

Transpulmonale Chemoembolisation (TPCE) als palliatives Behandlungskonzept bei primären Lungentumoren

Palliative Treatment of Primary Lung Tumors with Transpulmonary Chemoembolization (TPCE)

Autoren

T. J. Vogl, C. Herzog, S. Zangos, S. Lindemayr

Institut

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt

Key words

- chemoembolization
- lung tumors
- palliative measures

Zusammenfassung



Ziel: Evaluation der transpulmonalen Chemoembolisation (TPCE) als symptomatisches, palliatives Verfahren für die Therapie inoperabler primärer Lungentumoren.

Material und Methoden: 17 Patienten (14 Männer, 3 Frauen; Durchschnittsalter: 64,5 Jahre) mit primären Lungentumoren wurden mittels TPCE im Zeitraum von 2002 bis 2005 mit durchschnittlich 3,6 (Bereich 2 bis 8 Sitzungen) behandelt. Die Patienten wiesen folgende Primärtumoren auf: Adenokarzinom (n=6), Pleuramesotheliom (n=2), Plattenepithel-Ca (n=1), kleinzelliges Karzinom (n=1), sowie nichtkleinzellige Karzinome (n=7). Nach Punktion der V. femoralis wurden die tumorversorgenden Pulmonalarterien selektiv sondiert, und unter Ballonprotektion wurden 5 bis 10 mg Mitomycin C und 5 bis 10 ml Lipiodol sowie Mikrosphären (Spherex) (Durchmesser: 20–70 µm) appliziert. Pro Sitzung wurde nur eine Tumormanifestation behandelt. Diagnose und Auswertung erfolgten im 4-Wochen-Intervall mittels nativer sowie kontrastmittelverstärkter CT. Die mittlere Nachuntersuchungszeit lag bei 11,3 Monaten.

Ergebnisse: Die Behandlung wurde von allen Patienten ohne größere Nebenwirkungen und Komplikationen toleriert; die Laborparameter wurden nicht relevant beeinflusst. Eine hohe sowie eine moderate Lipiodoleinlagerung konnte jeweils in 11,8% der Fälle (n=2) computertomographisch verifiziert werden, während sich in 76,5% (n=13) der Fälle eine niedrige Lipiodolaufnahme zeigte. Nach Beurteilung morphologischer Kriterien wurde eine Volumenreduktion der embolisierten Areale bei vier Patienten (23,5%) um im Mittel 12,1 ml (40,4%) erreicht, während sich bei sieben Patienten (41,2%) eine Größenkonstanz zeigte. In sechs Fällen (35,3%) kam es im Mittel in 2,4 Monaten zu einer Volu-

Abstract



Purpose: To evaluate transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a symptomatic palliative method for treating inoperable primary lung tumors.

Materials and Method: From 2002 to 2005, 17 patients (17 males, 3 females; average age: 64.5 years) suffering from primary lung tumors were treated in 3.6 sessions (range: 2 to 8) using TPCE. The patients had the following primary tumors: adenocarcinoma (n=6), pleural mesothelioma (n=2), squamous cell carcinoma (n=1), small cell carcinoma (n=1), and non-small cell carcinoma (n=7). After femoral vein puncture, tumor-supplying pulmonary arteries were selectively explored, and 5–10 mg mitomycin C and 5–10 mL lipiodol and microsphere particles (Spherex) (20–70 µm in diameter) were applied with balloon protection. Diagnosis and follow-up were performed in 4-week intervals with unenhanced and contrast-enhanced computed tomography (CT). The mean follow-up was 11.3 months.

Results: Treatment was well tolerated by all patients with no major side effects or complications. The laboratory parameters were not significantly influenced. 11.8% of the patients (n=2) showed high or moderate lipiodol uptake, and 76.5% (n=13) showed low lipiodol uptake. After evaluation of morphologic criteria, a mean volume regression of 12.1 ml (40.4%) of the embolized areas was achieved in four patients (23.5%), while a constant value was identified during follow-up for seven patients (41.2%). In six patients (35.3%), progression of the treated lung tumors was recorded. The tumor increased by a mean of 38.37 ml (165.38%).

Conclusion: TPCE is a well-tolerated palliative treatment option for patients with primary lung tumors.

eingereicht 25.7.2006

akzeptiert 2.1.2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-962921
Fortschr Röntgenstr 2007; 179:
1–8 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Prof. Thomas J. Vogl

Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie,
J. W. Goethe-Universität
Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt
Tel.: ++49/69/63 01 72 77
Fax: ++49/69/63 01 72 58
T.vogl@em.uni-frankfurt.de

menzunahme der behandelten Tumoren. Hierbei betrug das durchschnittliche Tumorwachstum 38,37 ml (165,38%).

Schlussfolgerung: Die transpulmonale Chemoembolisation (TPCE) stellt eine gut verträgliche palliative Therapiemaßnahme bei Patienten mit primären Lungentumoren dar.

Einleitung

Die Inzidenz für das Bronchialkarzinom nahm in den letzten Jahrzehnten rapide zu [1]. Heute ist diese Tumorentität die häufigste maligne Erkrankung weltweit. In den USA steht das Bronchialkarzinom bei den malignen Erkrankungen an erster Stelle, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Im Jahre 2000 verzeichnete man dort ca. 164000 Neuerkrankungen, 157000 starben daran [2]. Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters; das Durchschnittsalter der Erkrankung liegt zwischen 65 und 75 Jahren. Am häufigsten handelt es sich bei dem Bronchialkarzinom um ein Plattenepithelkarzinom (34%), gefolgt von dem großzelligen Karzinom mit 28% und dem Adeno- und bronchioalveolären Karzinom mit 20%. Kleinzellige Karzinome werden in 17% der Fälle, gemischte in 1% der Fälle diagnostiziert [1].

