

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lokoregionäre intraarterielle Chemotherapie der Leber über
radiologisch-interventionell implantierte Port-Katheter –
Vergleich der Katheterlage in der A. hepatica und in der
A. lienalis in Hinblick auf Therapieerfolg und Komplikationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Marlies Heitmeier

aus Mainz

Datum der Promotion: 26.02.2016

Für Sophie

Inhaltsverzeichnis

1 ABSTRACT	5
2 EINLEITUNG	8
2.1. Einführung: Maligne Lebertumore	8
2.2. Überblick über lokoregionäre Therapieoptionen	9
2.3. Anatomische Grundlagen	16
2.4. Entwicklung der Portimplantation zur lokoregionären Therapie	16
2.5. Port-assoziierte Komplikationen und deren Einfluss auf den Therapieverlauf.....	19
2.6. Fragestellung der Arbeit	20
3 MATERIAL UND METHODEN	21
3.1. Erhebung der Patientendaten.....	21
3.1.1. Charité Datenbanken und weitere Informationsquellen	21
3.1.2. Studiendesign.....	21
3.2. Port-Implantationstechnik	22
3.3. Untersuchte Parameter	33
3.3.1. Patientencharakteristika.....	33
3.3.2. Tumorentitäten	33
3.3.3. Follow-up	33
3.3.4. Katheterlage	33
3.3.5. Zusatztherapie zur intraarteriellen Chemotherapie.....	34
3.3.6. Radiologische Evaluation des Tumoransprechens nach RECIST	34
3.3.7. Überlebensraten	37
3.3.7.1. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors außerhalb der Leber	38
3.3.7.2. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber	38
3.3.7.3. Überlebenszeit nach Portimplantation.....	38
3.3.8. Portsystem: Definitionen und Komplikationen	39
3.3.8.1. Technischer Erfolg.....	39
3.3.8.2. Perioperative Minor und Major Komplikationen.....	39
3.3.8.3. Portoffenheit	39
3.3.8.4. Einteilung und Definition der Komplikationen	40
3.3.9. Erfassung, Auswertung und Darstellung der Ergebnisse	41
3.4. Literaturrecherche.....	42
3.5. Tabellarische Übersicht verschiedener Studien im Vergleich zu den eigenen Daten	42
4 ERGEBNISSE.....	43
4.1. Patientendaten.....	43
4.1.1. Patientencharakteristika.....	43
4.1.2. Tumorentitäten	43
4.1.3. Follow-up.....	44

4.1.4. Katheterlage	44
4.1.5. Chemotherapie	47
4.1.5.1. Intraarterielle Chemotherapie	47
4.1.5.2. Zusatztherapie vor und während der intraarteriellen Chemotherapie	48
4.1.6. Tumoransprechen nach RECIST	49
4.1.7. Überlebensraten	52
4.1.7.1. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber	53
4.1.7.2. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber	53
4.1.7.3. Überlebenszeit nach Portimplantation	54
4.2. Katheterdaten	57
4.2.1. Portimplantation – Technischer Erfolg	57
4.2.2. Perioperative Minor und Major Komplikationen	57
4.2.3. Portoffenheit	59
4.2.4. Komplikationen	59
4.2.4.1. Anteil aller Katheter mit Komplikationen	60
4.2.4.2. Komplikationen der Kathetergruppen	61
4.3. Tabellarische Übersicht verschiedener Studien im Vergleich zu den eigenen Daten	65
5 DISKUSSION	70
5.1. Eigene Hauptergebnisse im Literaturvergleich	70
5.1.1. Studiendesigns	70
5.1.2. Patientencharakteristika und Katheterlage	71
5.1.3. Chemotherapie	72
5.1.4. Tumoransprechen nach RECIST	73
5.1.5. Überlebensraten	76
5.1.6. Katheterdaten und Komplikationen	78
5.2. Limitationen der eigenen Studie	82
5.3. Schlussfolgerungen	82
5.4. Ausblick	83
6 VERZEICHNISSE	88
6.1. Abkürzungsverzeichnis	88
6.2. Abbildungsverzeichnis	89
6.3. Tabellenverzeichnis	89
6.4. Literaturverzeichnis	90
7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	96
8 LEBENSLAUF	97
9 DANKSAGUNG	98

1 Abstract

Deutsch

Einleitung: Die Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) über radiologisch-interventionell implantierte Portkatheter ist ein Verfahren zur Behandlung inoperabler maligner Lebertumore. Üblicherweise wird das Zytostatikum als lokoregionäre Chemotherapie der Leber über die A. hepatica appliziert. Jedoch kann es aufgrund der Anatomie oder durch Komplikationen vorkommen, dass der Abfluss über die A. lienalis führt. Die Folge wäre eine indirekte Chemotherapie der Leber über die Pfortader. Ergebnisse hierzu sind in der Literatur kaum beschrieben.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, zu untersuchen, welche Einflüsse die Applikation des Zytostatikums über die Milzarterie auf peri-und postoperative katheterassoziierte Komplikationen, Tumoransprechen und Gesamtüberleben hat. Die Ergebnisse wurden mit der Zytostatikaapplikation über die A.hepatica verglichen und in Kontext zu anderen Studien gesetzt.

Methodik: 164 Patienten mit malignen Neoplasien der Leber erhielten von 2005 bis 2010 in der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum, Charité Berlin, leberarterielle Ports zur Durchführung einer intraarteriellen Chemotherapie. Bei 164 Patienten wurden insgesamt 191 arterielle Portkatheter implantiert, davon lag bei 116 die Katheterspitze in der A. hepatica (Hepatica-Gruppe) und bei 48 primär oder sekundär in der A. lienalis (Lienalis-Gruppe).

Ergebnisse: Beim Tumoransprechen nach RECIST lag die Response Rate in der Hepatica-Gruppe nach 3, 6, 9 und 12 Monaten jeweils bei 15,2%, 16,5%, 12,7% und 8,9% und in der Lienalis-Gruppe bei jeweils 9,3%, 7,0%, 7,0% und 4,7%. Die Disease Control Rate lag in der Hepatica-Gruppe nach 3, 6, 9 und 12 Monaten bei jeweils 68,4%, 46,8%, 32,9% und 26,6% und in der Lienalis-Gruppe bei 51,2%, 39,5%, 23,3% und 18,6%. Die mediane Überlebensdauer nach Portimplantation betrug in der Hepatica-Gruppe 8,8 und in der Lienalis-Gruppe 9,1 Monate. Die Portimplantation verlief bei 95% erfolgreich. Die durchschnittliche Portoffenheit der Hepatica-Katheter betrug 233,4 (1-1512) und der Lienalis-Katheter 244,7 (1-1475) Tage. Die Komplikationsrate bei den Hepatica-Kathetern lag bei 61% und bei den Lienalis-

Kathetern bei 51%. Die häufigsten Komplikationen waren technische Katheter-assoziierte Komplikationen (Hepatica 32%, Lienalis 14%).

Schlussfolgerung: Im Vergleich der Hepatica- und Lienalis- Gruppe waren die Unterschiede im Tumoransprechen nach RECIST statistisch nicht signifikant, tendenziell zeigte sich jedoch ein besseres Tumoransprechen für die Hepatica-Gruppe. Die Überlebensraten zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant verschieden, das mediane Überleben nach Portimplantation lag jedoch in der Lienalis-Gruppe leicht über der Hepatica-Gruppe. Die Gesamtkomplikationsraten waren vergleichbar, jedoch zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der Komplikationen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Chemoapplikation über die A.lienalis eine vielversprechende Alternative zur A.hepatica sein kann, ohne signifikante Unterschiede im Hinblick auf Überleben oder Komplikationsraten, insbesondere wenn aufgrund von Komplikationen (Okklusion, Dislokation) oder aufgrund von anatomischen Varianten eine lokoregionäre Therapie über die A.hepatica nicht möglich ist.

Englisch

Introduction: Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) via percutaneously implantable port catheter systems is a treatment option for inoperable liver tumors. The cytostatic agent is administered via the hepatic artery as a regional chemotherapy of the liver. However, due to anatomic variants or complications, the chemotherapeutic agent may take the way via the splenic artery, leading to an indirect chemotherapy of the liver via the portal vein. Data on this approach are still sparse.

The aim of this retrospective study was to assess which influences the distribution of cytostatic agent via the splenic artery may have on peri-and postoperative portcatheter complications, tumor response rates and overall survival. The results were compared to the application of the cytostatic agent via the hepatic artery and put into context with current studies.

Methods: 164 patients with malignant neoplasms of the liver were treated from 2005 to 2010 at the Department of Radiology and Radiotherapy, Campus Virchow, Charité Berlin, and received intra-arterial hepatic port catheter systems for HAIC application. In

total 164 patients received 191 arterial catheters, 116 of them had a catheter tip located in the hepatic artery (Hepatic group) and 48 in the splenic artery (Splenic group).

Results: Tumor response rate according to RECIST in the Hepatic group was 15,2%, 16,5%, 12,7% and 8,9% after 3, 6, 9 and 12 months respectively and 9,3%, 7,0%, 7,0% and 4,7% in the Splenic group over the same period. The Disease Control Rate in the Hepatic group after 3, 6, 9 and 12 months was 68,4%, 46,8%, 32,9% and 26,6% and in the Splenic group 51,2%, 39,5%, 23,3% and 18,6%. Median survival after port implantation was 8,8 months in the Hepatic group and 9,1 months in the Splenic group. Implantation of port catheters was successful in 95%. Mean port patency of Hepatic catheters was 233,4 (1-1512) and of Splenic catheters 244,7 (1-1475) days. The complication rate was 61% for Hepatic catheters and 51% for Splenic catheters. Most frequent complications were technical device-related complications (Hepatic group 32%, Splenic group 14%).

Conclusion: Comparing the Hepatic and Splenic group, the differences in terms of tumor response were not statistically significant, yet showed a tendency for a better response in the Hepatic group. Survival rates did not show significant differences, although a slightly longer median survival after port implantation was observed in the Splenic group. Overall complication rates were comparable in both groups, but with a different distribution of complication entities.

The results of this paper show that the splenic artery may be a feasible alternative to the hepatic artery in administering HAIC without concerns regarding survival and complication rates, especially if complications (occlusion, dislocation) or anatomic variants prevent a locoregional therapy using the hepatic artery.

2 Einleitung

2.1. Einführung: Maligne Lebertumore

Maligne Tumore der Leber nehmen im Vergleich zu anderen Tumorentitäten in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung ein. Neben den primären Lebertumoren wie dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) und dem Cholangiokarzinom (CC) stellen vor allem Metastasen in der Leber ein häufiges Problem dar. 95% aller malignen Lebertumore sind Metastasen vor allem von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, Bronchial-Karzinomen und Mamma-Karzinomen (Renz-Polster 2004). Da die Leber aufgrund ihrer Gefäßführung als Rete mirabile, des hohen Blutflusses und der Filterfunktion das erste durchströmte Organ des Gastrointestinaltraktes darstellt, sind Metastasen von gastrointestinalen Tumoren die weitaus häufigsten. Dabei ist der Anteil isolierter Lebermetastasen von Tumoren mit portalvenösem Abfluss achtmal häufiger als bei Tumoren mit venösem Abfluss vom Vena-Cava-Typ (Lorenz 1999). Das kolorektale Karzinom ist mit über 70.000 Neuerkrankungen und ca. 30.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland der zweithäufigste maligne Tumor, wobei bei der Hälfte aller Patienten im Verlauf eine Metastasierung in die Leber stattfindet; bei 40% ist die Metastasierung auf die Leber beschränkt (Boese-Landgraf 2010). Kolorektale Lebermetastasen weisen eine Tumorverdopplungszeit von durchschnittlich 50-80 Tagen auf und haben somit ein doppelt so schnelles Wachstum wie kolorektale Lungenmetastasen und ein achtmal schnelleres Wachstum als die ursprünglichen Primärtumoren (Lorenz 1999). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit nicht-resektablen Tumoren beträgt zwischen 3 und 13 Monaten. Somit stellt die Behandlung der Lebermetastasen die entscheidende Einflussgröße auf das Überleben dar (Lorenz 1999, Wacker 1997). Die Tatsache, dass nur 15-20% für eine potentiell kurative primär chirurgische Resektion in Frage kommen, zeigt die Notwendigkeit für die Etablierung weiterer zytoreduktiver beziehungsweise palliativer Therapieoptionen, die die Tumormasse in der Leber reduzieren oder in palliativer Absicht deren Progredienz verhindern können (Boese-Landgraf 2010).

Bei Hepatozellulären Karzinomen beschränkt sich der Anteil der Patienten mit Zugang zu potentiell kurativen Therapien, wie Resektion oder Lebertransplantation, auf 25-30% (Boese-Landgraf 2010, Song 2013). Dies liegt zum einen daran, dass das HCC häufig in vorgeschädigter, zirrhotischer Leber entsteht und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft bereits fortgeschritten ist. Zum anderen treten häufig Rezidive in

vor- und unbehandeltem Leberparenchym auf – in bis zu 70% der Fälle innerhalb von 5 Jahren (EASL-EORTC 2012). Zudem neigen Hepatozelluläre Karzinome zur Invasion der Pfortader, was eine Kontraindikation zur Resektion darstellt (Hamada 2004). Patienten mit fortgeschrittenen irresektablen HCCs haben ohne Therapie eine mediane Überlebenszeit von 3 bis 7 Monaten (EASL-EORTC 2012). Irresektablen HCC-Patienten bleibt oft nur noch die Option einer lokoregionären Therapie wie beispielsweise Transarterieller Chemoembolisation (TACE) oder einer systemischen Chemotherapie mit dem oralen Multikinase Inhibitor Sorafenib (EASL-EORTC 2012, Terashima 2013). Letzteres zeigt im Gegensatz zu Placebogabe eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2-3 Monate, respektive von 7,9 auf 10,7 bzw. 4,2 auf 6,5 Monate (Cheng 2009, Llovet 2008; in EASL-EORTC 2012). Jedoch bleiben die Tumoransprechraten niedrig und Therapie-limitierende Nebenwirkungen sind häufig (Terashima 2013).

Bei Cholangiokarzinomen liegen die Überlebensraten ohne Therapie unter einem Jahr, median 3 Monaten (Tanaka 2002). Da spezifische Frühsymptome bei CCs oft fehlen, befinden sich rund 80% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem weit fortgeschrittenen nicht-resektablen Stadium, in dem sie nur noch einer palliativen Therapie zugänglich sind (Vogl 2008).

2.2. Überblick über lokoregionäre Therapieoptionen

Die Leber stellt häufig den einzigen Ort der Tumormanifestation dar, sei es in Form eines lebereigenen Tumors (HCC, CC) oder als Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt über die Pfortader nach erfolgreicher Kontrolle des Primärtumors. Daher bietet es sich an, diese selektiv zu behandeln.

Bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren gilt die chirurgische Resektion als Goldstandard (Gebauer 2012). Diese Option kommt allerdings nur bei einem geringen Anteil aller Patienten mit Lebertumoren in Frage, im Falle eines hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms etwa 25% (Gebauer 2012). Gründe für eine Irresektabilität sind beispielsweise chirurgische oder anatomische Einschränkungen, eine ungenügende Leberfunktion oder ein zu schlechter Gesundheitszustand des Patienten, der eine Vollnarkose unmöglich macht (Gebauer 2012). Daher haben sich neben der alleinigen chirurgischen Resektion im Kontext von neoadjuvanten oder palliativen Therapieansätzen verschiedene radio-onkologische

Verfahren zur lokoregionären Therapie der Leber entwickelt. Diese lokal-destruktiven Methoden haben das Ziel einer Zytoreduktion, wobei nach zwei verschiedenen Prinzipien verfahren werden kann. Zum einen existieren perkutane Verfahren, die von außen unterstützt durch Bildgebung wie Ultraschall, CT oder MRT angewandt werden. Hierzu gehören die Alkoholinjektion (PEI), Radiofrequenzablation (RFA), Laser (LITT), Irreversible Elektroporation (IRE) oder die Stereotaktische Radio-Therapie (SBRT). Zum anderen gibt es transarterielle Therapien, welche die verstärkte Vaskularisierung von Lebertumoren ausnutzen, um die Tumorzellen lokal zu inaktivieren (Gebauer 2012). Diese sind zu unterteilen in embolisierende Verfahren wie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), embolisierend-radioablativ wie die Radioembolisation (RE) oder Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), und chemotherapeutisch-zystostatische wie die Hepatische Arterielle Infusions (Chemo) therapie HAI(C) (Abb. 1).

Perkutane Therapien	Chemisch
	Alkoholinjektion (PEI)
	Essigsäureinjektion
	Thermisch
	Radiofrequenzablation (RFA)
	Mikrowellenablation (MWA)
	Laser (LITT)
	Kryoablation
	Hoch-fokussierter Ultraschall (HiFUS)
	Biomechanisch
	Irreversible Elektroporation (IRE)
	Radiogen
	Stereotaktische Radio-Therapie (SBRT)
	Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT)
Transarterielle Therapien	Transarterielle Embolisation (TAE)
	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
	Radioembolisation (RE, SIRT)
	Hepatic Arterial Infusion (Chemo)therapy (HAI(C))

Abb. 1: Lokoregionäre Therapieverfahren von Lebertumoren (modifiziert nach Gebauer 2012)

Die chemische Tumorablation, bei der Alkohol oder Essigsäure direkt in den Tumor injiziert wird, bewirkt durch die Toxizität dieser Substanzen eine Nekrose der Tumorzellen sowie der zuführenden Gefäße. Vorteil der Methode ist der geringe Kostenaufwand, der Nachteil ist die schlecht steuerbare Verteilung der Substanzen im Tumorgewebe mit unzureichender Ablation und hoher Rezidivrate, weshalb die PEI nur

noch selten angewandt und von den thermischen Ablationsverfahren verdrängt wurde (Gebauer 2012).

Die thermoablativen Verfahren basieren auf einer Gewebeerhitzung bzw. –Abkühlung des Tumors, was zu einer Tumorzelldestruktion mit Koagulationsnekrose führt. Die am weitesten verbreitete thermoablativ Methode ist die Radiofrequenzablation (RFA). Hierbei wird in einem Wechselstromfeld durch Friktion eine Gewebserwärmung von 60°C-95°C erreicht. Die maximale Größe des Ablationsareals beträgt 5-7cm, wobei analog zur chirurgischen Tumorentfernung auch hier ein Randsaum von 0,5-1 cm mitbehandelt werden muss, um Lokalrezidive zu verhindern. In der Regel wird die RFA bei inoperablen HCCs oder Kolorektalen Lebermetastasen angewandt, wenn höchstens 5 Läsionen mit einer maximalen Größe von 5 cm vorliegen. Eine Kontraindikation zur Durchführung der RFA ist eine Tumorlage mit zu großer Nähe zum Leberhilus, da hier das Risiko eines thermischen Schadens der Gallengänge besteht. Die am häufigsten aufgetretenen Komplikationen der RFA sind Blutungen, Leberabszesse, Darmverletzungen, Pneumothorax, Gallengangsstenose und Tumorzellverschleppung (Gebauer 2012). Bei der LITT wird die Gewebserwärmung nicht durch Elektroden, sondern durch Laser erreicht, bei der die Absorption der Photonen in unterschiedlichen Gewebeschichten zur thermischen Ablation führt (Gebauer 2012). Die Kryoablation hingegen induziert eine Tumorzelldestruktion durch Abkühlung des Gewebes auf -20° bis -40°. Ein Vorteil des Verfahrens ist die relativ schmerzarme Ablation, die sich insbesondere für schmerzempfindliche, kapselnahe Tumorlokalisationen anbietet. Ein Nachteil ist der geringe Ablationsdurchmesser von nur 1,5-2,5cm (Gebauer 2012).

Das biologische Ablationsverfahren der IRE zerstört mittels kurzen Stromstößen die Lipidmembran und Integrität der Tumorzellen. Der maximal mögliche Durchmesser des Ablationsareals ist auf 4 cm begrenzt. Der Hauptnachteil ist, dass die Intervention nur in Vollnarkose bei Muskelrelaxation erfolgen kann, um Muskelkrämpfe zu verhindern. Hierdurch ist das Verfahren logistisch schwierig, kostenintensiv und bei vielen Patienten mit Kontraindikationen zur Vollnarkose nicht durchführbar (Gebauer 2012).

Zu den radiogenen Ablationsverfahren zählt die Stereotaktische Radio-Therapie (SBRT). Diese erzielt als hypofraktionierte Hochdosis-Strahlentherapie sehr hohe Zieldosen im Tumorgewebe bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden strahlensensiblen Leberparenchyms (Gebauer 2012). Eine andere Methode der

radiogenen Ablation ist die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie in Afterloadingtechnik (CT-HDRBT). Dabei wird der Tumor unter CT-Kontrolle punktiert, ein Afterloading-Katheter angeschlossen und anschließend in Afterloadingtechnik durch einen ^{192}Ir -Festkörperstrahler bestrahlt. Nach der einmaligen Bestrahlung wird der Katheter wieder entfernt. Vorteil dieser Technik ist der rasche Dosisabfall jenseits der Läsion, der auch eine gefäß- und hilusnahe Bestrahlung ermöglicht. Zudem ist auch eine Behandlung größerer Tumoren über 7 cm möglich. Allerdings führt der logistische Aufwand einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Strahlentherapie und interventioneller Radiologie dazu, dass dieses Verfahren nur an wenigen Zentren angeboten werden kann (Gebauer 2012).

Bei den Transarteriellen Therapien wird zwischen embolisierenden und chemisch-toxischen Verfahren unterschieden. Beide Methoden machen sich die duale Blutversorgung der Leber zunutze, bei dem die Hepatozyten über die Pfortader, die Lebertumore hingegen über die A. hepatica versorgt werden. Bei den embolisierenden Therapien wie der Transarteriellen Embolisation (TAE) werden kleine Partikel in die Leberarterie eingebracht. Diese können zusätzlich mit einem Chemotherapeutikum wie Doxorubicin, Oxaliplatin oder Irinotecan gemischt werden, mit dem Ziel, durch Verschluss der zuführenden Gefäße eine Tumorschämie zu erreichen und gleichzeitig eine lokale Chemotherapie im Sinne einer Transarteriellen (Chemo)embolisation (TA(C)E) durchzuführen (Gebauer 2012). Die TACE ist derzeit als palliativer Therapieansatz insbesondere für HCCs weit verbreitet (Sinn 2013). Jedoch ist sie bei Patienten kontraindiziert, die ein HCC mit Portalveneninvasion, ausgeprägtem diffusen Tumorbefall der Leber oder eine stark eingeschränkte Leberfunktion zeigen (Hamada 2004, Oh 2013). Auch ist die TACE bei hypovaskularisierten Tumoren nicht sehr effektiv (Arai 1992). All diese Faktoren finden sich jedoch häufig bei Patienten mit HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Bei der Radioembolisation (RE), auch Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) genannt, werden die Partikel, die mit dem Radioisotop (meist der beta-Strahler ^{90}Y) fest verbunden sind, in die Leberarterie eingebracht und reichern sich aufgrund der verstärkten Perfusion vor allem in den Tumorzellen an (Gebauer 2012). Das Ziel der Therapie ist die lokale Destruktion des Tumors durch Bestrahlung bei geringer Gesamtstrahlenbelastung für den Organismus (Vogl 2011). Indiziert ist die RE vor allem bei disseminiertem Leberbefall, wenn eine lokale chirurgische oder ablativ Therapie

nicht mehr möglich und/oder eine systemische Chemotherapie nicht mehr wirksam ist (Gebauer 2012).

Beim Vorliegen von nicht-resektablen Lebertumoren steht somit eine große Anzahl an lokoregionären Therapieoptionen zur Verfügung. Die Anwendbarkeit und Akzeptanz der genannten Interventionen ist jedoch beschränkt, da die Studienlage bezüglich dem Direktvergleich und Kombination verschiedener Therapieansätze untereinander unzureichend ist und es an allgemein gültigen Therapierichtlinien mangelt (Boese-Landgraf 2010). Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte sich unter anderem an der Verteilung der Tumorkläsionen orientieren. Beim Vorliegen weniger und kleiner Lebermetastasen an günstiger Lokalisation ist die Thermoablation und davon die Radiofrequenzablation (RFA) die bevorzugte Therapie. Im Fall von irresektablen, disseminierten Lebermetastasen sind hingegen transarterielle Verfahren am besten geeignet, da sie in der Lage sind, die ganze Leber zu behandeln (Abb. 2). Neben Embolisationsverfahren wie die RE etabliert sich zunehmend auch die Hepatische (Intra)arterielle Infusions (Chemo)therapie (HAI(C)).

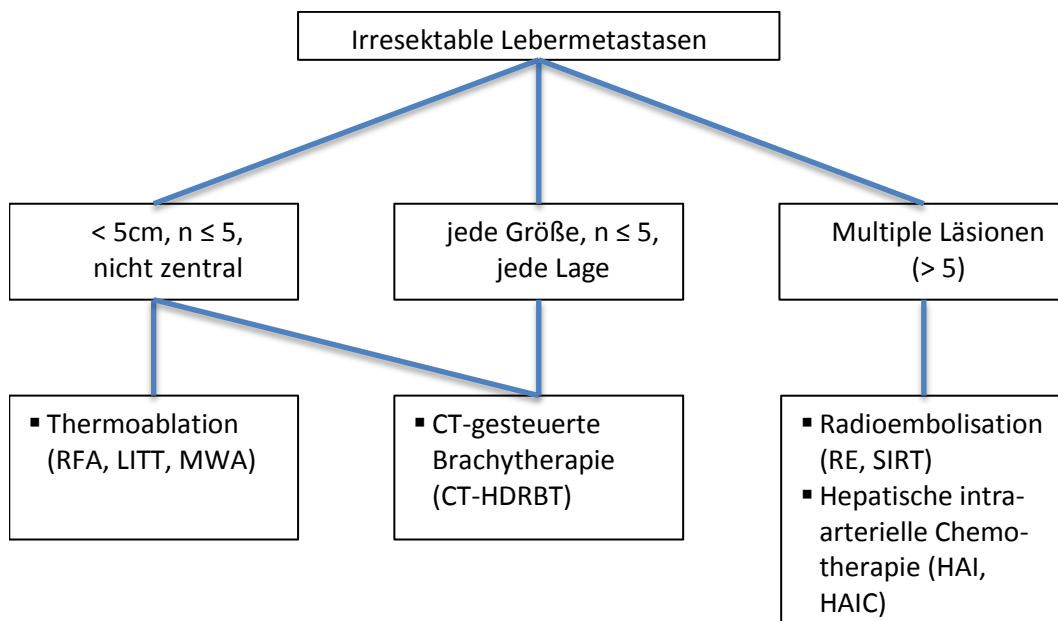


Abb. 2: Lokoregionäre Therapieverfahren bei irresektablen Lebermetastasen – Indikationsstellung (modifiziert nach Gebauer 2012)

Viele lokoregionäre Ansätze wie TACE, PEI und RFA sind nur für relativ kleine und lokale Tumormanifestationen geeignet (Jang 2004). Bei größeren und weiter disseminierten Läsionen zeigen sie nur geringen Erfolg und positiven Einfluss auf den

Krankheitsverlauf (Lai 2003). Die Nähe des Tumors zu vaskulären Strukturen schränkt die Benutzung zusätzlich ein (Nishikawa 2012).

Bei diffusem Befall der Leber ist daher eine Therapie indiziert, die die gesamte Leber erreicht. Aus der Beobachtung heraus, dass viele Lebertumoren nur schlecht auf eine systemische Chemotherapie ansprechen, entstand der Ansatz, das Ansprechen durch eine regionale arterielle Chemotherapie (Hepatische intraarterielle Chemotherapie = Hepatic arterial infusion chemotherapy = HAIC) zu verbessern. Hierbei wird das Zytostatikum in hoher Wirkkonzentration bei der ersten Passage durch die Leber schon im Gewebe angereichert. Der nicht aufgenommene Anteil verlässt im venösen Abfluss die Tumorregion und gelangt in stark verminderter Konzentration in den systemischen Kreislauf (Schüll 2002). Dadurch wird eine höhere lokale Pharmakonkonzentration in Leber – und Tumorgewebe erreicht bei gleichzeitig geringerer Dosis und Nebenwirkungen im systemischen Kreislauf (Ganeshan 2007, Park 2007).

