

Aus dem Fachbereich Medizin des
Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. J. Vogl

**CT-gesteuerte perkutane intratumorale Chemotherapie mit
einem neuartigen Cisplatin-/Adrenalin- Gel zur Behandlung
inoperabler maligner Lebertumoren.
Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Prüfung.**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Kerstin Engelmann
aus Berlin

Frankfurt am Main 2002

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Gutachter 1: Prof. Dr. T. J. Vogl

Gutachter 2: Prof. Dr. S. Zeuzem

Datum der Promotion: 16.10.2002

Für meine Familie und meine Freunde, Danke für die Unterstützung und Geduld.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Grundlagen der Pathologie, Diagnostik und Therapie maligner Lebertumoren	3
2.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	3
2.2. Lebermetastasen, Schwerpunkt: Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	5
2.3. Diagnostik der Lebermetastasen	7
2.3.1. Spiral-CT	7
2.3.2. CT-Untersuchung der Leber	7
2.3.3. Bildmorphologie des HCC	8
2.3.4. Bildmorphologie der Lebermetastasen	8
2.4. Rationale der intratumoralen perkutanen Chemotherapie	9
3. Patientengut und Methoden	13
3.1. Studienmedikament	13
3.2. Präklinische Studien	15
3.3. Vorangegangene klinische Studien	18
3.4. Patienten	19
3.4.1. Ein- und Ausschlußkriterien	22
3.4.2. Patienteneinwilligungserklärung	24
3.5. Studiendesign und Patientenmanagement	24
3.6. Injektionstechnik	25
3.7. Bildgebung	30
3.8. Datenauswertung	31
3.8.1. Quantitative Analyse	31
3.8.2. Qualitative Analyse	31
3.8.3. Statistische Methoden	32
3.9. Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen	33
3.10. Datendokumentation und Verarbeitung	33
4. Ergebnisse	34

4.1. Therapie, Tumor und Nekrose	34
4.1.1. Patienten mit kolorektalen Metastasen	34
4.1.2. Patienten mit HCC	40
4.2. Klinisches Follow up, Ansprechrate, Patientenüberleben	45
4.2.1. Patienten mit kolorektalen Metastasen	45
4.2.2. Patienten mit HCC	47
4.2.3. Überlebensraten	49
4.3. Fallbeispiele	51
4.3.1. Kolorektale Lebermetastasen	51
4.3.2. Hepatozelluläres Karzinom	55
4.4. Klinische Tolerabilität, unerwünschte Wirkungen	59
5. Diskussion	62
5.1. Chirurgische Resektion	62
5.2. Lokalablativ Verfahren	68
5.2.1. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie	68
5.2.2. Radiofrequenzablationstherapie	69
5.3. Systemische Chemotherapie	71
5.4. Lokoregionale (Chemo)- Therapie	73
5.4.1. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	74
5.4.2. Hepatische arterielle Chemoperfusion (HAI)	76
5.4.3. Perkutane Ethanol Injektion (PEI)	78
5.5. Keine bzw. symptomatische Therapie	81
5.6. Ergebnisse dieser Untersuchung	81
6. Zusammenfassung	88
7. Summary	90
8. Anhang	92
8.1. 1. Patientenaufklärung: Patienten mit HCC, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	93
8.2. 2. Patientenaufklärung: Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main	100

9. <i>Literaturverzeichnis</i>	107
10. <i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	117
11. <i>Danksagung</i>	117
12. <i>Lebenslauf</i>	117

1. Einleitung und Problemstellung

Bei vielen onkologischen Krankheitsbildern stellt das Vorhandensein und Ausmaß eines Leberbefalls den das Überleben limitierenden Faktor dar. Weltweit stellen primäre und sekundäre metastatische Leberneoplasien die häufigste Todesursache onkologischer Patienten, die an ihrem Tumorleiden versterben, dar. Die chirurgische Leberresektion solitärer Lebermetastasen ist z.Z. die einzige potentiell kurative Behandlung [1]. In vielen Fällen jedoch ist eine Resektion nicht möglich, Gründe sind Inoperabilität des Tumors bei bilobärem oder ausgedehntem Leberbefall beziehungsweise Inoperabilität des Patienten bei schlechter Allgemeinkonstitution. Bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen etwa kommen lediglich 10% bis max. 30% der Betroffenen für eine Resektion in Frage [2, 3], bei Patienten mit isoliertem Leberbefall sind es in einzelnen Studien 20%-40% [4]. Desweiteren bringt dieses Verfahren eine Mortalität von bis zu 5% mit sich [5, 6]. Viele Patienten sowohl mit HCC als auch kolorektalen Lebermetastasen erleiden ein Rezidiv des Leberbefalls. Beim HCC ergibt sich in 54,2% [7] beim kolorektalen Karzinom in etwa 60% eine Rezidivsituation [8, 9].

Bei Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren muß das Ziel eine maximal mögliche Kontrolle dieser Läsionen bei guter Lebensqualität sein. Hier kommen hauptsächlich chemotherapeutische sowie verschiedene lokoregionäre Therapiestrategien zur Anwendung. Neben der systemischen Chemotherapie sind die transarterielle Chemoembolisation, die intraarterielle Chemoperfusion und die perkutane Ethanolinjektion als lokoregionäre Verfahren sowie als lokalablativ Verfahren die laserinduzierte interstitielle Thermoerapie (LITT), die Kryotherapie und die Radiofrequenztherapie zu nennen.

Im folgenden wird eine klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen CT-gesteuerten intratumoralen Injektionen im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung vorgestellt. Die Injektionen werden mit einer speziellen

Therapienadel unter CT-Fluoroskopie durchgeführt. Kontrastmittelverstärkte CT-Verlaufskontrollen mit Messung der therapieinduzierten Nekrosen und des Tumorzvolumens dienen der Beurteilung der Effektivität der Behandlung.

Die im folgenden beschriebene prospektive, offene, multizentrische Phase-II-Studie prüft Sicherheit und Wirksamkeit der perkutanen intratumoralen Applikation des cisplatin- und adrenalinhaltigen Gels bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom oder nicht resektablem primären hepatozellulärem Karzinom.

Das primäre Ziel von klinischen Phase II Studien dient der Bestimmung inwieweit das zu untersuchende Medikament oder therapeutische Verfahren unter Studienbedingungen die gewünschte biologische Aktivität gegen die jeweilige Erkrankung hat oder nicht. Desweiteren sollen sie Sicherheit und Verträglichkeit beurteilen. Auf dieser Basis wird entschieden, ob weitergehende Untersuchungen gerechtfertigt sind. Phase II Studien zur Tumorbehandlung sind noch nicht dazu geeignet den Grad der Wirksamkeit oder den Stellenwert im Therapieschema der entsprechenden Tumoren zu bestimmen. Die Ergebnisse sollen richtungsweisend sein für weitere Untersuchungen mit höheren Patientenzahlen oder Kombinationen mit anderen Therapien. Das Ziel eventuell folgender Phase III Studien ist ein Vergleich des Patientenüberlebens mit denjenigen bei anderen Standardverfahren [10].

2. Grundlagen der Pathologie, Diagnostik und Therapie maligner Lebertumoren

Tumoren in der Leber können benigner oder maligner Natur sein. Benigne Lebertumoren finden sich im Vergleich zu malignen Tumoren selten. Eine Autopsiestudie von 1958 ergab unter 50.000 Autopsien 197 benigne Lebertumoren (kavernöse Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien und Leberzelladenome) [11].

Maligne Neoplasien der Leber sind primär hepatisch oder sekundär metastatisch. In den westlichen Ländern handelt es sich in 95%-97% der malignen Leberläsionen um metastatische Neoplasien [12], während in Asien und Äquatorialafrika häufiger primäre Lebermalignome gefunden werden. Die häufigsten primären Malignome sind hepatozelluläre Karzinome, seltener cholangiozelluläre Karzinome. Das Hepatoblastom ist ein Tumor des frühen Kindesalters (ca. 5% aller malignen frühkindlichen Tumoren), extrem selten desweiteren das Hämangiosarkom der Leber [13].