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist nach wie vor schlecht. Die beste Heilungschance bietet die Resektion im Stadium I und II [3–6]. Insgesamt sind jedoch nur 25–30% dieser Tumoren resezierbar [3–5], 56% gelten bei Diagnosestellung bereits als inoperabel, 10% stellen sich intraoperativ als inoperabel heraus [3]. Das Operationsrisiko wird mit einer Letalität bei Lobektomie von ca. 2,5%, bei Pneumektomie von 7–15% [3] angegeben. Die Frühmortalität liegt insgesamt bei 4% [7].

Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten beträgt 12 Monate [3], die 5-Jahres-Überlebensrate aller Bronchialkarzinome nur 10% [4], die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion 23–50% [3, 7–9], bei Inoperabilität 1% [3].

Als Alternative zur operativen Versorgung oder als neoadjuvante Therapie wurden für die Stadien III bis IV unzählige Regime der palliativen Radiotherapie und der Chemotherapie entwickelt, mit kurzzeitig z.T. erfolgsversprechenden Ergebnissen. Die Langzeitergebnisse blieben jedoch ernüchternd [1]. Die möglichen Nebenwirkungsprofile in der Dosierung der Chemotherapeutika stellen allerdings einen limitierenden Faktor dar [10].

Aus diesem Grunde wurde bereits in den 50er-Jahren das Konzept der isolierten Lungenperfusion entwickelt [11]. Dieses sieht eine Kanülierung der A. pulmonalis für den Zufluss zum Patienten sowie der beiden Lungenvenen für den Abfluss aus dem Patienten vor, wodurch ein geschlossener Perfusionskreislauf entsteht. Dies ermöglicht die Applikation eines hoch dosierten Zytostatikums direkt in die tumorbefallene Lunge, wobei eine systemische Belastung durch das Zytostatikum weitgehend vermieden werden kann. Nach der Perfusion wird die normale Zirkulation wiederhergestellt. Dieses Konzept erwies sich im Tiermodell an einer Ratte der systemischen Chemotherapie als überlegen [12]. Der Nachteil besteht allerdings darin, dass der Patient thorakotomiert werden muss, wodurch diese Behandlungsmethode nicht beliebig oft wiederholbar ist. Ein bereits in der Behandlung von Lebermetastasen etabliertes palliatives Verfahren ist die transarterielle Chemoembolisation. Diese verfolgt das Ziel einer Desarterialisierung mit daraus resultierender Nekrose des Tumorgewebes durch Einbringen eines mit Embolisaten vermischten Chemotherapeutikums, das

eine möglichst lange Verweildauer im Tumor ermöglicht [13]. Da Lungentumoren neben dem bronchialen Netzwerk auch über die A. pulmonalis versorgt werden [14], bietet sich dieses Verfahren für die Behandlung dieser Tumoren an. Schneider et al. verglichen im Jahre 2002 anhand eines CC531-Rattenmodells die Wirksamkeit von systemischer Chemotherapie, isolierter Lungenperfusion und Chemoembolisation der Lunge. Dabei erwies sich die Chemoembolisation der intravenösen Chemotherapie als überlegen, die Effizienz von Chemoembolisation und isolierter Lungenperfusion waren vergleichbar [15, 16]. Der Vorteil der Chemoembolisation gegenüber der isolierten Lungenperfusion besteht allerdings darin, dass sie perkutan durchgeführt werden kann und somit eine Thorakotomie, wie bei der isolierten Lungenperfusion, nicht nötig ist.

2005 wurde erstmals eine Studie zur Evaluation der transpulmonalen Chemoembolisation bei Lungenmetastasen in vivo vorgestellt. Dabei konnte in 33% der Fälle eine Volumenreduktion der Metastasen erzielt werden [17]. Ziel unserer Studie war es, das Ansprechen von primären Lungentumoren auf die Behandlung mittels TPCE sowie auftretende Nebenwirkungen zu untersuchen.

Material und Methodik

Im Zeitraum zwischen Januar 2002 und Juni 2005 wurden in unserer Klinik unter Beachtung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien unseres Studienprotokolls nach Billigung durch die Ethikkommission prospektiv 17 Patienten (14 Männer, 3 Frauen; Durchschnittsalter: 64,5 Jahre; Bereich 44–78 Jahre) mit inoperablen primären Lungentumoren mittels transpulmonaler Chemoembolisation (TPCE) behandelt (● Tab. 1).

Als Kriterien der Inoperabilität wurden multisegmental uni- oder bilateraler Tumorbefall ($\geq T1$) bzw. mediastinaler Lymphknotenbefall ($\geq N1$) festgelegt. Unsere Behandlungsmethode kam ausschließlich in den Fällen zum Einsatz, in denen die Tumoren kein Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie oder Radiatio zeigten und somit als austherapiert galten. Klinisch befanden sich alle Patienten in einem guten Allgemeinzustand und zeigten allenfalls Symptome, die sie nicht oder nur unwesentlich in ihrer Lebensführung beeinflussten (Karnofsky-Index $> 70\%$). Ein besonderes Augenmerk wurde darauf gerichtet, dass die Patienten keine Einschränkung

Tab. 1 ■■■■

Einschlusskriterien:
1. histologisch gesichertes primäres Malignom
2. primäre Inoperabilität
3. uni-/bilateraler Tumorbefall $\geq T1 \geq N1$
4. kein Ansprechen auf systemische Chemotherapie und Radiatio
5. Karnofsky-Index $\geq 70\%$
Ausschlusskriterien:
1. keine renale/respiratorische Dysfunktion
2. Thrombose/Teiltrhombose der A. pulmonalis

ihrer Lungenfunktion zeigten und eine ausreichende Compliance aufwiesen.