Durch die lokoregionäre intraarterielle Chemotherapie lassen sich im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie signifikant höhere intrahepatische Konzentrationen verschiedener Zytostatika realisieren bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Lebergewebes, verringerter systemischer Toxizität und höheren Remissionsraten. (Sameshima 2007, Schüll 2002, Vogl 2008, Wacker 1997). Dieses Prinzip der regionalen Chemotherapie via der A. hepatica wurde in den USA erstmals vor rund fünfzig Jahren zur Behandlung von Lebermetastasen angewandt (in Lee 1983) und wird nun nach vielen Modifikationen auch seit mehr als zehn Jahren an der Charité durchgeführt. Im Gegensatz zu den bekannten Ansätzen der HAIC wird hier keine chirurgische, sondern eine perkutane radiologisch-interventionelle Implantation der Portsysteme durchgeführt (Hildebrandt 2007). Diese Art der lokalen Therapie bietet sich bei malignen Lebertumoren vor allem deshalb an, da diese im Gegensatz zu gesundem Lebergewebe weniger aus der Pfortader, sondern – durch Neovaskularisationen bedingt – zu bis zu 80% aus der Leberarterie versorgt werden. Der Umstand der größtenteils separaten Versorgung von Lebermetastasen und gesundem Leberparenchym wurde bereits 1923 von Segall beschrieben (Lorenz 1999). Eine systemische Chemotherapie über die Pfortader würde theoretisch das Tumorgewebe nur schlecht erreichen. Jedoch muss eingeschränkt werden, dass im peripheren Lebergewebe häufiger arterioportale Shunts bestehen können, die vor allem bei Okklusionen der zuführenden Arterien die Versorgung auf die Pfortader umleiten. Die Vaskularisierung der einzelnen Anteile von

Lebermetastasen scheinen je nach Tumorart und individuellem Patient variabel zu sein. (Lorenz 1999). Im Fall von Hepatozellulären Karzinomen gibt es Hinweise, dass einige HCC-Subtypen überwiegend über die Pfortader versorgt werden, was eine lokoregionäre Applikation des Chemotherapeutikums über die Pfortader nötig machen könnte (Akimaru 1994).

Der Vergleich der Therapieerfolge von lokaler (intraarterieller = i.a.) zu systemischer (intravenöser = i.v.) Chemotherapie zeigt nach intraarterieller Chemotherapie höhere Tumoransprechraten (31-50% entgegen 8-20%) bei niedrigerer Inzidenz von systemischer Toxizität (Sameshima 2007). Viele ältere Studien, die i.a. und i.v. Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen verglichen, beobachteten zwar signifikant höhere Ansprechraten der Lebertumoren unter HAI, jedoch konnte kein Vorteil in der Langzeit-Überlebensprognose gezeigt werden (Lorenz 1999, Hildebrandt 2002). Der Hauptgrund für die Tatsache, dass sich der Vorteil der i.a. gegenüber der i.v. Therapie in älteren Studien nicht in der Langzeitprognose niederschlägt, ist die zumeist hohe Rate an technischen Komplikationen der früheren chirurgisch implantierten leberarteriellen Ports, die oft zur Diskontinuation der Therapie führte (Jakob 1996). Dropout Raten von bis zu 39% führten zu einem fehlendem Benefit der lokoregionären Therapie (Kerr 2003), wobei der theoretische Vorteil der intraarteriellen Therapie nicht ausgeschöpft werden konnte (Lorenz 1999). Der fehlende Überlebensvorteil beruht vermutlich auch auf zu kleinen Studienpopulationen, nicht angemessenen Kontrollgruppen und folgenden Fehlinterpretationen der Datenlage (Hildebrandt 2007). In der Tat fanden andere Studien, wie die von Puls et al 2000 heraus, dass die regionale intraarterielle Chemotherapie eine höhere mediane Überlebenszeit als die systemische Chemotherapie von 16 im Gegensatz zu 12,2 Monaten zeigt (Puls 2000). Auch in einer neueren Studie von Kemeny 2006 mit Patienten mit inoperablen kolorektalen Lebermetastasen hatten die Patienten im i.a. Versuchsarm sowohl eine höhere Response Rate als die Patienten im i.v. Versuchsarm (47% vs 24%), als auch längere mediane Überlebensraten (24,3 vs 20,0 Monate) (Kemeny 2006). Nanashima et al 2013 beobachteten höhere Ansprechraten, Überlebenszeiten und niedrigere Kosten für HAIC im Vergleich zu i.v. Chemotherapie (Nanashima 2013).

Bei korrekt platzierten intraarteriellen Ports treten zudem weniger Nebenwirkungen auf als bei einer systemischen Chemotherapie, was gerade im palliativen Setting mit begrenzter Lebensdauer wichtig ist. Sowohl Lorenz et al 1999, als auch Kemeny et al

2006 berichten von einer höheren Lebensqualität bei Patienten die HAIC erhalten haben im Gegensatz zu Patienten mit systemischer Chemotherapie (Kemeny 2006, Lorenz 1999).

2.3. Anatomische Grundlagen

Die arterielle Versorgung der Leber zeigt eine Vielfalt an anatomischen Varianten. In der Regel teilt sich der Truncus coeliacus in die A. hepatica communis, die A. lienalis (splenica) und die A. gastrica sinistra (sog. Tripod Halleri). Die A. hepatica communis teilt sich weiter in die A. gastroduodenalis und die A. hepatica propria auf. Letztere versorgt dann wiederum die A. hepatica dextra und sinistra. Diese regelhafte Anatomie der Leberarterien wird jedoch nur in 43-55% der Patienten beobachtet (Ganeshan 2007). Eine aberrante A. hepatica propria, die einen anderen Ursprung als den aus der A. hepatica communis hat, wird bei 40% aller Sektionen gefunden (Ganeshan 2007). Das bedeutet, dass rund die Hälfte der Patienten eine andere arterielle Versorgung der Leber und damit auch des Tumorgewebes aufweist. Tatsächlich liegt diese Zahl noch höher, wenn man bedenkt, dass viele Lebertumor-Patienten zusätzlich veränderte anatomische Konfigurationen aufgrund von großer Tumorlast oder lokalen Vorbehandlungen wie Leberteilresektion oder lokal ablativen Therapien aufweisen (Denecke 2005, Ganeshan 2007, Lehmkuhl 2007).

Bezogen auf die Applikation von intraarterieller Chemotherapie scheint die von der Norm abweichende Leberversorgung mit erhöhtem Risiko für Komplikationen nach erfolgter Katheterimplantation zu korrelieren. In dem Zusammenhang beschrieben sind vor allem Katheterdysfunktion, Malperfusion der Leber mit mangelnder Verteilung von Zytostatika im Lebergewebe und folglich schlechterem Tumoransprechen, sowie Chemoperfusion extrahepatischer Organe mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (Civelek 1993). Um diese Komplikationen zu minimieren und einen maximalen Therapieerfolg sicherstellen zu können, ist eine gute präimplantative Planung unter Einbeziehung der anatomischen Gegebenheiten unabdingbar.

2.4. Entwicklung der Portimplantation zur lokoregionären Therapie

Bereits ab 1962 wurde die repetitive leberarterielle Infusionstherapie erfolgreich von Clarkson et al über einen transbrachialen oder transfemorale Zugang durchgeführt (Lorenz 1999). Hierbei wurde der Katheter offen chirurgisch in die A. hepatica implantiert, an deren Wand fixiert und nach Abschluss einer Dauerinfusion nach etwa

50 Tagen wieder entfernt. Zwar waren die medianen Überlebenszeiten von 6-16 Monaten für die damalige Zeit vielversprechend, jedoch traten bei bis zu 88% der Patienten technische Komplikationen wie Katheterdislokationen, -brüche, -verschlüsse und bei 39% Thrombosen der A. hepatica auf. Zudem stellten lokale Zytostatika-bedingte Nebenwirkungen wie chemische Hepatitis (bei 52- 98% der Patienten), Gastritis (84%) und Ulcus ventriculi oder duodeni ein immenses Problem dar, das vielfach zum Therapieabbruch führte. Ein weiterer Nachteil bestand darin, dass die Therapie nur stationär durchgeführt werden konnte (Lorenz 1999).

Ende der siebziger Jahre wurde durch den Einsatz von implantierbaren, portablen Pumpensystemen eine ambulante Therapie möglich und durch die kontinuierliche Infusion von FUDR (Floxuridine) die Überlebenszeiten auf 12-18 Monate gesteigert (Lorenz 1999). In den Anfängen der Dauerkatheterimplantation blieben die technischen Komplikationsraten jedoch weiterhin sehr hoch und die Operation selbst risikoreich. So wurde eine Letalität von bis zu 18% bei der Katheterimplantation beschrieben (Lorenz 1999).

Lange war für die Implantation der Portsysteme eine offene chirurgische oder laparoskopische Intervention unter Vollnarkose notwendig. Die Spitze des Katheters wurde hierbei über die legierte A. gastroduodenalis eingebracht. Im Zuge der Freilegung der A. gastroduodenalis erfolgte eine großräumige, gewebeschädigende Schnittführung (Herrmann 2000). Der Eingriff war mit einem postoperativ erhöhtem Schmerzmittelverbrauch und einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden (Ganeshan 2007). Die chirurgische Implantationstechnik war wenig flexibel bei anatomischen Arterienvarianten, da für den chirurgischen Ansatz immer die A. gastroduodenalis verwendet wurde (Campbell 1993, Ricke 2004). Aufgrund der häufig auftretenden Varianten in der Gefäßversorgung der Leber waren viele Patienten nicht für eine chirurgische Portimplantation geeignet.

Als Alternative hierzu hat sich seit Mitte der neunziger Jahre die unter Lokalanästhesie durchgeführte radiologisch-interventionelle Implantation über die A. subclavia oder die A. femoralis in die A. hepatica propria oder communis (kurz als A.hepatica zusammengefasst) durchgesetzt (Germer 1996, Herrmann 2000, Tanaka 2003, Wacker 1997). Im Gegensatz zu der chirurgischen ist die radiologisch-interventionelle Prozedur schneller, weniger aufwendig, ohne Vollnarkose möglich und kann ambulant

durchgeführt werden (Herrmann 2000, Grosso 2000). Die radiologisch-interventionelle Technik ist außerdem gut geeignet bei vorbehandelten Patienten mit operationsbedingten anatomischen Varianten (Hildebrandt 2007).

Zudem hat die perkutane interventionelle Katheterimplantation im Gegensatz zur chirurgischen Implantation eine vernachlässigbar geringe OP-Letalität sowie seltener und weniger schwerwiegende Katheter-assoziierte Komplikationen (Ricke 2004). So treten bei chirurgischen Ports höhere Komplikationsraten wie Katheterokklusionen oder Dislokationen bei bis zu 44% der Patienten auf, die bei radiologischen Ports nur bei 2-13% beobachtet wurden. Thrombosen der A. hepatica treten bei chirurgischen Ports in bis zu 40% der Fälle auf, bei den radiologischen Ports hingegen nur bei maximal 15%. Katheterokklusionen wurde bei beiden gleich häufig bei bis zu 22% beschrieben. Infektionen treten bei den chirurgischen Ports in bis zu 8% der Fälle auf und bei den radiologischen in bis zu 4% (Herrmann 2000). Radiologische Portsysteme haben darüber hinaus eine durchschnittlich längere Offenheitsdauer als Chirurgische (19 vs 14 Monate) (Hildebrandt 2007).

Im Falle einer Dysfunktion ist bei einem chirurgisch implantierten und fixierten Port eine Revision kompliziert oder gar unmöglich und immer mit einer erneuten chirurgischen Intervention mit Freilegung des Leberhilus verbunden (Ganeshan 2007, Waggerhauser 1999). Eventuell auftretende Komplikationen können somit behandlungslimitierend werden (Hildebrandt 2007). Bei der radiologisch-interventionellen Methode gestalten sich etwaige korrigierende Eingriffe bei Katheterdysfunktion oder -dislokation einfacher. Der minimal-invasive Zugangsweg zur Reposition oder zum Austausch des Systems benötigt im Gegensatz zu chirurgisch implantierten Systemen keine erneute Operation, sondern kann in den meisten Fällen radiologisch erfolgen und zeigt ein deutlich geringeres Gewebetrauma (Herrmann 2000, Herrmann 2001, Wacker 1997, Waggerhauser 1999). Komplizierende Gefäßverletzungen treten bei dieser Methode in viel geringerem Maße auf (Grosso 2000, Herrmann 2000).

Damit hat sich heute das radiologisch-interventionelle Verfahren gegen das offene Chirurgische durchgesetzt und im klinischen Alltag etabliert. Die Methode ist schneller, weniger invasiv und sowohl bei der Portimplantation als auch im Verlauf mit weniger schwerwiegenden Komplikationen assoziiert.

2.5. Port-assoziierte Komplikationen und deren Einfluss auf den Therapieverlauf

Trotz verbesserter Verfahren spielen insbesondere technische Komplikationen mit Verlust der Portfunktion nach wie vor eine große Rolle, da sie oft zum Therapieabbruch führen. Besonders im Fokus steht hier der alternative Distributionsweg des Zytostatikums über die A. lienalis und folglich indirekt über die V. portae in die Leber anstatt wie regelhaft über die A.hepatica. Das Vorliegen schwieriger anatomischer Varianten der Aa. hepaticae und deren Seitenäste kann den Implanteur zwingen, die Katheterspitze vorsätzlich primär in die A. lienalis einzubringen (Tanaka 2003). Darüberhinaus kann es sekundär zu einer Dislokation der Katheterspitze aus der A. hepatica communis in die A. lienalis kommen. Ein funktioneller Zytostatikumabfluss über die A. lienalis kann auftreten, wenn eine Thrombose, Stenose oder Dissektion den Blutfluss aus der Katheterspitze anstatt in die A. hepatica communis in die A. lienalis leitet.

Die Möglichkeit, das Chemotherapeutikum über die Pfortader der Leber zuzuführen, wurde schon von Lee et al 1983 genannt, weiterführende Ergebnisse blieben jedoch aus (Lee 1983). In der Literatur seit den 1990er Jahren wird dieser Weg dann überwiegend als korrektionsbedürftige Komplikation angesehen. Dies zieht entweder einen kompletten Therapieabbruch oder eine Neuanlage eines Katheters nach sich, was immer eine wiederholte Belastung und Risiko für den Patienten darstellt. Dies scheint jedoch nicht unbedingt nötig zu sein, stattdessen kann die Chemotherapie wahrscheinlich ebenso über die A. lienalis ausgeführt werden wie über die A. hepatica (Hildebrandt 2002).

Daher stellt sich die Frage, ob ein Abfluss des Zytostatikums über den Umweg der Milz via der A. lienalis über die Pfortader – splenoportal – eine Kontraindikation zur Fortführung der Chemotherapie darstellt (Denecke 2005, Hildebrandt 2002, Jakob 1996, Ricke 2004). Kann der Port weiterhin über diesen modifizierten Weg benutzbar bleiben und sind die Therapieerfolge mit denen der A. hepatica vergleichbar?

2.6. Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die eigenen Ergebnisse aus der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde und der Medizinischen Klinik für Hämatologie und Onkologie am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin, bezüglich des peri- und postoperativen katheterassozierten outcome zu analysieren und in Kontext zu anderen Studien zu setzen. Im Mittelpunkt steht hierbei die Frage, ob und welche Einflüsse die Distribution des Zytostatikums über die Milzarterie auf Portkomplikationen, Tumoransprechen und Gesamtüberleben hat.

Die überwiegende Zahl der Studien, die über HAIC vorhanden sind, berichten entweder über rein technische Aspekte, einzelne Komplikationen oder Patientenüberlebensraten. Somit wird nur jeweils ein Teilaspekt der HAIC anhand unterschiedlicher, meist kleiner Patientenkollektive beleuchtet. In dieser Arbeit soll auf alle drei Teilaspekte eingegangen werden, insbesondere im Vergleich des Zytostatikaabflusses über die A.hepatica und über die A.lienalis:

1. Ansprechen der Lebertumore auf die HAIC
2. Überlebensraten der mittels HAIC behandelten Patienten
3. Komplikationen im Rahmen der HAIC bei radiologisch-interventionell implantierten Portsystemen

3 Material und Methoden

3.1. Erhebung der Patientendaten

In die retrospektive Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die von Februar 2005 bis März 2010 in der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, mit einem primären oder sekundären Lebertumor einen leberarteriellen Port zur Durchführung einer intraarteriellen Chemotherapie erhalten haben. Die Implantation des leberarteriellen Portsystems definierte das Einschlussdatum des Patienten in der Studie. Die Nachverfolgung endete am 01.07.2011. Eine Zustimmung der Ethikkommission der Charité liegt vor.

3.1.1. Charité Datenbanken und weitere Informationsquellen

Alle Patienten wurden retrospektiv ab dem Zeitpunkt der computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Planungsuntersuchung zur Portimplantation nachverfolgt sowie deren Daten in Bezug auf Vorbehandlungen ergänzt. Dies geschah anhand der Krankenakten mithilfe der Charité Datenbanken MedVision (MedVision AG, Unna, Deutschland), SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) und Akten in Papierform. Aus den Datenbanken nicht zu erhebende Parameter wurden durch Anschreiben an Hausärzte- und Homecare Ärzte mithilfe eines Fragebogens soweit möglich vervollständigt.

Der Fragebogen beinhaltete folgende Punkte:

1. Datum des letzten Patientenkontaktes
2. Falls Patient verstorben, Angabe des Sterbedatums
3. Angabe der Todesursache

Die Auswertung der radiologischen Bildgebung vor und nach der Portimplantation erfolgte mittels der Programme Centricity RIS-i 4.1 und Centricity RIS-i 4.2 Plus (GE General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA). Für die Literaturrecherche wurde die Datenbank pubmed verwendet.

3.1.2. Studiendesign

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, nicht verblindete Studie. Die Patienten, die eine intraarterielle Chemotherapie erhalten sollten, wurden interdisziplinär onkologisch und radiologisch beraten. Die zu erfüllenden Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer histologisch gesicherten, leberdominanten

malignen Tumorerkrankung, wobei die Patienten zu diesem Zeitpunkt weder einer systemischen Therapie (z.B. intravenöse Chemotherapie), noch einer anderen lokalen Therapie (z.B. Leberteileresektion, thermische oder radiogene Ablation) zugänglich waren. Ausschlusskriterien waren eine so große extrahepatische Tumorlast, dass es sich bei der Leber nicht mehr um das hauptsächlich prognoselimitierende Organ handelte, schwerwiegende Leberfunktionseinschränkungen, komplette Pfortaderthrombose und eine nicht-korrigierbare Koagulopathie.

3.2. Port-Implantationstechnik

1. Präimplantative Bildgebung: Die arterielle Gefäßversorgung der Leber weist zahlreiche Varianten auf, die bei der Katheterimplantation berücksichtigt werden müssen. Dazu wurde vor der Portimplantation eine CT-Angiographie mit Kontrastmittel (KM) zur Planung der Intervention angefertigt.

2. Implantationstag Gefäßdarstellung: Nach steriler Hautdesinfektion wurde unter Lokalanästhesie (30ml Xylocain) zumeist die rechte A. femoralis communis punktiert (mit 18G Nadel (Cook Europe ApS, Bjaeverskov, Dänemark)). Der femorale Zugang wurde gegenüber der A. subclavia oder der A. brachialis bevorzugt, da der Katheter bis zum Truncus coeliacus einen relativ geraden und wenig bewegungsabhängigen Verlauf nimmt und zudem das Risiko von zerebralen Infarkten umgangen wird (Kuroiwa 2001). Ohne Einlage einer Schleuse wurde in Seldinger Technik ein Angiographiekatheter (=Führungskatheter) zur selektiven Gefäßdarstellung eingeführt (Abb. 3). Die Anatomie wurde mittels einer Aortographie (4F-Omni-Flush- Katheter (AngioDynamics, Queensbury, NY, USA)) sowie einer selektiven Coeliacographie (4F-Cobra-Katheter (von Terumo, Japan) oder 4F-Sidewinder-I Katheter (Cordis, Rhoden, Niederlande oder Miami, USA) und einer indirekten Mesentericoportographie dargestellt (Abb. 4-6).



Abb. 3: Transfemoral eingebrachter Führungskatheter



Abb. 4: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Bauchaorta mittels 4F-Omni-Flush-Katheter.

1=Aorta abdominalis, 2=Truncus coeliacus, 3=A.hepatica communis mit A.hepatica dextra und sinistra, 4=A.lienalis, 5=A.renalis dextra, 6=A.renalis sinistra

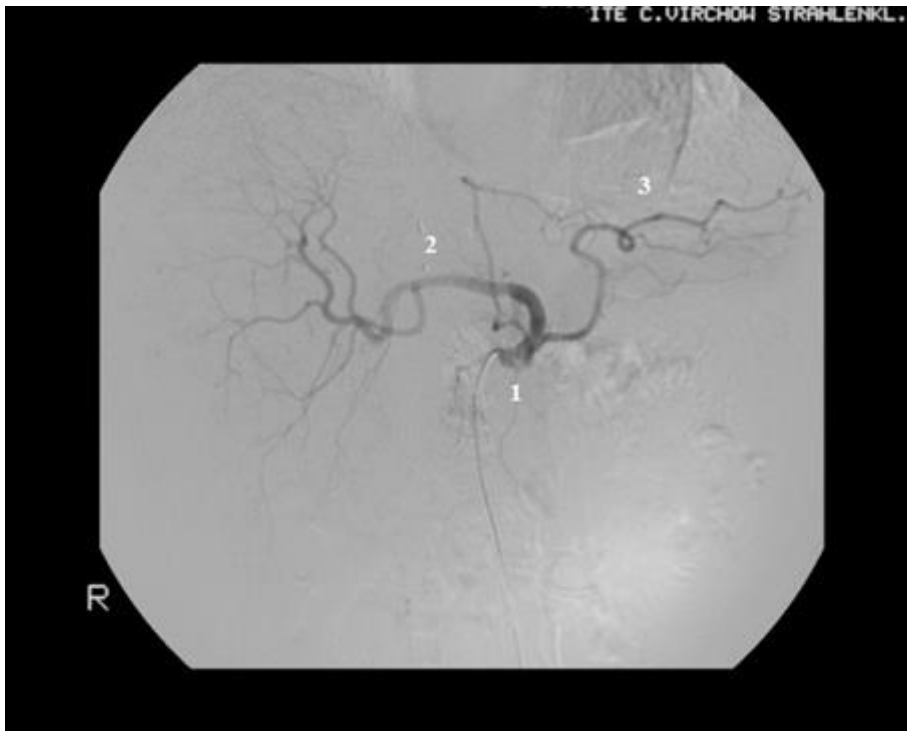


Abb. 5: DSA Selektive Angiographie Truncus coeliacus mit 4F-Cobra-Katheter
 1=Truncus coeliacus, 2=A.hepatica communis, 3=A.lienalis



Abb. 6: DSA A. hepatica communis mit 4F-Cobra-Katheter
 1=A.hepatica, 2=Katheter

3. Coiling: Es wurde eine Katheterspitzenposition in der A. hepatica communis angestrebt, um eine gleichmäßige Perfusion von rechter und linker Leberarterie durch

das leberarterielle Portsystem zu gewährleisten. Dabei ist es unerlässlich, dass von der A. hepatica communis abgehende, nicht-hepatische Arterien verschlossen werden, um eine Fehlperfusion des Zytostatikums in andere Organe zu vermeiden. In der Regel mussten somit die A. gastroduodenalis und/oder die A. gastrica dextra mittels Embolisations-Coils verschlossen werden (Abb. 7). Über den 4F-Cobra Katheter oder einen koaxialen 3F-Mikrokatheter (Mikroferret; Cook, Bjaeverskov, Dänemark) erfolgte die Coilembolisation mit 0,035“ oder 0,018“ Coils (Cook, Bjaeverskov, Denmark).

Bei Patienten mit weiteren akzessorischen oder aberranten hepatischen Arterien wurden diese selektiv Coil-embolisiert. Über intrahepatische Kollateralen bildete sich so eine einzige funktionelle Leberarterie, über die das Zytostatikum mittels des Katheters appliziert werden konnte.



Abb. 7: Z.n. Coiling der A. gastroduodenalis, Darstellung über 4F-Sidewinder-2-Katheter

1=A.hepatica communis, 2= Katheter, 3=Coils in der A.gastroduodenalis

4. Implantation des Katheters: Der Angiographiekatheter wurde mithilfe eines Führungsdrahtes (Terumo, Japan) in die distale A. hepatica communis beziehungsweise in die A. lienalis vorgeschoben. Als finale Katheter dienten überwiegend ein 4F-Cobra-II-Katheter, ein 4F-Cobra-I-Katheter, ein 4F-Sidewinder-I-Katheter oder ein 4F-Sidewinder-II-Katheter mit Endloch (alle von Cordis, Rhoden,

Niederlande), die mit dem Portsystem konnektiert wurden (Abb. 8-10). Im Falle der Katheterisierung der Milz-Arterie ist die Katheterspitze möglichst weit distal in diese zu platzieren, um arterielle Gefäßabgänge aus der A. lienalis zum Pankreas und Magen zu umgehen. Anschließend wurde der Katheter lediglich in das jeweilige Gefäß platziert und nicht an der Katheterspitze fixiert. Das Kontrastmittel beziehungsweise Zytostatikum erreicht die Arterie über das Endloch.



Abb. 8: Katheter: 4F-Cobra-II-Katheter (C2), 4F-Sidewinder-I-Katheter (SIM1), 4F-Sidewinder-II-Katheter (SIM2)



Abb. 9: Portbestandteile

1=Konnektor zwischen Reservoir und Katheter, 2=Implantationshilfsmittel, 3=Luer-Lock-Konnektor zum Spülen des Katheters vor Implantation, 4=Einmal-Portnadel, 5=Portreservoir, 6=Portkatheter



Abb. 10: Spülen des Portreservoirs mit der Portnadel

In der nachfolgenden DSA wurde die korrekte Position des Katheters durch eine homogene Kontrastierung der Leber kontrolliert. Alle Coil-embolisierten Arterien sollten vollständig verschlossen sein und keine Restperfusion mehr aufweisen.

5. Präparation der Porttasche am Oberschenkel: Distal der Punktionsstelle am Oberschenkel wurde nach Lokalanästhesie ein circa 3 cm langer Hautschnitt gesetzt

und eine subkutane Tasche präpariert, in der das Portreservoir platziert wurde (Abb. 11).

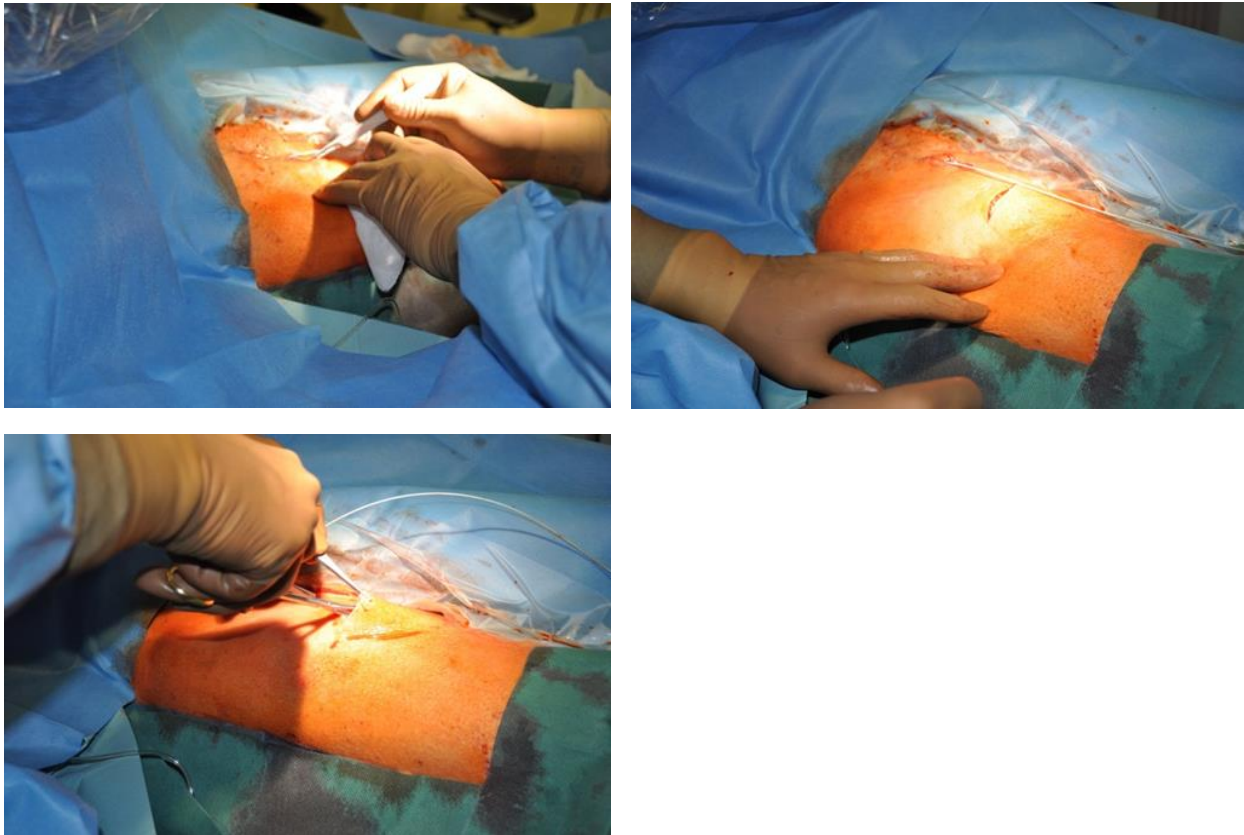


Abb. 11: Präparation der Porttasche

6. Konnektion des Katheters mit dem Portreservoir: Nach der endgültigen Einlage des Katheters mit Katheterspitze in der A. hepatica communis oder A. lienalis wurde das distale, extrakorporale Ende des Katheters abgeschnitten (Abb. 12). Mit Hilfe eines Konnektors (Titanadapter, Titacath; Innovent, Hürth, Deutschland oder CODMAN, Intraspinal Catheter Connector REF 60-2950, Raynham, MA, USA) wurde der abgeschnittene Angiographie-Katheter mit dem Silikonkatheter des Portsystems verbunden. Diese Konnektion wurde zusätzlich mit nicht resorbierbaren Nähten fixiert. Durch einen subkutanen Tunnel wurde dieser Silikonkatheter zum Portreservoir vorgeführt und mit diesem konnektiert (Abb. 13).



