Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse

Transarterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma: Technique, Indication and Results

Autoren T. J. Vogl[1], S. Zangos[1], J. O. Balzer[1], M. Nabil[1], P. Rao[1], E. Eichler[2], A. Abdelkader[1]

Institute
[1] Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt
[2] Dept. of Radiology, University Hospital Frankfurt

Key words
- hepatic arteries
- interventional procedures
- transarterial chemoembolization

Zusammenfassung

Vorstellung der Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Dem Prinzip der TACE folgend, werden verschiedene Zytostatika in die A. hepatica injiziert, wie z. B. die Substanzen Doxorubicin, Cisplatin oder Mitomycin C. Als Embolisat wird in der Regel Lipiodol verwendet, zur temporären Gefäßokklusion Gelfoam oder abbaubare Mikrosphären. Die häufigsten Nebenwirkungen nach TACE stellen Fieber, Bauchschmerzen und Erbrechen dar, bis zu einem akuten/chronischen Leberversagen. Bei palliativer Indikation zeigt die TACE bei irresektablem HCC eine erfolgreiche Tumorkontrolle in 15 bis 60% der Patienten und 5-Jahres-Überlebensraten von 8 – 43%. Bei potenziell kurativer Indikation erlaubt die TACE eine lokale Tumorkontrollrate von 18 – 63%. Bei neoadjuvanter (downsizing) Indikation in Kombination mit perkutaner Alkoholinstillation (PEI) oder Radiofrequenzablation (RFA) liegt die lokale Tumorkontrollrate bei 80 – 96%. Vor Lebertransplantation eingesetzt, lassen sich 5-Jahres-Überlebensraten von 59 – 93% erreichen. Die symptomatische Indikation ist gegeben, um Schmerzen und akuten/subakuten Blutungen beim HCC entgegenzuwirken. Das lokale Therapieansprechen liegt bei 88% und Blutungskontrollraten bei 83 bis 100% der Fälle.

Schlussfolgerung: Bei lokalisiertem und diffusem HCC erlaubt der Einsatz der TACE spezifische symptomatische, palliative, potenziell kurative und neoadjuvante Therapieoptionen.

Abstract

To present current data on technique, indications and results of transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). The principle of TACE is the intra-arterial injection of chemotherapeutic drug combinations like doxorubicin, cisplatin and mitomycin into the hepatic artery, followed by lipiodol injection, Gelfoam for vessel occlusion and degradable microspheres. The side effects and complications after TACE range from fever, upper abdominal pain and vomiting to acute or chronic liver cell failure. The palliative effect in unresectable HCC using TACE allows local tumor control in 15 to 60% of cases and 5-year survival rates ranging from 8 – 43%. The potentially curative treatment option allows local tumor control from 18 – 63%. The neoadjuvant treatment option of TACE in combination with other treatment options like percutaneous ethanol injection (PEI) or radiofrequency ablation (RFA) reach local tumor control rates between 80 – 96%. The bridging effect of TACE before liver transplantation reaches 5-year survival rates from 59 – 93%. The symptomatic therapy option of TACE is used to counteract pain directly caused by HCC and acute/subacute bleeding in the HCC. The local tumor response reaches up to 88% and the bleeding control is from 83 to 100%.

Conclusion: TACE is a potentially curative, palliative, neoadjuvant, bridging and symptomatic therapy option for local and diffuse HCC.

eingereicht 19.12.2006
akzeptiert 24.5.2007

Bibliografie
DOI 10.1055/s-2007-963285
Online-Publikation: 2007
Fortschr Röntgenstr 2007; 179: 1 – 14 © 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

Einleitung

Weltweit stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) 6,2% aller Malignome beim Mann und 2,6% bei der Frau dar; die Verteilung der Häufigkeit des Tumors zeigt hierbei deutliche geografische Unterschiede und entspricht weitgehend der Verbreitung der Hepatitis B und C. Das HCC ist in Europa inzwischen die Hauptursache für Todesfälle bei Patienten mit einer Le-

berzirrhose. Die einzige kurative Therapie des primären HCC bei fortgeschrittener Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation dar [1].

Die chirurgische Therapie des HCC in Form einer Resektion sollte nur bei Patienten mit guter Leberfunktion durchgeführt werden, da selbst bei 59% der Child-A-Patienten eine hepatische Dekompensation nach Resektion auftritt, die das Langzeitüberleben beeinträchtigt [2]. 85–95% der Patienten mit einem HCC sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel. Hier stehen interventionelle Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die perkutane Ethanolinjektion (PEI) oder thermoablative Behandlungsverfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) als Alternative zur Verfügung. Die TACE kommt bei einer Kontraindikation für ein chirurgisches oder ein lokal ablatives Verfahren wie der LITT oder der RFA als Therapieoption in Frage. Außerdem wird die TACE palliativ symptomatisch eingesetzt bei der Behandlung nicht beeinflussbarer Kapsel- oder Dehnungsschmerzen und palliativ zur Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit. Der neoadjuvante Einsatz zum „downsizing“ des Tumors erfolgt vor einer Resektion oder/und lokalen Ablation und zur Vermeidung einer Progression vor Lebertransplantation. Weitere Indikationen zur TACE ergeben sich postoperativ bei verbliebenen Tumorresten oder der Therapie von Rezidivtumoren.

Nach möglichst selektiver Sondierung des tumorversorgenden Astes der A. hepatica mit einem in der Regel über die Leiste eingeführten Katheter wird ein Gemisch aus dem Kontrastmittel Lipiodol mit Zytostatika (Anthrazykline wie z. B. Epirubicin; Doxorubicin, Mitomycin C) injiziert. Daran schließt sich eine vorübergehende Obliteration des Gefäßes durch Gelatine-Galaktosepartikel an.

In der folgenden Arbeit sollen die verschiedenen Techniken, Indikationen, Medikamente zur TACE sowie die daraus resultierenden klinischen Ergebnisse diskutiert werden.

Prinzip der TACE

Das Therapieverfahren der TACE basiert auf der selektiv regionalen Applikation einer chemotherapeutischen Substanz mit anschließender Okklusion. Daher stellen die Zytostatikakonzentration innerhalb eines Tumors sowie die arterielle Hypervaskularisation des Tumors die entscheidenden Parameter dar, die das Ausmaß der Tumorzerstörung definieren. Zusätzlich erlaubt die Kombination der Chemotherapie und der Ischämie innerhalb des Tumors synergistische Effekte, um eine maximale Tumornekrose zu erzielen. Mittels TACE wird eine hohe Dosis des Chemotherapeutikums gezielt an die Tumorzellen herangebracht, wobei die Kontaktzeit zwischen den Zytostatika und den Tumorzellen verlängert wird. Damit ist auch das Ausmaß der Embolisateinlagerung ein wichtiger Parameter. Das gesunde Leberparenchym muss dabei geschont werden [3].

Patientenauswahl

Der Nachweis eines Tumors im bildgebenden Verfahren im zirrhotischen Leberparenchym in Verbindung mit einer erhöhten AFP-Konzentration belegt auch ohne vorausgegangene histologische Sicherung das Vorliegen eines HCC. Um mögliche Begleitbefunde oder Kontraindikationen sicher auszuschließen, sollte vor der Chemoembolisation eine kontrastmittelunterstützte MRT-Untersuchung der Leber bzw. des Abdomens und eine multiphasische CT-Untersuchung des Abdomens und Thorax durchgeführt werden. Aktuelle Laborwerte einschließlich Blutbild, Prothrombinzeit, partieller Thromboplastinzeit, Kreatinin, leberspezifischen Parametern (wie Gamma-GT, alkalische Phosphate, GPT und GOT) und AFP sollten vorliegen [3].

Einige prognostische Indizes sind auf der Basis der Leberfunktion und dem klinischen Status der Patienten entwickelt worden. Zur Beurteilung der Leberfunktion ist das Child-Pugh-Klassifikationssystem (Child A, B, C), das auf biochemischen und klinischen Kriterien (Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Aszites und hepatische Enzephalopathie) beruht, erfolgreich für viele Jahre benutzt worden [4].

In 1985 initiierten Okuda et al. [5] ein Klassifikationssystems mit einigen Parametern des Child-Pugh-Klassifikationssystems (Albumin, Bilirubin und Aszites), aber mit neuen Variablen, die sich auf die Tumorgröße bezogen. In 1998 publizierte eine italienische Gruppe (Cancer of the Liver Italian Program [CLIP]) [6] einen anderen prognostischen Index für Patienten mit HCC, der zusätzliche Variablen wie Tumormorphologie (fokal vs. diffus), die Höhe des Alphafetoproteins (AFP) und das Vorliegen einer Pfortaderthrombose berücksichtigt. Ueno et al. evaluierten in einer weiteren multivariablen Analyse acht prognostische Faktoren wie TNM-Klassifikation, Tumortyp, Tumorgröße, Pfortaderinfiltration, chemotherapeutisches Protokoll, extrahepatische Metastasen, Gesamtbilirubin und AFP-Werte, die signifikant das Überleben beeinflussen ($p < 0{,}05$) [7].

Patienten mit folgenden Laborparametern weisen ein deutlich erhöhtes Risiko post TACE für Komplikationen auf: Infiltration von mehr als 50% des Leberparenchyms, Laktatdehydrogenase (LDH) über 400 IU/L, Aspartataminotransferase über 100 IU/L und Gesamtbilirubinniveau höher als 2 mg/dL (34 µmol/L) [8]. Lubienski et al. [9] haben absolute Kontraindikationen für die TACE definiert, die derzeit klinisch beachtet werden sollten: ein Tumorbefall der Leber von über 75% durch das diffus infiltrierende, nicht fokale HCC, extrahepatische Metastasen wie auch Lymphknotenmetastasen, Child-C-Leberzirrhose (massiver, therapierefraktärer Aszites, Serumbilirubin > 3 mg/dL), bestehende hepatische Enzephalopathie, akute schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen, erheblich reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 50%) oder floride Infektsituationen. Eine stark eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin > 150 mmol/l) stellt für die Chemoembolisation eine relative Kontraindikation dar.

