

**Volumetrische, densitometrische und morphologische CT-
Parameter zur Therapiekontrolle und Prognoseabschätzung für
Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bei intraarterieller
J-131-Lipiodol-Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Carolin Hannelore Michaela Eimer
aus Bonn

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörn H. Risse
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger M. Strunk

Tag der Mündlichen Prüfung: 25. Februar 2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

.

*Meinen Eltern Gabriele und Richard Eimer, sowie der ersten Medizinerin in unserer Familie,
meiner Großmutter Jutta Rennhack, gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Das Hepatozelluläre Karzinom	9
1.1.1 Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese	9
1.1.2 Morphologie, Metastasierung	9
1.1.3 Prognose	10
1.1.4 Klinik.....	10
1.1.5 Diagnostik.....	11
1.2 Jod - 131 - Lipiodol	13
1.2.1 Physikalische Eigenschaften	13
1.2.2 Biologische Eigenschaften	13
1.2.3 Speicherverhalten.....	14
1.3 Sonstige therapeutische Möglichkeiten	15
1.3.1 Leberresektion.....	15
1.3.2 Transplantation.....	17
1.3.3 Transarterielle Verfahren.....	18
1.3.4 Ethanolinjektion	20
1.3.5 Radiatio	21
1.3.6 Perkutane thermoablative Verfahren	21
1.3.7 Systemisch–medikamentöse Therapie.....	22
1.4 Fragestellung.....	23

2 Patienten und Methoden	24
2.1 Studiendesign.....	24
2.1.1 Ziel der Gesamtstudie	24
2.1.2 Einschlusskriterien.....	24
2.1.3 Stationäre und poststationäre Überwachung, Kontrolluntersuchungen.....	24
2.1.4 Ausschlusskriterien.....	25
2.1.5 Durchführung der J-131-Lipiodol-Applikation	26
2.2 Patientenkollektiv	26
2.3 Geräte	30
2.4 Quantitative Auswertung	30
2.4.1 Dichtemessung / Speicherverhalten.....	30
2.4.2 Volumenmessung.....	34
2.4.3 Szintigraphische Dokumentation	35
2.4.4 Statistische Verfahren	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Morphologie.....	37
3.1.1 Messwerte nach den einzelnen Therapien.....	41
3.1.2 Volumenänderung über alle Therapien	45
3.1.3 Zusammenhang zwischen HU-Werten und Volumenveränderung.....	47
3.1.3.1 Ansprechverhalten großer (>30 cm ³) und kleiner (<30 cm ³) Tumore.....	48
3.1.3.2 HU-Mittelwerte im Verlauf.....	58
3.1.4 Zusammenhang zwischen Speichermuster und Volumenveränderung.....	62
3.2 Überlebensdaten	66

4 Diskussion	68
4.1 Ergebnisse	68
4.2 Methodik.....	72
4.3 Ausblick.....	73
5 Zusammenfassung	75
6 Verzeichnisse	76
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	76
6.2 Tabellenverzeichnis.....	78
7 Addendum: Klassifikationen	79
8 Literaturverzeichnis	82
9 Danksagung	91
10 Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
Appl.	Applikation
CR	Complete response
CT	Computertomogramm, -graphie
d	Tag(e)
h	Stunde
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HU	Hounsfield Units
I-131-Lipiodol	Iod 131 Lipiodol
MR	Minor response
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PD	Progressive disease
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PR	Partial response
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of interest
SD	Stable disease
STABW	Standardabweichung
t	Zeit

1 Einleitung

1.1 Das Hepatozelluläre Karzinom

1.1.1 Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der häufigste primäre maligne Lebertumor. Seine Inzidenz ist am höchsten in Ländern mit hoher Hepatitisdurchseuchung (Asien, Südafrika 150/100.000), steigt aber auch in den westlichen Ländern (El-Seraq und Manson 1999). In Deutschland gehört es zu den selteneren Tumorarten. Der Anteil an allen Tumor-erkrankungen beträgt bei den Männern 4,9% bzw. 3,5% (West/Ost) und bei den Frauen 1,8 bzw. 2,0% (West/Ost). Die Fallzahlen in Deutschland im Jahre 2005 belaufen sich auf 3917 (Männer) bzw. 2225 (Frauen) (DKFZ, 2007). Ab Mitte der Achtziger Jahre ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen hinsichtlich der Inzidenz für beide Geschlechter (Schurr 2006). Jährlich versterben weltweit ca. eine Million Menschen am HCC (Deuffic et al., 1998; El-Serag und Mason, 1999; Kew 1998; Landis et al., 1998; Taylor-Robinson et al., 1997).

Prädisponierend sind vor allem eine chronische Infektion mit Hepatitis B oder C sowie nutritiv-toxische und posthepatitische Leberzirrhose und Aflavotoxine. Der Anteil der durch Hepatitisviren bedingten HCCs überwiegt in Deutschland (Rabe 2001). Seltener Risikofaktoren sind: Alpha-1-Antitrypsinmangel, Thorotrastose und Hämochromatose und andere Speicherkrankheiten sowie die Primäre Biliäre Zirrhose. Der Anteil von HCC, welches sich aus einer Leberzirrhose entwickelt, liegt über 70% (Zendeh et al., 1998). Die Degenerationsrate der Zirrhosen zum Karzinom beträgt 3-7% pro Jahr (Pateron et al., 1994).

1.1.2 Morphologie, Metastasierung

Makroskopisch wird unterschieden in solitäres, multizentrisches und diffus infiltrierendes Wachstumsmuster. Mikroskopisch differenziert werden die trabekuläre, pseudoglanduläre, zirrhöse, solide und die fibrolamelläre Form. Letztere entsteht meist nicht auf dem Boden einer Zirrhose und hat die beste Prognose (Dominguez-Malagón und Gaylan-Graham, 2001).

Das HCC metastasiert schnell intrahepatisch durch Invasion der Lebergefäße und Ausbreitung über die Lebervenen. Die extrahepatische Streuung wird meist erst in höheren Tumorstadien auf dem hämatogenen Weg beobachtet. Die Filiae finden sich in Lunge, Nebennieren, Knochen, Pankreas und Gastrointestinaltrakt (Koea und Fong, 2001). Lymphogen streut das HCC in die Lymphknoten des Leberhilus sowie in periportale, retroperitoneale, mediastinale und peripankreatische, perigastrische und periaortale Lymphknoten.

Die Blutversorgung der Tumorknoten erfolgt zu ca. 80% aus der Arteria hepatica und zu 20% über die Vena portae, die Durchblutung der restlichen Leber in fast umgekehrtem Verhältnis zu 75% über die Pfortader und zu 25% durch die Arteria hepatica (Bhattacharya et al., 1995; Breedis und Young, 1954).

1.1.3 Prognose

Die Prognose ist schlecht. Nach Diagnosestellung beträgt die mittlere Überlebenszeit 2-7 Monate (Razafimahaleo et al., 1993; Allgaier et al., 2000), nach chirurgisch-kurativer Behandlung durchschnittlich 3 Jahre, abhängig vom initialen Stadium mit einer Rezidivrate von nahezu 100% nach 5 Jahren (Raoul et al. 1999). Die kurative Operation ist nur in ca. 1 -10% der Fälle möglich (Maraj et al., 1988), da der Tumor zu ca. 55 - 70% in vorgeschädigten, zirrhotischen Lebern entsteht, bei denen die sonst ausgesprochen gute Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes stark eingeschränkt ist (Zendeh et al., 1998).

Welche Faktoren prognostisch relevant sind, wird noch kontrovers diskutiert. Nach Raoul et al., 1999, sind es außer der Tumormasse ein Patientenalter über 50 Lebensjahre, ein erhöhter AFP-Wert, Hepatitis-C-Antikörper (aHCV) sowie Zeichen einer biochemischen Leberinsuffizienz. Dagegen konnten Yamamoto et al. 1992 keinen Zusammenhang zwischen Überlebenszeitraum und Alter, Geschlecht, AFP-Wert oder der Hepatitis-Serologie finden.

1.1.4 Klinik

Aufgrund der großen Reservekapazität und der guten Regenerationsfähigkeit der Leber treten klinische Symptome meist erst in späten Stadien auf. Es kommt zu Hepatomegalie,

Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen, Aszites, Ikterus, Anorexie, Splenomegalie, Übelkeit und Erbrechen, Fieber und Juckreiz. Paraneoplastische Symptome sind Hyperkalzämie, Gynäkomastie, Pubertas praecox (bei neonataler Infektion mit Hepatitis) und weitere laborchemische Abweichungen.

1.1.5 Diagnostik

Histologie

Mit bildgebenden Verfahren lässt sich keine endgültige Aussage zur Dignität treffen. Letztendlich beweisend für ein HCC ist nur die feingewebliche Untersuchung.

Sonographie der Leber

Die einfachste und schonendste bildgebende Untersuchung ist die Sonographie. Sie ist kostengünstig und fast überall verfügbar. Das Ergebnis hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab. In zirrhotisch umgebauten Lebern kann manchmal nicht zwischen knotig veränderten Arealen und Tumorgeschwulsten unterschieden werden. Zusammen mit der Alpha-Fetoprotein-Bestimmung (AFP; siehe nächster Abschnitt) im Blut und der klinischen Untersuchung bildet die Sonographie die erste Stufe des Screenings.

Alpha-Fetoprotein

AFP ist ein fetales Protein, dessen Synthese nach der Geburt durch Repression des zugehörigen Gens stark vermindert wird. Die normale Serumkonzentration beim Erwachsenen liegt nach Caselmann et al., 1999, unter 10 ng/ml. Erhöhte Werte finden sich allerdings nicht nur beim HCC, sondern auch bei nichtseminomatösen Hodentumoren, gastrointestinalen Tumoren, Bronchialkarzinomen und akuter sowie gelegentlich auch bei chronischer Hepatitis (Collier, 1998, Sterneck, 2000). Bei HCC-Patienten finden sich bis zu 70% erhöhte AFP-Werte im Blut (Caselmann et al., 1999). Konzentrationen über 400-500 ng/ml können als diagnostisch hinweisend auf ein HCC gewertet werden. Insgesamt sind Sensitivität und Spezifität aber schlecht (Caselmann et al., 1999).

Computertomographie

Die 3-Phasen-Computertomographie ermöglicht die komplette Darstellung der Leber in 25-30 Sekunden. Die HCC-Knoten erscheinen in der Nativuntersuchung eher hypodens, in der arteriellen Phase häufig hyperperfundiert durch ihre hauptsächlich arterielle Blutversorgung. In der portalvenösen Phase treten Hypodensitäten zutage. Durch die Verwendung von Lipiodol als intraarterielles Kontrastmittel kann die Spezifität erheblich gesteigert werden (Hind et al., 1992, Bhattacharya et al., 1994; Zheng 2005).

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie stellt heute das optimale Verfahren zur Detektion von primär hepatozellulären Neoplasien dar (Vogl et al., 2001). Durch den Einsatz von spezifischen Kontrastmitteln lassen sich auch kleine Raumforderungen darstellen. Kreft et al. (2001) konnten zeigen, dass selbst bei positiver Anamnese für maligne Lebererkrankungen bei nachgewiesenen kleinen (bis 2 cm Durchmesser) Tumoren die Wahrscheinlichkeit für Benignität bei ca. 50% liegt. Als Kontrastmittel ist Gadolinium der Anwendung von Ferrumoxid vorzuziehen, da es eine exaktere Differenzierung des HCCs erlaubt (Pauleit et al., 2002). Der Einsatz der MRT ist aus Kostengründen im Vergleich zur CT noch limitiert.

Szintigraphie

Die Szintigraphie mit leberspezifischen Tracern spielt in der primären Diagnostik des HCC neben den überlegenen bildgebenden Verfahren der CT und der MRT eine untergeordnete Rolle. Interpretiert wird eine verstärkte oder schwache bis fehlende Anreicherung des Radiopharmakons im Tumorgewebe (positiver bzw. negativer Kontrast). Das HCC zeigt im J-131-Lipiodol-Szintigramm einen von der Lipiodol-speicherung abhängigen positiven Kontrast. Die Szintigraphie eignet sich zur Verlaufskontrolle nach J-131-Lipiodol-Applikation.

1.2 Jod - 131 - Lipiodol

1.2.1 Physikalische Eigenschaften

J-131-Lipiodol setzt sich zusammen aus Lipiodol und Jod-131. Um das radioaktive J-131-Lipiodol zu erhalten, wird vom hohen Jodanteil des Lipiodol (38%) ein kleiner Teil durch Atomaustausch mit radioaktivem J-131 ersetzt. Lipiodol ist eine stabile jodierte Fettsäure des Mohnsamenöls mit einer Jodkonzentration von 475 mg/ml. Gebrauch findet es seit vielen Jahren als intraarterielles Kontrastmittel (Sicard und Forestier, 1923). Der erste Bericht über die Anwendung beim HCC stammt von Nakakuma (Nakakuma, 1979). In Deutschland wurde die J-131-Lipiodol-Therapie 1997 eingeführt (Risse et al., 1997 - 2000).

Das Präparat ist kommerziell erhältlich (CIS bio GmbH, Berlin) mit 2 ml Volumen und einer Aktivität von 2,22 GBq.

Da J-131-Lipiodol sowohl ein β - als auch γ - Strahler ist, läßt es sich mittels Gamma Kamera nachweisen. Die β - Energie ist für den zytotoxischen Effekt verantwortlich. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 8 Tage.

1.2.2 Biologische Eigenschaften

Nach intraarterieller Injektion in die A. hepatica reichert Lipiodol sich in erhöhter Konzentration in den HCC - Herden an (Nakakuma et al., 1983, Shibata et al., 1989; Raoul et al., 1988). Gründe hierfür sind die erhöhte Permeabilität der Tumorgefäße für das Öl und die schlechtere Clearance durch die Kupfferschen Zellen, deren Vorkommen im Tumorgewebe vermindert ist (de Baere et al., 1999). Das Tumorgewebe nimmt somit mehr Lipiodol auf und gibt es verzögerter ab als das umgebende Lebergewebe. Chou et al. (1995) fanden in vitro eine vermehrte endozytotische Aufnahme sowie eine prolongierte Retention speziell in Zellen der HepG2 Zelllinie.

Die Applikation erfolgt intraarteriell mittels eines Injektionssystems, welches die Bedienung aus der Distanz zur Verringerung der Strahlenexposition des medizinischen Personals er-

möglichst (siehe 3.6: J-131-Lipiodol-Applikation). J-131-Lipiodol reichert sich hauptsächlich in den Tumorherden sowie im restlichen Leberparenchym und zu einem geringen Teil in Lunge, Schilddrüse und Harnblase an. Die Aufnahme von freiem J-131 in die Schilddrüse kann u. a. durch periinterventionelle Gabe von Kaliumjodid oder Na-Perchlorat (Irenat®) geblockt werden.

Die Exkretion erfolgt renal (30-50% innerhalb von 8 Tagen) und biliär (3% innerhalb von 5 Tagen). Die biologische Halbwertszeit ist abhängig von der Gefäßversorgung der Leber und der Tumorherde sowie dem arteriovenösen Shunt. In den HCC-Knoten ist die effektive Halbwertszeit nach Applikation mit 5 bis 6 Tagen länger als im übrigen Lebergewebe mit 3 bis 4 Tagen (Nakajo 1988, Raoul 1988, Bretagne 1988, Madsen 1988, Yoo 1989).

Außer der Zytotoxizität u. a. durch Strahlungsfibrose der Tumorgefäße wird dem J-131-Lipiodol noch eine kurzzeitige Wirkung durch Mikroembolisation nachgesagt (Yoo et al., 1991, de Baere et al., 1995).

Die zytotoxischen Effekte sind nicht durch Jod-131 oder Lipiodol alleine, sondern nur durch ihre Kombination im J-131-Lipiodol zu erreichen (Al-Mufti et al., 1999).

1.2.3 Speicherverhalten

Für das Speicherverhalten von Lipiodol in tumorösen Leberherden existiert die Einteilung nach Maki (Maki et al, 1985), die sich auf die visuelle Bewertung der Speicherung in computertomographischen Bildern stützt:

Tabelle 1: Einteilung des Speicherverhaltens von Lipiodol in tumorösen Leberherden im CT nach Maki

keine Lipiodol - Speicherung im Knoten	Grad 0
Lipiodol in weniger als 10% des Knotens	Grad 1
Lipiodol in weniger als 50% des Knotens	Grad 2
Lipiodol in mehr als 50% des Knotens	Grad 3
Lipiodol im ganzen Knoten	Grad 4

Vogl et al. (1997) benutzen eine modifizierte Einteilung zur visuellen Bestimmung der quantitativen Lipiodolretention im Tumorgewebe und im Leberparenchym ($\leq 10\%$, $\leq 25\%$, $\leq 50\%$, $\leq 75\%$ und $>75\%$).

1.3 Sonstige therapeutische Möglichkeiten

1.3.1 Leberresektion

Die Leberresektion ist das Verfahren mit den besten Langzeitergebnissen (Di Carlo et al., 1995, Paquet et al., 1991, Segawa et al., 1993, Veilhan und Adam, 2001, Zhou et al., 2001) und zusammen mit der Transplantation die einzige potentiell kurative Behandlungsform. Die Rate resezierbarer HCC liegt aufgrund der Entstehung des HCCs in stark vorgeschädigtem Lebergewebe und der dadurch limitierten operativen Möglichkeiten bei ca. 20–25%; je nach Kollektiv auch deutlich darunter (Maraj et al., 1988).

In deutschen Studien schwankt die 5-Jahres-Überlebensrate (ÜLR) je nach Zirrhosestadium nach Resektion zwischen 22 und 40% (Fong et al., 1999, Weimann et al., 1997). Die Überlebensraten in asiatischen Ländern sind höher (Arii et al., 2001, Otto et al., 1998). Lau et al. fanden 1999 eine Verringerung der Rezidivrate bei der Kombination von Resektion und adjuvanter I-131-Lipiodol-Therapie. Durch die neo-adjuvante Lipiodol-131-Applikation vor Leberresektion konnten Raoul et al. 2003 eine 5-Jahres-ÜLR von 48.4% erreichen. Durch eine primäre Resektion und eine bei Rezidiv später durchgeführte Transplantation wird nach Poon et al. 2004 weder die Morbidität erhöht noch die Überlebenszeit (ÜLZ) verkürzt.

Als absolute Kontraindikationen für Leberteilresektionen gelten: angeborener Herzfehler, chronische Lungenerkrankung, Nierenversagen, bilobulärer multizentrischer Befall, Fernmetastasen, maligner Aszites und ungenügende Leberfunktionsreserven (Child-Pugh-Stadium C, ggf. B). Relative Kontraindikationen sind: aktive Hepatitis, Zwerchfellbefall, Invasion eines V. portae-Hauptstammes oder der Vena cava inferior sowie die Ablehnung der Substitution von Blutprodukten.

Operationsverfahren

Anatomische Resektion:

Orientierung an den Segmenten nach Couinaud mit Mono-, Bi-, oder Trisegmentektomie.

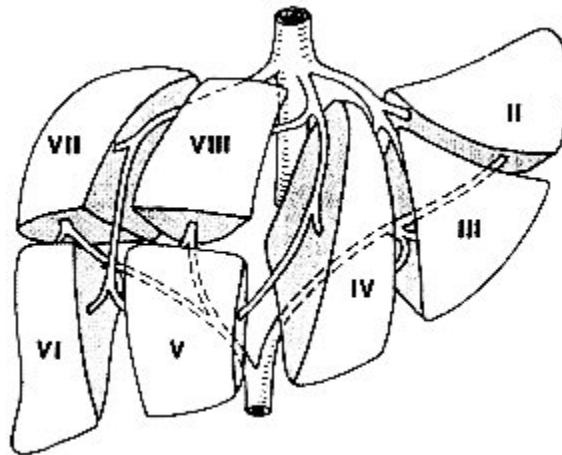


Abbildung 1: Segmentaufteilung der Leber nach Couinaud

Nicht-anatomische Verfahren:

- Keilresektion (auch: Wedge-Resektion)
Tangentiale Resektion von geringem Ausmaß, gut geeignet für Tumoren am Rand der Leber.
- Enukeation
Ausschälung mit 1-2 cm Rand.

Vor- und Nachteile:

Es gibt keine einheitliche Meinung über die prognostisch günstigste Operationsmethode. Es wird empfohlen, die Segment- oder Bisegmentektomie der atypischen Keilresektion oder der Enukeation vorzuziehen, da sich die beiden erstgenannten Verfahren an den anatomischen Segmentstrukturen und somit an den portalen Metastasierungswegen orientieren (Otto et al., 1990).

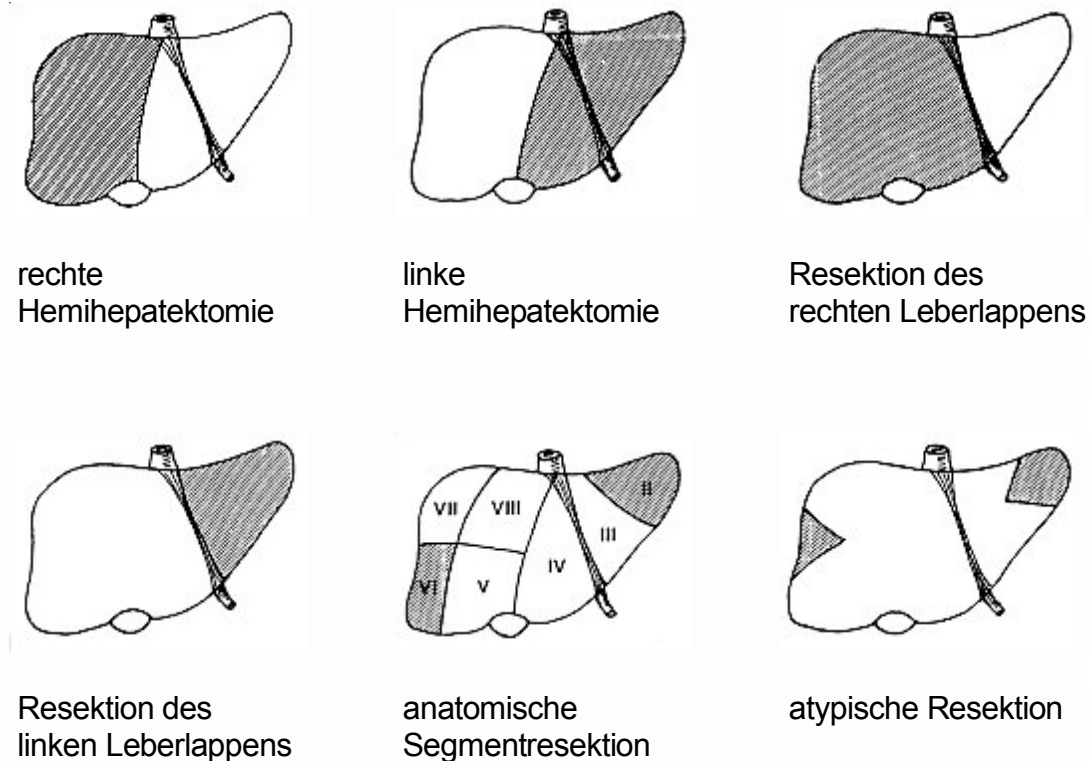


Abbildung 2: Formen der Leberresektion

1.3.2 Transplantation

Die Rezidivrate für HCC nach Lebertransplantation wird je nach Ausschlusskriterien zwischen 6% und 64% angegeben (O'Grady et al., 1988, , Bechstein et al., 1998, Cillo et al., 2004).

Als möglicher Grund für die hohen Rezidivraten, besonders bei weiter fortgeschrittenen HCC, wird bei Kar et al., 1995, das Vorhandensein von Tumorzellen im Blut angenommen, die im neuen Organ Mikrometastasen bilden. Nur bei Patienten im Stadium 1 nach UICC wurde keine Tumor-mRNA im Blut nachgewiesen. Aus diesem Grunde sollte von einer Transplantation in höheren Stadien abgesehen werden (Bismuth et al., 1993, McPeake et al., 1993, Weimann et al., 1999)

Nach Otto et al.(1998) und Tan et al.(1995) sind nach Transplantation die Letalität geringer und die ÜLZ länger als nach Resektion. Raoul et al. berichten 2003 von einer 5-Jahres-ÜLR von 69,0% nach Transplantation und von 36% nach Resektion in Verbindung mit neoadjuvanter Iod-131-Applikation. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Transplantation lag in einer Studie von Bhattacharya et al. 2004 bei 73,3%. Chen et al. konnten 2004 abhängig von der Tumorgröße mittlere Überlebenszeiten von 18,0 bis 29,6 Monaten feststellen. Die Ergebnisse nach Lebendspenden sind besser als nach Transplantation der Organe Verstorbener (Lo et al., 2004).

