1	11.57 (0.08-43.11)	14.75 (2.35-41.6)	10.19 (2.3-27.36)	$p=0.04$	$p=0.001$
L_2	10.16 (3.12-53.19)	17.11 (0.71-55.23)	12.43 (3.67-40.92)	$p=0.04$	$p=0.001$

Tabelle 10 PVP in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym

PVP	Baseline	FU ₁	FU ₂	p-Wert (Baseline-FU ₁)	p-Wert (FU ₁ -FU ₂)
T	0.54 (0-36.01)	7.89 (0-88.76)	33.56 (1.34-71.81)	p<0.001	p>0.05
L ₁	50.41(8.22-189.95)	55.11 (0-98.74)	52.51 (8.79-130.88)	p>0.05	p>0.05
L ₂	52.03 (12.42-108.89)	51.72 (1.07-106.49)	58.28 (11.06-123.38)	p>0.05	p>0.05

Tabelle 11 HPI in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym

HPI	Baseline	FU ₁	FU ₂	p-Wert (Baseline-FU ₁)	p-Wert (FU ₁ -FU ₂)
T	99.1 (61.53-100)	36.54 (0-100)	68.87 (10.04-100)	p<0.001	p=0.006
L ₁	19.07 (0.19-80.09)	25.95 (2.81-100)	16.9 (3.4-80.09)	p>0.05	p=0.04
L ₂	18.02 (4.61-74.75)	30.7 (1.1-94.83)	21.34 (3.16-78.9)	p>0.05	p=0.04

3.2.2. Verhalten von ALP, PVP und HPI in Bezug auf Partikelgröße und Epirubicindosis

Signifikante Veränderungen der Perfusionsparameter in Abhängigkeit der Partikelgröße, zeigten sich für die kleinen Partikel. Im Tumor war die Zunahme der arteriellen Versorgung (ALP) und des Perfusionsparameters HPI von der FU₁-Untersuchung zur FU₂-Untersuchung signifikant (jeweils p=0.01). Von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung zeigte sich eine signifikante (p=0.045) Zunahme des Perfusionsparameters HPI im ipsilateralen Leberparenchym. Die Veränderungen der restlichen Parameter in Abhängigkeit der Partikelgröße waren weder im Tumor noch im Leberparenchym signifikant. Auch in Abhängigkeit der Epirubicindosis zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der untersuchten Perfusionsparameter.

Tabelle 12 ALP, PVP, HPI (T) in Bezug auf Partikelgröße

Tumor	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (sb)	46.56 (39.3-91.66)	8.83 (0-55.14)	39.08 (11.88-71)
ALP (lb)	44.75 (21.47-78.82)	7.46 (1.05-88.76)	14.87 (1.34-71.81)
PVP (sb)	0.01 (0-36.01)	20.74 (0-68.21)	2.87 (0-102.22)
PVP (lb)	0.93 (0-29.9)	14.77 (0-68.41)	18.5 (0-107.6)
HPI (sb)	99.98 (63.22-100)	35.54 (0-100)	95.67 (14.3-100)
HPI (lb)	98.08 (61.53-100)	37.88 (4.79-100)	53.59 (10.04-100)

Tabelle 13 ALP, PVP, HPI (L₁) in Bezug auf Partikelgröße

L ₁	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (sb)	10.09 (6.14-20.88)	23.15 (3.75-41.6)	9.71 (2.3-21.73)
ALP (lb)	13.2 (0.08-43.11)	13.79 (2.35-40.22)	10.4 (2.96-27.36)
PVP (sb)	59.19 (12.42-189.95)	62.83 (0-98.74)	58.69 (21.84-130.88)
PVP (lb)	39.72 (8.22-116.73)	53.38 (1.34-98.34)	46.87 (8.79-126.97)
HPI (sb)	17.22 (4.56-70.85)	29.94 (4.42-100)	15.29 (4.22-62.5)
HPI (lb)	23.05 (0.19-80.09)	18.79 (2.81-93.41)	19.01 (3.4-80.09)

Tabelle 14 ALP, PVP, HPI (L₂) in Bezug auf Partikelgröße

L ₂	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (sb)	9.51 (3.12-23.33)	15.7 (8.7-37.63)	11.04 (3.67-27.77)
ALP (lb)	10.68 (3.73-53.19)	17.34 (0.71-55.23)	13.77 (4.37-40.92)
PVP (sb)	49.49 (12.42-108.89)	49.25 (1.07-106.49)	59.91 (18.85-110.52)
PVP (lb)	56.85 (14.36-105.25)	51.72 (3.3-97.96)	55.81 (11.06-123.38)
HPI (sb)	15.31 (7.63-71.25)	36.33 (8.1-94.83)	19.4 (3.16-68.07)
HPI (lb)	21.32 (4.61-74.75)	29.08 (1.1-92.84)	21.34 (4.9-78.9)

Tabelle 15 ALP, PVP, HPI (T) in Bezug auf Epirubicindosis

Tumor	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (<=25mg)	41.77 (21.47-78.82)	7.32 (2.24-56.88)	16.36 (3.92-56.88)
ALP (>25mg)	46.85 (33.83-91.66)	8.38 (0-88.76)	38.77 (1.34-71.81)
PVP (<=25mg)	1.69 (0-36.01)	17.79 (0.08-68.41)	39.64 (0.08-83.65)
PVP (>25mg)	0.22 (0-27.27)	16.19 (0-68.21)	6.67 (0-107.6)
HPI (<=25mg)	97.17 (61.53-100)	19.99 (4.8-99.86)	42.84 (10.19-99.86)
HPI (>25mg)	99.59 (67.02-100)	40.65 (0-100)	83.2 (10.04-100)

Tabelle 16 ALP, PVP, HPI (L₁) in Bezug auf Epirubicindosis

L ₁	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (<=25mg)	8.57 (2.5-27.1)	13.35 (2.35-24.74)	9.68 (2.96-22.31)
ALP (>25mg)	13.95 (0.08-43.11)	19.9 (3.53-41.6)	11.36 (2.3-27.36)
PVP (<=25mg)	45.83 (14.24-99.45)	74.49 (1.34-98.34)	65.88 (20.99-106.85)
PVP (>25mg)	57.21 (8.22-189.95)	51.25 (0-98.74)	47.18 (8.79-130.88)
HPI (<=25mg)	21.42 (4.7-58.62)	15.25 (2.81-93.41)	15.57 (3.4-65.25)
HPI (>25mg)	18.58 (0.19-80.09)	27.44 (6.04-100)	19.01 (4.22-80.09)

Tabelle 17 ALP, PVP, HPI (L₂) in Bezug auf Epirubicindosis

L ₂	Baseline	FU ₁	FU ₂
ALP (<=25mg)	10.08 (3.12-18.86)	15.1 (11.64-35.27)	12.87 (3.67-35.27)
ALP (>25mg)	10.24 (3.73-53.19)	18.25 (0.71-55.23)	12.25 (4.37-40.92)
PVP (<=25mg)	55.37 (18.39-88)	52.68 (16.81-79.37)	62.48 (19.92-110.52)
PVP (>25mg)	49.49 (12.42-108.89)	51.07 (1.07-106.49)	58.28 (11.06-123.38)
HPI (<=25mg)	5.7 (5.04-42.48)	24.25 (15.86-53.44)	14.43 (3.16-53.44)
HPI (>25mg)	19.42 (4.61-74.75)	31.32 (1.1-94.83)	23 (4.9-78.9)

4. Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom stellt mit seiner zunehmenden Inzidenz ein bedeutendes gesundheitliches Problem dar. Da die transarterielle Chemoembolisation als eine der Hauptsäulen der therapeutischen Möglichkeiten gilt, ist es umso wichtiger, die Therapieerfolge zuverlässig beurteilen zu können. Das Universitätsklinikum Tübingen ist eine überregionale Anlaufstelle für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Die transarterielle Chemoembolisation findet ihren regelmäßigen Einsatz als Bridgingverfahren vor Transplantationen sowie in der palliativen Behandlung.