Abb. 12: Kürzung des Katheters



Abb. 13: Konnektion von Silikonkatheter und Portreservoir

7. Wundverschluss: Anschließend wurden die Punktionsstelle und der Hautschnitt für das Portreservoir mit Hautnähten verschlossen. Nach angiographischer Port-Kontrolle wurde das System mit 1.000 IE Heparin in 10 ml Kochsalz gespült, mit einem sterilen Verband versorgt und die Portnadel für die geplante Therapie belassen.

8. Angiographische Kontrolle: Vor dem Beginn der HAIC, sowie vor jedem neuen Zyklus wurde die Lage, die Konnektion und die Durchgängigkeit des Systems mittels DSA-Angiographie überprüft (Abb. 14-18).



Abb. 14: Normalbefund nach Katheterimplantation in die A.hepatica

1=A. hepatica communis, 2=Katheter, 3=Coils in der A.gastroduodenalis



Abb. 15: Normalbefund nach Katheterimplantation in die A.lienalis

1=Katheter, 2=A. lienalis, 3=Milz



Abb. 16: Coeliacographie Sidewinder-I-Katheter. Z.n. erweiterter Rechtsresektion bei Cholangiokarzinom

1=Leber mit OP-Clips, 2=A. hepatica communis, 3=Truncus coeliacus, 4=Katheter, 5=A. lienalis, 6=Milz

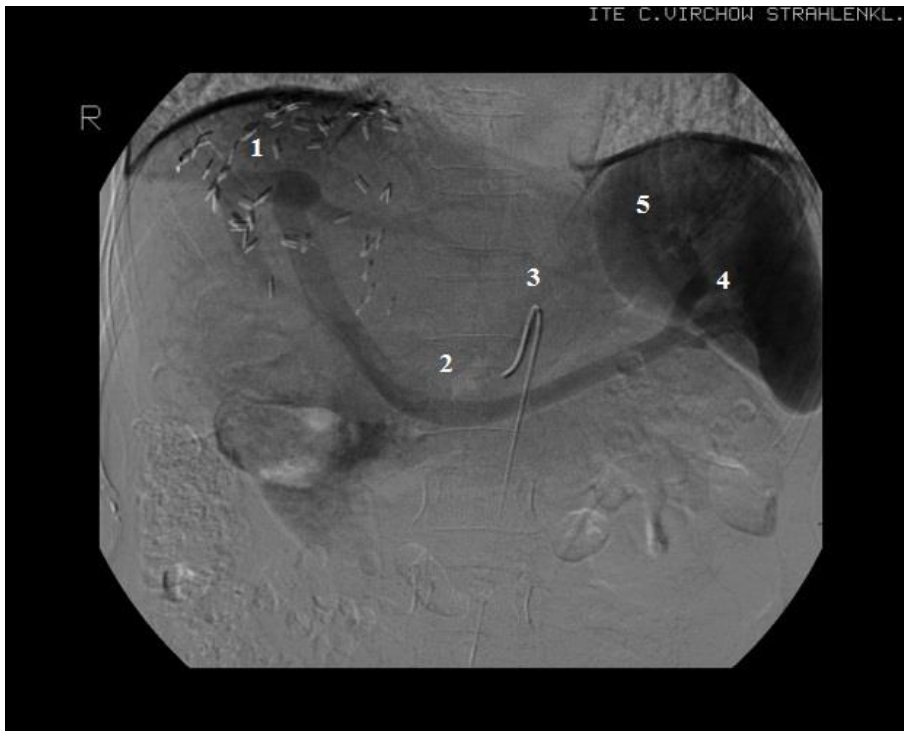


Abb. 17: Indirekte Portographie

1=Leber mit OP-Clips, 2=Pfortader, 3=Katheter, 4=Milzhilus, 5=Milz



Abb. 18: Normalbefund Portreservoir mit einliegender Portnadel

3.3. Untersuchte Parameter

3.3.1. Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter bei der Portimplantation wurde ermittelt aus dem Datum des Geburtstages und dem Datum der ersten Portimplantation. Falls bei einem Patienten mehrere Katheter implantiert wurden, so wurde stets der Zeitpunkt der ersten Implantation als intraarterieller Therapiebeginn betrachtet und als Grundlage für die Berechnung herangezogen.

3.3.2. Tumorentitäten

Aufgrund der großen Vielfalt an Diagnosen, die Anlass zur Anlage eines leberarteriellen Ports waren, wird eine tabellarische Übersicht der Primärtumoren (lebereigene Tumoren sowie Ausgangstumoren der Lebermetastasen) sortiert nach Häufigkeiten und Oberkategorien gegeben. Wegen der Häufigkeit einiger Entitäten wie die lebereigenen Tumoren und die gastrointestinalen Tumoren wurden diese übersichtshalber in eigene Kategorien gruppiert, während alle Primärtumoren, die nicht in diese beiden Kategorien fielen unter „Andere Primärtumoren“ eingeordnet wurden.

3.3.3. Follow-up

Die durchschnittliche follow-up-Zeit wurde berechnet vom Zeitpunkt der Portimplantation bis entweder zum Tod des Patienten oder bis zum letzten Patientenkontakt mit der Klinik.

3.3.4. Katheterlage

Mögliche Lagen der Katheterspitzen wurden wie folgt definiert:

1. „**Hepatica-Katheter**“: Katheterspitze lag in der A. hepatica (propria/communis), die Patienten erhielten die Zytostatikatherapie ausschließlich über die A.hepatica.

2. „**Lienalis-Katheter**“: Die Patienten erhielten im Verlauf die Zytostatikatherapie ausschließlich oder teilweise über die A.lienalis. Dies geschah entweder über einen primär in die A.lienalis implantierten Katheter oder sekundär über die A.lienalis nach aufgetretener Komplikation/Dysfunktion eines primären Hepatica-Katheters. Je nachdem, wo die Katheterspitze genau lag, gab es folgende Untergruppen:

2.a. „**Primärer Lienalis-Katheter**“: Katheterspitze lag in der A.lienalis, die Patienten erhielten die Zytostatikatherapie ausschließlich über die A.lienalis

2.b. „**Erstkatheter Hepatica**“: Katheterspitze lag zuerst in der A.hepatica, bevor der Katheter aufgrund einer Dysfunktion explantiert und durch einen Lienalis-Katheter (2.c.) ersetzt wurde

2.c. „**Zweitkatheter Lienalis**“: Katheterspitze lag in der A.lienalis, nachdem der Hepatica-Erstkatheter (2.b.) explantiert wurde

2.d. „**Hepatica-Lienalis-Katheter**“: Dislokation der Katheterspitze im Verlauf von der A.hepatica in die A.lienalis. Die Zytostatikatherapie wurde über den gleichen Katheter, jedoch in anderer Lage fortgeführt

2.e. „**Truncus-Katheter**“: Dislokation der Katheterspitze aus der A.hepatica in den Truncus coeliacus proximal des Abgangs der beiden genannten Arterien mit gleichzeitigem Chemo-Abfluss über die A.hepatica und die A.lienalis

Da die „Hepatica-Lienalis-Katheter“ und die „Truncus-Katheter“ ursprünglich als Hepatica-Katheter implantiert worden waren, wurden sie bezüglich der Komplikationen, die zum veränderten Abfluss geführt haben, zu den Hepatica-Komplikationen gerechnet. Mit dem KM-Abfluss über die A.lienalis wurden diese Katheter jedoch funktional und komplikationstechnisch zu den Linealis-Kathetern gezählt.

3.3.5. Zusatztherapie zur intraarteriellen Chemotherapie

Neben der intraarteriellen Chemotherapie wurden zusätzlich durchgeführte Therapien erfasst, die Einfluss auf den Verlauf und das Patientenoutcome haben, und somit zur Evaluation der intraarteriellen Chemotherapie beachtet werden müssen. Diese wurden eingeteilt in operative Therapien (Leber-Transplantation und Leberteileresektion), Chemotherapien (orale und intravenöse Chemotherapie) und radiologisch-lokoregionäre Therapien (Brachytherapie/Afterloading, TACE, RE, RFA). Zusätzlich erfolgte eine zeitliche Eingruppierung der Zusatzbehandlungen dahingehend, ob sie vor der HAIC oder während beziehungsweise direkt nach der HAIC stattfanden. Wenn Patienten zu mehreren Zeitpunkten eine Zusatzbehandlung erhalten haben, wurde dies mehrfach berücksichtigt.

3.3.6. Radiologische Evaluation des Tumoransprechens nach RECIST

Das Therapieansprechen wurde radiologisch mittels des Programms Centricity RIS-i 4.1 und Centricity RIS-i 4.2 Plus (GE General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) entsprechend der RECIST-Kriterien (Therasse 2000) evaluiert. Anhand von CT-

Aufnahmen, die einmal vor und dann in regelmäßigen Abständen von etwa 3 Monaten nach Beginn der Therapie angefertigt wurden, konnte das Ansprechen der Tumore auf die HAIC beurteilt werden. Dabei wurden ausschließlich die Leberläsionen beurteilt. Wie in den RECIST Kriterien von 2000 festgelegt wurden bis zu 5 rein hepatische Zielläsionen definiert, ausgemessen und deren Größenverlauf im eindimensionalen Durchmesser beurteilt. Zusätzlich wurde nach neuen Leberläsionen im Sinne eines Tumorprogresses gesucht. Die bei jedem Meßzeitpunkt erhobenen Summen aller Zielläsionen wurden jeweils in Bezug zum Ausgangswert vor Beginn der HAIC (= „Baseline“) beziehungsweise zum niedrigsten gemessenen Wert (= „Nadir“) gesetzt (Abb. 19).

Das Ansprechen des Tumors wurde wie folgt in vier Abstufungen unterteilt:

Als „Complete Response (CR)“ galt ein komplettes Verschwinden des Tumors ohne Auftreten neuer Läsionen.

„Partial Response (PR)“ bedeutete eine $\geq 30\%$ Reduktion der Summe der Tumordiameter aller Referenzläsionen (Σd) ohne Auftreten neuer Läsionen.

„Stable Disease (SD)“ lag vor, wenn weder die Kriterien für PD, PR noch CR erfüllt wurden

„Progressive Disease (PD)“ war eine $\geq 20\%$ Zunahme der Summe der Tumordiameter (Σd) und/oder Auftreten neuer Läsionen.


Grundlage	Summe der maximalen Läsionsdurchmesser (Σd)	
Läsionen	Max. 5 (Ziel-) Läsionen	
Complete response (CR)	Verschwinden aller (Ziel-) Läsionen; Bestätigung nach 4 Wochen	
Partial response (PR)	$\geq 30\%$ Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der (Ziel-) Läsionen (Referenz Baseline) [#] ; Bestätigung nach 4 Wochen	
Stable disease (SD)	weder PR noch PD trifft zu (Referenz nadir) [#]	
Progressive disease (PD)	$\geq 20\%$ Zunahme der längsten Durchmesser der (Ziel-) Läsionen (Referenz nadir) [#] oder neue Läsionen	

Abb. 19: RECIST 1.0 aus dem Jahr 2000 (modifiziert nach Gebauer 2011)

Baseline = Basisuntersuchung; nadir = Talsohle (niedrigster im Verlauf gemessener Wert)

Patienten, die auf eine Therapie ansprechen (Responder) weisen in der Regel eine signifikante Größenabnahme (entweder partial (PR) oder Complete Response (CR)) der Tumorknoten auf, so dass als Response Rate die Summe der Patienten mit PR und CR definiert ist. Nach der Definition von Park et al 2007 gilt auch die Stable Disease (SD) als erfolgreiche Tumorkontrolle, da das Tumorstadium durch die Therapie aufgehalten wurde (Park 2007). So ergibt sich die Tumorkontrollrate (= „Disease Control Rate“) aus der Summe von CR, PR und SD.

Somit wurde für diese Studie definiert:

Tumoransprechraten (= Response Rate) = (CR + PR)

Tumorkontrollrate (= Disease Control Rate) = (CR + PR + SD)

Ziel war es, die radiologischen Tumoransprechraten nach RECIST zusammenzufassen und im Verlauf darzustellen. Die Abstände der follow-up CT-Untersuchungen lagen bei

durchschnittlich 3 Monaten. Die Ergebnisse wurden daher nach jeweils 3, 6, 9 und 12 Monaten für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt.

Die prozentualen Anteile der Patienten mit CR, PR, SD und PD sowie die Response Rate und Disease Control Rate zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate nach Portimplantation wurden berechnet. Die Bezugszahl blieb stets das gesamte Patientenkollektiv, von dem ausgehend im Zeitverlauf die prozentuale Änderung der RECIST-Gruppen dargestellt wurde. Eine Verschiebung zugunsten eines positiven Ansprechverhaltens durch etwaiges Herausfallen Verstorbener oder Patienten mit Therapieabbruch nach Progress wurde somit verhindert. Hätte man die Verstorbenen von der Bezugszahl abgezogen, so wären prozentual höhere Werte auf die anderen Kategorien entfallen, ohne dass sich dort eine reale Veränderung ergeben hat. Die neu verstorbenen beziehungsweise entfallenen Patienten wurden bis zu ihrer letzten Bildgebung mit einkalkuliert und in dem Intervall danach als verstorben beziehungsweise als lost to follow-up aufgelistet.

Die Angabe der RECIST-Kategorien CR, PR, SD und PD wurde zu jedem der vier Messzeitpunkte als Momentaufnahme angesehen, da ein Wechsel zwischen dem Tumoransprechen im Verlauf möglich und zu erwarten war. Die Angaben waren daher nicht kumulativ und ein auftretender Progress galt nicht als primärer Endpunkt, an dem die Betrachtung enden sollte. Dadurch konnten die nicht immer linearen Verläufe des Therapieansprechens dargestellt werden. Patienten konnten somit nach initialer Progression im weiteren Verlauf eine Partial Response (PR) oder Stable Disease (SD) aufweisen.

3.3.7. Überlebensraten

Überlebenszeiten wurden für die Patienten berechnet, bei denen ein Sterbedatum vorlag. Nicht mitgezählt wurden die Patienten, die zum Endzeitpunkt der Datenerhebung (01.07.2011) noch am Leben waren beziehungsweise diejenigen, die nicht weiterverfolgt werden konnten (Lost to follow-up). Berechnet wurden die Überlebenszeit seit der Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber, in der Leber und die Überlebenszeit nach der Portimplantation mit Beginn der HAIC. Bei allen Ergebnissen erfolgten jeweils Subgruppenanalysen mit Einteilung nach den Katheterlagen Hepatica und Lienalis.

3.3.7.1. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors außerhalb der Leber

Die Überlebenszeit seit Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber wie Kolon-Karzinom, Melanom oder HCC vor einer Leber-Transplantation wurde berechnet aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose dieses Primärtumors bis zum Tod. Hintergrund dieser Angabe ist die Tatsache, dass Lebermetastasen gerade bei Kolorektalen Karzinomen oder auch Mamma-Karzinomen erst einige Jahre nach der Diagnosestellung des ursprünglichen Primärtumors manifest werden, der Patient aber bis dahin schon multiple Vorbehandlungen und Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfahren hat. Von daher ist es von Interesse zu wissen, wie lange Patienten schon aufgrund ihres malignen Grundleidens vorbehandelt wurden, bevor überhaupt eine Tumormanifestation in der Leber auftrat. HCCs vor einer Lebertransplantation fielen ebenso in diese Gruppe, da in diesem Fall der Primärtumor durch die Transplantation zunächst komplett entfernt wird, später aber Mikrometastasen die Leber reinvadieren und zu einem Rezidiv führen können.

3.3.7.2. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber

In die Kategorie der Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Lebertumors fielen entweder die lebereigenen Primärtumoren wie HCC und CC, Metastasen eines leberexternen Tumors wie Kolon-Karzinom oder eine wie oben erläuterte HCC-Reinvasion mit Rezidiv in der Transplantatleber. Die Überlebenszeit seit Erstdiagnose eines solchen Tumors in der Leber wurde berechnet aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose dieses Lebertumors bis zum Tod. Die zeitliche Zuordnung der Erstdiagnose eines Leberbefalls ist wichtig, da es den Zeitpunkt darstellt, an dem bei den Patienten der Tumor in der Leber als Prognose-entscheidend in den Fokus der Therapie rückte.

3.3.7.3. Überlebenszeit nach Portimplantation

Die Überlebenszeit nach der Portimplantation wurde berechnet ab dem Zeitpunkt der ersten, beziehungsweise einzigen Portimplantation bis zum Tod des Patienten. Die Überlebenszeit nach der Portimplantation spiegelt am akkuratesten den Therapieverlauf und -erfolg der HAIC wider, da bei allen Patienten die Portimplantation als der Zeitpunkt gilt, ab dem alle mit demselben Prinzip der HAIC therapiert wurden, wenn auch mit teils unterschiedlichen Zytostatika-Regimen.

3.3.8. Portsystem: Definitionen und Komplikationen

3.3.8.1. Technischer Erfolg

Die Portimplantation galt dann als technisch erfolgreich, wenn die Implantations-Operation erfolgreich verlaufen ist und der Port noch mindestens nach einem Tag offen und benutzbar war, ohne dass eine Revision erforderlich war.

3.3.8.2. Perioperative Minor und Major Komplikationen

Periprozedurale Komplikationen bis einschließlich 30 Tage nach der Portimplantation wurden anhand der SIR (Society of Interventional Radiology) in schwere (= Major Complications) und leichte Komplikationen (=Minor Complications) eingeteilt, die wie folgt definiert sind (Sacks 2003):

- Schwere Komplikation (= Major Complication): Komplikation, die entweder Portrevision oder permanente Dysfunktion mit Explantation des Ports nach sich zieht.
- Leichte Komplikation (= Minor Complication): Jede andere Port-bezogene Komplikation.

3.3.8.3. Portoffenheit

Ein offener Port ist definiert als ein funktionstüchtiger Port mit oder ohne kleinere Revisionen im Verlauf, solange keine Notwendigkeit für eine komplette Explantation mit Austausch des Systems besteht (Hildebrandt 2007). Die Zeitspanne erstreckt sich dabei von der Portimplantation bis zur Explantation oder bis zum Tod bei noch vorhandenem Katheter oder bis zum letzten Patientenkontakt mit stattgefundenener Chemotherapie über ein intaktes Portsystem. Wurde ein Portverschluss festgestellt, so wurde das letzte unauffällige Angiogramm als letzter Zeitpunkt gesicherter Portdurchgängigkeit angenommen. Die tatsächliche Portoffenheit konnte weit länger sein, da die einzelnen Angiographie-Aufnahmen nur vor einem neuen Chemotherapie-Zyklus oder bei Verdacht auf Portkomplikationen durchgeführt wurden und so einen Abstand von mehreren Wochen hatten.

3.3.8.4. Einteilung und Definition der Komplikationen

Portdysfunktion	Der leberarterielle Port kann nicht mehr für die lokoregionäre Chemotherapie benutzt werden.
Technische Katheterkomplikation	Alle Komplikationen, die die Intaktheit des Port-und Kathetersystems bezüglich dessen Durchgängigkeit, Dichtigkeit und Lage kompromittieren. Bsp. Portdiskonnektion, Leckage im Konnektionsbereich zwischen Portkapsel und Portkatheter, Portokklusion, Katheterspitzendislokation/-diskonnektion/-bruch, Katheterokklusion/-abknicken.
Katheterdislokation	Eine Katheterspitze, die sich nicht (mehr) an der gewünschten Position befindet. Dies kann bei der Implantation passieren (primäre Dislokation) oder im Verlauf (sekundäre Dislokation). Außerdem kann eine funktionelle Dislokation auftreten, z.B. wenn im Fall einer Okklusion der A. hepatica das Zytostatikum nicht über die A.hepatica fließt, sondern über die A.lienalis.
Portreservoir Komplikation	Wundheilungsstörungen oder Irritationen, z.B. durch Entzündung oder Dislokation der Portkapsel.
Portinfektion	Infektion des arteriellen Portsystems mit Bakteriämie oder vermutete Katheter-assoziierte Bakteriämie oder Sepsis.
Gefäßkomplikationen	Durch die Portimplantation oder -benutzung entstandene Gefäßschäden wie Ausbildung eines Aneurysmas an der Punktionsstelle der A.femoralis, thrombotischer Verschluss der A.hepatica oder zusätzliche Fehlperfusion von Arterien des Gastrointestinaltraktes mit der Folge von gastrointestinalen Beschwerden bis zu einer chemisch induzierten Pankreatitis.
Milzkomplikationen	Bei Abfluss über die A.lienalis kann es durch die hochdosierte Perfusion der Milz mit Zytostatika zu Komplikationen wie Milzinfarkt oder Abnahme der Milzgröße kommen. Bei einigen malignen Tumoren können Milzmetastasen auftreten.
Portexplantation aus nicht-medizinischer Indikation	Entfernung des Portsystems auf Wunsch des Patienten, beispielsweise bei Tumorprogress oder Chemotherapie-Unverträglichkeit. Die Explantation erfolgte, obwohl der Port zum Zeitpunkt der Explantation technisch noch benutzbar war.

Abb. 20: Definition der Komplikationen

Analysiert wurden alle aufgetretenen Komplikationen bei allen Kathetern im Zeitraum von der Portimplantation bis zur Portexplantation beziehungsweise bis zum letzten Patientenkontakt, bei dem der Port noch benutzbar war. Der Anteil der Hepatica- und Lienalis-Katheter mit und ohne Komplikationen wurde ermittelt sowie die Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen in den beiden Gruppen dargestellt. Zur differenzierten Darstellung der katheterbezogenen Komplikationen und deren Häufigkeiten wurde zuerst unterschieden, wie hoch der Anteil der Hepatica- und der Lienalis-Katheter waren, bei denen Komplikationen aufgetreten waren. Danach wurden die einzelnen aufgetretenen Komplikationen ausgewertet und deren Häufigkeit in Bezug zum Gesamtkollektiv sowie zu den Hepatica- und den Lienalis-Kathetern gesetzt.

3.3.9. Erfassung, Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA) ausgewertet.

Dabei wurden zwei separate Datensätze angelegt,

- einmal aufgeschlüsselt nach den Patienten („Patientendaten“),
- und zum anderen aufgeschlüsselt nach den Kathetern („Katheterdaten“), da im Verlauf mehrere Katheter pro Patient implantiert werden konnten.

Durch diese getrennte Auswertung konnten einige Daten wie beispielsweise Diagnosen, Tumoransprechen und Überlebenszeiten der Patienten analysiert werden, während andere Daten wie die Katheter-assoziierten Komplikationen und Okklusionsraten getrennt für jeden einzelnen Katheter betrachtet werden konnten.

Die Daten wurden in Excel Tabellen erfasst und statistisch ausgewertet. Für die qualitativen Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Quantitative Merkmale wurden mit Mittelwert bzw. Median und maximaler sowie minimaler Ausprägung beschrieben. Graphische Darstellungen, die sich auf alle Patienten beziehen, werden im Allgemeinen grün dargestellt, während die Daten der Hepatica-Katheter blau und die der Lienalis-Katheter rot unterlegt sind. Signifikanzanalysen zu Gruppenunterschieden wurden mit Hilfe des Programms SPSS Statistics Version 20.0 (IBM) durchgeführt. In der Analyse der Überlebenszeiten wurde zunächst mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung der Daten getestet. Bei parametrischen Daten wurde auf statistische Signifikanz mithilfe des t-

Tests untersucht, bei nicht-parametrischen Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test, jeweils für ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Die Testung auf Gruppenunterschiede erfolgte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests. Falls Gruppenunterschiede vorhanden waren, folgte der Mann-Whitney-U-Test. Das Tumoransprechen nach RECIST wurde mithilfe des Chi-Square-Tests für binäre Daten für ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ berechnet.

3.4. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde über pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) mit Kombinationen aus den Schlagwörtern „HAI“, „HAIC“, „hepatic“, „liver“, „arterial“, „artery“, „intraarterial“, „infusion“, „(chemo)therapy“, „port“, „port device“, „port system“, „portacath“, „catheter“, „lienal“, „splenic“, „spleen“ getätigt.

3.5. Tabellarische Übersicht verschiedener Studien im Vergleich zu den eigenen Daten

Für einen direkten Vergleich der eigenen Daten mit der Literatur wurden Studien, die HAIC über radiologisch-interventionelle Katheter untersucht haben, nach ähnlichen Gesichtspunkten wie die eigene Arbeit ausgewertet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurden die in der eigenen Arbeit untersuchten Aspekte wie Patientencharakteristika, Tumordiagnosen, Follow-up, Katheterlagen, Therapien, Tumoransprechen nach RECIST, Überlebensdauer, Portimplantationserfolg, Portoffenheit und Komplikationen dargestellt. Darüber hinaus wurden die Durchschnittswerte der genannten Studienergebnisse ermittelt und in die Tabelle aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1. Patientendaten

4.1.1. Patientencharakteristika

In die Studie wurden insgesamt 164 Patienten eingeschlossen. Die Anzahl an männlichen Patienten betrug 94 (57%) und der weiblichen 70 (43%). Das mittlere Lebensalter betrug zum Zeitpunkt der Portimplantation 60,5 (minimal 21-maximal 84) Jahre. In der Altersverteilung nach Gruppen im 10 Jahres-Abstand zeigte sich, dass das Maximum in der Altersgruppe der 60-bis 70-Jährigen lag (Abb. 21).

