

Der Radiologe

Zeitschrift für diagnostische und interventionelle Radiologie,
Radioonkologie, Nuklearmedizin

Organ des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen e.V. (BDR)

Elektronischer Sonderdruck für

A.H. Mahnken

Ein Service von Springer Medizin

Radiologe 2014 · 54:685–693 · DOI 10.1007/s00117-014-2655-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A.H. Mahnken

Transarterielle ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Transarterielle ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 782.000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr eines der am häufigsten diagnostizierten Malignome und gehört zu den häufigsten tumorassoziierten Todesursachen [1]. Mit Transplantation, Resektion und Thermoablation stehen mehrere potenziell kurative Verfahren zur Verfügung. Aufgrund der oft späten Erstdiagnose und der limitierten Zahl an Spenderorganen sind jedoch nur etwa 30% der Patienten mit HCC kurativ behandelbar [2]. Ein Großteil der Patienten bedarf daher einer palliativen Therapie. Die Wahl der geeigneten Behandlungsoption hängt dabei im Wesentlichen vom Stadium der Erkrankung und der Leberfunktion ab. Diese Parameter werden in verschiedenen Klassifikationen zusammengefasst, wobei in Deutschland das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System die weiteste Verbreitung für die Klassifikation und Therapieplanung des HCC gefunden hat.

Für die Gruppe der nicht kurativ behandelbaren HCC Erkrankungen stellen die transarteriellen Behandlungsverfahren die derzeit am weitesten verbreitete Behandlungsoption dar. Diese umfassen transarterielle Embolisation (TAE), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und transarterielle Radioembolisation (TARE), wobei es auch innerhalb der jeweiligen Behandlungsverfahren erhebliche technische Unterschiede gibt. Voraussetzung für eine erfolgreiche transarterielle Therapie des HCC ist dabei die Patientenselektion.

In dieser Übersicht werden die verschiedenen transarteriellen Techniken einschließlich ihrer klinischen Ergebnisse und möglichen Differenzialindikationen vorgestellt.

Grundlagen

Die Einführung transarterieller Behandlungstechniken von Lebertumoren reicht in die 1970er Jahre zurück. In verschiedenen Behandlungsserien wurden damals sowohl die transarterielle Embolisation als auch die intraarterielle Infusion von Chemotherapeutika zur Behandlung primärer und sekundärer Leberneoplasien etabliert und schließlich als TACE zusammengeführt. Die Ergebnisse waren über Jahrzehnte widersprüchlich und erst im Jahr 2002 mit 2 prospektiv randomisierten Studien, die unabhängig voneinander einen Überlebensvorteil nach TACE vs. „best supportive care“ (BSC) fanden, wurde die transarterielle Therapie fester Bestandteil der HCC-Behandlung.

Die Basis aller transarteriellen Therapien des HCC ist die Beobachtung, dass mehr als 80% der Leberperfusion durch den Pfortaderkreislauf erfolgt und weniger als 20% über die Leberarterie. Bei Lebertumoren kommt es zu einer Umkehr dieser Verteilung. Dies bildet den Ansatzpunkt für die transarterielle Therapie und verhindert gleichzeitig ausgedehnte Gewebnekrosen. Allerdings hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass trotz primärer Blutversorgung der Leber über die Pfortader etwa 50% der Sauerstoffversorgung der Leber über die Leberarterie erfolgt.

Wichtig für eine erfolgreiche transarterielle Therapie ist weiterhin eine detaillierte Kenntnis der Gefäßanatomie der Leber, um eine gezielte Therapie zu ermöglichen und Toxizitäten insbesondere durch eine extrahepatische Fehlembolisation beispielsweise über Kollateralgefäße zu vermeiden. Dies ist bei der TARE von besonderer Bedeutung und hat zu einer aufwendigen Vordiagnostik geführt [3], welche die TARE zu einer der komplexesten Embolisationstherapien gemacht hat. Die Problematik der Fehlembolisation wird jedoch auch zunehmend für die Partikelembolisation erkannt, sodass eine detaillierte Darstellung der Gefäßversorgung und ein möglichst selektives Vorgehen mittlerweile als generell zu präferierende Vorgehensweisen erkannt wurden. Unter dieser Prämisse scheint die transarterielle Embolisationstherapie auch bei Pfortaderthrombose sicher zu sein [4].

Transarterielle Therapietechniken

Transarterielle Embolisation

Bei der transarteriellen Embolisation (TAE) wird ein Embolisat via arteriell eingebrachtem Katheter in die Tumorgefäße appliziert. Hierzu stehen verschiedene Partikel mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung. Neben resorbierbaren (z. B. Gelatineschwammartikel) und nicht resorbierbaren Partikeln (z. B. Polyvinylalkohol [PVA]) unterscheiden sich die Partikel v. a. in ihrer Größe (40–1200 µm) und der Variabilität der Grö-

ße. Vor- oder Nachteile einzelner Partikel in Bezug auf das Überleben konnten klinisch bisher nicht gezeigt werden. Ziel der Behandlung ist die Unterbindung der Blutversorgung eines Tumors, idealerweise auf Ebene der Arteriolen. Dieser Effekt lässt sich am besten mit möglichst kleinen Partikeln erreichen. Tatsächlich nimmt das Ausmaß der Nekrose mit abnehmendem Partikeldurchmesser zu, allerdings können sehr kleine Partikel (<40 µm) durch die Sinusoide und tumorassoziierte arteriovenöse Shunts hindurch in die systemische venöse Zirkulation gelangen und dort zu Komplikationen führen. Aufgrund intratumoraler arteriovenöser Shunts können auch größere Partikel in die systemische Zirkulation gelangen. Obwohl die Tumorembolisation nachweisbar ausgedehnte Nekrosen hervorruft, stimuliert diese ischämische Kaskade auch die Angiogenese [5], was potenziell zu einem Tumorwachstum führen kann.

