

Komplikationen nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) beim hepatozellulären Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der fünfthäufigste Tumor und der häufigste primäre maligne Lebertumor weltweit, wobei der Tumor etwa doppelt so häufig beim männlichen Geschlecht beobachtet wird [Jemal A et al. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69–90]. Insbesondere in den westlichen Ländern ist eine steigende Inzidenz zu beobachten, vermutlich aufgrund der zunehmenden Fettleibigkeit, des Anstiegs an Hepatitis B- und C-Infektionen, sowie dem gehäuftem Auftreten von alkoholtoxischen Lebererkrankungen.

Behandlung

Die Behandlung des HCC ist komplex und wird durch multiple Faktoren, wie das Tumorstadium, die Klinik des Patienten aber auch durch die Schwere der assoziierten chronischen Lebererkrankung bestimmt. Der kurative Goldstandard ist weiterhin die chirurgische Resektion, wobei primär nur 25–45% der Patienten operabel sind [Vogl T] et al. Fortschr Röntgenstr 2011; 183; 12–23]. Neben den operativen Verfahren kommen als Behandlungsmöglichkeiten die systemische Chemotherapie und eine Vielzahl von minimalinvasiven, lokalen Therapieverfahren zum Einsatz. Ein etabliertes lokales Therapieverfahren ist die Transarterielle Chemoembolisation (TACE). Hierbei handelt es sich um ein lokoregionäres Verfahren, bei dem mittels minimalinvasiver Kathedertechnik eine gezielte, lokale Chemotherapeutikagabe erfolgt (vor allem Doxorubicin, Cisplatin oder Mitomycin) und anschließend eine Okklusion, meistens mittels kleiner Gelatine- oder Plastikpartikel, der tumorversorgenden Gefäße durchgeführt wird. Bei der Technik erreicht man zum einen durch die gezielte, lokale Gabe des Chemotherapeutikums und zum anderen durch die erzeugte Hypoxie eine effektivere Wirkung in der Zielstruktur bei geringeren systemischen Nebenwirkungen.

Eine Weiterentwicklung des Verfahrens ist die Anwendung von mit Chemotherapeutikum beladenden Partikeln, soge-

nannten Drug-Eluting-Beads (DEB), welche über einen längeren Zeitraum zu einer konstanten Chemotherapeutikaabgabe im Tumorgebiet führen. Diese Technik erlaubt ein standardisierteres Vorgehen als die konventionelle TACE-Behandlung bei gleichem Outcome und geringeren systemischen Nebenwirkungen [Sangro B, Salem R. Seminars in liver disease 2014; 34: 435–443].

Die TACE wird bei Patienten in palliativer Situation mit großem oder multifokalem Leberbefall ohne vaskuläre Invasion oder Fernmetastasen als die First-Line-Therapie empfohlen [Molla N et al. Curr Oncol 2014; 21: e480–e492]. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Wachstumskontrolle des Tumors zur Überbrückung (Bridging) der Zeit bis zu einer endgültigen Lebertransplantation. In der neoadjuvanten Therapie ist die Rolle der TACE noch nicht endgültig geklärt, es scheint aber einen Vorteil in der kombinierten Behandlung von TACE und Leberresektion im Vergleich zur alleinigen Leberresektion zu geben.

Sowohl die regulären als auch die komplikativen intrahepatischen Veränderungen nach einer TACE lassen sich besonders gut mittels Perfusionsstudien (z. B. Volumenperfusions-CT [VPCT]) darstellen. Hierbei wird durch wiederholte CT-Scans die Dichteänderung im Gewebe nach intravenöser Kontrastmittelgabe gemessen. Aus den gemessenen Daten ist es mit geeigneter Software möglich, das Blutvolumen, den Blutfluss und die Permeabilität des dargestellten Organs zu bestimmen. Durch verbesserte Protokolle und Software ist es mittlerweile möglich selbst für ein komplexes Organ wie die Leber (duale Blutversorgung, Artefakte durch unmittelbare Lage unter dem Zwerchfell) eine VPCT durchzuführen. Hierbei ist zudem die separate Berechnung von arterieller und portalvenöser Leberperfusion möglich.