Bei den Lungentumoren handelte es sich um Bronchialkarzinome ($n = 15$) und Pleuramesotheliome ($n = 2$). Die Bronchialkarzinome unterteilten sich in Adenokarzinome ($n = 6$), ein Plattenepithelkarzinom ($n = 1$), ein kleinzelliges Karzinom ($n = 1$) und weitere nichtkleinzellige Karzinome ($n = 7$). Vor Beginn der Therapie wiesen die Tumoren ein Volumen zwischen 0,6 und 320,8 (im Mittel: 72,9 ml) auf. 76,5% der Patienten ($n = 13$) zeigten einen solitären Tumor, 23,5% ($n = 4$) zeigten zwischen 2 und 5 Tumoren (im Mittel: 1,75 Tumorknoten).

Entsprechend den Kontraindikationen, die in unserem Studienprotokoll festgelegt waren, kam die TPCE nicht bei Patienten zum Einsatz, die einen Karnofsky-Index $< 70\%$ aufwiesen oder respiratorische, kardiovaskuläre oder renale Dysfunktion mit einem Serumkreatinin > 2 mg% sowie eine partielle oder komplette Thrombosierung der A. pulmonalis zeigten.

Technik

Während der Durchführung der TPCE beschränkten wir uns pro Therapiesitzung auf die Behandlung eines, maximal aber zweier Lungenlappensegmente. Die Behandlung wurde in zwei bis acht Sitzungen (im Mittel: 3,7) in 4-Wochen-Intervallen durchgeführt.

Nach Lokalanästhesie mit 1% Mepivacin wurde zunächst eine 7-F French-Schleuse in die rechte V. femoralis appliziert. Über diesen wurde ein 5-F Headhunter-Katheter (Terumo, Frankfurt/Main) in die Pulmonalarterie platziert. Danach erfolgten eine angiographische Darstellung des arteriellen Gefäßsystems der zu embolisierenden Lungenhälfte und eine Sondierung der entsprechenden Segmentarterie mittels Headhunter-Katheter. Im Anschluss wurde ein Ballonkatheter (Durchmesser 7 mm; Länge

110 mm) in der ausgewählten Segmentarterie platziert. Abhängig von der Größe, der Lokalisation und dem Versorgungsgebiet der Arterien wurde die Katheterspitze in die subsegmentalen Pulmonalarterien über einen Führungsdraht vorgeschoben. Um möglichst frühzeitig arteriovenöse Shunts auszuschließen, wurde nach Blockung des Katheters eine kontrastmittelverstärkte Angiographie durchgeführt. Im Anschluss wurde langsam unter Durchleuchtung 5 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) Mitomycin (Medac, Hamburg) als Chemotherapeutikum und bis zu 10 ml Lipiodol (Guerbert, Sulzbach) sowie 200 bis 450 mg Mikrosphären (Spherex; Pharmacia and Upjohn, Erlangen, Durchmesser: 20–70 μm) injiziert, bis der Blutfluss sistierte.

Vor jeder Behandlung wurden spezifische Laborparameter wie Hämoglobin, Bilirubin- und Kreatininspiegel, Leuko- und Thrombozytenzahl, die Werte für die Alanin- und Aspartataminotransferase, der Cholinesterasespiegel sowie Gerinnungswerte überprüft.

Zehn bis 48 Stunden nach der ersten Behandlung wurden sowohl native als auch kontrastmittelverstärkte Computertomographien angefertigt. Diese wurden dann im Abstand von einem Monat wiederholt. Nach Abschluss der sequentiellen Therapie folgten Intervallkontrollen im Abstand von 3 Monaten. Die Nachsorge erstreckte sich über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bis zu zwei Jahren; die mittlere Nachsorgezeit lag bei 11,3 Monaten. Dabei kam ein 4-Zeilen-MDCT (Somatom Plus 4 VZ, Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit einer Kollimation von $4 \times 2,5$ mm zum Einsatz. Die rekonstruierten Schichten hatten eine Dicke von 2,5 mm bei einem Inkrement von 1,25 mm. Alle Bilder wurden im Verlauf mit den vorherigen verglichen, um Größenveränderungen der Tumoren registrieren zu können.