Die Kontraindikationen für eine Transplantation sind nach Delvin und O'Grady , 1999: Alter über 65-70 Jahre, aktive Hepatitis B, HIV-Infektion, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Hypertension, Portalvenenthrombose durch Tumorzapfen, Tumordurchmesser größer als 5 cm, Fernmetastasen, Toxikomanie, schwere Alkoholabhängigkeit oder schwere psychische Erkrankungen. Bhattacharya et al. konnten 2004 keinen Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Tumorgröße sowie Zahl der Herde (< 3) finden.

Ebenfalls erschwerend wirken die hohen Kosten, ein Mangel an Spenderorganen sowie die Tumorprogression während der Wartezeit auf ein Spenderorgan (Sarasin et al., 1998).

1.3.3 Transarterielle Verfahren

Im folgenden Abschnitt werden die transarterielle (Chemo-)Embolisation [TA(C)E], die transiente transarterielle Chemoocclusion mit degradierbaren Stärkemikrosphären [TACO mit DMS] und die transarterielle Chemoperfusion [TACP] beschrieben.

Die Chemoembolisation ist ein Verfahren zur palliativen Therapie für Patienten mit inoperablem HCC oder zur adjuvanten Therapie bei geplanten Resektionen. Da die Tumorknoten überwiegend arteriell versorgt werden (siehe 2.1.2), kann durch eine selektive Embolisation entsprechender Äste der Arteria hepatica eine partielle Ischämie der gewünschten Bereiche erzielt werden.

Kontraindikationen sind deshalb die Pfortaderthrombose, durch welche die verbleibende Blutversorgung der Leber durch die Vena portae verhindert würde, sowie ein Tumorbefall von mehr als 75% des Lebervolumens, obstruktiver Ileus oder Fernmetastasen (Steiner et al., 2000, Zangos et al., 2001).

Es werden in mehreren Sitzungen ölige Emulsionen aus einer Kombination von Lipiodol und einem Chemotherapeutikum injiziert. Lipiodol fungiert nicht nur als Trägersubstanz, sondern bewirkt selbst eine zumeist passagere Embolisation und somit eine Verlängerung des zytotoxischen Effektes. Andere Embolisationsmittel, z. B. Gelatinepartikel, verlängern dies nochmals deutlich.

Nebenwirkungen sind die als „Post-Embolisationsyndrom“ zusammengefassten Symptome abdominale Schmerzen, Erbrechen, subfebrile bis febrile Temperaturen, Anstieg der Entzündungsparameter und der Transaminasen und eine vorübergehende Verschlechterung der Leberfunktion (Zangos et al., 2001). Es wird auch von schweren Komplikationen wie Leberausfallkoma, Gallenwegsschädigung, Infektion oder Leberabszessen berichtet (Zangos et al., 2001), welche aber vermehrt bei zirrhotisch stark vorgeschädigten Lebern oder als Folge technischer Fehler bei der Katheterisierung beobachtet wurden.

Durch den Einsatz der transarteriellen Chemoembolisation kann eine Reduktion der Tumormasse erreicht werden, aber die Verlängerung der Überlebenszeit wird kontrovers diskutiert (Nakamura et al., 1983; Ikeda et al., 1991; Choi et al., 1992; Bruix et al., 1994, Bruix et al., 1998). Aktuelle Metaanalysen zeigen bei entsprechend selektierten Patienten einen Überlebensvorteil (Llovet et al., 2003; Reidy et al., 2004). Kirchhoff et al. fanden 2006 beim Vergleich von transarterieller Chemoocclusion mit degradierbaren Stärkemikrosphären (TACO mit DMS) und transarterieller Chemoperfusion (TACP), jeweils mit Cisplatin und Doxorubicin, keinen signifikanten Unterschied im Ansprechverhalten oder bei der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC.

In einer Studie von Raoul und Mitarbeitern (Raoul et al., 1997) wurden die Überlebenszeit und das Ansprechverhalten der Tumorknoten nach J-131-Therapie sowie nach Chemoembolisation mit Cisplatin verglichen. Beide Therapien hatten einen ähnlichen Effekt, jedoch war die Verträglichkeit der J-131-Therapie wesentlich besser.

1.3.4 Ethanolinjektion

Indikation

Durchgeführt wird die Injektion bei Patienten, die nicht für eine Lebertransplantation oder Leberresektion vorgesehen sind, und deren HCC bereits frühzeitig mittels Ultraschall entdeckt worden ist. Therapiert wird bei einzelnen Tumorherden, die kleiner als 4-5 cm sind, sowie multiplen Herden mit 2-3 Knoten, die kleiner als 3 cm sind, sowie bei guter (Child-Pugh A oder B) Leberfunktion (Livraghi, 2001, Yamamoto et al., 2001). Die Rezidivrate beträgt 50% nach 3 Jahren (Trinchet und Beaugrand, 1997). Durch die Kombination von TACE und PEI konnte bei Patienten mit Tumoren, die einen kleineren Durchmesser als 2 cm hatten, geringere Lokalrezidivraten als nach alleiniger PEI gefunden werden (Koda et al., 2001).

Neuere Studien berichten von guten Ergebnissen durch eine Kombination von Ethanol und Lipiodol, welche perkutan in die HCC-Knoten injiziert wurde (PELIT, percutaneous ethanol lipiodol injection therapy) (Kurokohchi et al., 2004).

Kontraindikationen

Das Ausmaß der Tumorherde darf nicht mehr als 30-35% des Lebervolumens betragen und es darf keine Pfortaderthrombose oder fortgeschrittene Leberzirrhose vorliegen. Weitere Einschränkungen sind eine PTT kleiner als 40%, Thrombozytenzahlen kleiner als $40.000/\text{mm}^3$ sowie eine zu zentrale Lokalisierung der Knoten, welche einen perkutanen Zugang technisch nicht erlaubt.

Wirkmechanismus

Durch Diffusion von Ethanol in die neoplastischen Zellen kommt es zu einer Dehydration des Zytoplasmas mit anschließender Koagulationsnekrose sowie einer folgenden fibrösen Reaktion. Innerhalb der Tumorgefäße induziert Ethanol eine Nekrose der Endothelzellen sowie

eine Thrombozytenaggregation; es folgt eine Thrombose der kleinen Tumorgefäße mit anschließender Ischämie des neoplastischen Gewebes.

Zwei Eigenschaften des HCC begünstigen hierbei die Toxizität von Ethanol: Hypervaskularisation und der Gewebsunterschied zwischen dem neoplastischen und zirrhotischen Gewebe führen dazu, dass Ethanol wesentlich leichter und selektiver in das Tumorgewebe einflutet.

Die Ergebnisse nach PEI sind teilweise mit denen chirurgischer Therapieverfahren vergleichbar (Livraghi, 2001; Yamamoto et al., 2001). Eine weitere positive Eigenschaft der Ethanolinjektion besteht darin, dass die Therapie sicher, effektiv und wiederholbar ist und gegenüber anderen Maßnahmen eine erhebliche Kostenersparnis aufweist.

1.3.5 Radiatio

Die externe Bestrahlung hat nur geringe Bedeutung, weil die tumorizide Dosis zu hoch für das normale Lebergewebe ist und oft die sogenannte Strahlenhepatitis hervorruft. Besonders gefährdet ist ein zirrhotisch vorgeschädigtes Lebergewebe (Ingold et al., 1965, Novell et al., 1991). Das normale Lebergewebe toleriert eine Dosis von 20 – 53 Gy. Zum Erreichen einer tumoriziden Wirkung wäre jedoch eine Dosis von mehr als 70 Gy erforderlich.

1.3.6 Perkutane thermoablative Verfahren

Zur Erzeugung von Nekrosen werden ultraschallgesteuert perkutan Elektroden in die Tumorknoten eingeführt. Dies geschieht durch die Anwendung von Hitze bei der Radiofrequenzablation (RFA) oder der Laserinduzierten Interstitiellen Therapie (LITT), oder durch Applikation von Kälte (Kryotherapie).

Das Verfahren ist geeignet für kleinere und peripher gelegene Tumoren (Korea und Fong, 2001; Chen et al., 2003), es ist sicher hinsichtlich der Ausbreitung der erzeugten Nekrose und gut verträglich (Brunken et al., 2000; Risse et al., 2001b; Wettstein und Häussinger, 2001; Arch-Ferrer, 2003).

Lencioni et al. fanden eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit nach RFA im Vergleich zu PEI (Lencioni et al., 2003).

1.3.7 Systemisch–medikamentöse Therapie

Chemotherapie

Fluorouracil, Doxorubicin, 4' - Epidoxorubicin, Mitoxantrone, Mitomycin C und Cisplatin sind die am häufigsten klinisch verwendeten Wirkstoffe beim hepatozellulären Karzinom. Bislang sind die Ergebnisse enttäuschend. Es hat sich noch keine Mono- oder Kombinationstherapie als überlegen und nebenwirkungsarm durchsetzen können (Caselmann et al., 1999).

Anti-Androgene

Die Anwendung von Tamoxifen bei HCC hat keinen (Castells et al., 1995) oder nur einen geringen Effekt (Simonetti et al., 1997). Ketokonazol (Gupta et al., 1988) und Anastrozol (Grimaldi et al., 1998) waren als Therapeutika ebenfalls nicht effektiv (Kora und Fong, 2001; Okada, 1998; Venook et al., 1994; Wettstein und Häussiger, 2001).

Interferon

Ein Benefit durch zusätzliche Gabe von Interferon zur Therapie mit Tamoxifen und Doxorubicin konnte durch Lu et al. (2004) bei der Therapie des nichtresezierbaren HCCs nicht festgestellt werden. Jedoch scheint die Rezidivrate durch Interferongabe nach medikamentöser Vortherapie gesenkt werden zu können (Lin et al., 2004).

Octreotid

Das Somastatinanalogon erzielte in einer Studie von Kouroumalis (Kouroumalis et al., 1998) eine signifikante Verlängerung der ÜLZ, während Rabe et al. (Rabe et al., 2002) diesen Effekt nicht nachweisen konnten. Weitere Studien sind zur ausreichenden Beurteilung der Wertigkeit dieser Therapie notwendig.

Zusammenfassung: bekannte Therapieverfahren

Das höchste kurative Potential haben die operativen Ansätze (Resektion und Transplantation). Diese kommen aber nur für einen geringen Teil der Patienten in Frage, weil deren Operabilität durch die Leberbeschäden erheblich eingeschränkt ist. Die Mehrheit der inoperablen Patienten kann profitieren durch eine perkutane Alkoholinjektion, wenn die Tumorknotendurchmesser zwischen drei und fünf Zentimetern liegen. An Bedeutung gewinnen perkutane thermoablative Verfahren, welche aber nur bei günstigen anatomischen Verhältnissen und bei multifokalen Tumorherden nur eingeschränkt anwendbar sind. TACE als Monotherapie kann eine Massenreduktion erreichen, aber die ÜLZ nur bei selektierten Patienten signifikant verbessern. Externe Bestrahlung, systemische und lokoregionäre Chemotherapie sowie Antikörper sind nebenwirkungsbehaftet und kaum wirksam. Insgesamt ist somit kein eindeutiger Nachweis der Wirksamkeit einer systemisch-medikamentösen Therapie gelungen. Die Ergebnisse anderer chemohormoneller Therapieansätze bleiben abzuwarten.

1.4 Fragestellung

Kann die Anwendung von J-131-Lipiodol bei Patienten mit HCC, die keine andere Therapie bekommen können, eine signifikante Reduktion des Tumorumfanges bewirken?

Kann die Volumenreduktion anhand des Speicherverhaltens der Knoten nach der ersten Applikation vorhergesagt werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ziel der Gesamtstudie

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns (1997) war die Jod-131-Lipiodol-Therapie in Deutschland kaum etabliert (Biersack 1993). Ziel der Gesamtstudie war die Einführung des Verfahrens in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Durchführbarkeit und des Therapieerfolges im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung.

2.1.2 Einschlusskriterien

In die palliative Studie wurden Patienten mit histologisch gesichertem oder bildgebend und laborchemisch anzunehmendem HCC (Llovet et al., 2004) aufgenommen, bei denen aufgrund der Tumorausdehnung, des Allgemeinzustandes oder der Syntheseleistung der Leber keine Resektion durchgeführt werden konnte.

Alle Patienten wurden prätherapeutisch klinisch und mittels nativer und kontrastmittelverstärkter Computertomographie untersucht. Zunächst wurden die potentiell kurativen Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere die chirurgische Resektabilität einer Läsion oder Frage einer Transplantation, in einer interdisziplinären Therapiebesprechung abgeklärt. Nur wenn Kontraindikationen gegen Resektion, Transplantation oder Ethanolinjektion vorlagen, bzw. bei bereits vortherapierten Patienten keine weiteren Therapieoptionen bestanden, wurde den Patienten eine J - 131 - Lipiodol - Therapie vorgeschlagen. Die Therapien fanden statt zwischen März 1997 und Februar 2000.

2.1.3 Stationäre und poststationäre Überwachung, Kontrolluntersuchungen

Nach der therapeutischen Applikation von J-131-Lipiodol wurden die Patienten für 8 Tage auf der nuklearmedizinischen Station überwacht. Ganzkörper- und Leberszintigraphien wur-

den an Tag 3 und 6 nach Applikation und am Tag 0 und 7 abdominelle Computertomographien durchgeführt.

Zum Schutz der Schilddrüse vor zu großer Aufnahme von freiem J-131 wurden ab dem Tag vor der ersten Therapie 3 x 30 Tropfen Perchlorat (Irenat®) pro Tag verabreicht.

Nach der Entlassung erhielten die Patienten folgende Medikation: 3 x 30 Tropfen Perchlorat pro Tag und zusätzlich einschleichend nach Gewicht täglich 125 oder 150 µg L-Thyroxin als Dauermedikation.

Als laborchemische Therapienachsorge wurde an den Tagen 1-8, 14, 28 und 42 nach Injektion eine Kontrolle des Blutbildes sowie der Parameter AFP, CEA, Gerinnung-, Schilddrüsenwerte etc. durchgeführt sowie an Tag 14, 28 und 42 eine Szintigraphie von Ganzkörper und Leber. Am Tag 42 wurde zusätzlich zur Szintigraphie eine 3-Phasen-Computertomographie durchgeführt sowie in Einzelfällen eine MRT-Untersuchung der Leber und ggf. ein 18-FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18-Desoxy-Glukose).

Nach der Auswertung dieser Untersuchungen wurde das weitere Procedere entschieden. Im Fall einer Therapiefortsetzung waren weitere Applikationen in gleicher Weise nach 2, 5, 8 und 12 Monaten möglich (Risse et al., 2000).

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren Fernmetastasen und klinischer oder bildgebend nachzuweisender Lymphknotenbefall, Okuda III-Stadium (vergl. Tabelle 13), keine Bereitschaft des Patienten zum Aufenthalt auf der nuklearmedizinischen Therapiestation, bis seine Radioaktivität unter die gesetzlich erlaubte Grenze (unter 8,7 mSv/a in 1 m Abstand, ist in der Regel nach ca. 7 Tagen erreicht) gesunken war, Jodallergie, Schwangerschaft oder Stillzeit, Thrombozyten < 50.000/mm³, Leukozyten < 1.500/mm³, Kontraindikationen zur Angiographie. Eine Pfortaderthrombose stellte keine Kontraindikation dar, da es durch Lipiodol in der Regel zu keiner dauerhaften Embolisation der Arteria hepatica kommt.

2.1.5 Durchführung der J-131-Lipiodol-Applikation

Um die Strahlenbelastung des medizinischen Personals beim Transport und bei der Injektion von J-131-Lipiodol möglichst gering zu halten, wurde in der Klinik für Nuklearmedizin eine spezielle Applikationstechnik entwickelt. Die Strahlenbelastung von Fingern, Augen und Ganzkörper des durchführenden Arztes konnte durch diese Technik wesentlich verringert werden (Risse et al., 1999, 2000, 2001a).

In einer Sitzung mit der ersten Injektion wurden eine Mesenterico-Coeliacographie zur Feststellung der Gefäßanatomie und teilweise eine portalverstärkte CT durchgeführt. Die A. femoralis wurde hierzu in Seldinger-Technik retrograd punktiert, um ein koaxiales Kathetersystem in die A. hepatica bzw. ihre Äste vorzuschieben.

Anschließend erfolgte die Therapie. Das J-131-Lipiodol wurde in einem speziellen Behältnis in den Angiographie-Raum transportiert und an den Katheter angeschlossen. Zwischen Arzt und Patient wurde eine Bleiwand installiert. Das Abdomen des Patienten wurde mit einer Bleigummimatte abgedeckt (Risse et al., 2001a). Die Applikation der Substanz erfolgte innerhalb von 3-5 Minuten. Anschließend wurde das Schlauchsystem ausgiebig mit 0,9% NaCl-Lösung nachgespült, um J-131-Lipiodol-Reste im Katheter zu minimieren. Nach der Applikation wurde die Injektionsstelle für ca. 10-20 Minuten komprimiert. Anschließend wurde der Patient auf die nuklearmedizinische Station gebracht. Die injizierte Aktivität wurde durch Messungen der verbleibenden Aktivität in der Ampulle sowie der Applikationsutensilien genau ermittelt und diente danach als Grundlage für die weiteren nuklearmedizinischen Untersuchungen.

2.2 Patientenkollektiv

Alters- und Geschlechtsverteilung

Zwischen März 1997 und Februar 2000 wurden 18 Patienten mit HCC der Therapie unterzogen. In dieser Arbeit wurden in die Auswertung 14 einbezogen. Bei vier Patienten waren die Computertomographien zum Teil mit einem anderen Gerät durchgeführt worden und so

nicht im Verlauf vergleichbar aufgrund der Inkompatibilität von Soft- und Hardware der Analyseprogramme. Von den beurteilbaren 14 Patienten waren 13 männlich, eine Patientin weiblich, das Alter schwankte zwischen 41 und 76 Jahren; Durchschnittsalter 63,1 (+/- 8,8) Jahre.

Child-Pugh-Stadium

Bei 6 Patienten lag ein Child-Pugh Stadium A vor, bei 5 ein Stadium B, 3 Patienten hatten keine Zirrhose.

Alpha-Fetoprotein, Hepatitiden, Pfortaderthrombose

Das Alpha-Fetoprotein war in 12 Fällen erhöht, zwei Patienten hatten normale Werte. Eine Infektion mit Hepatitis B (HBV) wurde bei fünf Patienten diagnostiziert, bei fünf konnten Hepatitis C Antikörper (HCV-AK) nachgewiesen werden, und bei fünf Patienten waren keine Hepatitisviren nachweisbar. Zwei Patienten hatten eine synchrone Infektion mit HBV und HCV. Bei einem Patienten wurde eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) festgestellt.

TNM-Stadium

Das Tumorstadium war mit einer Ausnahme (T3N0M0 respektive einmal Stadium III nach der UICC Klassifikation) bei allen anderen Patienten T4N0M0 und somit Stadium IV A.

Anzahl der Therapien

Es wurden insgesamt 33 Therapien durchgeführt, durchschnittlich 2,4 pro Patient. Zwei Patienten erhielten eine Therapie, sieben Patienten wurden zweimal therapiert, drei Patienten wurden dreimal therapiert, und bei zwei Patienten wurden vier Injektionen vorgenommen.

Anzahl und Verteilung der Knoten

Betrachtet wurden 37 Tumorknoten. Ein Patient hatte einen Knoten, sechs Patienten hatten je zwei Knoten, bei fünf Patienten fanden sich je drei Knoten, ein Patient hatte vier Knoten, und bei einem Patienten konnten fünf Knoten ausgewertet werden.

Aufgrund der Mehrfachtherapie vieler Patienten wurden 73 Einzelknotenverläufe betrachtet.

Vorherige Therapien

Sieben Patienten waren nicht vortherapiert worden, vier Patienten waren mit einer PEI vorbehandelt, ein Patient mit Tamoxifen, bei vier Patienten war ein TIPS angelegt worden, zwei Patienten wurden einer Shunt-Operation unterzogen, und ein Patient hatte vorher eine TACE erhalten.

Eine Zusammenfassung aller Daten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten (m männlich, w weiblich, LJ Lebensjahre, n nein, j ja)

Pat.-Nr.	Geschlecht m/f	Alter bei 1. Therapie [Jahre]	Vortherapiert Nein=0, PEI=1, TIPS=4; Shunt=5; TACE=6	BMI	Zirrhose
1	m	68,5	0	31,44	j
2	m	57,0	0	24,16	j
3	m	53,6	0	23,11	j
4	f	57,4	2	22,59	n
5	m	76,3	0	23,74	j
6	m	68,2	1;4	29,75	j
7	m	57,5	1,2;4	29,80	j
8	m	62,0	0	22,15	j
9	m	61,0	1,2;4;5	23,36	j
10	m	61,5	2;4	25,06	j
11	m	69,8	4	25,16	j
12	m	70,8	0	27,08	j
13	m	75,3	1;6	24,91	n
14	m	65,6	0	31,14	j

Pat.-Nr.	Hepatitis	Child-Score (Punkte)	Child-Stadium	Okuda-Stadium	AFP-Wert bei Erstuntersuchung	Pfortader- thrombose
1	B+C	6	B	3	134,7	j
2	n	5	n	2	72,3	j
3	n	5	A	2	25,0	j
4	n	6	n	1	272,0	j
5	C	5	A	1	43,6	n
6	B	5	A	3	91,0	n
7	B	7	B	1	23,9	n
8	B	6	A	1	3948,6	n
9	C	8	B	1	26,3	j
10	B	6	A	1	3,6	j
11	C	8	B	2	211,2	n
12	C	6	A	1	14,1	j
13	n	5	n	1	4,7	j
14	n (EBV)	8	B	1	39,4	j

Pat.-Nr.	Fokuszahl	Tumorhistologie	TNM - UICC
1	1	solide-trabekulär	T3,N0,M0 - III
2	2	mittelgradig differenziert, trabekulär	T4,N1,M0 - IVa
3	2	pseudoglandulär	T4,N0,M0 - IVa
4	3	trabekulär	T4,N0,M0 - IVa
5	2	hochdifferenziert	T4,N0,M0 - IVa
6	2	trabekulär, hochdifferenziert	T4,N0,M0 - IVa
7	2	hochdiff., makrotrabekulär	T4,N0,M0 - IVa
8	3	gut differenziert	T4,N0,M0 - IVa
9	4	hochdifferenziert	T4,N0,M0 - IVa
10	3	solide und grobtrabekulär	T4,N0,M0 - IVa
11	5	gut differenziert	T4,N0,M0 - IVa
12	3	nicht gelungen	T4,N0,M0 - IVa
13	3	solide-trabekulär	T4,N0,M0 - IVa
14	2	nicht gelungen	T4,N0,M0 - IVa

2.3 Geräte

Für die Computertomographien wurde das Gerät Tomoscan[®] der Firma Philips verwendet. Die Volumenrekonstruktion sowie die Dichtemessungen wurden mit dem Gerät Easy Vision[®], ebenfalls von der Firma Phillips, durchgeführt. Die Szinitigramme wurden erstellt mit einer Doppelkopf-Gammakamera des Prism 2000[®] Systems, Firma Picker Int., USA, mit angeschlossenen Auswertrechner „Odyssey“.

2.4 Quantitative Auswertung

Die Größe der Knoten wurde mittels Volumenrekonstruktion in 3-Phasen-Spiral-CTs mit einer Schichtdicke von 7 mm, 10 mm Tischvorschub (pitch factor 1,4), und einem Rekonstruktionsintervall von 7 mm mit 120 kV und 250 mA zum Zeitpunkt kurz vor der Injektion und nach 6 Wochen (und z. T. 12 Wochen) in Kubikzentimetern gemessen (vergl. Tabelle 3). Außerdem wurde das Lebervolumen vor der ersten Applikation bestimmt. Die Volumenrekonstruktion erfolgte mittels schichtweiser manueller Markierung der Läsionen und automatischer Integration über die Schichtdicke.

Es wurde die Volumenänderung der einzelnen Läsionen gemessen. Diese wurden korreliert mit dem Speicherverhalten. Das Speicherverhalten wurde durch Messung der Dichteverteilung in der Fläche des größten Tumordurchmessers bestimmt.

2.4.1 Dichtemessung / Speicherverhalten

In der CT-Aufnahme werden verschiedene Röntgendichtewerte als Graustufen dargestellt. Die Einheit dieser Stufen ist die Hounsfield Unit (HU). Der Wert 0 ist anhand der Dichte von Wasser definiert. Höhere Werte bedeuten eine größere spezifische Dichte (Hyperdensität) als Wasser, tiefere Werte eine geringere (Hypodensität). Je höher der HU-Wert ist, desto heller wird er auf der Aufnahme dargestellt (Knochen = hyperdens, weiß, Luft = hypodens, schwarz).