Technik der TACE

Vor der Chemoembolisationsbehandlung sollten die Patienten eine Nahrungskarenz von 6 h einhalten, wobei klare Flüssigkeiten oder notwendige Medikamente bis 2 h vor dem Eingriff eingenommen werden können. Um Akutbeschwerden in Form von Oberbauchschmerzen oder Übelkeit während der TACE zu reduzieren, wird dem Patienten standardisiert über einen intravenösen Zugang ein Opioid und gegebenenfalls auch Glukokortikoide verabreicht [10].

Vor der Behandlung werden alle Patienten über Nebenwirkungen und die Risiken des Verfahrens aufgeklärt. Im Vordergrund steht die Möglichkeit eines Embolisationssyndroms, das bei 5–50% aller TACE-Eingriffe in unterschiedlicher Ausprägung auftreten kann. Das Embolisationssyndrom hat unterschiedliche Auswirkungen wie Schmerzsymptomatik, Fieber, Übelkeit

und Erbrechen und kann einige Stunden bis zu einigen Tagen anhalten. Im Rahmen der angiografischen Intervention wird für die primäre Darstellung der Aorta abdominalis ein Pigtail-Katheter eingesetzt. Der Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior werden mittels Kobra- oder Sidewinderkatheter sondiert. Sämtliche tumorversorgenden Arterien sowie deren mögliche Kollateralen werden dargestellt und eine indirekte Splenoportografie über die A. mesenterica superior und/oder A. lienalis durchgeführt (**Abb. 1, 2**) [3]. Diese angiografischen Serien sollen die Normvarianten der leberversorgenden Gefäße abbilden, und das Vorliegen eines arteriovenösen oder arterioportalen Shunts sowie auch eine partielle oder komplette Thrombose der Vena portae ausschließen. Für die Lokalisation des Tumors werden die früharteriellen und spätvenösen Phasen aus den angiografischen Serien evaluiert. Abhängig von Tumorgröße, Lokalisation und Gefäßtopografie wird anschließend die selektive/superselektive Platzierung des Katheters vorgenommen. Aufgrund der Gefahr von Gefäßspasmen ist es empfehlenswert, einen Mikrokatheter (2,3 – 3 F) zu benutzen, der in Koaxialtechnik superselektiv in die regionalen Segmentarterien positioniert wird. Die Applikation der Embolisatemulsion erfolgt unter gepulster Durchleuchtung. Hierbei muss ein Reflux in die A. lienalis, die A. gastrica sinistra sowie auch in die A. gastroduodenalis und A. cystica verhindert werden [10]. Vergleichende Studien zeigen, dass die Überlebensraten nach TACE für Patienten mit interventionell zu beherrschenden Gefäßanomalien und bei Kollateralkreisläufen mit denen bei normalen topografischen Verhältnissen [11] vergleichbar sind.

Embolisationsmaterialien für die TACE

Bei intraarterieller Applikation reichert sich Lipiodol (Guerbet, Frankreich) selektiv in Lebermalignomen an [12] und verursacht einen kapillaren Verschluss. Lipiodol wird aufgrund seiner selektiven und diagnostisch verwertbaren Speicherung auch als spezifisches Kontrastmittel verwendet: Die Menge an Lipiodol (ml) sollte mindestens in etwa dem Tumordurchmesser in cm entsprechen. Matsuo et al. [13] beobachteten, dass bei der Behandlung von HCC-Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 5 cm die Lipiodolmenge mindestens 5 ml bis maximal 10 ml betragen sollte, da eine kleinere Menge aufgrund einer geringeren Tumornekrotisierung zu keiner ausreichenden Suppression des Tumorwachstums führte. Höhere Dosen von Lipiodol in Beziehung zur Tumorgröße können durch Anreicherung im gesunden Leberparenchym in einer Verschlechterung der Leberfunktion resultieren, besonders im Falle einer fortgeschrittenen Leberzirrhose [14].

Atypische Veränderungen in der mikroskopischen Anatomie durch Lipiodol wurden nicht gefunden, eine mögliche lipiodolinduzierte entzündliche Reaktion konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Lipiodol bzw. ein Embolisatgemisch aus Lipiodol und einem Zytostatikum hat somit keinen negativen Einfluss auf das histologische Präparat; die pathologische Diagnostik wird dadurch nicht erschwert [15].

Optimale Resultate werden erzielt, wenn das Lipiodolgemisch über die A. hepatica dextra bzw. sinistra selektiv verabreicht wird und somit ein Rückstrom in die A. lienalis bzw. A. gastroduodenalis ausgeschlossen ist [16]. Die komplette Auffüllung

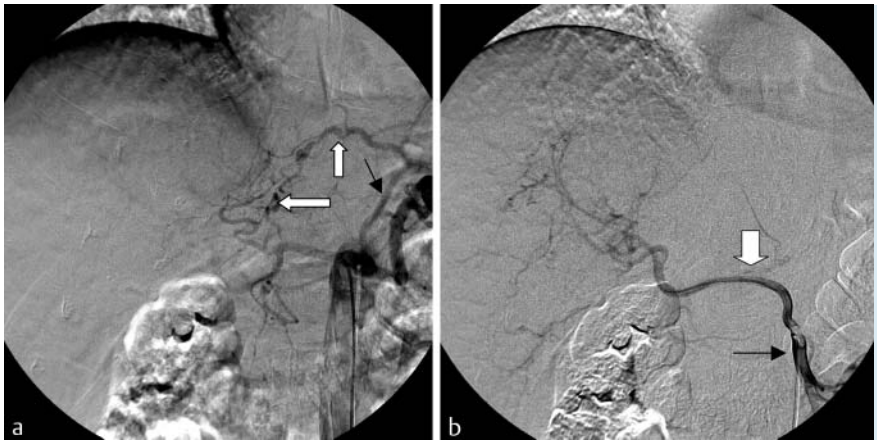

Abb. 1 Varianten der arteriellen Versorgung der Leber. **a** Trunkus coeliacus und A. mesenterica superior. Die A. hepatica sinistra (weißer Pfeil) hat ihren Ursprung aus der A. gastrica sinistra (schwarzer Pfeil). **b** Die A. hepatica dextra (dicker Pfeil) hat ihren Ursprung aus der Arteria mesenterica superior (langer schwarzer Pfeil).

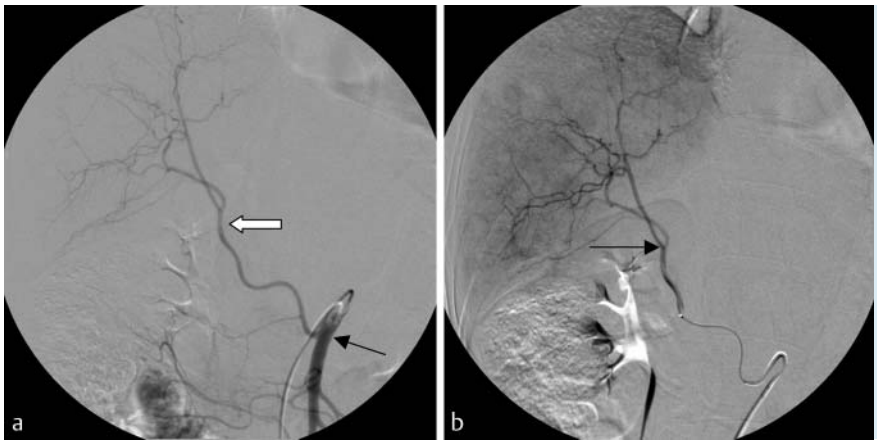

Abb. 2 Varianten der arteriellen Versorgung der Leber. **a** DSA zeigt die A. hepatica dextra (weißer Pfeil) mit ihrem Ursprung aus der Arteria mesenterica superior (schwarzer Pfeil). In **b** zeigt sich die superselektive Sondierung der akzessorischen A. hepatica und die diffuse tumorassoziierte Hypervaskularisation in den Segmenten 5/8 und 4 (Pfeil).

des Tumorbettes mit Lipiodol, verifiziert über die post TACE-CT, resultiert in einer Sättigung des Tumorvolumens über 75% durch Lipiodol; bei einer Sättigung von 50–70% liegt eine partielle Füllung vor. In der Studie von Vogl et al. wurde nachgewiesen, dass die Überlebensrate hier vom Grad der Lipiodolspeicherung abhängig ist [17].

Im Vergleich zur Standardemulsion mit Polyvinylalkoholpartikeln (PVA) oder Lipiodol wurde bei der Anwendung von neuen Embolisationsmitteln, wie Gelatinemikrosphären und Embocept, eine größere Penetration und ein noch präziserer Verschluss kleinerer tumorversorgender Gefäße beobachtet [18]. Diese Eigenschaften basieren auf der erniedrigten Akkumulationsrate dieser Substanzen sowie ihrer glatten und hydrophilen Oberfläche und ihrer Formbarkeit, die das Risiko eines selten auftretenden Katheterverschlusses minimieren und auch die Penetration kleinerer Blutgefäße erleichtern. Llovet et al. [19] benutzten im Rahmen der randomisierten Studie ein Gelatineschwamm-Gemisch mit besseren Ergebnissen für die Mischung mit Doxorubicin.

Rand et al. [20] verglichen die Überlebensraten eigener Eingriffe, die ausschließlich auf Embolisationen (TAE) beruhten, mit den Ergebnissen von Llovet et al. und demonstrierten vergleichbare Ergebnisse bezüglich Ansprech- und Überlebensrate.

In mehreren Studien wurden autologe Blutkoagel als Embolisatmaterial für HCC-Tumoren ≤2 cm benutzt, und diese Daten zeigten 1-, 3-, 5-, 7- und 8-Jahres-Überlebensraten von 89%, 52%, 34%, 17% und 17% [21]. Die Blutkoagel werden vom Leberparenchym aufgrund der geringeren Effekte auf Leberfunktion und Gefäße besser toleriert als Gelfoam. Die schlechten Langzeitergebnisse der Therapie mit autologen Blutkoageln bei fortgeschrittenen HCC-Tumormanifestationen beruhen darauf, dass die notwendige Zeitdauer von 3–4 Stunden nicht ausreicht, um die Tumorgefäße zu okkludieren und eine komplette Nekrose zu induzieren [22].