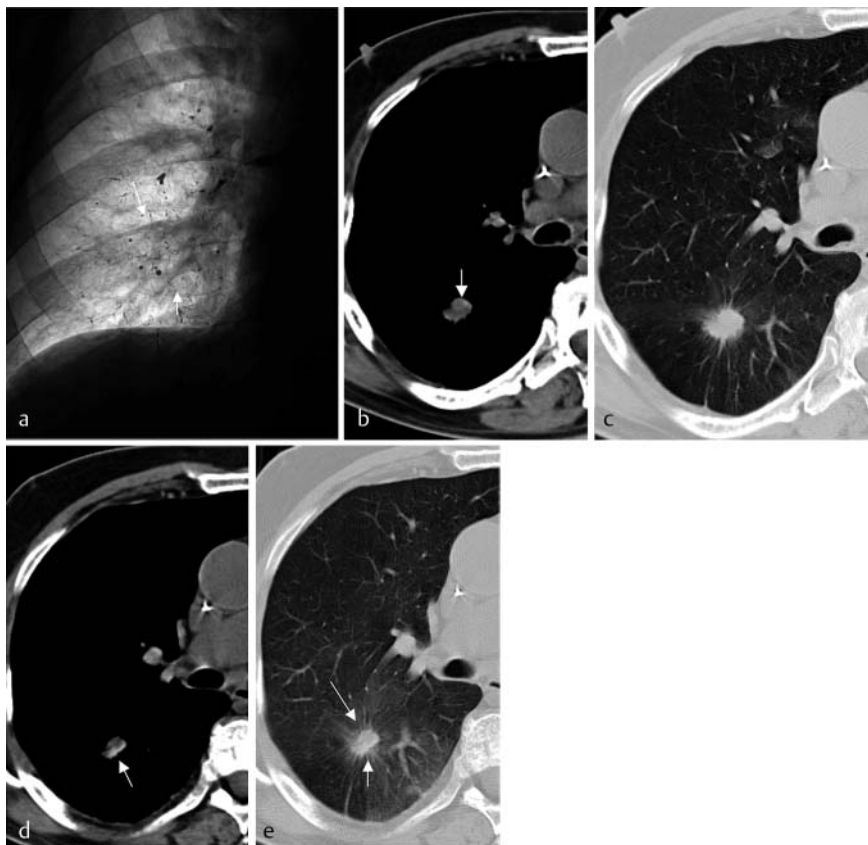


Abb. 1 Ansprechen auf die Therapie mittels TPCE im Falle eines 70-jährigen, männlichen Patienten mit Adenokarzinom der rechten Lunge (T1, N1, M0) nach zweimaliger Behandlung mittels TPCE. Nachweis einer moderaten Lipiodoleinlagerung. **a** Abschließendes Angiogramm der rechten tumorversorgenden Pulmonalarterie nach der ersten TPCE-Behandlung. Darstellung des Adenokarzinoms (Pfeile). Nachweis von Lipiodol in den Pulmonalgefäßen. **b, c** Natives CT in axialer Schnittrichtung, durchgeführt nach der ersten transpulmonalen Chemoembolisation. Nachweis einer moderaten Lipiodoleinlagerung, vor allem in der Tumorperipherie. **d, e** Follow-up-CT in axialer Schnittrichtung, einen Monat nach der ersten TPCE-Behandlung. Gut sichtbare Lipiodoleinlagerung in den Tumor (Pfeile). Es konnte eine Reduktion des Tumolvolumens von 1,0 ml auf 0,44 ml beobachtet werden.

Das Tumolvolumen wurde mittels der Ellipsoidformel errechnet:

$$\text{Volumen} = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \pi/6$$

Dabei wurde auf axialen CT-Bildern der größte Tumordurchmesser als Länge und der darauf senkrecht stehende Durchmesser als Breite bestimmt. Die Höhe ergab sich aus der Anzahl und Dicke der Schichten, auf denen der Tumor erkennbar war.

Gemäß den Definitionen der WHO [18] lag ein Ansprechen der Tumoren auf die Therapie („Response“) dann vor, wenn mittels bidimensionaler Messung eine Volumenreduktion von mindestens 25% während der gesamten Therapiedauer beobachtet werden konnte. Als „Stable Disease“ wurde eine nicht signifikante Größenveränderung, als „Progressive Disease“ eine Größenzunahme von mindestens 10% definiert.

Eine Lipiodoleinlagerung von weniger als 25% wurde als niedrig definiert, eine Einlagerung von 25 bis 50% als moderat, eine Einlagerung von mehr als 50% als hoch.

Im Anschluss an jede Behandlung wurden die Patienten klinisch untersucht. Zusätzlich wurde das Befinden der Patienten mittels Fragebogen evaluiert. Gemäß den Definitionen der „Society of Cardiovascular & Interventional Radiology (SCVIR)“ teilten wir auftretende Komplikationen in „Minor-“ und „Major“-Komplikationen ein. In die Kategorie „Minor“-Komplikationen fielen dabei solche, die keiner oder nur einer nominellen Therapie bedurften. Als „Major“-Komplikationen galten solche, die eine Therapie oder Hospitalisation nötig machten, eine dauerhafte Schädigung mit sich brachten oder zum Tode führten [19].

Ergebnisse

Alle Patienten vertrugen die Behandlung gut. Es gab keine Komplikationen im Sinne der Major-Kriterien oder TPCE-assoziierte Todesfälle. Die o.g. Laborparameter wurden nur unwesentlich beeinflusst. Drei Patienten zeigten „Minor“-Nebenwirkungen wie Husten oder eine leichte Temperaturerhöhung, die auf orale Medikation (Novalgin® wurde als Antipyretikum und Paracodin® als Antitussivum eingesetzt) gut ansprachen. Alle Patienten konnten noch am gleichen Tage entlassen werden.

Eine hohe sowie eine moderate intrapulmonale Lipiodoleinlagerung beobachteten wir jeweils in 11,8% der Fälle (n=2), während sich in 76,5% (n=13) eine geringe intratumorale Einlagerung zeigte. Bei den Tumoren mit hohem Lipiodol-Uptake handelte es sich um ein Adenokarzinom sowie um ein Pleuramesotheliom, bei denen mit moderater Lipiodolaufnahme um ein Adenokarzinom und ein pleomorphzelliges Karzinom.

In vier Fällen (23,5%) konnte durch die TPCE eine Tumorreduktion im Sinne eines „Response“ erzielt werden (Abb. 1). Dabei betrug die durchschnittliche Größenreduktion 40,4% (Bereich 28,8–56,0%). In absoluten Zahlen bedeutete dies eine Größenabnahme von durchschnittlich 12,1 ml. Dabei konnte das Volumen um maximal 40,8 ml und minimal 0,6 ml reduziert werden (Tab. 2).

In sieben Fällen (41,2%) reagierte das Tumolvolumen auf die Behandlung nur unwesentlich („Stable Disease“) (Abb. 2, Tab. 2).

In sechs Fällen (35,3%) zeigte sich eine Größenprogredienz („Progressive Disease“) der Tumorumfänge (Abb. 3). Die durchschnittliche Größenzunahme betrug hierbei 165,4% (Be-

reich 10,1–594,9%). Absolut lag die mittlere Größenzunahme bei 38,4 ml (Bereich 0,5–91,0 ml).

Die Größenprogredienz zeichnete sich hierbei im Mittel nach 2,4 Monaten (Bereich 0,7–6,1 Monate) ab.

Bezüglich der zugrunde liegenden Histologie ergaben sich folgende Werte: Bei den Adenokarzinomen (n=6) wurde in einem Falle ein „Response“ (16,6%) verzeichnet, in zwei Fällen (33,3%) zeigte sich keine signifikante Größenveränderung („Stable Disease“), in den drei übrigen Fällen (50%) wuchs der Tumor weiter („Progressive Disease“). Die Pleuramesotheliome (n=2) reagierten einmal als „Response“ und einmal als „Stable Disease“. Das Plattenepithelkarzinom (n=1) sowie das kleinzellige Karzinom (n=1) blieben in ihrer Größe konstant („Stable Disease“). Bei den nichtkleinzelligen Karzinomen (n=7) sprachen zwei (28,6%) auf die Therapie an („Response“), zwei weitere (28,6%) zeigten einen stabilen Verlauf, während drei (42,9%) an Größe zunahmen („Progressive Disease“).