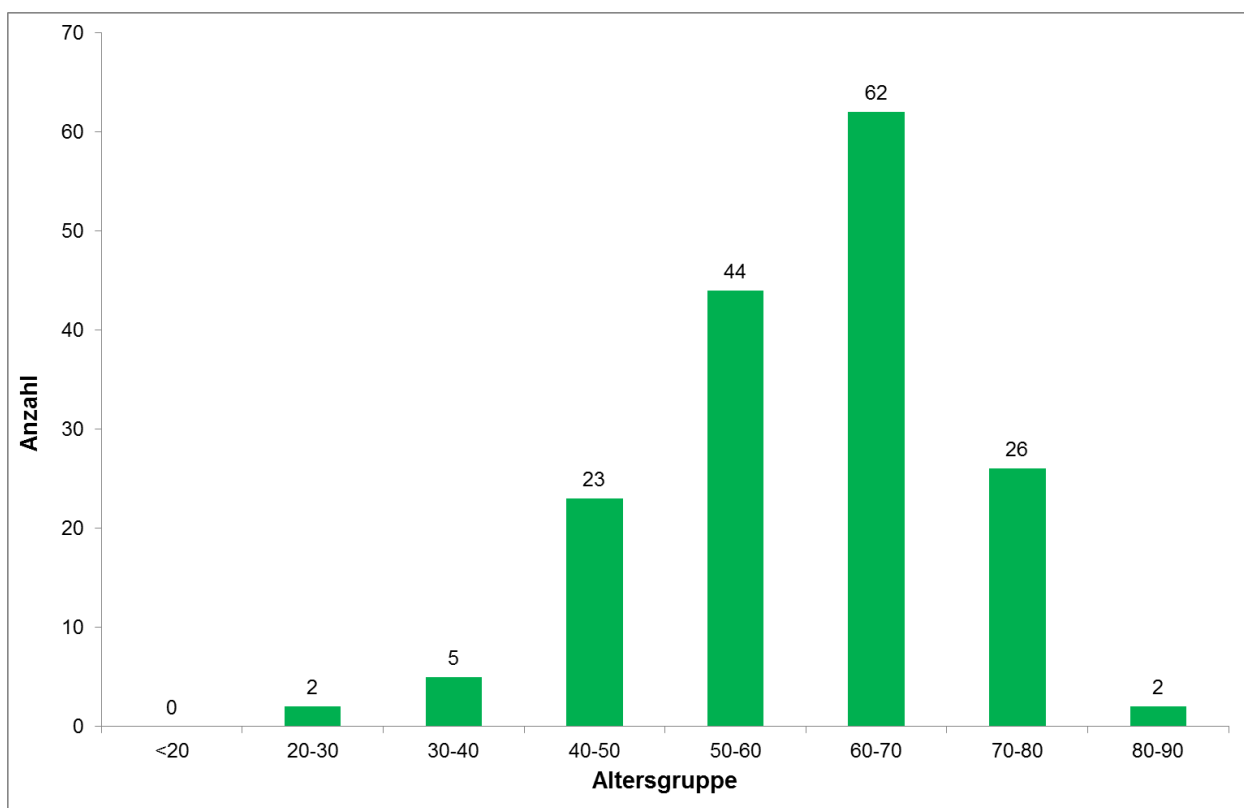


Abb. 21: Alter

4.1.2. Tumorentitäten

Die am häufigsten vertretenen Tumorgruppen waren die sogenannten organeigenen Tumore wie Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und Cholangiokarzinom (CC), gefolgt von Lebermetastasen gastrointestinaler Primärtumore (GI-Tumore), hier vor allem des Kolorektalen Adenokarzinoms (Tab. 1).

Tab. 1: Tumorentitäten

Primär-Tumor	Häufigkeit Anzahl	%
Leber-Gallengangs-Tumoren	75	45,7%
Cholangiokarzinom (CC)	41	25,0%
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	34	20,7%
Lebermetastasen GI-Tumore	62	37,8%
Kolorektales Karzinom	47	28,7%
Ösophuskarzinom	8	4,9%
Gallenblasenkarzinom	3	1,8%
Neuroendokriner Tumor (NET)	2	1,2%
Pankreaskarzinom	2	1,2%
Lebermetastasen Andere Primärtumore	27	16,5%
Mamma-Ca	7	4,3%
Aderhaut-Melanom	5	3,0%
Melanom	3	1,8%
Prostata-Ca	2	1,2%
Urothel-Ca	2	1,2%
Bronchial-Ca	1	0,6%
Ovarial-Ca	1	0,6%
Plasmozytom	1	0,6%
Sarkom	1	0,6%
Plattenepithel-Ca	1	0,6%
HCC und B-CLL	1	0,6%
Pankreas-Adeno-Ca und Bronchial-Ca	1	0,6%
Cancer of Unknown Primary (CUP)	1	0,6%

4.1.3. Follow-up

Als mittleres follow-up ergaben sich 325 (1-2577) Tage bzw. 10,7 (0,03-84,7) Monate.

4.1.4. Katheterlage

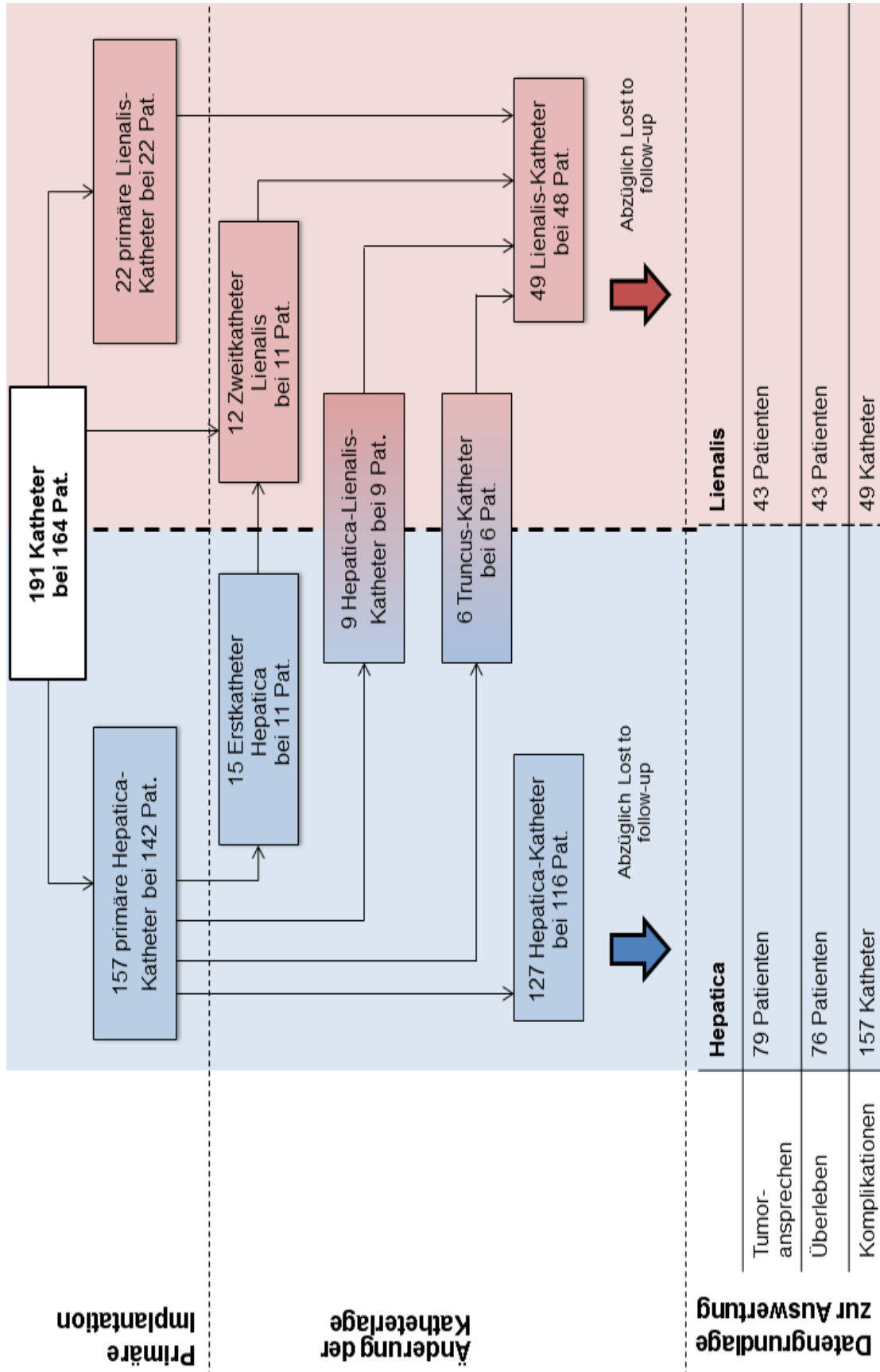


Abb. 22: Bildung der Kathetergruppen

Da die Patienten einen oder teilweise auch mehrere Katheter hatten, wurden insgesamt bei 164 Patienten 191 Katheter implantiert. Primär wurden 157 Katheter bei 142 Patienten in die A.hepatica eingebracht. Bei 22 Patienten erfolgte die primäre Katheterspitzenimplantation in die A.lienalis. Gründe hierfür waren anatomische Varianten der Lebergefäßversorgung, lokale Vorbehandlungen wie Resektion oder Ablative Verfahren sowie Gefäßschaden der A.hepatica.

26 Patienten erhielten im Verlauf sowohl Hepatica- als auch Lienalis-Katheter. Aus dieser Gruppe wurde bei 11 Patienten der Katheter nach Versagen eines Hepatica-Katheters in die A.lienalis implantiert (15 Erstkatheter Hepatica mit nachfolgenden 12 Zweitkathetern Lienalis). Eine solche Re-OP mit Umwandlung des Flussweges fand nach durchschnittlich 119,8 (median 62,0) Tagen statt. Bei 15 Patienten wurde der Katheter ursprünglich in die A.hepatica implantiert, jedoch floß das Kontrastmittel in den Kontrollangiographien über die A.lienalis oder in den gesamten Truncus coeliacus (9 Hepatica-Lienalis-Katheter und 6 Truncus-Katheter) (Abb. 22) Ursachen hierfür waren beispielsweise eine Okklusion der A.hepatica oder eine Dislokation der Katheterspitze. Der Zeitraum von der Implantation bis zur ersten Detektion der Änderung der Flussrichtung betrug durchschnittlich 336 (median 226) Tage nach Implantation.

Bei 116 Patienten wurden 127 Katheter ausschließlich in die A.hepatica implantiert über die der Abfluss erfolgte (Hepatica-Patienten) (Abb. 22). 48 Patienten haben die HAIC ganz oder teilweise über insgesamt 49 Lienalis-Katheter erhalten (Lienalis- Patienten). Da die Katheter aus den Gruppen „Hepatica-Lienalis-Katheter“ sowie „Truncus-Katheter“ vor und nach der Flussänderung getrennt betrachtet und einmal der Hepatica, sowie einmal der Lienalis-Gruppe zugeordnet wurden, beinhaltete die Kathetergruppe der Hepatica 157 und die der Lienalis 49 Katheter.

Von diesen lagen nicht bei allen genügend Daten vor, da sie teilweise auswärts weiterbehandelt wurden und dem follow-up verloren gingen. Für die Auswertung standen somit folgende Daten zur Verfügung: Für die Berechnung des Tumoransprechens nach RECIST 79 Hepatica- und 43 Lienalis- Patienten, für das Überleben 76 Hepatica- und 43 Lienalis- Patienten und für die Komplikationen 157 Hepatica- und 49 Lienalis- Katheter.

4.1.5. Chemotherapie

4.1.5.1. Intraarterielle Chemotherapie

Bei der Erhebung der Daten zeigte sich analog zu der beträchtlichen Anzahl an verschiedenen Tumorentitäten eine große Variabilität verschiedener Chemotherapeutika und deren Kombination, die über die intraarteriellen Katheter als HAIC verabreicht wurden. Zur Analyse konnten die Daten von 144 Patienten herangezogen werden; bei 20 Patienten lagen keine Daten zu der verabreichten Chemotherapie vor. In vielen Fällen wurde intermittierend oder dauerhaft eine Polychemo- anstelle einer Monochemotherapie appliziert, sodass oft mehrere Zytostatika pro Patient gegeben wurden. Am häufigsten (82%) wurde intraarteriell (O)FF verabreicht, eine Kombination aus 5-FU, Folinsäure und intermittierend appliziertem Oxaliplatin (Tab. 2).

Tab. 2: Intraarterielle Chemotherapie

(OFF: 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin)

Zytostatikum	Anzahl der applizierten Zytostatika	Anteil der Patienten mit Zytostatikum
(O)FF	135	82%
Gemcitabin	29	18%
Mitomycin C	27	16%
Irinotecan	20	12%
Fotemustin	7	4%
Doxorubicin	3	2%
Adriamycin	1	1%
Epirubicin	2	1%

Das Therapieprotokoll für (O)FF soll hier beispielhaft näher beschrieben werden und gestaltete sich wie folgt: Zuerst erfolgte eine intraarterielle Applikation von FA (Folinic Acid = Folinsäure, 170mg/m² für 30-120min für 5 Tage), gefolgt von 5-FU (5-Fluorouracil, 600mg/m² für 120min). Soweit tolerabel wurde alle 4 Wochen eine Dosisescalation von 10% pro Zyklus durchgeführt. Bei intrahepatischem Progress erfolgte eine zusätzliche Gabe von Mitomycin C i.a. (8mg/m² für 120min am 1. Tag des Zyklus) oder alternativ ein Wechsel zu wöchentlicher Applikation von FA+5-FU, dazu fest oder intermittierend Oxaliplatin (50mg/m² für 120-140 min) für 6 von 8 Wochen. Bei extrahepatischem Progress wurde zusätzlich Irinotecan i.v. (125mg/m² für 60-90min) für 3 von 4 Wochen appliziert.

4.1.5.2. Zusatztherapie vor und während der intraarteriellen Chemotherapie

Wie auch bei den intraarteriellen Chemotherapeutika zeigte sich eine große Vielfalt bei den zusätzlich zur HAIC durchgeführten Therapien. Die Anzahl der Patienten mit Zusatzbehandlungen, die bereits vor der intraarteriellen Chemotherapie stattfand, betrug 109 (66%), wobei eine intravenöse Chemotherapie mit 46% die häufigste Vorbehandlung darstellte, gefolgt von dem operativen Ansatz der Leberteilresektion mit 24%. Radiologisch-interventionelle Therapieansätze wie Brachytherapie/ Afterloading, TACE, RE und RFA wurden bei 43 Patienten (26%) durchgeführt. Das vorliegende Patientenkollektiv war somit zum Zeitpunkt der intraarteriellen Chemotherapie in zwei Dritteln der Fälle multipel vorbehandelt. Der Wechsel zur HAIC erfolgte aufgrund von Therapieversagen mit Progress der Lebertumoren. Während oder direkt im Anschluss an die HAIC erhielten 42 Patienten (26%) eine Zusatztherapie, auch hier vor allem die systemische intravenöse (16%) oder orale Chemotherapie (8%). Eine zusätzliche lokoregionäre radiologische Therapie fand bei 3% statt, eine Leberteilresektion eines zuvor inoperablen Tumors konnte bei 2 Patienten (1%) durchgeführt werden (Tab. 3).

Tab. 3: Zusatztherapie zur intraarteriellen Chemotherapie

Zeitpunkt	Behandlungstyp	Anzahl der Patienten	% am Gesamtkollektiv
Vor i.a. Chemotherapie			
	Keine	55	34%
	Mindestens eine unter diesen:	109	66%
	i.v. Chemotherapie	75	46%
	Leberteilresektion	40	24%
	TACE	18	11%
	Brachytherapie/Afterloading	16	10%
	Lebertransplantation	5	3%
	RFA	5	3%
	Radioembolisation/ SIRT	4	2%
Während / direkt nach i.a. Chemotherapie			
	Keine	122	74%
	Mindestens eine unter diesen:	42	26%
	i.v. Chemotherapie	27	16%
	Orale Chemotherapie	13	8%
	Brachytherapie/Afterloading	3	2%
	Leberteilresektion	2	1%
	Radioembolisation/ SIRT	2	1%

i.a. = intraarteriell, i.v. = intravenös

4.1.6. Tumoransprechen nach RECIST

Nach jeweils 3, 6, 9 und 12 Monaten wurden die Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt. Zusätzlich wurden diese unterteilt nach den Katheterlagen Hepatica und Lienalis. Es konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, die im eigenen Haus weiterbehandelt wurden und bei denen ausreichende follow-up Daten inklusive der kompletten Bildgebung vorlagen. Von allen 164 Patienten lag bei 122 Patienten mindestens eine prä- und eine postimplantative radiologische Bildgebung vor, die zur Berechnung des Tumoransprechens nach RECIST verwendet werden konnten.

Von allen 122 Patienten sind im Laufe des Betrachtungszeitraumes von 12 Monaten 50 Patienten verstorben und 16 konnten nicht weiterverfolgt werden (Lost to follow-up). Die Zahl der Hepatica-Patienten betrug insgesamt 116, wovon bei 79 Patienten RECIST-Daten erhoben werden konnten. Im Laufe des Betrachtungszeitraumes von 12 Monaten sind 29 Patienten aus dieser Gruppe verstorben und 15 waren Lost to follow-up. Die Gruppe der Lienalis-Katheter beinhaltete 48 Patienten, von denen bei 43 RECIST-Daten vorlagen. In dieser Gruppe starben im Verlauf 21 Patienten und 1 Patient war Lost to follow-up. Die Prozentangaben wurden jeweils auf der Basis der Gesamtgruppenszahl zu Anfang der Therapie inklusive der Verstorbenen und Lost to follow-Up Patienten berechnet (Tab. 4, Abb. 23).

Tab. 4: Tumoransprechen nach RECIST unterteilt nach Kathetergruppen

RECIST	N Gesamt= von 122	% Gesamt	N Hepatica von 79	% Hepatica	N Lienalis von 43	% Lienalis
3 Monate						
CR	2	1,6%	1	1,3%	1	2,3%
PR	14	11,5%	11	13,9%	3	7,0%
Tumor Response	16	13,1%	12	15,2%	4	9,3%
SD	60	49,2%	42	53,2%	18	41,9%
Disease Control	76	62,3%	54	68,4%	22	51,2%
PD	46	37,7%	25	31,6%	21	48,8%
Verstorben neu	0	0%	0	0%	0	0%
Ltf neu	0	0%	0	0%	0	0%
6 Monate						
CR	2	1,6%	1	1,3%	1	2,3%
PR	14	11,5%	12	15,2%	2	4,7%
Tumor Response	16	13,1%	13	16,5%	3	7,0%
SD	38	31,2%	24	30,4%	14	32,6%
Disease Control	54	44,3%	37	46,8%	17	39,5%
PD	34	27,9%	18	22,8%	16	37,2%
Verstorben neu	24	19,7%	15	19,0%	9	20,9%
Ltf neu	10	8,2%	9	11,4%	1	2,3%
9 Monate						
CR	2	1,6%	1	1,3%	1	2,3%
PR	11	9,0%	9	11,4%	2	4,7%
Tumor Response	13	10,7%	10	12,7%	3	7,0%
SD	23	18,9%	16	20,3%	7	16,3%
Disease Control	36	29,5%	26	32,9%	10	23,3%
PD	36	29,5%	20	25,3%	16	37,2%
Verstorben neu	12	9,8%	5	6,3%	7	16,3%
Verstorben kumulativ	12+24=36	29,5%	5+15=20	25,3%	7+9=16	37,2%
Ltf neu	4	3,3%	4	5,1%	0	0%
Ltf kumulativ	4+10=14	11,5%	4+9=13	16,5%	1	2,3%
12 Monate						
CR	2	1,6%	1	1,3%	1	2,3%
PR	7	5,7%	6	7,6%	1	2,3%
Tumor Response	9	7,4%	7	8,9%	2	4,7%
SD	20	16,4%	14	17,7%	6	14,0%
Disease Control	29	23,8%	21	26,6%	8	18,6%
PD	27	22,1%	14	17,7%	13	30,2%
Verstorben neu	14	11,5%	9	11,4%	5	11,6%
Verstorben kumulativ	14+36=50	41,0%	9+20=29	36,7%	5+16=21	48,80%
Ltf neu	2	1,6%	2	2,5%	0	0%
Ltf kumulativ	2+14=16	13,1%	2+13=15	19,0%	1	2,3%

Gesamt: Hepatica+Lienalis, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease, Tumor Response: CR+PR, Disease Control: CR+PR+SD, Ltf: Lost to follow-up

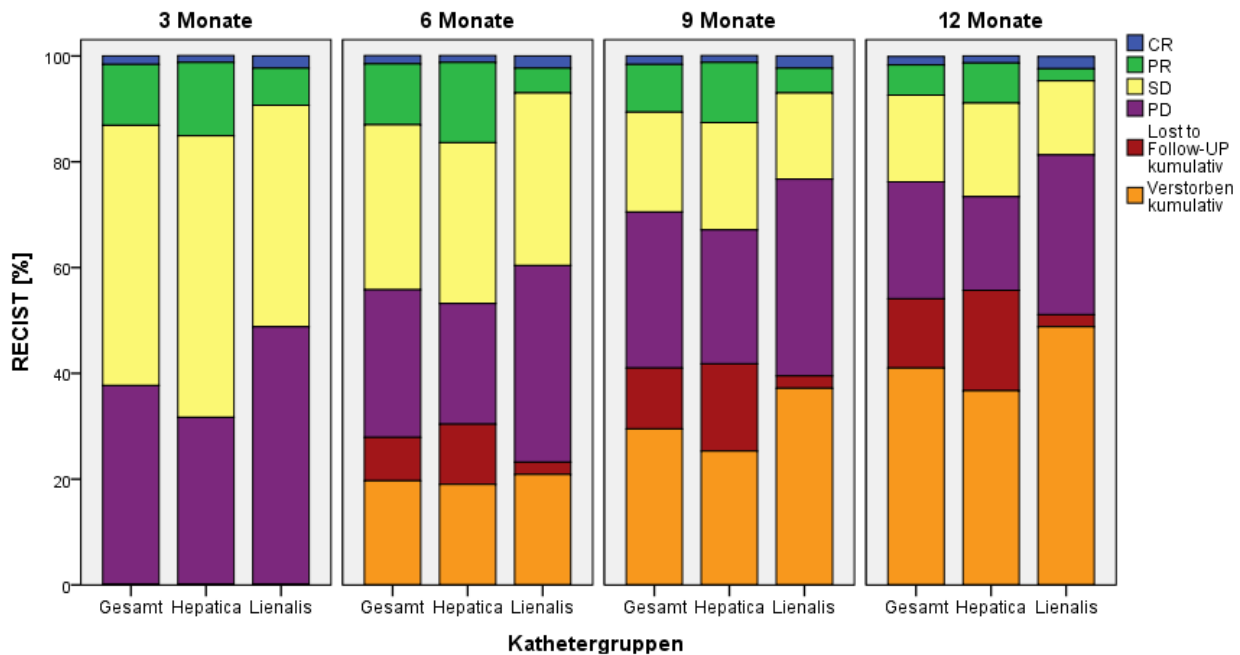


Abb. 23: Tumoransprechen nach RECIST nach 3,6,9,12 Monaten unterteilt nach Kathetergruppen

Die Tumor Response Rate lag im Gesamtkollektiv nach 3 und 6 Monaten bei 13,1%, nach 9 Monaten bei 10,7% und nach 12 Monaten bei 7,4% (Tab. 4). In der Hepatica-Gruppe sprachen nach 3 Monaten 15,2%, nach 6 Monaten 16,5%, nach 9 Monaten 12,7% und nach 12 Monaten 8,9% auf die HAIC an. In der Lienalis-Gruppe lag die Ansprechrate nach 3 Monaten bei 9,3%, nach 6 und 9 Monaten bei 7,0% und nach 12 Monaten bei 4,7%. In der Testung auf Gruppenunterschiede nach Katheterlage mithilfe des Chi-Square-Tests zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumor Response Rate in den Kathetergruppen Hepatica und Lienalis nach 3 ($p=0,414$), 6 ($p=0,169$), 9 ($p=0,540$) und 12 Monaten ($p=0,491$).

Die Disease Control Rate lag insgesamt bei 62,3% nach 3 Monaten, 44,3% nach 6 Monaten, 29,5% nach 9 Monaten und 23,8% nach 12 Monaten (Tab. 4). Für die Hepatica-Gruppe ergaben sich hierfür die Werte 68,4% nach 3, 46,8% nach 6, 32,9% nach 9 und 26,6% nach 12 Monaten. Für die Lienalis-Gruppe wurde ein stabiler Zustand mit Wachstumsstillstand des Tumors nach 3 Monaten bei 51,2%, nach 6 Monaten bei 39,5%, nach 9 Monaten bei 23,3% und schließlich nach 12 Monaten bei 18,6% erreicht (Tab. 4, Abb. 24). Nach Analyse mithilfe des Chi-Square-Tests zeigte sich, dass die Unterschiede der Disease Control Rate zwischen Hepatica und Lienalis nach 3 ($p=0,79$), 6 ($p=0,453$), 9 ($p=0,304$) und 12 Monaten ($p=0,379$) nicht signifikant waren.

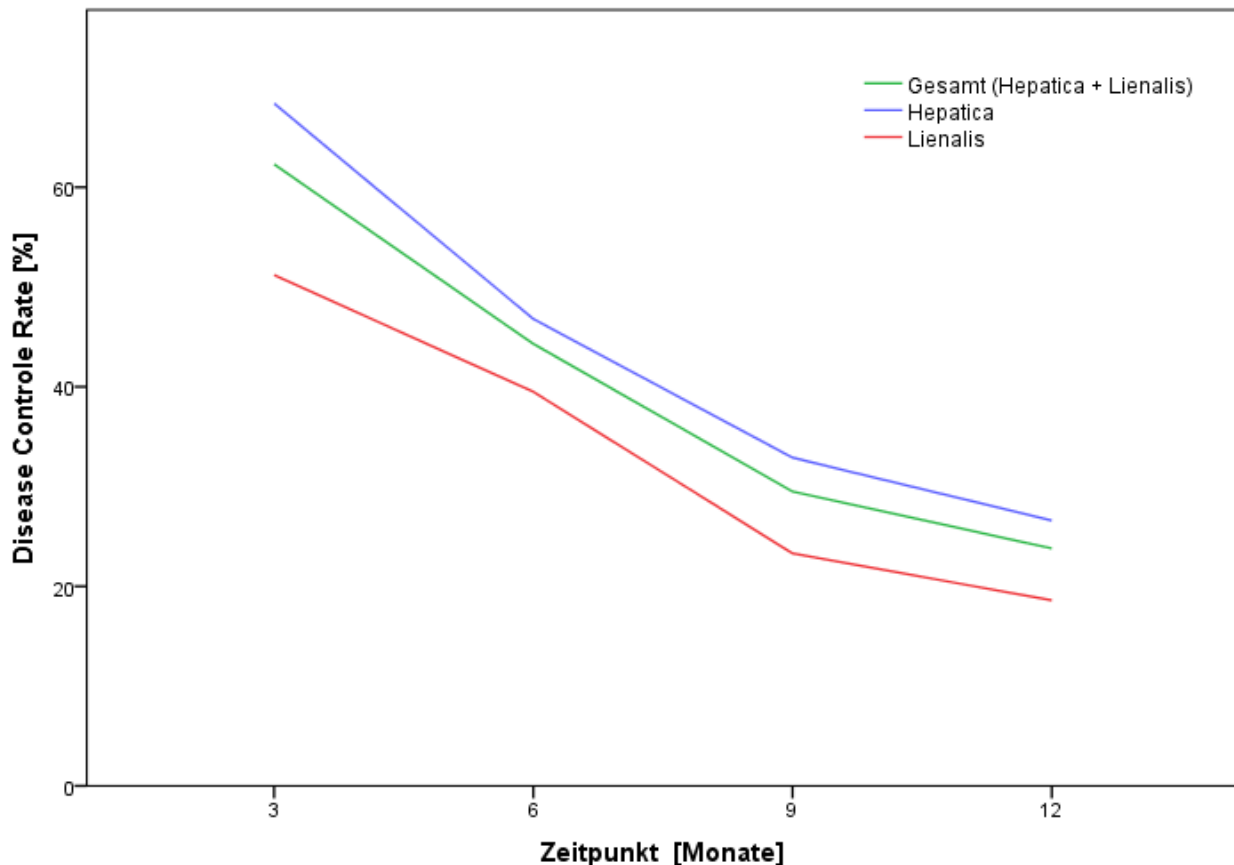


Abb. 24: Disease Control Rate im Vergleich der Kathetergruppen

Ein Tumorprogress trat insgesamt nach 3 Monaten bei 37,7%, nach 6 Monaten bei 27,9%, nach 9 Monaten bei 29,5% und nach 12 Monaten bei 22,1% des Gesamtkollektivs auf (Tab. 4). In der Hepatica-Gruppe lagen diese Zahlen nach 3 Monaten bei 31,6%, nach 6 bei 22,8%, nach 9 bei 25,3% und nach 12 Monaten bei 17,7%. Die Lianalis-Gruppe zeigte nach 3 Monaten 48,8%, nach 6 und 9 Monaten 37,2% und nach 12 Monaten in 30,2% einen Progress. Nach Analyse der Daten mithilfe des Chi-Square-Tests zeigte sich, dass die Unterschiede im Progress zwischen Hepatica und Lianalis nach 3 ($p=0,79$), 6 ($p=0,96$), 9 ($p=0,213$) und 12 Monaten ($p=0,170$) auch hier nicht signifikant waren.

4.1.7. Überlebensraten

Die Überlebenszeit konnte bei all den Patienten berechnet werden, bei denen ein Sterbedatum vorlag. Nicht mitgezählt wurden die Patienten, die zum Endzeitpunkt der Erhebung (01.07.2011) noch am Leben waren (7 Patienten) oder diejenigen, die auswärtig behandelt wurden und über deren Verbleib nichts Weiteres bekannt war (45

Patienten). Somit konnten 112 Patienten in die Analyse der Überlebenszeiten einbezogen werden.