Obwohl es sich um ein relatives sicheres Verfahren handelt, kann es durch eine TACE zu einigen, teils schwerwiegenden Komplikationen kommen. Diese lassen

sich unterteilen in vaskuläre und nicht vaskuläre Komplikationen [Clark TW. Semin Intervent Radiol 2006; 23: 119–125].

Nicht vaskuläre Komplikationen

Die häufigste Nebenwirkung nach einer TACE ist das sogenannte Postembolisationssyndrom, das bei bis zu 90% der Patienten nach der Behandlung auftritt. Die Symptome sind Fieber, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Abgeschlagenheit, wobei sich diese in der Regel innerhalb von 1 oder 2 Tagen zurückbilden. Risikofaktoren für ein schweres Postembolisationssyndrom sind unerwünschte Embolisationen im Bereich der die Gallenblase versorgenden Arterien und höhere Dosen des eingesetzten Chemotherapeutikums [Leung DA et al. J Vasc Interv Radiol. 2001; 12: 321–326].

Durch die eingesetzten Chemotherapeutika kann es zu systemischen Nebenwirkungen kommen, allerdings durch die lokale Gabe deutlich seltener als bei der systemischen Chemotherapie. Die häufigsten Komplikationen sind hier eine Alopezie, eine Myelosuppression, eine Anämie oder eine Thrombozytopenie.

Eine weitere häufige Komplikation ist eine vorübergehende Leberfunktionsstörung, wobei diese sich im Großteil der Fälle wieder vollständig zurückbildet. Zu beachten ist allerdings, dass die wenigen Patienten mit einer andauernden post-TACE Leberfunktionsstörung nur schlecht klinisch behandelt werden können und häufig in einem akuten Leberversagen enden [Sun Z et al. Crit. Rev. Oncol. Hematol 2011; 79: 164–174]. Da die Gefahr einer bleibenden Leberfunktionsstörung mit dem Grad der vorgeschädigten Leber ansteigt, stellen die Leberfunktionsparameter eine wichtige Indikation bzw. Kontraindikation für eine TACE da. So sollten Patienten mit einem Child-Pugh-Score C nicht mittels TACE behandelt werden.