2.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Beim Hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um einen hochmalignen epithelialen Lebertumor mit rascher Progredienz und limitierten therapeutischen Möglichkeiten [14, 15]. Weltweit werden pro Jahr etwa 1 Mio. HCC-Fälle neu diagnostiziert, es macht 6,2 % aller Malignome beim Mann und 2,6 % aller Malignome bei der Frau aus. Die Manifestation liegt hauptsächlich im 5. bis 7. Dezennium. Die Verteilung der Häufigkeit des Tumors zeigt deutliche geographische Unterschiede. In Nordamerika und Europa treten 1-2 HCC pro 100.000 Einwohner und Jahr auf, im Vergleich zu 50-150 pro 100.000 Einwohner und Jahr in Äquatorialafrika und Südostasien.

Die Leberzirrhose ist die häufigste Vorerkrankung des Leberzellkarzinoms (60-90%) [16]. Die zirrhotisch veränderte Leber mit sogenannter Leberzell dysplasie gilt als Präkanzerose. Desweiteren wird pathogenetisch ein kausaler Zusammenhang zwischen bestehender Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) und der Entstehung eines HCC

angenommen [17]. Weitere Risikofaktoren sind Hepatitis C und D oder Toxine wie Alkohol oder Mykotoxine.

Makroskopisch wächst das Leberzellkarzinom solitär großknotig, multilokulär oder diffus infiltrierend, mikroskopisch läßt sich ein trabekulärer, pseudoglandulärer, szirrhöser und ein solider Typ sowie das fibrolamelläre Leberkarzinom abgrenzen. Das HCC zeichnet sich durch frühe intrahepatische Tumorausbreitung durch Invasion der Leber- und Portalvenen aus und kann so zur Thrombose dieser Gefäße führen. Durch Einbruch in den Leberhilus oder hiläre Lymphknotenmetastasen kann es zu Gallengangsobstruktion kommen. Es breitet sich jedoch erst spät und selten lymphogen in die regionalen Lymphknoten des Leberhilus aus und setzt noch seltener Fernmetastasen (in weniger als 50 % der Fälle) meist in Lunge, Knochen, Nebennieren. Die definitive Diagnose erfolgt histologisch. In etwa 5 % der HCC finden sich gleichzeitig Cholangiokarzinomanteile (Hepatocholangiokarzinom).

Die *klinische Symptomatik* des HCC ist variabel und uncharakteristisch. Häufig klagen die Patienten über Schmerzen oder Druckgefühl im Oberbauch, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Gelegentlich ist die Erstmanifestation ein akutes Abdomen nach Tumorruptur und Ausbildung eines Hämoperitoneums. Laborchemisch findet sich in 61%-80 % der Fälle eine Erhöhung des α 1-Fetoproteins (AFP), ein Globulinprodukt der fetalen Leber, bereits Monate vor Eintritt der klinischen Symptome [18]. Wegen der frühen intrahepatischen Ausbreitung und problematischer Behandlung durch die meist assoziierte Leberzirrhose ist die Prognose des hepatozellulären Karzinoms bisher schlecht. Komplikationen beim HCC in Form von Leberversagen, Thrombembolien, Hämorrhagien oder Sepsis führen in der Mehrzahl der Fälle zum baldigen Tod.

Therapie: Effektive Behandlung ist nur im frühen Stadium durch die orthotope Lebertransplantation oder die Leberteilresektion möglich [19, 20]. Lokale, hauptsächlich palliative Therapieverfahren zur Behandlung des HCC sind in erster Linie auf Grund der arteriellen Gefäßversorgung und der häufig vorhandenen Hyperperfusion, die transarterielle Chemoembolisation, die Chemoperfusion, aber auch die perkutane

Alkoholinjektion und lokal ablativ Verfahren, wie die laserinduzierte interstitielle Lasertherapie (LITT) und die Radiofrequenzablation.

2.2. Lebermetastasen, Schwerpunkt: Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

Die Leber stellt ein häufiges Zielorgan für metastatische Tumorabsiedlungen dar (etwa 50 % aller bösartigen Neoplasien); dies hängt mit der Lokalisation als Bindeglied und Filter zwischen dem portalen und dem kavalen Kreislauf zusammen.

Metastasen sind mit 95%-97 % die häufigsten Lebergeschwülste. Die Metastasierung findet überwiegend hämatogen entweder über die V. portae (Pfortadertyp) bei Tumoren im Magen-Darm-Bereich oder die A. hepatica (Lebertyp) bei Tumoren anderer Lokalisation statt. Aber auch auf lymphatischem Weg kann ein Primärtumor zu hepatischen Absiedlungen führen. Nach dem Lymphknoten ist die Leber der häufigste Sitz von Metastasen [12].

Als häufigste Primärtumoren der Leberfiliae finden sich Tumoren des Gastrointestinaltrakts, des Pankreas, der Lunge oder der Mammae. Die lymphogene Metastasierung über den Leberhilus oder das Wachstum per continuitatem wird bei Tumoren der Gallenwege, des Magens und des Pankreas beobachtet.

Makroskopisch können Lebermetastasen scharf begrenzt, knotig oder diffus infiltrierend wachsen, häufig zeigt sich ein zentrales Nekroseareal.

Eine klinische Symptomatik macht sich meist erst bei recht ausgedehnter Organdurchsetzung durch funktionelle Ausfälle oder subjektive Beschwerden bemerkbar. Hier soll im folgenden nur auf die kolorektalen Lebermetastasen eingegangen werden.

Kolorektale Lebermetastasen

Das kolorektale Karzinom ist der häufigste Primärtumor von Lebermetastasen und zählt in unseren Breitengraden zu den häufigsten Tumorerkrankungen. In Deutschland ist das kolorektale Karzinom der zweithäufigste Tumor bei Männern nach dem

Bronchialkarzinom, bei Frauen liegt es hinter Brust- und Lungentumoren an dritter Stelle. Die Tumormortalität liegt bei Männern bei 12%, bei Frauen bei 14% [21].

Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom haben insgesamt eine schlechte Prognose. In der Mehrheit dieser Patienten ist die Leber der primäre Sitz der Metastasen. Bei initialer Diagnosestellung haben bereits 25% der Patienten mit kolorektalem Karzinom Lebermetastasen, weitere 30% werden diese im Verlauf entwickeln. 50% der Patienten sterben auf Grund der Lebermetastasen [22].

Eine Autopsiestudie von Weiß et al. von 1986, welche Patienten, die an kolorektalem Karzinom und dessen Metastasen verstarben, untersucht, ergab bei 73% der Patienten mit Leberfiliae keine weitere extrahepatische Metastasierung. Desweiteren schätzte Weiß, daß bei 20% der Patienten mit kolorektalem Karzinom ausschließlich Leberfiliae auftreten.

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung des Beherrschens der Lebermetastasen für das Überleben dieser Patienten.

Therapie: Auch für diese Patientengruppe stellt die Leberteilresektion sowie zunehmend lokalablativ Verfahren (wie z.B: LITT oder RF) derzeit die einzige Hoffnung auf Kuration dar [23]. Jedoch kommen von den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen lediglich etwa 10% bis max. 30% der Betroffenen für eine Resektion in Frage [2, 3]. Desweiteren birgt die chirurgische Resektion ein, wenn auch geringer werdendes, Risiko an Mortalität und Morbidität (die Mortalität wird mit 0% bis 5% angegeben, siehe hierzu 6.1). Für Patienten, welche nicht einer chirurgischen Resektion unterzogen wurden, beträgt das mediane Überleben 6 Monate und die Mehrzahl der Patienten stirbt innerhalb von 2 Jahren [22]. Für diese Patienten oder Patienten mit Lebermetastasenrezidiv nach chirurgischer Resektion stehen einige palliative oder in klinischen Studien zu evaluierende Therapien zur Verfügung (s. Abschnitt 3. Lokale Tumorthherapie bei Lebermalignomen). Die Standard first-line Therapie für kolorektale (Leber-) Metastasen ist die systemische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU). Die Ansprechrate auf diese intravenöse Therapie ist mit etwa 20% beschrieben [22].