Trotz dieser Regelmäßigkeit konnten im Zeitraum von Januar 2010 bis Februar 2014 lediglich 45 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden, da für den Studieneinschluss vollständige Daten und ein ausreichender Nachbeobachtungszeitraum notwendig waren.

Einige der Patienten, die zu Beginn für diese Studie rekrutiert wurden, wurden im Verlauf transplantiert, aus unterschiedlichsten Gründen einer anderen Therapie zugeführt oder sind verstorben. Aufgrund dessen und aufgrund der strikten Auswahlkriterien war die Anzahl der Patienten dieser Studie relativ klein.

Erstes Ziel dieser Studie war es, zu zeigen, dass die VPCT ein geeignetes Instrument zur Überwachung des Therapieansprechens der TACE ist und dass es dadurch möglich ist, sehr frühe Veränderungen (FU₁-Untersuchung) der Tumorperfusion, die durch die TACE verursacht wurden, zu erkennen. Es wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten gezeigt, dass die Perfusions-CT eine zuverlässige Methode in der nicht-invasiven Beurteilung der Tumolvaskularität ist, und dass die Quantifizierung der Tumorangio-genese eine wichtige Rolle in Hinsicht auf Risikoeinschätzung, Beurteilung des Krankheitsstadiums und zur Überwachung des Therapieansprechens darstellt[57, 58]. Ippolito et al. untersuchten zu diesem Zweck 30 Patienten mit HCC mittels Perfusions-CT[57]. Leberperfusion (HP), Blutvolumen (BV) und arterielle Perfusion (AP) waren im Tumorgewebe signifikant höher als im zirrhotischen Lebergewebe[57]. In den gut differenzierten HCCs waren sie höher als in mäßig oder schlecht differenzierten HCCs[57]. Es wurde jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und Perfusionsparametern festgestellt[57].

Chen et al. konnten mit ihrer Studie zeigen, dass Veränderungen der Perfusionsparameter mit den zugeordneten Response-Gruppen einhergehen[59]. Dazu führten sie bei 39 Patienten mit HCC 1 Tag vor und 4 Wochen nach cTACE eine Perfusions-CT durch [59]. Anhand digitaler Subtraktions-Angiographie wurde das Therapieansprechen evaluiert und in jeder Response-Gruppe Perfusionsparameter erhoben[59]. Sahani et al. führten bei 33 Patienten mit inoperablem (n=25) oder metastasiertem (n=5) HCC eine Perfusions-CT durch[58]. Bei 4 Patienten wiederholten sie die Untersuchung innerhalb von 30 Stunden und konnten die Ergebnisse der ersten Untersuchung reproduzieren[58]. Weiterhin konnten sie zeigen, dass die Perfusionsparameter in gut differenzierten HCCs im Vergleich zu weniger gut differenzierten HCCs höher und im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym sogar signifikant höher waren[58]. Um die Perfusions-CT als mögliches Überwachungsinstrument des Therapieansprechens in Bezug auf die TACE zu untersuchen, wurde ein Vergleich der prä- und postinterventionellen Perfusionswerte BF, BV und k^{trans} im gesamten Tumor und im maximal perfundierten Bereich durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante bis hochsignifikante Abnahme der Perfusionsparameter. Der insbesondere im maximalperfundierten Bereich des Tumors ausgeprägte hochsignifikante Abfall der Perfusionswerte BF, BV und k^{trans} spiegelt vermutlich die vermehrte Anflutung der Partikel wider. Zu diesem sehr frühen Zeitpunkt überwiegen Embolisierungseffekte.

Bisher lautete die Empfehlung zur Beurteilung des Tumoransprechens 2-4 Wochen nach der Behandlung eine dreiphasige CT oder MRT der Leber unter Berücksichtigung der mRECIST Kriterien durchzuführen[60]. Diese aktuell verwendeten Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens sollten theoretisch mit diesen perfusions-basierten Evaluationskriterien übertroffen werden. In erster Linie soll die Bestimmung des Perfusionsparameters HPI genutzt werden, um residuelles vitales Tumorgewebe nachzuweisen. Gemäß Kaufmann et al. stellt ein HPI $\geq 60\%$ bei den meisten Patienten einen verlässlichen Grenzwert zwischen Arterialisierung von Tumorgewebe auf der einen Seite und Leberparenchym auf der anderen Seite dar, ausgenommen sind Patienten mit einer akuten Portalvenenthrombose, Patienten nach TIPSS und mit fortgeschrittener portaler Hypertension[61]. Die Begründung liegt in der überwiegenden und fast

einzigartigen arteriellen Blutversorgung des HCCs. Man geht davon aus, dass die traditionellen radiologischen Methoden zur Beurteilung der Tumorprogression, die sich hauptsächlich auf die Veränderungen der Größe der Tumoren stützen, in Hinblick auf Sensitivität und Beurteilbarkeit der Tumorprogression insbesondere bei gezielten Therapieformen nicht ausreichend sind. Bargellini et al. verglichen zu diesem Zweck die Ergebnisse von mittels mRECIST beurteilten CT Untersuchungen und den korrespondierenden pathologischen Befunden von 178 Patienten, die sich einer TACE unterzogen haben[45]. Sie stellten fest, dass anhand von CT Befunden das Tumoransprechen nach TACE überschätzt werden kann[45]. Allerdings stuften sie die Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern anhand von mRECIST mit einer Sensitivität von 93% bzw. 82,9% als zuverlässig und reproduzierbar ein[45].

Mit den Ergebnissen dieser Studie wird gezeigt, dass die VPCT eine geeignete Methode zur Beurteilung und Messung der Perfusion des Tumors und des Leberparenchyms darstellt und damit eine Möglichkeit ist, die Auswirkungen der TACE auf Tumor und Leberparenchym verlässlich zu beurteilen. Ähnliche Ergebnisse wurden von Ippolito et al. berichtet, die mittels Perfusions-CT das Therapieansprechen von 14 Patienten mit HCC nach RFA überwachten [62]. Vier Monate postinterventionell wurden Perfusionsparameter in den abladierten Läsionen, im umgebenden zirrhotischen Leberparenchym und bei 8 Patienten im hypervaskularisierten Bereich der Läsionen (Residuum/Rezidiv) erhoben[62]. Die Perfusionsparameter P, AP und HPI waren im hypervaskularisierten Bereich signifikant höher als in den erfolgreich behandelten Läsionen[62]. Mit diesen Ergebnissen konnten sie zeigen, dass die Perfusions-CT eine geeignete Methode zur Beurteilung des Behandlungserfolgs darstellt [62]. Kan et al. analysierten die Perfusion von Lebertumoren von 16 Ratten nach TAE[63]. Sie konnten anhand dieser Studie zeigen, dass die Quantifizierung der Tumorperfusion mittels Perfusions-CT eine valide und reproduzierbare Methode zur Beurteilung des Therapieansprechens darstellt[63].