4.1.7.1. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber

In die Gruppe der Patienten mit extrahepatischen Primärtumoren fielen 91 Patienten, wovon bei 54 Daten zu Erstdiagnose und Todeszeitpunkt vorlagen. Der Median der Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber betrug 27,3 (2,8-124,2) Monate.

In einer Subgruppenanalyse des Überlebens nach Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber wurden die Ergebnisse weiter nach den oben definierten Katheterlagen in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltet Patienten, die nur Hepatica-Katheter bekommen haben (Hepatica). Die zweite enthält Patienten, die ihre HAIC teilweise oder ausschließlich über Lienalis-Katheter erhalten haben (Lienalis). Für die Hepatica-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 32,3 (2,8-124,2) Monaten. In der Lienalis-Gruppe wurde eine mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors außerhalb der Leber von 26,8 (6,6-77,8) Monaten beobachtet.

Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigte sich eine Normalverteilung der Daten. Es folgte die Testung auf Gruppenunterschiede mithilfe des t-Test. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit in den beiden Kathetergruppen ($p=0,262$). Weiter unterteilt nach den verschiedenen Gruppen von Primärtumoren (HCC, CC, GI Tumore, Andere Tumore) ergab sich im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied für die Hepatica-Gruppe ($p=0,462$), sowie für die Lienalis-Gruppe ($p=0,101$).

4.1.7.2. Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber

In diese Gruppe fielen 68 Patienten, davon lagen von 46 ausreichend Daten vor. Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber betrug 14,5 (0,9-107,3) Monate.

Die Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors in der Leber wurde wiederum in einer Subgruppenanalyse nach Katheterlage in zwei Gruppen ausgewertet. Für die Hepatica-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 10,1 Monaten (0,9-

107,3). In der Lienalis-Gruppe wurde eine mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors in der Leber von 15,6 (4,8-53,5) Monaten beobachtet.

Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde eine Normalverteilung der Daten ausgeschlossen. Es folgte die Testung auf Gruppenunterschiede nach Katheterlage mithilfe des Mann-Whitney-U-Test. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit ($p=0,072$). In der Subgruppenanalyse nach Primärtumoren (HCC, CC, GI Tumore, Andere Tumore) mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Lienalis-Gruppe ($p=0,97$), jedoch ein signifikanter Unterschied der Tumorgruppen in der Hepatica-Gruppe ($p=0,013$). Daher erfolgte eine Univariate Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test. Dieser ergab in der Hepatica-Gruppe eine signifikant höhere mediane Überlebensrate von GI-Tumoren (Median 34,6 Monate) gegenüber den HCCs (Median 18,2 Monate) und CCs (Median 14,8 Monate) ($p=0,005$, respektive $p=0,007$).

4.1.7.3. Überlebenszeit nach Portimplantation

Für diese Gruppe lagen von 111 Patienten ausreichend Daten zur Berechnung vor. Der Median der Überlebenszeit nach Portimplantation betrug 8,8 (0,4-84,5) Monate.

Die Subgruppenanalyse des Überlebens nach der Portimplantation erfolgte wieder nach den beiden Kathetergruppen. Für die Hepatica-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 8,8 (0,4-84,5) Monaten. In der Lienalis-Gruppe wurde eine mediane Überlebenszeit nach Portimplantation von 9,1 (1,0-27,8) Monaten beobachtet (Abb.25). Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde eine Normalverteilung der Daten ausgeschlossen. Die Testung auf Gruppenunterschiede nach Katheterlage mithilfe des Mann-Whitney-U-Test ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit nach Portimplantation zwischen den beiden Kathetergruppen ($p=0,354$).

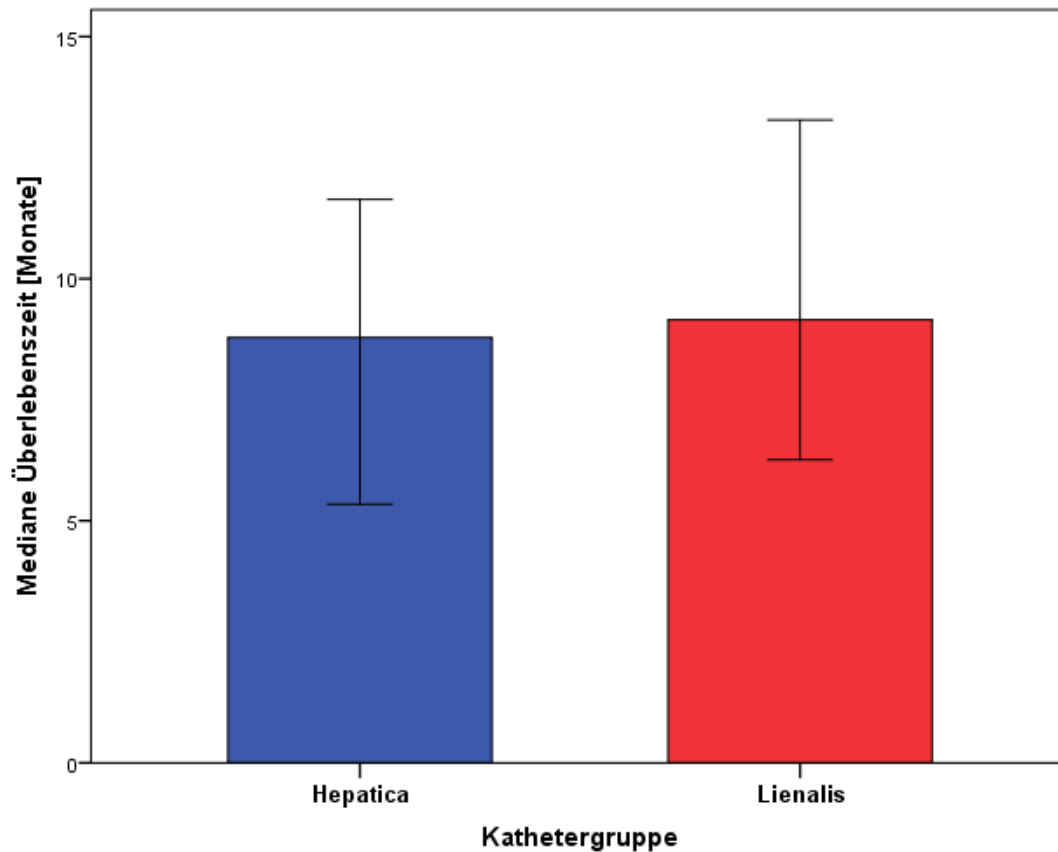


Abb. 25: Überlebenszeit nach Portimplantation unterteilt nach Kathetergruppen

Median und 95% Konfidenzintervall

Die Testung auf Unterschiede zwischen den Primärtumoren (HCC, CC, GI Tumore, Andere Tumore) erfolgte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests. Auch hier waren die Unterschiede in der Hepatica-Gruppe ($p=0,845$) sowie in der Lienalis-Gruppe ($p=0,099$) nicht signifikant.

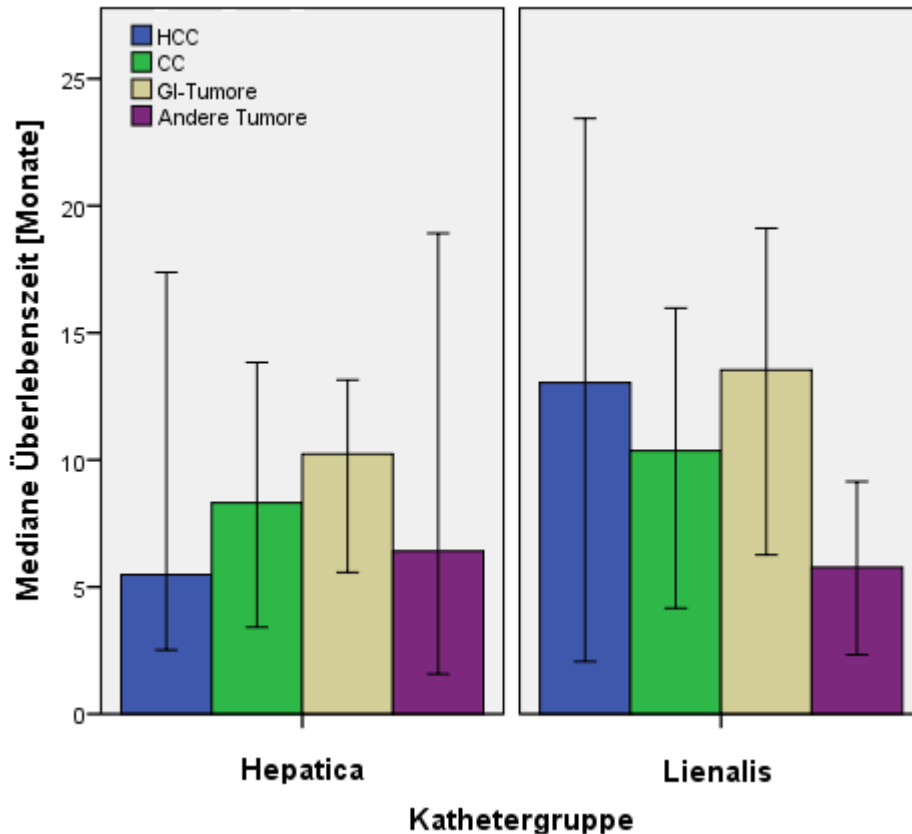


Abb. 26: Überlebenszeit nach Portimplantation unterteilt nach Kathetergruppen und Primärtumoren.
Median und 95% Konfidenzintervall

Tendenziell fand sich jedoch die längste Überlebensdauer mit median 13,5 Monaten bei Patienten mit einer Katheterlage in der A.lienalis, die als Grunderkrankung Lebermetastasen gastrointestinaler Karzinome hatten (Abb. 26). Auch bei Katheterlage in der A.hepatica fanden sich die längsten Überlebenszeiten mit median 10,2 Monaten bei Patienten mit hepatisch metastasierten gastrointestinalen Tumoren. Niedrigere Überlebenszeiten kamen vor allem bei der Gruppe der Lebermetastasen nicht-gastrointestinalen Ursprungs (beispielsweise Mamma-Karzinom oder Melanom) vor; hier lag der niedrigste Wert in der Lienalis-Gruppe bei nur 5,8 Monaten (Abb. 26).

4.2. Katheterdaten

4.2.1. Portimplantation – Technischer Erfolg

Die Portimplantation hatte eine technische Erfolgsrate von 95%. Von 191 Kathetern wiesen 181 am Tag nach der Implantation eine korrekte Lage und Durchgängigkeit in der angiographischen Kontrolle auf und waren zur chemotherapeutischen Applikation benutzbar.

4.2.2. Perioperative Minor und Major Komplikationen

In den ersten 30 Tagen nach der Portimplantation zeigten 25 von 191 Kathetern Komplikationen, davon 10 Minor und 15 Major Komplikationen. Durchschnittlich traten die Komplikationen nach 9,1 Tagen auf (median 1 Tag, minimal 1, maximal 30 Tage), wobei die meisten Komplikationen kurz nach der Implantation auftraten. Die stattgehabten Minor und Major Komplikationen, sowie deren therapeutische Konsequenzen sind in der Tabelle 5 zusammengefasst:

Tab. 5: Perioperative Minor und Major Komplikationen

Anzahl	Komplikation	Therapie
Minor Komplikationen		
1	Hämatom um die Portkapsel	Hämatomausräumung
2	Portkapseldislokation	Manuelle geschlossene Reposition
6	Katheterspitzendislokation A: Dislokation innerhalb der A.hepatica communis B+C: Dislokation in den Truncus coeliacus, Perfusion der A.hepatica communis und A. lienalis D: Dislokation in die A. lienalis E: Dislokation und Abfluss über die A. lienalis, A. hepatica communis und A. gastrica sinistra F: Dislokation in einen pankreatikoduodenalen Ast	keine Therapie, Kathetersystem wurde in situ belassen und genutzt
1	Port/Katheter-Infektion mit Pseudomonas rickettsii und Citrobacter freundii	Antibiose
1	Zusätzliche Gefäßdarstellung 1 Tag nach Implantation partielle Füllung der Aa. Pancreaticae	keine Therapie, da keine klinische Symptomatik
1	Partielle Pfortaderthrombose, Pfortader teiltrombosiert, aber durchgängig	keine Therapie
Major Komplikationen		
3	Portdiskonnektion mit Leckage im Konnektionsbereich zwischen Portkapsel und Katheter	Operative Portrevision und Rekonnektierung
1	Portokklusion	Portexplantation
6	Katheterspitzendislokation A: Dislokation in der A.hepatica und Abknicken des Katheters B: Dislokation in den Truncus coeliacus, Perfusion der A.hepatica communis und A. lienalis C+D+E: Dislokation in die Aorta abdominalis F: Dislokation in einen pankreatikoduodenalen Ast, Anstieg der Pankreasenzyme	A-E: Portexplantation und Implantation eines neuen Portsystems F: Portrevision unter Verwendung desselben Portsystems
3	Port/Katheter-Infektion A: Abszedierte Weichteilinfektion der Porttasche mit E.coli B: Sepsis mit Staphylococcus aureus	Portexplantation

4.2.3. Portoffenheit

Zur Analyse lagen die Daten bei 184 von 191 Kathetern vor; bei 7 Kathetern waren die Daten unvollständig. Die mittlere minimale Portoffenheit bei allen betrachteten Kathetern betrug 236,1 (1-1512) Tage, entsprechend 7,8 (0,03-49,7) Monate. Die Hepatica-Katheter waren 233,4 (1-1512) Tage bzw. 7,7 (0,03-49,7) Monate durchgängig. Die Offenheit derjenigen Katheter, die komplett oder auch nur teilweise in der A.lienalis lagen, betrug 244,7 (1-1475) Tage bzw. 8,0 (0,03-48,5) Monate. Die Lienalis-Katheter waren durchschnittlich 11 Tage länger durchgängig als die Hepatica-Katheter.

4.2.4. Komplikationen

Es wurden alle Katheter-assoziierten Komplikationen, die vom Zeitpunkt der Portimplantation bis zur Portexplantation bzw. bis zum letzten Patientenkontakt, an dem der Port noch benutzbar war, auftraten, erfasst und analysiert. Zugrunde gelegt wurden alle 191 Katheter, wobei hierbei die Gruppen Hepatica-Lienalis-Katheter und Truncus-Katheter doppelt betrachtet und ausgewertet wurden (einmal unter Hepatica sowie einmal für den späteren Zeitpunkt unter Lienalis), sodass sich für die jeweiligen Gruppen 157 Hepatica- und 49 Lienalis-Katheter (22 Primäre Lienalis-Katheter + 12 Zweitkatheter Lienalis + 9 Hepatica-Lienalis-Katheter + 6 Truncus-Katheter) ergaben.

Alle Komplikationen, die während des follow-up Zeitraums aufgetreten waren, fielen in 15 verschiedene Kategorien, die thematisch 6 Obergruppen zugeordnet werden konnten (Tab. 6).

Tab. 6: Komplikationen

Komplikationsgruppen	Komplikation
Portdislokation, Wundheilungsstörungen	-Portdislokation -Wundheilungsstörung
Technische Katheterkomplikationen	-Portdiskonnektion, Leckage (Defekt im Konnektionsbereich des Verbindungskatheters zwischen Portkapsel und Portkatheter) -Portokklusion -Katheterspitzendislokation -Katheterspitzendiskonnektion/-bruch -Katheterokklusion/-abknicken
Portinfektion	-Port/Katheter –Infektion
Gefäßkomplikationen	-Gefäßschaden (Thrombus/Aneurysma) -Angiographisch zusätzliche Gefäßdarstellung mit falschem KM-Abfluss -Pankreatitis durch falschen KM-Abfluss -Pfortaderthrombose
Milzkomplikationen	-Milzinfarkt -Milzmetastase
Port ex auf Wunsch des Patienten	Portexplantation auf Wunsch des Patienten z.B. bei Progress/Chemo-Unverträglichkeit

4.2.4.1. Anteil aller Katheter mit Komplikationen

Über den gesamten follow-up Zeitraum traten bei 85 von 191 Kathetern (44,5%) eine oder mehrere Komplikationen im Verlauf auf. Insgesamt wurden 155 Komplikationen verzeichnet. Bei 30% aller 191 Katheter traten technische Katheterkomplikationen auf, bei 20% der Katheter Gefäßkomplikationen, bei 16% der Katheter Milzkomplikationen, bei 8% Portinfektionen, bei 5% Komplikationen des Portreservoirs und bei 2% der Katheter wurde der Port auf Wunsch der Patienten explantiert. In der Gruppe der Hepatica-Katheter traten bei 61% eine oder mehrere Komplikationen auf und in der Gruppe der Lienalis-Katheter bei 51% (Abb. 27).

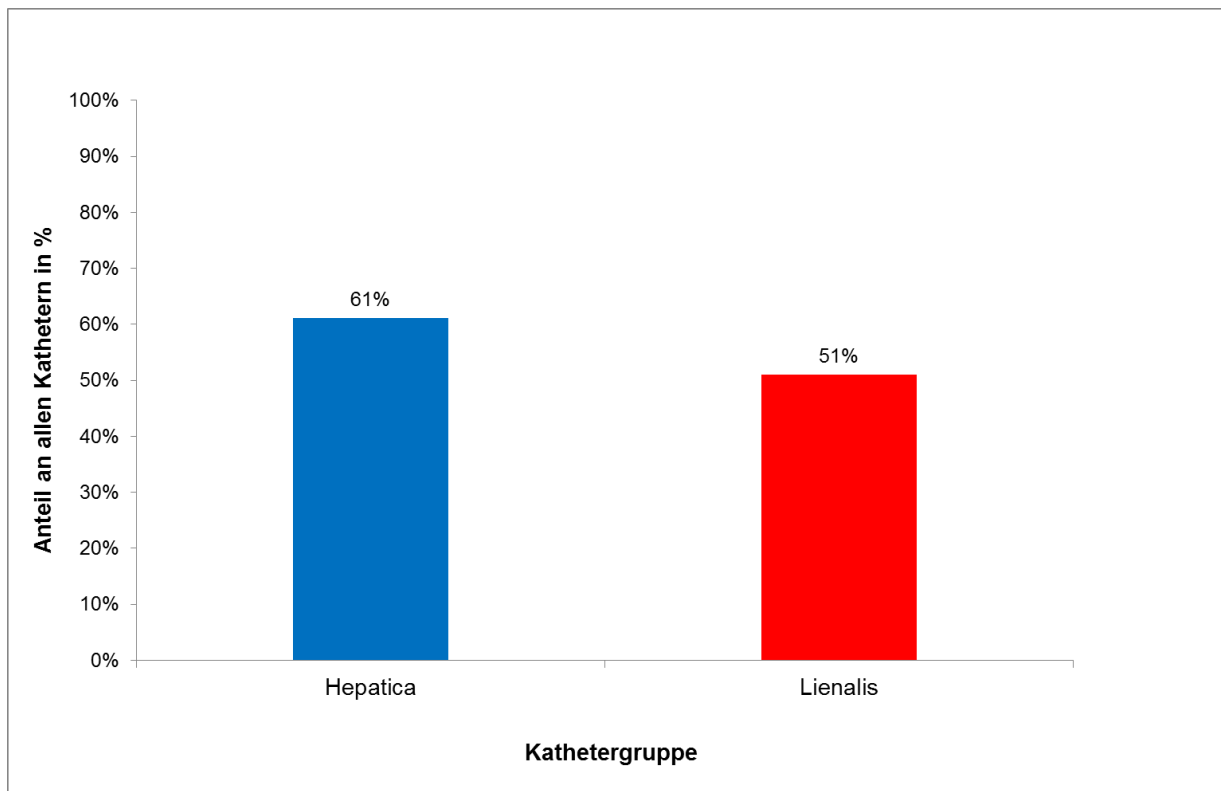


Abb. 27: Anteil aller Katheter mit Komplikationen unterteilt nach Kathetergruppen

4.2.4.2. Komplikationen der Kathetergruppen

Die Komplikationen wurden im Vergleich von Hepatica und Lienalis gegenübergestellt und als prozentualer Anteil an den beiden Gruppen angegeben (Abb. 28). Die mit 32% am häufigsten aufgetretenen Komplikationen der Hepatica-Gruppe waren technische Katheter-assoziierte Komplikationen und hierbei vor allem die Portokklusion mit 13% und die Katheterspitzendislokation mit 11%, außerdem noch die Katheterdiskonnektion mit 2% (Abb. 29). Hingegen traten technische Katheterkomplikationen in der Lienalis-Gruppe nur bei 14% der Katheter auf, die häufigsten waren hier mit gleicher Häufigkeit von 4% die Katheterspitzendislokation, Portokklusion und Portdiskonnektion (Abb. 28, Abb. 30).

Bei den Lienalis-Kathetern waren die Milz-Komplikationen mit 33% die häufigste Komplikationsgruppe, wobei diese ausschließlich als Milzinfarkte auftraten. Die Milzinfarkte wurden allerdings klinisch nie symptomatisch. Vielmehr traten sie als Zufallsbefunde im CT auf und bedurften keiner therapeutischen Intervention. (Abb. 31, Abb. 32). In der Hepatica-Gruppe traten Milzinfarkte lediglich in 8% der Fälle auf. Milzmetastasen kamen bei den Lienalis-Kathetern im Gegensatz zu den Hepatica-Kathetern (hier mit 2%) überhaupt nicht vor.

Portreservoirkomplikationen wie Portkapseldislokationen und lokale Wundheilungsstörungen kamen in beiden Gruppen mit jeweils 4% gleich häufig vor. Ebenso traten Infektionen ähnlich häufig auf, in der Hepatica-Gruppe mit 8% und in der Lienalis-Gruppe mit 6%. Als die häufigsten mikrobiologisch nachgewiesenen Keime wurden Klebsiellen identifiziert. Weitere Erreger waren *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas rickettsii*, *Staphylococcus aureus*/MRSA und *E.coli*. Die Infektion konnte nur in einem Fall erfolgreich antibiotisch behandelt werden, in allen anderen Fällen musste stets das gesamte Port-und Kathetersystem entfernt werden.

Gefäßkomplikationen traten in der Hepatica-Gruppe mit 22% häufiger auf als in der Lienalis-Gruppe mit 10%. Dabei waren Pfortaderthrombosen in beiden Gruppen am häufigsten, bei den Hepatica-Kathetern bei 11% und bei den Lienalis-Kathetern bei 8%. Dies zog jedoch selten Konsequenzen nach sich, da das Gefäß meist nur teilthrombosiert und eine weitere Perfusion mit dem Zytostatikum gewährleistet war. Zudem traten in der Hepatica-Gruppe bei 3% der Katheter Thrombosen der A.hepatica auf, bei 0,6% ein Aneurysma der A.hepatica und ebenfalls bei 0,6% ein Aneurysma der A.femoralis. In der Lienalis-Gruppe kam es bei 2% zu einem Aneurysma der A.femoralis. Eine zusätzliche angiographische Darstellung von Arterien des Gastrointestinaltraktes wurde in der Hepatica-Gruppe bei 1% beobachtet, in einem Fall kam es infolgedessen zu einer chemisch-induzierten Pankreatitis. Bei der Lienalis-Gruppe wurden keine aberranten Gefäßdarstellungen festgestellt.

Eine Portexplantation mit Diskontinuation der Therapie auf Wunsch des Patienten wurde in beiden Gruppen bei je einem Patienten durchgeführt (Abb. 28).

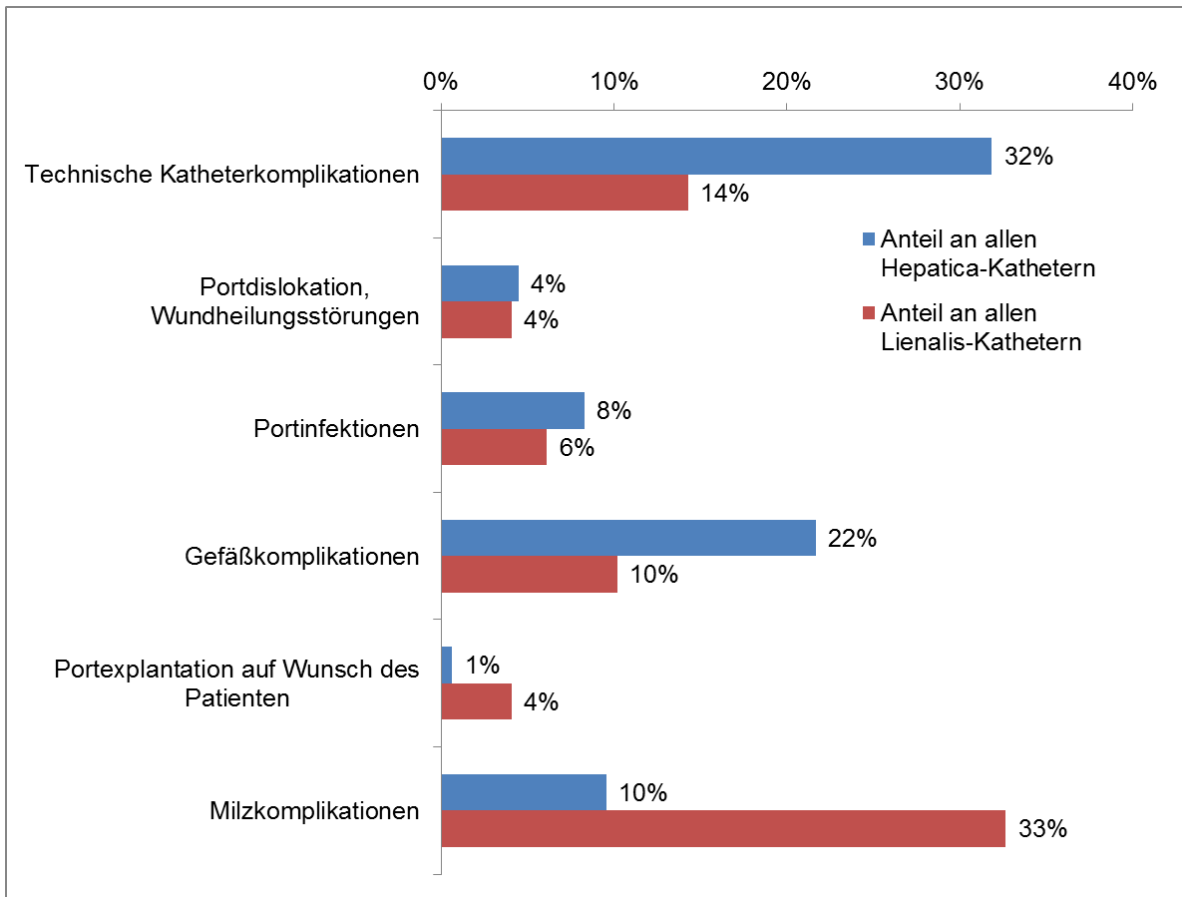


Abb. 28: Komplikationen als Anteil an allen Hepatica- und Lienalis-Kathetern in %



Abb. 29: Katheterdiskonnektion mit Leckage



Abb. 30: Portdiskonnektion mit Leckage

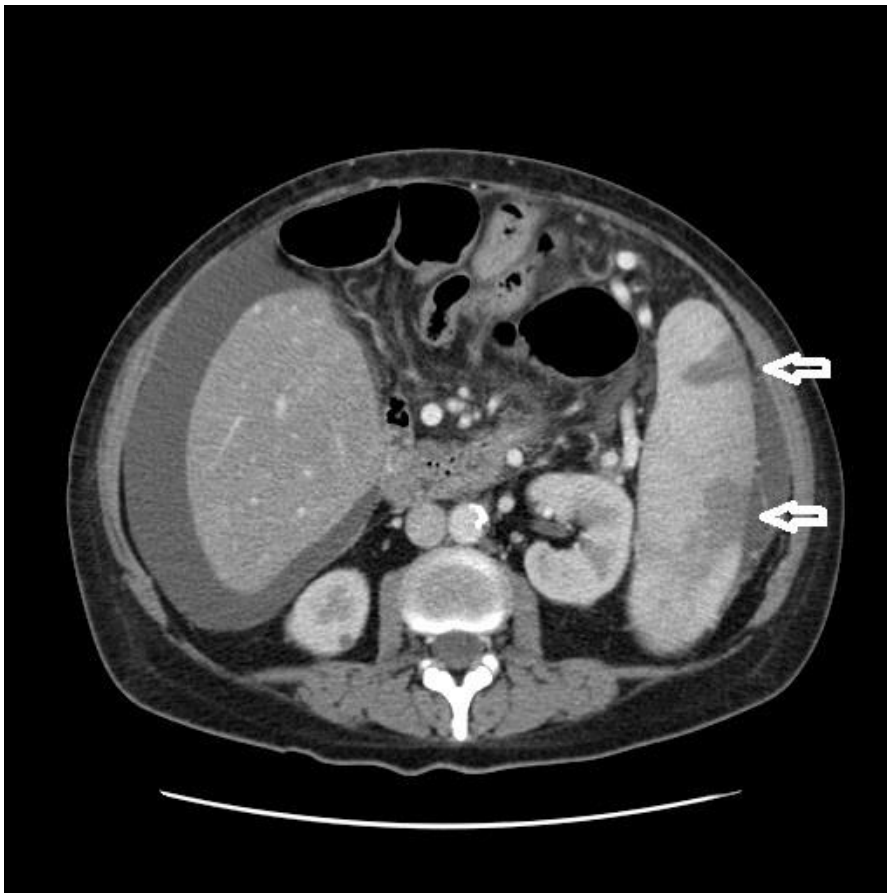


Abb. 31: Milzinfarkte 1 (Pfeile)