Das Embolisationsmaterial EmboCept (Pharmacept, Berlin) stellt eine hydrolysierte Kartoffelstärke mit Epichlorohydin dar. Dieses hat die Fähigkeit, eine spezifische Menge eines Medikamentes bzw. Wirkstoffes innerhalb des Tumorgewebes verzögert freizusetzen, und erleichtert somit die Reperfusion des Areals durch arterielles Blut. Diese Substanz wird daher mit der vorbereiteten Lösung auf das doppelte Volumen verdünnt; nach Einspritzung muss der Katheter mit einigen Millilitern NaCl sofort nachgespült werden, im Anschluss sollte eine kurze Kontrastmittelserie erfolgen.

Das Embolisat DC-Beads (Terumo, Japan), ein Embolisat-Mikrosphärenprodukt mit PVA, wird mit Anthracyclin-Substanzen wie Doxorubicin kombiniert und stellt eine praktikable Wirkstoffkombination für die TACE dar [23]. Die Aufnahme von Doxorubicin in die Partikel findet aufgrund von Sulfongruppen statt. Um ein Konzentrat von 25 mg/ml zu erreichen, werden die hydratisierten Beads über 10–120 Minuten aufgelöst. Die Dauer dieses Prozesses ist abhängig von der Mikrosphärengröße der DC-Beads. Beads mit einem Durchmesser von 100–700 µm können durch einen 2,7 F Mikrokatheter appliziert werden, 700–900 µm große Beads über einen 3 F Katheter.

Zytostatika für die TACE

Verschiedene chemotherapeutische Substanzen, wie Doxorubicinhydrochlorid (Adriamycin = ADM), Mitomycin C, Cisplatin und Neocarzinostatin [23–25], werden als TACE-Medikation bei der Behandlung des HCC eingesetzt. Am häufigsten kommt die Substanz Doxorubicin (Terumo, Japan) aus der Gruppe der Anthracycline zum Einsatz [10]. Für die jeweilige Substanz müssen spezifische Nebenwirkungen und Komplikationen beachtet werden [12]; die langfristigen Auswirkungen für den HCC-Patienten sind vielfach noch nicht ausreichend untersucht worden.

Nach intraarteriellem Einsatz von Adriamycin (ADM) konnte nachgewiesen werden, dass die Gewebekonzentration von ADM in einer resezierten Tumorprobe bis zu 35 Tage nach intraarterieller Infusion gleichmäßig verteilt war und daraus eine gute lokale Tumorkontrollrate resultierte [26].

Die Überlebensraten der ADM/Lipiodol-Kombination bei der TACE waren besser als die der transarteriellen Embolisation (TAE) [27]. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten für die ADM/Lipiodol-Kombination vs. TAE betrugen 70% vs. 39%, 45% vs. 13% und 27% vs. 10%. Bei Tumoren < 5 cm im Durchmesser war die ADM/Lipiodol-Kombination effektiver und noch besser bei Tumoren < 2 cm [26].

In einigen Fällen konnte auch eine Regression der Pfortaderthrombose bis hin zum kompletten Auflösen nach dem Einsatz dieser Kombination beobachtet werden. Die Kombination eines Gelatineschwamms mit dem ADM/Lipiodol-Kombinationsgemisch resultiert in längeren Überlebensraten und höhergradigen Tumornekrosen [28].

Cisplatin ist eine weitere effektive und häufig benutzte chemotherapeutische Substanz für die Behandlung vieler Tumoren einschließlich des HCC. Randomisierte Studien über die TACE mit Cisplatin zeigten insgesamt keine verbesserten Überlebensraten bei Standarddosierungen [29]. Obgleich bei dem Einsatz von Cisplatin eine etwas verringerte lokale Tumorrezidivrate beobachtet wurde, fanden sich jedoch häufiger klinisch relevante Komplikationen, insbesondere der akute Leberausfall. Kamada et al. [30] benutzten geringere Dosen von Cisplatin und demonstrierten eine langfristig günstigere Prognose und eine niedrigere Komplikationsrate wie Nierenfunktionsstörung (2%) und hepatische Funktionsstörungen wie Ikterus, Aszites und/oder Enzephalopathie (8%).

Als Chemotherapeutikum wird weiterhin auch die Substanz Mitomycin C (Medac GmbH, Hamburg) verwendet. Dieses zytostatisch wirkende Antibiotikum wird aus Kulturen von „Streptomyces caespitosus novum species“ isoliert und hemmt das Tumorwachstum durch Alkylierung der DNA und durch die Bildung freier Radikale. Bei Einsatz von Mitomycin C in der transarteriellen Therapie des HCC sollte die Substanz in der Regel mit Lipiodol® und/oder mit anderen Chemotherapeutika kombiniert werden, da die Wirksamkeit unter hypoxischen Bedingungen höher ist.

Als Nebenwirkungen von Mitomycin C können Übelkeit und Erbrechen auftreten, selten eine mikroangiopathische hämolytische Anämie oder eine Niereninsuffizienz. Selten treten Stomatitis, hepatotoxische oder lungentoxische Nebenwirkungen auf. In einer aktuell publizierten Studie kam sogar eine Zytostatikakombination von Mitomycin, Doxorubicin und Cisplatin für die TACE zum Einsatz [31].

Nebenwirkungen und Komplikationen der TACE

Ein Postembolisations-Syndrom (PES) mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber kann gemäß der Angaben aus der Literatur bei 10% bis zu 90% der TACE-Zyklen auftreten [32], hängt jedoch ab von der selektiven Technik und dem Volu-

men des Zytostatikums und des Embolisats. Nach eigenen Daten liegt die Frequenz eines PES bei 3 – 5%. Die Ätiologie des PES ist nicht vollständig geklärt; es liegt am ehesten die Kombination einer Gewebeischämie und eines inflammatorischen Effektes der Chemoembolisation zugrunde. Die Entwicklung einer PES beeinflusst das postinterventionelle Prozedere und macht häufig eine Hospitalisierung notwendig [33].

Die Raten der relevanten Komplikationen nach TACE reichen von 2% bis 7% je nach Technik und Erfahrung des interventionellen Teams [33]. Die TACE wird an vielen Zentren ambulant oder stationär durchgeführt. Die Häufigkeit eines PES bei den Patienten mit Embolisation plus Chemotherapie (TACE) gleicht an Frequenz und Intensität dem Patientenkollektiv, das nur eine Embolisation erhält. Daraus ist zu folgern, dass die ischämischen Effekte bei der hepatischen Chemoembolisation im Vordergrund stehen.

Die Faktoren, die die Manifestation eines PES beeinflussen können, sind die unbeabsichtigte Embolisation der Gefäße zur Gallenblase, die Tumorgröße, das embolisierte gesunde Leberareal, die Anzahl vorausgegangener TACE-Zyklen und die Dosis der Chemotherapie. Bei repetitiver TACE wird häufig eine verringerte Rate an PES beobachtet [34].

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der TACE ist die Leberfunktionsstörung bis hin zum Leberausfall; in der Mehrzahl der Fälle dauert die Verschlechterung der Leberfunktion weniger als eine Woche [35] und ist reversibel.

Chan et al. analysierten prospektiv die Risikofaktoren, die die Entwicklung eines akuten irreversiblen Leberversagens nach TACE begünstigen: Diese sind einmal eine hohe Menge an Zytostatika (u. a. Cisplatin), ein initial hohes Serumbilirubin > 2,5 mg/dL, ein reduzierter Quick-Wert und eine fortgeschrittene Leberzirrhose. Bei Beachtung dieser Werte fand sich nur bei 3% der Patienten mit TACE ein irreversibler Leberausfall. Bei dieser Gruppe sind jedoch die Überlebensraten der Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne irreversiblen hepatischen Ausfall [36] deutlich reduziert.

Palliative Indikationsstellung der TACE

Bei multifokalem Tumorbefall oder auch irresektabler Manifestation des HCC wird die TACE als palliative therapeutische Methode für große Tumoren (> 10 cm) eingesetzt (**Tab. 1**). Die

Tab. **1** Übersicht: palliative/kurative Therapieindikation zur TACE mit verschiedenen Zytostatika und Embolisaten

	Anzahl Patienten	Zytostatika	Embolisate	Jahres-Überlebensraten (%)			
				1	2	3	5
Huang [77]	31	Adriamycin	Gelfoam	42		13	7
Liem [78]	114	Cisplatin	Gelatine Sponge	80		43	23
Chung [79]	69	Cisplatin	Gelfoam	99	89	64	
Herber [48]	323	Mitomycin	nur Lipiodol	93,3		82,5	82,5
Greten [80]	103	Cisplatin, Doxorubicin	nur Lipiodol		16 Monate		
Huppert [38]	91	Epirubicin	nur Lipiodol		Ok I: 73 Ok II, III: 23	31 6	8 4
Sumie [81]	21	Epirubicin	nur Lipiodol	76,2	33,3	28,6	
Maeda [82]	239	Cisplatin	nur Lipiodol				29,6
Yuen [40]	80	Cisplatin	Gelatine-Pellets	86,3	78,8	57,5	
Junji [83]	17	Epirubicin	abbaubare Mikrosphären	64,7	45,3		
O'Suilleabhain [84]	335	Cisplatin	Gelatine Sponge				8
Ebied [85]	72	Cisplatin	Gelfoam	72,7	19,6		0
El-Khaddari [42]	72	Doxorubicin	Gelatine Sponge	65,5	44	29,5	18
Saccheri [86]	56	Epirubicin	Gelfoam		32		
Achenbach [87]	22	Mitomycin	nur Lipiodol	69	29		
Fan [88]	80	Adarubicin Cirdiaminedichoroplatin (CDDP)	Sinobufagin + Gepatin sponge	86,8	46,1	27,6	
Poyanli [89]	102	Doxo + Mito	Gelatine Sponge	45,9	16,4		
Zangos [10]	60	Mitomycin	Spherex	59			
Takayasu [90]	54	Doxo. oder Zinostatin Stimalamer	Gelatine Sponge	93,3	77,1	77,1	
Poon [1]	384	Cisplatin	Gelfoam	49		23	17
Vogl [17]	85	Doxo + Cispl	Amilomer Mikrosphären	57,6			
Liado [91]	143	Doxorubicin	Gelatine Sponge	61	32	19	
Solomon [24]	38	Cisp+ Doxo + Mito	PVA	60	41	16	
Savastano [92]	85	Epirubicin + Cisplatin	Gelatine Sponge Amilomar	83	52	49	
Shah [93]	37	Cisplatin + Doxorubicin	Mikrosphären (?)	50	29	14,8	
Pelletier [29]	73	Cisp + Lecithin + Tamoxifen	Gelatine Sponge	51			
Carr [94]	56	Cisplatin	Gelfoam	70 (Therapieansprechen) 20 (progressive disease)	40 0		

Vorteile der TACE müssen gegenüber dem Risiko einer möglichen Verschlechterung der Leberfunktion individuell abgewogen werden [37].