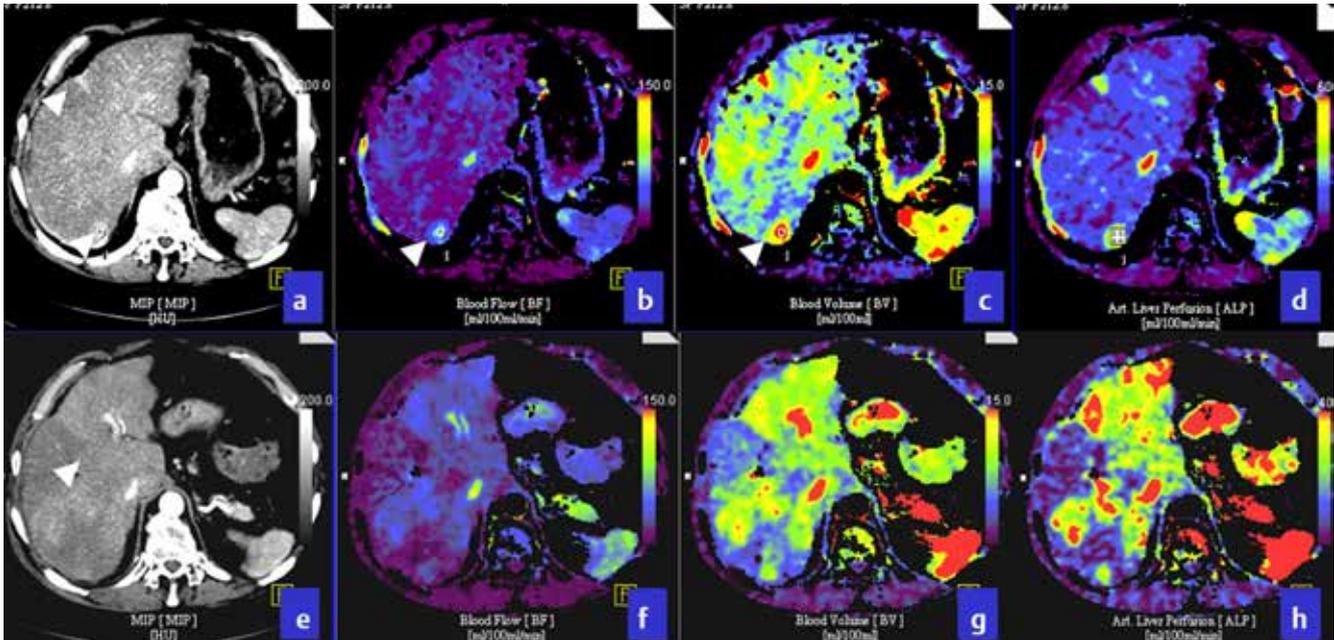


Abb. 1 a-h Ischämie. Volumen-Perfusions-CT der Leber (obere Reihe) mit entsprechenden Farbkarten für Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und arterielle Leberperfusion (ALP) mit Darstellung mehrerer subkapsulär gelegenen hypervascularisierten HCCs. Am Tag 1 nach TACE (untere Reihe) lassen sich in allen 3 Farbkarten wie auch im MIP-Bild Perfusionsausfälle erkennen. Der größere Tumor im Segment VII (Pfeilspitze) zeigt lediglich eine Reduzierung des Perfusionsverhaltens bei erhaltener Vitalität. Die ALP-Farbkarte zeigt interessanterweise eine vermehrte Arterialisierung der nicht embolisierten Lebersegmente, am ehesten als Ausdruck einer Flussredirektionierung.