Klinisch war die TAE zunächst äußerst umstritten. Obgleich Nekrosen nachweisbar waren, konnte eine frühe randomisierte kontrollierte Studie (RCT) keinen Überlebensvorteil für die TAE im Vergleich zur symptomatischen Therapie nachweisen mit 2- und 4-Jahres-Überleben von 49 und 13% nach TAE vs. 50 und 24% in der symptomatisch behandelten Gruppe [6]. In einem späteren RCT konnte hingegen gezeigt werden, dass TAE im Vergleich zur supportiven Therapie mit einem mittleren Überleben von 25,3 vs. 17,9 Monaten einen Trend zu einem längeren Überleben beinhaltet [7]. Dies deckt sich mit anderen, retrospektiven Serien. So wiesen beispielsweise Maluccio et al. [8] in einer großen Serie mit 322 Patienten ein mittleres Überleben von 21 Monaten nach TAE inoperabler HCC nach. Die Mortalität mit einer Komplikationsrate von 11,9% bei einer 30-Tages-Mortalität von 2,5% ist dabei nennenswert.

Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist definiert durch die intraarterielle Applikation eines Chemotherapeutikums mit oder ohne öliges Kontrastmittel gefolgt von einer Partikelembolisation [9]. Die Art der Partikel ist nicht näher defi-

niert, und es finden verschiedenste Materialien vom Gelatineschwamm bis hin zu kalibrierten Mikrosphären unterschiedlicher Größe Anwendung. Die Applikation eines Chemotherapeutikums in öligem Kontrastmittel allein erfüllt die Definition der TACE jedoch nicht. Das Ziel der Kombination von transarterieller Medikamentenapplikation und Embolisation ist mehrschichtig. Die arterielle Medikamentenapplikation soll eine möglichst hohe Konzentration des Chemotherapeutikums am Ort des Tumors erzielen, was bei wenig chemosensiblen Tumoren wie dem HCC besonders bedeutsam ist, bei gleichzeitig reduzierter systemischer Toxizität. Die anschließende Embolisation soll ein Auswaschen des Chemotherapeutikums verhindern und gleichzeitig eine Ischämie hervorrufen. Das ölige Kontrastmittel dient dabei im Wesentlichen als Medikamententräger, aus dem das Chemotherapeutikum langsam freigesetzt wird, und weniger als Embolisat [10]. Entsprechend ist die alleinige Anwendung von iodiertem Öl mit Chemotherapeutikum erheblich weniger effektiv hinsichtlich der Nekroseausdehnung als insbesondere auch des Überlebens im Vergleich zur Kombination mit einer zusätzlichen Partikelembolisation [11, 12].

Die Anwendung der TACE reicht bis in die späten 1970er Jahre zurück, als ein Chemotherapeutikum gefolgt von Gelatineschwammteilchen zur Therapie irresektabler HCC verabreicht wurde [13]. Bis zum Jahr 2002 wurde diese Therapie jedoch äußerst kontrovers gesehen. Eine Metaanalyse und 2 prospektiv randomisierte Untersuchungen zur TACE im Vergleich zu BSC zeigten damals übereinstimmend einen signifikanten Vorteil für die TACE [7, 14, 15]. So konnten Lo et al. [15] bei je 40 Patienten mit einem 1- und 3-Jahres-Überleben von 57 und 26% nach TACE vs. 32 und 3% nach BSC einen signifikanten Vorteil für die TACE zeigen. Die korrespondierenden Zahlen von Llovet et al. [7] waren 82 und 29% nach TACE vs. 63 und 17%. In einer der größten prospektiven Patientenserien mit 8510 Patienten mit nicht resektablem HCC ohne extrahepatische Metastasierung wurden vorteilhafte Überlebensdaten mit einem 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 82, 47 und 26% mit einer prozeduralen Morta-

lität von 0,5% nach TACE berichtet. Als prognostische Faktoren konnten die Leberfunktion, α -Fetoprotein, Tumorgroße und -anzahl sowie Pfortaderinvasion identifiziert werden [16]. Diese Ergebnisse wurden unlängst in einer retrospektiven Analyse bestätigt. Dabei wurde außerdem die Tumorvaskularisation als weiterer signifikanter Prognosefaktor erkannt, wobei stark hypervaskularisierte Tumoren ein besseres Ansprechen zeigten [17].

„Drug-eluting beads“

Eine neuere Sonderform der TACE, jenseits der oben genannten Definition, ist Embolisation mit medikamentenfreisetzenden Partikeln („drug-eluting beads“ [DEB]), die auch als DEB-TACE bezeichnet wird. Hier wird der embolisierende Partikel selbst zum Medikamententräger. Dabei handelt es sich typischerweise um sphärische Partikel, die eine vorübergehende chemische Bindung mit verschiedenen Chemotherapeutika eingehen können. Dies erlaubt eine sehr gezielte Applikation und definierte Freisetzung des Chemotherapeutikums im Zielgebiet. Die kommerziell verfügbaren Produkte sind alle für die Bindung an Anthrazycline, insbesondere Doxorubicin als am häufigsten in der HCC-Therapie eingesetzter Substanz geeignet. Nach den Ergebnissen von Dosisesskalationsstudien erwies sich eine Dosis von bis zu 150 mg je Sitzung als sicher [18]. In einer frühen klinischen Arbeit konnten Varela et al. [19] zeigen, dass die DEB-TACE mit Doxorubicin freisetzenden Partikeln sicher und mit einer Ansprechrate von 67% auf einer „Intention-to-treat“-Basis potenziell effektiv ist (■ **Abb. 1**). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten wurden im intermediären Tumorstadium mit 65 und 55% bei einem medianen Gesamtüberleben von 26 Monaten angegeben [20]. Eine neuere Arbeit berichtet ein medianes Überleben von 43,8 Monaten mit einem 5-Jahres-Überleben von 22,5% bei irresektablen BCLC-A- und -B-Patienten [21]. Im fortgeschrittenen Tumorstadium wurde noch ein Gesamtüberleben von 13,5 Monaten berichtet [22].

Leberresektion

Neben dem Einsatz zur Tumorthherapie berichten verschiedene Autoren über

den adjuvanten und neoadjuvanten Einsatz der TACE nach bzw. vor Leberresektion bei HCC. Diese zielt auf die Therapie bildgebend nicht detektierbarer Mikrometastasen und potenzieller Tumorresiduen. In einer früheren Metaanalyse wurde diese Therapieoption durchweg positiv bewertet mit signifikant verbessertem 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben nach Resektion und adjuvanter TACE [23]. Dies konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden, und aktuelle Daten [24] und eine Metaanalyse [25] weisen darauf hin, dass ein adjuvanter Einsatz der TACE lediglich bei Patienten mit Risikofaktoren für ein erneutes Tumoraufreten, namentlich multifokalen Tumoren, Tumoren >5 cm und Tumoren mit Gefäßinfiltration von einer adjuvanten TACE profitieren [26]. Dabei ist zu beachten, dass dies Patientengruppen sind, die gemäß der BCLC-Klassifikation nicht primär für die Chirurgie geeignet sind. Der neoadjuvante Einsatz der TACE vor Resektion kann derzeit nicht empfohlen werden. In einer systematischen Übersicht konnte kein Vorteil für diesen Therapieansatz gezeigt werden [27]. In einer aktuellen Arbeit war die neoadjuvante TACE vor Tumorresektion sogar ein unabhängiger Prädiktor für eine extrahepatische Metastasierung [28].