Die Einschlusskriterien für eine palliative Indikation der TACE sind wie folgt: primäre oder sekundäre Inoperabilität der Tumoren oder Ablehnung einer Operation. Die Ausschlusskriterien sind: relevante extrahepatische Metastasierung, ausgeprägte intrahepatische Okklusion der Vena portae und hochgradig verminderte Lebersynthesefunktion (Produkt aus Quick-Wert und Serumcholinesterase < 100) [38].

In Einzelvariabelanalysen erwiesen sich Tumoransprechen, Aszites, Grad der Lipiodolakkumulation in den Tumoren, Okuda-Klassifikation und Tumorgröße als signifikant relevante prognostische Faktoren [39] (**Tab. 2**). In dieser Studie zeigten mehr als 43% der Tumoren nach TACE eine 25%ige Reduktion der Größe, und die 1-, 3- und 5- Jahres-Überlebensraten post TACE betrugen 42%, 11% und 3%.

In einer vergleichenden Studie [40] für Patientengruppen mit TACE (n = 80) versus Patientengruppen mit symptomatischer Therapie (n = 16) waren die mittleren Überlebenszeiten in der TACE-Gruppe (31,2 Monate) länger als in der symptomatisch therapierten Gruppe (14,2 Monate). Positive prognostische Faktoren sind ein initiales Tumoransprechen, ein hohes Serumalbumin und niedriges AFP vor Therapie und ein Okuda-I-Stadium.

Grieco et al. [41] therapierten palliativ 81 Patienten mit Leberzirrhose und irresektablem HCC und konnten 1-, 2-, und 3-Jahres-Überlebensraten von 85%, 38,6%, und 18,1% erreichen. El Khaddari et al. [42] publizierten eine Überlebensrate von 30,4 Monaten und aktuell 1-, 2-, 3- und 5-Jahres-Überleben von 65,5%, 44%, 29,5% und 18%.

Huppert et al. [38] analysierten verschiedene Faktoren, die nach TACE Überleben und Therapieansprechen beeinflussen. Sie berichteten, dass ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Tumorgröße, dem Tumortyp, dem Okuda-Stadium und dem Grad der Lipiodol-Speicherung im Tumor einerseits und dem lokalen Ansprechen der TACE andererseits. Nodulär einkapsulierte Tumoren zeigten in 35% der Fälle ein partielles oder geringes Ansprechen, wohingegen dies bei infiltrativen Tumoren nur in 16% der Fall war. Die lokale Effizienz der TACE ist abhängig von der kompletten Embolisation, der Größe und dem Vaskularisationsgrad der Tumoren. Pfortaderastinfiltration, Leberkapselinfiltration, Okuda-Stadium, Speichergrad des Lipiodols im Tumor nach erster TACE und Lokalisation des HCC erwiesen sich dagegen als nicht relevante Prognosefaktoren (**Abb. 3**).

Einheitlich zeigt sich in zahlreichen Studien, dass Patienten mit oligonodulären und multinodulären HCCs nach TACE eine deutlich bessere Prognose haben als Patienten mit HCCs des massiven und diffusen Typs [38]. Diffuse HCCs sind für die TACE nur bedingt geeignet, da eine regional begrenzte Therapie nicht möglich ist und bei großvolumiger Behandlung der Leber sehr starke Nebeneffekte resultieren. Hier empfehlen sich ein Therapieversuch und eine Therapieentscheidung nach 1 bis 2 TACE-Sitzungen. Eine erhöhte Frequenz von TACE-Sitzungen korreliert mit einer verbesserten Ansprechrate und einer verbesserten Überlebensrate. Dieser Einfluss ist signifikant stärker als die Korrelation mit dem Grad der intratumoralen Lipiodolspeicherung [43].

Tab. 2 Übersicht zu Studien zur adjuvanten posteroperativen Indikation der TACE nach Leberresektion

	Anzahl Pat.	Zytostatika	Embolisat	Jahres-Überlebensraten (%)			
				1	2	3	5
Ren [95]	185	Mitomycin					
– mit Risikofaktoren (5-cm-Herde, multipel, Gefäßinvasion)				89,6		61,2	44,3
– ohne Risikofaktoren				97,3		70,3	50,8
Ren [96]	74			78	57,6	37	
Lin [97]	109						
– Gruppe A (kein Rezidiv)				100	93,4	85,7	
– Gruppe B (Rezidiv)				78,1	57,7	57,7	

Tab. 3 Übersicht zu Studien zur neoadjuvanten Indikation der TACE vor Leberresektion des HCC

	Anzahl Pat.	Zytostatika	Embolisat	Jahres-Überlebensraten (%)			
				1	2	3	5
Sugo [45] Gruppe B (Stage III & IV)	146	Epirubicin + Zinostatin	Gelatine Sponge	75,1 68,2		46,3 40,5	30,9
Zhang [98]	120	Fluorouracil, Mito, Cispl, Doxo und Carboplastin	Gelatine Sponge				51 (mehr als 2-mal TACE) 35,5 (1-mal TACE)
Gerunda [99]	89	Epirubicin	Gelatine Sponge	85		57	
Fan [88]	65	5-Fluorouracil, Cisp, Mito	Gelfoam	80		65	56

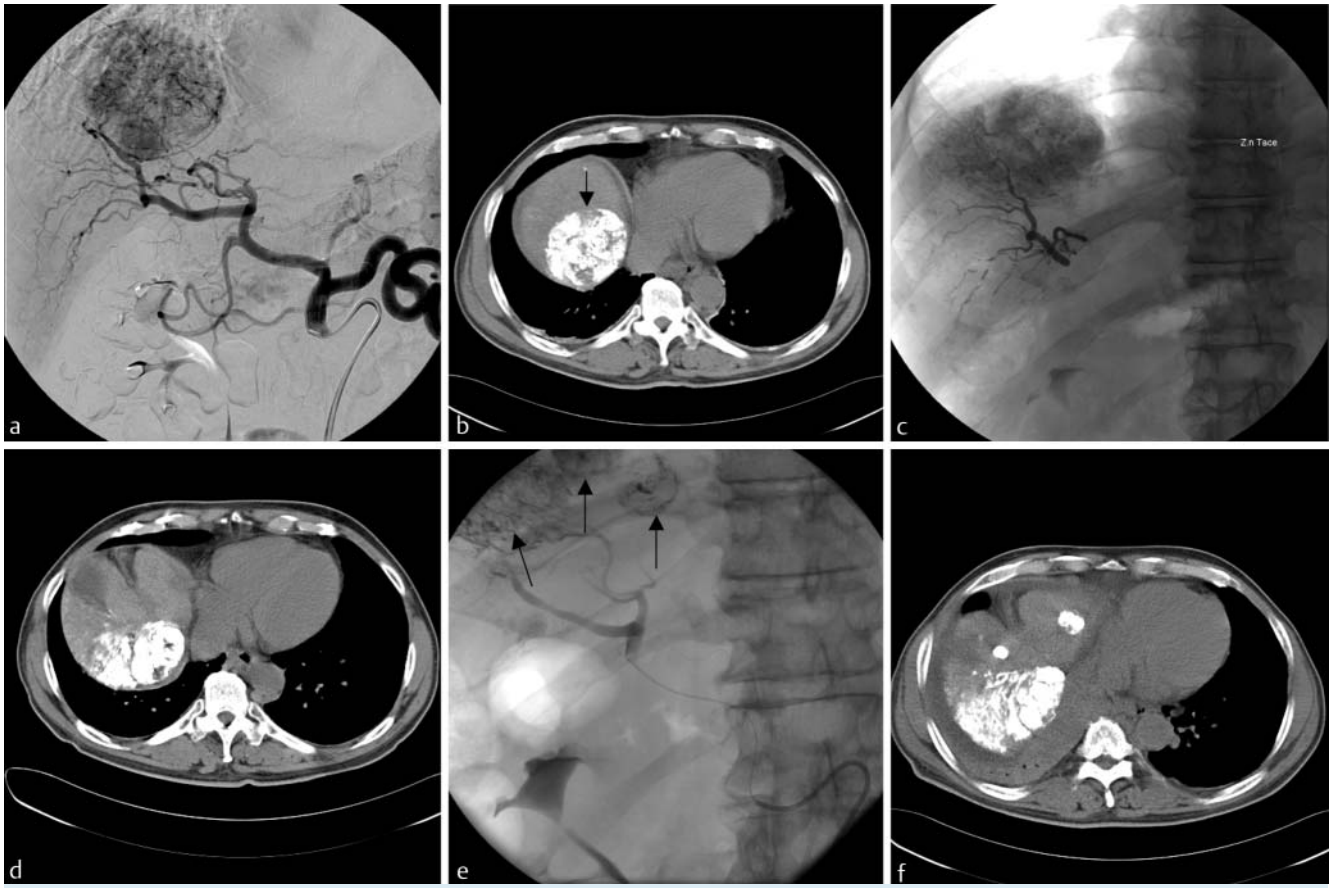

Abb. 3 Palliative Indikation zur TACE bei HCC. 63-jähriger Patient mit Child-B-Zirrhose und 7 cm großem hepatozellulären Karzinom in den Segmenten 7 und 8. **a** DSA während der ersten TACE-Sitzung. Es zeigt sich ein enkapsulierter Tumor mit starker arterieller Vaskularisation. **b** MSCT. 24 h nach der TACE zeigt sich sehr gute Lipiodolbelegung des Tumors mit 80 %er Anreicherung (Pfeil). **c** DSA am Ende der TACE. Dokumentation der Lipiodolanreicherung intratumoral im angrenzenden Leberparenchym. **d** In der nachfolgenden nativen MSCT wird das Tumorgewebe im Vergleich zu den Voraufnahmen an Volumen reduziert. **e** DSA nach 6 TACE-Therapien mit Entwicklung von De-novo-HCC-Herden in den Segmenten 8 und 4. Lipiodolanreicherung in allen Herden. **f** In der nachfolgenden nativen MSCT Lipiodolanreicherung in allen Herden, gering im Parenchym. Der Patient überlebte insgesamt 18 Monaten nach dem Beginn der TACE-Therapie.