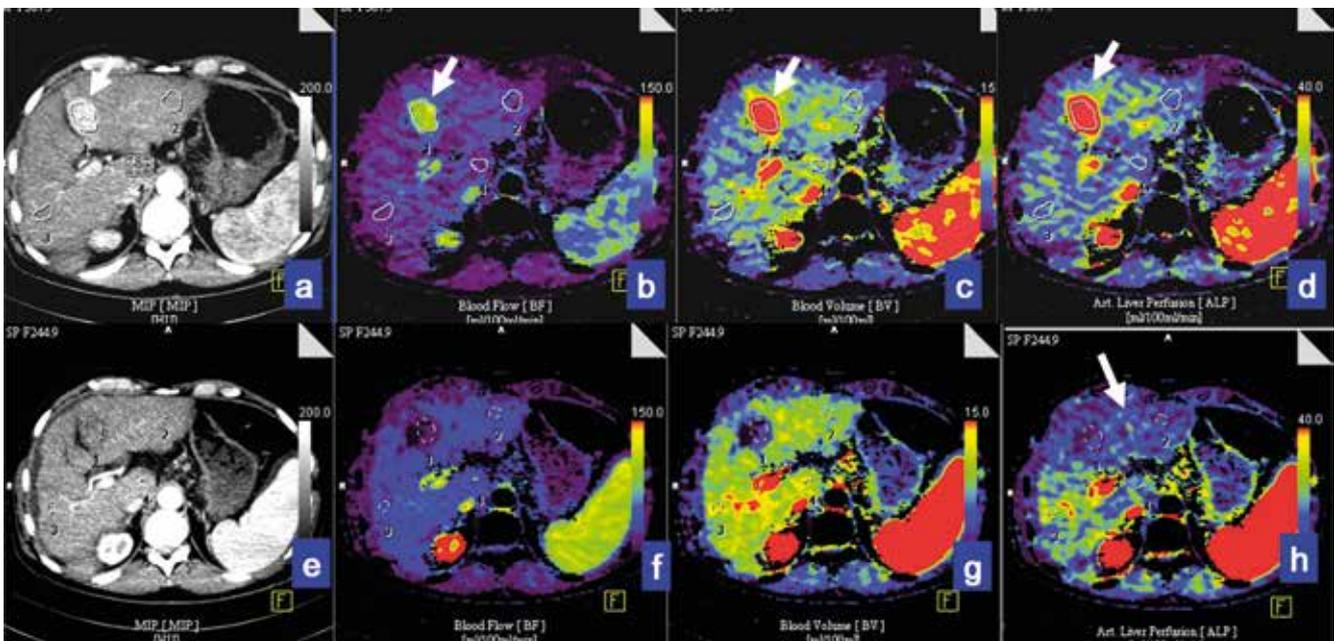


Abb. 2 a-h Irreversible Ischämie. Volumenperfusions-CT der Leber (obere Reihe a-d) mit entsprechenden Farbkarten für Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und arterielle Leberperfusion (ALP) mit Darstellung einer kräftig arterialisierten Läsion im Segment IV b (Pfeil). Untere Reihe zeigt die Leber-VPCT am Tag nach der TACE mit vollständiger Tumorembolisation (Perfusionsdefekt), homogener Leberperfusion in der BF- und BV-Farbkarte bei allerdings deutlich erniedrigtem Blutfluss in der ALP. Diese Veränderung entsprach einer dauerhaften Kollateralschädigung durch Embolisation unbeteiligter Leberarterien des linken Leberlappens. Im weiteren Verlauf hat sich die arterielle Durchblutung des linken Leberlappens nicht mehr normalisiert (nicht mit abgebildet).

Vaskuläre Komplikationen

Lokal im Bereich der Punktionsstelle kommt es in ca. 2% der Fälle zur Ausbildung eines Hämatoms. Seltener Komplikationen im Punktionsbereich sind Pseudoaneurysmen und arteriovenöse Fisteln. Zu den schwersten Komplikationen nach TACE gehören die sogenannten Non-Target-Embolisierungen. Hierbei kommt es

durch Verschleppung von Embolisationsmaterial oder durch Embolisation von falschen Arterien durch den Arzt zu einem ungewollten Verschluss von Arterien. Je nachdem welche Arterien durch das verschleppte Embolisationsmaterial betroffen sind, können sich in den hierdurch versorgten Organen Auswirkungen zeigen.

Ein hepatischer Infarkt entsteht durch einen Verschluss falscher, nicht tumorversorgender intrahepatischer Arterien (Abb. 1 und 2). Eine Infarzierung des Leberparenchyms zeigt sich neben den klinischen Symptomen (Bauchschmerzen und Fieber), durch einen raschen Anstieg des Serumbilirubins, der Alanin-Aminotransferase, der Aspartat-Aminotrans-