Transarterielle Radioembolisation

Während Lebertumoren für eine effektive Therapie eine Strahlendosis von etwa 70 Gy benötigen, beträgt die Toleranz gesunden Lebergewebes nur etwa 30 Gy. Bei höheren Dosen kann es zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) mit anikterischem, nichtmalignem Aszites, Hepatomegalie und erhöhten Leberenzymen kommen. Aus diesem Grund spielte die Strahlentherapie lange keine Rolle in der Therapie des HCC. Mit der transarteriellen Radioembolisation (TARE) steht eine Methode zur Verfügung, selektiv Dosen bis 150 Gy intratumoral zu applizieren, ohne die Komplikationen der externen Strahlentherapie zu erfahren. Die hier verwendeten β -Strahler haben eine mittlere Gewebepenetration von wenigen Millimetern. Bei der TARE werden zumeist radioaktiv mit ^{90}Y , einem β -Strahler mit 64,2 h Halbwertszeit, beladene Partikel

Radiologe 2014 · 54:685–693 DOI 10.1007/s00117-014-2655-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A.H. Mahnken

Transarterielle ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms

Zusammenfassung

Klinisches/methodisches Problem. Aufgrund der oftmals späten Erstdiagnose des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und der limitierten Zahl an Spenderorganen sind nur etwa 30% der Patienten mit HCC kurativ behandelbar.

Radiologische Standardverfahren. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist das Standardverfahren zur Behandlung der intermediären HCC-Stadien. Daneben stehen transarterielle Embolisation (TAE) und transarterielle Radioembolisation (TARE) zur Verfügung.

Leistungsfähigkeit. TACE führt bei inoperablem HCC im Vergleich zu „Best Supportive Care“ zu einem signifikant längeren Überleben. In Kombination mit perkutan ablativen Techniken können Ergebnisse ähnlich der Resektion erreicht werden.

Bewertung. Aktuelle Entwicklungen wie medikamentenfreisetzende Partikel, TARE oder multimodale Konzepte bieten einen effektiven Ansatz, die Therapie der intermediären Stadien des HCC zu verbessern.

Empfehlung für die Praxis. Die Indikation zur transarteriellen Therapie sollte sich an den Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Kriterien orientieren. Bei besserer Verträglichkeit und potenziell längerem progressionsfreiem Intervall kann die TACE mit medikamentenfreisetzenden Partikeln erwogen werden.

Schlüsselwörter

Transarterielle Chemoembolisation · Transarterielle Embolisation · Radioembolisation · Medikamentenfreisetzende Partikel · Ablation

Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma

Abstract

Clinical/methodical issue. Due to late diagnosis and a lack of organs only about 30% of patients suffering from hepatocellular carcinoma (HCC) undergo curative treatment.

Standard radiological methods. Transarterial chemoembolization (TACE) is a routine procedure in intermediate stage HCC. In addition transarterial embolization (TAE) and transarterial radioembolization (TARE) are available for these patients.

Performance. For inoperable patients with HCC, TACE is superior to best supportive care in terms of survival. Combined with percutaneous ablation TACE achieves results similar to resection.

Achievements. Current developments, such as drug-eluting beads, TARE and multimod-

al treatment are well suited to further improve outcome in patients with intermediate stage HCC.

Practical recommendations. Transarterial therapies in HCC should be applied in accordance with the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria. Due to a better safety profile and potentially improved disease-free survival the use of drug-eluting beads should be liberally considered.

Keywords

Transarterial chemoembolization · Transarterial embolization · Radioembolization · Drug-eluting beads · Ablation

intrahepatisch appliziert. Dazu stehen 2 Produkte kommerziell zur Verfügung, die sich in der Aktivität je Partikel, Trägermaterial und zu einem geringen Grad in der Partikelgröße unterscheiden [3]. In Deutschland sind beide Produkte für die Therapie des HCC zugelassen. Daneben kann auch ^{131}I -Lipiodol zur TARE eingesetzt werden, spielt aber klinisch nur eine deutlich untergeordnete Rolle [29].

Lau et al. [30] haben bereits 1994 auf die Effektivität der TARE bei inoperablen

HCC mit einem mittleren Überleben von etwas mehr als 30 Wochen hingewiesen. Dabei war die intratumorale Strahlenexposition ein Prädiktor des klinischen Erfolgs mit einem besseren Überleben bei einer höheren intratumoralen Strahlenexposition. Neuere Studien konnten übereinstimmend ein stadienabhängiges Überleben von etwa 21 bis 24 Monaten bei Okuda I und 11 bis 12 Monaten bei Okuda II nachweisen [31, 32]. In der einzigen bisher verfügbaren Metaanalyse wurde