Die Datenlage ist derzeit kontrovers für die Fragestellung, ob die TACE auch ein primär kurativ Therapieverfahren darstellt. Klinische Verläufe nach primärer TACE belegen dieses Potenzial. Vergleichende Studien fehlen jedoch.

Neoadjuvante Indikationsstellung der TACE vor Lebertransplantation

Die Möglichkeit des Downstagings vor Lebertransplantation wurde bereits 1997 von Majno et al. aufgezeigt [44]. Ähnliche positive Ergebnisse mit erfolgreicher Tumorverkleinerung vor Transplantation werden auch von anderen Autoren berichtet [45] (**Tab. 3**). Die Lebertransplantation stellt die einzige kurative Therapie des HCCs und der Leberzirrhose dar (**Abb. 4**). Bei bestimmten Selektionskriterien (einzelner Herd ≤ 5 cm oder 3 Herde ≤ 3 cm) [46] werden 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70 % und Rezidivraten niedriger als 20 % erreicht. Aufgrund der geringen Anzahl an Spenderorganen liegt die Wartezeit auf ein Organ in Europa und den USA zwischen 6 – 12 Monaten, und 30 – 40 % der Patienten sterben pro Jahr auf der Warteliste [47]. Die TACE ist die häufigste Therapieoption vor Lebertransplantation, um die Wartezeit auf die Transplantation zu überbrücken. Für die TACE vor Lebertransplantation liegt der Vorteil in der Induktion einer Tumorischämie, der 10 – 25-mal höheren intratumoralen chemotherapeutischen Konzentration, einer langen chemotherapeutischen Exposition und niedrigen systemischen Risiken [48]. Die lokale Tumorkontrollrate liegt zwischen 56 und 100 %.

Die Inklusionskriterien der TACE vor Lebertransplantation sind identisch mit denen der Lebertransplantation. Mazzaferro et al. [46] schlugen vor, dass die Lebertransplantation bei HCC nur bei einem einzelnen Herd ≤ 5 cm oder 3 Herde ≤ 3 cm (Mailand-Kriterien) durchgeführt werden soll.

Yao et al. [49] nahmen die Kriterien der University of California San Francisco (UCSF) als Einschlusskriterien für Lebertransplantation: Tumoren ≤ 6,5 cm oder weniger als 3 Herde mit dem größten Herd ≤ 4,5 cm und Tumordurchmesser ≤ 8 cm. Die Exklusionskriterien der TACE und Lebertransplantation sind identisch, wie das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen, Infektionen und kritischen Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, Aszites, Serum-Albumin < 28 g/l, Bilirubin > 3 mg/dL und Koagulopathie.

Richard et al. [50] beobachteten, dass das Risiko nach der Lebertransplantation, wie arterielle Komplikationen oder Thrombosen, mit der zuvor durchgeführten TACE-Behandlung nicht in Korrelation steht. Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, die nominell nicht die Mailand-Kriterien zur Lebertransplantation erfüllten, kann durch die TACE häufig eine signifikante

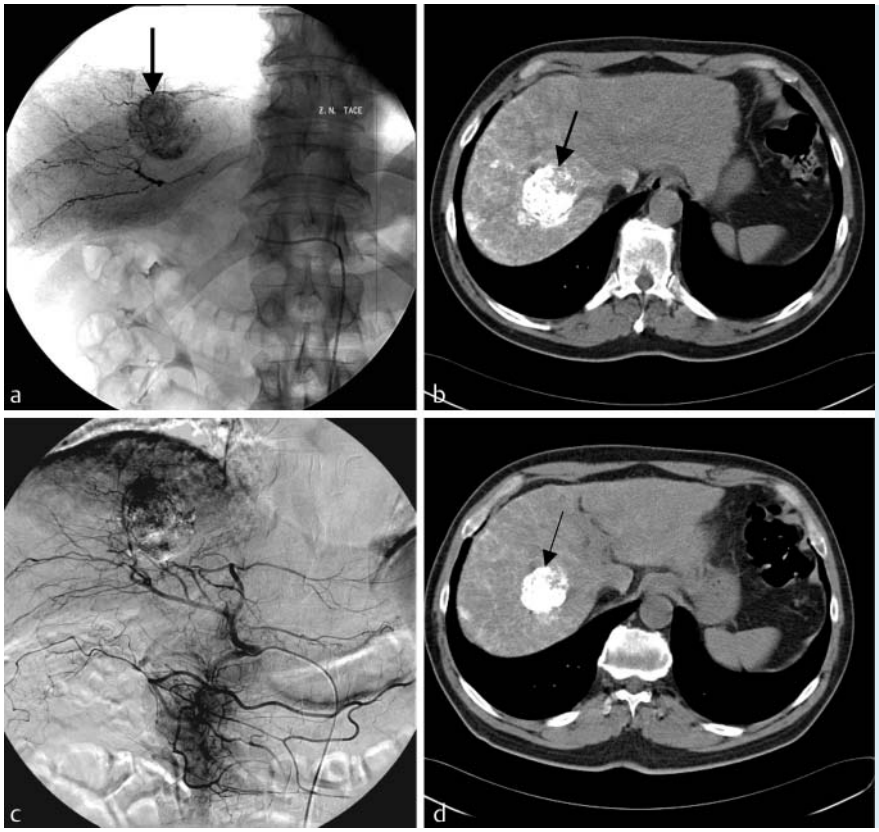

Abb. 4 Neoadjuvante Indikation zur TACE vor Lebertransplantation. **a** 57-jähriger Patient mit Child-A-Leberzirrhose und 5 cm großem HCC in den Segmenten 7 und 8. **b** CT am Ende der ersten TACE zeigt einen nodulären Tumor mit scharfer Begrenzung und hoher Embolisatbelegung (80%). **c** DSA nach 2 TACE-Sitzungen. **d** MSCT nach 2 TACE-Sitzungen Der Herd reduziert sich um 50% an Volumen mit hoher Embolisatbelegung. Ein regional ventrales, intratumorales Areal mit niedrigem Enhancement (Pfeil).

Reduktion der Tumorgröße erzielt werden. Die durchschnittliche Größenabnahme beträgt für diese Patienten ca. 50% des Maximaldurchmessers im Vergleich zum Ausgangsbefund. In einer Studie mit histopathologischer Evaluation nach TACE und LITT konnte bei 21 Patienten eine Nekrotisierung in 52,4% der Fälle gezeigt werden. Lediglich bei 5 Patienten konnten keine vitalen Tumorzellen mehr detektiert werden [51].

Bei Tumoren > 3 cm Durchmesser lag die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei neoadjuvanter TACE bei 80,3% der Patienten. Allerdings lag die Mortalitätsrate dieser Studie bei 18,1% innerhalb der ersten 3 Monate nach Lebertransplantation, sodass knapp 20% aller Patienten nicht in die weitere Begutachtung eingingen [52]. Andere Arbeitsgruppen berichten bei T3 – 4 Tumoren von rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensraten von 54 – 71% [45 – 47]. In der Studie von Herber et al. liegt die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier bei 82,5% [48]. Die Ergebnisse für Patienten mit erfüllten bzw. überschrittenen Mailand-Kriterien zur Lebertransplantation unterscheiden sich hierbei weder für die rezidivfreie 1- noch 3-Jahres-Überlebensrate signifikant voneinander (93,3% vs. 93%, 86,7% vs. 80,0%). Eine aktuelle evidenzbasierte Analyse weist jedoch darauf hin, dass es keine Vorteile der TACE vor Lebertransplantation gibt. Die TACE vor Lebertransplantation konnte keine Verbesserung der Überlebensraten erzielen im Vergleich zu Patienten mit Lebertransplantation ohne vorausgegangene TACE [53].

Neoadjuvante Indikationsstellung der TACE vor PEI

Das niedrige Ansprechen des HCCs auf die systemische Chemotherapie beeinflusst positiv die Entwicklung und Evaluation anderer therapeutischer Optionen wie TACE, PEI (**Tab. 4**), RFA, LITT, Mikrowellen-Ablation und Radiotherapie [54].

Die PEI wird zudem verbreitet als effektive Therapie der HCC eingesetzt, insbesondere bei kapsulärer Invasion. Die Wirksamkeit der Alkoholinjektion basiert auf einer zellulären Dehydration, eine Entwicklung von koagulativen Nekrosen und Gefäßthrombosen des Tumors.

Tanaka et al. [55] evaluierten als Erste die Vorteile einer TACE-PEI-Kombination in ihrer Studie. Bei Tumoren mit einem mittleren Durchmesser von 4,3 cm erzielten sie eine Überlebensrate von 100%. Bei der TACE ist aufgrund verbleibender aktiver Tumorzellen eine komplette Nekrose in der Regel nicht zu erreichen [56]. Bei alleinigem Einsatz der PEI verhindern intratumorale Septen und die Tumorblutversorgung allerdings die ausreichende Effektivität des Ethanols [57].

Die Einschlusskriterien der TACE-PEI-Kombination bei Becker et al. [58] waren: gesicherte HCC-Diagnose (histologisch oder hohes AFP > 250 ng/ml und positive CT-, MRT-, Ultraschall- oder Angiografiebefunde).