Lipiodol ist röntgendicht und stellt sich umso heller dar, je stärker es im Tumorgewebe gespeichert wird. Die gut speichernden Knoten erscheinen folglich hellgrau bis leuchtend weiß im dunkleren Lebergewebe.

Die Messung der Dichte erfolgte durch Umfahrung der äußeren Ränder der Läsion in der Schicht der Aufnahme, in welcher der untersuchte Knoten den größten Durchmesser zeigte und die Verteilung des J-131-Lipiodol repräsentativ für das restliche Knotengewebe war. Gemessen wurden HU/mm². Diese Werte wurden in Relation mit einer Dichtemessung aus dem M. psoas gesetzt, der kein J-131-Lipiodol anreichert und deshalb als Referenzwert dienen kann.

Die HCC-Knoten können sich sowohl hyper- als auch hypodens darstellen. Im Falle einer niedrigeren Dichte, welche meist im schlechter gefäßversorgten Zentrum der Knoten beginnt, kann man bereits von einer Nekrose mit begleitendem Gewebezerrfall ausgehen. Die Knoten speichern entweder relativ homogen oder in einem noch vitalen Randsaum, wobei das bereits nekrotische Zentrum dunkel bleibt. Die zweite Speicherform findet sich eher bei großen Tumoren.

1 Woche nach der ersten Applikation wurden die einzelnen Knoten auf der Skala nach Maki (Maki et al 1985) eingeteilt (vergl. Tabelle 1).

Ein Beispiel für unterschiedliches Speicherverhalten von zwei Tumorknoten beim selben Patienten zeigt die Abbildung 3. Der Knoten Nr. 43 lässt eine Speicherung von J-131-Lipiodol in weniger als 50% des Knotens erkennen (Maki 2). Die Verteilung ist gleichmäßig (eigene Einteilung nach Speichermuster: 5; siehe Abbildung 5). Im zugehörigen Histogramm (Abbildung 4) erkennt man relativ niedrige HU-Werte ohne große Schwankungen. Der Mittelwert (mean) der HU-Werte beträgt nur 64 HU, die Standardabweichung (st.dev.) 14.5.

Hingegen zeigt das Histogramm Nr. 42 (siehe Abbildung 4) die Verteilung der Dichtewerte im oberen Bereich. Der Mittelwert beträgt hier 202 HU. Knoten Nr. 42 speichert J-131-Lipiodol gleichmäßig verteilt überall und fällt daher nach Maki in die Gruppe 4. Das Speichermuster ist homogen (Speichermuster 5, siehe Abbildung 5).

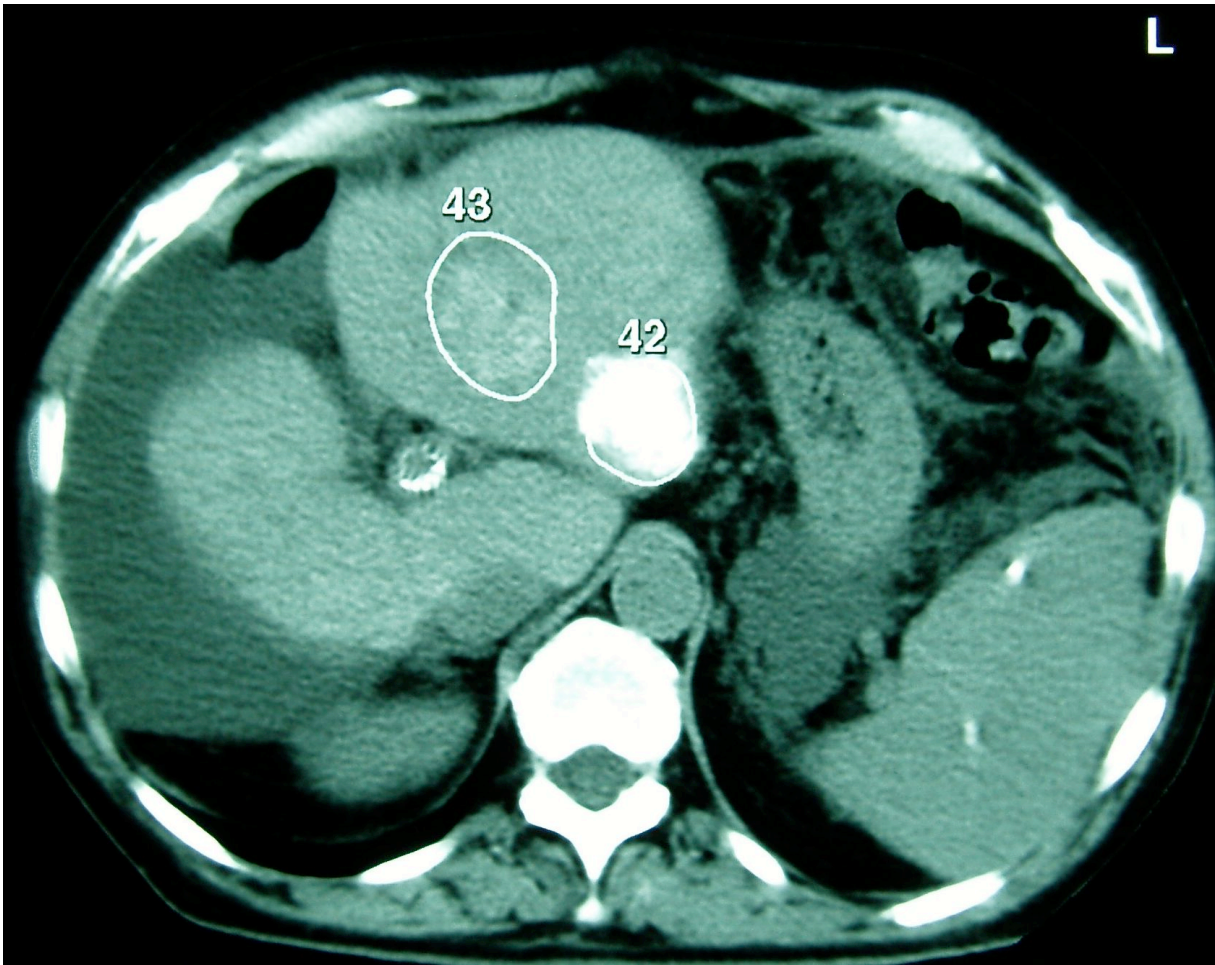


Abbildung 3: Beispiele für unterschiedliche J-131-Speicherung

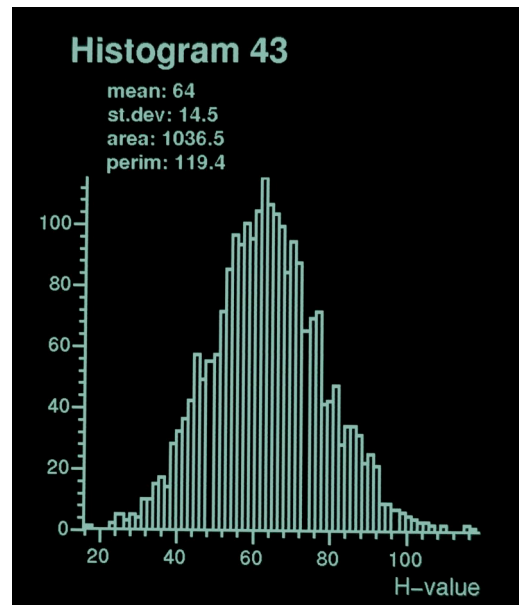
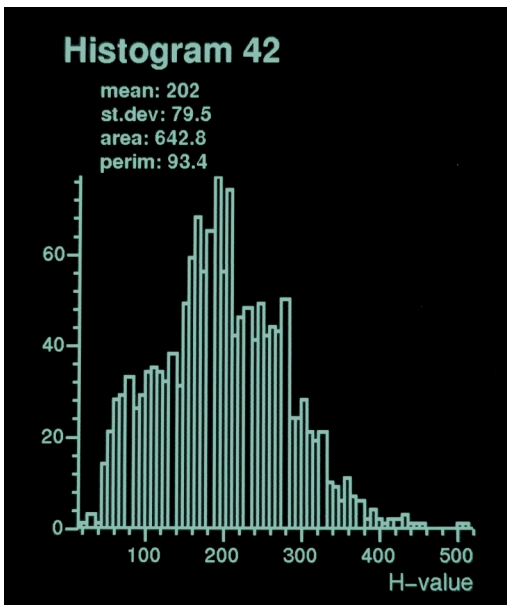


Abbildung 4: Histogramme zu Knoten Nr. 42 und Nr. 43 (zu Abbildung 3)

Es erfolgte außerdem eine grobe optische Einteilung nach dem Verteilungsverhalten innerhalb der Läsionen: Homogene, zentrale oder randwallförmige, fleckige oder fehlende Speicherung (Abbildung 5).

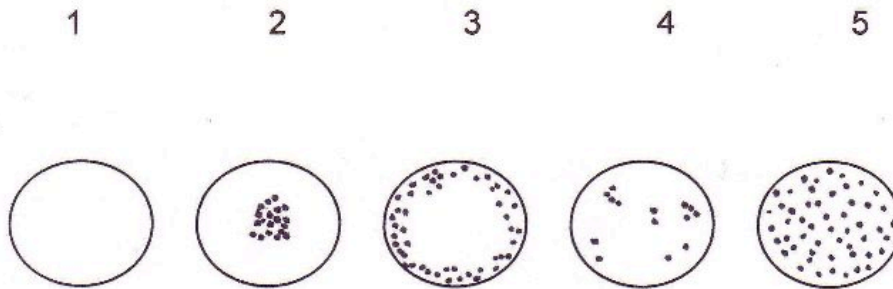


Abbildung 5: Verschiedene Speichermuster des J-131-Lipiodols in den Knoten. 1=keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5=homogene Speicherung

Abbildung 6 zeigt einen großen Tumor im linken Leberlappen, der J-131-Lipiodol vermehrt im Randwall speichert. Dies entspricht Speichermuster Nr. 3. J-131-Lipiodol wird in weniger als 10% des Tumors angereichert, dies entspricht Maki 2.

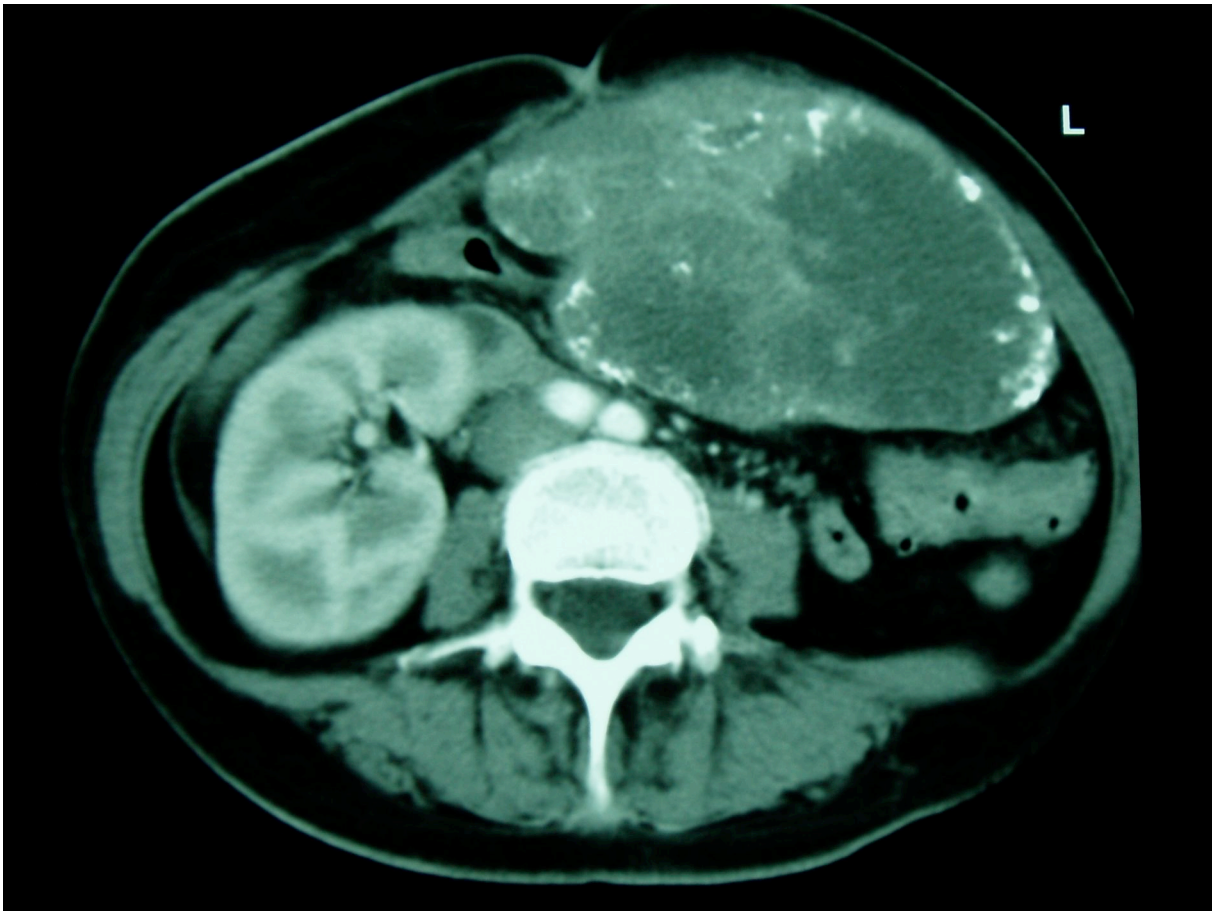


Abbildung 6: Beispiel für J-131-Speicherung im Randwall des Tumors, Pat. Nr. 2, 1 Woche nach 1. Therapie

2.4.2 Volumenmessung

Die zu messenden Flächen wurden durch manuelles Umfahren der Leber- bzw. Tumorgrenzen in den einzelnen CT-Schichten festgelegt. Das zu ermittelnde Volumen wurde mittels der Software der Workstation maschinell integriert.

Die native Serie der 6-Wochen-Kontrollen nach Therapie wurde im Fall einer Wiederholung der Therapie als neuer Bezugswert für die Dichtemessungen genommen. Die zeitliche Abfolge der CT-Dokumentation findet sich in Tabelle 3.

Das Ansprechverhalten der Tumorknoten wurde nach den WHO-Kriterien klassifiziert (CR – Complete remission, PR – Partial remission mit Tumorreduktion um >50%, PD – Progressive disease mit Tumorwachstum >25%), wobei eine Verkleinerung des Tumorumfanges um 25-50% als „Minor response“, MR, und eine Veränderung von -25 bis +25% als „Stable disease“, SD, bewertet wurde.

Tabelle 3: CT- Dokumentation im zeitlichen Ablauf

Zeitpunkt	Technik	Gemessene Parameter
Prätherapeutisch	3 Phasen Technik: nativ, arteriell, portalvenös Kontrastangehoben	1) Lebervolumen 2) Tumorumfänge 3) durchschnittliche Röntgendichte der Tumorknoten
1 Woche nach Therapie	Native Aufnahme	1) Röntgendichte des normalen Lebergewebes 2) Röntgendichte der einzelnen Knoten 3) Röntgendichte des Muskulus psoas als Referenzwert
6 Wochen nach Therapie	3 Phasen Technik	1) Tumorumfänge: Verwendung für Therapieerfolg und ggf. Ausgangswert für nächsten Zyklus.

2.4.3 Szintigraphische Dokumentation

Anhand der szintigraphischen Verlaufskontrollen (vgl. 3.1.4) wurden in einer Arbeit von Klein (Klein, 2003) unter Verwendung des MIRD-Konzeptes (Medical Internal Radiation Dose) die Energiedosen für Leber, Tumorknoten, Lunge, Schilddrüse, Harnblase und Ganzkörper berechnet und mit dem Ansprechverhalten der HCC-Herde auf die Therapie („Response“) korreliert. Die applizierte Gesamtdosis lag zwischen 1561 MBq und 6679 MBq, Mittelwert 3515 MBq ± 345 MBq.

2.4.4 Statistische Verfahren

Es wurde zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten das Programm Excel 2000, Microsoft, verwendet.

Um den Zusammenhang zwischen HU und Volumenänderung darzustellen, wurde der r-Wert bestimmt. Dieser ist – unter der Voraussetzung der linearen Korrelation – ein Maß für die Stärke des Zusammenhanges zwischen X und Y. Ein Betrag von r nahe 1 bedeutet einen sehr engen Zusammenhang, während ein Betrag von r nahe 0 einen schwachen oder gar keinen Zusammenhang bedeutet (Bronstein und Semendjajew, 1983).

Ergebnisse einer weiterführenden Statistik wären aufgrund der geringen Fallzahl nach Rücksprache mit dem Institut für medizinische Statistik und Datenverarbeitung der Universität Bonn nicht sinnvoll zu verwerten gewesen.

3 Ergebnisse

3.1 Morphologie

Es boten sich die unterschiedlichsten Verteilungsmuster der Tumorknoten innerhalb der Lebern. Die größeren der dreidimensional rekonstruierten Knoten nahmen bisweilen bizarr verzweigte Formen im Leberparenchym ein, die einer Kugel nur noch entfernt nahe kamen. Die Formen der kleineren Knoten war oft ebenso unregelmäßig wie die der größeren (z. B. Nr. 1 der unten stehenden Abbildung 7), sie werden aber hier aufgrund des kleinen Maßstabes kugel- oder ellipsenförmig dargestellt.

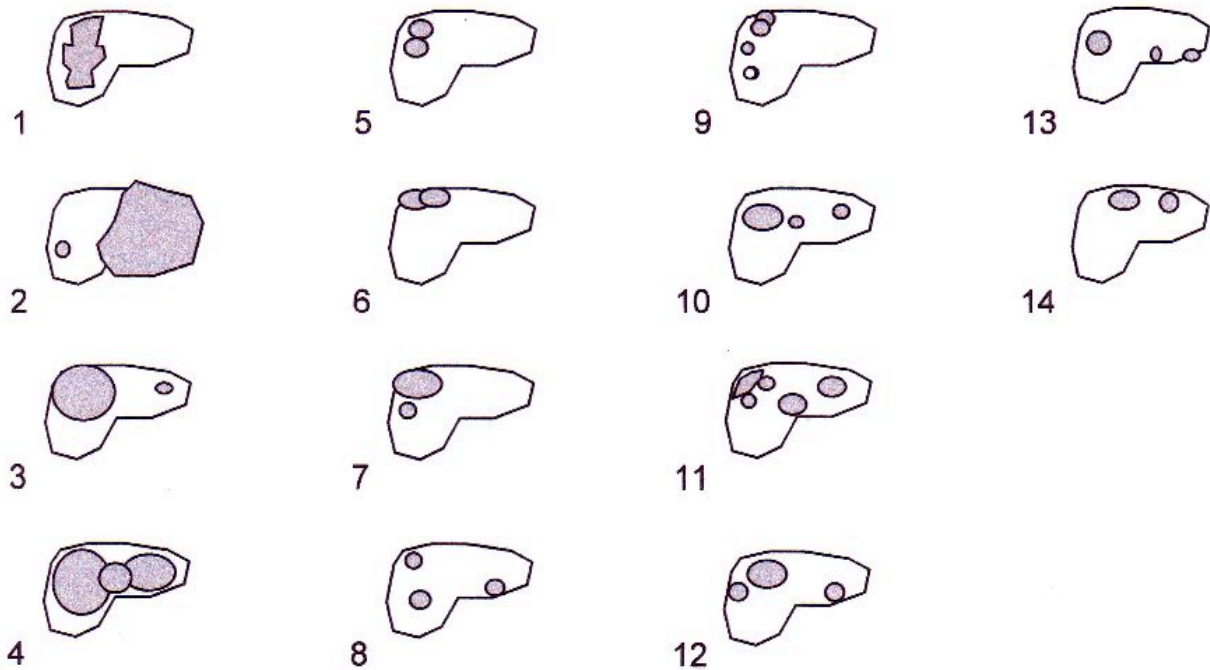


Abbildung 7: Schematische Lokalisierung der Tumorknoten

Als Beispiel für die bizarren Strukturen der Tumorknoten sollen hier folgende CT Rekonstruktionen stehen (Abb. 3.2 bis 3.5):

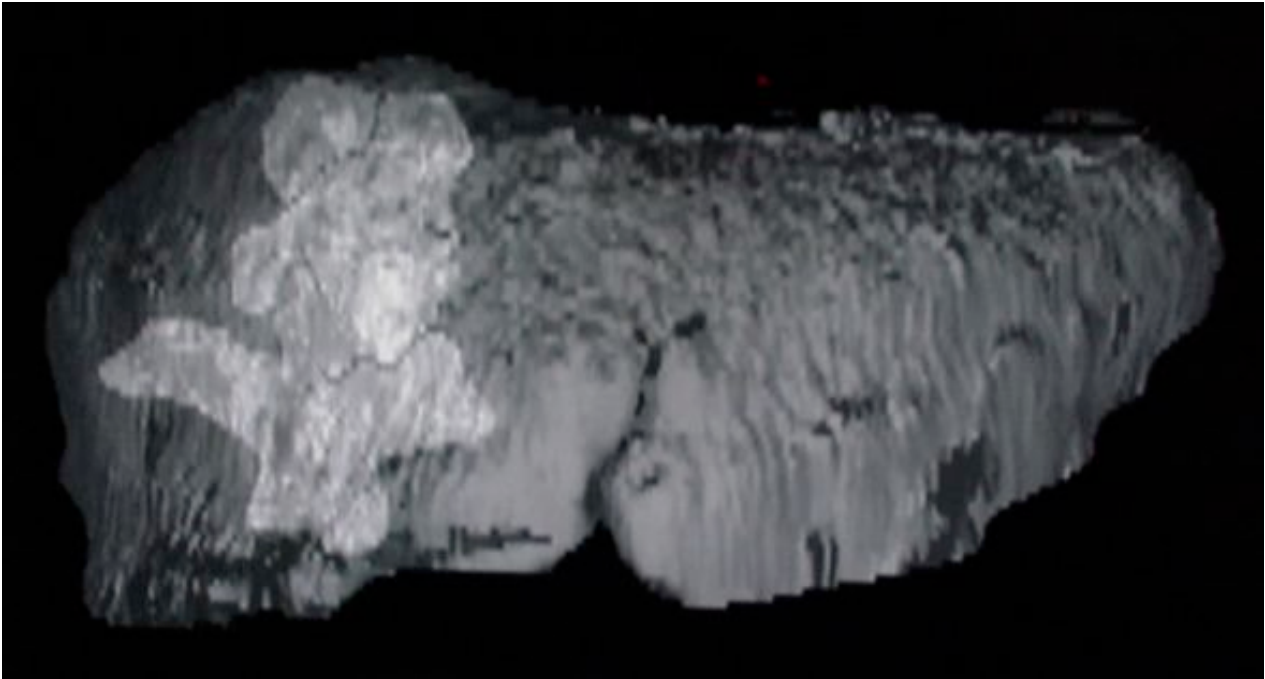


Abbildung 8: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 1, vor erster Therapie.