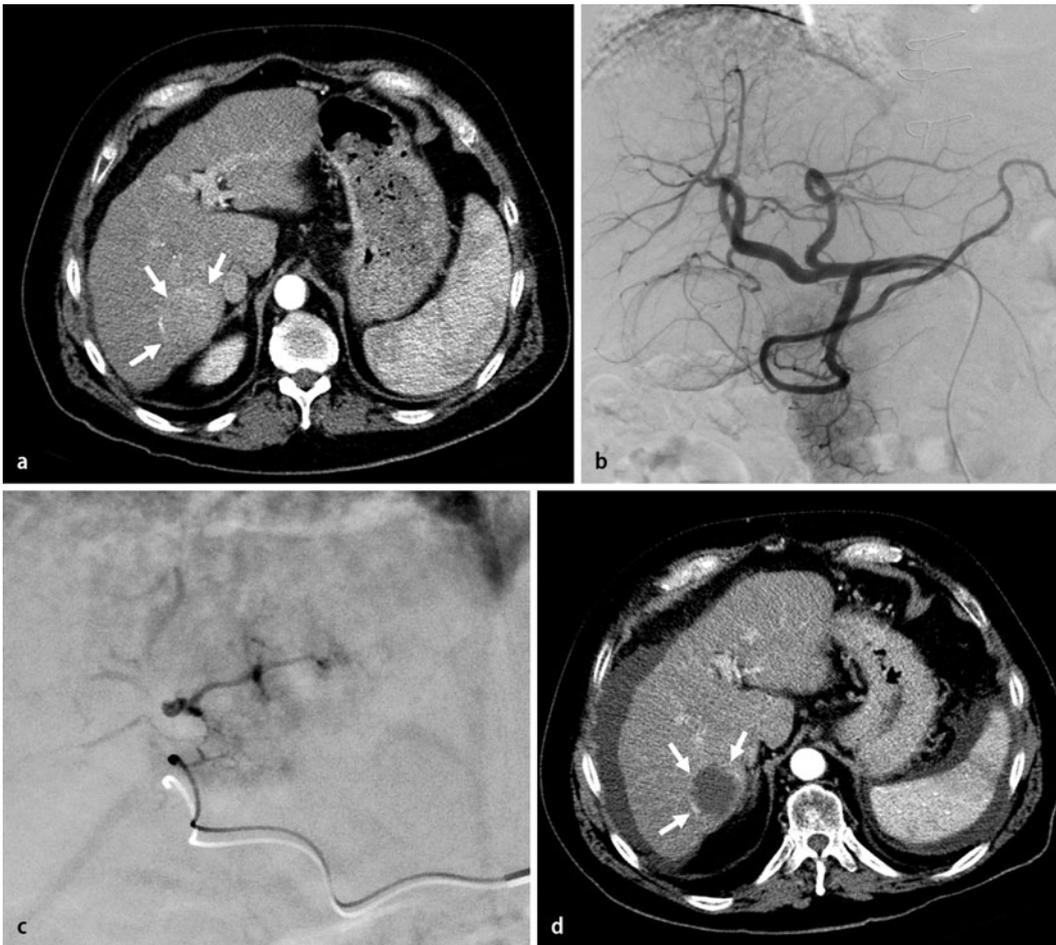


Abb. 1 ▲ 63-jähriger Patient mit einem 3,4 cm messenden HCC (**a**, Pfeile). Aufgrund der Komorbiditäten wurde der Patient als inoperabel eingestuft. Eine perkutane Intervention wurde seitens des Patienten abgelehnt und es erfolgte eine DEB-TACE. Nach Anfertigung einer Übersichtsangiographie (**b**) wurde die tumorversorgende Subsegmentarterie selektiv mit einem Mikrokatheter sondiert (**c**) und mit 2 ml von 100 µm durchmessenden mit Doxorubicin beladenen, medikamentenfreisetzenden Partikeln embolisiert. Die Kontroll-CT 3 Monate nach der Intervention zeigt keinerlei vitalen Resttumor (**d**, Pfeile). HCC hepatozelluläres Karzinom, DEB „drug-eluting beads“, TACE transarterielle Chemoembolisation

ein Vorteil für die Verwendung von Harzgegenüber Glasmikrosphären hinsichtlich des Tumoransprechens aufgezeigt. Das berichtete mittlere Überleben schwankte zwischen 7 und 21 Monaten nach Therapie [33]. In einer neueren retrospektiven Analyse von TARE vs. BSC bei BCLC-B- und -C-Patienten wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für die TARE gezeigt mit einem medianen Überleben von 16 nach TARE vs. 8 Monaten nach BSC [34].

Aufgrund der sehr inhomogenen Studienlage sind klinisch verwertbare Aussagen und Therapieempfehlungen auf dieser Datenbasis kaum möglich. Die Ergebnisse neuerer Studien weisen darauf hin, dass der klinische Status nach ECOG, Leberfunktion (Child-Pugh-Status), Tumormass und Pfortaderinfiltration wesentliche

Einflussfaktoren darstellen [35, 36]. Entsprechend der noch unzureichenden Studienlage wird die Rolle der TARE in den entsprechenden Leitlinien bisher lediglich im Rahmen von Studien gesehen [2, 37].

Vergleich der Techniken

Der Vergleich der verschiedenen Techniken ist schwierig; zwar existieren zahlreiche Arbeiten zum Vergleich der verschiedenen interventionellen Techniken, die Studiendesigns sind jedoch sehr unterschiedlich und es existieren nur wenige effektive randomisierte Arbeiten.

Im Vergleich von TACE und TAE haben Llovet et al. [7] 2002 einen Trend zugunsten der TACE festgestellt, da diese Studie jedoch, nachdem ein Vorteil von

TACE gegenüber BSC gezeigt worden war, abgebrochen wurde, ist diese Arbeit wenig aussagekräftig. In einer Metaanalyse von 3 älteren Studien konnte kein Vorteil für die TACE gegenüber der TAE nachgewiesen werden [38]. Auch in einem selektierten Patientenkollektiv vor Lebertransplantation ergab sich kein Unterschied zwischen TACE und TAE bzgl. Überleben oder „drop-out“ von der Warteliste [39]. Dem widerspricht eine neuere Arbeit, die im Vergleich von DEB-TACE und TAE einen Vorteil für die TACE in Bezug auf das Ansprechen, aber nicht das 1-Jahres-Überleben identifiziert hat [40].

Der Vergleich von DEB-TACE und konventioneller TACE ergab, dass die Plasma- und Urinkonzentrationen von Doxorubicin nach DEB-TACE niedri-

Tab. 1 Empfehlungen zur transarteriellen Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) gemäß EASL-EORTC und deutscher S3-Leitlinie. (Nach [2, 37])