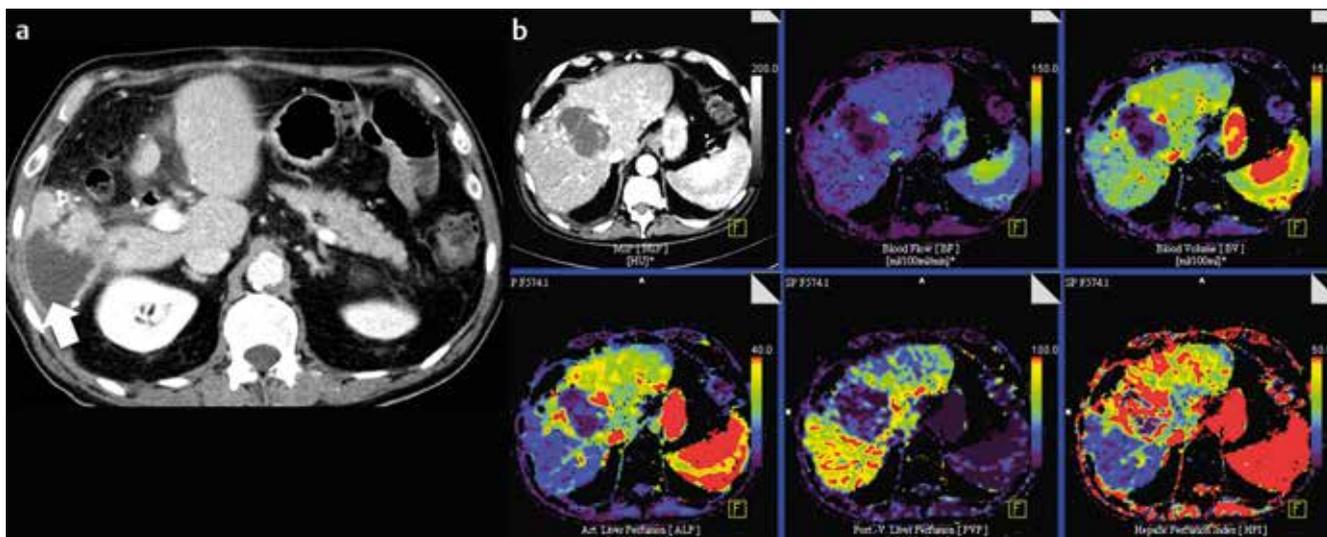


Abb. 3 a Abszess: Axiale CECT eines Patienten mit Z. n. TACE bei HCC (nicht auf Bild erfasst). Hypodense Raumforderung im Lebersegment 6 als CT-morphologisches Korrelat eines Abszesses (Pfeil). **b** Abszess und Ischämie: VPCT eines Patienten mit Z. n. TACE bei HCC. In der Lebermitte demarkiert sich ein Abszess infolge einer ausgedehnten Tumornekrose nach TACE. Im Randbereich der Nekrose stellt sich die arterielle Leberparenchymversorgung vermehrt dar als Ausdruck der reaktiven Hyperämie und Abszesskapselbildung. Nebenbefundlich lässt sich in den Lebersegmenten 6 und 7 ein arterieller Perfusionsausfall (ALP- und HPI-Farbkarten) erkennen.



Abb. 4 Biliom: Axiale CECT. Patient mit HCC-Rezidiv (nicht mit auf dem Bild erfasst) bei Z. n. rechtsseitiger Hemihepatektomie. 2 Monate nach TACE Ausbildung eines Bilioms abseits vom behandelten Tumor (Pfeil). Dieser Befund weist indirekt auf eine stattgehabte biliäre Ischämie im Zusammenhang mit der Lokaltherapie (TACE) hin.



Abb. 5 Portalvenenthrombose: Aufgrund bestehender AV-Shunts im Tumor und eventuell auch einem zu hohem Druckgefälle zwischen der Leberarterie und der Pfortader kam es bei diesem Patienten nach TACE zu einer Thrombose und Phlebitis eines größeren Pfortaderastes.

ferase und des C-reaktiven Proteins. Die meisten der Patienten können durch eine konservative Therapie ausreichend behandelt werden. Jedoch steigt bei Patienten mit kontinuierlicher Bilirubinerrhöhung über einen Zeitraum von länger als 2 Wochen die Mortalität aufgrund eines Leberversagens deutlich an.

Neben dem Risiko des Leberversagens, erhöht sich nach einem hepatischen Infarkt die Gefahr einer sekundären Infektion. Hierdurch kann es zu teils schwerwiegenden Komplikationen kommen. Neben einer möglichen Entwicklung einer Sepsis, besteht die Gefahr einer Ausbildung eines Leberabszesses (Abb. 3). Der Grund hierfür ist neben der Nekrotisierung des Lebergewebes die gleichzeitige Immunsuppression durch die Chemotherapeutikgabe und die Grunderkrankung (Zirrhose). Falls der Patient nach dem Eingriff konstant über einen längeren Zeitraum Fieber entwickelt, sollte ein hepatischer Abszess in Erwägung gezogen werden und mittels Bildgebung eine weitere Abklärung erfolgen. Therapeutisch sollte umgehend eine Behandlung mittels Abszessdrainage und Antibiotikagabe erfolgen.