In der Gruppe der Tumoren, die eine hohe bzw. moderate Lipiodolaufnahme aufwiesen, reagierte kein einziger im Sinne eines „Progressive Disease“: im Falle einer hohen Lipiodolaufnahme reagierten die Tumoren einmal als „Response“ und einmal als „Stable“, im Falle einer moderaten Einlagerung sprachen beide Tumoren auf die Therapie an („Response“). Lag eine geringe Lipiodolaufnahme vor, so reagierten die Tumoren in einem Falle auf die Therapie („Response“), in sechs Fällen konnte das Tumolvolumen konstant gehalten werden („Stable“), in weiteren sechs Fällen zeigten die Tumoren eine Größenprogredienz („Progressive“).

Die Überlebenszeit der Patienten wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis: Die mittlere Überlebenszeit betrug 405,9 Tage, bei einer Standardabweichung von 50,4 (95%-Konfidenzintervall 307,0–504,7). Für die mediane, geschätzte Überlebenszeit errechneten wir 394,0 Tage bei einer Standardabweichung von 37,4 (95%-Konfidenzintervall 320,6–467,3) (Abb. 4, Tab. 3).

Diskussion

Die steigende Inzidenz und die schlechte Prognose von primären Lungenneoplasien machen neue therapeutische Konzepte nötig. Im Stadium I und II gilt die operative Versorgung als Therapie der Wahl [7, 20–22]. Die Langzeitergebnisse sind hierbei jedoch unbefriedigend, die 5-Jahres-Überlebensrate nach Operation wird in Abhängigkeit vom Autor und der Art der Operation mit 45% [23] bis 68,7% [24] für das Stadium I, 25–36,4% [24] für das Stadium II [23] und 0 [25] bis 15% für das Stadium III [23] angegeben. Nach einer chirurgischen Resektion können die Patienten entweder ein metachrones Karzinom oder ein Rezidiv entwickeln, was ein erhebliches Problem in der weiteren Therapie darstellt [26]. Des Weiteren gilt die operative Versorgung in vielen Fällen als kontraindiziert [26].

Durch die komplikationslos durchführbare Kombination von VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) und IOP-CT (intraoperative CT) konnte eine Verringerung der Anzahl von offenen Thorakotomien erreicht werden. Durch VATS nicht erkennbare intrapulmonale Herde können CT-gesteuert intraoperativ markiert und thorakoskopisch reseziert werden. Durch die bereits etablierte präoperative Drahtmarkierung erscheint die aufwendigere IOP-CT mit VATS nicht in allen Fällen indiziert. Erste Ergebnisse zeigen jedoch, dass sich bei einer intraoperativen Kombination beider Modalitäten die Anzahl offener Thorakoto-



Abb. 2 69-jährige Patientin mit kleinzelligem Karzinom (T2, N1, M0). Größenkonstanz des Tumors („Stable Disease“) nach dreimaliger Behandlung mittels transpulmonaler Chemoembolisation. Geringe Lipiodoleinlagerung in den Tumor. **a, b** Natives CT in axialer Schnittführung vor Durchführung der ersten TPCE mit Nachweis des Tumors (Pfeile). **c** Abschlussangiogramm nach der ersten TPCE-Behandlung. Gut sichtbare Lipiodolstase in den Pulmonalgefäßen (Pfeile). **d, e** Natives CT in axialer Schnittführung nach erster

TPCE. Geringe Lipiodolaufnahme, vor allem in der Tumorperipherie (Pfeile). **f, g** Natives CT in axialer Schnittführung nach der zweiten TPCE-Behandlung. Nachweis einer geringen Menge Lipiodol in der Tumorperipherie (Pfeil). **h, i** Abschließendes CT nach der letzten TPCE-Behandlung. Nachweis einer geringen Lipiodoleinlagerung, vor allem in die Tumorperipherie (Pfeil). Das Tumolvolumen konnte durch die Behandlung mittels TPCE konstant auf 3,9 ml gehalten und somit ein weiteres Tumorwachstum verhindert werden.

Tab. 2 ■■■

Alter/Geschlecht	Diagnose	Anzahl der Behandlungen	Tumolvolumen vor Behandlung [ml]	Tumolvolumen nach Behandlung [ml]	Ergebnis
44 Jahre, männlich	Adeno-Ca	3	23,70	22,00 (-7,17%)	Stable
69 Jahre, weiblich	kleinzelliges Karzinom	3	3,90	3,90	Stable
47 Jahre, männlich	Adeno-Ca	8	144,00	235,00 (+63,19%)	Progress
57 Jahre, männlich	nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	2	1,95	13,55 (+594,87%)	Progress
63 Jahre, männlich	Plattenepithel-Ca	3	56,87	48,18	Stable
75 Jahre, männlich	nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	3	320,80	353,2 (+10,1%)	Progress
73 Jahre, männlich	Adeno-Ca	4	178,26	173,60	Stable
64 Jahre, männlich	Karzinoid	2	17,27	10,89 (-36,94%)	Response
78 Jahre, männlich	Adeno-Ca	2	199,02	275,71 (+38,53%)	Progress
55 Jahre, männlich	Adeno-Ca	3	0,60	1,10 (+83,33%)	Progress
74 Jahre, männlich	Pleuramesotheliom	2	54,30	48,50	Stable
70 Jahre, männlich	Adeno-Ca	2	1,00	0,44 (-56,0%)	Response
64 Jahre, männlich	nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	7	7,90	6,20	Stable
75 Jahre, weiblich	pleomorphzelliges Karzinom	2	141,89	101,09 (-28,75%)	Response
57 Jahre, männlich	Pleuramesotheliom	3	1,50	0,90 (-40%)	Response
70 Jahre, männlich	nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	6	77,00	70,70	Stable
61 Jahre, weiblich	bronchio-alveoläres-Ca	7	8,90	26,90 (+202,25%)	Progress