2.3. Diagnostik der Lebermetastasen

Hier soll hauptsächlich auf die Computertomographie als in der vorliegenden Studie verwendetes Verfahren eingegangen werden.

2.3.1. Spiral-CT

Die Spiral-CT erlaubt eine kontinuierliche lückenlose Erfassung der Untersuchungsregion mit anschließender Bildrekonstruktion an beliebiger Stelle. Dies ist besonders zur sicheren Erfassung von fokalen Läsionen in parenchymatösen Organen, beispielsweise Lebermetastasen, oder Lungenmetastasen notwendig. Durch die kurze Scanzeit kann die Mehrzahl der Untersuchungen in einer Atemanhaltephase durchgeführt werden, das applizierte Kontrastmittel kann besser ausgenutzt werden und es ergibt sich ein höherer Gewebekontrast. Hierdurch hat sich bei optimierter Technik die Erkennung von Leber- und Pankreasläsionen gegenüber der Standard-CT deutlich verbessert [24].

2.3.2. CT-Untersuchung der Leber

Die CT ist ein Standardverfahren zur Leberdiagnostik, Haupteinsatzgebiet ist die Tumordiagnostik.

In der Regel sollte eine orale Darmkontrastierung mit 1-1,5 l oralem KM 1-2 Stunden vor der Untersuchung erfolgen.

Nach der Erstellung eines Übersichts-Topogrammes wird die Leber zunächst nativ in 5-8mm Schichtdicke untersucht. Anschließend folgt die kontrastverstärkte Untersuchung. Nach Applikation eines KM-Bolus über einen venösen Zugang erfolgt nach 12-17 s die isolierte Darstellung der Leberarterien, 5-10 Sekunden später („späterarteriell“) kommt es zur Tumorkontrastierung, nach weiteren 15-20 s gelangt das KM über die Mesenterialgefäße in die Portalvene. Nach 40-60s sind dann die größeren Lebervenen kontrastiert. Die maximale Kontrastierung der Leberstrukturen zeigt sich nach 40-60s. Bei protrahierter Bolusgabe ergeben sich arteriell-portalvenöse Mischbilder. Die Gefäßversorgung der Leber erfolgt zu 25% durch die Leberarterie und zu 75% durch die

Pfortader [25]. Da Tumoren hingegen fast ausschließlich arteriell versorgt werden, sollte die Untersuchung der „portalen Phase“ zu Beginn der Plateauphase der Leberkontrastierung erfolgen, da insbesondere kleine Läsionen sonst leicht maskiert werden können [24].

Mit Hilfe der Spiral-CT können die einzelnen Perfusionsphasen in jeweils einer Atemanhaltephase (meist in Inspiration) mit Scanzeiten zwischen etwa 15-30s bei einer Schichtdicke von 5mm durchgeführt werden. [26]. Die Spiral-CT kann so Lebertumoren darstellen, klassifizieren und Angaben über mögliche Resektabilität äußern, wobei die Tumorausdehnung an den Lebersegmentgrenzen tendenziell unterschätzt wird [25].

2.3.3. Bildmorphologie des HCC

Meist findet sich das HCC in der zirrhotisch veränderten Leber, es wächst solitär, multilokulär oder diffus infiltrierend. Im Nativ-CT stellt es sich meist hypodens, z.T. aber auch isointens dar. Es kann zu einer Auftreibung des betroffenen Leberabschnittes kommen. Vereinzelt finden sich fettige Degenerationen und Nekroseareale oder auch Verkalkungen [27]. Nach KM-Applikation zeigt sich je nach Vaskularisationsgrad ein unterschiedliches Verhalten, der Tumor zeigt sich arteriell meist hypervaskularisiert, kann aber auch weiterhin hypodens erscheinen, z.T. findet sich eine kapselartige Struktur. Schwierig kann die Abgrenzung bei bestehender Leberzirrhose sein, insbesondere gegenüber Regeneratknoten. Da das HCC früh in die Gefäße einbricht, finden sich häufiger Pfortaderthrombosen.

2.3.4. Bildmorphologie der Lebermetastasen

Lebermetastasen zeigen morphologisch ein weites Spektrum, sie können solitär in unterschiedlicher Größe, multipel oder kleinknotig konfluierend wachsen. Im Nativ-CT stellen sie sich als rundliche hypodense Läsionen dar, bei Steatosis hepatis jedoch können sie iso- oder hyperdens erscheinen. Verminderung der Eiweißkonzentration, erhöhter Wassergehalt, mukoide oder fettige Degeneration und Nekrosen führen zur Dichteerniedrigung gegenüber dem eiweißreichen Leberparenchym. Nach KM-Gabe zeigen sie häufig ein randständiges KM-Enhancement (Target-Zeichen), die

Anreicherung hängt jedoch vom Vaskularisationsgrad ab und ist unterschiedlich, in der „portalen Phase“ erscheinen sie in der Regel aber hypodens. Gut vaskularisierte Metastasen zeigen ein frühes kräftiges KM-Enhancement (Gastrinom - Nierenzellkarzinom -, Karzinoidmetastasen). Lebermetastasen von Adenokarzinomen nehmen in ihrem fibrosereichen Zentrum verzögert KM auf, bei Spätaufnahmen nach ca. 10 Minuten kann sich dann eine zentrale Hyperdensität mit hypodensem Randsaum zeigen. Einschmelzende zentrale Nekrosen zeigen kein Enhancement, so daß abszeßähnliche Bilder auftreten können.

2.4. Rationale der intratumoralen perkutanen Chemotherapie

Die Ergebnisse der Behandlung sekundärer Lebertumoren mit systemischer Chemotherapie sind nicht befriedigend. Derzeit können kaum Verlängerungen des Überlebens erreicht werden, toxische unerwünschte Wirkungen werden häufig beschrieben und sind dosislimitierend [28, 29]. Zur Behandlung primärer Tumore wie hepatozelluläres Karzinom und cholangiozelluläres Karzinom stehen praktisch keine wirksamen Zytostatika zur Verfügung.

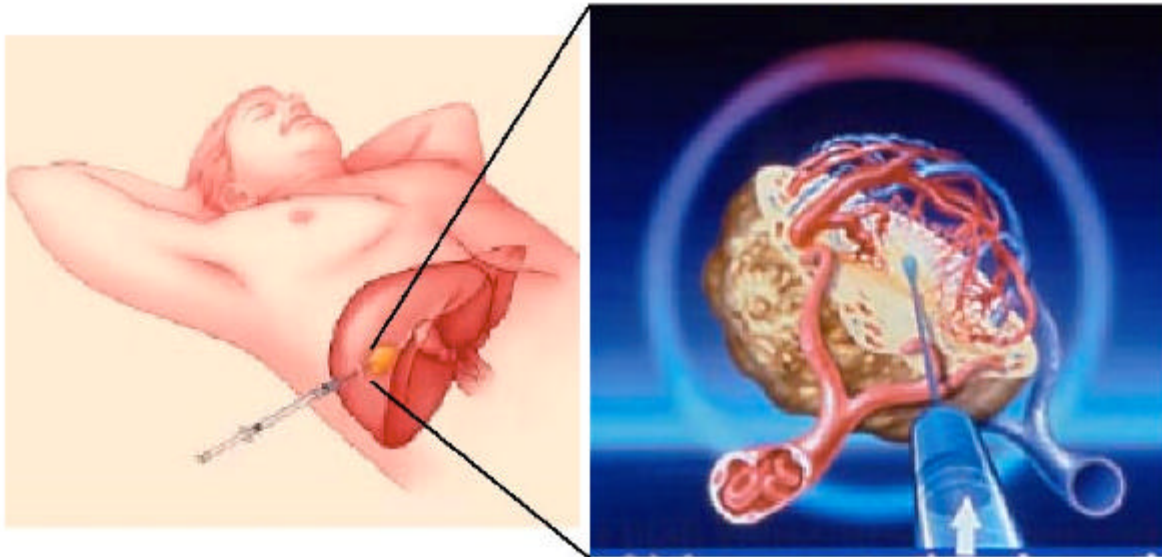
Die regionale Chemotherapie jedoch bietet die Möglichkeit höhere lokale Chemotherapeutikakonzentrationen und besseres Ansprechen bei geringerer systemischer Toxizität zu erreichen [30]. Die direkte selektive intratumorale Chemotherapeutika-Applikation führte in ersten in vivo Studien zur Induktion einer lokalen Nekrose [31].