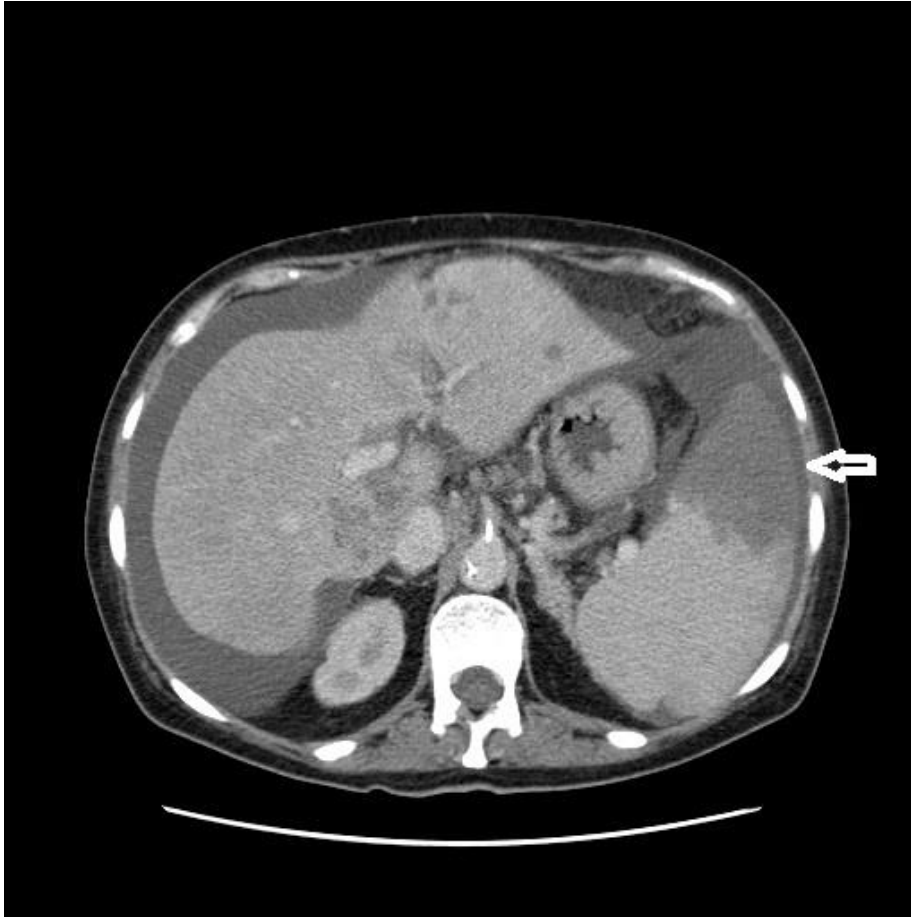


Abb. 32: Milzinfarkte 2 (Pfeil)

4.3. Tabellarische Übersicht verschiedener Studien im Vergleich zu den eigenen Daten

Die Ergebnisse von 18 veröffentlichten Studien zur HAIC aus der Literatur wurden in den folgenden Tabellen (Tab.7-9) zusammengefasst und der Mittelwert aus diesen Studien jeweils den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt. Viele Studien haben nur Teilaspekte der eigenen Arbeit untersucht. Internationale Veröffentlichungen stammen überwiegend aus Japan und Deutschland.

Tab. 7: Literaturvergleich Patientencharakteristika, Follow-up und Katheterlage

Autor/Jahr	Land	Patienten Anzahl	Patienten Geschlecht m/w	Patienten Alter (Jahre)	Diagnose Tumor	Zeitraum Follow-up (Monate)	Katheterlage bei Patienten
Literaturdaten							
Ando 2002	JP	48	41/7	64,7 (49-79)	HCC	10,2 (1,9-76,9)	Hepatica
Grosso 2000	IT	200	108/92	61,2 (28-82)	HCC, CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Ösophagus, Pankreas, Mamma, Ovar, Uterus, Blase, NET, CUP	8,6 (1-31)	Hepatica (188), Lienalis (11)
Herrmann 2000	DE	30	20/10	57 (34-81)	CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Analrand, Mamma, Aderhautmelanom	7,5	Hepatica, 1 Dislokation in Lienalis
Hildebrandt 2007	DE	41	23/18	60 (28-77)	Lebermetastasen von Kolon	8	Hepatica
Inaba 2010	JP	25	1/7	58 (34-76)	CC	11,1	Hepatica
Jung 1999	KR	21	16/5	57 (33-77)	HCC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Prostata	4,6	Hepatica
Kuroiwa 2001	JP	90	51/39	59 (7-85)	HCC, CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Mamma	1,5	Hepatica
Lai 2003	CN	18	16/2	56,9 (43-75)	HCC	9,5 (1-18)	Hepatica
Oh 2013	KR	54	46/8	59 (39-78)	HCC	8,1	Hepatica
Park 2007	KR	41	29/12	53 (38-73)	HCC	6 (1-14)	Hepatica
Seki 2012	JP	47	34/13	63,6 (46-81)	HCC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Ösophagus, Gallenblase, Mamma, Hoden	7,8	Hepatica
Song 2013	KR	50	39/11	54 (37-74)	HCC	x	Hepatica
Terashima 2013	JP	27	23/4	68 (44-84)	HCC	7 (0,8-48,0)	Hepatica
Tono 2003	JP	30	15/15	57,5+-8,6	Lebermetastasen von Kolon	38,1	Hepatica
Vogl 2008	DE	55	21/34	62 (38-83)	CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Ösophagus, Pankreas, Mamma, Ovar, Uterus, Prostata, Leiomyosarkom, CUP	5	Hepatica
Wacker 1997	DE	33	19/14	61 (37-78)	Lebermetastasen von Kolon	18	Hepatica
Waggershauser 1999	DE	50	29/21	55	CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen, Mamma	11,4	Hepatica, 1 Dislokation in Lienalis
Yamasaki 2005	JP	44	38/6	62,3 (32-79)	HCC	9,4 (1,9-68,5)	Hepatica
MW Literatur		47,6	31/17	59,1	meist HCC, CC oder Lebermetastasen von Kolon	10,4	meist Hepatica
Eigene Daten	DE	164	94/70	60,5 (21-84)	HCC, CC, Lebermetastasen von Kolon, Magen Pankreas, Gallenblase, Ösophagus, NET, Mamma, (Aderhaut-)Melanom, Prostata, Urothel, Bronchial, Ovar, Plasmozytom, Sarkom, Plattenepithel, CUP	10,7 (0,03-84,7)	Hepatica (116), Lienalis (48)

CN: China, DE: Deutschland, IT: Italien, JP: Japan, KR: Korea, MW: Mittelwert, x: keine Angabe

Tab. 8: Literaturvergleich Therapie, Tumoransprechen und Überleben

Autor/Jahr	Chemotherapie HAIC	Zusatztherapie Patienten (Anzahl und %)	Tumoransprechen nach RECIST oder WHO Anzahl Patienten und (%)	Mediane Überlebensdauer nach Portimplantation (Monate)
Literaturdaten				
Ando 2002	5FU+Cisplatin (+Epirubicin)	Vor HAIC: 29 Leber-OP, PEI, MCT, TACE Zusätzlich/Nach HAIC: 13 Leber-OP, PEI, MCT, RFA	Nach 4 Zyklen: CR: 4 Pat (8%), PR: 19 Pat (40%) SD: 14 Pat (29%), PD: 11 Pat (23%), Response Rate : 48%	10,2
Grosso 2000	x	x	gemessen bei 70 von 200 Pat, weil kein follow-up, verstorben oder Port-Ex wg Progress!	x
Herrmann 2000	x	x	x	x
Hildebrandt 2007	FA/5FU/+Oxaliplatin	17 Leber-OP, 17 Chemo i.v., 13 Radiotherapie	x	x
Inaba 2010	Gemcitabine	10 Leberteilresektion, 4 Chemo i.v., 3 TACE/RFA	gemessen bei 13 von 25 Pat Nach 1 Zyklus (0,5-1 Mon), 3 und 5 Zyklen: CR: 0, PR: 1, SD: 8, PD: 4 Response Rate : 7,7%, Disease Control Rate : 69%	11,1
Jung 1999	x	x	x	x
Kuroiwa 2001	x	x	x	x
Lai 2003	5FU+Cisplatin	Vor HAIC: Leber-OP, TACE	Nach 4-6 Mon, alle 4-6 Mon: CR: 0, PR: 6 (33%), SD: 7 (39%), PD: 5 (28%), Response Rate : 33%	9,5
Oh 2013	Cisplatin, 5FU	Keine , HAIC als firstline Therapie	Nach 2 Zyklen (1-2 Mon), alle 2 Zyklen: CR: 0, PR: 12 (22,2%), SD: 21 (38,9%), PD: 14 (25,9%), nicht evaluiert: 7 (13,0%)	5,1
Park 2007	5FU+ Cisplatin	Vor HAIC: 5 Leber-OP, 9 TACE, 3 RFA	Nach 3 Zyklen (2-3 Mon), alle 3 Zyklen: CR:0,PR:9 (22,0%),SD:14 (34,1%), PD:11 (26,8%), Response Rate : 9 (22%), Disease Control Rate : 23 (56,1%)	12
Seki 2012	x	x	x	x

Song 2013	Epirubicin +Cisplatin +5-FU	Vor HAIC: 24 (48%) TACE Während/nach HAIC: Sorafenib, RFA, PEI, TACE, iv Chemo, OP	Nach 2 Zyklen (1-1,5 Mon) und Therapieende (5 Zyklen): CR: 6%, PR: 10%, SD: 12%, PD: 72%, Response Rate: 16%, Disease Control Rate 28%	7
Terashima 2013	Cisplatin, 5FU	Vor HAIC: alle 27 Sorafenib p.o.	Nach 1-1,5 Mon, alle 1-1,5 Mon: CR: 0, PR: 8 (29,6%), SD: 9 (33,3%), PD: 10 (37,0%)	7,6
Tono 2003	5FU	Vor HAIC: alle 30 Leber-OP	x	x
Vogl 2008	Gemcitabin +Mitomycin C	Vor HAIC: alle 55 Chemo i.v.	Nach 3 Zyklen (2-3 Mon): CR: 1, PR: 19, SD: 19, PD: 16 Response Rate : 36,4%, Tumor Control Rate : 71,2%	7,0 (seit Erstdiagnose Primärtumor: 16,3)
Wacker 1997	5FU+Leucovorin	x	x	x
Waggershauser 1999	x	x	x	x
Yamasaki 2005	5FU +Cisplatin (+Leucovorin)	x	Nach 1 Zyklus (7 Tage): 5FU+Cisplatin+Leucovorin: CR:5(11%),PR:12(27%),SD:12(27%),PD:13(30%), Response Rate : 38% Nur 5FU+Cisplatin (ohne Leucovorin): CR: 1 (7%),PR: 2 (13%),SD: 2 (13%),PD: 10 (67%),Response Rate: 20%	9,4
MW Literatur			Direktvergleich schwierig, da in Literatur unterschiedliche Meßzeitpunkte	9,2
Eigene Daten	Oxaliplatin, 5FU, Folinsäure, Gemcitabin, Mitomycin C, Irinotecan, Fotemutin, Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin	Vor HAIC: 75 (46%) i.v.Chemo, 40 (24%) Leberteilresektion, 18 (11%) TACE, 16 (10%) Brachytherapie, 5 (3%) Leber-TX, 5 (3%) RFA, 4 (2%) SIRT Zusätzlich/Nach HAIC: 27 (16%) i.v.Chemo, 13 (8%) p.o.Chemo, 3 (2%) Brachytherapie, 2 (1%) Leberteilresektion, 2 (1%) SIRT	3 Mon: CR: 2 (1,6%), PR: 14 (11,5%), SD: 60 (49,2%), PD: 46 (37,7%), Response Rate : 13,1% 6 Mon: CR: 2 (1,6%), PR: 14 (11,5%), SD: 38 (31,2%), PD: 34 (27,9%), Response Rate : 13,1% 9 Mon: CR: 2 (1,6%), PR: 11 (9,0%), SD: 23 (18,9%), PD: 36 (29,5%), Response Rate : 10,7% 12 Mon: CR: 2 (1,6%), PR: 7 (5,7%), SD: 20 (16,4%), PD: 27 (22,1%), Response Rate : 7,4%	8,8

MW: Mittelwert, x: keine Angabe, CR: Complete Response, PR: Partial Response, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

Tab. 9: Literaturvergleich Katheterdaten und Komplikationen

Autor/Jahr	Port-Implantation Erfolg	Portoffenheit Zeitraum (Tage)	Komplikationsrate	Portreservoirkomplikation (Portdislokation, Leckage, Wundheilungsstörungen, Hämatome)	Techn. Katheterkomplikation (Katheter-Dislokation, Diskonnektion, Okklusion)	Portinfektion	Gefäßkomplikation (Thrombus, Okklusion, Aneurysma, Fehlperfusion)
Literaturdaten							
Ando 2002	100%	x	27,1%	8,3%	12,5%	4,2%	2,1%
Grosso 2000	100%	219	21,5%	1%	14,5%	0	6%
Herrmann 2000	100%	229 (13-479)	12%	0	Gesamt 26,7% (6,7% Dislokation davon einer in A.lienalis, 13,3% Diskonnektion, 6,7% Okklusion)	0	0
Hildebrandt 2007	100%	578	63%	25,6%	29,3%	7,7%	44,6%
Inaba 2010	x	x	x	x	20%	x	4%
Jung 1999	100%	139 (23-287)	90,5%, davon 19,1% Major Komplikatio mit Portentfernung	57,1%	23,8%	4,8%	4,8%
Kuroiwa 2001	98%	213 (14-454)	Gesamt 35,1% (Komplikation bei Implantation: 7,8%, Komplikation danach: 27,3%)	0	21%	3,4%	10%
Lai 2003	90%	x	33,3%	5,6%	16,7%	11,1%	0
Oh 2013	100%	x	51,9%	40,7%	7,4%	3,7%	0
Park 2007	100%	x	x	x	2,4% Okklusion	4,9%	x
Seki 2012	x	x	38,3%	x	23,4%	x	14,9%
Song 2013	x	x	x	x	x	x	x
Terashima 2013	100%	x	18,5%	0	11,1%	0	7,4%
Tono 2003	100%	80,5	46,7%	0	40%	0	6,7%
Vogl 2008	100%	x	x	3,6%	x	x	x
Wacker 1997	100%	189 (28-357)	90,9%	12,1%	63,6%	0	15,2%
Waggershauser 1999	100%	312 (13-547)	x	0	12% (6% Dislokation, 1 in A.lienalis, 4% Okklusion, 2% and)	x	x
Yamasaki 2005	x	x	x	x	x	x	x
MW Literatur	99,3%	244,9	44,1%	11,8%	21,6%	3,3%	8,9%
Eigene Daten	95%	Gesamt 236,1 (1-1512), Hepatica 233,4 (1-1512), Lienalis 244,7 (1-1475)	Gesamt 44,5%, Hepatica 61%, Lienalis 51%	Gesamt 4%, Hepatica 4%, Lienalis 4%	Gesamt 28%, Hepatica 32%, Lienalis 14%	Gesamt 8%, Hepatica 8%, Lienalis 6%	Gesamt 19%, Hepatica 22%, Lienalis 10%

MW: Mittelwert, x: keine Angabe, and: andere

5 Diskussion

Maligne Tumore der Leber stellen eine häufige Entität in der Onkologie dar. Dabei gibt es primär vom Lebergewebe ausgehende Tumore, wie auch Lebermetastasen anderer Primärtumore. Letztere stammen vor allem von Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Der Leberbefall ist dabei oft prognoseentscheidend. Mögliche kurative und palliative Therapieoptionen reichen von der operativen Resektion zu systemischen oder lokoregionären Verfahren. In der vorliegenden Arbeit wurde die Hepatische intraarterielle Chemotherapie (HAIC) als lokoregionäre Therapie bei auf die Leber beschränkten inoperablen Malignomen untersucht. Derzeit kommt die HAIC vor allem bei fortgeschrittenen Lebertumoren nach Progress unter vorherigen Therapien wie intravenöser Chemotherapie zum Einsatz (Boese-Landgraf 2010). Aktuelle Studien zu potentiell kurativen neoadjuvanten und adjuvanten Therapieansätzen zum Downstaging vor – beziehungsweise Nachbehandlung nach erfolgter Resektion sowie Kombinationstherapien aus intravenöser und intraarterieller Chemotherapie sind jedoch vielversprechend für die Zukunft (Ammori 2013, Goéré 2010, Goéré 2013, Nitta 2013, Chen 2012, Liang 2013).

Der Fokus dieser Arbeit lag auf dem Vergleich von Outcome und Komplikationen bei Patienten mit konventioneller HAIC mit Chemotherapieapplikation über die A.hepatica gegenüber Patienten mit Chemotherapiegabe über die A.lienalis.

5.1. Eigene Hauptergebnisse im Literaturvergleich

5.1.1. Studiendesigns

Die derzeitige Studienlage zur lokoregionären Therapie von malignen Lebertumoren und im Speziellen zur HAIC ist unbefriedigend. Dies liegt nicht nur am zahlenmäßigen Mangel an Studien, sondern vielmehr an eingeschränkter Vergleichbarkeit untereinander. Oft liegen unterschiedliche Studiendesigns (prospektiv/retrospektiv) und Studien-Endpunkte vor (Tumoransprechen nach RECIST, Komplikationen, mittleres oder medianes Überleben oder 1-2 Jahres Überlebensraten) (Boese-Landgraf 2010).

Die Patientenkollektive der verschiedenen Studien sind stark inhomogen. Die große Diversität ergibt sich durch die Betrachtung verschiedener onkologischer Grunderkrankungen, Vorbehandlungen, intraarteriellen Chemotherapeutika und Therapie-Kombinationen. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden oft nur unvollständig

erwähnt oder unterscheiden sich stark, Nebenwirkungen werden nicht nach einheitlichen Standards erfasst und erwähnt (Lorenz 1999). So findet man in einigen Studien bei allen Patienten Portalvenenthrombosen (Lai 2003), welche in anderen Studien hingegen ein Ausschlußkriterium zur Studienteilnahme darstellen (Grosso 2000).

Auch werden nicht immer alle Komplikationen und Nebenwirkungen vollständig erfasst und nur einige selektiv beschrieben. Ob weitere Komplikationen untersucht wurden und nicht eingetreten sind, oder ob diese nicht untersucht und somit auch nicht erfasst wurden, bleibt oft unklar (Lorenz 1999). Die Ergebnisse der derzeit vorhandenen Studien zur HAIC sind aufgrund der sehr großen Heterogenität der Patientenkollektive und Studiendesigns nur bedingt vergleichbar (Bouchahda 2011). Ein Studienvergleich ist daher nur nach sorgfältiger Auswahl der Studien unter Beachtung der genannten Limitationen möglich.

5.1.2. Patientencharakteristika und Katheterlage

Das hier untersuchte Patientenkollektiv war mit 164 Patienten mehr als dreimal so groß wie die meisten Vergleichskollektive aus anderen Studien. Beispielsweise umfasste die Studie von Lai et al 2003 nur 18 Patienten; größere Studien bildeten die Ausnahme, die größte hier aufgeführte Studie von Grosso et al 2000 schloss 200 Patienten ein (Tab. 7, Grosso 2000, Lai 2003). Das Durchschnittsalter war mit 60,5 Jahren mit der Literatur (Durchschnittsalter 59,1 Jahre, Grosso et al 2000 61,2, Lai et al 2003 56,9 Jahre) vergleichbar. (Tab. 7, Grosso 2000, Lai 2003).

Die am häufigsten diagnostizierten Tumorentitäten waren sowohl in dieser Studie als auch in der Literatur die sogenannten organeigenen Lebertumore wie Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und Cholangiokarzinom (CC), gefolgt von Lebermetastasen gastrointestinaler Primärtumore. Lebermetastasen anderer Primärtumore wurden in die eigene Studie mit eingeschlossen; in der Literatur wurden diese hingegen nur in wenigen Studien untersucht (Tab. 7, Grosso 2000, Herrmann 2000, Jung 1999, Kuroiwa 2001, Seki 2012, Vogl 2008, Waggershauser 1999).

Bezüglich der Anzahl und Lage der Katheter wurden in den eigenen Daten bei 164 Patienten im Verlauf 191 Katheter implantiert, 157 in die A.hepatica und 34 in die A.lienalis, wobei durch verschiedene Komplikationen letztendlich 49 Katheter über die A.lienalis drainierten. Ein so großes Kollektiv an Patienten mit HAIC über die A.lienalis

wie in der hier vorliegenden Arbeit wurde nach eigener Erkenntnis bisher nie zuvor systematisch untersucht. In den Vergleichsstudien wurde zumeist nur ein Katheter pro Patient implantiert. Diese lagen im Gegensatz zu denen im eigenen Patientenkollektiv fast ausschließlich in der A.hepatica, nur in einer Studie von Grosso et al 2000 wurde der Katheter auch primär in die A.lienalis eingebracht. In dieser sowie in zwei weiteren Studien wurde ein sekundärer Abfluss über die A.lienalis akzeptiert und als Therapieoption fortgesetzt; es handelte sich jedoch jeweils nur um Einzelfälle (Tab. 7, Grosso 2000, Herrmann 2000, Waggerhauser 1999).

Der Zeitraum des Follow-up war beim eigenen Kollektiv 10,7 Monate, was dem Mittelwert aus den Vergleichsstudien (10,4 Monate) entsprach (Tab. 7). Bei Grosso et al 2000 betrug das Follow-up 8,6 Monate, bei Lai et al 2003 9,5 Monate (Tab. 7, Grosso 2000, Lai 2003).

5.1.3. Chemotherapie

Analog zu der großen Anzahl an verschiedenen Tumorentitäten zeigte sich eine große Vielfalt verschiedener Chemotherapeutika, die über die intraarteriellen Katheter als HAIC verabreicht wurden. Ebenso fanden sich multiple Kombinationen unter den verschiedenen Chemotherapeutika mit zeitlich versetzter oder gleichzeitiger Applikation, was bei einem überwiegend palliativen Ansatz aufgrund fehlender Richtlinien und Off-label-Use einiger Medikamente nicht selten ist. Am häufigsten wurde intraarteriell (O)FF verabreicht, eine Kombination aus 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin. Dieser hohe Anteil im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika resultiert zum einen aus dessen Anwendung bei gastrointestinalen Lebermetastasen, die einen großen Anteil an allen Tumoren in diesem Kollektiv darstellten, zum anderen aber auch aus der guten Studienlage und dementsprechender Anwendungsempfehlung bei lebereigenen Tumoren und Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren. In den Vergleichsstudien waren Angaben zur intraarteriellen Chemotherapie, insbesondere genaue Details zu den Chemoprotokollen, unvollständig, wobei auch hier häufig 5-FU und ein Platinderivat wie Cisplatin gegeben wurden (Tab. 8, Ando 2002, Hildebrandt 2007, Lai 2003, Oh 2013, Park 2007, Song 2013, Yamasaki 2005).

Ähnlich sah es bei den Zusatztherapien aus, die vor, während und nach der intraarteriellen Chemotherapie stattfanden. Wie auch bei den intraarteriellen Chemotherapeutika zeigte sich in den eigenen Daten eine große Vielfalt der zusätzlich

zur HAIC administrierten Therapien. Die Identifikation zusätzlicher chemotherapeutisch oder radiologisch-interventioneller Therapieansätze ist wichtig, da diese zusätzlich zur intraarteriellen Chemotherapie Einfluss auf den Verlauf und das Patientenoutcome nehmen und deshalb als Störgrößen in der Evaluation der HAIC berücksichtigt werden müssen. Außerdem werden die Möglichkeiten der Kombination von verschiedensten Ansätzen aufgezeigt. Zwei Drittel des vorliegenden Patientenkollektivs war vor Beginn der HAIC schon intensiv und multipel vorbehandelt. Zeitgleich oder direkt im Anschluss an die i.a. Chemotherapie erhielt ein Viertel eine weitere Zusatztherapie. Der Literaturvergleich zeigt auch hier ebenso wie beim eigenen Kollektiv eine große Bandbreite an zusätzlichen Therapien zu unterschiedlichen Zeitpunkten der HAIC-Therapie. Vor Beginn der HAIC-Therapie stand häufig, wie auch in der eigenen Studie, eine systemische Chemotherapie. Auch lokoregionäre Therapien wie radiologisch-ablative Verfahren und chirurgische Resektion wurden vor, zusätzlich oder nach der HAIC angewandt (Tab. 8). In der Studie von Lai et al 2003, die sich ausschließlich mit HCCs beschäftigt hat, wurden vor der HAIC Leberteilresektionen sowie TACE-Behandlungen durchgeführt. Bei Grosso et al 2000 wurden keine Angaben zur verabreichten intraarteriellen Chemotherapie sowie zu eventuellen Zusatztherapien gemacht. (Tab. 8, Grosso 2000, Lai 2003).

5.1.4. Tumoransprechen nach RECIST

In dieser Arbeit wurden zum besseren Vergleich der Tumoransprechraten nach jeweils 3, 6, 9 und 12 Monaten die Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv sowie für die Kathetergruppen Hepatica und Lienalis dargestellt. In der Literatur finden sich hingegen meist keine standardisierten Beobachtungsintervalle, sondern unterschiedliche Erhebungszeitpunkte (Tab. 8). Zumeist wurde nicht der Verlauf angegeben, sondern der Tumorprogress an einem Meßzeitpunkt, der je nach Studie zwischen 1 bis 5 Chemotherapiezyklen variierte, wobei auch die Zykluslänge von Studie zu Studie differierte. Dies macht einen Direktvergleich der Studien untereinander und mit den eigenen Ergebnissen schwierig. Der RECIST-Vergleich verschiedener Studien wird nicht nur durch die unterschiedlichen Meßzeitpunkte erschwert, sondern auch durch unterschiedliche Tumorentitäten, Vorbehandlungen und Chemotherapeutika-Regimes (Terashima 2013). Auch wird mit den Patienten mit Progress oder Lost to follow-up unterschiedlich verfahren. Bei Grosso et al 2000 werden beispielsweise mehr als die Hälfte der Patienten nicht mit in die Auswertung aufgenommen, obwohl sie entweder in

die Kategorien Lost to follow-up oder Progressive Disease gehört hätten, wodurch der Anteil der Patienten mit Progress fälschlicherweise zu niedrig ausfällt. Nach vier Zyklen ergab sich dadurch eine recht hohe Response Rate von 42,8% (Tab. 8, Grosso 2000). Unter Berücksichtigung des natürlichen Tumorverlaufs im palliativen Setting muss außerdem klar sein, dass mit zunehmender Dauer der Therapie mehr Patienten einen Progress erfahren werden. Daher ist davon auszugehen, dass mit zunehmender Länge der RECIST-Messzeitpunkte ein höherer Anteil an Verstorbenen oder Patienten mit Progress zu verzeichnen ist.

