

Mira Ruppenstein

Dr. med.

Embosphere-Mikropartikel unterstützte transarterielle Chemoembolisation beim hepatozellulären Karzinom: Ergebnisse einer klinischen Studie

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Götz. M. Richter

Das HCC ist eines der häufigsten Malignome weltweit. Bei der Wahl der geeigneten Therapie müssen nicht nur die Tumorgröße und -ausbreitung sondern auch die Leberfunktion und der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt werden. Man unterscheidet in der Therapie vier Kategorien: Chirurgische Verfahren, perkutane Verfahren, transarterielle Interventionen und die systemische Therapie.

Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung von Sicherheit und Effektivität einer neuen Methode der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) in der Behandlung von Patienten mit inoperablem HCC. Dabei wurden der bereits etablierten Technik der TACE präzise kalibrierte, sphärische und hydrophile Mikropartikel (Embosphere®) als embolisierendes Agens hinzugefügt (SE-TACE). Es wurden Partikel in der kleinsten zu Verfügung stehenden Größe (40-120µm) verwendet, welche eine weit distal gelegene, präzise vorhersagbare Okklusion der Gefäße erlauben, ohne im Kathetersystem zu Verklumpungen zu führen.

Es wurden Daten von 154 Patienten der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Heidelberg, die mit dieser Therapie behandelt wurden, ausgewertet und mit Daten aus der Literatur verglichen. Aufgrund des großen Patientenguts wurden die Studienziele auch in einzelnen Subgruppen analysiert.

Die Ergebnisse zeigen eine niedrige behandlungsassoziierte Sterberate (SIR Klasse F): 1,3% bezogen auf die Anzahl der Patienten, bzw. 0,5% bezogen auf die Anzahl der durchgeführten SE-TACE. 4 Patienten (2,6%) entwickelten schwerwiegende behandlungsassoziierte Komplikationen, die sich nach geeigneter Therapie jedoch ohne bleibende Schäden zurückbildeten (SIR Klasse D). Ein Patient (0,6%) entwickelte eine bleibende behandlungsassoziierte Paraplegie (SIR Klasse E). Diese Ergebnisse zeigen im Vergleich zu den Daten aus der Literatur keinen Anstieg der

behandlungsassoziierten Mortalität und Morbidität. Wichtig ist, dass dies insbesondere auch für Hochrisikopatienten gilt, welche in vielen anderen Studien aufgrund verschiedener Hochrisikofaktoren von der TACE ausgeschlossen wurden.

Die mittlere 1-, 2-, 3- und 4- Jahresüberlebensraten lagen im Gesamtkollektiv bei 62,2%, 44,9%, 30,9% und 26,5% bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 25,2 Monaten. Diese Daten sind vergleichbar oder liegen sogar über den in der Literatur beschriebenen Zahlen. Hochrisikopatienten zeigten nach SE-TACE eine längere Überlebenszeit im Vergleich zu Daten aus der Literatur.

In der Subgruppe der Patienten, die auf der Warteliste zur orthotopen Lebertransplantation (OLT) standen und die Behandlung zur Verhinderung eines Tumorprogresses erhielten, konnte durch die SE-TACE eine hohe lokale Tumorkontrolle ermöglicht werden. Von den Patienten, die die Mailandkriterien nicht erfüllten und welche mit dem Ziel des Downstaging mit der SE-TACE behandelt wurden, hatten zum Zeitpunkt des Studienendes knapp 50% eine OLT erhalten, 16,9% erfüllten die Mailandkriterien und warteten auf eine OLT. Diese Ergebnisse zeigen, dass die SE-TACE über eine rein palliative Therapie hinausgeht und bei geeigneten Patienten auch als kuratives Therapiekonzept angesehen werden kann.

In der univariaten Analyse zeigten die Faktoren Child-Pugh (CP) und Okuda Klassifikation, Portalvenenthrombose, Alphafetoprotein und eine/mehrere positive Hochrisikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. In der multivariaten Analyse konnten jedoch nur die Faktoren CP Klassifikation, Portalvenenthrombose und Tumorgröße als unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit identifiziert werden.

Auffällig war der Unterschied in der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie mit den beiden Kriterien RECIST und EASL. Die Ergebnisse nach RECIST waren im Vergleich zu EASL merklich schlechter. So lag die Rate des objektiven Ansprechens nach RECIST bei 18,1%, nach den EASL Kriterien bei 72,2%. Die Rate des progressive disease war nach RECIST knapp doppelt so hoch (9,8%) im Vergleich zu EASL (5,3%).

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen das hohe Potential und den klinischen Stellenwert der Embosphere-Mikropartikel unterstützten TACE in der Behandlung der Patienten mit inoperablem HCC. Durch die Verwendung der kleinsten zur Verfügung stehenden Partikel zeigt sich diese Therapie in der vorliegenden Studie als lokal höchst effektiv, ohne dabei zu einem Anstieg der Mortalität und Morbidität zu führen.

Dadurch ermöglicht sich eine hohe lokale Tumorkontrolle, eine Verlängerung der Überlebenszeit und bei geeigneten Patienten durch Downstaging und anschließende OLT die Möglichkeit einer kurativen Therapie.