Ein Cisplatin-haltiges lokal applizierbares Gel wurde von der Firma Matrix (Matrix Pharmaceutical Inc., Fremont, Carlifornien) entwickelt.

In präklinischen Studien zeigten sich wesentlich höhere lokale Zytostatikakonzentrationen und ein gesteigerter antitumoraler Effekt nach intratumoraler Applikation konventioneller Chemotherapeutika, wie Cisplatin, Fluorouracil, Vinblastin als Gel im Gegensatz zur systemischen Gabe [31]. Zytostatikahaltige Gels wurden bereits zur Behandlung verschiedener Tumoren wie dem Basalzell-Carcinom, Plattenepithel-Carcinome oder anderer zugänglicher solider Tumoren verschiedener Histologien sowie in der

Veterinärmedizin angewendet [32, 33]. Eine neuere französische Studie konnte die Entwicklung von therapieinduzierten Nekrosen nach perkutanen intratumoralen Injektionen von Mitoxantrone bei primären und sekundären Lebertumoren zeigen [34]. Die folgende Abbildung 1 soll die perkutane intratumorale Applikation etwas verdeutlichen.

Abbildung 1: Prinzip der IntraDose® Injektion: Direktes perkutanes Einbringen des Zytostatikums in den Tumor in örtlicher Betäubung



Die verschiedenen regionale Therapieverfahren, welche sich eines Chemotherapeutikums bedienen, folgen dem Ansatz die lokale Wirksamkeit zu erhöhen und systemische Nebenwirkungen zu senken. Diesem Prinzip folgt auch das IntraDose® Gel; lokale Tumordinjektionen gewährleisten hohe Cisplatin-Konzentrationen im zu behandelnden Tumolvolumen. Das beigefügte Vasokonstringens Adrenalin verringert den Blutfluß und somit den Abtransport des Chemotherapeutikums um den Injektionsbereich. Das Gel erhöht so die zelluläre Cisplatin-Extraktion, Tumorgefäße werden durch den ansteigenden intratumoralen Druck okkludiert, insbesondere bei von einer Art Kapsel umgebenen HCC-Herden [35]. Es ließ sich zeigen, daß durch prätherapeutische Hydrierung des Patienten eine weitere Reduktion der systemischen Exposition erreicht werden kann [36]. Cvitkovic et al. konnten im Tierversuch zeigen, daß prätherapeutische Hydrierung zusammen mit Mannitolgabe den therapeutischen Index intravenöser CDDP-Therapie steigert [37].

Präklinische Studien zeigten im Tierversuch, daß der intratumorale Cisplatin-Spiegel nach arterieller Cisplatin-Infusion im Vergleich zur systemischen Applikation 3 bis 5 mal höher ist. Hierbei ist jedoch die hepatobiliäre Toxizität dosislimitierend, da auch das angrenzende gesunde Lebergewebe hohe Cytostatikakonzentrationen enthält. Diese Problematik könnte durch die lokale Verabreichung des IntraDose® Gel angegangen werden, hierbei konnten 20-bis 30-fach höhere intratumorale Konzentrationen als nach systemischer Gabe nachgewiesen werden. Desweiteren wird die maximale Belastung des normalen Lebergewebes sowie des extrahepatischen Gewebes reduziert, so daß sich die Inzidenz der toxischen Wirkungen, wie Nephro-, Oto- und Neurotoxizität verringert. In der klinischen Anwendung von systemischen Cisplatin Gaben ist die Nephrotoxizität der bedeutendste dosisbeschränkende Faktor, es wurden Tubuluszellnekrosen, Veränderungen von Zellgröße und -form sowie zystische Erweiterungen nach Cisplatin-Therapie beschrieben. Cisplatin-Spiegel in der Niere waren 30 Minuten nach intratumoraler IntraDose® Injektion in VX-2-Tumoren bei Hasen signifikant niedriger als nach Injektion von Cisplatin allein. Curley führte 1998 intratumorale Injektionen von IntraDose® Gel unter Laparotomie in einem präklinischen Hasenmodell durch und konnte desweiteren

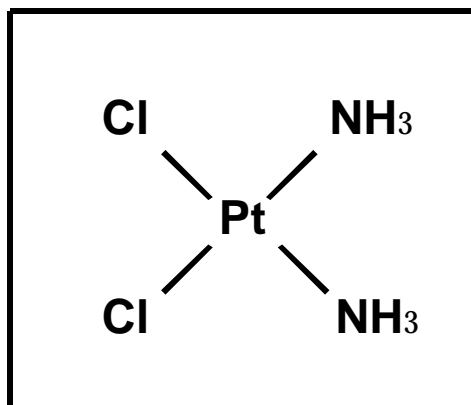
signifikant höhere intratumorale Cisplatinpiegel als nach Injektion von gelöstem Cisplatin oder nach regionaler Cisplatin-Infusion nachweisen [Curley, 1995 #48. Curley et al. berichten in der selben Veröffentlichung desweiteren von Tumorzvolumenreduktion bei Patienten mit verschiedenen malignen Lebertumoren bis zu einer Größe von 12 cm im Durchmesser. Cisplatin-assoziierte Toxizität wurde nicht beobachtet und die Prozedur wurde von den Patienten bis auf einen leichten Lokalschmerz durch Spannung der Leberkapsel gut toleriert.

3. Patientengut und Methoden

3.1. Studienmedikament

Das zu untersuchende Medikament, IntraDose® Injectable gel (Matrix Pharmaceutical, Inc., Fremont, California), ist ein visköses, intratumoral applizierbares Gel zur Behandlung verschiedenartiger solider Tumoren, welches vom Körper abgebaut werden kann. Es enthält Cisplatin als zytotoxische Substanz (CDDP, 4 mg/ml, siehe chem. Formel in Abbildung 2), den Vasokonstriktor Adrenalin (0,1 mg/ml, maximal 1 mg pro Injektion), als Trägersubstanz gereinigtes Rinderkollagen (20mg/ml), sowie weitere inaktive Substanzen, wie Mannitol, Wasser zur Injektion, Natriumphosphat, und -chlorid und weitere. Die verschiedenen Komponenten werden im Kühlschrank bei 2-8°C aufbewahrt und innerhalb von 2 Stunden vor Gebrauch in einem Dreikomponenten-System über einen Mischadapter gemischt. Bei Raumtemperatur hat das gebrauchsfertige Gel eine visköse Konsistenz und läßt sich leicht über eine 19,5-Gauge Nadel direkt intratumoral applizieren.