Die 1-Jahres-Überlebensraten für die Therapiekombination liegen in der Literatur zwischen 79 und 100%. So erzielten Bartolozzi et al. [59] 1995 eine 1-Jahres-Überlebenrate von 92% bei einem Tumordurchmesser von 4,84 cm. Koda et al. [57] erreichten 2001 bei Tumoren < 3 cm 100%. Bei einer aktuellen Studie von Lubienski et al. [9] betrugen die 6-, 12-, 24- und 36-Monats-Überlebensraten für die Kombination von TACE mit PEI 77%, 55%, 39% und 22%. Die mittlere Überlebenszeit betrug 19,4 ± 15,8 Monate.

Neoadjuvante Indikationsstellung der TACE mit RFA

Wird eine lokal thermische Ablation wie RFA und LITT mit der TACE kombiniert, verhindert der Gefäßverschluss die thermale Dispersion, die Nekroseareale werden vergrößert und die kom-

Tab. 4 Übersicht: Studien zur neoadjuvanten Indikation der TACE vor PEI

	Anzahl Patienten	Zytostatika	Embolisate	Ethanol-Dosis	Jahres-Überlebensraten (%)			
					1	2	3	5
Becker [58]	27	Mitomycin	Gelatine Sponge	1 – 10 ml	61,5	38,7		
Lubienski [9]	22	Epirubicin oder Carboplastin	Spherex	max. 40 ml	55	39	22	
Chen [100]	179			6 – 30 ml	80,5	58,6	29,6	
Huo [101]	108	Doxorubicin, Cisplatin, Mitomycin	Gelfoam	2 – 5 ml	100 (< 3 cm HCC) 100 (> 3 cm HCC)	73 64		
Li [102]	153				78	54	40	12
Kamada [103]	32	Cisplatin		2 – 10 ml				50 61 (einzelner Herd)
Li [104]	42				97,1	85,1	65,7	
Koda[57]	26	Epirubicin	Gelatine Sponge	1 – 12 ml	100		80,8	40,4
Dohmen [105]	120						59	32,1
Lencioni [106]	86	Epirubicin	Gelatine Sponge	2 – 40 ml	92	83	69	47
Tanaka[107]	83	Doxorubicin oder Epirubicin	Gelatine Sponge	Dosis (ins.): 7 – 2520 ml			68 100 (in Child-A-Fällen)	53 (14 % 7-J.-Überleben) 75 (Child-A-Fälle) 27 (7-J.-Überleben in Child-A-Fällen)

Tab. 5 Übersicht der Studien zur neoadjuvanten Indikation der TACE vor thermischer Ablation

	Ablationstechnik	Anzahl Pat.	Zytostatika	Embolisat	Jahres-Überlebensraten (%)			
					1	2	3	5
Veltri [63]	RF	46	Epirubicin	PVA (Contour) & Gelatine Sponge	89,7	67,1		
Yamakado [108]	RF	64			100	93		
Yamakado [65]	RF	64	Epirubicin	Gelatine Sponge	98			
Bloomston [109]	RF	13			100			
Zangos [71]	LITT	48	Mitomycin	PVA (Sperex)				
Pacella [70]	LITT		Doxorubicin	PVA (Contour)	92	68	40	

plette Tumornekrose verbessert [60] (**Tab. 5**). Durch die synergistischen Effekte der Ischämie und Gewebehypoxie nach TACE wird der thermale Effekt auf die Tumorzellen effektiv verbessert. Eine frühzeitige Detektion von Resttumorgewebe ist entscheidend für die weitere Therapieplanung. Möglicherweise bieten MRT und PET/CT Vorteile bei der Beurteilung des Ablationserfolgs [61].

Zwar ist es bekannt, dass die hohen Temperaturen der RFA die chemotherapeutischen Substanzen wie Doxorubicin und Mitomycin deaktivieren können [62], aber die Temperaturspitzen bei der RFA und LITT dauern nur maximal 3 – 5 Minuten an [63]. Die Nachteile der TACE–RFA/LITT-Kombination liegen in einer Verschlechterung der Ultraschallbildgebung (US) und damit der diagnostischen Beurteilbarkeit bezüglich des Online-Monitorings und der Follow-up-Diagnostik.

Eine perkutane Coil-Implantation vor RFA verbessert die Visualisation des HCC-Knotens [63]. Im CT-Verlauf wird die Bildqualität wegen der Lipiodolspeicherung eingeschränkt. Hansler et al. [64] berichteten, dass dieses Phänomen die Ursache sei für hohe lokale Rezidivraten. HCC-Tumoren ≤ 5 cm zeigen in 70 – 90 % ein komplettes Ansprechen (complete response) nach den einzelnen Behandlungen mit TACE/RFA-Kombination; Tumoren > 5 cm zeigen hohe lokale Rezidivraten [65]. Aktuell erlaubt der volumetrische Nekrose-/Tumor-Quotient (NTQ) die Dokumentation der lokalen Tumorfreiheit im Verlauf und kann somit als Grundlage zur weiteren Therapieplanung verwendet werden [66]. Porrett et al. [67] haben eine Patientengruppe mit lokoregionalem Verfahren (n = 31) und eine Gruppe ohne lokoregionales Verfahren (n = 33) evaluiert und fanden keinen signifikanten Unterschied bei den 6-Monats-, 1- und 3-Jahres-Überlebensraten in beiden Gruppen (84 % vs. 91 %). Nach 6 Monaten zeigten die Patienten aus der ersten Gruppe keine signifikanten rezidivfreien Überlebensraten vs. Patienten der zweiten Gruppe (71 % vs. 77 %). Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der mikrovaskulären Invasion (p = 0,26) und Tumorgrad. Die MRT unterschätzte die Anzahl der tatsächlichen Lebertumoren: 23 primäre Läsionen mit einem Durchmesser von 0,5 bis 1,5 cm konnten nicht mittels MRT entdeckt werden.

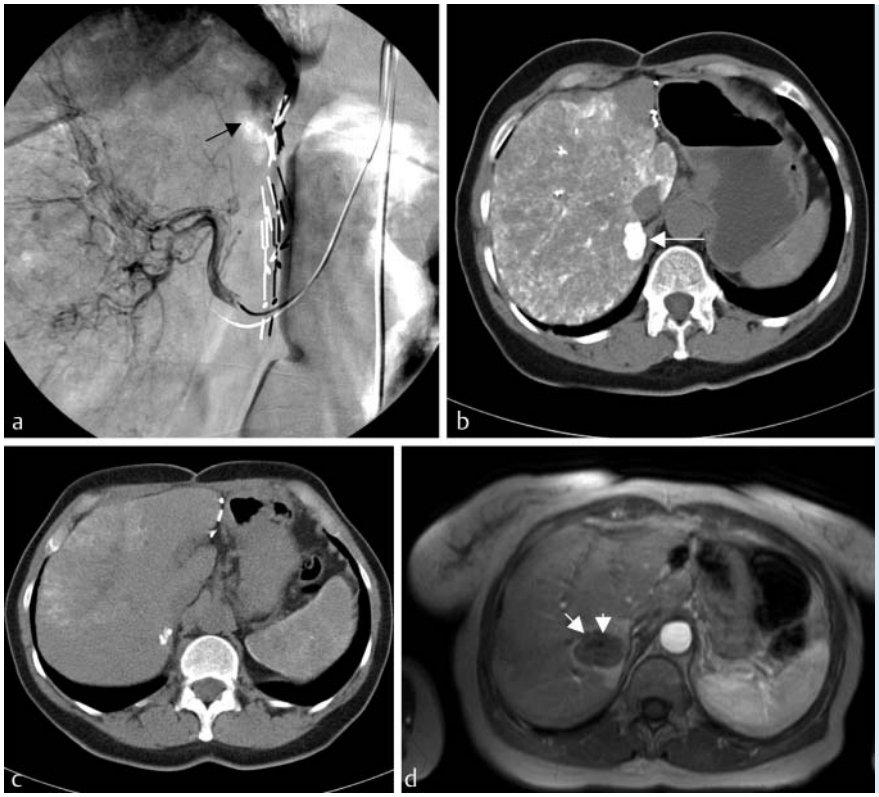

Abb. 5 Neoadjuvante Indikation der TACE nach Leberresektion und vor LITT. **a** 61-jähriger Patient mit Child-A-Zirrhose und 4 cm großem hepatozellulären Karzinom in Segment 6. HCC-Herd in der arteriellen Kontrastierungsphase. Der Tumor zeigt sich hypodens mit unscharfer Begrenzung (Pfeil). DSA und MSCT nach der ersten TACE-Behandlung. Am Ende der TACE gutes Enhancement des HCC-Herdes subkapsular dorsal der V. cava inferior gelegen. **b** MSCT nach der ersten TACE-Behandlung. Die Kontroll-CT dokumentiert eine hohe und homogene Lipiodolbelegung (Pfeil) im Tumor. Es zeigt sich auch ein multifokaler Uptake von Regeneratknoten bei zugrunde liegender Leberzirrhose. **c** MSCT nach 4 Monaten mit sehr gutem Tumoransprechen mit 70% Volumenreduktion und Rest-Lipiodolbelegung; keine De-novo-Herde abgrenzbar. Indikation zur thermischen Ablation mittels LITT, um ein lokales Rezidiv zu verhindern. **d** Transversale GRE T1-gewichtete MRT (TI = 874, TR/TE = 110/5, FA = 90) nach LITT. Die koagulative Nekrose des Tumors zeigt sich hypointens (weiße Pfeile) mit randständiger Hypervaskularisation. Patient über 3 Jahre ohne lokales Rezidiv oder De-novo-Herden.

Neoadjuvante Indikation der TACE mit laserinduzierter Thermotherapie (LITT)

Definitionsgemäß bedeutet das Verfahren der LITT, dass durch eingebrachte Laserenergie eine thermische Zerstörung von Tumoren resultiert. Die dabei auftretenden Gewebeveränderungen müssen „online" überwacht werden („Monitoring") [68]. Dabei wird der hypertherme Effekt um den koagulativen Effekt ergänzt (**Abb. 5**).