In der eigenen Studie lag die Response Rate nach 3 und 6 Monaten bei 13,1%, nach 9 Monaten bei 10,7% und nach 12 Monaten bei 7,4% (Tab. 4, Tab. 8). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der lokalen Chemotherapie über die A.hepatica und über die A.lienalis. In der Literatur finden sich teilweise sehr hohe Response Raten von bis zu 48% nach vier Zyklen (Ando 2002) oder 38% nach einem Zyklus, entsprechend 7 Tagen (Yamasaki 2005) (Tab. 8). Bei Lai et al 2003 lag die Response Rate nach 4-6 Monaten bei 33% (Tab. 8, Lai 2003). In allen drei Studien wurden ausschließlich Patienten mit HCCs eingeschlossen. Insgesamt war eine Complete Response in den Vergleichsstudien die Ausnahme und die Response Raten bestanden überwiegend aus den Patienten mit einer Partial Response (Tab. 8).

Die Disease Control Rate lag im eigenen Kollektiv bei 62,3% nach 3 Monaten, 44,3% nach 6 Monaten, 29,5% nach 9 Monaten und 23,8% nach 12 Monaten (Tab. 4, Tab. 8). Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Hepatica- und der Lienalis-Gruppe, jedoch lagen tendenziell die Werte der Lienalis-Gruppe jeweils unter den Werten der Hepatica-Gruppe.

Ein Progress trat im Gesamtkollektiv nach 3 Monaten bei 37,7%, nach 6 Monaten bei 27,9%, nach 9 Monaten bei 29,5% und nach 12 Monaten bei 22,1% auf (Tab. 4, Tab. 8). Die Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant, tendenziell zeigte sich jedoch zu allen Meßzeitpunkten eine höhere Progressrate in der Lienalis- im Vergleich zur Hepatica-Gruppe. Im Literaturvergleich berichteten Lai et al 2003 über einen Tumorprogress von 28% (Tab. 8, Lai 2003). Die höchste Progressionsrate fand sich bei Song et al 2013 und betrug 72% nach 5 Zyklen (zwischen 2,5-4 Monaten) (Tab. 8, Song 2013).

Auffallend ist, dass in der eigenen Arbeit der Anteil der Patienten mit einem positiven Tumoransprechen und insbesondere mit einer Complete Response sehr gering war. Dabei hatten die Patienten mit Hepatica-Kathetern konstant höhere Response und Disease Control Raten bei gleichzeitig niedrigeren Progressraten als die Patienten mit den Lianalis-Kathetern.

Die einzelnen RECIST-Gruppen haben sich in ihrer Größe im Verlauf der vier Meßzeitpunkte nicht sehr stark verändert. Besonders in Bezug auf die Tumoransprechraten scheint es, dass die Patienten, die einmal zu Beginn der Therapie darauf angesprochen haben, auch dauerhaft ansprechen. Die Therapie zeigte ihre Wirkung bei einigen Patienten auch erst nach längeren Zeitabschnitten von 3 bis 9 Monaten mit einer Stable Disease. Der Anteil aller Patienten mit einem Progress wies im zeitlichen Verlauf geringe Schwankungen auf, mit Anteilen zwischen 38% nach 3 und 22% nach 12 Monaten (Tab. 4). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass im Laufe der Zeit mehr Patienten aus dieser Gruppe verstarben, wodurch sich die Zahlen verringerten. So erklärt sich, warum der Anteil der Patienten mit Progressive Disease mit der Beobachtungszeit abnahm.

Durch die nicht-kumulative Darstellung der RECIST-Kategorien ließen sich die nicht immer linearen Verläufe des Therapieansprechens gut darstellen. Beispielsweise zeigten mehrere Patienten nach initial fehlendem Ansprechen oder sogar Progress eine Partial Response oder Stable Disease im weiteren Verlauf. Schon eine Stable Disease sollte daher als Erfolg betrachtet werden, da das Tumorwachstum in seinem natürlichen Verlauf aufgehalten oder zumindest verlangsamt wird, was gerade bei Entitäten wie schnell wachsenden HCCs als Therapieerfolg zu werten ist (Vogl 2008). Bei den Patienten in dieser Arbeit, die vorher in der Regel unter systemischer Chemotherapie einen Progress zeigten, konnte durch die HAIC zumindest der weitere Progress aufgehalten oder verzögert werden, was als erfolgreiche Tumorkontrolle gelten kann und die Effektivität der HAIC zeigt (Park 2007). In vielen anderen Studien stellte ein Progress eine Indikation zum Therapieabbruch dar (Grosso 2000, Park 2007, Song 2013, Terashima 2013). In dem hier betrachteten Kollektiv haben jedoch viele der Patienten nach ihrem Progress weiterhin HAIC erhalten und haben noch mehrere Wochen oder sogar Monate nach dem initialen Progress gelebt. Response Raten und Überlebensraten korrelieren oft nicht genau und so empfehlen Sinn et al 2013, insbesondere die Überlebensraten als Endpunkt in Studien zu betrachten und

Response Raten von 10-20% als befriedigend anzusehen. Dies gilt insbesondere für bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, die auch fast das gesamte Patientenkollektiv in der eigenen Arbeit ausmachen.

5.1.5. Überlebensraten

In der eigenen Studie wurde das Überleben sowohl nach Erstdiagnose des Primärtumors beziehungsweise der Lebermanifestation als auch das Überleben nach der Portimplantation berechnet. In den Vergleichsstudien wurde das Überleben fast ausschließlich als Überlebensdauer nach Portimplantation angegeben, ungeachtet dessen, zu welchem Zeitpunkt nach Diagnosestellung mit der HAIC begonnen wurde. Da aber in der Zusammenschau des klinischen Verlaufs und der Therapieoptionen eine Betrachtung ab dem Diagnosezeitpunkt wichtig erscheint, wurde dies in der eigenen Studie zusätzlich berücksichtigt.

Die Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors betrug im Gesamtkollektiv median 27,3 Monate. Für die Hepatica-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 32,3 (2,8-124,2) Monaten, für die Lienalis-Gruppe von 26,8 (6,6-77,8) Monaten. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten in den beiden Kathetergruppen waren nicht signifikant. Tendenziell war jedoch die Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Primärtumors der Patienten mit Hepatica-Kathetern gegenüber der Lienalis-Gruppe etwas verlängert.

Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Tumors in der Leber (HCC, CC, Metastasen eines leberexternen Tumors) betrug im Gesamtkollektiv 14,5 (0,9-107,3) Monate. In der Hepatica-Gruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 10,1 (0,9-107,3), in der Lienalis-Gruppe bei 15,6 (4,8-53,5) Monaten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Kathetergruppen, jedoch zeigte die Lienalis-Gruppe tendenziell ein längeres Überleben als die Hepatica-Gruppe. Die Subgruppenanalyse nach Primärtumoren ergab in der Hepatica-Gruppe eine signifikant höhere Überlebensrate bei Patienten mit GI-Tumoren gegenüber den HCCs und CCs. Dies könnte am ehesten an dem natürlichen Verlauf der jeweiligen Tumorentitäten liegen, da Patienten mit inoperablen Lebermetastasen von Kolonkarzinomen zumeist eine längere Überlebenszeit aufweisen als Patienten mit inoperablen HCCs und CCs (Boese-Landgraf 2010, EASL-EORTC 2012, Tanaka 2002).

Die Überlebenszeit nach Portimplantation betrug median 8,8 (0,4-84,5) Monate. In der Literatur zeigt sich im Schnitt ein medianes Überleben von 9,2 Monaten nach der Portimplantation und Beginn der HAIC. Lai et al 2003 geben beispielsweise eine mediane Überlebenszeit von 9,5 Monaten an (Tab. 8, Lai 2003). Das etwas kürzere Überleben im eigenen Kollektiv könnte eventuell auf einem späteren Beginn der HAIC-Therapie im Krankheitsverlauf der Patienten beruhen. Zwar fehlen Angaben in den Vergleichsstudien, wie viel Zeit zwischen Erstdiagnose des Tumors und Beginn der HAIC vergangen ist. Jedoch finden sich beispielsweise in der Studie von Oh 2013 keinerlei Vorbehandlungen, da die HAIC hier als First-line Therapie vermutlich mit geringer Zeitverzögerung nach Diagnosestellung eingesetzt wurde (Oh 2013, Tab. 8). Im Gegensatz dazu fanden sich im eigenen Kollektiv viele Patienten mit extensiver, teils jahrelanger Vorbehandlung und Progress unter anderen Therapien. Der dadurch bedingte spätere Beginn der HAIC könnte in einer nur scheinbar kürzeren Überlebenszeit resultieren. Zudem wurden in den vergleichbaren Studien überwiegend Patienten mit HCCs oder Lebermetastasen des GI-Trakts untersucht, während im hier vorhandenen Kollektiv auch Patienten mit Tumoren eingeschlossen wurden, die, wie beispielsweise bei Melanomen oder Pankreas Karzinomen, eine schlechtere Überlebensprognose aufweisen (Tab. 7). Auch spielen die Vorbehandlungen vor Beginn der HAIC eine große Rolle. So fanden sich in den Vergleichsstudien oft Leberteilresektionen, TACE und PEI, die den Lokalbefund schon vor Beginn der HAIC mehr verändern als beispielsweise die in unserem Kollektiv häufig angewendete systemische Chemotherapie. Leberteilresektionen oder andere lokoregionäre Vorbehandlungen bildeten hier eher die Ausnahme (Tab. 8). In der Studie von Tono 2003 erhielten alle Patienten eine Leberteilresektion mit chirurgischer Entfernung von kolorektalen Lebermetastasen (Tab. 8, Tono 2013). Daher war bei diesem Kollektiv die Tumorlast in der Leber bei HAIC-Beginn sicherlich geringer als in der eigenen Studie.

Die Subgruppenanalyse des Überlebens nach der Portimplantation ergab für die Hepatica-Gruppe eine mediane Überlebenszeit von 8,8 (0,4-84,5) Monaten und für die Lienalis-Gruppe von 9,1 (1,0-27,8) Monaten. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kathetergruppen bezüglich der Überlebenszeit nach Portimplantation sowie in der Subgruppenanalyse nach Primärtumoren. Tendenziell fand sich die längste Überlebensdauer mit median 13,5 Monaten bei Patienten mit einer Katheterlage in der A.lienalis, die als Grunderkrankung Lebermetastasen

Gastrointestinaler Karzinome hatten. Auch bei Katheterlage in der A.hepatica fanden sich die längsten Überlebenszeiten mit median 10,2 Monaten bei Patienten mit hepatisch metastasierten gastrointestinalen Tumoren. Niedrigere Überlebenszeiten kamen vor allem bei der Gruppe der Lebermetastasen nicht-gastrointestinalen Ursprungs (beispielsweise Mamma-Karzinom oder Melanom) vor; hier lag der niedrigste Wert in der Lienalis-Gruppe bei nur 5,8 Monaten. Diese Verteilung könnte wie schon oben beschrieben auf den natürlichen Verlauf der einzelnen Tumorentitäten zurückzuführen sein.

5.1.6. Katheterdaten und Komplikationen

Die Portimplantation hatte im eigenen Kollektiv eine technische Erfolgsrate von 95%. Der Durchschnitt im Literaturvergleich liegt bei 99,3%, in der Studie von Lai et al 2003 bei 90% und in der Studie von Grosso et al 2000 bei 100%, (Tab. 9, Grosso 2000, Lai 2003).

Die aufgetretenen Komplikationen wurden nach zwei Gesichtspunkten ausgewertet; zum einen nach perioperativen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage (Tab. 5), zum anderen nach allen aufgetretenen Komplikationen eingeteilt in thematische Untergruppen (Tab. 6). Insbesondere letztere Einteilung fand sich auch in den ausgewählten Vergleichsstudien (Tab. 9).

Die meisten perioperativen Komplikationen traten kurz nach der Implantation auf, was auf einen direkten kausalen Zusammenhang mit dem Eingriff schließen lässt. Beispiele hierfür waren Wundheilungsstörungen und Infektionen. Auch technische Probleme und schwierige anatomische Verhältnisse, die eventuell schon während der Implantation manifest wurden, äußerten sich sehr früh beispielsweise in früher Katheterdislokation, Portkammerdislokation-oder Diskonnektion, akzessorischen Gefäßdarstellungen, oder Portokklusion.

Die mittlere minimale Portoffenheit lag bei insgesamt 236,1 (1-1512) Tagen, entsprechend 7,8 Monaten. Die Hepatica-Katheter waren 233,4 (1-1512) Tage durchgängig und die Katheter der Lienalis-Gruppe 244,7 (1-1475) Tage. Die Katheter waren demnach in den beiden Gruppen etwa gleich lange durchgängig, mit einer etwas längeren Offenheit der Lienalis-Katheter von durchschnittlich 11 Tagen. Die Werte sind auch mit dem Durchschnittswert von 244,9 Tagen aus der Literatur vergleichbar (Tab.

9). Bei Grosso et al 2000 waren die Katheter beispielsweise 219 Tage durchgängig (Tab. 9, Grosso 2000).

Bei 44,5% aller Katheter traten eine oder mehrere Komplikationen im Verlauf auf: In der Gruppe der Hepatica-Katheter bei 61% und in der Gruppe der Lienalis-Katheter bei 51%. Die niedrigere Zahl im Gesamtkollektiv kam dadurch zustande, dass zur Berechnung als Bezugszahl alle 191 Katheter verwendet wurden. Da in der Hepatica- und Lienalis-Gruppe jedoch die Gruppen „Hepatica-Lienalis-Katheter“ und „Truncus-Katheter“ je einmal berücksichtigt wurde, erhöhte sich hier die Katheterzahl (Abb. 22). Die höhere Komplikationsrate der Hepatica-Katheter rührt teilweise daher, dass die Katheterdislokation von der A.hepatica in die A.lienalis beziehungsweise der veränderte KM-Abfluss in die A.lienalis zu den Hepatica-Komplikationen gerechnet wurde und mit 15 Fällen eine der Hauptkomplikationen in dieser Gruppe darstellte. Wenn diese Fälle nicht als Komplikation berücksichtigt werden, lag die Komplikationsrate bei den Hepatica-Kathetern noch bei 57%. Die höhere Komplikationsrate der Hepatica-Katheter könnte auch dadurch erklärt werden, dass diese schon zu Anfang des Beobachtungszeitraums implantiert wurden, während die Lienalis-Katheter erst später als Behandlungsoption hinzukamen, als die radiologisch-interventionelle Katheterimplantation routinierter war. Außerdem wurden die Katheter gerade anfangs aus Mangel an Alternativen auch bei schwierigen anatomischen Bedingungen in die A.hepatica eingebracht, wobei der Kathetersitz unzureichend und Dislokationen oder Diskonnektionen die Folge waren.

Im Literaturvergleich zeigt sich, dass keine einheitlichen Definitionen von Komplikationen angewandt wurden. Während im eigenen Kollektiv ein breites Spektrum an Komplikationen berücksichtigt wurde, erfassten einige Autoren ausschließlich technische Komplikationen (beispielsweise nur Katheterdislokationen, aber keine Infektionen oder Wundheilungsstörungen (Inaba 2010, Seki 2012), andere hingegen erfassten zwar alle Komplikationen, jedoch nur, wenn diese zu einer Revision oder zum Therapieabbruch führten (Ando 2002, Lai 2003). Auch wurde oft nicht berücksichtigt, ob nur eine oder mehrere Komplikationen aufgetreten sind. Im eigenen Kollektiv hatten 44,5% aller Katheter (85 von 191 Kathetern) eine Komplikation. Die in den Vergleichsstudien aufgeführten Gesamtkomplikationsraten betragen durchschnittlich 44,1% und waren damit vergleichbar (Tab. 9). Grosso et al 2000 berichten über eine Komplikationsrate von 21,5% und Lai et al 2003 von 33,3% (Tab. 9, Grosso 2000, Lai

2003). Hildebrandt et al 2007 nennen in ihrer Literaturlauswertung eine Spanne von 4-56% an Komplikationsraten, jedoch auch hier mit der Anmerkung, dass nicht in allen Studien alle Komplikationen genau beschrieben wurden (Hildebrandt 2007).

Bei den Komplikationen unterteilt nach den Kathetergruppen Hepatica und Lienalis zeigte sich folgendes: Die mit 32% am häufigsten aufgetretenen Komplikationen der Hepatica-Gruppe waren technische Katheter-assoziierte Komplikationen und hierbei vor allem die Portokklusion mit 13% und die Katheterspitzendislokation mit 11%. Hingegen traten technische Katheterkomplikationen in der Lienalis-Gruppe nur bei 14% der Katheter auf, die häufigsten waren hier die Portokklusion, Portdiskonnektion und die Katheterspitzendislokation mit jeweils 4%. Im Gesamtkollektiv traten bei 30% technische Katheterkomplikationen auf, in der Literatur im Durchschnitt bei 21,6% , bei Grosso et al 2000 14,5% und bei Lai et al 2003 16,7% (Tab. 9, Grosso 2000, Lai 2003).

Bei den Lienalis-Kathetern stellten hingegen die Milz-Komplikationen (hier ausschließlich Milzinfarkte) mit 33% die häufigste Komplikationsgruppe dar. Die Milzinfarkte wurden allerdings weder klinisch symptomatisch, noch bedurften sie einer therapeutischen Intervention. Vielmehr traten sie als Zufallsbefunde im CT auf. Dennoch scheint es eine klare Korrelation zwischen den Milzinfarkten und den Lienalis-Kathetern mit primärem Abfluss des Zytostatikums über die Milz zu geben, denn in der Hepatica-Gruppe traten Milzinfarkte lediglich in 8% der Fälle auf. Milzmetastasen kamen bei den Lienalis-Kathetern im Gegensatz zu den Hepatica-Kathetern (hier mit 2%) gar nicht vor. In den Vergleichsstudien wurden Milzkomplikationen in nur einem Fall genannt (Tab. 9, Waggerhauser 1999). Entweder wurde dies in den anderen Studien nicht registriert oder nicht als Komplikation betrachtet, oder aber es traten tatsächlich keine auf, zumal auch die Zytostatikagabe über die A.lienalis in der Literatur kaum vorkam. Die Dislokation in die A.lienalis wurde bei Waggerhauser 1999 als Komplikation angesehen, die nicht mit einer Fortführung der Therapie zu vereinbaren war. Therapeutisch wurde daher das gesamte Portsystem entfernt und neu implantiert (Waggerhauser 1999).

Lokale Wundheilungsstörungen und Portkapseldislokationen kamen in der Hepatica- und der Lienalis-Gruppe mit jeweils 4% gleich häufig vor. Im Literaturvergleich liegen die Zahlen sehr viel höher, bei durchschnittlich 11,8%, jedoch mit sehr großen Unterschieden zwischen den Studien. In der Studie von Grosso et al 2000 kamen diese

Komplikationen nur bei 1% vor und bei Lai et al 2003 bei 5,6% (Tab. 9, Grosso 2000, Lai 2003).

Infektionen traten in den beiden Kathetergruppen ähnlich häufig auf, in der Hepatica-Gruppe bei 8% und in der Lienalis-Gruppe bei 6%, in der Literatur hingegen nur bei 3,3%, allerdings fehlen hierzu in vielen Studien Angaben. Bei Grosso et al 2000 wird explizit erwähnt, dass keine Infektionen aufgetreten sind, bei Lai et al 2003 lag die Infektionsrate hingegen bei 11,1% (Tab. 9, Grosso 2000, Lai 2003).

Gefäßkomplikationen traten in der Hepatica-Gruppe mit 22% prozentual doppelt so häufig auf wie in der Lienalis-Gruppe mit 10%. Dabei waren Pfortaderthrombosen am häufigsten; bei den Hepatica-Kathetern mit 11% und bei den Lienalis-Kathetern mit 8%. Dies zog jedoch nur selten eine therapeutische Konsequenz nach sich, da das Gefäß meist nur teilthrombosiert und eine weitere Perfusion mit dem Zytostatikum gewährleistet war. Zudem traten in der Hepatica-Gruppe bei 3% der Katheter Thrombosen der A.hepatica auf. Als Pathomechanismus hierfür werden sowohl die mechanische Stimulation des Katheters am Gefäßendothel als auch die chemische Reizung durch das einfließende Zytostatikum angenommen (Tanaka 2003). Außerdem traten bei 0,6% ein Aneurysma der A.hepatica und ebenfalls bei 0,6% ein Aneurysma der A.femoralis auf. In der Lienalis-Gruppe kam es bei 2% zu einem Aneurysma der A.femoralis. Eine zusätzliche angiographische Darstellung von Arterien des Gastrointestinaltraktes wurde in der Hepatica-Gruppe bei 1% beobachtet; in einem Fall kam es infolgedessen zu einer chemisch-induzierten Pankreatitis. In der Lienalis-Gruppe wurden keine aberranten Gefäßdarstellungen festgestellt. Im Literaturvergleich traten durchschnittlich bei 8,9% Gefäßkomplikationen auf, bei Grosso et al 2000 bei 6% und bei Lai et al 2003 gar nicht (Tab. 9, Grosso 2000, Lai 2003).

Eine Portexplantation mit Diskontinuation der Therapie auf Wunsch des Patienten wurde in beiden Gruppen bei je einem Patienten durchgeführt; in den Vergleichsstudien werden hierzu nur unzureichend Angaben gemacht.

In der Literatur zählen die Katheterdislokation sowie die Thrombosierung der A.hepatica zu den häufigsten HAIC-assoziierten Komplikationen (Tanaka 2002), was sich auch in den eigenen Daten gezeigt hat. Beides kann bei entsprechender Totalokklusion der A.hepatica mit Flussumkehr beziehungsweise Katheterdislokation zu einem Zytostatikaabfluss über die A.lienalis führen. In der Literatur wird deshalb oft das

Portsystem explantiert und neu implantiert, was eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt. Teilweise wird auch die Therapie ganz abgebrochen oder auf systemische Chemotherapie umgestellt mit der möglichen Folge eines Progresses (Waggershauser 1999, Seki 2008). Bei Seki et al 2008 werden 4 Fälle von Katheterdislokationen in die A.lienalis beschrieben, die daraufhin HAIC abgebrochen und unter systemischer Chemotherapie einen Progress entwickelt haben (Seki 2008). Die Häufigkeit dieser Komplikationen und die Folgen für die Patienten führten schließlich zu der Frage, ob nicht auch eine HAIC über die A.lienalis möglich wäre und mit der konventionellen HAIC über die A.hepatica vergleichbare Ergebnisse erbringen könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass einige Patienten besser für eine Chemoadministration über die A.lienalis geeignet wären und dass dies auch keine signifikant schlechteren Ergebnisse erzielt.

5.2. Limitationen der eigenen Studie

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, wodurch sich Verzerrungen der Ergebnisse und Datenlücken im Follow-up nicht vermeiden ließen. Dies wurde teilweise durch die zusätzliche Versendung eines Anschreibens an die mitbetreuenden Hausärzte und ambulanten Onkologen korrigiert. Das untersuchte Patientenkollektiv wies inhomogene Merkmale bezüglich der Patientencharakteristika sowie der Primärtumoren und der Vorbehandlung vor Beginn der intraarteriellen Chemotherapie auf. Dafür konnte eine im Vergleich zu anderen Studien in der Literatur hohe Anzahl an Patienten eingeschlossen werden. Dadurch stand das hier betrachtete Patientenkollektiv repräsentativer für all jene Patienten, für die eine Therapie mit HAIC potentiell in Frage kommt.

5.3. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs mit den aktuellen Daten aus der Literatur vergleichbar sind. Insbesondere in Hinblick auf die Komplikationsraten zeigten sich trotz aller Einschränkungen ähnliche Werte. Schlechtere Ergebnisse beim Tumoransprechen und Überleben dürften auf das inhomogene Patientenkollektiv mit teils intensiver Vorbehandlung, lange Dauer bis HAIC-Beginn und prognostisch schlechte Tumorentitäten zurückzuführen sein.

Im Vergleich der Katheterlagen in der A.hepatica und der A.lienalis konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Überleben nach Tumordiagnose und nach Portimplantation beobachtet werden. Auch Unterschiede im Tumoransprechen

nach RECIST waren nicht signifikant, wobei der Trend ein besseres Tumoransprechen für die Hepatica-Gruppe zeigte. Die Tatsache, dass das Tumoransprechen trotz des Abflusses über die A.lienalis ausreichend für eine vergleichbare Überlebensdauer war, könnte zu der Vermutung führen, dass der lokale Therapieansatz entscheidend ist, unabhängig vom genauen Zuflussweg. Immerhin kann sowohl bei Zytostatikagabe über die A.hepatica als auch über die A.lienalis eine höhere lokale Konzentration im Gewebe erreicht werden als bei systemischer Gabe. Komplikationsraten waren zwar ähnlich in der Hepatica- und Lienalis-Gruppe und sogar etwas niedriger in der Lienalis-Gruppe. Allerdings setzen sich die Komplikationen anders zusammen. In der Hepatica-Gruppe hervorzuheben war der hohe Anteil an technischen Komplikationen, spezifisch für die Lienalis-Gruppe hingegen waren die häufigen Milzkomplikationen, die jedoch selten klinisch relevant waren. Ein versehentlicher Abfluss über die A.lienalis sollte nicht generell als Indikation zum Therapieabbruch gelten, sondern kann eventuell geplant bei Kontraindikationen zur Katheteranlage in die A.hepatica ohne Bedenken im Hinblick auf Überleben oder Komplikationsraten genutzt werden.

5.4. Ausblick

Das Konzept der lokalen HAIC ist vielversprechend für die Zukunft. Sowohl in dieser Arbeit als auch in anderen Studien finden sich gute Ergebnisse mit teilweise sehr langen Überlebenszeiten. Die Komplikationen sind zwar zahlreich, aber häufig nicht klinisch relevant oder einfach interventionell zu beheben (Waggershauser 1999). In Anbetracht der Vorteile und der leichten Handhabung der HAIC ist diese Therapieoption auch in Zukunft eine gute Möglichkeit in der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren.

Die zur Auswahl stehenden lokoregionären Verfahren bieten wie eingangs beschrieben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Ziel der lokalen transarteriellen Therapieverfahren wie HAIC, TACE oder Radioembolisation ist es, das Chemotherapeutikum direkt über die versorgenden Tumorgefäße in den Tumor zu applizieren und gleichzeitig die systemischen Nebenwirkungen zu minimieren (Vogl 2011). Die Auswahl der geeigneten Therapie muss im Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Parameter der Patienten getroffen werden.

Die Radioembolisation bietet beispielsweise den Vorteil, dass es sich hierbei meist um eine einmalige Therapie handelt, die für den Patienten mit nur einem oder wenigen

kurzen Krankenhausaufenthalten verbunden ist. Daher ist dieses Verfahren auch für Patienten geeignet, die weit entfernt vom Behandlungszentrum wohnen. Auch die Ergebnisse bezüglich Tumoransprechen und Überleben sind vielversprechend und mit der HAIC vergleichbar. Für Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zeigte sich das Tumoransprechen in verschiedenen Studien wie folgt: Complete Response 0-5,1%, Partial Response 12,5-35,5%, Stable Disease 9-75% und Progressive Disease 10-30% (Gunduz 2014, Mancini 2006, Omed 2010, Vogl 2009). Das mediane Überleben lag bei 4,5-10,5 Monaten (Gunduz 2014, Vogl 2009). Für HCCs ergaben sich in einer Studie von Salem et al folgende Daten: Complete Response 0%, Partial Response 10%, Stable Disease 80% und Progressive Disease 10%. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 3,9 und die mediane Gesamtüberlebensdauer 11,2 Monate (Salem 2013). Damit sind die Behandlungsergebnisse der Radioembolisation mit der HAIC vergleichbar. Ein großer Nachteil der Radioembolisation ist jedoch, dass keine Steigerung der Dosis oder Dosisanpassung möglich ist, was eine erhöhte Gefahr des Leberversagens mit sich bringt. Deshalb ist die Radioembolisation bei eingeschränkter Leberfunktion, Pfortaderthrombose und vorangehender Chemotherapie mit Capecitabine, die weniger als 6 Wochen zurückliegt, kontraindiziert. Im Gegensatz dazu kann bei der HAIC bei schlechter Verträglichkeit die Dosis angepasst werden oder bei Progress das Chemotherapeutikum gewechselt werden. Die HAIC ist somit auch bei eingeschränkter Leberfunktion anwendbar (Vogl 2011).

Gerade in den Jahren 2012 und 2013 sind viele neue Studien mit besseren Ergebnissen und neuen Einsatz- und Kombinationsmöglichkeiten der HAIC erschienen. HAIC könnte in Zukunft in verschiedenen Gebieten zum Einsatz kommen, sei es neoadjuvant zum downstaging vor Leberresektion, adjuvant zur Verhinderung von Tumorrezidiven nach erfolgreicher Resektion oder als Second-line Chemotherapie nach Versagen von etablierten Standardtherapien (Melichar 2012).