Abbildung 2 Cisplatin (Cis-Diaminodichlorplatin, $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$, CDDP)



Cisplatin ist ein in der Onkologie häufig verwandtes Zytostatikum zur Behandlung verschiedener Tumoren, der Wirkungsmechanismus ist noch nicht definitiv geklärt, biochemisch besitzt es jedoch Eigenschaften bifunktioneller Alkylantien. Die Wirkung wird unter anderem der Inhibition der DNA-Synthese durch inter- und intrastrand Crosslinks, also Schaffung zusätzlicher Verbindungen zwischen den DNA-Strängen, zugeschrieben.

Adrenalin ist ein Katecholamin mit α - und β -adrenergen Eigenschaften, es wirkt durch Stimulation glatter Muskelfasern lokal vasokonstriktorisch. Es findet häufige Verwendung in der Zahnheilkunde zur besseren Retention von Lokalanästhetika.

3.2. Präklinische Studien

Der Sponsor, Matrix Pharmaceutical Inc., hat im Vorfeld Untersuchungen zur Evaluation des Gels für die verschiedenen Anwendungsbereiche durchgeführt.

Eine erste Studienreihe evaluiert die Wirkstoffretention und -verteilung nach intratumoraler (i.t.) Applikation von CDDP-Gel oder -Suspension an induzierten syngenen Tumoren (RIF-1 Fibrosarkome, SCCVII Plattenepithelkarzinome) in Mäusen und an gesunden Mäusen. Die Ergebnisse wurden verglichen mit denen nach intraperitonealer (i.p.) Applikation. Der Wirkstoffgehalt wurde durch Platinbestimmung mittels flammenfreier Atom-Absorptions-Spektroskopie oder Phosphorspeicher-Autoradiographie nach Gabe von radioaktivmarkierten (¹⁹⁵Pt) CDDP quantifiziert. Zu bestimmten Zeitpunkten nach Gelapplikation (in allen Fällen 8mg/kg CDDP), 2 min. bis 72 Stunden (h), wurden Tiere getötet und Tumor, Haut, Nieren und Leber untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Platinspiegel im Tumorgewebe über die anschließenden 24 Stunden nach intratumoraler Applikation des CDDP-Gels mit über 15µM signifikant höher sind, als nach systemischer oder intratumoraler Gabe einer äquivalenten Dosis CDDP als einfache wäßrige Lösung oder Suspension, hier Abfall unter 15µM bereits nach 4 h. Die Wirkstoffkonzentrationen in Blut und entfernteren Organen (Haut, Niere, Leber) hingegen waren bei Verwendung des Gels geringer.

Die Gelverteilung im Tumor wurde an einem Hasenmodell an implantierten VX2-Tumoren untersucht. Nach Injektion in das Zentrum der ca. 2 cm messenden Tumoren wurden einige Tiere wiederum 30 Min., 4 h und 24 h nach Injektion getötet und der Tumor und das umgebende Gewebe durch Absorptionsspektroskopie untersucht. Platin zeigte sich gut verteilt im Tumor bis 10-12 mm über den Randbereich mit um 411 µg/g nach 30 min, 76 µg/g nach 4 h und 53 µg/g nach 24 h. Angrenzende Lebersegmente wiesen eine Dosis von unter 2 µg/g Plasma zwischen 0,2 und 0,5 µg/g auf.

Eine zweite Reihe von Experimenten untersuchte die antitumorale Effektivität der Bestandteile des CDDP-Gels anhand eines Tumorwachstum-Modells bei Mäusen, sowie

eine Evaluierung singulärer oder multipler Gel-Injektionen, der Dosis-Wirkungs-Beziehung und Einfluß von initialem Tumolvolumen und Injektionsvolumen. Die Effektivität wurde bestimmt anhand der Verzögerung des Wachstums in Tagen, welche intradermal implantierte Tumoren benötigen um sich an Größe zu vervierfachen. Intratumorale Applikationen von CDDP-Suspension, CDDP-Adrenalin-Suspension, CDDP-Gel und CDDP-Adrenalin-Gel, Dosis jeweils 4 mg/kg, führten zu einer signifikanten Verlängerung der „Vervierfachungszeit“ gegenüber der Kontrollgruppe (von 5 Tagen der Kontrollgruppe zu jeweils 7.4, 12.8, 8.1 und 11.4 Tagen), eine i.p. Gabe von CDDP-Lösung ergab keine signifikante Änderung. Eine Dosiserhöhung auf 8 mg/kg verlängerte das Erreichen der Endpunkte auf 13.3, 19.7, 10.8 und 18.1 Tage.

Es ließ sich also zeigen, daß die antitumorale Effektivität signifikant größer ist nach Verwendung des CDDP-Gel-Systems als nach systemischer oder lokaler Applikation von CDDP in Lösung oder Suspension. Desweiteren erhöht das Beifügen von Adrenalin die antitumorale Wirkung ebenfalls signifikant. Die Kollagen-Trägersubstanz ermöglicht ein physikalisch stabiles, homogenes Produkt, welches sich akkurat verabreichen läßt.

Eine Studie zur Untersuchung mehrfacher Behandlungen, zeigte ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse des CDDP/Adrenalin Gels intratumoral als vergleichbare Dosen CDDP in Lösung Effektivität und Toxizität betreffend. Die letale Dosis (LD₅₀) der CDDP Lösung lag kumulativ bei 18 und 24 mg/kg, aus der mit CDDP/Adrenalin Gel, kumulativ bis 32 mg/kg, behandelten Gruppe verstarb keines der Tiere. Während bei der mit CDDP Lösung behandelten Gruppe am Ende der Studie nur 1 Tier tumorfrei war, waren es bei der Gel-Gruppe 50 % (12 von 20) mit 6 und 8 mg/kg Dosis.

Die Dosierung des Gels anhand der zu behandelnden Tumorgröße erscheint sinnvoll, da mit der gleichen Dosis CDDP in Milligramm pro Gramm Tumorgewicht eine vergleichbare antitumorale Aktivität, wieder gemessen an der Tumorwachstumsverzögerung, bei verschiedenen Tumorgrößen (50 mm³, 150 mm³ und 300 mm³) erzielt wurde.

Nebenbefundlich zeigte sich hier ein dosisabhängiger Körpergewichtsverlust bei den Gruppen über 8mg/kg KG. Tiere mit verabreichten Dosen von 32 und 40 mg/kg zeigten einen deutlichen Rückgang des Allgemeinzustandes und der allgemeinen Aktivität.

Einige Experimente untersuchten die Toxizität von CDDP in den verschiedenen Zubereitungen und Applikationsformen. Es zeigte sich daß die akute systemische Toxizität von CDDP in Form des intratumoral verabreichten CDDP IntraDose® Gels deutlich reduziert ist, beurteilt anhand der LD50. Dies ist die Dosis, welche für 50% der Versuchstiere letal ist. So wurden Dosen von 25-30 mg/kg Körpergewicht, intraperitoneal verabreicht typischerweise letal, von den Versuchsmäusen nach intratumoraler Gabe gut toleriert.

Lokale Toxizität wurde nach einmaliger intradermaler, - muskulärer oder – hepatischer Applikation von CDDP-Gel, CDDP-Suspension oder Placebo bei gesunden Mäusen untersucht. In einer Reihe wurden die Tiere zu bestimmten Zeitpunkten getötet und das Gewebe untersucht, in einer zweiten wurde die Toxizität im Verlauf anhand von Körpergewicht und LD50 beobachtet. Nach intradermaler Injektion des CDDP-Gels wurden Hyperämie, Hämorrhagie, Ödem, Ulzeration und/oder Hautnekrosen an der Injektionsstelle beobachtet. Intrahepatische Verabreichung führte zu Hyperämie und diskretem Ödem des injizierten Leberlappens, Kapselrisse oder Fistelbildungen wurden nicht beobachtet. Reaktionen nach intramuskulärer Verabreichung waren mild und traten verzögert auf, einer geringen Rötung folgten geringe Entzündungszeichen. Am Tag 15 zeigten sich zytotoxische Zellschäden mit kompletter Remission an Tag 30.