EASL-EORTC	S3-Leitlinie
	Für das Bridging können Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Resektion eingesetzt werden
Die transarterielle Chemoembolisation wird bei Patienten mit BCLC-Stadium B, multinodulären asymptomatischen Tumoren ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischer Manifestation empfohlen Von der Chemoembolisation wird bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung, fortgeschrittener Leberdysfunktion, makroskopischer Invasion oder extrahepatischer Ausbreitung abgeraten	Die TACE soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤ 2 , im Stadium Child-Pugh A oder B Die TACE kann bei Patienten bei segmentaler Pfortaderthrombose erwogen werden Im Einzelfall kann die TACE bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden
Die blande Embolisation (TAE) wird nicht empfohlen	Eine alleinige transarterielle Embolisation kann bei Kontraindikation für ein Chemotherapeutikum durchgeführt werden
Eine selektive intraarterielle Chemotherapie oder Lipiodolgabe wird zur Therapie des HCC nicht empfohlen	Eine alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt werden

ger sind als nach konventioneller TACE [19]. Entsprechend wurde im bisher einzigen RCT eine signifikant bessere Toleranz der DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE nachgewiesen [41]. Trotz vielversprechender Ansprech- und Überlebensraten in verschiedenen Phase-II-Studien [18, 20] konnte das einzige bisher verfügbare RCT trotz besserer Complete-Response-Raten keinen Überlebensvorteil für DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE feststellen [41]. Der Vorteil im Tumoransprechen konnte für intermediäre Tumorstadien bestätigt werden. Weiterhin scheint die Zeit bis zur Tumorprogression nach DEB-TACE länger als nach konventioneller TACE zu sein [42]. Einen eindeutigen Hinweis auf einen Überlebensvorteil gibt es bisher jedoch nicht und die bisherigen Daten hierzu sind kontrovers [43, 44]. Erhebliche Unterschiede im Design der Studien erschweren die Interpretation dieser Daten.

Verschiedene Arbeiten haben die Effektivität von TACE und TARE zur Therapie des HCC verglichen. Dabei scheint es keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Techniken zu geben [45, 46]. Jedoch geht die TARE im Vergleich zur TACE mit einer geringeren Rate an Nebenwirkungen einher. Diesbezügliche Vergleiche von TARE und DEB-TACE, die ebenfalls eine bessere Verträglichkeit als die konventionelle TACE aufweist, existieren jedoch nicht. Weiterhin gibt es bei einer sehr geringen Zahl von Patienten mit BCLC-Stadium C Hinweise auf einen möglichen Vorteil der TARE gegenüber TACE mit einem Überleben von 22,1 vs. 9,3 Monaten [45]. In einem selektierten Patientenkollektiv vor Transplantation konnte ein Vorteil von TARE gegenüber TACE im Downstaging von UNOS (United Network for Organ Sharing) T3 zu T2 gezeigt werden [47].

Diese vergleichenden Daten geben somit keinen eindeutigen Hinweis auf ein zu bevorzugendes transarterielles Therapieverfahren. Allerdings scheinen DEB-TACE und TARE angesichts der besseren Verträglichkeit gegenüber der konventionellen TACE zu bevorzugen zu sein. In diese Entscheidung müssen jedoch auch ökonomische Überlegungen einbezogen werden, da DEB-TACE und TARE zunächst mit höheren prozeduralen Kosten einhergehen.

Diese vergleichenden Daten geben somit keinen eindeutigen Hinweis auf ein zu bevorzugendes transarterielles Therapieverfahren. Allerdings scheinen DEB-TACE und TARE angesichts der besseren Verträglichkeit gegenüber der konventionellen TACE zu bevorzugen zu sein. In diese Entscheidung müssen jedoch auch ökonomische Überlegungen einbezogen werden, da DEB-TACE und TARE zunächst mit höheren prozeduralen Kosten einhergehen.

Indikationen

Die Therapie des HCC ist in verschiedenen Leitlinien abgebildet. Zwei bedeutsame Leitlinien, nämlich die EASL-EORTC und die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC weisen dabei wichtige Parallelen auf (▣ Tab. 1; [2, 37]). Beide Leitlinien sehen die BCLC-Klassifikation als wichtige Grundlage, die

Staging und Therapiestratifikation des HCC integriert (▣ Abb. 2). Beide Leitlinien sehen die TACE als zentrales transarterielles Behandlungsverfahren an. Damit sind Patienten nach der deutschen S3-Leitlinie im intermediären Tumorstadium, d. h. ECOG ≤ 2 , im Stadium Child-Pugh A oder B, bei denen ein anderes kuratives Verfahren nicht möglich ist, die primäre Zielgruppe für eine TACE. Dabei betont die EASL-EORTC-Leitlinie die bessere Verträglichkeit der DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE mit Lipiodol (Lipiodol Ultrafluide, Guerbet, Roissy, FR) und Gelatineschwamm-partikeln. Weiterhin kann die TACE als Bridgingverfahren zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Transplantation eingesetzt werden. Die TARE mit ^{131}I oder ^{90}Y wird als vielversprechend angesehen, aber derzeit nur in Studien empfohlen. Die TAE sollte nur bei Kontraindikationen gegen die Chemotherapiekomponente eingesetzt werden. Darüber hinaus kann die TACE oder TAE außerhalb der bisherigen Leitlinien als Teil einer Kombinationstherapie aus transarterieller und perkutaner Ablationstherapie eingesetzt werden. Grundsätzlich sollten alle Therapieentscheidungen in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden.

Beurteilung des Therapieansprechens

Studien zum Einsatz lokoregionärer Therapieverfahren wie der TACE oder der Einsatz moderner Therapeutika wie Sorafenib haben gezeigt, dass die rein anatomischen RECIST-Kriterien das Therapieansprechen nicht adäquat wiedergeben [48]. Daher wurden neuere Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens entwickelt, die auch das Kontrastmittelverhalten zur Beurteilung vitalen Tumors einbezieht. Diese modifizierten RECIST-Kriterien zielen auf den perfundierten, vitalen Tumoranteil als Basis für Therapieentscheidungen anstatt des anatomischen Gesamtdurchmessers einer Läsion (▣ Tab. 2; [49]). Ergänzend wurden Empfehlungen beispielsweise zur Beurteilung des Lymphknotenstatus herausgegeben. Diese Klassifikation fand schnell Akzeptanz und neuere Arbeiten konnten den prädiktiven Wert dieser Klassifika-