Hinsichtlich des prädiktiven Wertes der direkt post-TACE ermittelten Response-Kategorien bezüglich des mittelfristigen Outcomes, stimmen unsere Daten mit denen von Loffroy et al. überein. Sie untersuchten 27 Patienten, die mit DEB-TACE behandelt wurden jeweils zu Beginn der Behandlung und nach einem Monat mit MRT und cone-

beam CT[64]. Sie beobachteten für die cone-beam CT eine gute Vorhersagbarkeit des Ansprechens des HCCs nach einem Monat auf TACE, da die Anreicherung im Tumor in der cone-beam CT unmittelbar nach TACE im signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen der MRT steht[64]. Choi et al. implantierten Tumoren in die Leber von Kaninchen, unterzogen sie einer Chemoembolisation und führten vor TACE, eine Woche und 4 Wochen nach Behandlung eine Perfusions-CT durch[65]. Sie beurteilten die Perfusionsparameter von 14 Kaninchen, von denen 8 ein Rezidiv erlitten[65]. Sie erreichten mit dem 4 Wochen nach TACE durchgeführten Perfusions-CT eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% zum Nachweis eines solchen Tumorrezidivs [65].

Das zweite Ziel dieser Studie war, die Rolle der verwendeten Partikelgröße in Bezug auf den Tumor und das gesunde Leberparenchym zu betrachten. Bereits Osuga et al. fanden in ihrer Literaturrecherche über verschiedene Embolisationsmaterialien, die für cTACE und DEB-TACE genutzt wurden, heraus, dass beide Techniken gleichwertig effektiv in der Behandlung des inoperablen HCC sind, solange eine sorgfältige Patientenauswahl erfolgt[66]. Die Vorteile der Partikel sind, dass sie in Form und Größe gleich und einfach über einen Mikrokatheter zu injizieren sind[66]. Weiterhin kann die Ebene der Okklusion aufgrund der ausgewählten Größe vorhergesagt werden[66]. In Bezug auf die zu wählende Größe präsentierten Lencioni et al. 2012 die technischen Empfehlungen eines Expertenausschusses zur Behandlung des HCC mit DEB-TACE[60]. Es wurde der Einsatz der 100-300µm großen Partikel empfohlen, da die kleinen Partikel aufgrund ihrer Größe äußerst nah an den Tumorrand vordringen und damit ideale Bedingungen für die Medikamentenabgabe und eine präzise Embolisation schaffen können[60]. Ähnliches wurde von Namur et al. berichtet. Sie behandelten 6 Patienten bevor sie eine Transplantation erhielten mit DEB-TACE, anschließend wurden die Explantate pathologisch untersucht[67]. Es wurden Partikel in der Größe von 100-300µm verwendet, zwei Patienten erhielten zusätzlich unbeladene Partikel mit der Größe von 300-500µm[67]. Es wurden Koagulationsnekrosen als Folge der Medikamentenwirkung und der Embolisation gefunden, außerdem wurde inflammatorisches, fibrotisches Gewebe in der Umgebung der Partikel gefunden, was als Zeichen einer Fremdkörperreaktion gedeutet wurde[67]. So konnten vier

Eigenschaften der DEB nachgewiesen werden. Nämlich die gezielte Medikamentenapplikation, die Diffusion des abgegebenen Medikaments über eine Strecke von 1mm entfernt vom verschlossenen Gefäß, eine andauernde Medikamentenabgabe über mehrere Wochen und lokale Medikamentenkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs[67].

In Abhängigkeit der Partikelgröße und auch sonst gab es in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausprägung der gemessenen Perfusionsparameter, dem initialen Tumorgesamtdurchmesser, dem initial perfundierten Tumoranteil und dem Therapieansprechen. Auch das mittelfristige Therapieansprechen (Median, 81 Tage) war unabhängig von Partikelgröße und Epirubicindosis. Überraschenderweise zeigte sich jedoch eine minimal höhere Anzahl an Patienten mit teilweisem bis keinem Therapieansprechen (PR und NR) unter den Patienten die mit den kleinen Partikeln (100-300 μ m) behandelt wurden im Vergleich zu denen die mit den größeren Partikeln (350-500 μ m) behandelt wurden, 58.8% vs. 42.9%. Ebenso war die Anzahl der Patienten mit hervorragendem Therapieansprechen (CR) in der Gruppe der Patienten, die mit den größeren Partikeln behandelt wurden etwas größer. In diesem Punkt unterscheidet sich diese Arbeit von ähnlichen Arbeiten, die über eine geringfügig höhere Ansprechrate für die kleineren Partikel (100-300 μ m) auch nach wiederholten Behandlungen berichten [68, 69]. In der Studie von Padia et al. wurden 39 Patienten mit den kleinen Partikeln (100-300 μ m) und 22 Patienten mit den großen Partikeln (300-500 μ m) behandelt. Die Veränderung der Tumorgröße war für beide Gruppen gleich, es zeigte sich jedoch für die kleinen Partikel im Vergleich zu den großen Partikeln ein Trend hin zur höheren Inzidenz für Complete Response (59.0% vs. 36.4%)[69]. Amesur et al. chemoembolisierten zu diesem Zweck insgesamt 47 Patienten mit HCC dreimal alle 6-8 Wochen mit drei verschiedenen Partikelgrößen[68]. 16 Patienten erhielten Partikel in der Größe von 40-120 μ m, 13 Patienten 100-300 μ m und 18 Patienten 300-500 μ m[68]. Die besten Ergebnisse zeigten sich für die Partikel mit einer Größe von 100-300 μ m[68]. Nach einer Behandlung wurde eine Verkleinerung der Tumorgröße um durchschnittlich 38% erreicht, nach drei Behandlungen zeigte sich sogar eine Verkleinerung um durchschnittlich 76%[68]. Ebenso wurde eine Verringerung der Vaskularität um 60% nach der ersten Behandlung und um 88% nach der dritten Behandlung erreicht [68]. Für die Partikel mit einer Größe von 300-500 μ m zeigte sich

im Vergleich dazu eine Verkleinerung der Läsionen um 17% und 46% und eine Abnahme der Vaskularität um 50% und 57%[68].

Prajapati et al. behandelten über die Dauer von 48 Monaten 94 Patienten mit insgesamt 269 Chemoembolisationen[70]. Davon erhielten 59 Patienten kleine Partikel mit einer Größe von 100-300 μ m, 35 Patienten erhielten große Partikel mit einer Größe von 300-500 μ m und 500-700 μ m[70]. Sie registrierten eine signifikant höhere Überlebensrate und weniger Komplikationen unter Verwendung der kleinen Partikel [70]. Martin et al. behandelten 206 Patienten mit HCC mit 343 Chemoembolisationen[71]. 78 Patienten erhielten kleine Partikel (100-300 μ m), 40 Patienten erhielten gemischte Partikel in der Größe von 100-300 μ m und 300-500 μ m, 74 Patienten erhielten gemischte Partikel in der Größe von 300-500 μ m und 500-700 μ m und 14 Patienten erhielten Partikel in der Größe von 500-700 μ m[71]. Sie sahen unter Verwendung von kleinen Partikeln die Möglichkeit wiederholte Anwendungen durchzuführen, die Abgabe einer größeren kumulativen Dosis, eine weniger ausgeprägte Blutstase und weniger Nebenwirkungen[71]. Wiederholte Anwendungen führten zudem zu einem besseren Gesamtüberleben[71].

Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse im Therapieansprechen in Abhängigkeit der Partikelgröße ist nicht eindeutig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die Größe des Tumors eine wichtige Rolle dabei spielt und diese wurde nicht separat beurteilt. In dieser Studie gab es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der frühen Tumorrezidive unter Berücksichtigung der Partikelgröße. Bei 7 Patienten mit hervorragendem Therapieansprechen (CR) direkt nach TACE (FU₁-Untersuchung) wurde zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung ein Rezidiv nachgewiesen, während sechs Patienten mit teilweisem Therapieansprechen (PR) bei der FU₁-Untersuchung zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung einen Progress zeigten. 4 von 7 Patienten, die zunächst ein hervorragendes Therapieansprechen (CR) zeigten und im Verlauf ein Rezidiv erlitten und 3 von 6 Patienten, die zunächst ein teilweises Therapieansprechen (PR) zeigten und dann ein Rezidiv erlitten, wurden mit kleinen Partikeln behandelt. Das Auftreten eines Rezidivs war unabhängig von der Größe des Tumors, des perfundierten Anteils des Tumors und der Lokalisation.

Desweiteren wurde in dieser Studie der prädiktive Wert der Response-Kategorien, die mittels VPCT einen Tag nach TACE festgelegt wurden, bestimmt. Dementsprechend lagen die errechnete Sensitivität, Spezifität und insbesondere der positiv und negativ prädiktive Wert der direkten Auswirkungen der TACE auf das mittelfristige Verhalten des Tumors bei 76%, 100%, 100% und 70%.

Folglich wurde mit Hilfe der VPCT kein falsch-negatives Ergebnis erzielt. Darüber hinaus ist der positiv prädiktive Wert entscheidend, um mögliche Therapieversager zu erkennen und gegebenenfalls andere Behandlungsstrategien inklusive eines Multigefäßzugangs im Rahmen einer erneuten TACE in Betracht zu ziehen. Zählt man die Patienten mit teilweisem Therapieansprechen und die Patienten ohne Therapieansprechen (NR und PR) der TACE zusammen, kommt man auf eine unvollständige Embolisation in 48.9% der Fälle zum Zeitpunkt der FU₁-Untersuchung. Zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung ergab sich eine unvollständige Embolisation bei 64.4% aller Patienten.

In dieser Studie wurden außerdem die Auswirkungen der superselektiven TACE auf die Perfusion des nicht von einem Tumor betroffenen ipsilateralen und kontralateralen Leberparenchyms untersucht. Vorherige Berichte über die Auswirkungen der TACE auf die Leberfunktion enthielten teils widersprüchliche Angaben [72-74]. Es wurde über eine vorübergehende Zunahme und anschließende Normalisierung der serologischen Leberwerte wie Alaninaminotransferase (ALT) und eine dauerhaft stabile Leberfunktion berichtet [75]. In dieser Studie war es aufgrund unregelmäßig bestimmter Laborwerte nicht möglich, die Auswirkungen auf die Leberfunktion für alle Patienten zu allen drei Zeitpunkten zu erfassen, deshalb ist anhand dieser Parameter nur ein Trend zu erkennen, jedoch kein Vergleich zu tätigen. Khan et al. zeigten, dass die non-tumor-specific fructose 1-phosphat (F1P) Aldolase nur im Rahmen einer nicht superselektiven TAE deutlich erhöht war [76]. Caturelli et al. zeigten, dass eine Therapie mittels TACE bei Patienten mit Zirrhose Stadium A oder B nicht zu einer signifikanten dauerhaften Verschlechterung der Leberfunktion führt[73]. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Studie. Jedoch besteht bei Patienten mit Child-Turcotte-Pugh Stadium B ein höheres Risiko für ein Leberversagen, wenn die Patienten Aszites oder gastrointestinale Blutungen aufwiesen, während eine schwerwiegendere hepatische Dysfunktion schon länger eine Kontraindikation für eine TACE darstellt [77]. Die

Mechanismen eines Leberversagens nach TACE sind nicht im Detail bekannt, jedoch geht man davon aus, dass es durch Zytolyse und behandlungsinduzierte, ischämiebedingte Veränderungen des nicht-involvierten Leberparenchyms verursacht wird. Zu diesem Zweck wurde die Leberperfusion direkt nach TACE (FU₁-Untersuchung) und mittelfristig (median, 81 Tage) analysiert. Hierdurch sollten zum einen die potenziellen negativen Auswirkungen der TACE durch die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße und zum anderen die Auswirkungen der chemotherapeutischen Komponente, von denen man ausgeht, dass sie erst mit der Zeit eintreten, beurteilt werden. Spina et al. berichten, dass es durch die TACE zu Gallengangsverletzung kommen kann, außerdem zur Erweiterung des Gallengangs, einem periportalen Ödem, Bilomen sowie zu einer Obliteration der intrahepatischen Portalvenenäste[78]. Die intrahepatischen Gallengänge haben im Unterschied zum normalen Leberparenchym, keine duale Blutversorgung und werden ausschließlich von den Ästen der Arteria hepatica versorgt[78]. Diese bilden ein Gefäßnetz um die Gallengänge herum, der auch Gallengangsgefäßplexus genannt wird[78]. Guiu et al. befundeten CT und MRT Untersuchungen von 88 Patienten mit HCC und 120 Patienten mit metastasierten Neuroendokrinen Tumoren, um die Auswirkungen auf Gallenwege und Leber nach DEB-TACE zu beurteilen[79]. Leber und Gallengangsverletzungen waren unabhängig von der Art des Tumors mit der Behandlungsmethode DEB-TACE assoziiert[79]. Bilome und Leberinfarkte, als schwerwiegendste Verletzungen von Leber und Gallengängen, wurden nur bei den Patienten mit metastasierten Neuroendokrinen Tumoren festgestellt[79]. Sie gehen davon aus, dass bei HCC Patienten aufgrund der im Rahmen einer Zirrhose beobachteten hypertrophen Gallengangsplexus ein gewisser Schutz vor ischämischen und chemotoxischen Schäden an den Gallengängen besteht[79]. Deshalb mahnen sie bei DEB-TACE Behandlungen in der nicht-zirrhatischen Leber zur Vorsicht[79]. Ischämische Effekte im Sinne einer signifikanten Verringerung der Größe und der Anzahl der Äste des Gefäßplexus wurden im Rahmen einer Autopsie bei HCC-Patienten nach TAE oder Leberperfusion festgestellt [80]. Weitere mögliche durch die TACE verursachte Leberparenchymveränderungen sind hypodense unregelmäßig begrenzte Areale als Zeichen reversibler Minderperfusion und Kontrastmittelanreicherung um die behandelte

Läsion herum, die als physiologische hämodynamische Antwort auf die Behandlung gesehen wird [78].