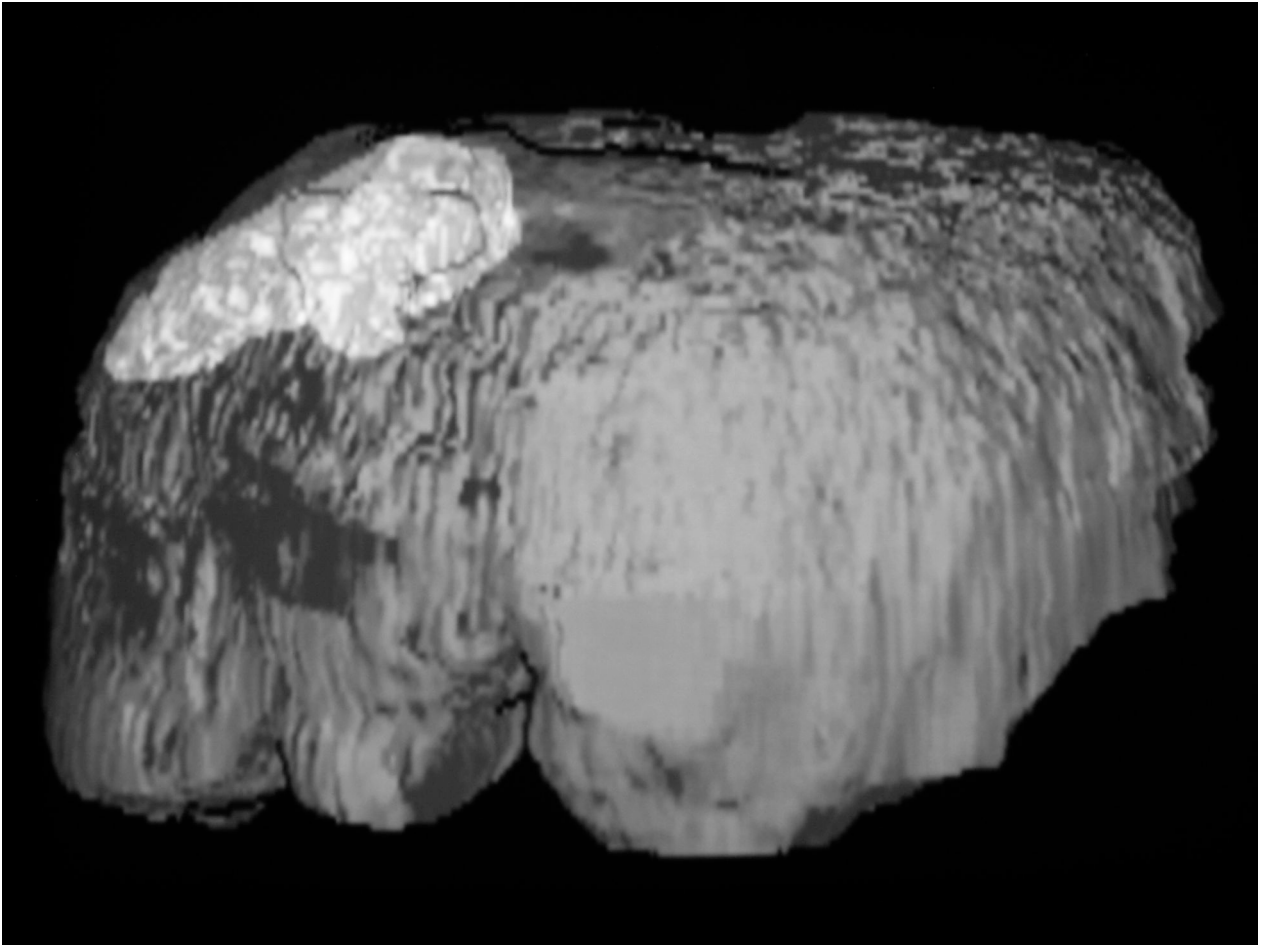


Abbildung 9: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, nur einer der beiden Tumore dargestellt, Pat. Nr. 7, vor erster Therapie.

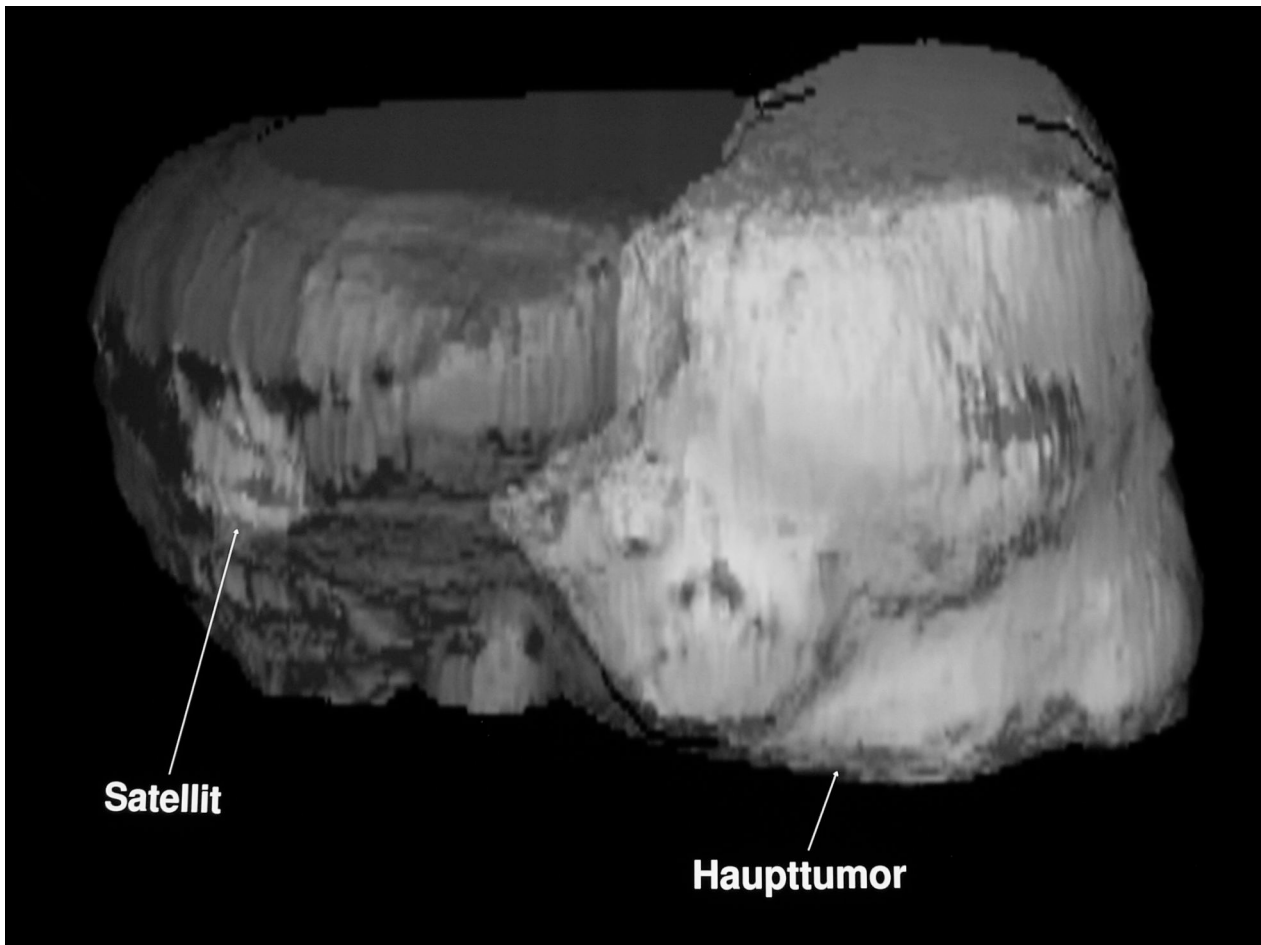


Abbildung 10: Beispiel für nicht-kugelförmigen und kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 2, vor erster Therapie.

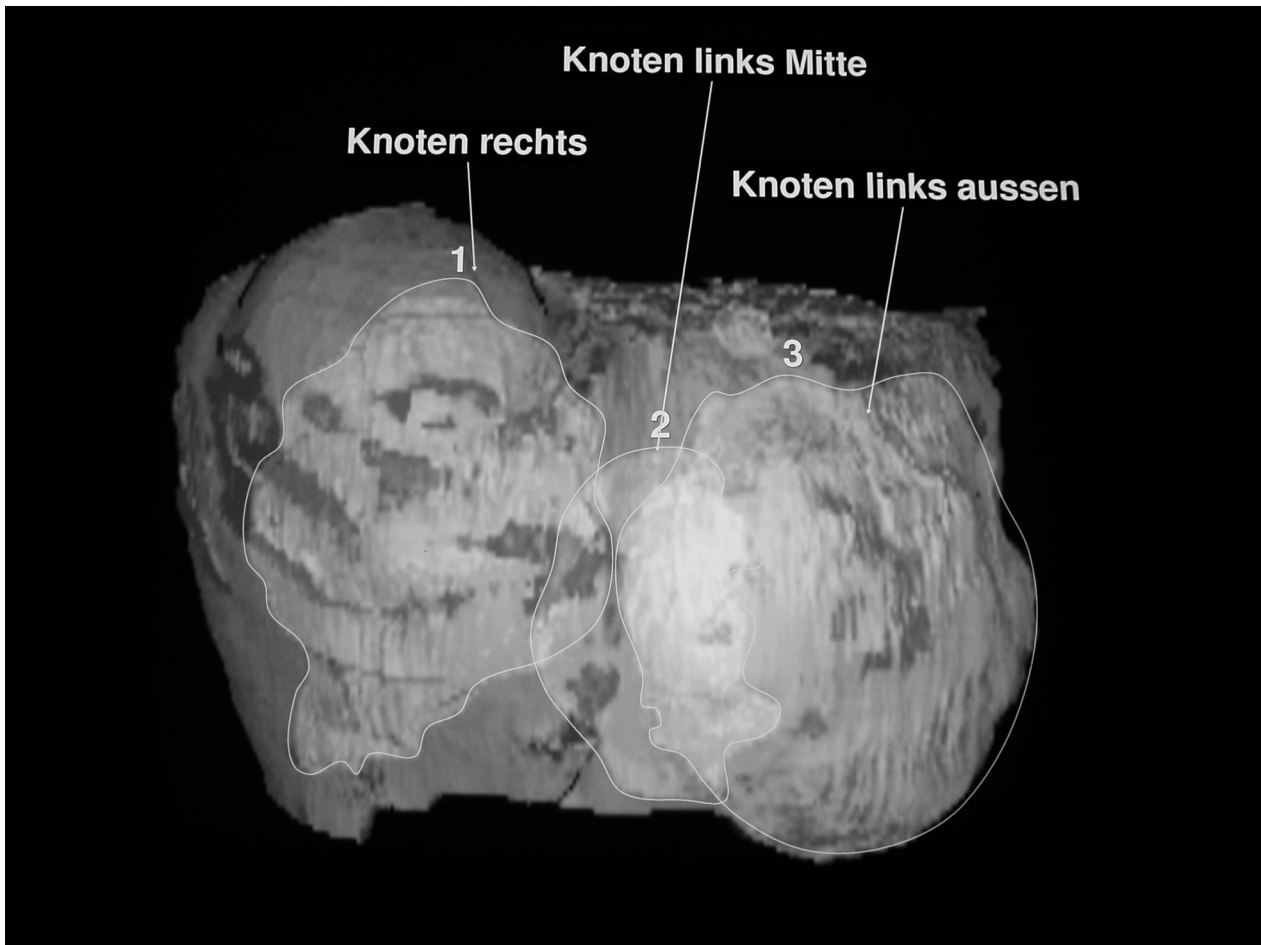


Abbildung 11: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 4, vor erster Therapie.

3.1.1 Messwerte nach den einzelnen Therapien

Es wurde anhand der Volumenrekonstruktionen aus den Computertomographien die Volumenänderungen der einzelnen Tumorknoten (n=37) errechnet.

Vor erster Therapie:

Die Volumina der Tumorknoten lagen vor Therapiebeginn zwischen $1,3 \text{ cm}^3$ und $1231,8 \text{ cm}^3$ (Mittelwert $96,8 \text{ cm}^3$; Standardabweichung $151,1 \text{ cm}^3$).

Die jeweils größten Schnittflächen der Knoten, aus der später die Dichtewerte ermittelt wurden, lagen vor der ersten Therapie zwischen 9338 mm^2 und 73 mm^2 (Mittelwert $1611,7 \text{ mm}^2$, Standardabweichung $1582,84 \text{ mm}^2$).

Die Dichtewerte des Tumorgewebes lagen vor Beginn der Therapie zwischen -22 HU und +152,2 HU (Mittelwert 50,06 HU, Standardabweichung 9,2 HU). Die minimalen HU-Werte lagen im Mittel bei 26,75 HU mit einer Standardabweichung von 18,87 HU; die maximalen HU-Werte betragen 72,2 HU im Mittel bei einer Standardabweichung von 15,8 HU.

Nach erster Therapie:

Die Volumina der Tumorknoten lagen zwischen 1913 cm³ und 0,9 cm³ (Mittelwert 130,85 cm³, Standardabweichung 250,24 cm³).

Die jeweils größten Schnittflächen der Knoten lagen zwischen 9304 mm² und 73 mm² (Mittelwert 1664,56 mm², Standardabweichung 1351,33 mm²)

Die mittleren Dichtewerte des Tumorgewebes lagen nach der 1. Therapie im Durchschnitt bei 95,76 HU mit einer Standardabweichung von 46,01 HU. Die minimalen Dichtewerte rangierten zwischen 80 HU und -22 HU mit einem Mittelwert von 21,82 HU bei einer Standardabweichung von 8,79 HU. Die Werte der maximalen Dichtemessung lagen zwischen 1114 HU und 58 HU (Mittelwert 246,94 HU, Standardabweichung 129,73 HU).

Nach der ersten Therapie blieben über die Hälfte (54,1%) der Knoten der Kategorie „Stable disease“ zugehörig. Bei 11 Knoten (29,7%) konnte eine Verkleinerung von über 25% beobachtet werden. In 6 Fällen (16,2%) nahm das Tumorknotenvolumen um mehr als 25% zu.

Tabelle 4: Nach der ersten Therapie: n (Knoten) = 37

Complete Response (CR)	0 mal (= 0%)
Partial Response (PR)	4 mal (= 10,8%)
Minor response (MR)	7 mal (= 18,9%)
Stable disease (SD)	20 mal (= 54,1%)
Progressive disease (PD)	6 mal (= 16,2%)

Nach zweiter Therapie:

Die Volumina der Tumorknoten lagen nach der 2. Therapie zwischen 1,90 cm³ und 1419,70 cm³ (Mittelwert 57,84 cm³, Standardabweichung 105,16 cm³).

Die jeweils größte Schnittfläche der Knoten lag zwischen 5804,0 mm² und 166,0 mm² (Mittelwert 985,69 mm², Standardabweichung 607,66 mm²).

Die Dichtewerte des Tumorgewebes lagen zwischen 35 HU und 455 HU (Mittelwert 97,2 HU, Standardabweichung 45,97 HU). Die minimalen HU-Werte lagen im Mittel bei 25,12 HU mit einer Standardabweichung von 15,89 HU; die maximalen HU-Werte betragen 224,18 HU bei einer Standardabweichung von 120,81 HU.

Knapp die Hälfte der Knoten (48,1%) fiel mit einer Volumenänderung von +/- 25% in die Kategorie „Stable disease“. Bei 10 Knoten, also etwas mehr als einem Drittel (37%) konnte eine Volumenabnahme von über 25% beobachtet werden.

Tabelle 5: Nach der zweiten Therapie: n (Knoten) = 27

Complete response	0 mal (= 0%)
Partial response	4 mal (= 14,8%)
Minor response	6 mal (= 22,2%)
Stable disease	13 mal (= 48,1%)
Progressive disease	4 mal (= 14,8%)

Die Verteilung der Tumorknoten nach der zweiten Therapie in die Responsekategorien nach den WHO-Kriterien unterscheidet sich nicht wesentlich von der Verteilung nach der ersten Therapie. Wiederum finden sich ein die meisten Knoten im Bereich „Stable disease“. Eine Abnahme um mehr als 25% zeigen ca. ein Drittel der Knoten, ein Größenzuwachs um mehr als 25% ist bei ca. einem Fünftel der Knoten zu beobachten.

Nach dritter Therapie:

Die Volumina der Tumorknoten lagen nach der 3. Therapie zwischen 156 cm³ und 2,4 cm³ (Mittelwert 78,0 cm³, Standardabweichung 34,6 cm³).

Die jeweils größte Schnittfläche der Knoten lag zwischen 5115 mm² und 105 mm² (Mittelwert 1518,7 mm², Standardabweichung 822,9 mm²).

Die Dichtewerte des Tumorgewebes lagen zwischen 38 HU und 156 HU (Mittelwert 72,2 HU, Standardabweichung 18,7 HU). Die minimalen HU-Werte lagen im Mittel bei 19,3 HU mit einer Standardabweichung von 11,2 HU; die mittleren maximalen HU-Werte betrugen 156,5 HU bei einer Standardabweichung von 82,8 HU.

Nach der dritten Therapie unterscheidet sich die Verteilung der Volumenänderungen, eingeteilt in die modifizierten Responsekategorien nach WHO deutlich von der Verteilungen nach den ersten beiden Therapien. Es finden sich zwei Fälle von „Progressive disease“ (28,6%). Die Volumenabnahme um mehr als 25% kann nur in einem Fall beobachtet werden, hier aber nimmt das Volumen um mehr als 50% ab. Die Mehrheit der Knoten (57,1%) wird, wie auch nach den ersten beiden Therapien, in die Kategorie „Stable disease“ eingruppiert.

Diese Verschiebung mit der anscheinend entstandenen großen Lücken im Bereich „Minor response“ muss jedoch vor der relativ kleinen Stückzahl nach der dritten Therapie noch auswertbaren Tumorknoten (n=7) differenziert betrachtet werden.

Tabelle 6: Nach der dritten Therapie: n (Knoten) = 7

Complete response	0 mal (= 0%)
Partial response	1 mal (= 14,3%)
Minor response	0 mal (= 0%)
Stable disease	4 mal (= 57,1%)
Progressive disease	2 mal (= 28,6%)

Nach vierter Therapie:

Die Volumina der Tumorknoten lagen nach der 4. Therapie zwischen 35 cm³ und 128,3 cm³ (Mittelwert 81,6 cm³, Standardabweichung 46,6 cm³).

Die jeweils größten Schnittflächen der Knoten lag zwischen 170 mm² und 600 mm² (Mittelwert 385 mm², Standardabweichung 115 mm²).

Die Dichtewerte des Tumorgewebes lagen zwischen 48 HU und 77 HU (Mittelwert 62,5 HU, Standardabweichung 14,5 HU). Die minimalen HU-Werte lagen im Mittel bei 15,5 HU mit einer Standardabweichung von 2,5 HU; die mittleren maximalen HU-Werte betragen 116 HU bei einer Standardabweichung von 24 HU.

Nach der vierten Therapie konnten nur noch zwei Knoten in die Auswertung aufgenommen werden. Ein Knoten nahm um mehr als 25% an Volumen zu, der andere lag mit seiner Volumenänderung in der Kategorie „Stable disease“.

Tabelle 7: Nach der 4. Therapie: n (Knoten) = 2

Complete response	0 mal (= 0%)
Partial response	0 mal (= 0%)
Minor response	0 mal (= 0%)
Stable disease	1 mal (= 50%)
Progressive disease	1 mal (= 50%)

3.1.2 Volumenänderung über alle Therapien

Nach Abschluss aller Therapien wurde der jeweils am schlechtesten reagierende Knoten eines Patienten (n = 14) als Maß für die Einteilung nach der modifizierten WHO-Klassifizierung herangezogen (vergl. Addendum: Klassifikationen). In der Hälfte der Fälle kam es insgesamt für den Patienten nach seiner letzten Therapie zu einer Einstufung in die

Kategorie „Progressive disease“. Der Kategorie „Stable disease“ konnten 5 Patienten zugeordnet werden. Bei keinem Patient konnte „Complete response“ festgestellt werden.

Tabelle 8: Einteilung der Patienten anhand des jeweils am schlechtesten reagierenden Tumors nach der letzten auswertbaren Therapie: Einteilung nach WHO-Kriterien, n=14

Complete response	0 mal (=0%)
Partial response	1 mal (= 7%)
Minor response	1 mal (= 7%)
Stable disease	5 mal (= 36%)
Progressive disease	7 mal (= 50%)

Des Weiteren wurden die einzelnen Knoten betrachtet und nach der letzten Therapie des Patienten nach der modifizierten WHO-Einteilung klassifiziert (vergl. Tabelle 9) Es kam in 43,2% (bei 16 von 37 Knoten) zu einer Volumenreduktion von 25% oder mehr. Kein Knoten konnte vollständig zur Rückbildung gebracht werden. Sieben Knoten wuchsen um 25% oder mehr unter der Therapie (n=7). Eine Veränderung des Volumens um bis zu +/- 25% konnte bei 14 Knoten (37,8%) beobachtet und somit in die Kategorie „Stable disease“ gruppiert werden.

Insgesamt kann also die Frage, ob mit J-131-Lipiodol eine Tumorreduktion erzielt werden kann, bejaht werden.

Tabelle 9: Gesamte Volumenänderung der Tumorknoten von der ersten bis zur letzten für den Patienten auswertbaren Therapie: Einteilung nach WHO-Kriterien, n=37

Complete response	0 mal (= 0%)
Partial response	12 mal (= 32,4%)
Minor response	4 mal (= 10,8%)
Stable disease	14 mal (= 37,8%)
Progressive disease	7 mal (= 18,9%)

Im Durchschnitt verlor jeder Knoten (unabhängig von der Größe) nach Abschluss der jeweils letzten Therapie 3,1% an Volumen.

3.1.3 Zusammenhang zwischen HU-Werten und Volumenveränderung

In Abbildung 12 ist der Verlauf der Tumervolumen nach den einzelnen Therapien für alle Knoten dargestellt. Da einige der Tumore sehr voluminös waren (bis zu knapp 2000 cm³) sind die Verläufe der kleineren Tumore besser in den nachfolgenden Abbildungen zu verfolgen, wo die Tumore nach Größe sortiert sind (vergl. Abbildung 13 und Abbildung 14).

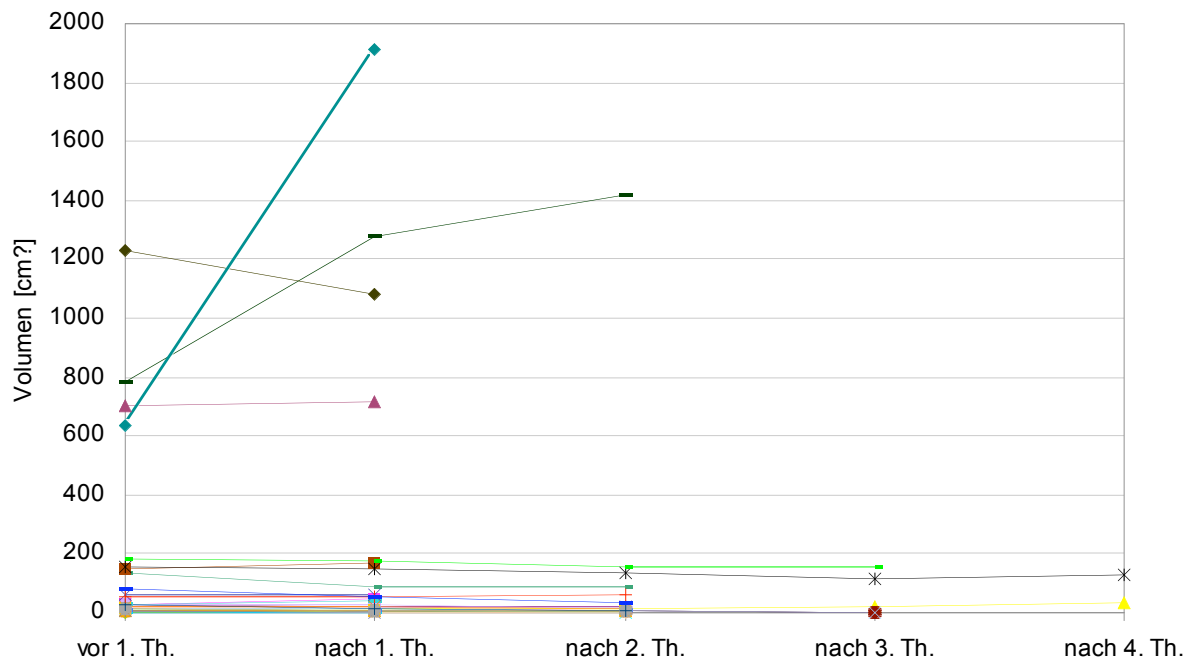


Abbildung 12: Volumenverlauf aller Knoten, n=37

3.1.3.1 Ansprechverhalten großer (>30 cm³) und kleiner (<30 cm³) Tumore

Der in anderen Arbeiten oft verwendete Parameter des größten Durchmessers (siehe Kapitel 5: Diskussion) ist oft nicht repräsentativ für die Berechnung des Tumolvolumens, da die Tumorknoten eher selten kugelförmig wachsen (siehe 3.1). Dies wird beim Betrachten der 3-D-Rekonstruktion deutlich (vergl. Abbildung 8 bis Abbildung 10). Um zu überprüfen, ob es Unterschiede im Ansprechverhalten bei größeren und kleineren Tumoren gibt, wurden die Knoten anhand ihres Volumens in zwei Gruppen eingeteilt. Tumore mit einem Volumen unter 30 cm³ (n = 25) wurden der Gruppe der kleinen Knoten, Tumore über 30 cm³ der Gruppe der großen Knoten zugeteilt (n = 12). Die verwendete Grenze von 30 cm³ zur Abgrenzung großer und kleiner Tumoren entspricht einem mittleren Kreisdurchmesser von 3,9 cm.

Der Mittelwert der Volumenänderung der einzelnen Knoten unter 30 cm³ *über alle Therapien* betrug -11,76%. In Abbildung 13 wurde der Verlauf der Volumenänderung der kleinen Knoten (unter 30 cm³) dargestellt.