Ein Körpergewichtsverlust von 5% bis 33% entsprechend den verabreichten Dosen zeigte sich in allen Gruppen, durchweg höher in der Suspensions-Gruppe.

Abhängig von der Applikationsart zeigte sich eine LD50 von 18,6 bis 20,6 mg/kg für die Suspension, für die Gel-Gruppe lag die Dosis mit 19,5 bis 26,5 mg/kg deutlich höher.

Aufgrund der besseren lokalen Retention zeigten sich die lokalen toxischen Reaktionen bei Verwendung des CDDP-Gels gegenüber der Suspension in Bezug auf Intensität,

Ausdehnung und Dauer deutlich verstärkt. Insgesamt jedoch trat mit der Zeit eine Rückkehr zur normalen Gewebehistologie ein.

Eine weitere toxikologische Studie an Ratten zeigte, daß eine perivaskuläre Gelinjektion in die Carotis- und Jugularisregion am Hals kaum zu einer Verletzung der Gefäßwände gesunder Gefäße führt noch zu einem Gefäßverschluß.

Letztendlich ergaben sich ermutigende vorbereitende Ergebnisse einer potentiellen Kombination aus lokaler CDDP-Gel Gabe und Strahlen- oder Lasertherapie in Murin-Tumor-Modellen.

Die genannten Daten unterstützen die Annahme, daß eine intratumorale Therapie mit Hilfe des CDDP-Adrenalin-Gels bessere Therapieerfolge bringen könnte als die Verwendung von CDDP-Lösung systemisch oder lokal. Dies begründet die Durchführung der vorgestellten Studie.

3.3. Vorangegangene klinische Studien

Insgesamt wurden bereits 120 Patienten mit Leber-, Prostata-, Kopf-, Hals- und anderen zugänglichen Tumoren verschiedener Histologien im Rahmen von klinischen Phase I bis Phase III Studien mit dem Cisplatin-Adrenalin-Gel, 5-FU-Adrenalin-Gel oder MTX-Adrenalin-Gel behandelt. Im allgemeinen wurde eine hohe Tumorreaktionsrate bei wenigen unerwarteten systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

Eine offene Dosisfindungsstudie zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit des Cisplatin-Adrenalin-Gels bei der Beurteilung von zugänglichen Tumoren jeder Histologie wurde durchgeführt. 45 Patienten mit 82 auswertbaren Tumoren beendeten die Studie. Die Tumoren waren auf der Haut und im subkutanen Gewebe von Gesicht, Nacken, Brust, Rücken, Schulter, Achsel, Leiste sowie auf den mukösen Membranen der Zunge und des Ösophagus lokalisiert. Die Patienten erhielten kumulative Gesamtdosen von Cisplatin von 0,48 mg bis 46,0 mg, verabreicht in ein bis vier Behandlungen mit dem

Cisplatin-Adrenalin-Gel. 50% der behandelten Tumoren (41/82) zeigten eine objektive Tumorantwort (vollständige und Teilantwort).

3.4. Patienten

Die Studie umfaßt die Behandlung von 17 erwachsenen Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren, davon 9 Patienten mit primärem HCC und 8 mit Lebermetastasen kolorektaler Tumoren, die Histologien waren durch Biopsie gesichert. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 66,9 Jahre, hiervon war die jüngste Patientin 39 und der älteste Patient 79 Jahre alt, 4 Patienten waren weiblich, 13 männlich. Die genaue Altersverteilung ist in Abbildung 3 ersichtlich.

Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten

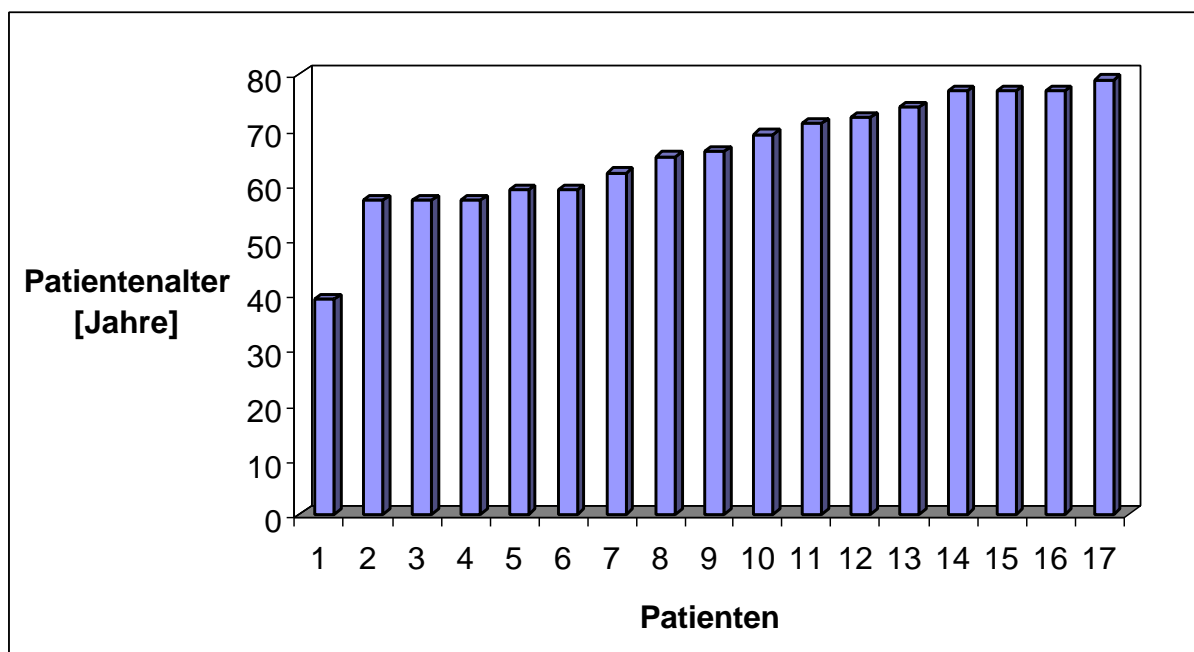


Tabelle 1: Kolorektale Lebermetastasen: Patientengut

Patient	Sex (f,m)	Alter [Jahre]	Läsionen	Grunderkrankung	Tumor staging (pTM)	KPS Vor/nach Tx.	Child-Pugh Vor/nach Tx.	Vorbehandlung
6589	f	57	2	Colon-Ca.	Unbek.	80/80	A/A	Chemotherapie (5-FU+LV)
6590	m	65	1	Sigma--+Rektum-Ca.	pT3pN3pM1	100/100	A/A	Lebersegmentresektion, Chemotherapie (Ardalan-Schema,5-FU+Rescurolin)
6591	f	57	3	Sigma-Ca.	pT3pN1pM0,G2	90/90	A/A	Chemother.(24x5-FU+FA, 12x5-FU+Oxalip.+FA)
6594	m	59	3	Colon-Ca.	pT3pN0pM0,G2	100/100	A/A	Chemotherapie (5-FU+LV)
6595	m	55	2	Rektum-Ca.	pT3pN0pM0,G2	100/100	A/A	Pall. Chemotherapie (5-FU+LV)
6596	m	66	3	Rektum-Ca	Unbek.	100/100	A/A	Leberteilresektion, Chemotherapie (5-FU+FA)
6597	m	77	1	Colon-Ca.	pT3pN2pMx	90/90	A/A	Chemotherapie (5-FU+FA), LITT
6598	f	79	2	Rektosigmoid-Ca.	pT3pN2pM1,G2	60/60	A/A	

KPS: Karnofsky Performance Status; Tx.: Therapie; Unbek.: unbekannt; 5-FU: 5-Fluorouracil; FA: Folinsäure; LV: Leukovorin