Abhängig von der Gewebestruktur führen Absorptions- und Wärmeleitungsprozesse zum erwünschten Effekt der Denaturierung der Proteine, d.h. zur Koagulation. Normale Zellen sind gegenüber der hypothermen Exposition weniger sensibel, maligne Zellen zeigen aufgrund ihres veränderten Stoffwechselstatus eine signifikant höhere Sensibilität mit ausgeprägter Hypoxie. Das Punktionsset für die LITT besteht aus einer Dreikant-Schliff-Punktionsnadel mit einem Führungsdraht, einem lichtundurchlässigen Schleusensystem mit seitlichem Zugang sowie einem speziellen, lichtdurchlässigen Hüllkatheter mit Einführungsmandrin. Der Hüllkatheter ist bis 400 °C thermostabil und am distalen Ende spitz verschlossen. Somit wird der direkte Kontakt zwischen Patient und Laserapplikator verhindert, was zu einer Reduktion von Komplikationen wie Blutungen und Infektionen führt. Beim konventionellen Applikatorsystem ist die effektive radiäre Wärmeausbreitung um den Applikator auf maximal 2 cm im Querschnitt limitiert. Bei Läsionen mit einem Durchmesser > 2 cm kann zudem alternativ zum multifokalen Zugang das gespülte Power-Lasersystem auch in Multiapplikatortechnik eingesetzt werden [69].

Die Vorteile der LITT sind die dreidimensionale MR-Thermometrie, bei der Informationen über das behandelte Areal nicht invasiv gewonnen werden, mit dem Resultat einer präzisen, komplett induzierten Nekrose.

Bei einer Studie von Pacella et al. [70] wurde für Patienten mit irresektablen Tumoren eine LITT/TACE-Kombination eingesetzt. Eine komplette Nekrose wurde in 97% der Tumoren erreicht. Bei 6% der erfolgreich behandelten Läsionen zeigten diese ein lokales Rezidiv. Die lokalen 1-, 2- und 5-Jahres-Rezidivraten waren 1,6%, 6% und 6%.

Zangos et al. [71] benutzten eine kombinierte TACE/LITT-Therapie für 48 Patienten. Die kumulativen Überlebensraten betrugen 36 Monate und die Rezidivraten im 6-Monatsverlauf 6,3%. Der perkutane Zugang und das ambulante Therapiemanagement unter Lokalanästhesie erwiesen sich als die wesentlichen Vorteile dieses minimalinvasiven Verfahrens. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Korrelation zwischen dem histologischen Aufbau des Tumors, der Laserenergie und den Zusammenhang zwischen der hepatischen Blutversorgung und dem Ausmaß der Nekrotisierung zu erklären.

Symptomatische Indikation zur TACE bei HCC

Die spontane Ruptur stellt die gefährlichste Komplikation des HCCs dar. Mehrere klinische Szenarien können als Notfallindikation beim HCC auftreten: die spontane Tumorruptur mit intraabdomineller Blutung, die therapierefraktäre Hämobilie und die therapierefraktären Kapsel- und Druckschmerzen. Die Hauptbeschwerden der Patienten mit spontaner Ruptur eines HCC sind plötzlich einsetzende Oberbauchschmerzen und zusätzlich Schocksymptome [72].

Die spontane Ruptur wird häufiger bei Patienten mit großen Tumoren bei niedrigem Hämoglobin, reduzierten Quick-Werten, hohem AFP und fortgeschrittener Tumorerkrankung beobachtet. Bei restabilisiertem hämodynamischem Status und rezidivierenden intrabdominellen Blutungen wird die TAE am

Abb. 6 Symptomatische Indikation zu TACE: Blutendes HCC. **a** MSCT in arterieller Phase dokumentiert inhomogene tumortragende Areale, die arterielle Hpyervaskularisation und das ventrale Hämatom. Eine 44-jährige Patientin mit Child-B-Zirrhose und großem infiltrativen HCC in den Segmenten 7 und 8 mit akuter abdomineller Symptomatik und intraperitonealer Blutung. **b** DSA der A. hepatica zeigt flächige Areale der Kontrastmittelanreicherung intratumoral und Austritt aus dem Parenchym des Tumors. **c** DSA nach Embolisation der hepatischen Arterien mit Contour-Partikeln mit keiner weiteren Extravaskularisation. **d** MSCT, venöse Phase post Embolisation, ohne Kontrastmittelaustritt mit Nekrotisierung des Tumors.

häufigsten eingesetzt [73] (**Abb. 6**). Die genaue Ursache der spontanen Ruptur bleibt unklar: es wird eine Ruptur hepatischer Venen aufgrund der Tumorthrombose [74] und Koagulopathie [75] diskutiert.

Liu et al. [73] analysierten prognostische Faktoren für die 30-Tage-Mortalität mittels einer Multivarianten-Analyse. Diese Faktoren sind Schock, Hämoglobin, Bilirubin und Morphologie des HCC vor der Ruptur und beeinflussen die 30-Tage-Mortalität signifikant. Die mittlere Überlebenzeit lag bei diesen Patienten bei 9,7 Monaten.

In einer anderen Studie wurde die TAE für 4 HCC-Patienten mit therapieresistenter Hämobilie wegen der Infiltration der Gallengänge behandelt. Bei allen Patienten konnte die Blutung gestillt werden, bei einem Patienten kam es zu rezidivierenden Hämobilien [74].

Eine signifikante Korrelation gab es zwischen Überleben und Bilirubin bei 32 Patienten nach erfolgreicher TAE. Bei einem Bilirubinwert ≤ 50 µmol/l wurde ein Überleben von bis zu 15 Wochen erreicht, bei höherem Bilirubin > 50 µmol/l ein Überleben von bis zu einer Woche [75].

Das Prinzip der Chemoembolisation ist in den letzten Jahren ergänzt worden durch das Verfahren der Radioembolisation. Dabei werden angiografisch radioaktiv markierte Mikrosphären (z. B. Yttrium-90-Mikrosphären) selektiv hepatisch in einer oder auch mehreren Sitzungen appliziert. Die radiogen induzierte Tumornekrose führt zu einer Denaturisierung des Tumors. Ausschlusskriterien sind dabei große arteriovenöse Shunts in der Leber [76].

Zusammenfassende Beurteilung

Nach klinischer, pathologischer und bildgebender Evaluation von Patienten mit HCC sollte die mögliche Indikation zur Durchführung einer TACE möglichst nach Diskussion in einem interdisziplinären Tumorboard sehr genau abgewogen werden. Am häufigsten stellt die TACE einen palliativen Therapieansatz dar; zusätzlich sind neoadjuvante Indikationen möglich, fraglich bleibt der potenziell kurative Therapieansatz. Für alle Fragestellungen ist jedoch die Durchführung weiterer prospektiver, randomisierter Studien und eine Standardisierung der Therapieprotokolle notwendig.

Literatur

1 *Poon RTP, Fan ST, Wong J.* Risk factors, prevention and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2000; 232: 10–24
2 *Bruix J, Castells A, Bosch J et al.* Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996; 111: 1018–1022
3 *Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC et al.* Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. JVIR 2002; 13: 211–221
4 *Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al.* Transection of the oesophagus for bleeding of oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646–649
5 *Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 1985; 56: 918–928
6 *The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators.* A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. Hepatology 1998; 28: 751–755
7 *Ueno K, Miyazono N, Inoue H et al.* Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors. Cancer 2000; 88: 1574–1581
8 *Charnsangavej C.* Chemoembolization of liver tumors. Semin Invest Radiol 1993; 10: 150–160
9 *Lubienski A, Bitsch RG, Schemmer P et al.* Langzeitergebnisse der interventionellen Therapie von großen, inoperablen hepatozellulären Karzinomen (HCC): signifikanter Überlebensvorteil von transarterieller Chemoembolisation (TACE) und perkutaner Ethanolinjektion (PEI) gegenüber der TACE-Monotherapie. Fortschr Röntgenstr 2004; 176: 1794–1802