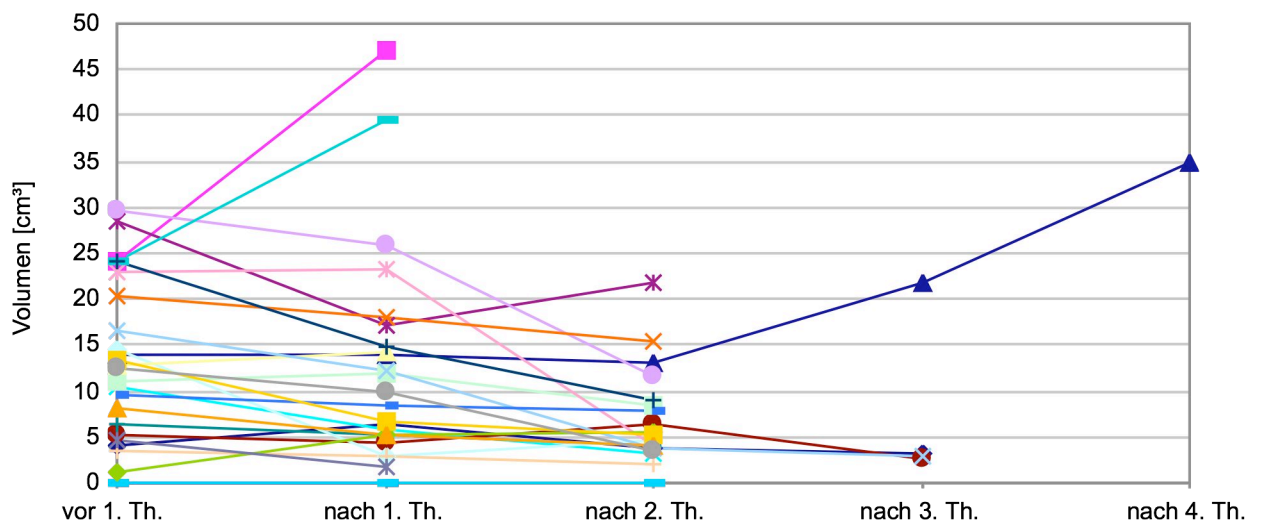


Abbildung 13: Volumenverlauf der Knoten unter 30 cm³, n=25

In Abbildung 14 wurde der Volumenverlauf der Knoten über 30 cm^3 dargestellt. Für die Knoten über 30 cm^3 ließ sich eine gemittelte Volumenzunahme von +15% über alle Therapien errechnen.

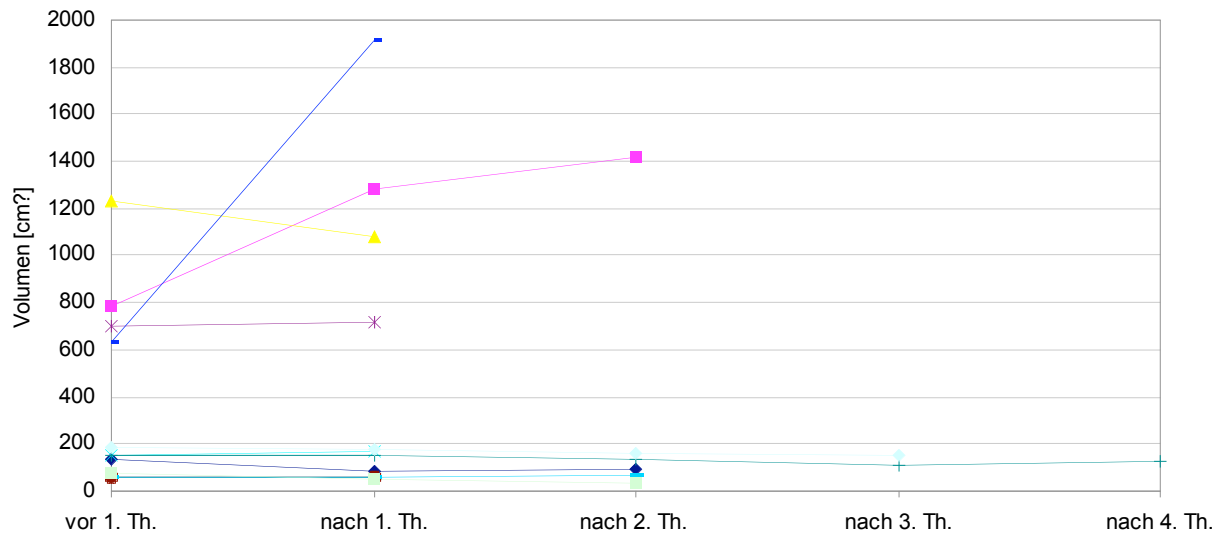


Abbildung 14: Volumenverlauf der Knoten über 30 cm^3 , n=12

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Knoten unter 30 cm^3 im Mittel ein besseres Ansprechverhalten zeigen als Knoten über 30 cm^3 .

3.1.3.1.1 Zusammenhang zwischen HU-Wert und Volumenänderung: Nach der ersten Therapie

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen Speicherverhalten und Volumenänderung untersucht werden, wobei das Speicherverhalten einerseits anhand der HU-Werte und andererseits anhand des Speichermusters nach Abbildung 5 betrachtet wird.

In Abbildung 15 wird der Zusammenhang von Volumenänderung und durchschnittlichem HU-Wert nach der ersten Therapie des Gesamtkollektives dargestellt. Es zeigt sich kein eindeutiger Zusammenhang bei der Betrachtung aller Knoten zwischen dem HU-Mittelwert und der Volumenänderung nach der ersten Therapie. Der r-Wert betrug -0,061 (vergl. 2.4.4. Statistische Verfahren).

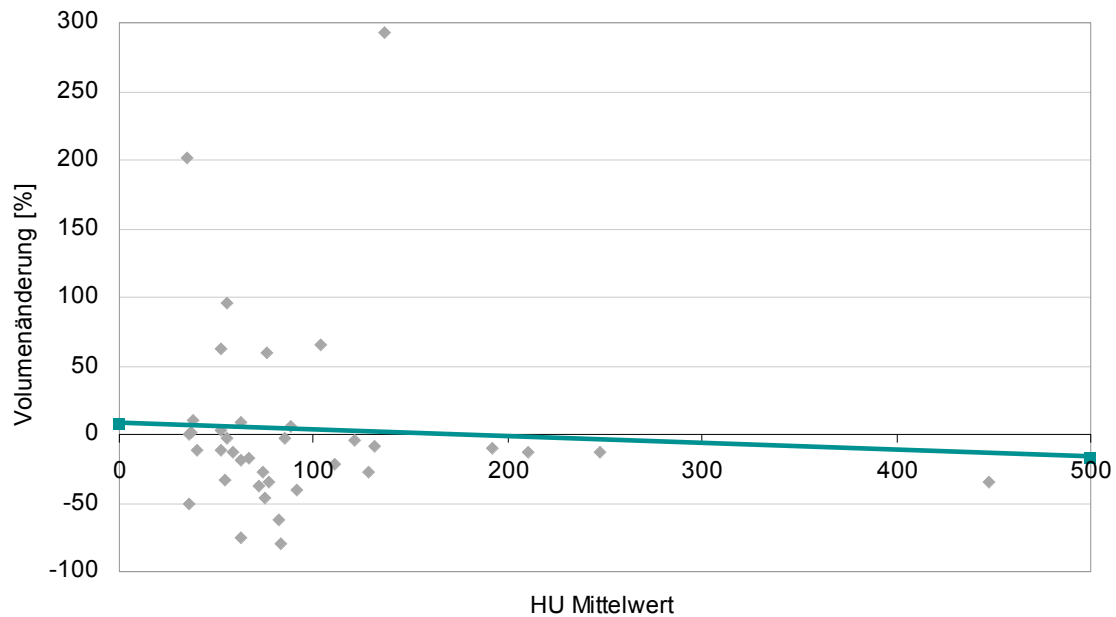


Abbildung 15: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU-Wertes nach der 1. Therapie; alle Knoten

Abbildung 16 zeigt den Zusammenhang von Volumenänderung und durchschnittlichem HU-Wert nach der ersten Therapie bei der Gruppe der kleinen Knoten (unter 30 cm^3). Auch bei den Knoten unter 30 cm^3 konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem HU-Mittelwert und der Größenänderung der Tumorknoten gefunden werden. Der r-Wert betrug 0,014.

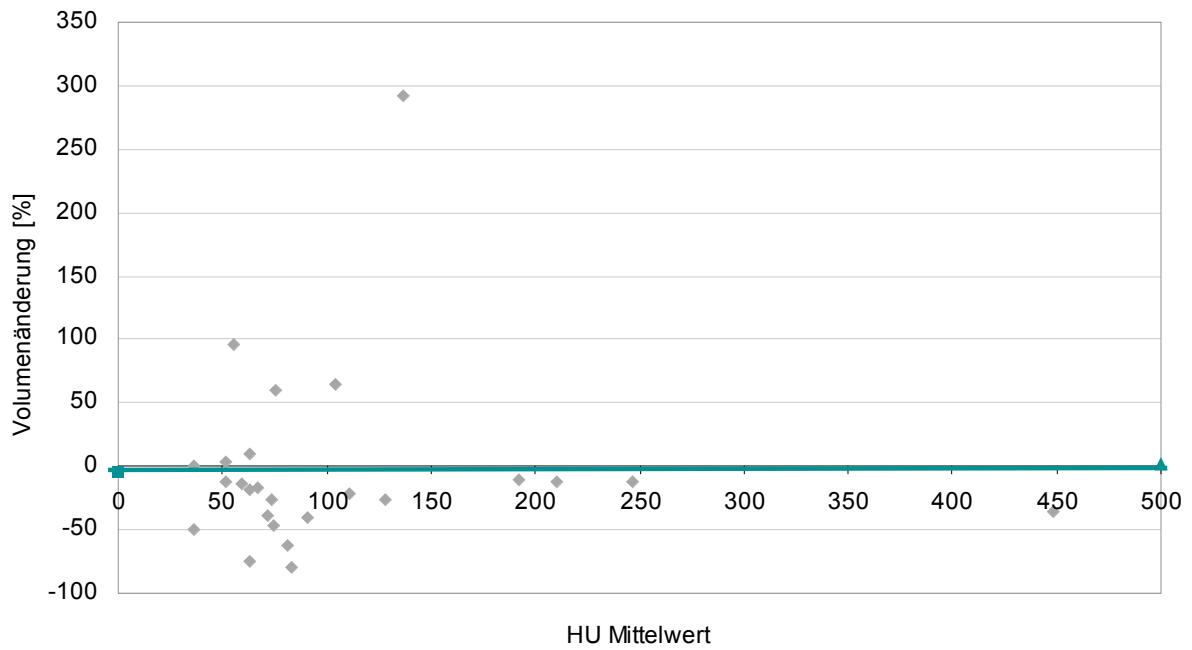


Abbildung 16: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU-Wertes nach der 1. Therapie; Knoten unter 30 cm^3

Der Zusammenhang von Volumenänderung und durchschnittlichem HU-Wert nach der ersten Therapie von der Gruppe mit großen Tumoren (über 30 cm³) wurde dargestellt in Abbildung 17. Der r-Wert beträgt -0,36; bei höheren HU-Werten ergibt sich demnach eher eine Volumenabnahme.

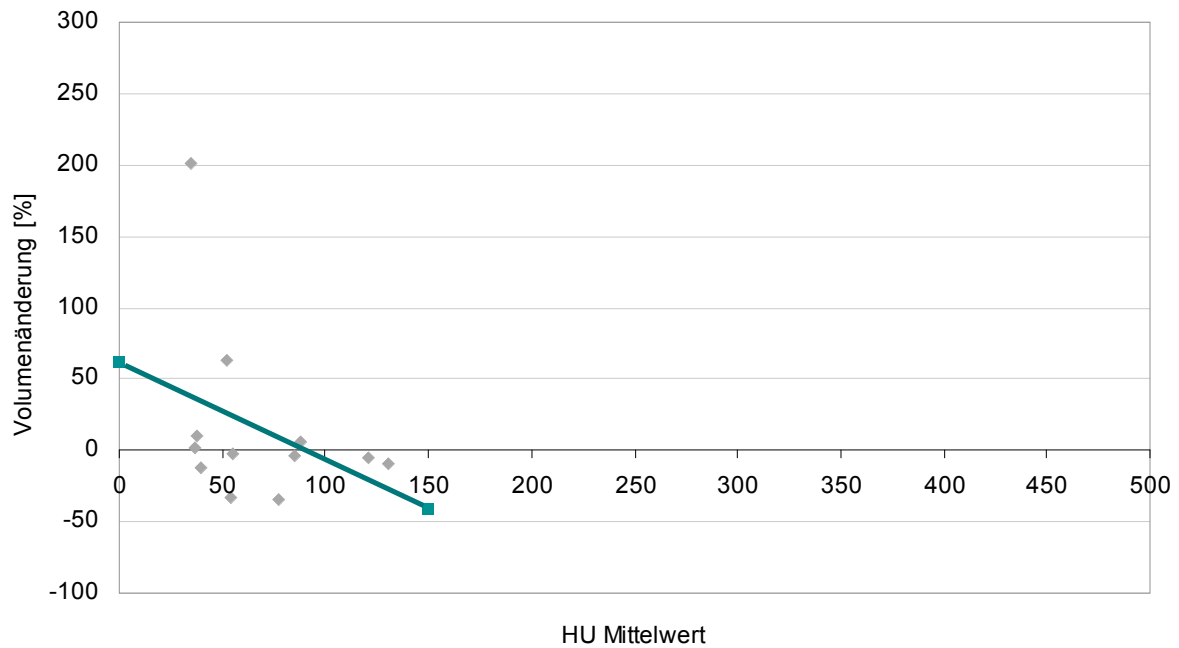


Abbildung 17: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU-Wertes nach der 1. Therapie; Knoten über 30 cm³

3.1.3.1.2 Zusammenhang zwischen HU-Wert und Volumenänderung: Nach der zweiten Therapie

Der niedrige r-Wert von -0,11 zeigt auch nach der zweiten Therapie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Volumenänderung und dem mittleren HU-Wert. In Abbildung 18 sind Volumenänderungen und HU-Werte aller Knoten nach der zweiten Therapie einander gegenübergestellt.

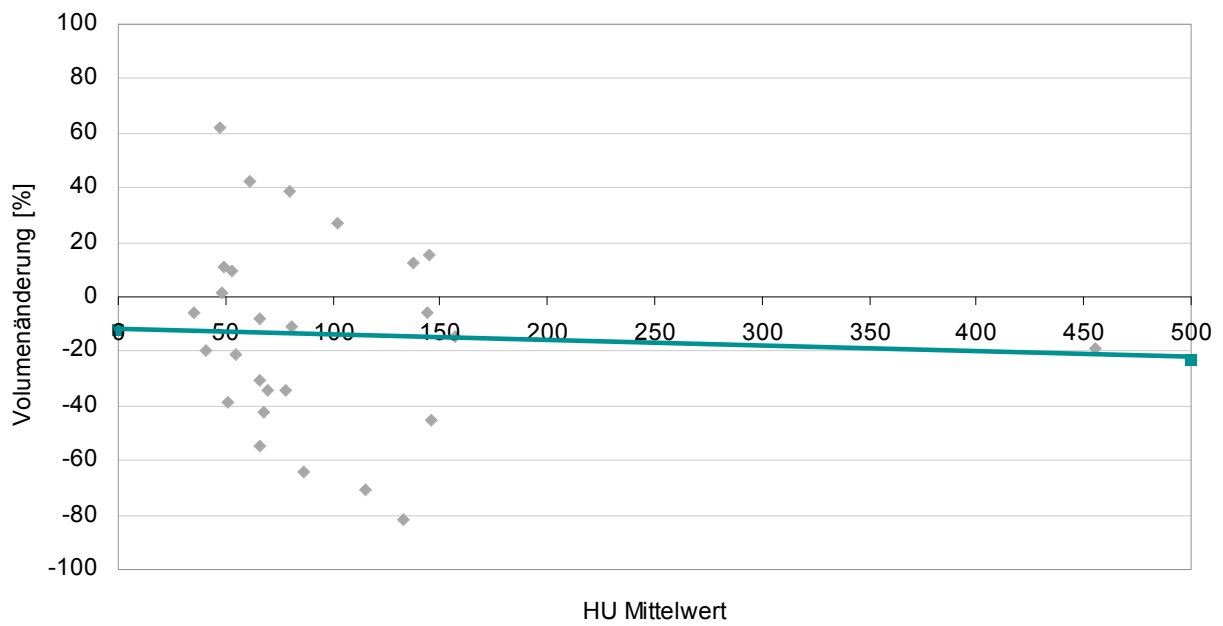


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; alle Knoten

In Abbildung 19 sind die Volumenänderungen und HU-Werte der kleinen Knoten abgebildet. Es zeigt sich kein deutlicher Zusammenhang von mittlerem HU-Wert und Volumenänderung bei Knoten unter 30 cm³ nach der zweiten Therapie.

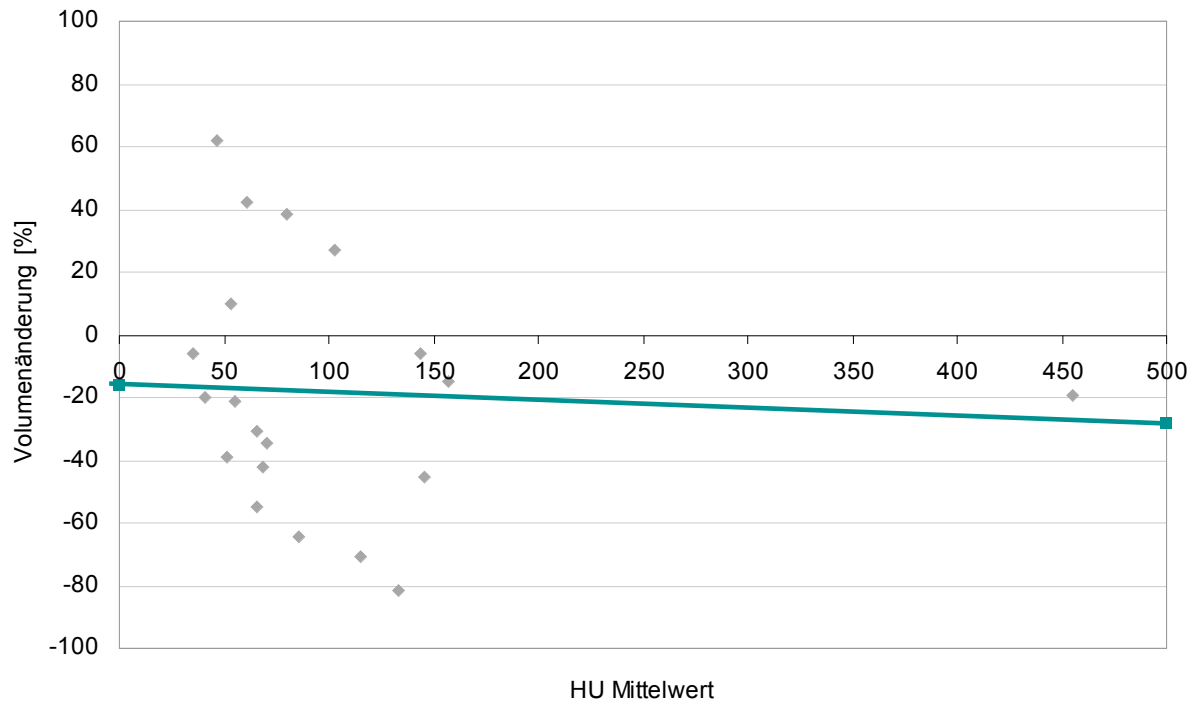


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; Knoten unter 30 cm³

Eine dem Ergebnis nach der 1. Therapie entgegengesetzter Trend (vergl. Abbildung 20) zeigt sich bei Ermittlung des r-Wertes 0,38 für den Zusammenhang zwischen Volumenänderung und mittlerem HU-Wert bei den Knoten über 30 cm³ nach der zweiten Therapie. Bei höherem HU-Wert nimmt das Tumolvolumen größerer Tumore eher zu als ab.

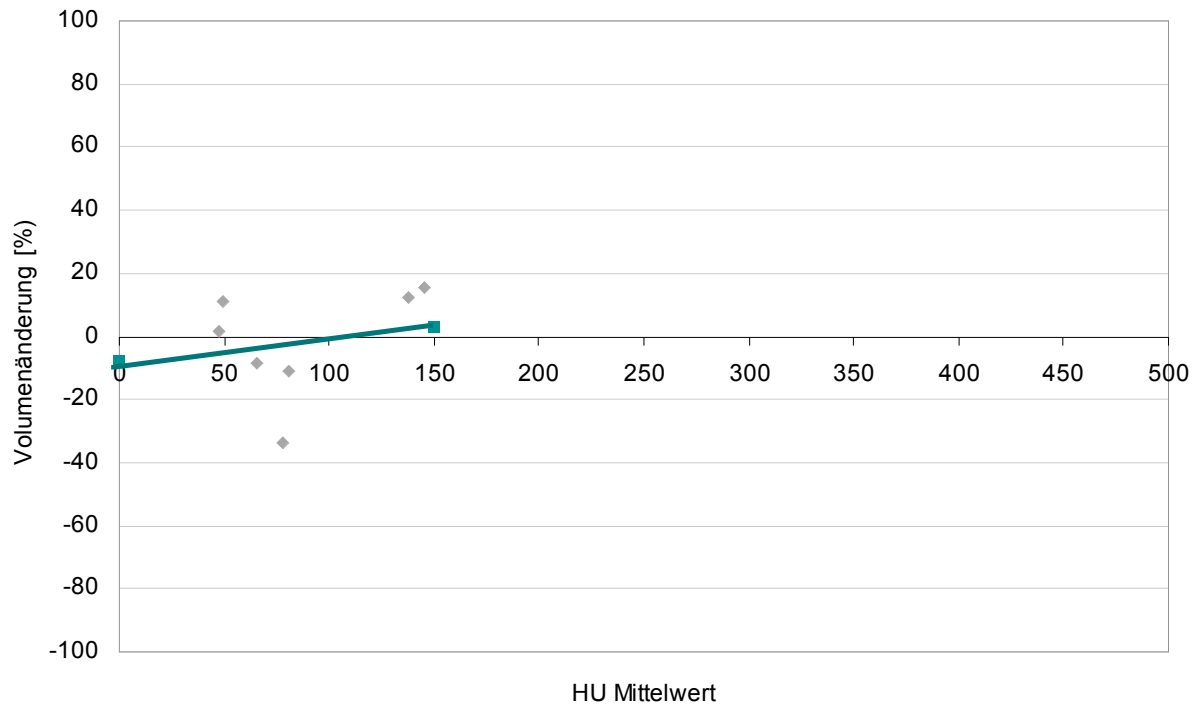


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; Knoten über 30 cm³

3.1.3.1.3 Zusammenhang zwischen HU-Wert und Volumenänderung: Nach der dritten Therapie

Es zeigt sich bei Betrachtung aller Knoten kein Zusammenhang zwischen Volumenänderung und mittlerem HU-Wert (vergl. Abbildung 21). Der ermittelte r-Wert beträgt -0,052.

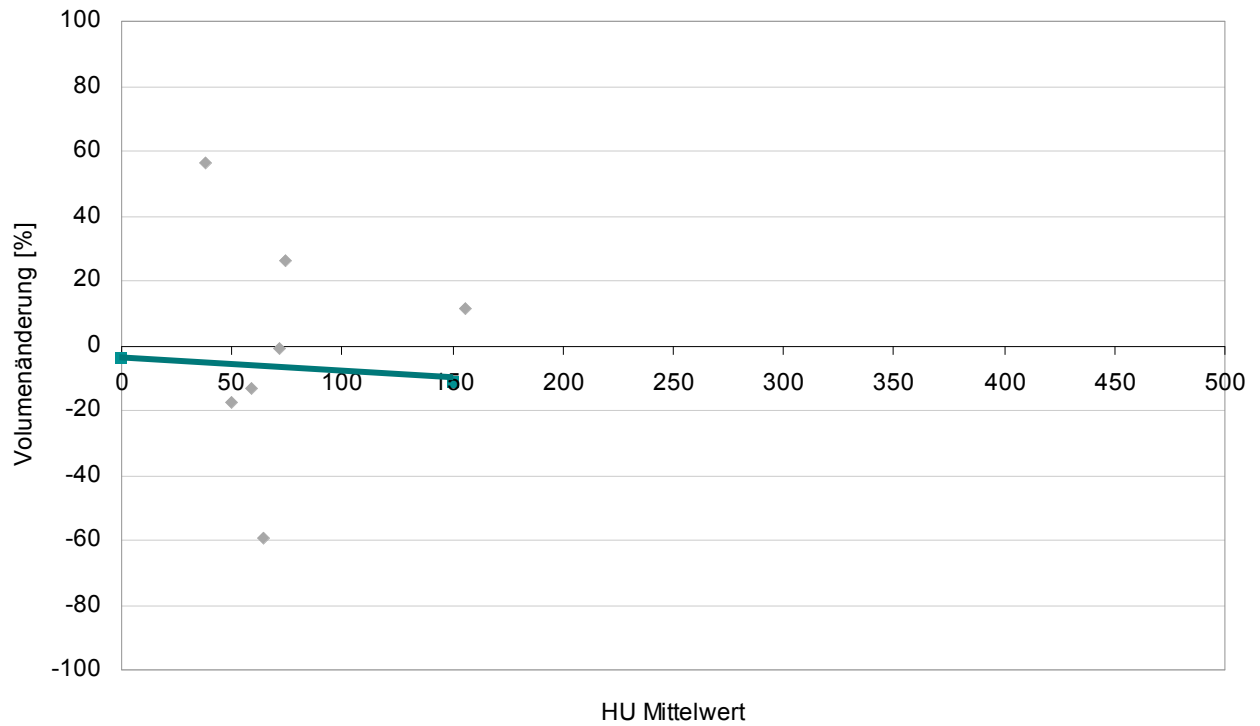


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 3. Therapie; alle Knoten

Nach der dritten Therapie ließ sich für den Zusammenhang zwischen der Volumenänderung aller Knoten unter 30cm^3 und dem mittlerem HU-Wert ein r-Wert von $-0,05$ errechnen mit leichter Volumenabnahme bei steigendem HU-Wert (vergl. Abbildung 22).