Pomoni et al. untersuchten das Postembolisationssyndrom (PES) nach DEB-TACE[81]. Zu diesem Zweck behandelten sie 237 HCC-Patienten mit Partikel in der Größe von 100-300µm und/oder 300-500µm[81]. 86.5% der Patienten entwickelten als Zeichen der Tumornekrose oder Antwort auf die DEB-TACE ein PES jeglicher Intensität[81]. Die Inzidenz korreliert nicht signifikant mit der Größe der Partikel[81]. In ihrer Literaturrecherche fanden sie heraus, dass das PES häufiger nach cTACE als nach DEB-TACE auftritt[81]. Eine weitere mögliche Nebenwirkung stellt die Schädigung der Leberfunktion durch die hohe Konzentration der Chemotherapeutika dar. Lu et al. untersuchten die Auswirkungen der cTACE auf die Leberfunktion in Abhängigkeit der Dosierung[82]. 52 Patienten mit HCC wurden mit der niedrigen Dosierung, 60 Patienten mit HCC mit der konventionellen Dosis behandelt[82]. Die Leberfunktion wurde anhand von Blutwerten (Gesamtbilirubin, Albumin und ALT) und Child-Pugh-Stadium beurteilt[82]. Dabei zeigte sich, dass es unter Anwendung der niedrigen Dosierung zu einer temporären Schädigung kommt und dass die konventionelle Dosierung jedoch eine bleibende und schlimmere Beeinträchtigung der Leberfunktion verursachen kann[82]. Durch die Einführung der Wirkstoff-freisetzenden Partikel im Rahmen der TACE hat sich dieser Effekt jedoch vermindert[83]. Während die vorherigen Berichte sich diesem Thema anhand von serologischen Markern und Biomarkern genähert haben, wurden in dieser Studie objektivere Parameter herangezogen, um die unmittelbaren und mittelfristigen Effekte der TACE zu untersuchen. Folglich konnten die hier vorgenommenen Messungen der Perfusion des Leberparenchyms direkt postinterventionell und im Rahmen der mittelfristigen Nachbeobachtung signifikante aber vorübergehende Veränderungen in beiden Leberlappen sogar abseits der behandelten Läsionen objektivieren. Interessanterweise nahm die ALP einen Tag nach TACE (FU₁-Untersuchung) sowohl im ipsilateralen als auch im kontralateralen Leberparenchym entgegen der Erwartungen zu. Dies wurde vermutlich durch die Flussumkehr in beiden Leberlappen verursacht, die infolge der fokalen Embolisation der tumorversorgenden Gefäße auftrat. Die tumorversorgenden Gefäße erstreckten sich meist lediglich über ein Lebersegment. Gleichzeitig schließt diese Beobachtung eine signifikante kollaterale Embolisation von nicht involviertem

Leberparenchym fast vollständig aus. Eine kollaterale Embolisation könnte zum Beispiel durch Rückfluss von Partikeln während der TACE entstehen und würde vermutlich zumindest vorübergehend einen Abfall der arteriellen Leberversorgung hervorrufen. Berücksichtigt man zusätzlich die Partikelgröße, dann zeigten nur die kleinen Partikel direkt postinterventionell eine signifikante Zunahme des Perfusionsparameters HPI im ipsilateralen Leberparenchym. Der Einsatz der großen Partikel zeigte einen Tag nach TACE keine signifikante Zunahme des HPI. Eine mögliche Erklärung ist das Vordringen der kleineren Partikel bis in die kleinen Gefäße und die dadurch resultierende höhere Rückflussrate. Zusätzlich blieb die portalvenöse Versorgung annähernd unverändert oder nahm ebenfalls minimal zu. Dies erklärt warum der Perfusionsparameter HPI sich nicht auch im signifikanten Ausmaß ähnlich verhalten hat wie die arterielle Versorgung. Der HPI ist definiert als der prozentuelle Zusammenhang zwischen arterieller und portalvenöser Versorgung. Zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung hatten sowohl ALP als auch HPI wieder bis zum Ausgangswert abgenommen. Eine separate Beurteilung der Leberperfusion unter Berücksichtigung der applizierten Epirubicindosis ergab bei den beurteilten Perfusionsparametern keine signifikanten Unterschiede. Ebenso wurde in dieser Studie keine persistierende Leberperfusionstörung nach TACE registriert. In dieser Hinsicht stimmen diese Ergebnisse mit denen von Taourel et al. überein, die bei 20 Patienten mit HCC vor, direkt nach und zwei Tage nach TAE die hämodynamischen Veränderungen in A. hepatica und V. portae untersuchten[84]. Sie stellten mittels Dopplerultraschall vorübergehende Veränderungen im Blutfluss der A. hepatica jedoch keine Veränderungen im portal-venösen Fluss fest[84]. Ohnishi et al. untersuchten die Hämodynamik der V. portae von 55 HCC-Patienten und 41 Gesunden[85]. 15 der HCC Patienten wurden mittels TAE behandelt, hier beschrieben sie eine erhöhte Flussrate in der V. portae einen Tag nach TAE [85]. Auch Moriyasu et al. und Okada et al. berichteten über dieses Phänomen, bei ihnen wurde eine vorübergehende Zunahme der Flussrate in der V. portae direkt nach TAE gemessen [86, 87]. Der portale Blutfluss erreichte eine Woche nach TAE seinen Höhepunkt und kehrte innerhalb von 3-4 Wochen zu seinem Ausgangswert zurück, während alle Fälle mit schlechter Prognose einen Abfall des portalen Blutflusses nach TAE zeigten [86]. In diesen Fällen wurde die Quantifizierung des Blutflusses mittels Doppler durchgeführt[86].

Gemäß der Messungen dieser Studie scheinen die Patienten, die mit einer superselektiven TACE behandelt wurden, keinen ischämischen Schaden des nicht beteiligten Leberparenchyms davongetragen zu haben. Die vorübergehende Zunahme der arteriellen Leberdurchblutung und minimal auch der portalvenösen Leberdurchblutung steht vermutlich für eine Art Regulationsmechanismus, der versucht, die Leber vor einer kollateralen Ischämie zu schützen. Während eine vorübergehende Veränderung der Leberwerte eher auf den Einfluss der zugeführten Chemotherapeutika auf die Leberfunktion zurückzuführen ist.

5. Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen weltweit. Aufgrund der spät auftretenden unspezifischen Symptomatik wird es häufig erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Der BCLC-Behandlungsalgorithmus dient als Leitfaden, um die betroffenen Patienten einer der Tumorausbreitung, der Leberfunktion und dem körperlichen Leistungszustand des Patienten entsprechenden Therapie zuzuführen. Eine häufig im palliativen Bereich aber auch als Bridging- oder Downstaginginstrument eingesetzte Therapieform stellt die transarterielle Chemoembolisation dar. Um zu beurteilen, ob die ausgewählte Therapieform auch adäquat für den individuellen Patienten ist, ist es wichtig, den Therapieerfolg verlässlich und möglichst zeitnah nach Therapiebeginn einschätzen zu können. Weiterhin ist es in Hinsicht auf die Prognose von großer Bedeutung, dass das gesunde Lebergewebe von der Therapie in der Funktion nicht beeinträchtigt wird und dass eventuell auftretende Effekte verlässlich beurteilt werden können. Zu diesem Zweck wurden in dieser Studie das mittelfristige Therapieansprechen und die Auswirkungen verschiedener Partikelgrößen und Epirubicindosen auf den Tumor und das tumorfreie Leberparenchym beobachtet.