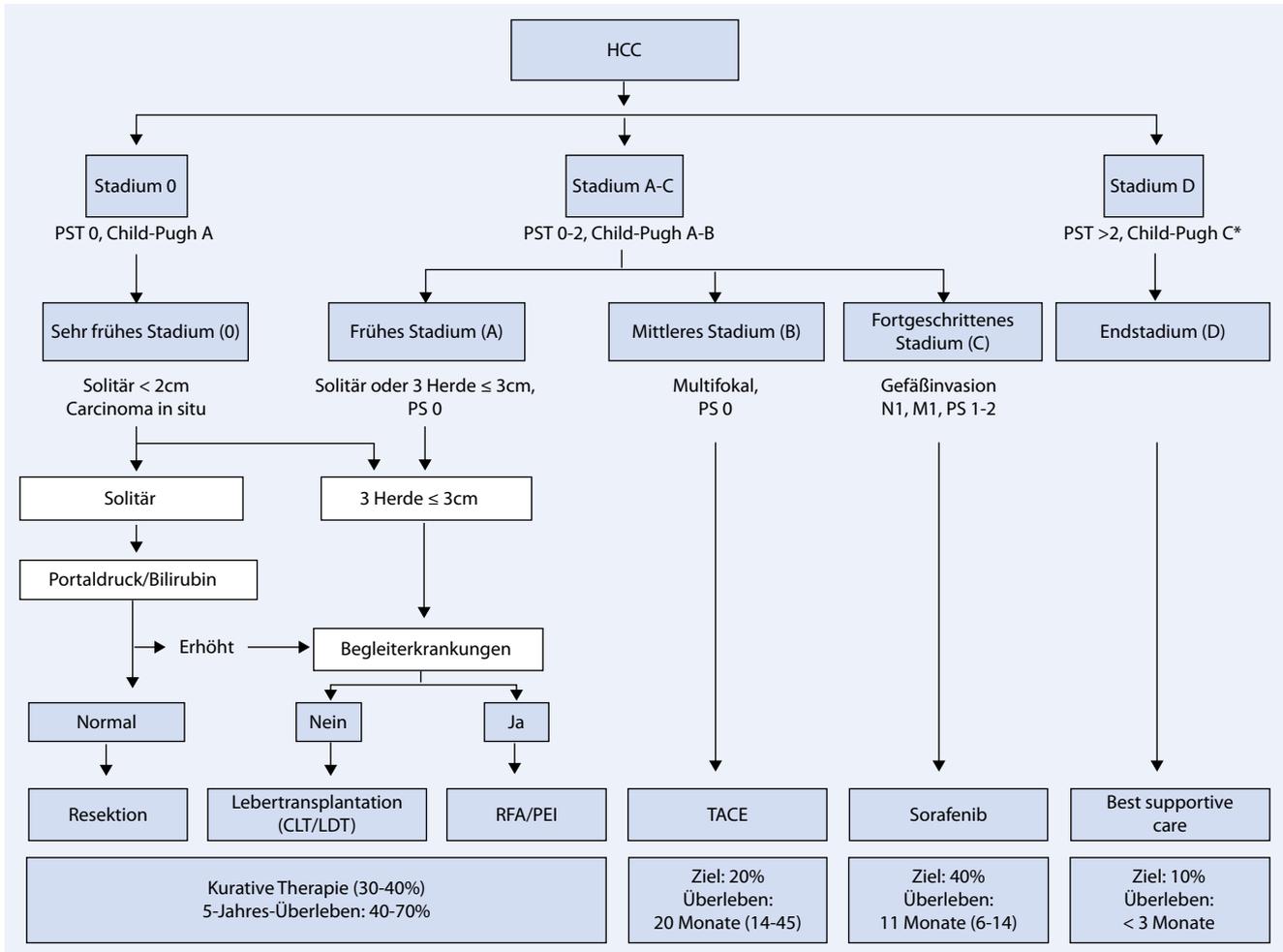


Abb. 2 ▲ Darstellung des BCLC-Schemas zur Klassifikation und Therapie des HCC. Diese Klassifikation bildet die Grundlage für eine stadienbezogene Therapie und wurde von verschiedenen Leitlinien adoptiert. BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, HCC hepatozelluläres Karzinom, TAE transarterielle Embolisierung, PST Performancestatus, CLT kombinierte Lasertherapie, RFA Radiofrequenzablation, PEI perkutane Ethanolinjektion, TACE transarterielle Chemoembolisierung. (Aus [2])

tion zur Beurteilung des Therapieansprechens und insbesondere der Prognose bestätigen [50]. Die Beurteilung des Therapieansprechens nach TACE sollte daher gemäß den mRECIST-Kriterien erfolgen.

Aktuelle Entwicklungen

Trotz erheblicher Weiterentwicklungen der transarteriellen Therapie des HCC bleibt die Prognose der inoperablen HCC-Patienten in den BCLC-Stadien B und C limitiert, und weitergehende therapeutische Konzepte werden benötigt. Die Kombination transarterieller mit perkutanen Verfahren ist ein offensichtlicher Ansatz ebenso wie die Kombination transarterieller Verfahren mit systemischen Therapien. Hierbei kommen jeweils unterschiedliche Wirkmechanismen

additiv zusammen. Die genannten Kombinationen haben jedoch grundsätzlich unterschiedliche Zielgruppen. Während die Kombination von perkutaner Ablation und TACE/TAE auf BCLC-A- und -B-Patienten zielt, ist die Kombination aus TACE und systemischer Therapie, namentlich Sorafenib, auf BCLC-B- und -C-Patienten ausgerichtet.

Bereits seit Mitte der 1990er Jahre verglichen mehrere Studien die Kombinationstherapie von TACE und perkutaner Ethanolinjektion (PEI) gegen die TACE allein [51]. Die Kombinationstherapie ergab dabei günstigere Langzeitergebnisse als die Monotherapie. Entsprechend der Einführung potenterer ablativer Verfahren wurde in neuerer Zeit v. a. die Kombination aus TAE bzw. TACE und Radiofrequenzablation (RFA) untersucht. So

berichteten Maluccio et al. [52] in einer retrospektiven Studie über die Kombination von TAE und RFA bei HCC bis 7 cm. Bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 56% in der TAE/RFA Gruppe vs. 58% in der Resektionsgruppe konnte kein Unterschied im Überleben gefunden werden, bei einer jedoch signifikant höheren Lokalrezidivrate nach interventioneller Therapie. Allerdings fanden sich im interventionell therapierten Patientenkollektiv signifikant mehr Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Okuda II [52]).