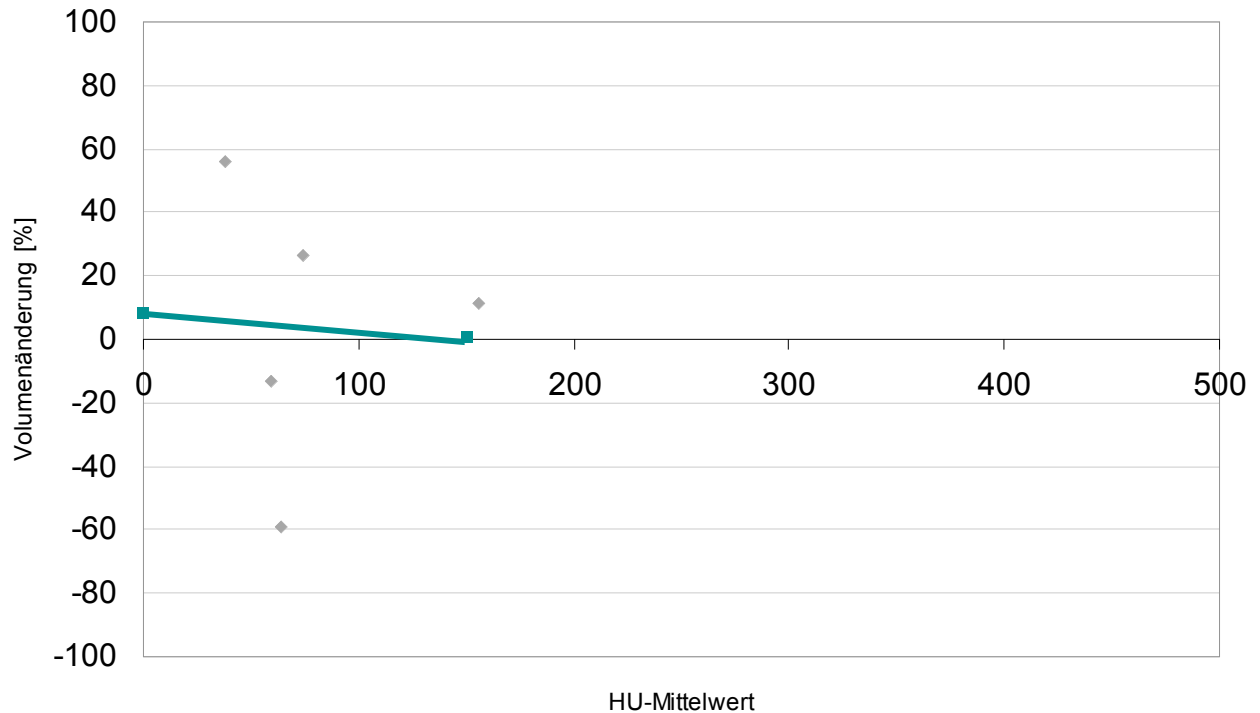


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 3. Therapie; Knoten unter 30 cm^3

Der Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach drei Therapie bei den Knoten über 30 cm^3 ließ sich nicht berechnen, weil nur zwei Knoten zu betrachten waren. Die Messwerte betragen $-17,5\text{ cm}^3$ und -1 cm^3 bei einem HU-Mittelwert von 50 und 72.

3.1.3.1.4 Zusammenhang zwischen HU-Wert und Volumenänderung: Nach der vierten Therapie

Nur ein Knoten wurde vier Therapien zugeführt. Die gemessenen Werte betragen eine $61,3\%$ Größenzunahme bei einem recht hohen HU-Mittelwert von 77.

3.1.3.2 HU-Mittelwerte im Verlauf

Die mittlere Röntgendichte stieg mit der ersten Therapie um durchschnittlich 45 HU (vergl. Abbildung 23 und Abbildung 24). Mit der zweiten Therapie ergab sich keine wesentliche Änderung (+ 3 HU).

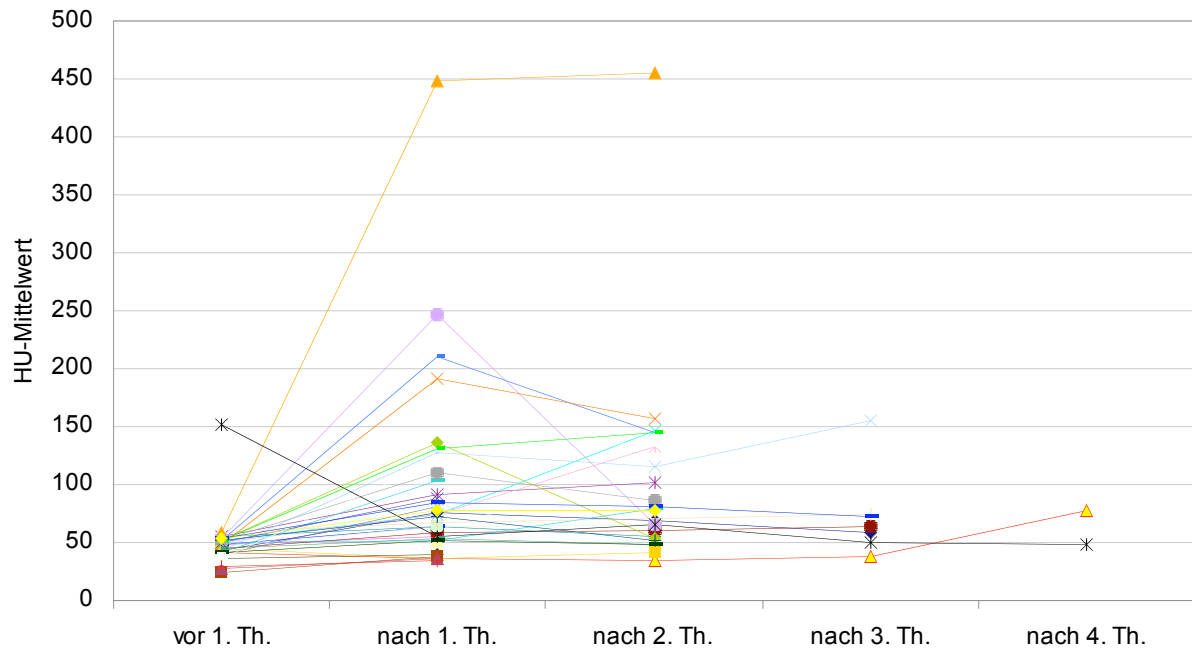


Abbildung 23: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf aller Knoten , n=37

Mit der dritten und vierten Therapie, bei der deutlich weniger Knoten zur Auswertung kamen, zeigte sich hingegen eine leichte Abnahme der Röntgendichte dieser Knoten.

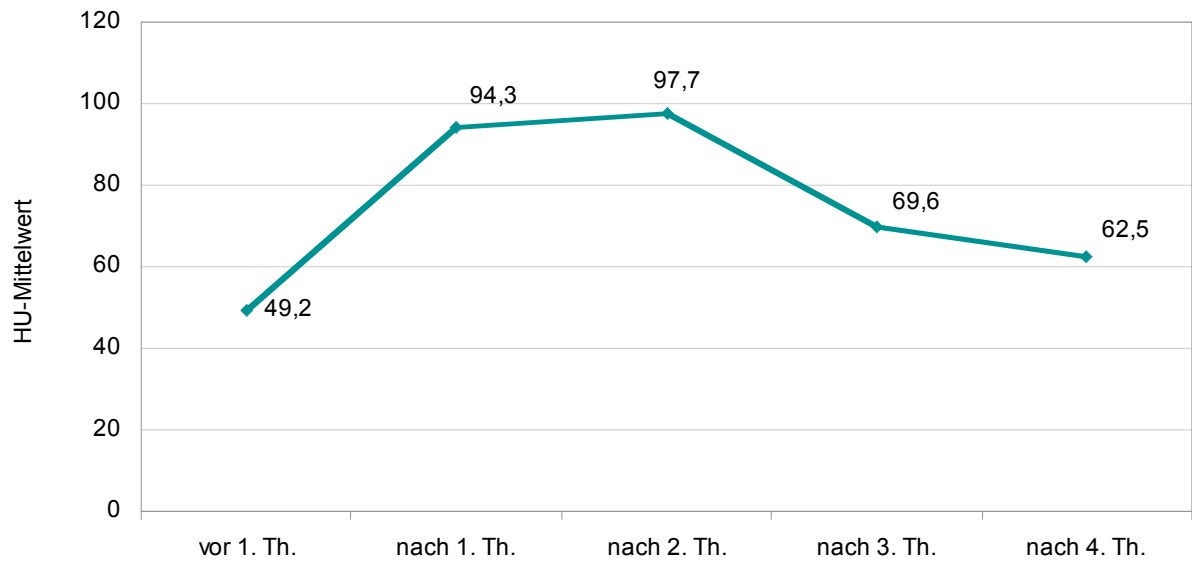


Abbildung 24: gemittelter Verlauf des HU-Wertes über alle Therapien

Der sehr stark speichernde Knoten, der bereits nach der ersten Applikation einen HU-Mittelwert von 448 HU erreicht (vergl. Abbildung 25), verliert nach der ersten Therapie 35% von seinem Volumen (MR). Nach der zweiten Therapie nimmt das Volumen erneut um 19,2% ab (NC). Betrachtet von der ersten bis zur letzten Therapie ist der Knoten in die Gruppe Partial response einzuordnen.

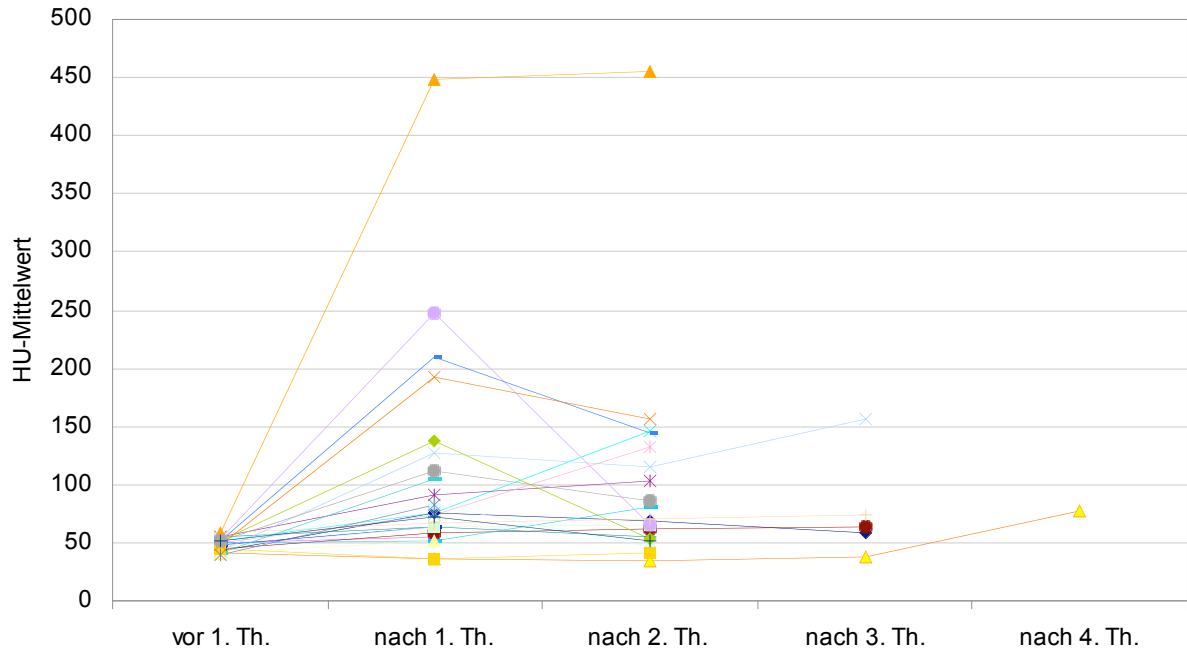


Abbildung 25: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf bei Knoten unter 30 cm³, n=25.

In Abbildung 26 wurde die Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf für die großen Tumore dargestellt. Nur ein Knoten zeigt ein deutlich anderes Speicherverhalten als die anderen. Dieser Knoten weist schon zu Beginn der Therapie einen hohen HU-Mittelwert auf. Dieser fällt stark ab, um dann im Verlauf nur geringe Schwankungen zu zeigen. Der Knoten ändert sein Volumen im Verlauf kaum (Kategorie „No change“).

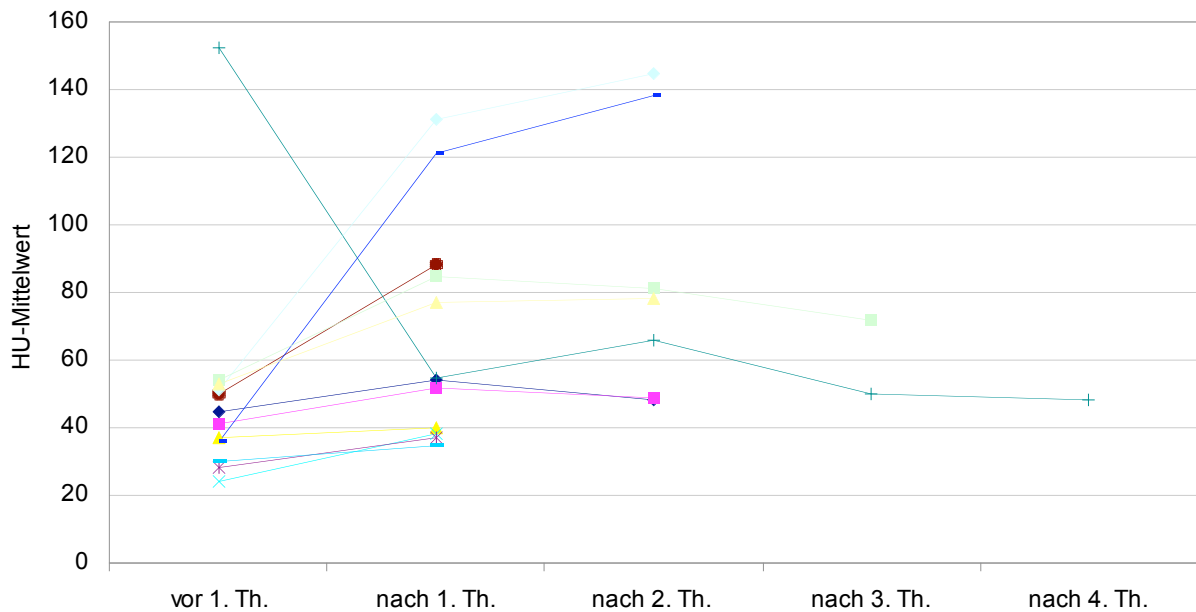


Abbildung 26: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf bei Knoten über 30 cm³, n=12.

Zusammenfassend kann anhand der mittleren HU-Werte nicht auf die zu erwartende Volumenänderung geschlossen werden; lediglich in der Untergruppe der großen Tumoren (> 30 cm³) scheint eine reziproke Beziehung vorzuliegen, d. h. je höher der HU-Wert, desto eher ergibt sich eine Volumenabnahme.

3.1.4 Zusammenhang zwischen Speichermuster und Volumenveränderung

Nachdem sich gezeigt hat, dass eine Volumenreduktion nicht anhand der HU-Werte nach der ersten Applikation vorhersagbar ist, wird im Folgenden untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Speichertyp und der Volumenänderung gibt (vergl. Abbildung 5).

Nach der ersten Applikation zeigen 13 der 37 Knoten eine homogene Speicherung (35,1%), von denen 8 eine Volumenabnahme nach der ersten Therapie erfahren (61,5%). 11 Knoten lassen sich nach der ersten Applikation dem Speichertyp „Fleckig“ zuordnen; 8 von ihnen verlieren Volumen (72,7%). Bei kleiner Fallzahl zeigt Typ 3 nur Volumenzunahmen, ansonsten findet sich kein eindeutiger Zusammenhang (Abbildung 27).

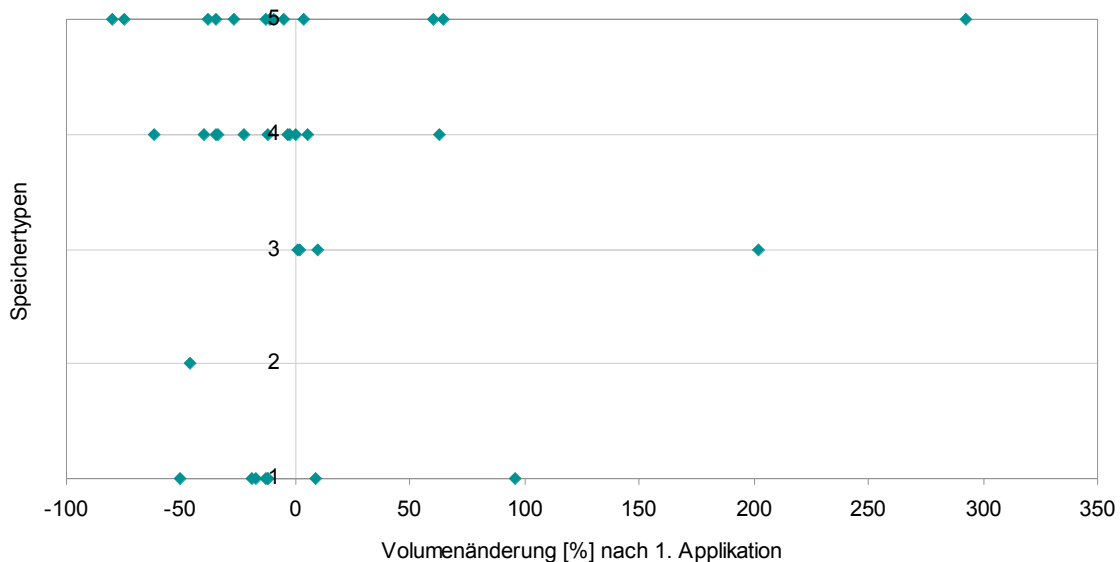


Abbildung 27: Zusammenhang von Volumenänderung und Speichertyp aller Knoten nach der 1. Applikation (n=37). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung

Bei den betrachteten 73 Einzelknotenverläufen (Summe aus Zahl der Knoten x Zahl der jeweiligen Therapien; Abbildung 28) findet sich 15 Volumenabnahmen (20,5%) in der Gruppe 4 (fleckige Speicherung) , 16 (21,9%) in der Gruppe 5 (homogene Speicherung) und 11 (15,1%) in der Gruppe 1 (keine Speicherung).

Insgesamt findet sich bei keinem Speichertyp eine eindeutig überwiegende Volumenab- oder -zunahme.

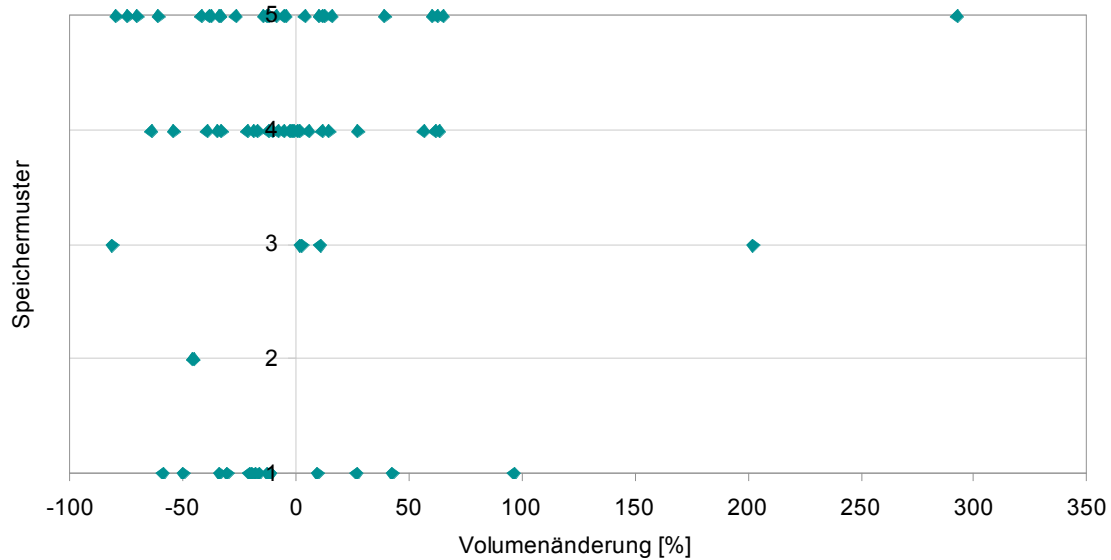


Abbildung 28: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen aller Knoten nach allen Applikationen (n=73). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung

In der Gruppe der Knoten unter 30 cm^3 (25 Knoten, 51 Einzelverläufe; Abbildung 29) finden sich in 66,6% der Fälle eine Volumenabnahme. In der Speichergruppe 5 (homogene Speicherung) zeigten 13 von 21 Knotenverläufen (61%) eine Größenreduktion, in der Speichergruppe 4 (fleckige Speicherung) konnte bei 8 von 12 Knotenverläufen eine Reduktion erreicht werden (66,7%). Bei den Knotenverläufen der Gruppe 1 (keine Speicherung) wurde in 10 von 14 Fällen eine Volumenreduktion beobachtet (71,4%). Insgesamt zeigte sich bei der Gruppe der kleine Knoten keine eindeutig überwindende Volumenzu- oder -abnahme in Abhängigkeit vom Speichermuster.

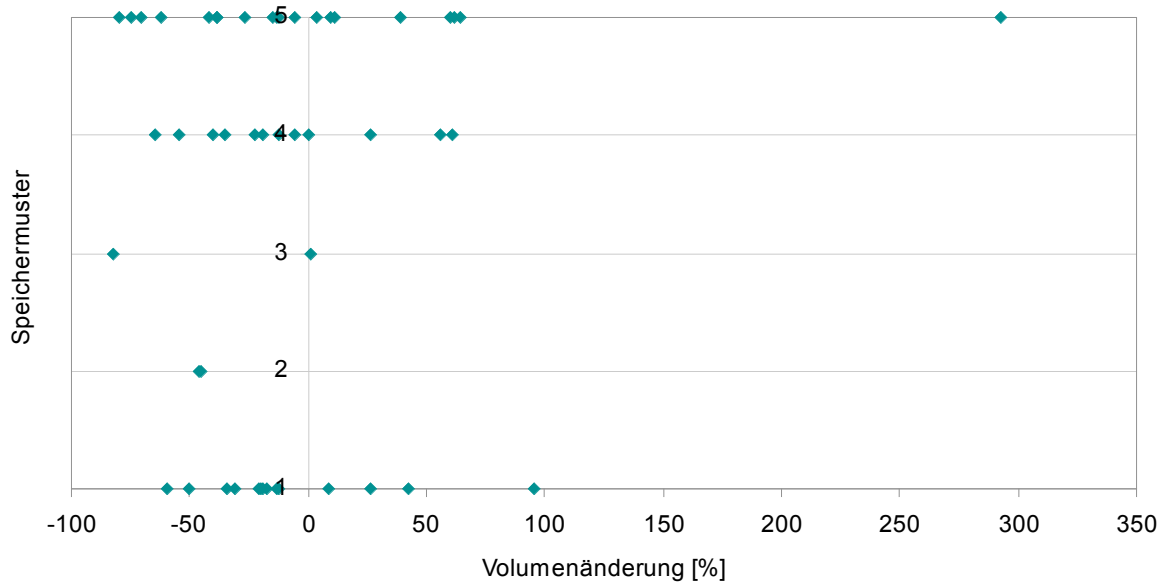


Abbildung 29: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen der kleinen (unter 30 cm^3) Knoten (n=51). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung

In der Gruppe der Knoten über 30 cm^3 (12 Knoten, 22 Einzelverläufe) konnte bei 54,5% eine Volumenreduktion beobachtet werden (vergl. Abbildung 30). Zusammenfassend konnte insgesamt – auch nach Differenzierung in kleine und große Knoten- bei keinem der Speichertypen eine eindeutig überwiegende Volumenab- oder -zunahme festgestellt werden. Lediglich beim Speichertyp 3 (Randwall) scheinen – bei kleiner Fallzahl – kleine Tumoren eher mit Volumenabnahme zu reagieren und große eher mit einer Volumenzunahme.