Es wurden 45 Patienten (6 Frauen und 39 Männer; Durchschnittsalter 64.5 Jahre (Spannweite, 37 bis 78 Jahre), die zwischen Januar 2010 und Februar 2014 aufgrund eines inoperablen HCCs eine TACE mit Wirkstoff-freisetzenden Partikeln (drug-eluting beads (DEB)) erhielten, in die Studie eingeschlossen. Sie wurden mit 2 verschiedenen Partikelgrößen (100-300 μ m (n=17), 300 bis 500 μ m (n=28) und zwei verschiedenen Epirubicindosen (\leq 25mg (n=13), $>$ 25mg (n=32)) behandelt und zu drei Zeitpunkten (Baseline, direkt postinterventionell und im Verlauf) mittels VPCT untersucht. Die Messung der Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} erfolgte im Tumor, die Berechnung erfolgte mittels Dekonvolutions-Methode im Tumorprogramm. Die Perfusionsparameter ALP, PVP, HPI wurden an drei Orten (Tumor, ipsilateral zum Tumor und kontralateral zum Tumor) gemessen und im Leberprogramm ausgewertet. Zur Berechnung wurde die Kompartimentanalyse (Maximum Slope - und Patlak-Methode) eingesetzt.

Es wurden 45 Patienten mithilfe des Tumorprogramms und 44/45 Patienten mithilfe des Leberprogramms untersucht. Der mediane Zeitabstand zwischen erster VPCT (Baseline-Untersuchung) und TACE betrug 1 Tag (Spannweite, 0 bis 4 Tage); der mediane Zeitabstand zwischen TACE und zweiter VPCT (FU₁) betrug immer einen Tag. Der mediane Zeitabstand zwischen der FU₁-Untersuchung und der FU₂-Untersuchung (drittes VPCT) betrug 81 Tage (Spannweite, 28 bis 161 Tage). Die durchschnittliche effektive Dosis der die Patienten ausgesetzt waren betrug 7.5mSv. Von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung verringerte sich der Anteil der vitalen Tumoranteile gemäß mRECIST um durchschnittlich 1,03cm (Spannweite, -4,7 - 0cm). Mittels VPCT konnte bei allen Patienten eine signifikante Verringerung ($p < 0.001$) von vitalem Tumorgewebe zwischen der Baseline-Untersuchung und der FU₁-Untersuchung festgestellt werden.

Die Abnahme der Perfusionsparameter war in den jeweiligen maximal perfundierten Anteilen von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung für die Perfusionsparameter BF, BV und k^{trans} ($p < 0.001$) hoch signifikant. Die Abnahme des Blutflusses (BF), des Blutvolumens (BV) und der der Gefäßpermeabilität (k^{trans}) ($p < 0.05$) bezogen auf den gesamten Tumor waren signifikant. Die Verringerung von BF, BV und k^{trans} von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung war an beiden Lokalisationen unabhängig von der Partikelgröße ($p > 0.05$), ebenso wie von der Epirubicindosis ($p > 0.05$). Der initiale Tumordurchmesser gemäß RECIST und der jeweilige anreichernde Tumoranteil gemäß mRECIST korrelierten nicht mit den Perfusionsparametern BF, BV und k^{trans} . PPV, NPV, Sensitivität und Spezifität der post-interventionellen VPCT (FU₁-Untersuchung) in Bezug auf die Vorhersage des anschließenden Tumoverhaltens bei der FU₂-Untersuchung ergaben 100%/70%/76%/100%. Bei der FU₁-Untersuchung zeigte sich gemäß VPCT unabhängig von der Partikelgröße folgendes Therapieansprechen CR (n=23 [51.1%]), PR (n=18 [40%]) and NR (n=4 [8.9%]). Bei der FU₂-Untersuchung war das Therapieansprechen folgendermaßen: CR (n=16 [35.6%]), PR (n=18 [40%]) and NR (n=11 [24.4%]).

Insgesamt erlitten 7 Patienten mit komplettem Tumoransprechen (CR) bei der FU₁-Untersuchung zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung ein Rezidiv [PR (n=6); NR (n=1)]. 6 Patienten mit inkomplettem Tumoransprechen (PR) bei der FU₁-Untersuchung zeigten einen Progress (NR) bei der FU₂-Untersuchung. Unter Berücksichtigung der Partikelgröße zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigte sich eine minimal höhere Anzahl an Patienten mit inkomplettem oder keinem Tumoransprechen (PR und NR) bei der Behandlung mit kleinen Partikeln (100-300µm) im Vergleich zur Behandlung mit großen Partikeln (350-500µm), 58.8% vs. 42.9%. Ebenso war die Anzahl der Patienten mit komplettem Tumoransprechen (CR) etwas höher unter den Patienten, die mit großen Partikeln behandelt wurden. Tumorrezidive traten unabhängig von Tumorgröße, Größe des perfundierten Tumoranteils gemäß mRECIST und Lokalisation auf. Im ipsilateralen (L₁) als auch im kontralateralen (L₂) Leberparenchym zeigte sich eine signifikante (jeweils p=0.04) Zunahme der ALP von der Baseline-Untersuchung zur FU₁-Untersuchung und schließlich von der FU₁-Untersuchung zur FU₂-Untersuchung eine signifikante (jeweils p=0.001) Abnahme der ALP. Ebenso zeigte sich ein signifikanter (jeweils p=0.04) Abfall von HPI von der FU₁-Untersuchung zur FU₂-Untersuchung im ipsilateralen und kontralateralen Leberparenchym. Unter Berücksichtigung der Partikelgröße zeigte sich lediglich bei Anwendung der kleinen Partikel eine signifikante Zunahme des HPI unmittelbar nach TACE im ipsilateralen Leberparenchym. Die Anwendung der großen Partikel führten zu keiner signifikanten Zunahme des HPI bei der FU₁-Untersuchung. Die Perfusionsparameter näherten sich im ipsilateralen und kontralateralen Leberparenchym nach kurzfristigen postinterventionellen Veränderungen zum Zeitpunkt der FU₂-Untersuchung wieder dem Ausgangswert an. Unter Berücksichtigung der Epirubicindosis zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der gemessenen Perfusionsparameter. Damit gab es keine persistierende Durchblutungsstörung der Leber nach TACE.

Als Ergebnis dieser Studie geht hervor, dass die VPCT ein geeignetes Instrument ist, um die Auswirkungen der TACE auf den Tumor und das umgebende Lebergewebe präzise zu beurteilen. Die Auswirkungen der TACE sind unabhängig von Partikelgröße und Epirubicindosis. Die zeitnah postinterventionell durchgeführte VPCT zeigte eine gute Spezifität sowie einen guten positiv prädiktiven Wert in Hinsicht auf die

mittelfristige Vorhersage des Tumoransprechens. Im nicht-betroffenen Leberparenchym verursachte die TACE lediglich temporäre Disbalancen in der dualen Gefäßversorgung der Leber.

6. Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
2. Perz, J.F., et al., *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide*. J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 529-38.
3. Tiribelli, C., et al., *Prevalence of hepatocellular carcinoma and relation to cirrhosis: comparison of two different cities of the world--Trieste, Italy, and Chiba, Japan*. Hepatology, 1989. **10**(6): p. 998-1002.
4. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
5. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
6. Okada, S., *Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues*. Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1743-4.
7. Schiebler, T.H., ed. *Anatomie : Zytologie, Histologie Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen - unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs; 119 Tabellen*. 8., vollst. überarb. und aktual. Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 1999, Springer: Heidelberg; Berlin [u.a.]. XI, p. 581-2.
8. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1264-1273 e1.
9. El-Serag, H.B., et al., *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update*. Ann Intern Med, 2003. **139**(10): p. 817-23.
10. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Auflage ed. 2013, Berlin: Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. p. 40-2.
11. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference*. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
12. McGlynn, K.A. and W.T. London, *Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. **19**(1): p. 3-23.
13. Bosch, F.X., et al., *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. Clin Liver Dis, 2005. **9**(2): p. 191-211, v.
14. Bruix, J., M. Sherman, and D. American Association for the Study of Liver, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
15. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.