Tabelle 2: Hepatozelluläres Karzinom: Patientengut

Patient	Sex	Alter [Jahre]	Läsionen	Grunderkrankung	Tumor staging (pTM)	KPS Vor/nach Tx.	Child-Pugh Vor/nach Tx.	Vorbehandlung
6493	m	79	2	Leberzirrhose bei Hämosiderose	Unbek.	100/100	A/A	Chemoembolisation
6494	f	69	1	Leberzirrhose bei HBV,HCV	Unbek.	70/0	B/C	
6495	m	62	2	Leberzirrhose bei HBV	Unbek.	90/80	B/B	
6497	m	70	1	Leberzirrhose bei HBV,HCV+äthyltox.	Unbek.	90/90	A/A	Chemoembolisation
6498	m	77	1	Leberzirrhose bei HBV,HCV	pT3 G1	80/60	B/B	Lebersegmentresektion
6499	m	77	1	Leberzirrhose bei HCV	pT4G2-3	80/80	A/A	Lebersegmentresektion
6500	m	58	1	Äthyltox. Leberzirr.	pT2pN0pMx	80/80	A/A	
6503	m	71	2	Leberzirr.bei Hämochromatose	Unbek.	80/80	B/B	
6501	f	39	2	Ev.Hormoninduziert	Unbek.	100/80	A/A	Hemihepatektomie re.

KPS: Karnofsky Performance Status, Tx.: Therapie; Unbek.: unbekannt

Alle Patienten erhielten bereits onkologische Behandlungen ihrer Tumorerkrankungen. Zwei Patienten mit HCC wurde wegen anderen HCC-Läsionen durch Chemoembolisation behandelt. Alle Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen erhielten eine systemische Chemotherapie mit 5-FU und Leucovorin, bzw. Folinsäure, 3 Patienten wurden bereits einer Leberteilresektion unterzogen. Bei den Patienten handelte sich also um unter Therapie progredientes oder rezidivierendes Tumorleiden in einer palliativen Situation. Die Indikationsstellung zur lokoregionären Chemotherapie ergab sich in 6 Fällen (35%) durch multifokale Läsionen in beiden Leberlappen, in 8 Fällen (47%) durch Inoperabilität der Läsionen bzw. der Patienten und in 3 Fällen (18%) lehnten die Patienten eine Operation ab.

3.4.1. Ein- und Ausschlußkriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit bis zu 3 intrahepatischen Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von 7 cm oder einem Gesamtvolumen von bis zu 200 cm³, der klinische Allgemeinzustand sollte nicht zu stark reduziert sein, die Laborwerte im im Protokoll festgelegten Bereich liegen. Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen dürfen bis 28 Tage vor sowie während der Behandlung keinerlei Chemotherapie erhalten haben. Zum Studienausschluß führen bekannte hepatische Enzephalopathie, stattgehabte Blutungen aus gastroösophagealen Varizen, bekannte Koronare Herzerkrankung oder ausgeprägte kardiovaskuläre Symptome.

Die Ein- und Ausschlußkriterien sind in Tabelle 3 im einzelnen erläutert.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien
<ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene Patienten mit inoperablen, histologisch gesicherten HCC-Herden oder kolorektalen Lebermetastasen2. Keine extrahepatische Tumormanifestation3. Bis zu 3 Tumoren, max. Durchmesser \leq 7 cm, keine größere Gefäßbeteiligung4. Blutwerte entsprechend Protokoll (Hämatologie: Hämoglobin \geq 10mg/dl, Thrombozyten \geq 75.000/mm³, Granulozyten \geq 1000/mm³, Leberfunktion: GPT, GOT \leq 3x obere Normgrenze, Prothrombinzeit +/- 3 s Normbereich, Child´s Pugh Klassifikation Gruppe A und B Albumin \geq 2,5mg/dl, Bilirubin \leq 2,98mg/dl, Alkalische Phosphatase \leq 2,5x obere Normgrenze Nierenfunktion: Kreatinin \leq 1,3x obere Normgrenze)5. Karnofsky-Status: 40- 1006. Schriftliche Einwilligung des Patienten

Ausschlußkriterien
<ol style="list-style-type: none">1. Koronare Herzerkrankung oder kardiovaskuläre Symptomatik NYHA III/IV2. Stattgehabte Blutungen aus Lebertumoren oder gastroösophagealen Varizen3. Hepatische Enzephalopathie4. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Cisplatin, Adrenalin, bovines Kollagen oder Röntgen-KM5. Zeitgleiche systemische Chemotherapie

3.4.2. Patienteneinwilligungserklärung

Alle Patienten haben vor der ersten Behandlung nach ausführlichem Aufklärungsgespräch durch einen Prüfarzt ein von der zuständigen Ethikkommission bewilligtes Patientenaufklärungsblatt unterzeichnet. Die Patientenaufklärung sowie die Ethikvoten sind im Anhang nachzulesen. Zustimmung der Ethikkommission des Rudolf-Virchow-Klinikums der Charité Berlin durch Herrn Prof. Dr. H. Eichstädt am 01.08.97 und des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main durch Herrn Prof. Dr. med. J. Gerchow am 14.12.1998 lagen jeweils vor.

Die Patientenaufklärungen sind im Anhang unter 9.1 und 9.2 einzusehen.

3.5. Studiendesign und Patientenmanagement

Vor Behandlungsbeginn und Einschluß in die Studie wurde eine vollständige Krankengeschichte der Patienten erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt, die erforderlichen Laborwerte von einem zentralen Labor bestimmt, sowie eine aktuelle native und KM-verstärkte Computertomographie (CT) des Abdomens gegebenenfalls auch eine Röntgenuntersuchung der Lunge durchgeführt. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten der Therapie zugeführt. Diese bestand aus ein oder fakultativ zwei Zyklen von jeweils bis zu 4 wöchentlichen Applikationen des IntraDose® Gels innerhalb von 4 bis 6 Wochen. Bei jeder einzelnen Behandlung wurden bis zu 10 ml Gel für die ein bis drei zu behandelnden Tumoren injiziert. Bei jedem Besuch wurde die Zwischenanamnese und der körperliche Status erhoben sowie die Laborwerte bestimmt. Zur Bewertung des Allgemeinzustandes der Patienten vor und nach Therapie wurde der Karnofsky-index verwandt. Hierbei bedeutet ein KPS (Karnofsky Performance Status) von 100 eine normale Aktivität ohne Beschwerden, 90 normale Aktivität mit geringen Beschwerden und so weiter bis 10: moribund. Die Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose erfolgte nach der Child-Pugh-Klassifikation in A, B und C, wobei C den höchsten Schweregrad darstellt. Hier fließen Serumbilirubin, -albumin, Quickwert, Vorhandensein von Enzephalopathie, Aszites und Ernährungszustand mit ein.