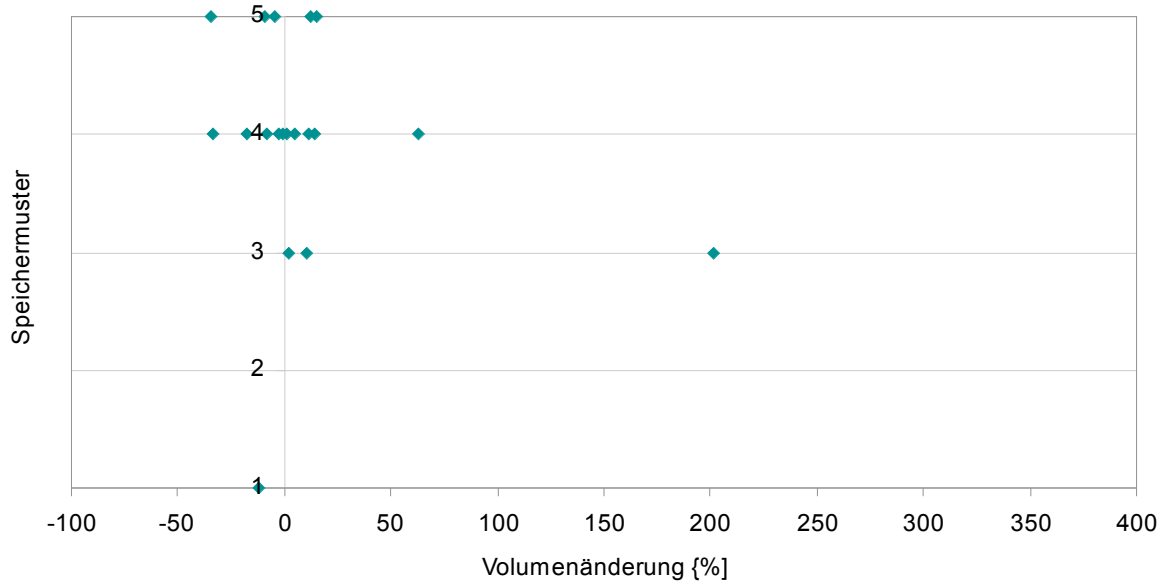


Abbildung 30: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen der großen (über 30 cm^3) Knoten. 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung

3.2 Überlebensdaten

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapiebeginn betrug 12,5 Monate (Standardabweichung 11,0 Monate). Nach 3, 6, 9, 12, 24 und 36 Monaten waren Überlebensraten von 85,7%, 71,4%, 57,1%, 35,7%, 14,3% und 7,1% zu verzeichnen (vergl. 14.11.07Tabelle 10).

14.11.07Tabelle 10: Überlebenszeiten nach 1. Therapie

Pat.-Nr.	ÜLZ nach 1. Therapie [Monate]	Anzahl der Therapien
1	11,1	3
2	8,8	2
3	12,1	2
4	2,6	2
5	7,2	3
6	3,1	1
7	40,4	4
8	9,5	2
9	31,5	4
10	9,5	3
11	5,5	2
12	2,5	1
13	18,9	2
14	12,1	2

Es zeigt sich, dass die längsten Überlebenszeiten bei Patienten mit kleineren Tumoren zu verzeichnen sind (vergl. Abbildung 31). Alle drei Patienten, die länger als 15 Monate überlebt haben, hatten Tumorumfänge unter 200 cm^3 . Keiner der Patienten, die Tumorumfänge über 700 cm^3 hatten, lebte länger als 12,5 Monate.

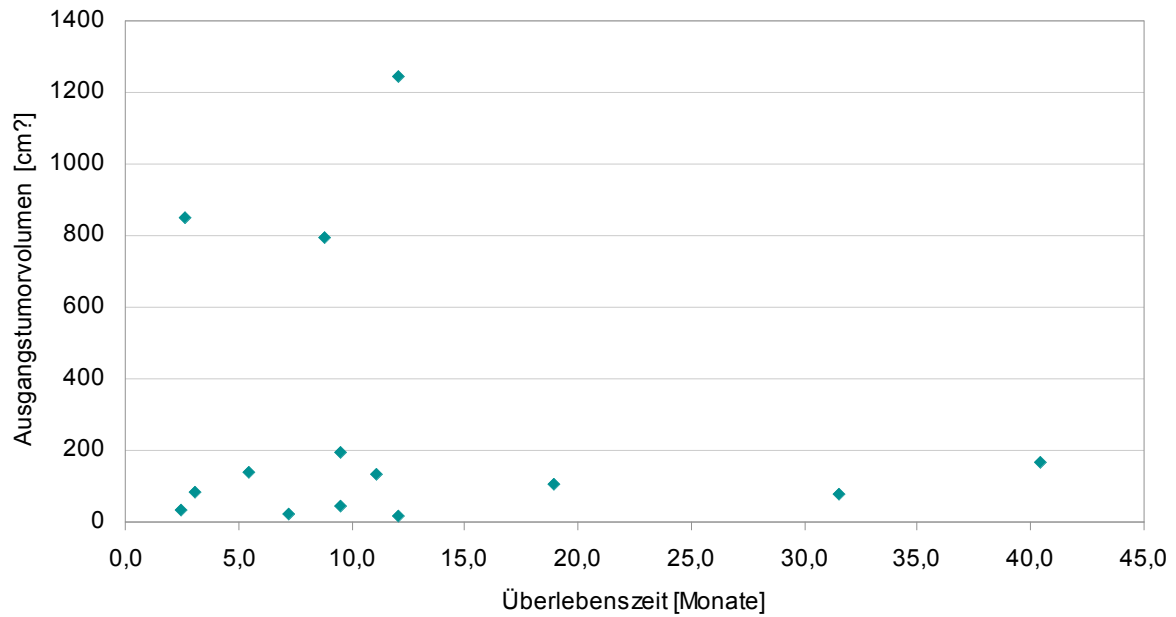


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Tumorausgangsvolumen und Überlebenszeit

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

Das hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste primär maligne Lebertumor. Es ist verantwortlich für über eine halbe Million Todesfälle pro Jahr. Vorausgehend findet sich meistens eine Leberzirrhose. Das HCC bleibt meistens lange symptomlos und wird daher in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die kurative Operation ist häufig wegen der durch die Zirrhose stark eingeschränkten Funktion der Leber nicht möglich. Über die optimale Therapie des nicht-operablen HCCs gibt es keine Einstimmigkeit. Die Daten, die es aus randomisierten kontrollierten Studien gibt, sind trotz der hohen Inzidenz des HCCs gering. Unter den palliativen Verfahren spielt die TACE eine wichtige Rolle, wobei unterschiedliche Behandlungsintervalle und Embolisationsmittel verwendet werden. Eine der Kontraindikationen für die TACE ist das Vorliegen einer Pfortaderthrombose. J-131-Lipiodol ist eine bewährte Therapie bei diesen Patienten, da es intraarteriell appliziert wird und keine längerfristige Embolisation der großen Gefäße verursacht.

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen J-131-Lipiodol-Speicherung und Volumenänderung der Tumorknoten sowohl anhand der quantifizierbaren Röntgendichte (HU-Werte) als auch mittels einer visuellen Einteilung des Speichermusters untersucht.

Der Zusammenhang von J-131-Lipiodol-Speicherung und Tumorreduktion wird kontrovers diskutiert. Die Studienergebnisse hinsichtlich des Speicherverhaltens von nicht radioaktiv markierten, „kaltem“ Lipiodol und „heißem“ J-131-Lipiodol sind insofern vergleichbar, als von keinem Unterschied im Speicherverhalten auszugehen ist.

Huppert et al. (2004) berichten von einem signifikanten Zusammenhang des semiquantitativ, d. h. nach einer visuellen Skala (0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100% Lipiodolspeicherung im Tumor) bestimmten Speicherverhaltens und des lokalen Ansprechens des Tumors. Einen prognostischen Einfluss der ebenfalls nach visuellen Kriterien bestimmten Lipiodolspeicherung bei TACE-Therapien fanden auch Mondazzi et al. (1994), Vogl et al. (1997, 2000) und Llado et al. (2000). Hingegen konnten Savastano et al. (1999), Kwok et al. (2000) und Takayasu et al. (2001) keine Korrelation finden. Bei J-131-Lipiodol-Therapie und Betrachtung

der Herddosis konnte Risse (2007) keine Korrelation von Dosis und Volumenänderung bei der intraarteriellen Applikation von J-131-Lipiodol nachweisen. Ähnliche Erfahrungen wurden von Novell (1994) publiziert. Ebenso konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem mittleren HU-Wert der größten Tumorschnittfläche und der Volumenreduktion gefunden werden, wobei der Zusammenhang von HU-Wert und Volumenänderung nach jeder einzelnen Therapie und im Gesamtverlauf geprüft wurde. Auch zwischen dem Speichermuster und der Volumenabnahme konnte kein eindeutiger Zusammenhang gefunden werden. Lediglich beim Speichertyp 3 (Randwall) scheinen kleine Tumoren ($<30 \text{ cm}^3$) eher mit einer Volumenabnahme zu reagieren und große ($>30 \text{ cm}^3$) eher mit einer Volumenzunahme. Aufgrund der geringen Fallzahl kann aber zu diesem Teilaspekt keine weiterführende Aussage gemacht werden. Auch die Zusammenfassung der Werte in Gruppen von „großen“ ($> 30 \text{ cm}^3$) und „kleinen“ ($< 30 \text{ cm}^3$) Tumoren zeigte keinen deutlichen Zusammenhang zwischen einem der betrachteten Parameter und der Volumenänderung.

Nach wiederholten Injektionen fanden Huppert et al. (1994) eine Zunahme der Lipiodol-speicherung des Tumorgewebes von der ersten zur dritten TACE. In unserem Kollektiv konnte von der ersten Therapie zur zweiten Therapie ebenfalls eine leichte Steigerung des HU-Mittelwertes beobachtet werden. In nekrotisch zerfallenden Zonen im Tumor wird J-131-Lipiodol nicht mehr aufgenommen.

Sicherheit und Effektivität von J-131-Lipiodol sind von anderen Gruppen bestätigt worden. Die meisten Erfahrungen mit diesen Therapien liegen in Frankreich und Asien, einige auch in Großbritannien vor (Raoul 1992, 1997; Novell 1994; Bhattacharya 1995; Yoo 1991; Lui 1990; Leung 1994; de Baere 1999). In Deutschland wurde J-131-Lipiodol 1997 in Bonn eingeführt (Risse 1997 und 2006).

Bei anderen Methoden, z. B. TACE, wurde bereits eine negative Korrelation zwischen Tumolvolumen und Ansprechverhalten beschrieben (Gattoni et al., 1998, Chung et al., 1996). Dies konnte durch unsere Daten bestätigt werden. In unserer Studie zeigten Knoten unter 30 cm^3 ein besseres Ansprechverhalten als Knoten über 30 cm^3 . Insgesamt kam es bei über der Hälfte der Fälle zu einer Verkleinerung des Knotens um mindestens 25%. Eine vollständige Rückbildung konnte nicht beobachtet werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass

es keine Korrelation zwischen Überlebenszeit und kumulierter Energiesummandosis und Response gibt (Klein 2003). Unser Kollektiv ist somit gut mit den Daten anderer Autoren vergleichbar (siehe Tabelle 11). Die Festlegung der Response-Kategorie variiert von Autor zu Autor. Zum Beispiel wählten Huppert et al. (2004) nach mehreren TACE-Zyklen das jeweils beste Ergebnis. In der Vorliegenden Arbeit hingegen bestimmt der am schlechtesten ansprechende Knoten die Kategorie, in die der Patient eingeteilt wird, weil davon ausgegangen werden kann, dass diese den Krankheitsprozess und die Überlebenszeit am ehesten beeinflusst. Somit sind die publizierten Responseraten nur teilweise vergleichbar.

In Tabelle 11 sind bisher in der Literatur publizierte Ergebnisse der J-131-Therapie als Monotherapie von Studien mit mindestens 10 Patienten wiedergegeben. Durchschnittlich wird eine Reduktion der Tumormasse bei 50-60% der behandelten Patienten angegeben. In unserem Kollektiv war allgemein eine Abnahme der Tumorgröße bei 79% der Patienten festzustellen. Werden die Ergebnisse nach den WHO-Richtlinien klassifiziert, vermindert sich die Ansprechrate auf ca. 30% in der Literatur.

Tabelle 11: Vergleich mit anderen Studienergebnissen bei HCC-Therapie mit J-131-Lipiodol. Die angegebene Zahl der auswertbaren Patienten ist in vielen Fällen nur eine Teilmenge der Studienpatienten, da sie sich auf die vollständig nachbeobachteten Fälle bezieht. (Modifiziert nach Risse et al., 2001b)

Quelle (Erstautor, Jahr)	Zentrum	Zahl der auswertbaren Patienten	Tumorresponse nach WHO-Kriterien			Abnahme >25%	Jede Abnahme der Tumorgroße
			CR	PR	MR		
Lui 1990	Taipei (Taiwan)	10	0	3	2	5 (50%)	6 (60%)
Yoo 1991	Seoul (Korea)	24	0	3	5	8 (33%)	16 (67%)
Raoul 1994	Rennes (F)	30	0	18	4	22 (73%)	22 (73%)
Novell 1994	London (GB)	15	0	6	0	6 (40%)	6 (40%)
Leung 1994	Hongkong (China)	22	1	3	k.A.	k.A.	k.A.
Bhattacharya 1995	London (GB)	22	0	7	k.A.	k.A.	k.A.
Raoul 1997	Rennes (F)	25	1	15	4	20 (80%)	k.A.
de Baere 1999	Villejuif (F)	23	0	3	k.A.	k.A.	k.A.
Risse 2000	Bonn (D)	14	0	1	1	2 (14,3%)	11 (=79%)

Unsere Resultate liegen nach der Einteilung nach WHO-Kriterien leicht unter den in der Literatur beschriebenen anderer Autoren. Werden die einzelnen Knoten (und nicht der Knoten mit dem ungünstigsten Verlauf exemplarisch für den ganzen Patienten) betrachtet, so liegen wir mit unseren Ergebnissen (Partial response 32,4%, Minor response 18,8%, Stable disease 37,8%) etwas über denen anderer Autoren. Insgesamt betrachtet liegen unsere Ergebnisse im Mittelfeld und sind somit gut mit anderen Studien vergleichbar.

Die Nebenwirkungen sind im überwiegenden Teil der Publikationen als gering beschrieben. Nur wenige Autoren berichten über gravierende Nebenwirkungen wie z. B. Leberversagen (de Baere et al., 1999, Bhattacharya et al., 1995) oder pulmonale Komplikationen (Raoul et al., 2006). Unsere Patienten haben die Therapie bis auf leichte Nebenwirkungen (pankreatitisähnliche Beschwerden und Beschwerden, die teilweise an ein Postembolisationsyndrom erinnerten) sehr gut vertragen.

4.2 Methodik

Lipiodol ist selten gleichmäßig im ganzen Tumorgewebe verteilt. Häufig liegen so inhomogene Speichermuster vor, dass die Bestimmung der Verteilung in nur einer Schicht nicht repräsentativ für den ganzen Knoten ist. Um den Speichertyp trotzdem möglichst korrekt zu erfassen, wurde in dieser Studie durch minutiöses Durchscannen der einzelnen Knoten und Festlegung der größten Schicht das Speicherverhalten des ganzen Tumors möglichst repräsentativ dargestellt.

Bisher ist nach unserem Wissen keine Publikation erschienen, in der das Speicherverhalten mit HU-Werten in einem dreidimensional vermessenen Tumor ausgewertet wurde. Die Messung ist aufwendig, aber untersucherunabhängig und genauer als die grobe Abschätzung nach Speichermustern auf einer groben visuellen Skala wie z. B. der nach Maki (Maki et al., 1985). Sie birgt aber auch neue Fehlerquellen. Eine solche Fehlerquelle ist die Verfälschung des gemittelten HU-Wertes in den Knoten, die zum Speichertyp 3 (Randwall) gehören. Hier kann es durch die zentrale Nekrose zu einem relativ niedrigen gemittelten HU-Wert über die größte Schnittfläche kommen, obwohl der Randwall durch das Lipiodol röntgendicht imponiert.

Demgegenüber hat sich die visuelle grobe Einteilung des Speicherverhaltens in der Praxis bewährt. Sie ist einfach und schnell durchzuführen, kann aber zu interindividuell unterschiedlicher Einteilung führen. Der Zeitaufwand für die genaue Auswertung des Tumolvolumens und des gemittelten HU-Wertes auf einem repräsentativen Durchmesser beträgt mehr als das dreifache der visuellen Einschätzung des Speicherverhaltens und der Bestimmung der beiden größten Durchmesser, wie z. B. geschehen bei Raoul et. al., 1992 und de Baere et al., 1999.

In den bisher veröffentlichten Studien wurde vermutlich aus praktischen Überlegungen zur Messtechnik unterstellt, dass die Tumorknoten kugelförmige, gleichmäßige Gebilde darstellen, auf deren Volumen man anhand des Durchmessers einer Schicht schließen kann. Durch unsere computergestützte dreidimensionale Volumenrekonstruktion zeigten sich aber

verschiedenste verzweigte Formen neben näherungsweise kugelförmigen Knoten. Außerdem konnte erstmals eine genaue Größenangabe in Kubikzentimetern erfolgen.

In vielen anderen Studien erfolgten die Messungen der Tumoren zweidimensional, wobei Raoul et al. (1992) die beiden größten Durchmesser gewählt haben. Garant et al. (1999) haben gezeigt, dass die Ergebnisse von Größenbestimmungen ein- und desselben Tumors bei zweidimensionaler Messung und durch Volumetrie bei 20% der Messungen Unterschiede aufweisen. Dabei zeigt die herkömmliche, zweidimensionale Messweise bei Verlaufskontrollen tendenziell eine Progression des Tumors an, während durch die Volumetrie keine Änderung bestätigt werden kann. Volumetrie ist der herkömmlichen zweidimensionalen Größenbestimmung daher insgesamt vorzuziehen und wurde deshalb in dieser Arbeit eingesetzt.

Der Fehler in den Volumenbestimmungen ist bei den schlecht speichernden Knoten durch die schlechter erkennbaren Grenzen zum umgebenden Parenchym wahrscheinlich höher als bei den gut speichernden. Als Konsequenz für die hier vorliegenden Daten wird eine Verfälschung der Ergebnisse theoretisch für die Knoten möglich, die ihr Speicherverhalten im Verlauf der J-131-Applikationen ändern. Eine Ermittlung dieses Fehlers hätte in der vorliegenden Arbeit aber zu weit geführt.

4.3 Ausblick

Radiotherapie mit Rhenium-188-(HDD)-Lipiodol

Neue Radiopharmaka werden laufend erprobt. Sundram et al. (2004) konnten eine gute Toleranz für Rhenium-188-HDD-Lipiodol nachweisen. Die belgische Forschungsgruppe um De Ruyck (De Ruyck et al., 2004) aus Gent fand in einer Vergleichsstudie zur Anwendung von J-131-Lipiodol und Re-188-HDD-Lipiodol deutlich geringere zytotoxische Zellkernveränderungen im Blut nach der Applikation von Re-188-HDD bei erwartet höherem tumoriziden Effekt. Lambert et al. (2005) fanden aber z. T. erhebliche Nebenwirkungen bei sechs von zwölf Patienten unter der Therapie mit Re-188-HDD-Lipiodol. Hier müssen zunächst weitere Studien abgewartet werden.

Gentherapie

Eine andere interessante Richtung der Forschung stellt die Gentherapie dar. Eine Arbeitsgruppe der Universität Nagasaki, Japan, veröffentlichte vielversprechende Ergebnisse einer Phase-1-Studie über die Therapie von unter Laborbedingungen im Tierexperiment induziertem HCC durch das Early Growth Response 1 Gen. Die Aktivierung der Promoter Region dieses Genes erfolgte durch interne Radiatio mit J-131-Lipiodol (Kawashita et al., 2005).

Ob dieser Therapieansatz in näherer Zukunft auch bei Patienten eingesetzt werden kann, ist derzeit nicht mit Sicherheit vorhersagbar.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Beantwortung der Frage, ob eine signifikante Tumorreduktion durch die Anwendung von J-131-Lipiodol bei HCC-Patienten, die sonst keine andere Therapieoption mehr haben, erreicht werden kann. Ebenso sollte geprüft werden, ob anhand des Speicherverhaltens nach der ersten Applikation eine Volumenreduktion prognostiziert werden kann.

Bei Knoten unter 30 cm^3 ergab sich von der ersten bis zur letzten Therapie eine mittlere Volumenabnahme um 11,8%. Für die Knoten über 30 cm^3 ließ sich entsprechend eine gemittelte Volumenzunahme um 15% errechnen. Im Durchschnitt verlor jeder Knoten (unabhängig von der Größe) nach Abschluss der jeweils letzten Therapie 3,1% an Volumen. Nach der ersten Therapie zeigten vier von 37 Knoten (11%) eine partielle Remission, sieben Knoten (19%) zeigten eine Volumenabnahme zwischen 25 und 50%, zwanzig Knoten (54%) waren stabil und sechs Knoten (16%) progredient. Nach der letzten Therapie waren dies 12, 4, 14 und 7 Knoten (32, 11, 38 und 19%). Der HU-Mittelwert stieg nach der ersten Therapie um durchschnittlich 45 HU an ohne wesentliche Veränderung im Verlauf weiterer Therapien.

Es zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Speicherverhalten (HU-Mittelwert) und Größenänderung. Lediglich bei der Untergruppe der großen Tumoren ($> 30 \text{ cm}^3$) ergab sich nach der ersten Therapie eine Volumenabnahme bei höheren HU-Werten. Bei geringer Fallzahl ist dieses Ergebnis kritisch zu betrachten. Auch das Verteilungsmuster des J-131-Lipiodols im Knoten erlaubt keine Prognose des Ansprechverhaltens. Es kann nicht vom Speichermuster auf die zu erwartende Volumenänderung geschlossen werden. Lediglich beim Speichertyp 3 (Randwall) scheinen – wiederum unter kritischer Betrachtung der kleinen Fallzahl – kleine Knoten ($< 30 \text{ cm}^3$) eher mit einer Volumenabnahme und große ($> 30 \text{ cm}^3$) eher mit einer Volumenzunahme zu reagieren.

Zusammenfassend kann bei HCC-Patienten durch die J-131-Lipiodol-Therapie eine deutliche Tumorreduktion bei kleinen Tumoren erreicht werden. Eine eindeutige Prognose anhand des Speicherverhaltens nach der ersten Therapie ist aus den vorliegenden Daten bei beschränkter Fallzahl aber nicht möglich.