16. Baffy, G., E.M. Brunt, and S.H. Caldwell, *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace*. J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1384-91.
17. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.
18. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen*. Chirurgie für Studium und Praxis. Vol. 8. Auflage 2006/2007. 2005, Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste. p. 236-7.
19. Cahill, B.A. and D. Braccia, *Current treatment for hepatocellular carcinoma*. Clin J Oncol Nurs, 2004. **8**(4): p. 393-9.
20. Bruix, J., M. Sherman, and A.A.f.t.S.o.L.D. Practice Guidelines Committee, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
21. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 97-104.
22. Sangiovanni, A., et al., *The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Gut, 2010. **59**(5): p. 638-44.
23. Bolondi, L., et al., *Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 27-34.
24. Greten, T.F., et al., *[Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]*. Z Gastroenterol, 2013. **51**(11): p. 1269-326.
25. Alkadhi, H., et al., *Wie funktioniert CT?. Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. 2011, Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 4-10, 180.
26. Garcia-Figueiras, R., et al., *CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool?* AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(1): p. 8-19.
27. European Association For The Study Of The, L., R. European Organisation For, and C. Treatment Of, *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
28. Mazzaferro, V., et al., *Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience*. Liver Transpl, 2011. **17 Suppl 2**: p. S44-57.
29. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
30. Jonas, S., et al., *Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Hepatology, 2001. **33**(5): p. 1080-6.
31. Berchtold, R., *Chirurgie : mit ... 335 Tabellen und 343 Praxisfragen*. 5., vollständig aktualisierte und überarbeitete Aufl. ed. 2006, München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer. XVI, p. 908-9.
32. Thandassery, R.B., U. Goenka, and M.K. Goenka, *Role of local ablative therapy for hepatocellular carcinoma*. J Clin Exp Hepatol, 2014. **4**(Suppl 3): p. S104-11.

33. Giovannini, M., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma using percutaneous radiofrequency thermoablation: results and outcomes in 56 patients*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(6): p. 791-6.
34. Minami, Y. and M. Kudo, *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review*. Int J Hepatol, 2011. **2011**: p. 104685.
35. McGahan, J.P., et al., *Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery*. Invest Radiol, 1990. **25**(3): p. 267-70.
36. Goldberg, S.N., et al., *Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size*. Acad Radiol, 1996. **3**(3): p. 212-8.
37. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 514-24.
38. Chuang, V.P. and S. Wallace, *Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms*. Radiology, 1981. **140**(1): p. 51-8.
39. Breedis, C. and G. Young, *The blood supply of neoplasms in the liver*. Am J Pathol, 1954. **30**(5): p. 969-77.
40. Salem, R., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(12): p. 1627-39.
41. Jakobs, T.F., et al., *Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres*. Eur Radiol, 2007. **17**(5): p. 1320-30.
42. Wilhelm, S., et al., *Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(10): p. 835-44.
43. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
44. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
45. Bargellini, I., et al., *Modified RECIST to assess tumor response after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlation in 178 liver explants*. Eur J Radiol, 2013. **82**(5): p. e212-8.
46. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 52-60.
47. Xia, Y., et al., *Response evaluation of transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: the usefulness of sonazoid-enhanced harmonic sonography*. Oncology, 2008. **75 Suppl 1**: p. 99-105.
48. Moschouris, H., et al., *mRECIST criteria and contrast-enhanced US for the assessment of the response of hepatocellular carcinoma to transarterial chemoembolization*. Diagn Interv Radiol, 2014. **20**(2): p. 136-42.
49. Moschouris, H., et al., *Short-term evaluation of liver tumors after transarterial chemoembolization: limitations and feasibility of contrast-enhanced ultrasonography*. Abdom Imaging, 2011. **36**(6): p. 718-28.
50. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients*. Cancer, 1985. **56**(4): p. 918-28.

51. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2000. **32**(3): p. 679-80.
52. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
53. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators*. *Hepatology*, 1998. **28**(3): p. 751-5.
54. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet*, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
55. Chang, M.H., et al., *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children*. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(26): p. 1855-9.
56. Lok, A.S., et al., *Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(2): p. 493-502.
57. Ippolito, D., et al., *Perfusion computed tomographic assessment of early hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: initial observations*. *J Comput Assist Tomogr*, 2008. **32**(6): p. 855-8.
58. Sahani, D.V., et al., *Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience*. *Radiology*, 2007. **243**(3): p. 736-43.
59. Chen, G., et al., *Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(37): p. 5738-43.
60. Lencioni, R., et al., *Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012. **35**(5): p. 980-5.
61. Kaufmann, S., et al., *Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) lesions using a novel CT-based volume perfusion (VPCT) technique*. *Eur J Radiol*, 2015. **84**(6): p. 1029-35.
62. Ippolito, D., et al., *Viable residual tumor tissue after radiofrequency ablation treatment in hepatocellular carcinoma: evaluation with CT perfusion*. *Abdom Imaging*, 2013. **38**(3): p. 502-10.
63. Kan, Z., et al., *Functional CT quantification of tumor perfusion after transhepatic arterial embolization in a rat model*. *Radiology*, 2005. **237**(1): p. 144-50.
64. Loffroy, R., et al., *Intraprocedural C-arm dual-phase cone-beam CT: can it be used to predict short-term response to TACE with drug-eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma?* *Radiology*, 2013. **266**(2): p. 636-48.
65. Choi, S.H., et al., *The role of perfusion CT as a follow-up modality after transcatheter arterial chemoembolization: an experimental study in a rabbit model*. *Invest Radiol*, 2010. **45**(7): p. 427-36.
66. Osuga, K., et al., *Current status of embolic agents for liver tumor embolization*. *Int J Clin Oncol*, 2012. **17**(4): p. 306-15.
67. Namur, J., et al., *Embolization of hepatocellular carcinoma with drug-eluting beads: doxorubicin tissue concentration and distribution in patient liver explants*. *J Hepatol*, 2011. **55**(6): p. 1332-8.