In den letzten Jahren wurden viele Fortschritte mit intravenösen Chemotherapeutika gemacht, die bisher noch nicht mit der HAIC erforscht wurden (Sinn 2013). Mit den derzeitigen Fortschritten der molekular zielgerichteten Tumorthérapien könnte der nächste Schritt eine Kombination von diesen mit HAIC beziehungsweise die Applikation dieser Therapeutika via HAIC sein (Nishikawa 2012). Insbesondere bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigt HAIC mit neuen molekular zielgerichteten Tumorthérapien wie dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie den EGFR-Antikörpern

Cetuximab und Panitumumab vielversprechende Ergebnisse (Melichar 2012). Durch den Zusatz von Bevacizumab zur Oxaliplatin-oder Irinotecan-basierten Chemotherapie konnte bei kolorektalen Lebermetastasen die Tumoransprechrage um 10-14% gesteigert werden (Sadahiro 2013).

Auch die Kombination aus lokoregionaler und systemischer Chemotherapie scheint ein vielversprechender Ansatz vor allem in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen zu sein. Bei Ducreux et al 2005 wurden Lebermetastasen von Kolon-Karzinomen mit gleichzeitiger Gabe von i.a. Oxaliplatin und i.v. 5-FU/Leucovorin behandelt. Die Response Rate betrug 64% und das mediane Überleben 27 Monate. 18% der Patienten wurden anschließend operabel (Ducreux 2005). In einer anderen Studie von Chen et al 2012 erhielten 31 Patienten mit inoperablen kolorektalen Lebermetastasen als First-line Chemotherapie HAIC mit Irinotecan, Oxaliplatin und Floxuridin, kombiniert mit i.v. Floxuridin und Leucovorin. Hierbei wurde die Hauptdosis über HAIC appliziert, da die Kontrolle der Lebermetastasen als der prognose-und überlebensbestimmende Faktor angesehen wurde. Die intravenöse Chemotherapie wurde in geringer Dosierung zugefügt, um extrahepatische Metastasen zu verhindern (Chen 2012). Die Response Rate betrug 61,3%, die mittlere Überlebenszeit 24,8 Monate und die mittlere Zeit zur Tumorprogression 10,1 Monate (Chen 2012). Auch bei anderen Tumoren wurde die kombinierte intraarterielle und intravenöse Chemotherapie angewendet, beispielsweise als Second-line Therapie von HCC nach Progress unter dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib, der derzeit zur First-line Therapie bei HCC angewendet wird (Terashima 2013, Shao 2013).

HAIC kann auch neoadjuvant zum downstaging vor Resektionen angewandt werden. Wie eingangs beschrieben wird die HAIC vor allem bei Patienten mit irresektablen Lebertumoren in palliativer Absicht angewendet. Bei einem kurativen Ansatz ist hingegen die operative Entfernung des lebereigenen Tumors beziehungsweise der Lebermetastasen die Therapie der Wahl. Dies ist jedoch nur bei einem Teil der Tumoren möglich. Eine neoadjuvante Chemotherapie mittels HAIC (eventuell in Kombination mit systemischer Therapie) kann ursprünglich inoperable Läsionen soweit reduzieren, dass eine Resektion möglich wird und ist daher ein neuer vielversprechender und potenziell kurativer Ansatz (Ammori 2013). In die Studie von Ammori et al 2013 wurden 373 Patienten mit inoperablen kolorektalen Lebermetastasen eingeschlossen. Nach kombinierter HAIC + systemischer Chemotherapie konnten die

Metastasen bei 25% der Patienten insoweit reduziert werden, dass sie einer operativen Therapie zugeführt werden konnten. Dies betraf insbesondere jüngere Patienten und Patienten, die bisher Chemotherapie-naiv waren (Ammori 2013). Das anschließende Überleben betrug bei diesen Patienten median 59 Monate, was vergleichbar ist mit Überlebenszahlen aus der Literatur zu Patienten mit bereits initial operablen Lebermetastasen (Ammori 2013). In einer Studie von Goéré et al 2010 wurden 87 Patienten mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen mit einer Kombination aus HAIC mit Oxaliplatin und intravenösem 5-FU/Leucovorin behandelt. Diese Therapie führte vergleichbar zu den Zahlen bei Ammori bei 26% der Patienten zu Operabilität und damit von palliativer zu potentiell kurativer Therapie mit medianem Überleben von 41,9 Monaten und einer 5-JÜR von 56% (Goéré 2010). Auch hier zeigte sich die Therapie besonders effektiv in der Gruppe, die die kombinierte HAIC + systemische Chemotherapie als First-line Therapie ohne vorangegangene intravenöse systemische Chemotherapie erhalten hat (Goéré 2010).

HAIC kann ebenso adjuvant nach einer Operation zur Rezidivkontrolle verwendet werden. Die operative Resektion ist die bevorzugte Therapie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Jedoch treten in 50-70% Lokalrezidive in der Restleber auf (Tono 2003). Selbst mit postoperativ adjuvanter systemischer Chemotherapie kommt es noch in 60% der Fälle zu Lokalrezidiven in der Leber (Goéré 2013). Bei potenziell kurativen Leberteileresektionen könnte die prophylaktische Administration von HAIC eine Möglichkeit zur lokalen Rezidivkontrolle darstellen (Tono 2003). Bei Tono et al 2003 traten Tumorrezidive nach operativer Entfernung und anschließender prophylaktischer HAIC mit 5-FU nur in 17% der Fälle auf (Tono 2003). In einer Studie von Goéré et al 2013 wurden 98 Patienten nach erfolgter Leberresektion in 2 Gruppen geteilt und entweder nur mit adjuvanter i.v. Chemotherapie (IV Gruppe) behandelt oder mit HAIC+ i.v. Chemotherapie (HAI Gruppe). Die HAI-Gruppe zeigte sowohl längeres rezidivfreies Überleben als die IV-Gruppe (nach 3 Jahren 33% vs. 5%) als auch längeres Gesamtüberleben (3-JÜR 75% vs. 62%) (Goéré 2013). Auch bei HCCs ist die bisherige Therapie der Wahl die operative Resektion. Jedoch ist dies zum einen nur bei wenigen Patienten möglich, zum anderen zeigt sich auch hier eine hohe Rate an Tumorrezidiven (Nitta 2013). In einer Studie von Nitta et al 2013 zum Nutzen von adjuvanter HAIC wurden 73 Patienten mit HCC in zwei Gruppen aufgeteilt; die eine Gruppe erhielt ausschließlich eine Leberresektion, die andere Gruppe wurde mittels Leberresektion

und anschließender HAIC mit Cisplatin, 5-FU und Mitomycin C behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate war in der HAIC-Gruppe 46,7%, im Gegensatz zu 32,7% in der reinen OP-Gruppe. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate war 33,1%, respektive 11,8% (Nittta 2013).

In der aktuellen Literatur zur HAIC finden sich überwiegend Studien zu Lebermetastasen kolorektaler Karzinome und HCCs. Hier zeigt die HAIC gute Ergebnisse in der lokalen Tumorkontrolle, auch bei Patienten mit vorherigem Therapieversagen (Boese-Landgraf 2010). Bei Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs ist die intraarterielle Chemotherapie derzeit kein etabliertes Verfahren und beruht auf Einzelfallentscheidungen. Jedoch finden sich bei Lebermetastasen einiger Primärtumore, die nur schlecht auf systemische Therapie ansprechen, wie beispielsweise dem Melanom oder Pankreaskarzinom, erste vielversprechende Ergebnisse (Liang 2013).

Gegenstand aktueller Studien sind der Einsatz neuer Zytostatika, Effektivität und potenzielle Einsatzgebiete der HAIC. Wie auch schon in früheren Arbeiten wurde dabei fast ausschließlich die Chemotherapiegabe über die A.hepatica untersucht. Auch nach eingehender Recherche wurden keine neueren Daten zur intraarteriellen Leber-Chemotherapie im Vergleich von A.hepatica und A.lienalis gefunden und das, obwohl bei einigen Patienten, sei es durch anatomische Gegebenheiten oder Komplikation mit dem Hepatica-Katheter, als einzige Option einer lokalen Zytostatikagabe diese nur über die A.lienalis erfolgen kann. Insbesondere angesichts der neuen vielversprechenden Verbesserungen und Kombinationsmöglichkeiten der HAIC und wenn keine anderen Alternativen zur Verfügung stehen, ist ein Versuch über die A.lienalis besser als ein Therapieabbruch oder fehlender Therapieversuch. Daher wären weitere Studien mit einem Vergleich von A.hepatica und A.lienalis sinnvoll.

6 Verzeichnisse

6.1. Abkürzungsverzeichnis

5-FU = 5-Flourouracil
Abb. = Abbildung
A. hepatica = A. hepatica communis
und/oder A. hepatica propria
and = andere
B-CLL = Chronische lymphatische
Leukämie vom B-Zell-Typ
bzw. = beziehungsweise
Bsp. = Beispiel
CC = Cholangiokarzinom
Ca = Karzinom
CT = Computertomographie
CT-HDRBT = CT-gesteuerte Hochdosis-
Brachytherapie
CR = Complete Response nach Recist
CUP = Cancer of Unknown Primary
DSA = Digitale Subtraktionsangiographie
FUDR = Floxuridin
FA = Folinic Acid = Folinsäure
GI-Tumore = Gastrointestinale
(Primär)Tumore
HAI(C) = Hepatic Arterial Infusion
(Chemo)Therapie = Hepatische
intraarterielle Chemotherapie
HCC = Hepatozelluläres Karzinom
Hepatica = A. hepatica (communis oder
propria), Lage der Katheterspitze in der A.
hepatica bzw. Abfluss des KM über die
A.hepatica
Hepatica-Katheter: Katheter mit Spitze in
der A. hepatica bzw. Abfluss des KM über
die A. hepatica
HiFUS = Hoch-fokussierter Ultraschall
i.a. = intraarteriell
i.v. = intravenös = systemisch
IRE = Irreversible Elektroporation
JÜR = Jahres-Überlebensrate

KM = Kontrastmittel
Lienalis = A.lienalis, Lage der
Katheterspitze in der A. lienalis bzw. Abfluss
des KM über die A. lienalis
Lienalis-Katheter: Katheter mit Spitze in der
A. lienalis bzw. Abfluss des KM über die A.
lienalis
LITT = Laserinduzierte Thermotherapie
Ltf = Lost to follow-up
Mon = Monat
MRT = Magnetresonanztomographie
MW = Mittelwert
MWA = Mikrowellenablation
NET = Neuroendokriner Tumor
OFF = 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin
Pat. = Patienten
PEI = Perkutane Ethanolinjektion
PD = Progressive Disease nach Recist
p.o. = peroral
RE = Radioembolisation
RECIST = Response Evaluation Criteria In
Solid Tumors
RFA = Radiofrequenzablation
PR= Partial Response nach Recist
SBRT = Stereotaktische Body
Radiotherapie
SD= Stable Disease nach Recist
SIR = Society of Interventional Radiology
SIRT= Selektive Interne Radiotherapie
sog. = sogenannt
Tab. = Tabelle
TA(C)E = Transarterielle
(Chemo)Embolisation
vs = versus
x = keine Angabe
z.B. = zum Beispiel
Z.n. = Zustand nach

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lokoregionäre Therapieverfahren von Lebertumoren (modifiziert nach Gebauer 2012)	10
Abb. 2: Lokoregionäre Therapieverfahren bei irresektablen Lebermetastasen – Indikationsstellung (modifiziert nach Gebauer 2012)	13
Abb. 3: Transfemorale eingebrachter Führungskatheter	23
Abb. 4: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Bauchaorta mittels 4F-Omni-Flush-Katheter	23
Abb. 5: DSA Selektive Angiographie Truncus coeliacus mit 4F-Cobra-Katheter	24
Abb. 6: DSA A. hepatica communis mit 4F-Cobra-Katheter	24
Abb. 7: Z.n. Coiling der A. gastroduodenalis, Darstellung über 4F-Sidewinder-2-Katheter	25
Abb. 8: Katheter: 4F-Cobra-II-Katheter (C2), 4F-Sidewinder-I-Katheter (SIM1), 4F-Sidewinder-II-Katheter (SIM2)	26
Abb. 9: Portbestandteile	27
Abb. 10: Spülen des Portreservoirs mit der Portnadel	27
Abb. 11: Präparation der Porttasche	28
Abb. 12: Kürzung des Katheters	29
Abb. 13: Konnektion von Silikonkatheter und Portreservoir	29
Abb. 14: Normalbefund nach Katheterimplantation in die A.hepatica	30
Abb. 15: Normalbefund nach Katheterimplantation in die A.lienalis	31
Abb. 16: Coeliacographie Sidewinder-I-Katheter. Z.n. erweiterter Rechtsresektion bei Cholangiokarzinom	31
Abb. 17: Indirekte Portographie	32
Abb. 18: Normalbefund Portreservoir mit einliegender Portnadel	32
Abb. 19: RECIST 1.0 aus dem Jahr 2000 (modifiziert nach Gebauer 2011)	36
Abb. 20: Definition der Komplikationen	40
Abb. 21: Alter	43
Abb. 22: Bildung der Kathetergruppen	45
Abb. 23: Tumoransprechen nach RECIST nach 3,6,9,12 Monaten unterteilt nach Kathetergruppen	51
Abb. 24: Disease Control Rate im Vergleich der Kathetergruppen	52
Abb. 25: Überlebenszeit nach Portimplantation unterteilt nach Kathetergruppen	55
Abb. 26: Überlebenszeit nach Portimplantation unterteilt nach Kathetergruppen und Primärtumoren	56
Abb. 27: Anteil aller Katheter mit Komplikationen unterteilt nach Kathetergruppen	61
Abb. 28: Komplikationen als Anteil an allen Hepatica- und Lienalis-Kathetern in %	63
Abb. 29: Katheterdiskonnektion mit Leckage	63
Abb. 30: Portdiskonnektion mit Leckage	64
Abb. 31: Milzinfarkte 1 (Pfeile)	64
Abb. 32: Milzinfarkte 2 (Pfeil)	65

6.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tumorentitäten	44
Tab. 2: Intraarterielle Chemotherapie	47
Tab. 3: Zusatztherapie zur intraarteriellen Chemotherapie	48
Tab. 4: Tumoransprechen nach RECIST unterteilt nach Kathetergruppen	50
Tab. 5: Perioperative Minor und Major Komplikationen	58
Tab. 6: Komplikationen	60
Tab. 7: Literaturvergleich Patientencharakteristika, Follow-up und Katheterlage	66
Tab. 8: Literaturvergleich Therapie, Tumoransprechen und Überleben	67
Tab. 9: Literaturvergleich Katheterdaten und Komplikationen	69

6.4. Literaturverzeichnis

Akimaru K, Watanabe K, Masuda S, Mokode Y, Ishioh M, Oba H, Shibuya T, Shoji T. Splenic arterial portal infusion. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1994 Apr; 61(2):164-6.

Ammori JB1, Kemeny NE, Fong Y, Cercek A, Dematteo RP, Allen PJ, Kingham TP, Gonen M, Paty PB, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Conversion to complete resection and/or ablation using hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer: a decade of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2013 Sep;20(9):2901-7.

Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer.* 2002 Aug 1; 95(3):588-95.

Arai Y, Endo T, Sone Y, Tohyama N, Inaba Y, Kohno S, Ariyoshi Y, Kido C. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992; 31 Suppl:S99-102.

Boese-Landgraf J, Hauenstein K, Schmoll HJ. Lokoregionäre Chemotherapie. Agileum Verlag und Gesundheitsakademie. München, 2010.

Bouchahda M, Lévi F, Adam R, Rougier P. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2011 Jul.

Campbell KA, Burns RC, Sitzmann JV, Lipsett PA, Grochow LB, Niederhuber JE. Regional chemotherapy devices: effect of experience and anatomy on complications. *J Clin Oncol.* 1993 May; 11(5):822-6.

Chen Y, Wang X, Yan Z, Wang J, Luo J, Liu Q. Hepatic arterial infusion with irinotecan, oxaliplatin, and floxuridine plus systemic chemotherapy as first-line treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Onkologie.* 2012;35(9):480-4.

Civelek AC, Sitzmann JV, Chin BB, Venbrux A, Wagner HN Jr, Grochow LB. Misperfusion of the liver during hepatic artery infusion chemotherapy: value of preoperative angiography and postoperative pump scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Apr; 160(4):865-70.

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H. Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Sep; 32(9):1003-10.

Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delpero JR, Luboinski M. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4881-7.

European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.

Ganeshan A, Upponi S, Hon LQ, Warakaulle D, Uberoi R. Hepatic arterial infusion of chemotherapy: the role of diagnostic and interventional radiology. *Ann Oncol.* 2008 May; 19(5):847-51.

Gebauer B. Ablative Therapiemethoden von Lebermetastasen *TumorDiagn u Ther* 2012; 33(02): 90-94.

Gebauer B, Bohnsack O, Riess H. Radiologische Evaluation des Tumoransprechens in onkologischen Therapiestudien (Tumor Response Evaluation). *Rofo.* 2011 Aug;183(8):695-703.

Germer CT, Boese-Landgraf J, Albrecht D, Wagner A, Wolf KJ, Buhr HJ. The totally implantable minimally invasive hepatic artery catheter for intraarterial chemotherapy of unresectable liver metastases in cases of dysfunction of arterial access devices. *Chirurg*1996; 67:458-462

Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, Malka D, Faron M, Elias D, Lefèvre JH, Deschamps F, Dromain C, Boige V, Dumont F, De Baere T, Ducreux M. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):114-20.

Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, Dromain C, Ducreux M, Elias D. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2010 Apr; 251(4):686-91.

Grosso M, Zanon C, Mancini A, Garruso M, Gazzera C, Anselmetti GC, Veglia S, Gandini G. Percutaneous implantation of a catheter with subcutaneous reservoir for intraarterial regional chemotherapy: technique and preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000 May-Jun; 23(3):202-10.

Gunduz S, Ozgur O, Bozcuk H, Coşkun HS, Ozdogan M, Erkilic M, Sindel T, Yildiz A, Yilmaz S, Boz A, Aydin F, Karayalçın B, Savas B. Yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable liver metastases: determining the factors that lead to treatment efficacy. *Hepatogastroenterology.* 2014 Sep;61(134):1529-34.

Hamada A, Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Akeboshi M, Takeda K. Hepatic arterial infusion chemotherapy with use of an implanted port system in patients with advanced hepatocellular carcinoma: prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol.* 2004 Aug; 15(8):835-41.

Herrmann KA, Waggershauer T, Heinemann V, Reiser M. Interventional radiological procedures in impaired function of surgically implanted catheter-port systems. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001 Jan-Feb; 24(1):31-6.

Herrmann KA, Waggershauer T, Sittek H, Reiser MF. Liver intraarterial chemotherapy: use of the femoral artery for percutaneous implantation of catheter-port systems. *Radiology.* 2000 Apr; 215(1):294-9.

Hildebrandt B, Meyer L, Bechstein WO, Puls R, Arnold D, Bartels B, Stroszczyński C, Neuhaus P, Riess H. Continuation of regional chemotherapy of hepatic neoplasms despite occlusion of the hepatic artery-report of four cases. *Anticancer Drugs.* 2002 Jul; 13(6):663-9.

Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr JM, Kurcz J, Bartels B, Miersch A, Felix R, Neuhaus P, Riess H, Dörken B, Ricke J. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer*. 2007 Apr 24; 7:69.

Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M; for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Gemcitabine in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol*. 2010 Feb.

Jakob AR, Kühl M, Jauch KW. Complications using implantable port-systems for regional chemotherapy of liver metastases. *Reg Cancer Treat*. 1996; 9: 33-36.

Jang JW, Park YM, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chang UI, Nam SW, Kim BS. Therapeutic efficacy of multimodal combination therapy using transcatheter arterial infusion of epirubicin and cisplatin, systemic infusion of 5-fluorouracil, and additional percutaneous ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Nov; 54(5):415-20.

Jung HY, Shim HJ, Kwak BK, Choi YH, Yoon SJ, Song IS, Choi YH, Kim YS, Lee JB, Lee YC, Kim KS. Percutaneously implantable catheter-port system for chemotherapeutic infusion through the hepatic artery. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Mar; 172(3):641-4.

Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 9, pp. 1395–1403, 2006.

Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361:368-73.

Kuroiwa T, Honda H, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Shinozaki K, Masuda K. Complications encountered with a transfemorally placed port-catheter system for hepatic artery chemotherapy infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001 Mar-Apr; 24(2):90-3.

Lai YC, Shih CY, Jeng CM, Yang SS, Hu JT, Sung YC, Liu HT, Hou SM, Wu CH, Chen TK. Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2003 Dec; 9(12):2666-70.

Lee YT. Regional management of liver metastases I. *Cancer Invest*. 1983; 1(3):237-57; 1(4):321-32.

Lehmkuhl L, Denecke T, Warschewske G, Hildebrandt B, Nicolaou A, Riess H, Hänninen EL, Felix R, Ricke J. Multislice computed tomographic angiography for preinterventional planning of port placement for intra-arterial hepatic infusion chemotherapy. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jan-Feb; 31(1):66-71.

Liang YH1, Shao YY, Chen JY, Liang PC, Cheng AL, Lin ZZ. Modern prospection for hepatic arterial infusion chemotherapy in malignancies with liver metastases. *Int J Hepatol*. 2013;2013:141590.

Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, Vetter G, Petrowsky H, Müller HH. The status of regional long-term chemotherapy in liver metastasis. *Chirurg.* 1999 Feb; 70(2):141-53.

Mancini R1, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G, Golfieri R, Giampalma L, Cappelli A, Galaverni MC, Blotta A, Fiore F, Izzo F, Lastoria S, Mastro A, Di Marzo M, Cagol PP, Gasparini D, Geatti O, Bacchetti S, Pasqual E, Zeuli M, Paoletti G, Garufi C, Cosimelli M; Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo.* 2006 Nov-Dec;20(6A):711-4.

Melichar B. Hepatic arterial infusion in colorectal carcinoma: is anatomical targeting still relevant in an era of molecularly targeted therapy? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Jun;156(2):81-92.

Nanashima A, Takeshita H, Abo T, Tou K, Tanaka K, Fukuda D, Kunizaki M, Hidaka S, Sawai T. Recent advances and significance of intra-arterial infusion chemotherapy in non-resectable colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun;4(2):164-72.

Nishikawa H1, Osaki Y, Kita R, Kimura T. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancers (Basel).* 2012 Feb 21;4(1):165-83.

Nitta H, Beppu T, Imai K, Hayashi H, Chikamoto A, Baba H. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after hepatic resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *World J Surg.* 2013 May;37(5):1034-42.

Oh MJ, Lee HJ, Lee SH. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma as first-line therapy. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Sep;19(3):288-99.

Omed A1, Lawrance JA, Murphy G, Laasch HU, Wilson G, Illidge T, Tipping J, Zivanovic M, Jeans S. A retrospective analysis of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres in patients with unresectable hepatic malignancies. *Clin Radiol.* 2010 Sep;65(9):720-8.

Park JY, Ahn SH, Yoon YJ, Kim JK, Lee HW, Lee do Y, Chon CY, Moon YM, Han KH. Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2007 Jul 1; 110(1):129-37.

Puls R, Stroszczyński C, Hildebrandt B, Hosten N, Bechstein WO, Riess H, Felix R. Imaging of intra-arterial hepatic port catheter systems by power-doppler sonography using contrast media--preliminary results. *Ultraschall Med.* 2000 Aug; 21(4):176-9.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun S. *Basislehrbuch Innere Medizin.* Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 3. Auflage März 2004.

Ricke J, Hildebrandt B, Miersch A, Nicolaou A, Warschewske G, Teichgräber U, Lopez Hänninen E, Riess H, Felix R. Hepatic arterial port systems for treatment of liver metastases: factors affecting patency and adverse events. *J Vasc Interv Radiol.* 2004 Aug; 15(8):825-33.

Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Sep; 14(9 Pt 2):S199-202.

Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H, Koisumi J. Clinical significance of and future perspectives for hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Surg Today.* 2013 Oct;43(10):1088-94.

Salem ME1, Jain N, Dyson G, Taylor S, El-Refai SM, Choi M, Shields AF, Critchfield J, Philip PA. Radiographic parameters in predicting outcome of patients with hepatocellular carcinoma treated with yttrium-90 microsphere radioembolization. *ISRN Oncol.* 2013 Sep 15;2013:538376.

Sameshima S, Horikoshi H, Motegi K, Tomozawa S, Hirayama I, Saito T, Sawada T. Outcomes of hepatic artery infusion therapy for hepatic metastases from colorectal carcinoma after radiological placement of infusion catheters. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Aug; 33(6):741-5.

Seki H, Ozaki T, Shiina M. Side-hole catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer: long-term treatment and survival benefit. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jan; 190(1):111-20.

Seki H1, Ozaki T, Ooi H. Dual-phase CT angiography through the port-catheter system for hepatic arterial infusion chemotherapy using multislice CT: assessment of system dysfunction and impact on predicting clinical problems. *Acta Radiol.* 2012 Nov 1;53(9):1026-34. doi: 10.1258/ar.2012.120174.

Shao YY1, Liang PC, Wu YM, Huang CC, Huang KW, Cheng JC, Hsu CH, Hsu C, Cheng AL, Lin ZZ. A pilot study of hepatic arterial infusion of chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma who have failed anti-angiogenic therapy. *Liver Int.* 2013 Oct;33(9):1413-9.

Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B, Podrabsky P, Seehofer D, Ricke J, Dörken B, Riess H, Hildebrandt B. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study. *Dig Dis Sci.* 2013 Aug;58(8):2399-405.

Sinn M, Nicolaou A, Ricke J, Podrabsky P, Seehofer D, Gebauer B, Pech M, Neuhaus P, Dörken B, Riess H, Hildebrandt B. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with primary liver cancer: a phase II-study (NCT00356161). *BMC Gastroenterol.* 2013 Aug 9;13:125.

Song do S, Bae SH, Song MJ, Lee SW, Kim HY, Lee YJ, Oh JS, Chun HJ, Lee HG, Choi JY, Yoon SK. Hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 7;19(29):4679-88.

Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, Kichikawa K. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Jan; 14(1):63-8.

Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A, Fujii A, Matsumura K, Takeda K. Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma--initial experience. *Eur J Radiol.* 2002 Jan; 41(1):42-8.

Terashima T1, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Kitahara M, Nakagawa H, Kagaya T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res.* 2013 Oct.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2; 92(3):205-16.

Tono T, Ukei T, Masutani S, Shibata K, Ohzato H, Hasuike Y, Monden T. Management of hepatic arterial infusion port following prophylactic regional chemotherapy in patients who have undergone curative resection of colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2003; 33(9):679-83.

Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW. *Eur Radiol.* Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. 2008 Mar; 18(3):468-76.

Vogl TJ, Lee C, Zangos S, Diener J, Bechstein W, Mönch C, Zeuzem S, Grünwald F. Aktueller Standpunkt zur Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) bei malignen Lebertumoren. *Hessisches Ärzteblatt,* 9/2009.

Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T. Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases. *Rofo.* 2011 Jan;183(1):12-23.

Wacker FK, Boese-Landgraf J, Wagner A, Albrecht D, Wolf KJ, Fobbe F. Minimally invasive catheter implantation for regional chemotherapy of the liver: a new percutaneous transsubclavian approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997 Mar-Apr;20(2):128-32.

Waggershauser T, Herrmann K, Schalhorn A and Reiser M. Percutaneous implantation of port-catheter systems for intraarterial chemotherapy of the liver]. *Perkutane Implantation von Portsystemen in der Arteria hepatica.* *Radiologe.* 1999 Sep; 39(9):772-6.

Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, Aoyama K, Ishikawa T, Tajima K, Yokoyama Y, Takami T, Omori K, Kawaguchi K, Tsuchiya M, Terai S, Sakaida I, Okita K. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2005 Jan;40(1):70-8.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Heitmeier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lokoregionäre intraarterielle Chemotherapie der Leber über radiologisch-interventionell implantierte Port-Katheter – Vergleich der Katheterlage in der A. hepatica und in der A. lienalis in Hinblick auf Therapieerfolg und Komplikationen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Gebauer, stellvertretender Direktor der Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, für die Vergabe des Dissertationsthemas, das entgegengebrachte Vertrauen, die stete Unterstützung und zahlreiche Anregungen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Riess, stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, für die Unterstützung bei der Kontaktierung der Haus-und Homecareärzte und wertvolle Tipps zum Aufbau der Arbeit.

Ein großer Dank gilt meinem Ehemann Sebastian und meinen Eltern für die Geduld, Unterstützung, Zuversicht und motivierenden Worte während der Erstellung dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.