10 *Zangos S, Gille T, Eichler K et al.* Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse. Radiologe 2001; 41: 906–914
11 *Lee K, Sung K, Lee D et al.* Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Anatomic and Hemodynamic Considerations in the Hepatic Artery and Portal Vein. RadioGraphics 2002; 22: 1077–1091
12 *Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF et al.* Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 26: 1156–1161
13 *Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H et al.* Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopatho logic findings. Semin Oncol 1997; 24: 61–70
14 *Nakao N, Uchida H, Kamino K et al.* Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17: 76
15 *Gerhards A, Mildenberger P, Herber S et al.* Möglicher Nutzen und Auswirkung einer Lipiodolmarkierung auf die Histologie beim hepatozellulären Karzinom. Fortschr Röntgenstr 2005; 177: 1380–1386
16 *Hong-Yan Cheng* ■■■, *Yi Shou* ■■■, *Xiang Wang* ■■■ *et al.* Adjustment of lipiodol dose according to tumor blood supply during transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma by multidetector helical CT. World J Gastroenterol 2004; 10: 2753–2755
17 *Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H et al.* 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
18 *Basile A, Rand T, Lomoschitz F et al.* Trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of bone Neoplasms. Cardiovasc Intervent Radiol 2004; 27: 495–502
19 *Llovet JM, Real MI, Montana X et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–1739
20 *Rand T, Loewe C, Schoder M et al.* Arterial Embolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Use of Microspheres, Lipiodol, and Cyanoacrylate. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28: 313–318
21 *Gunji T, Kawauchi N, Akahane M et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma less than 2 centimeters by transcatheter arterial chemoembolization with autologous blood clot. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 347–51
22 *Kwok P, Lam TW, Chan S et al.* A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000; 32: 955–64
23 *Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW et al.* DC Bead: In Vitro Characterization of a Drug-delivery Device for Transarterial Chemoembolization. JVIR 2006; 17: 335–342
24 *Solomon B, Soulen MC, Baum RA et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. JVIR 1999; 10: 793–798
25 *Konno T, Maeda H, Iwai K et al.* Effect of arterial administration of high-molecular-wight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19: 1053–1065
26 *Horiguchil Y, Itohl M, Takagawa H et al.* Chemotherapy and Pharmacology Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized A driamycin-lipiodol suspension. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31: 60–64
27 *Takayusa K, Shima Y, Muramatsu Y et al.* Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology 1987; 163: 345
28 *Nakamura N, Hashimoto T, Oi H et al.* Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 1989; 170: 783
29 *Pelletier G, Ducreux M, Gay F et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. J Hepatol 1998; 29: 129–134
30 *Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M et al.* Long-term Prognosis of Patients Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Cisplatin Lipiodol Suspension and Doxorubicin Hydrochloride Emulsion. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 847–854
31 *Cejna M.* Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom (HCC). J Gastroenterol Hepatol 2006; 5: 12–16
32 *Sakamoto I, Nobuya A, Nagaoki K et al.* Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. Radiographics 1998; 18: 605–619
33 *Leung D, Goin J, Sickles C et al.* Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 321–326
34 *Chung JW, Park JH, Han JK et al.* Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transarterial oily chemoembolization. Radiology 1996; 198: 33–40
35 *Patel NH, Hahn D, Rapp S et al.* Hepatic artery embolization: factors predisposing to postembolization pain and nausea. J Vasc Interv Radiol 2000; 11: 453–460
36 *Miyoshi S, Minami Y, Kawata S et al.* Changes in hepatic functional reserve after transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma. Assessment by maximal removal rate of indocyanine green. J Hepatol 1988; 6: 332–336
37 *Huang YH, Chen CH, Chang TT et al.* The role of transcatheter arterial embolization in patients with resectable hepatocellular carcinoma: a nation-wide, multi-center study. Liver Int 2004; 24: 419–24
38 *Huppert PE, Lauchart W, Duda SH et al.* Chemoembolisation des hepatozellulären Karzioms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? Fortschr Röntgenstr 2004; 176: 375–385
39 *Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A et al.* Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors. Eur J Radiol 2004; 51: 12–18
40 *Yuen MF, Chan AO, Wong BC et al.* Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1181–1185
41 *Grieco A, Marcoccia S, Miele L et al.* Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. Hepatogastroenterology 2003; 50: 207–212
42 *El Khaddari S, Gaudin JL, Abidi H et al.* Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of survival prognostic factors after the first session. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 728–734
43 *Ikeda K, Kumada H, Saitoh S et al.* Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 1991; 68: 2150–2154
44 *Majno PE, Adam R, Bismuth H et al.* Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Surg 1997; 226: 688–701
45 *Sugo H, Futagawa S, Beppu T et al.* Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. World J Surg 2003; 27: 1295–1299
46 *Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693–699
47 *Llovet JM, Mas X, Aponte JJ et al.* Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. Gut 2002; 50: 123–128
48 *Herber S, Schneider J, Brecher B et al.* TACE: Therapie des HCC vor Lebertransplantation – Erfahrungen. Fortschr Röntgenstr 2005; 177: 681–690
49 *Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001; 33: 1394–1403
50 *Richard III HM, Silberzweig JE, Mitty HA et al.* Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Radiology 2000; 214: 775
51 *Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti E et al.* Efficacy of transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma as found in pathology. Hepatogastroenterology 2005; 52: 329–332

52 *De Carlis L, Giacomoni A, Lauterio A et al.* Liver transplantation for hepatocellular cancer: should the current indication criteria be changed? Transpl Int 2003; 16: 115–122
53 *Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC et al.* Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-based Analysis. American Journal of Transplantation 2006; 6: 2644–2650
54 *Omata M, Tateishi R, Haruhiko Y et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. Gastroenterology 2004; 127: 159–166
55 *Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S et al.* Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. Radiology 1991; 179: 713–717
56 *Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau RA et al.* Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 331–347
57 *Koda M, Murawaki Y, Oyama K et al.* Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. Cancer 2001; 92: 1516–1524
58 *Becker G, Soezgen T, Olschewski M et al.* Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2005; 11: 6104–6109
59 *Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D et al.* Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. Radiology 1995; 197: 812–818
60 *Buscarini E, Savoia A, Brambilla G et al.* Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. Eur Radiol 2005; 15: 884–894
61 *Clasen S, Pereira PL.* Radiofrequenzablation von Lungentumoren. Fortschr Röntgenstr 2006; 178: 852–861
62 *Ahrar K, Newmann RA, Pang J et al.* Dr. Gary J. Becker Young Investigator Award: relative thermosensitivity of cytotoxic drugs used in transcatheter arterial chemoembolization. J Vascular Interv Radiol 2004; 15: 901–905
63 *Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A et al.* Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). Eur Radiol 2006; 16: 661–669
64 *Hansler J, Frieser M, Schaber S et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with a saline solution perfusion device: a pilot study. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 575–580
65 *Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S et al.* Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology. J Vasc Interv Radiol 2002; 13: 1225–1232
66 *Kühl H, Stattaus J, Kühl B et al.* Radiofrequenzablation von malignen Lebertumoren: Erlaubt ein volumetrischer Nekrose-/Tumor-Quotient eine Vorhersage zur lokalen Tumorkontrolle? Fortschr Röntgenstr 2006; 178: 1243–1249
67 *Porrett PM, Peterman H.* Lack of benefit of pretranspant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1070
68 *Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al.* Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). Radiology 2002; 225: 367–377
69 *Vogl TJ, Mack M, Straub R et al.* Thermische Ablation von Lebermetastasen: Aktueller Stand und Perspektiven. Radiologe 2001; 41: 49–55
70 *Pacella CM, Bizzarri G, Cecconi P et al.* Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolization. Radiology 2001; 219: 669–678
71 *Zangos S, Eichler K, Balzer JO et al.* Large-sized hepatocelullar carcinoma (HCC): Neoadjuvant treatment protocol with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) before percutaneous MR-guided laser induced thermotherapy (LITT). Eur Radiol 8.8.2006 [Epub ahead of print]
72 *Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T.* Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. Am J Gastroenterol 1991; 86: 67–71
73 *Liu CL, Fan ST, Lo CM et al.* Management of Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma: Single-Center Experience. J Clin Oncol 2001; 19: 3725–3732
74 *Ong GB, Taw JL.* Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. BMJ 1972; 4: 146–149
75 *Ngan H, Tso WK, Lai CL et al.* The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Clin Radiol 1998; 53: 338–41
76 *Kulik LM, Atassi B, Van Hosbeeck L et al.* Yttrium-90 Microspheres (TheraSphere®) Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Downstaging to Resection, RFA and Bridge to Transplantation. J Surg Oncol 2006; 94: 572–586
77 *Huang YH, Wu JC, Chen SC et al.* Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 129–135
78 *Liem MS, Poon RT, Lo CM et al.* Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. World J Gastroenterol 2005; 11: 4465–4471
79 *Chung YH.* A strategy for early detection of recurrent hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. Intervirology 2005; 48: 46–51
80 *Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al.* Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. Br J Cancer 2005; 92: 1862–1868
81 *Sumie S, Yamashita F, Ando E et al.* Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. Am J Roentgenol 2003; 181: 1327–1334
82 *Maeda S, Shibata J, Fujiyama S et al.* Long-term follow-up of hepatic arterial chemoembolization with cisplatin suspended in iodized oil for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2003; 50: 809–813
83 *Junji F, Hiroshi I, Mitsuo S et al.* Pilot Study of Transcatheter Arterial Chemoemblization with Degradable Starch Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Am J Clin Oncol 2003; 26: 159–164
84 *O'Suilleabhain CB, Poon RTB, Yong JL et al.* Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. British Journal of Surgery 2003; 90: 325–331
85 *Ebied OM, Federle MP, Carr BI et al.* Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2003; 97: 1042–1050
86 *Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A et al.* Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. J Vasc Interv Radiol 2002; 13: 995–999
87 *Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB et al.* Chemoembolization for primary liver cancer. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 37–41
88 *Fan J, Tang ZY, Yu YQ et al.* Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma. Dig Surg 1998; 15: 674–678
89 *Poyanli A, Rozanes I, Acunas B et al.* Palliative treatment of hepatocellular carcinoma by chemoembolization. Acta Radiol 2001; 42: 602–607
90 *Takayasu K, Arii S, Matsuo N et al.* Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 2000; 175: 699–704
91 *Liado L, Virgill J, Figueras J et al.* A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. Cancer 2000; 88: 50–57
92 *Savastano S, Miotto D, Casarrubea G et al.* 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
93 *Shah SR, Riordan SM, Karani J et al.* Tumor ablation and hepatic decompensation rates in multi-agent chemoembolization of hepatocellular carcinoma. QJM 1998; 91: 821–828
94 *Carr B.* Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. Hepatogastroenterol 2002; 49: 79–86
95 *Ren ZG, Lin ZY, Xia JL et al.* Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. World J Gastroenterol 2004; 10: 2791–2794

96 *Ren Z, Lin Z, Ye S.* Transcatheter arterial chemoembolization for postoperative residual tumor of hepatocellular carcinoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2001; 23: 332–334
97 *Lin Z, Ren Z, Xia J.* Appraisal of postoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrence. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2000; 22: 315–317
98 *Zhang Z, Liu Q, He J et al.* The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2000; 89: 2606–2612
99 *Gerunda GE, Neri D, Merenda R et al.* Role of transarterial chemoembolization before liver resection for hepatocellular carcinolma. Liver Transpl 2000; 6: 619–626
100 *Chen XM, Luo PF, Lin HH et al.* Long-term result of combination of transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. Ai Zheng 2004; 23: 829–832
101 *Huo TI, Huang YH, Wu JC et al.* Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. Ann Oncol 2003; 14: 1648–1653
102 *Li YH, Wang CS, Liao LY et al.* Long-term survival of Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma after combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection. J Formos Med Assoc 2003; 102: 141–146
103 *Kamada K, Kitamoto M, Aikata H et al.* Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma. Am J Surg 2002; 184: 284–290
104 *Li C, Shi Z, Hao Y.* Combined percutaneous ethanol injection through liver puncture and transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2001; 23: 490–492
105 *Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H et al.* Transcatheter arterial chemoembolization therapy combined with percutaneous ethanol injection for unresectable large hepatocellular carcinoma: an evaluation of the local therapeutic effect and survival rate. Hepatogastroentereology 2001; 48: 1409–1415
106 *Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M et al.* Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur Radiol 1998; 8: 439–444
107 *Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al.* The long-term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Cancer 1998; 82: 78–85
108 *Yamakado K, Nakatsuka A, Akeboshi M et al.* Combination therapy with radiofrequency ablation and transcatheter chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Short-term recurrences and survival. Oncol Rep 2004; 11: 105–109
109 *Bloomston M, Binitie O, Fraiji E et al.* Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. Am Surg 2002; 68: 827–831