Das Konzept der Kombinationstherapie beim HCC im intermediären Stadium wurde in zahlreichen Studien im Vergleich von kombinierter TACE und perkutaner Ablation (zumeist RFA) gegen eine Monotherapie wie RFA oder TACE allein weiter evaluiert. Eine unlängst er-

Tab. 2 Vereinfachte Zusammenfassung der mRECIST-Kriterien. (Nach [2])

Zielläsionen	
„Complete response“	Verschwinden der Kontrastmittelanreicherung in allen Zielläsionen
„Partial response“	Mindestens 30% Abnahme der Summe der Durchmesser der vitalen (in der arteriellen Phase Kontrastmittel aufnehmenden) Zielläsionen Referenz = Summe der Durchmesser der Zielläsionen in der Ausgangsuntersuchung
„Stable disease“	Weder „partial response“ noch „progressive disease“
„Progressive disease“	Mindestens 20% Zunahme der Summe der Durchmesser der vitalen Zielläsionen Referenz = kleinste Summe der Durchmesser der Zielläsionen seit Behandlungsbeginn
Nichtzielläsionen	
„Complete response“	Verschwinden der Kontrastmittelanreicherung in allen Nichtzielläsionen
„Incomplete response“/ „stable disease“	Persistenz der arteriellen Kontrastmittelanreicherung in wenigstens einer Nichtzielläsion
„Progressive disease“	Erscheinen wenigstens einer neuen Läsion und/oder eindeutige Progression einer Nichtzielläsion
Ergänzende mRECIST-Empfehlungen	
Pleuraerguss und Aszites	Zur Bestätigung einer Progredienz ist eine zytopathologische Bestätigung der Malignität aus der progredienten Flüssigkeitsansammlung erforderlich
Lymphknoten der Leberpforte	Lymphknoten der Leberpforte können bei einem Durchmesser von 2 cm in der kurzen Achse als maligne angenommen werden
Pfortaderthrombose	Eine Pfortaderthrombose kann als nicht messbare Läsion angesehen werden und ist damit eine Nichtzielläsion
Neue Läsion	Eine neue Läsion kann ab einem Durchmesser von ≥ 1 cm und einem typischen Kontrastmittelaufnahmemuster als HCC angenommen werden
<i>mRECIST</i> modifizierte Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, HCC hepatozelluläres Karzinom.	

schiene Metaanalyse unter Einschluss von RCTs und klinischen Studien bestätigt dabei, dass in allen Fällen eine Kombinationstherapie zu einem signifikant besseren Überleben im Vergleich zur Monotherapie führt. Dieser Befund war in den klinischen Studien ausgeprägter, konnte aber auch bei Eingrenzung auf die 7 identifizierten RCTs insbesondere für das 2- und 3-Jahres-Überleben bestätigt werden [53]. In einer anderen aktuellen Metaanalyse zu demselben Thema konnte dies insbesondere für größere und fortgeschrittenere Tumoren außerhalb der BCLC-Resektionskriterien bestätigt werden [54]. Dementsprechend sollte, wann immer möglich, bei inoperablen Patienten eine Kombinationstherapie aus transarterieller und perkutaner Vorgehensweise gewählt werden.

Ein anderer, insbesondere für fortgeschrittene Tumorstadien (BCLC B und C) relevanter Therapieansatz ist die Kombination von TACE und Sorafenib. Durch eine TACE kommt es durch die Hypoxie zu einer Hochregulierung des hypoxieinduzierten Faktors-1 α (HIF-1 α), der

über Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) die Tumorangiogenese stimuliert. Dabei wird ein VEGF-Anstieg bis zu 160% am 1. postinterventionellen Tag beobachtet [5]. Hier setzt Sorafenib als Multikinaseinhibitor an, der u. a. den VEGF-Signalweg angreift und damit theoretisch einen guten Angriffspunkt für die Kombination einer transarteriellen und systemischen Therapie bietet. In einer frühen Studie konnte diese Theorie jedoch nicht bestätigt werden. Kudo et al. [55] erreichten an 458 Patienten mit Sorafenib und TACE ein progressionsfreies Intervall von 5,4 Monaten und einer medianes Überleben von 29,7 Monaten, während das progressionsfreie Intervall in der Placebogruppe 3,7 Monate betrug und das mediane Überleben nicht erreicht wurde.

Demgegenüber konnten Sansonno et al. [56] wenig später an 62 Patienten zeigen, dass das progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit TACE und Sorafenib mit 9,2 vs. 4,9 Monaten in der Placebogruppe signifikant länger war. Als wich-

tiger Unterschied zwischen den Studien wurde bei Sansonno et al. bereits 30 Tage nach TACE mit Sorafenib begonnen, während es bei Kudo et al. im Mittel 9 Wochen waren. Weiterhin war die Zahl der Hepatitis-C-Virus(HCV)-infizierten Patienten in der Arbeit von Sansonno et al. signifikant höher. Da ein Kritikpunkt dieser Studien der späte Beginn der Sorafenibtherapie im Vergleich zur bereits früh einsetzenden VEGF-Freisetzung ist, wurde eine Studie mit kontinuierlicher Sorafenibgabe initiiert. Im Jahr 2012 wurden vorläufige Ergebnisse präsentiert. Diese Ergebnisse zeigten einen Trend zugunsten der Kombinationstherapie aus DEB-TACE mit Sorafenib im Vergleich zur DEB-TACE allein [57]. Eine aktuelle Metaanalyse über 17 Studien hat diesen Therapieansatz eingehend untersucht. Dabei konnte für die Kombinationstherapie zwar ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Intervall, nicht aber im Überleben gezeigt werden. Bei Letzterem blieb es bei einem nicht signifikanten Trend zugunsten der Kombinationstherapie [58]. Wichtige ungeklärte Fragen für den Erfolg dieser Kombinationstherapie bleiben dabei die Identifikation der am besten profitierenden Patientengruppe, die am besten geeignete Art der Lokalthherapie und die optimale zeitliche Abstimmung der verschiedenen Therapieschritte.

Fazit für die Praxis

- Mehr als 30 Jahre nach klinischer Einführung der TACE sind transarterielle Therapieverfahren ein wichtiges Standbein bei der Behandlung von Patienten mit inoperablen Stadien des HCC.
- Mit der BCLC-Klassifikation steht ein Werkzeug zur Verfügung, das klinische Stadieneinteilung und Therapieempfehlungen integriert und damit die Basis für eine effiziente Therapie des HCC bildet.
- Die Etablierung von mRECIST zur Beurteilung des Therapieansprechens erlaubt eine bessere patientenindividuelle Beurteilung der Prognose.
- Durch neue Entwicklungen der transarteriellen Therapie stehen nun neben der konventionellen TACE

auch die DEB-TACE und TARE zur Verfügung; ihr klinischer Stellenwert ist aber noch nicht abschließend geklärt.