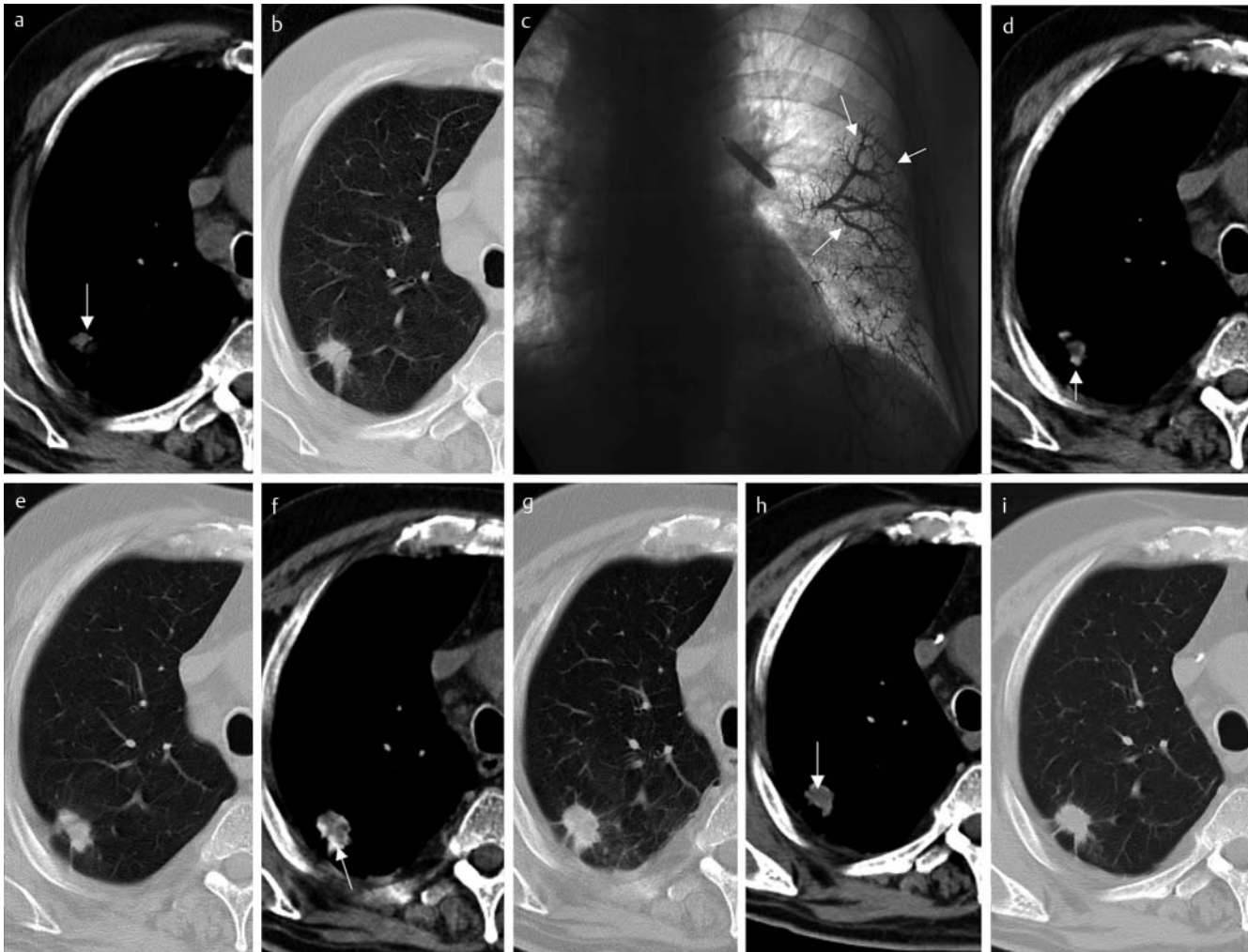


Abb. 3 Fall eines 55-jährigen, männlichen Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge (T1, N2, M0). Zunahme des Tumorvolumens („Progressive Disease“) bei geringer Lipiodolaufnahme des Tumors. **a, b** Natives in axialer Schnittführung durchgeführtes CT vor Durchführung der ersten TPCE-Behandlung. Darstellung des Adenokarzinoms (Pfeil). **c** Abschließende Angiographie der rechten Pulmonalarterie nach der ersten TPCE-Behandlung. Gut sichtbar der Ballonkatheter (Pfeil), der zum Einsatz kam, um eine Embolisatverschleppung in die A. pulmonalis zu verhindern. **d, e** In

axialer Schnittführung durchgeführtes, natives CT nach der ersten TPCE-Behandlung. Gut sichtbare Lipiodoleinlagerung in den Tumor (Pfeil). **f, g** Follow-up-CT nach zweiter TPCE. Deutlich sichtbare Lipiodolaufnahme des Tumors (Pfeil). **h, i** Abschließendes, in axialer Schnittführung durchgeführtes, natives CT nach dritter TPCE. Im Vergleich zur Voraufnahme geringere Lipiodoleinlagerung in den Tumor (Pfeil). Trotz dreimaliger Behandlung Zunahme des Tumorvolumens („Progressive Disease“) von 0,6 auf 1,1 ml.

mien, insbesondere bei ungünstig lokalisierten kleinen Rundherden und bei der Operation von kritischen Patienten, reduzieren lassen [27].