Die Infarzierung von Leberparenchym mit sekundärer Ansammlung von Gallenflüssigkeit außerhalb der Gallengänge kann letztlich zur Ausbildung eines Bilioms führen (Abb. 4). Letzteres kann jedoch auch infolge einer sekundären Ischämie der Gallengänge gefolgt von Stenosen und später gegebenenfalls Gallengangruptur nach TACE auftreten. Die Behandlung

richtet sich nach der Größe des Bilioms und einer ggfs. vorhanden Infektion, wobei kleinere, unkomplizierte Formen konservativ, größere operativ behandelt werden (Abszessdrainage, Rekonstruktion der Gallengänge). Die Gefahr besteht in einer potenziellen Infektion des Bilioms und sekundärer Ausbildung eines Abszesses.

Bei bestehenden arterioportalvenösen Shuntverbindungen besteht durch eine TACE die Gefahr einer Embolisierung im Bereich der Portalvene (Abb. 5). Die Therapie der Wahl ist in erster Linie konservativ, bestehend aus einer systemischen Heparinisierung mit überlappend beginnender oraler Antikoagulation. Diese Komplikation ist stark vom Druckgefälle zwischen dem arteriellen und portalvenösen Kreislauf mit abnehmender Inzidenz bei schwerwiegender portaler Hypertension.

Die Blutversorgung der Gallengänge und der Gallenblase erfolgt, im Gegensatz zu dem portalvenös und arteriell versorgten Leberparenchym, ausschließlich arteriell. Diese anatomische Konstellation erhöht die Gefahr einer Ischämie bei Verschluss der zuführenden Arterien mit sekundärer Ausbildung einer Cholezystitis bzw. Cholangitis (Abb. 6 und 7). Eine konservative Therapie ist zur Behandlung meistens ausreichend. Aufgrund der erhöhten Gefahr der Ausbildung einer Cholelithiasis sollte im Verlauf allerdings eine Cholezystektomie angedacht werden.

Bei einem Verschluss der A. gastroduodenale bzw. der A. pancreaticoduodenale su-

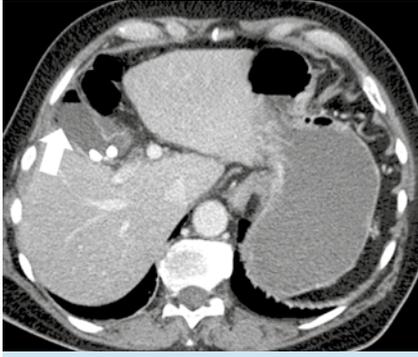


Abb. 6 Cholecystitis: Axiale CECT. Patient mit Z. n. TACE bei HCC (nicht auf Bild miterfasst) vor wenigen Tagen. Es zeigen sich Luftein-schlüsse in der Gallenblase, eine diffuse Wandver-dickung und umgebende freie Flüssigkeit als Ausdruck einer Cholecystitis. Stellenweise ist die GB-Wand nicht mehr abgrenzbar als Ausdruck einer Devaskularisation (nekrotisierende Cholecystitis bei Ischämie).

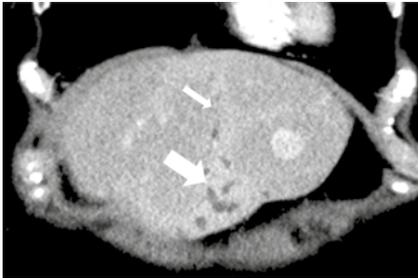


Abb. 7 CECT: Cholangitis nach TACE mit Darstellung erweiterter Gallengänge und pericholangiolärer Hyperämie.

perior kann es sowohl zur Ausbildung einer akuten Pankreatitis als auch zu einer Duodenitis kommen (◉ **Abb. 8** bzw. **9**). Die Therapien bei der akuten Pankreatitis bzw. der Duodenitis aufgrund einer Embolie unterscheiden sich nicht von den Therapien bei Pankreatitiden bzw. Dünndarmentzündungen anderer Ursachen und richten sich nach dem Schweregrad der Komplikation.

Eine Embolisation im Bereich der versorgenden Arterien des Magens (A. gastrica sinistra oder dextra) kann eine ischämische Gastritis auslösen (◉ **Abb. 10**). Hier kann es im Verlauf zur Ausbildung von Ulzerationen und in schlimmeren Fällen sogar zu einer Perforation kommen. Bei Verschleppung von Embolisationsmaterial in die Milzarterie kommt es zur Entstehung von Milzembolien (◉ **Abb. 9** und **11**).