- Aufgrund der besseren Verträglichkeit bei einem Trend zu einem längeren progressionsfreien Intervall sollte die DEB-TACE bevorzugt erwogen werden.
- Die Differenzialindikation von TACE und TARE ist bisher ungeklärt.
- Wenn möglich, scheinen Kombinationstherapien vorteilhaft zu sein.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. A.H. Mahnken
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg
mahnken@med.uni-marburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.H. Mahnken gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. <http://globocan.iarc.fr>. Zugegriffen: 05. März 2014
2. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908–943
3. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G et al (2013) Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:613–622
4. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF (2005) Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 16:1653–1659
5. Li X, Feng GS, Zheng CS et al (2004) Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol* 10:2878–2882
6. Bruix J, Llovet JM, Castells A et al (1998) Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27:1578–1583
7. Llovet JM, Real MI, Montaña X et al (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739
8. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB et al (2008) Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 19:862–869
9. Brown DB, Gould JE, Gervais DA et al (2007) Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 18:1469–1478
10. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF et al (1992) Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 70:585–590
11. Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M et al (1995) Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 195:747–752
12. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al (1987) Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 163:345–351
13. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K et al (1980) Hepatic artery embolization in 32 patients with unresectable hepatoma. *Osaka City Med J* 26:81–96
14. Cammà C, Schepis F, Orlando A et al (2002) Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224:47–54
15. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171
16. Takayasu K, Arii S, Ikai I et al (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461–469
17. Hu HT, Kim JH, Lee LS et al (2011) Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of predicting factors for tumor response and survival in a 362-patient cohort. *J Vasc Interv Radiol* 22:917–923
18. Poon RT, Tso WK, Pang RW et al (2007) A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1100–1108
19. Varela M, Real MI, Burrel M et al (2007) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46:474–481
20. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR et al (2009) Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* 15:526–532
21. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al (2012) Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:1119–1128
22. Prajapati HJ, Dhanasekaran R, El-Rayes BF et al (2013) Safety and efficacy of doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 24:307–315
23. Mathurin P, Raynard B, Dharancy S et al (2003) Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1247–1261
24. Chen X, Zhang B, Yin X et al (2013) Lipiodolized transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:773–781
25. Li KW, Li X, Wen TF, Lu WS (2013) The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC: an update. *Hepatogastroenterology* 60:248–251
26. Zhong JH, Li LQ (2010) Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 40:943–953
27. Chua TC, Liew W, Saxena A et al (2010) Systematic review of neoadjuvant transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 30:166–174
28. Kishi Y, Saiura A, Yamamoto J et al (2012) Preoperative transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 59:2295–2299
29. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Wilhelm K et al (2011) Iodine-131-lipiodol therapy in hepatic tumours. *Methods* 55:246–252
30. Lau W, Leung W, Ho S et al (1994) Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 70:994–999
31. Geschwind J, Salem R, Carr B et al (2004) Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S194–S205
32. Salem R, Lewandowski R, Atassi B et al (2005) Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 16:1627–1639
33. Vente MA, Wondergem M, Tweel I van der et al (2009) Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 19:951–959
34. D'Avola D, Lñarrirraegui M, Bilbao JI et al (2009) A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 56:1683–1688
35. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al (2010) Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 138:52–64
36. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al (2011) Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 54:868–878
37. Greden TF, Malek NP, Schmidt S et al (2013) Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 51:1269–1326
38. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30:6–25
39. Kluger MD, Halazun KJ, Barroso RT et al (2014) Bland embolization versus chemoembolization of hepatocellular carcinoma before transplantation. *Liver Transpl*. doi:10.1002/lt.23846
40. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010) Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541–551

41. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52
42. Song MJ, Chun HJ, Song do S et al (2012) Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 57:1244–1250
43. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA et al (2010) Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 101:476–480
44. Ferrer Puchol MD, Parra C la, Esteban E et al (2011) Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiologia* 53:246–253 (Spanish)
45. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al (2011) Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140:497–507
46. Lance C, McLennan G, Obuchowski N et al (2011) Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 22:1697–1705
47. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al (2009) A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 9:1920–1928
48. Forner A, Ayuso C, Varela M et al (2009) Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 115:616–623
49. Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52–60
50. Jung ES, Kim JH, Yoon EL et al (2013) Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 58:1181–1187
51. Kato T, Saito Y, Niwa M et al (1994) Combination therapy of transcatheter chemoembolization and percutaneous ethanol injection therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 33(Suppl):S115–S118
52. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R et al (2005) Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 16:955–961
53. Gu L, Liu H, Fan L et al (2014) Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 140:199–210
54. Ni JY, Liu SS, Xu LF et al (2013) Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 19:3872–3882
55. Kudo M, Imanaka K, Chida N et al (2011) Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 47:2117–2127
56. Sansonno D, Lauletta G, Russi S et al (2012) Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 17:359–366
57. Lencioni R, Llovet JM, Han G et al (2012) Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase II, randomized, double-blind SPACE trial (abstr) *J Clin Oncol* 30(Suppl 4):LBA154
58. Liu L, Chen H, Wang M et al (2014) Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9:e91124



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](#)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Magnetresonanztomographie



Seit der Erstbeschreibung der Magnetresonanztomographie und den ersten Bildern eines Menschen mit einem Computertomographen sind beide Schnittbildverfahren nicht nur

weiterentwickelt, sondern vielmehr revolutioniert worden.

Für die meisten klinisch tätigen Ärzte handelt es sich dabei keineswegs um konkurrierende Verfahren, sondern vielmehr um sich ergänzende Bildgebungsmodalitäten, die in der Zusammenschau von Anamnese und körperlichem Befund am Ende zu einer Diagnose führen, die die Basis jeder erfolgreichen Therapie ist.

Aus diesem Grund widmet sich Ausgabe 3/2014 von *Der Unfallchirurg* dem Thema „MRT“ in folgenden Beiträgen:

- Anwendungsgebiete der Magnetresonanztomographie in der Traumatologie
- Wichtungen und Sequenzen der Magnetresonanztomographie in der Traumatologie
- Fachbezogene Anwendung der MRT in Orthopädie und Unfallchirurgie
- MRT des Kniegelenks unter besonderer Berücksichtigung der Patellaluxation
- Magnetresonanztomographie bei häufigen Verletzungen des Handgelenks
- MRT-Untersuchungen bei Muskelverletzungen

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 500 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.