Um die Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms in den Stadien II und III zu verbessern, wurden diverse Therapieprotokolle wie neoadjuvante Chemotherapie, kombinierte Chemo-/Radiotherapie und postoperative Bestrahlung entwickelt [20]. Im Stadium III und IV stehen noch symptomatische Therapieverfahren wie Kryotherapie, Behandlung mittels Nd-YAG-Laser, Stentimplantation oder intraluminale Bestrahlung [20] als palliative Therapieoption zur Verfügung.

Sowohl in der Behandlung von primären als auch sekundären Lebertumoren bietet die perkutane Radiofrequenz-(RF-)Ablation eine effektive Therapiemöglichkeit. Durch ihren minimalinvasiven Charakter ist sie auch bei Patienten anwendbar, die sich nicht einer kurativen, radikalen Resektion unterziehen können. In Analogie dazu kommt die RF-Ablation von Lungentumoren in kurativer Intention lediglich bei Patienten in Betracht, die nicht durch eine radikale Resektion behandelt wer-

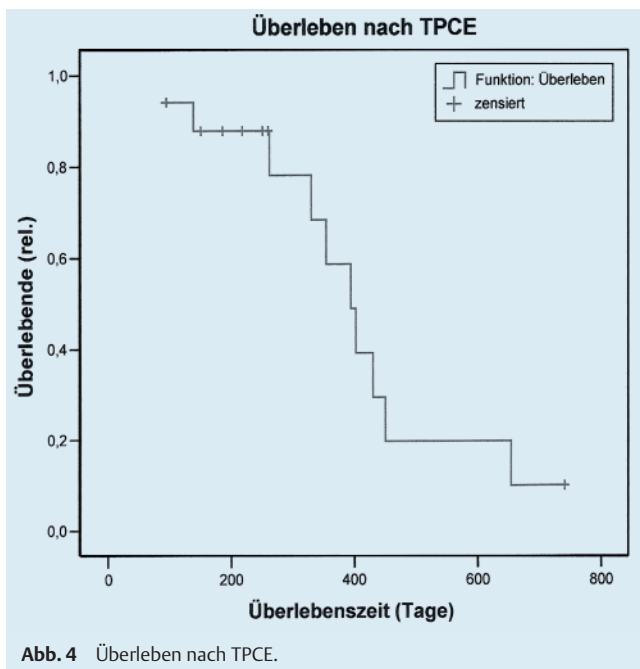
den können. Die perkutane RF-Ablation könnte hierbei eine mögliche Alternative zur potenziell kurativen Metastasektomie in der Behandlung von Lungentumoren darstellen. Voraussetzungen sind, in Analogie zur Metastasektomie, eine vollständige Eradikation des Primärtumors und das Fehlen extrapulmonaler Metastasen bzw. die Verfügbarkeit einer Therapie der extrapulmonalen Metastasen. Darüber hinaus muss eine vollständige RF-Ablation aller Metastasen technisch möglich sein. In Anbetracht der begrenzten Erkenntnisse sollte die RF-Ablation von Lungentumoren aber auch auf dieses Patientenkollektiv beschränkt bleiben. Die Komplikationsrate der pulmonalen RF-Ablation scheint etwas oberhalb der diagnostischen Lungenpunktionen zu liegen; schwere Komplikationen sind selten. Weitere Studien, die eine Aussage bezüglich der Effektivität der RF-Ablation über einen längeren Verlauf erlauben, werden eine entscheidende Rolle in der Etablierung der RF-Ablation von primären Lungentumoren spielen [28].

Die Probleme in der Behandlung mittels systemischer Chemotherapie liegen in der systemischen Toxizität und dem Neben-

Mittel ¹			Median			
Schätzwert	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	Schätzwert	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
						obere Grenze
405,854	50,423	307,024	394,000	37,437	320,624	467,376

Tab. 3 Mittelwert und Median für Überlebenszeit

¹ Die Schätzung ist eingeschränkt, wenn die höchste Überlebenszeit zensiert wurde.



wirkungsprofil, durch die diese in ihrer Anwendung limitiert ist [10]. Außerdem führt eine Erhöhung der Dosis, auch wenn sie manchmal mit höheren Ansprechraten assoziiert ist, nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate [29]. Das Prinzip der isolierten Lungenperfusion hat sich in einer vergleichenden Studie mit systemischer Chemotherapie und Chemoembolisation im Tiermodell an CC531-Ratten der systemischen Chemotherapie als überlegen und von der Effizienz vergleichbar mit der der Chemoembolisation erwiesen [15, 16]. Ein Schwachpunkt dieser Methode liegt jedoch darin, dass der Patient thorakotomiert werden muss [12, 14]30 und somit einer hohen Belastung ausgesetzt ist. Weitere Nachteile bestehen darin, dass eine Herz-Lungen-Maschine benötigt wird [15] und der Eingriff nicht beliebig oft wiederholbar ist. Diese Nachteile zeigen sich bei der transpulmonalen Chemoembolisation nicht, da sie perkutan über einen endovaskulär platzierten Katheter durchgeführt werden kann.

Folgende Faktoren beeinflussten die Ergebnisse dieser Studie: einmal die Blockade durch einen Ballonkatheter, um eine Embolisatverschleppung in die A. pulmonalis und von dort in die Segmentarterien zu verhindern und um einem arteriovenösen Shunt mit möglichen Komplikationen auszuschließen. Weiterhin die superselektive Applikation des Chemotherapeutikums und die Verwendung von Lipiodol, das als Carrier für Zytostatika fungiert [31], sowie die Verwendung von Mikrosphären, um die Elimination der Zytostatika zu verzögern.

Die Fragestellung, ob die arterielle transbronchiale Chemoembolisation nicht Vorteile aufweist gegenüber einer transpulmonalen Chemoembolisation, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Die Problematik der arteriellen transbronchialen lo-

kalen Chemotherapie liegt in der erschwerten Sondierung und der reduzierten Gefäßkapazität zur Applikation der notwendigen Zytostatikamengen. Des Weiteren ist die lokale Schmerzsymptomatik bei Injektionen in die A. bronchialis via Katheter sehr ausgeprägt und es besteht das Risiko neurologischer Komplikationen [32] aufgrund möglicher Anastomosen zur spinalen Gefäßversorgung.