6 Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentaufteilung der Leber nach Couinaud	16
Abbildung 2: Formen der Leberresektion.....	17
Abbildung 3: Beispiele für unterschiedliche J-131-Speicherung	32
Abbildung 4: Histogramme zu Knoten Nr. 42 und Nr. 43 (zu Abbildung 3).....	32
Abbildung 5: Verschiedene Speichermuster des J-131-Lipiodols in den Knoten. 1=keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5=homogene Speicherung.....	33
Abbildung 6: Beispiel für J-131-Speicherung im Randwall des Tumors, Pat. Nr. 2, 1 Woche nach 1. Therapie	34
Abbildung 7: Schematische Lokalisierung der Tumorknoten	37
Abbildung 8: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 1, vor erster Therapie.....	38
Abbildung 9: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, nur einer der beiden Tumore dargestellt, Pat. Nr. 7, vor erster Therapie.....	39
Abbildung 10: Beispiel für nicht-kugelförmigen und kugelförmigen Tumor, CT-3D- Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 2, vor erster Therapie.....	40
Abbildung 11: Beispiel für nicht-kugelförmigen Tumor, CT-3D-Rekonstruktion, Tumor hell dargestellt, Pat. Nr. 4, vor erster Therapie.....	41
Abbildung 12: Volumenverlauf aller Knoten, n=37	47
Abbildung 13: Volumenverlauf der Knoten unter 30 cm ³ , n=25.....	48
Abbildung 14: Volumenverlauf der Knoten über 30 cm ³ , n=12.....	49
Abbildung 15: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU- Wertes nach der 1. Therapie; <u>alle Knoten</u>	50
Abbildung 16: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU- Wertes nach der 1. Therapie; <u>Knoten unter 30 cm³</u>	51
Abbildung 17: Zusammenhang der Volumenänderung und des durchschnittlichen HU- Wertes nach der 1. Therapie; <u>Knoten über 30 cm³</u>	52
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; <u>alle Knoten</u>	53
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; Knoten unter 30 cm ³	54
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 2. Therapie; Knoten über 30 cm ³	55

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 3. Therapie; alle Knoten	56
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Volumenänderung und HU-Wert nach 3. Therapie; Knoten unter 30 cm ³	57
Abbildung 23: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf aller Knoten , n=37	58
Abbildung 24: gemittelter Verlauf des HU-Wertes über alle Therapien.....	59
Abbildung 25: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf bei Knoten unter 30 cm ³ , n=25.	60
Abbildung 26: Änderung des HU-Mittelwertes im Therapieverlauf bei Knoten über 30 cm ³ , n=12.	61
Abbildung 27: Zusammenhang von Volumenänderung und Speichertyp aller Knoten <u>nach der 1. Applikation</u> (n=37). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung	62
Abbildung 28: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen <u>aller Knoten nach allen Applikationen</u> (n=73). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung	63
Abbildung 29: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen <u>der kleinen (unter 30cm³) Knoten</u> (n=51). 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung	64
Abbildung 30: Zusammenhang der Volumenänderung bei den Einzelverläufen der <u>großen (über 30cm³) Knoten</u> . 1=Keine Speicherung, 2=zentrale Speicherung, 3=Randwallförmige Speicherung, 4=fleckige Speicherung, 5= homogene Speicherung	65
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen Tumorausgangsvolumen und Überlebenszeit.....	67

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Speicherverhaltens von Lipiodol in tumorösen Leberherden im CT nach Maki.....	14
Tabelle 2: Charakteristika der Patienten (m männlich, w weiblich, LJ Lebensjahre, n nein, j ja).....	28
Tabelle 3: CT- Dokumentation im zeitlichen Ablauf.....	35
Tabelle 4: Nach der ersten Therapie: n (Knoten) = 37	42
Tabelle 5: Nach der zweiten Therapie: n (Knoten) = 27	43
Tabelle 6: Nach der dritten Therapie: n (Knoten) = 7.....	44
Tabelle 7: Nach der 4. Therapie: n (Knoten) = 2.....	45
Tabelle 8: Einteilung der Patienten anhand des jeweils am schlechtesten reagierenden Tumors nach der letzten auswertbaren Therapie: Einteilung nach WHO-Kriterien, n=14	46
Tabelle 9: Gesamte Volumenänderung der Tumorknoten von der ersten bis zur letzten für den Patienten auswertbaren Therapie: Einteilung nach WHO-Kriterien, n=37.....	46
14.11.07Tabelle 10: Überlebenszeiten nach 1. Therapie.....	66
Tabelle 11: Vergleich mit anderen Studienergebnissen bei HCC-Therapie mit J-131-Lipiodol. Die angegebene Zahl der auswertbaren Patienten ist in vielen Fällen nur eine Teilmenge der Studienpatienten, da sie sich auf die vollständig nachbeobachteten Fälle bezieht. (Modifiziert nach Risse et al., 2001b)	71
Tabelle 12: Der Child-Pugh-Score	79
Tabelle 13: Okuda-Klassifikation	79
Tabelle 14: TNM-Klassifikation.....	80
Tabelle 15: Stadieneinteilung der UICC.....	81
Tabelle 16: Einteilung des Therapieerfolges angelehnt an die WHO-Kriterien.....	81

7 Addendum: Klassifikationen

Child-Pugh

Tabelle 12: Der Child-Pugh-Score

Parameter	Punkte		
	1	2	3
Albumin (mg/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin (mg/ dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick (%)	>70	40-70	<40
Aszites	kein	mäßig viel	viel
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	>Grad II

Gesamtpunktzahl

Child A: 5-6 Punkte; Child B: 7-9 Punkte; Child C: 10-15 Punkte

Okuda

Okuda und Mitarbeiter definierten 1985 durch Analyse von 850 HCC-Patienten ein einfaches Punktesystem zur HCC-Stadieneinteilung und prognostischen Wertung. Dabei werden Tumorausdehnung, Vorhandensein von Aszites, das Serumbilirubin bzw. -albumin als Parameter berücksichtigt.

Tabelle 13: Okuda-Klassifikation

Stadium	Tumor- ausdehnung		Aszites		Albumin (g/dl)		Bilirubin (mg/dl)	
	>50%	<50%	(+)	(-)	<3	>3	>3	<3
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I	0 (+)							
II	1 - 2 (+)							
III	3 - 4(+)							

TNM

Tabelle 14: TNM-Klassifikation

Primärtumor (T)
TX - Primärtumor nicht beurteilbar
T0 - kein Primärtumor nachweisbar
T1 - Solitär tumor 2 cm ohne Gefäßinvasion
T2 - Solitär tumor 2 cm mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen*, keiner >2 cm, ohne Gefäßinvasion oder Solitär tumor >2 cm ohne Gefäßinvasion
T3 - Solitär tumor >2 cm mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner >2 cm, mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer >2 cm, mit oder ohne Gefäßinvasion
T4 - multiple Tumoren in mehr als einem Lappen oder Tumor mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder Vv. hepaticae
Lymphknotenmetastasen (N)
NX - regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0 - keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1 - regionäre Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)
MX - Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0 - keine Fernmetastasen nachweisbar
M1 - Fernmetastasen
*Fiktive Unterteilung der Leber in zwei Lappen durch Ebene zwischen Gallenblase und V. cava inferior zugrunde gelegt

UICC

Die auf der TNM-Klassifikation (Tabelle 14) beruhende **Stadieneinteilung der UICC** von 1987 (Union Internationale Contre le Cancer) (Tabelle 15) berücksichtigt neben der Größe des Primärtumors auch seine intrahepatische Streuung bzw. Lokalisation sowie die Gefäßinvasion.

Tabelle 15: Stadieneinteilung der UICC

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IV a	T4	N0, N1	M0
Stadium IV b	T1-4	N0, N1	M1

Kriterien der World Health Organisation (WHO) (1979)

Der Therapieerfolg wurde bewertet in Anlehnung an die Kriterien der World Health Organisation (WHO) (1979). Der Unterschied zur ursprünglichen Klassifikation ist die zusätzlichen Unterteilung der No change Gruppe (NC) in Minor response (MR) und Stable disease (SD).

Tabelle 16: Einteilung des Therapieerfolges angelehnt an die WHO-Kriterien

Complete response (CR)	Komplettes Verschwinden des Tumors
Partial response (PR)	Volumenreduktion über 50%
Minor response (MR)	Volumenreduktion zwischen 25 und 50%
Stable disease (SD)	-25% bis +25% Volumenänderung
Progressive disease (PD)	Volumenzunahme um mehr als 25%

8 Literaturverzeichnis

- Allgaier HP, Rossi S, Deibert P, Zuber I, Hering M, Blum HE. Hepatocellular carcinoma: percutaneous ethanol injection/transarterial chemoembolization/radiofrequency thermoablation. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:1056-1060.
- Al-Mufti RA, Pedley RB, Marshall D, Begent RH, Hilson A, Winslet MC, Hobbs KE. In vitro assessment of Lipiodol-targeted radiotherapy for liver and colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer* 1999;79:1665-1671.
- Arch-Ferrer JE, Smith JK, Bynon S, Eckhoff DE, Sellers MT, Bland KI, Heslin MJ. Radiofrequency ablation in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2003;69:1067-1071.
- Bechstein WO, Guckelberger O, Kling N, Rayes N, Tullius SG, Lobeck H, Vogl T, Jonas S, Neuhaus P. Recurrence-free survival after liver transplantation for small hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 1998;11 Suppl 1:189-192.
- Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KE. Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:1563-1571.
- Bhattacharya S, Dusheiko GM. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: targeted therapies using iodized oil. *Princess Takamatsu Symp* 1995;25:253-264.
- Bhattacharya S, Bhattacharya T, Quaglia A, Dhillon AP, Burroughs AK, Patch DW, Tibballs JM, Watkinson AF, Rolles K, Davidson BR. Liver Transplantation in Cirrhotic Patients with Small Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of Pre-Operative Imaging, Explant Histology and Prognostic Histologic Indicators. *Dig Surg* 2004;21:152-160.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1066-1067.
- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-977.
- Bretagne JF, Raoul JL, Bourguet P, Duvauferrier R, Deugnier Y, Faroux R, Ramee A, Herry JY, Gastard J. Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part II. Preliminary results of therapeutic use in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988;168:547-550.
- Bronstein JN, Semendjajew KA. *Taschenbuch der Mathematik*. 1983:692-694.
- Bruix J, Castells A, Montanya X, Calvet X, Bru C, Ayuso C, Jover L, Garcia L, Vilana R, Boix L. Phase II study of transarterial embolization in European patients with hepatocellular carcinoma: need for controlled trials. *Hepatology* 1994;20:643-650.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R, Rodes J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-1583.
- Brunken C, Steiner P, Rogiers X. [Palliative therapy of hepatocellular carcinoma. Percutaneous ethanol injection (PEI) and cryotherapy]. *Internist (Berl)* 2000;41(2 Pt 2):205-207.

- Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher P, Sauerbruch T. [Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1999;37:353-365.
- Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, Vilana R, Rodes J. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-922.
- Chen GH, Yang Y, Lu MQ, Cai CJ, He XS, Zhu XF, Xu C, Li H, Huang JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a report of 60 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2004;42:413-416.
- Chen Y, Wu MC, Chen H, Zhang ZJ, Gao YT. Percutaneous hepatic puncture radio frequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003;25:88-90.
- Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, Lee HS, Kim CY, Han MC. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology* 1992;182:709-713.
- Chou FI, Fang KC, Chung C, Lui WY, Chi CW, Liu RS, Chan WK. Lipiodol uptake and retention by human hepatoma cells. *Nucl Med Biol* 1995;22:379-386.
- Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
- Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, Fagiuoli S, Farinati F, Rugge M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-159.
- de Baere T, Taourel P, Tubiana JM, Kuoch V, Ducreux M, Lumbroso J, Roche AJ. Hepatic intraarterial ¹³¹I iodized oil for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with impeded portal venous flow. *Radiology* 1999;212:665-668.
- De Ruyck K, Lambert B, Bacher K, Gemmel F, De Vos F, Vral A, de Ridder L, Dierckx RA, Thierens H. Biologic dosimetry of ¹⁸⁸Re-HDD/lipiodol versus ¹³¹I-lipiodol therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2004;45:612-618.
- Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet* 1998;351:214-215.
- Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, Nadalin S, Marenghi C, Molteni B, Taccagni G, Castrucci M. Surgical treatment and prognostic variables of hepatocellular carcinoma in 122 cirrhotics. *Hepatogastroenterology* 1995;42:222-229.
- DKFZ. Krebsmortalität nach Organen. http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/155_tab.html (Zugriffsdatum: 06.08.2007). Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2007.
- Dominguez-Malagón H, Gaytan-Graham S. Hepatocellular carcinoma: an update. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:497-516.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.

- Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999;229:790-799; discussion 799-800.
- Garant M, Trudeau M, Reinhold C, Bret PM. Liver metastasis: comparison of 2 methods for reporting of disease in patients receiving chemotherapy. *Can Assoc Radiol J* 1999;50:13-16.
- Gattoni F, Cornalba G, Brambilla G, Dova S, Pompili G, Rampoldi A, Damiani G, Carnevali G, Uslenghi CM. Survival of 184 patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver treated with chemoembolization. A multicenter study. *Radiol Med (Torino)* 1998;95:362-368.
- Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, Cirera L, Cervantes A, De Greve J, Paillot B, Buset M, Nitti D, Sahmoud T, Duez N, Wils J. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411-417.
- Gupta S, Korula J. Failure of ketoconazole as anti-androgen therapy in nonresectable primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:651-654.
- Hind RE, Loizidou M, Fleming J, Batty V, Birch S, Taylor I. Biodistribution of lipiodol following hepatic arterial injection. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:162-167.
- Huppert PE, Geissler F, Duda SH, Lauchart W, Dette S, Dietz K, Brambs HJ, Claussen CD. The chemoembolization of hepatocellular carcinoma: the computed tomographic findings and clinical results in prospective repetitive therapy. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1994;160:425-432.
- Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, Benda N, Pereira P, Claussen CD. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2004;176:375-385.
- Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Arase Y, Chayama K. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 1991;68:2150-2154.
- Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;93:200-208.
- Kar S, Carr BI. Detection of liver cells in peripheral blood of patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1995;21:403-407.
- Kawashita Y, Ohtsuru A, Miki F, Kuroda H, Morishita M, Kaneda Y, Hatsushiba K, Kanematsu T, Yamashita S. Eradication of hepatocellular carcinoma xenografts by radio-labelled, lipiodol-inducible gene therapy. *Gene Ther* 2005;12:1633-1639.
- Kirchhoff TD, Rudolph KL, Layer G, Chavan A, Greten TF, Rosenthal H, Kubicka S, Galanski M, Manns MP, Schild H, Gallkowski U. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:201-207.
- Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, Suou T, Kawasaki H. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous

- ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001;92:1516-1524.
- Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-447.
- Kreft B, Pauleit D, Bachmann R, Conrad R, Kramer A, Schild HH. Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001;173:424-429.
- Kurokohchi K, Masaki T, Miyauchi Y, Funaki T, Yoneyama H, Miyoshi H, Yoshida S, Himoto T, Morishita A, Uchida N, Watanabe S, Kuriyama S. Percutaneous ethanol and lipiodol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2004;24:381-387.
- Kwok PC, Lam TW, Chan SC, Chung CP, Wong WK, Chan MK, Lo HY, Lam WM. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:955-964.
- Lambert B, Bacher K, De Keukeleire K, Smeets P, Colle I, Jeong JM, Thierens H, Troisi R, De Vos F, Van de Wiele C. 188Re-HDD/lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma: a feasibility study in patients with advanced cirrhosis. *J Nucl Med* 2005;46:1326-1332.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
- Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, Chan AT, Yeo W, Mok TS, Yu SC, Leung NW, Johnson PJ. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
- Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberg J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
- Leung WT, Lau WY, Ho S, Chan M, Leung N, Lin J, Ho KC, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK. Selective internal radiation therapy with intra-arterial iodine-131-Lipiodol in inoperable hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 1994;35:1313-1318.
- Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, Liaw YF. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 2004;100:376-382.
- Livraghi T. Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods. *Eur Radiol* 2001;11:2207-2219.
- Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurrieta E. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolisation. *Cancer* 2000;88:50-57.

- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S115-120.
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Wong J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:440-447.
- Lu YS, Hsu C, Li CC, Kuo SH, Yeh KH, Yang CH, Hsu CH, Wu CY, Cheng AL. Phase II study of combination doxorubicin, interferon-alpha, and high-dose tamoxifen treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:815-819.
- Lui WY, Liu RS, Chiang JH, Lo JG, Lai KH, King KL, Cheng HC, Wei YY, Chi CW, P'Eng F K. Report of a pilot study of intra-arterial injection of I-131 lipiodol for the treatment of hepatoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1990;46:125-133.
- Madsen MT, Park CH, Thakur ML. Dosimetry of iodine-131 ethiodol in the treatment of hepatoma. *J Nucl Med* 1988;29:1038-1044.
- Maki S, Konno T, Maeda H. Image enhancement in computerized tomography for sensitive diagnosis of liver cancer and semiquantitation of tumor selective drug targeting with oily contrast medium. *Cancer* 1985;56:751-757.
- Maraj R, Kew MC, Hyslop RJ. Resectability rate of hepatocellular carcinoma in rural southern Africans. *Br J Surg* 1988;75:335-338.
- McPeake JR, O'Grady JG, Zaman S, Portmann B, Wight DG, Tan KC, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome. *J Hepatol* 1993;18:226-234.
- Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, Alberti A, Ideo G. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994;19:1115-1123.
- Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, Shirono K, Sakata H, Taguchi M, Uchiyama N, Sonoda T, Shinohara S. Biodistribution and in vivo kinetics of iodine-131-lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* 1988;29:1066-1077.
- Nakakuma K, Tashiro S, Uemura K. An attempt to increasing effects of hepatic artery ligation for advanced hepatoma. *Jap-Deutsche Med Berichte* 1979;24:675-682.
- Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, Uemura K, Konno T, Miyauchi Y, Yokoyama I. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983;52:2193-2200.
- Nakamura H, Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J, Sakurai M. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983;147:401-405.
- Novell JR, Hilson A, Hobbs KE. Therapeutic aspects of radio-isotopes in hepatobiliary malignancy. *Br J Surg* 1991;78:901-906.

- O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988;207:373-379.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
- Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998;227:424-432.
- Otto G, Heuschen U, Hofmann W, Schlag P, Herfarth C. [Prognosis and therapy of primary epithelial liver tumors. Evaluating a personal patient sample]. *Chirurg* 1990;61:705-710.
- Paquet KJ, Koussouris P, Mercado MA, Kalk JF, Muting D, Rambach W. Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Surg* 1991;78:459-462.
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65-71.
- Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, Kreft B, Schild H. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology* 2002;222:73-80.
- Poon RT, Fan ST. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A strategy of optimizing the role of resection and transplantation in cirrhotic patients with preserved liver function. *Liver Transpl* 2004;10:813-815.
- Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, Caselmann WH. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:208-215.
- Rabe C, Pilz T, Allgaier HP, Halm U, Strasser C, Wettstein M, Sauerbruch T, Caselmann WH. Clinical outcome of a cohort of 63 patients with hepatocellular carcinoma treated with octreotide. *Z Gastroenterol* 2002;40:395-400.
- Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, Duvauferrier R, Coornaert S, Darnault P, Ramee A, Herry JY, Gastard J. Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988;168:541-545.
- Raoul JL, Bretagne JF, Caucanas JP, Pariente EA, Boyer J, Paris JC, Michel H, Bourguet P, Victor G, Therain F. Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a French multicenter phase II trial of transarterial injection of iodine 131-labeled Lipiodol. *Cancer* 1992;69:346-352.
- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deugnier YM, Gosselin M. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-1787.

- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deugnier YM, Gosselin M. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156-1161.
- Raoul JL, Boucher E, Kerbrat P. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Bull Cancer* 1999;86:537-543.
- Raoul JL, Messner M, Boucher E, Bretagne JF, Campion JP, Boudjema K. Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of ¹³¹I-labelled lipiodol. *Br J Surg* 2003;90:1379-1383.
- Raoul JL, Boucher E, Olivie D, Guillygomarc'h A, Boudjema K, Garin E. Association of cisplatin and intra-arterial injection of ¹³¹I-lipiodol in treatment of hepatocellular carcinoma: results of phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:745-750.
- Razafimahaleo A, Burtin P, Joly JP, Dupas JL, Capron-Chivrac D, Capron JP. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma. Multifactorial analysis of 84 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:564-569.
- Reidy DL, Schwartz JD. Therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials-I: hepatic arterial embolization and embolization-based therapies in unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2004;15:427-437.
- Risse JH, Bultmann T, Grünwald F, Menzel C, Bender H, Strunk H, Biersack HJ. I-¹³¹I-Lipiodol radiation therapy in liver neoplasms. *Reg Cancer Treat* 1997;Suppl 1:31.
- Risse JH, Grünwald F, Strunk H, Kleinschmidt R, Bender H, Biersack HJ. I-¹³¹I-Lipiodol therapy in liver neoplasms. *Hybridoma* 1999;18:83-85.
- Risse JH, Grünwald F, Kersjes W, Strunk H, Caselmann WH, Palmedo H, Bender H, Biersack HJ. Intraarterial HCC therapy with I-¹³¹I-Lipiodol. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:65-70.
- Risse JH, Ponath C, Palmedo H, Menzel C, Grünwald F, Biersack HJ. Radiation exposure and radiation protection of the physician in iodine-¹³¹I Lipiodol therapy of liver tumours. *Eur J Nucl Med* 2001a;28:914-918.
- Risse JH, Caselmann WH, Strunk H, Gallkowski U, Grünwald F, Biersack HJ. Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit J-¹³¹I-Lipiodol. Eine nuklearmedizinische Alternative zu etablierten Therapieformen? *Dt. Arztebl.* 2001b;98:A2810-2815.
- Risse JH, Rabe C, Pauleit D, Reichmann K, Menzel C, Grünwald F, Strunk H, Biersack HJ, Palmedo H. Therapy of hepatocellular carcinoma with iodine-¹³¹I-lipiodol. Results in a large German cohort. *Nuklearmedizin* 2006;45:185-192.
- Risse JH, Pauleit D, Palmedo H, Bender H, Bucerius J, Ezziddin S, Klein V, Grünwald F, Biersack HJ, Reichmann K. Therapy of hepatocellular carcinoma with Iodine-¹³¹I-Lipiodol: Patient Dosimetry. *Nuklearmedizin* 2007; 46:192-197.
- Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436-442.

- Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, Teso S, Chiesura-Corona M, Feltrin GP. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:334-340.
- Schurr R, Stolzel U, Schuppan D, Schwertner C, Steinberg J, Scherubl H. Increased incidence of hepatocellular and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in northeast Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1649-1655.
- Segawa T, Tsuchiya R, Furui J, Izawa K, Tsunoda T, Kanematsu T. Operative results in 143 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1993;17:663-667; discussion 668.
- Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989;64:1586-1594.
- Sicard JA FG. Injections intravasculaires d'huile iodée sous contrôle radiologique. *CR Soc Biol* 1923;88:1200.
- Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997;8:117-136.
- Steiner P, Brunken C, Begemann P, Bucheler E. Palliative therapy of hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization (TACE) and thermoablation. *Internist (Berl)* 2000;41(2 Pt 2):198-204.
- Sterneck M. Etiology of hepatocellular carcinoma. The problem of the primary disease. *Internist (Berl)* 2000;41(2 Pt 2):185-190.
- Sundram F, Chau TC, Onkhuudai P, Bernal P, Padhy AK. Preliminary results of transarterial rhenium-188 HDD lipiodol in the treatment of inoperable primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:250-257.
- Tan KC, Rela M, Ryder SD, Rizzi PM, Karani J, Portmann B, Heaton ND, Howard ER, Williams R. Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995;82:253-256.
- Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997;350:1142-1143.
- Trinchet JC, Beaugrand M. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:756-765.
- Veilhan LA, Adam R. Alcoholic liver cirrhosis. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Presse Med* 2001;30:1170-1177.
- Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994;12:1323-1334.
- Vogl TJ, Trapp M, Pegios W, Mack M, Bechstein WO, Keck W, Scholz A, Schroder H, Neuhaus P, Felix R. Volumetric and morphological CT parameters for assessing prognosis and treatment control in hepatocellular carcinoma undergoing arterial chemoembolization. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997;167:219-226.

- Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, Mack M, Schuster A, Schmitt J, Neuhaus P, Felix R. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000;214:349-357.
- Weimann A, Raab R, Pichlmayr R. Surgical therapy of malignant liver tumors: resection and transplantation. *Internist (Berl)* 1997;38:963-969.
- Weimann A, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, Hoberg S, Tusch G, Raab R. Is liver transplantation superior to resection in early stage hepatocellular carcinoma? *Transplant Proc* 1999;31:500-501.
- Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):707-713.
- Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, Okuyama T, Tamura K. Analysis of prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31 Suppl:S77-81.
- Yoo HS, Park CH, Suh JH, Lee JT, Kim DI, Kim BS, Madsen MT. Radioiodinated fatty acid esters in the management of hepatocellular carcinoma: preliminary findings. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23 Suppl:54-58.
- Yoo HS, Lee JT, Kim KW, Kim BS, Choi HJ, Lee KS, Park CI, Park CY, Suh JH, Loh JJ. Nodular hepatocellular carcinoma. Treatment with subsegmental intraarterial injection of iodine 131-labeled iodized oil. *Cancer* 1991;68:1878-1884.
- Zangos S, Gille T, Eichler K, Engelmann K, Woitaschek D, Balzer JO, Mack MG, Thalhammer A, Vogl TJ. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: technique, indications, results. *Radiologe* 2001;41:906-914.
- Zendeh D HA, Liebe S. Das hepatocelluläre Karzinom (HCC). *Med Welt* 1998;49:489-498.
- Zheng XH, Guan YS, Zhou XP, Huang J, Sun L, Li X, Liu Y. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: Comparison of multi-detector CT with digital subtraction angiography and Lipiodol CT. *World J Gastroenterol* 2005;11:200-203.
- Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Zheng BH. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479-1486.