Gelegentlich kommt es beim HCC zur Ausbildung von Kollateralversorgung durch extrahepatische Gefäße, welche dann ebenfalls mittels TACE behandelt werden können. Das häufigste Gefäß ist hier die A. phrenica inferior. Durch deren Verschluss



Abb. 8 Koronare CECT-Rekonstruktion eines Patienten mit HCC angefertigt am Tag nach TACE. Neben den regelhaften hypodensen Leberläsionen (dünner Pfeil) die den embolisierten HCCs entsprechen, zeigt sich ein deutlich aufgetriebener Pankreaskopf mit Flüssigkeitsansammlung und zentraler Nekrose als Ausdruck einer akuten Pankreatitis (dicker Pfeil). Der D. hepatocholedochus stellt sich dabei komprimiert und leicht wandverdickt (Reizung) dar.



Abb. 9 Axiale CECT, Duodenitis: Patientin mit HCC nach TACE Behandlung (Tumor nicht miterfasst). Wandver-dickung und Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Pars descendens duodeni bei einer ischämischen Duodenitis (dicker Pfeil). Zusätzlicher Nachweis von kleineren Milzembolien (dünner Pfeil).

kann es zu einer Pleuritis mit begleitendem Pleuraerguss kommen, seltener zu einer Empyembildung.

Patienten mit einem arteriovenösen oder portovenösen Shunt haben ein erhöhtes Risiko einer Verschleppung von Embolienmaterial in die Lunge und einer hierdurch bedingten Lungenembolie. Das Risiko hierfür steigt mit der Menge des verwendeten Lipiodol.

Zusammenfassung

Die TACE gilt als sicheres Verfahren und spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung von primär nicht operablem HCC.

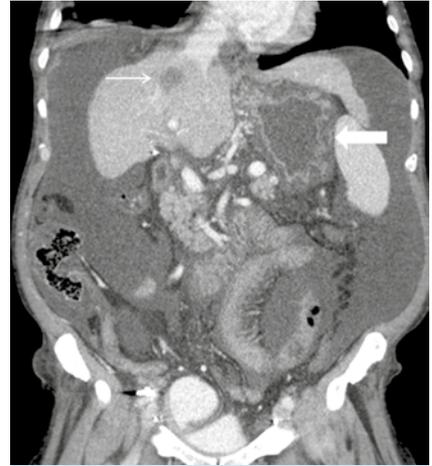


Abb. 10 Koronare CECT-Rekonstruktion eines Patienten mit HCC. Neben den hypodensen intrahepatischen Veränderungen nach TACE (komplette Tumorem-bolisierung) zeigt sich eine entzündliche Wandreaktion des Magens bei ischämischer Gastritis (dicker Pfeil).



Abb. 11 Koronare CECT-Rekonstruktion eines Patienten mit HCC nach TACE. Neben den regelhaften Veränderungen (Kontrastmittelaufnahme) nach TACE (dicker Pfeil), zeigt sich eine hypodense Aussparung im Bereich der Milz im Rahmen einer Milzembolie (dünner Pfeil).

Nichtdestotrotz gibt es einige Komplikationen und Folgeerkrankungen, welche beobachtet werden können. Neben den häufigeren Komplikationen wie dem Postembolisierungssyndrom oder einer meist vorübergehenden Leberfunktionsstörung, gibt es auch einige seltener Komplikationen. Hier sind vor allem die Non-Target-Embolisierungen zu nennen, z. B. im Bereich der Arterien des Pankreas, des Magens oder des Duodenum. Die meisten dieser Komplikationen können, wenn sie rechtzeitig erkannt, gut behandelt werden und zur vollständigen Ausheilung führen. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass insbesondere auch die selteneren Komplikationen rechtzeitig erkannt werden, um eine frühzeitige Therapie einleiten zu können.

S. Schneeweiß, M. Horger, D. Ketelsen, S.D. Ioanoviciu; Tübingen