Eine wesentliche Limitation dieser Studie liegt v.a. in der kleinen Anzahl der therapierten Patienten sowie im Fehlen einer Kontrollgruppe. Zudem kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob das Ansprechen der Tumoren auf die Verwendung von Mitomycin C oder der Mikrosphären zurückzuführen war, da in dieser Studie beides zusammen appliziert wurde und damit nicht ausgeschlossen werden kann, dass die durch die Embolisation verursachte Ischämie der einzige Grund für die Volumenreduktion der Tumoren war.

Diese Daten zeigen, dass mit der transpulmonalen Chemoembolisation das Wachstum von primären Lungentumoren lokal kontrolliert und eine Größenzunahme ohne relevante Nebenwirkungen verhindert werden kann, wie sie bei der systemischen Chemotherapie vorkommen.

Als weiterer neoadjuvanter Einsatz der TPCE könnte versucht werden, zunächst eine Devaskularisierung von Lungentumoren zu erzielen, mit einer folgenden thermalen Ablation. Vom onkologischen Standpunkt aus muss allerdings diskutiert werden, ob die Indikation für eine solche Behandlung bei Patienten mit Bronchialkarzinomen, die keine Symptome zeigen, überhaupt gerechtfertigt ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unsere Behandlungsmethode für die Patienten gut verträglich ist. Die jetzt vorgestellten Ergebnisse zeigen einen ähnlichen Trend wie die unserer Pilotstudie [17]. Damals konnte in ca. 33% der Fälle bei primären und sekundären Tumoren durch unser Verfahren eine Reduktion der Tumorumfänge um mindestens 25% des Ausgangsvolumens erzielt werden. In der jetzt vorgestellten Studie, die isoliert das Verhalten von primären Tumoren auf die Therapie untersuchte, war dies nur in 23,5% der Fälle möglich.

Weitere multizentrische prospektive Studien müssen zeigen, inwieweit mit diesem palliativen Verfahren ein relevanter klinischer „Response“ erreicht werden kann.

■■■■ Literaturstellen 27 – 32 fehlen!

Literatur

- 1 Zitic H. Bronchial carcinoma – an overview. Med Arh 1999; 53: 27–31
- 2 Lippincott ■■■■, Williams ■■■■, Wilkins ■■■■. Cancer: Principles and Practice of Oncology, Vol. 1, 6th edition. ■■■■: ■■■■, 2001
- 3 Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den ärztlichen Prüfungen 2002/03. 6. Aufl. In: Müller M et al (Hrsg). Breisach/Rh: Med. Verl.- und Informationsdienste, 2001: 101
- 4 Frommhold W, Gerhardt P. Klinisch-radiologisches Seminar, Band 17, Tumoren der Lunge. Stuttgart, New York: Thieme, 1987: 93
- 5 McCormack P. Surgical resection of pulmonary metastases. Semin Surg Oncol 1990; 6: 297–302

- 6 Herth FJF. Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms. *Kliniker* 2005; 34: 202–205
- 7 Plickova K, Spidlen V, Pesek M et al. Patient survival analysis in surgery of bronchogenic carcinoma from 1986 to 1997. *Rozhl Chir* 2003; 82: 293–299
- 8 American Cancer Society. Facts and Figures ■■■■: ■■■■, 2004
- 9 Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1919–1927
- 10 Van Schil PE. Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta Clin Belg* 2002; 57: 333–339
- 11 Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B et al. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastatic disease: a review. *Acta Chir Bel* 2005; 105: 338–343
- 12 Weckler B, Ng B, Lenert JT et al. Isolated single lung perfusion with doxorubicin is pharmacokinetically superior to intravenous injection. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 209–214
- 13 Huppert PE, Geissler F, Duda SH et al. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Computertomographische Befunde und klinische Resultate bei prospektiver repetitiver Therapie. *Fortschr Röntgenstr* 1994; 160: 425–432
- 14 Miller BJ, Rosenbaum AS. The vascular supply to metastatic tumors of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 1009–1012
- 15 Schneider P, Kampfer S, Loddenkemper C et al. Chemoembolization of the lung improves tumor control in a rat model. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2463–2468
- 16 Schneider P, Foitzik T, Pohlen U et al. Temporary unilateral microembolization of the lung – a new approach to regional chemotherapy for pulmonary metastases. *J Surg Res* 2002; 107: 159–166
- 17 Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S et al. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. *Radiology* 2005; 234: 917–922. Epub 28.1.2005
- 18 WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset Publication No. 48. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 1971
- 19 Leoni CJ, Potter JE, Rosen MP et al. Classifying complications of interventional procedures: a survey of practicing radiologists. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 55–59
- 20 Huber RM, Astner ST. Increased incidence of bronchial carcinomas. What is new in therapy and diagnosis? *MMW Fortschr Med* 1999; 141: 24–28
- 21 Wagner W, Eiff M von, Klinke F et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced non-small cell bronchial carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 390–297
- 22 Decker G. The pre-operative assessment of bronchial carcinoma. The surgeons viewpoint. *Rev Mal Respir* 2005; Epub ahead of print
- 23 Ihde DC, Minna JD. Non-small cell lung cancer. Part I: Biology, diagnosis, and staging. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 61–104
- 24 Yu CH, Wang YX, Chu XY et al. Long-term outcome of bronchoplastic procedures in the treatment of lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 1668–1670
- 25 Friedel G, Steger V, Kyriss T et al. Prognosis in N2 NSCLC. *Lung Cancer* 2004; 45: S45–53
- 26 Terzi A, Lonardoni A, Scanagatta P et al. Lung resection for bronchogenic carcinoma after pneumonectomy: a safe and worthwhile procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 456–459