68. Amesur, N.B., A.B. Zajko, and B.I. Carr, *Chemo-embolization for unresectable hepatocellular carcinoma with different sizes of embolization particles*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(5): p. 1400-4.
69. Padia, S.A., et al., *Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small-versus medium-size particles*. J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(3): p. 301-6.
70. Prajapati, H.J., et al., *Survival, Efficacy, and Safety of Small Versus Large Doxorubicin Drug-Eluting Beads TACE Chemoembolization in Patients With Unresectable HCC*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(6): p. W706-14.
71. Martin, R., et al., *Optimal technique and response of doxorubicin beads in hepatocellular cancer: bead size and dose*. Korean J Hepatol, 2011. **17**(1): p. 51-60.
72. Bianco, S., et al., *Short-term effects of transcatheter arterial chemoembolisation on metabolic activity of the liver of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma*. Gut, 1996. **39**(2): p. 325-9.
73. Caturelli, E., et al., *Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study*. Radiology, 2000. **215**(1): p. 123-8.
74. *A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. N Engl J Med, 1995. **332**(19): p. 1256-61.
75. Sacco, R., et al., *Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: a cohort study*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(15): p. 1843-8.
76. Khan, K.N., et al., *Evaluation of nontumorous tissue damage by transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma*. Cancer Res, 1991. **51**(20): p. 5667-71.
77. Bruix, J., et al., *Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution*. Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1578-83.
78. Spina, J.C., et al., *MDCT findings after hepatic chemoembolization with DC-beads: what the radiologist needs to know*. Abdom Imaging, 2013. **38**(4): p. 778-84.
79. Guiu, B., et al., *Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads*. J Hepatol, 2012. **56**(3): p. 609-17.
80. Kobayashi, S., et al., *Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus*. Am J Gastroenterol, 1993. **88**(9): p. 1410-5.
81. Pomoni, M., et al., *Post embolization syndrome in doxorubicin eluting chemoembolization with DC bead*. Hepatogastroenterology, 2012. **59**(115): p. 820-5.
82. Lu, W., et al., *A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(77): p. 1499-502.
83. Lencioni, R., *Chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. Semin Oncol, 2012. **39**(4): p. 503-9.

84. Taourel, P., et al., *Hemodynamic changes after transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinomas*. Radiology, 1994. **191**(1): p. 189-92.
85. Ohnishi, K., et al., *Portal venous hemodynamics in hepatocellular carcinoma. Effects of hepatic artery embolization*. Gastroenterology, 1987. **93**(3): p. 591-6.
86. Moriyasu, F., et al., *Portal hemodynamics in patients with hepatocellular carcinoma*. Radiology, 1986. **161**(3): p. 707-11.
87. Okada, K., et al., *Changes in esophageal variceal pressure after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma*. Endoscopy, 2001. **33**(7): p. 595-600.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 mRECIST Kriterien.....	19
Tabelle 2 BF, BV, k^{trans} (avg).....	52
Tabelle 3 BF, BV, k^{trans} (max).....	52
Tabelle 4 BF, BV, k^{trans} (avg) in Bezug auf Partikelgröße.....	53
Tabelle 5 BF, BV, k^{trans} (avg) in Bezug auf Epirubicindosis.....	53
Tabelle 6 BF, BV, k^{trans} (max) in Bezug auf Partikelgröße.....	54
Tabelle 7 BF, BV, k^{trans} (max) in Bezug auf Epirubicindosis.....	54
Tabelle 10 Responsekategorien in Bezug auf Partikelgröße.....	58
Tabelle 11 ALP in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym.....	59
Tabelle 12 PVP in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym.....	59
Tabelle 13 HPI in Tumor, ipsilateralem und kontralateralem Leberparenchym.....	60
Tabelle 14 ALP, PVP, HPI (T) in Bezug auf Partikelgröße.....	61
Tabelle 15 ALP, PVP, HPI (L ₁) in Bezug auf Partikelgröße.....	61
Tabelle 16 ALP, PVP, HPI (L ₂) in Bezug auf Partikelgröße.....	61
Tabelle 17 ALP, PVP, HPI (T) in Bezug auf Epirubicindosis.....	61
Tabelle 18 ALP, PVP, HPI (L ₁) in Bezug auf Epirubicindosis.....	62
Tabelle 19 ALP, PVP, HPI (L ₂) in Bezug auf Epirubicindosis.....	62

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 CECT, in spatarterieller Phase, axiale Schichtführung, Ausspielung im Leberfenster, Darstellung einer vollständig embolisierten HCC- Läsion.	20
Abbildung 2 – Behandlungsalgorithmus des HCC gemäß BCLC Klassifikation; Modifiziert und ins Deutsche übersetzt aus der Veröffentlichung von Forner et al. (2012) [54]. Abkürzungen: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer (Arbeitsgruppe); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; TACE, transarterielle Chemoembolisation.	22
Abbildung 3 CECT spatarterielle Phase, axiale Schichtführung, Abdomenfenster, Läsion mit arteriellem Hyperenhancement, hyperdens gegenüber dem umliegenden Leberparenchym	26
Abbildung 4 CECT portalvenöse Phase, axiale Schichtführung, Abdomenfenster, Leberlasion mit washout, hypodens gegenüber dem umliegenden Leberparenchym	27
Abbildung 5 BF vor TACE (Beispielbild)	30
Abbildung 6 BF nach TACE (Beispielbild)	31
Abbildung 7 BV vor TACE (Beispielbild).....	32
Abbildung 8 BV nach TACE (Beispielbild).....	33
Abbildung 9 MIP vor TACE (Beispielbild)	34
Abbildung 10 MIP nach TACE (Beispielbild)	35
Abbildung 11 ALP vor TACE (Beispielbild).....	36
Abbildung 12 ALP nach TACE (Beispielbild).....	37
Abbildung 13 PVP vor TACE (Beispielbild).....	38
Abbildung 14 PVP nach TACE (Beispielbild).....	39
Abbildung 15 HPI vor TACE (Beispielbild).....	40
Abbildung 16 HPI nach TACE (Beispielbild).....	41
Abbildung 17 (a) - (g) MIP und jeweils BF, BV und k-trans vor TACE (A) und (P) ..	43
Abbildung 18 (a)(b): HCC-Läsion in der VPCT-Analyse in koronarer und axialer Schichtführung; die Läsion grenzt sich deutlich durch ihren erhöhten Blutfluss gegenüber dem umgebenden Leberparenchym ab.	57

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger und Dr. med. Sascha Kaufmann.

Sämtliche Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. med. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. med. Marius Horger, Dr. med. Maximilian Schulze und PD Dr. med. Dominik Ketelsen durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Thomas Horger und Anne Oelker durch Dr. med. Sascha Kaufmann und mich.

Die inhaltliche Vervollständigung erfolgte unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger, Dr. med. Sascha Kaufmann, PD Dr. med. Dominik Ketelsen und Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marius Horger und Dr. med. Sascha Kaufmann) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

10. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Kaufmann S, Horger T, Oelker A, Beck S, Schulze M, Nikolaou K, Ketelsen D, Horger M. Volume perfusion computed tomography (VPCT) - based evaluation of response to TACE using two different sized drug eluting beads in patients with nonresectable hepatocellular carcinoma: Impact on tumor and liver parenchymal vascularisation. *European Journal of Radiology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.09.009>

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. C.D. Claussen und Herrn Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou für die Möglichkeit meine Doktorarbeit in Ihrer Abteilung durchzuführen.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger sehr für die freundliche Überlassung des Themas zu dieser Doktorarbeit und für seine kritischen Ratschläge und seine kreativen Anregungen.

Mein größter Dank gilt Herrn Dr. med. Sascha Kaufmann für seine hervorragende und intensive Betreuung über die gesamte Zeit der Erstellung dieser Arbeit.

Für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Thomas Horger.

Herrn Prof. Dr. med. Ingo B. Authenrieth danke ich für die Möglichkeit an der Universitätsklinik Tübingen zu promovieren.

Meiner Familie danke ich an dieser Stelle für ihre bedingungslose Unterstützung, allen voran meiner Mutter und meiner Schwester, die mir während der Erstellung dieser Arbeit stets den Rücken frei gehalten haben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Mann, Julius Beck, für seine Ausdauer sowie seine unendliche und liebevolle Unterstützung.