Native und KM-verstärkte Spiral-CT Untersuchungen wurden vor Behandlung, nach dem ersten und ggf. dem zweiten Behandlungszyklus sowie im Monat 2 und 6 im Follow up durchgeführt. Ob ein zweiter Zyklus durchgeführt wurde, oblag der Einschätzung des Prüfarztes und wurde nach Tumorgröße, Ansprechen und Allgemeinzustand des Patienten entschieden. Nach dem sechsten Kontrollmonat wurden die Patienten etwa dreimonatlich telefonisch z.T. auch durch Einbestellung und CT des Oberbauches nachverfolgt. Eine Übersicht über die zeitliche Abfolgen der Studie ist in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Studiendesign

Behandlungsphase				Follow-up	Langzeit-Follow-up
<u>Zyklus 1</u>	<u>Evaluation</u>	<u>Zyklus 2</u> (fakultativ)	<u>Evaluation</u>	<ul style="list-style-type: none"> - monatliche Kontrollen - Monat 2 und 6: KM-verstärktes CT 	Dokumentation von Überleben und anderen Tumortherapien
bis zu 4 wöchentliche Behandlungen	KM-verstärktes CT Labor	bis zu 4 wöchentliche Behandlungen	KM-verstärktes CT Labor		
~ 4-6 Wochen®	2 Wochen ~ nach letzter® Behandlung	~ 4-6 Wochen®	2 Wochen ~ nach letzter® Behandlung	~ 6 Monate®	~® weiterer Verlauf

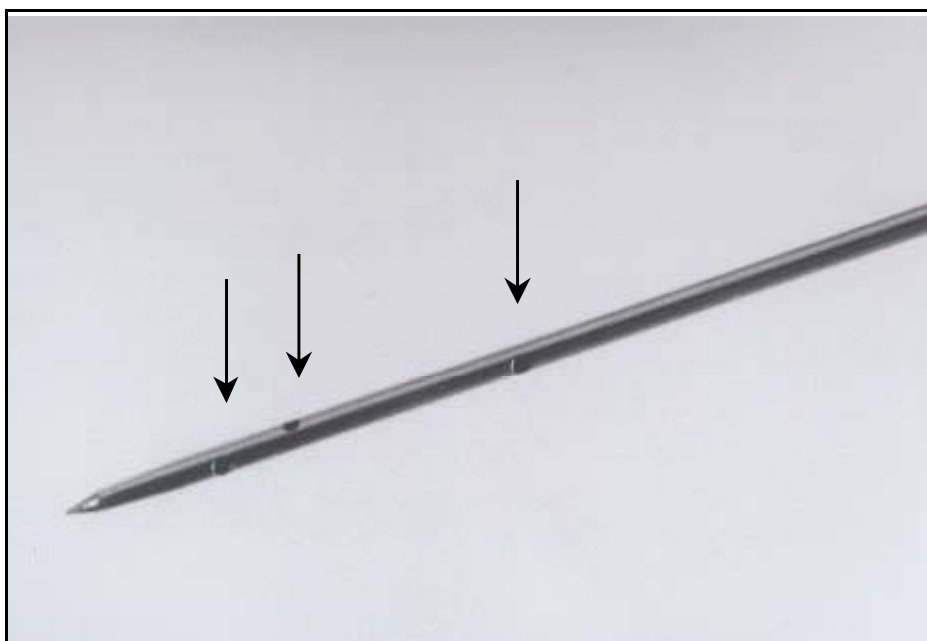
3.6. Injektionstechnik

Die CT-gestützten Injektionsbehandlungen wie auch die Kontroll-CT wurden am Siemens CT Plus 4 (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Der Patient wurde in Rückenlage auf dem CT-Tisch gelagert, zunächst wurde eine native CT der Leber durchgeführt. Nach Markierung der Läsion mit auf der Haut applizierten Markierungsdrähten (siehe Abbildung 5) erfolgte die Punktion der Läsion unter Lokalanästhesie mit Lidocain 1%.

Abbildung 5: Lokalisation mit Markierungsdrähten auf der Haut zur Injektionsvorbereitung, Pfeile: geplante Injektionsrichtung

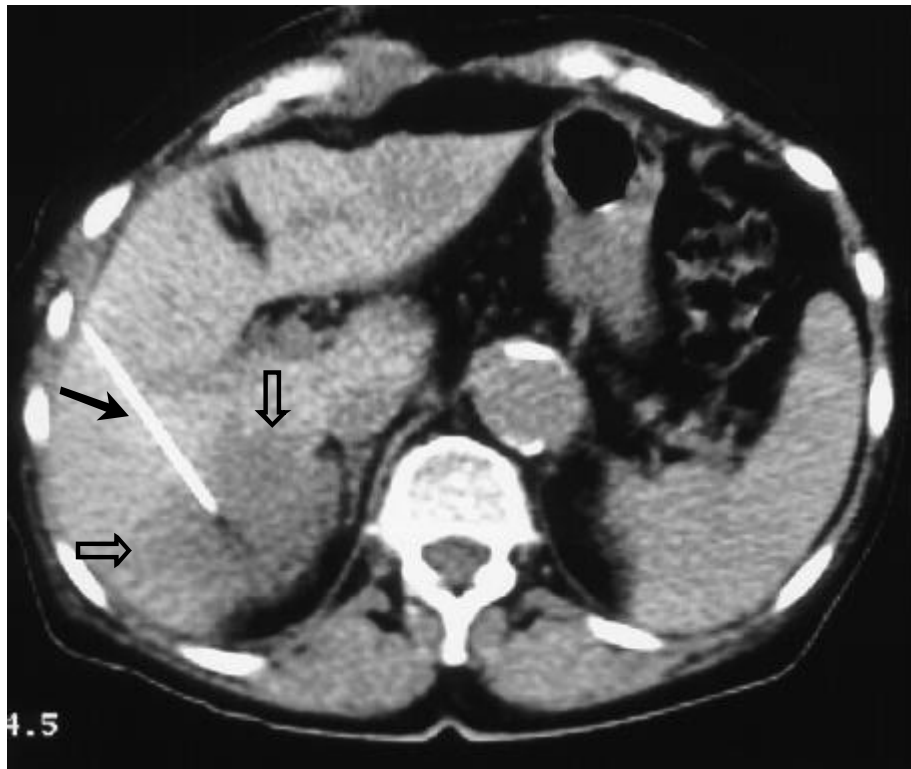


Abbildung 6: Injektionsnadel (SOMATEX®), beachte die 6 Austrittslöcher an der Nadelspitze (Pfeile)



Punktion und Injektion erfolgten mit einer speziellen 19,5 Gauge Therapienadel (SOMATEX, Berlin, siehe Abbildung 6). Diese besitzt 6 spiralg angeordnete Öffnungen an der Spitze zur besseren Verteilung des Gels im Tumor. Zur exakten Injektion in alle gewünschten Bereiche des Tumors wurde die Injektion mit Hilfe der CT-Fluoroskopie durchgeführt (CARE Vision CT, Siemens, Erlangen). Hiermit gelingt eine Darstellung mit bis zu 6 Bildern pro Sekunde [38]. Zur besseren Anschaulichkeit siehe Abbildung 7 und Abbildung 8.

Abbildung 7: Injektion in das Zentrum einer Metastase im Lebersegment 5, nahezu online Bildgebung mittels CARE Vision® CT (Pfeil: Injektionsnadel, offene Pfeile: Metastase)



Während der Behandlung wurden Puls und Blutdruck des Patienten engmaschig etwa fünf-minütlich überwacht. Es folgte eine 6-stündige Überwachungsphase mit Bettruhe. Vor jeder Behandlung erfolgte eine Hydrierung des Patienten mit 500 bis 1000 ml 0,9% NaCl-Lösung.

Abbildung 8: Injektionssituation: Applikation des IntraDose® Gels in örtlicher Betäubung unter CT-Steuerung



3.7. Bildgebung

Die Auswertung der hepatischen Läsionen erfolgte durch nichtverstärkte (native) und KM-verstärkte CT-Untersuchungen in kontinuierlichen 5mm-Schichten mit einem Spiral-CT (SOMATOM Plus 4, Siemens AG, Erlangen). Hierfür ist die Gabe eines oralen Kontrastmittels nicht unbedingt nötig. Nach der nativen Untersuchung der Leber wurden 120 ml eines nicht-ionischen Kontrastmittels (Ultravist 370, Schering AG, Berlin) appliziert. Die kontrastverstärkten Scans wurden in drei Phasen mit bestimmtem Volumen, Flußgeschwindigkeit (Flow) und zeitlicher Verzögerung untersucht, die Untersuchungsparameter sind in Tabelle 4 genauer aufgeführt.

Wie im Abschnitt 2.3.2 CT-Untersuchung der Leber bereits erläutert, ist die Gabe von intravenösem Kontrastmittel zur Beurteilung der Tumorgroße, -aktivität und der Nekrose sinnvoll und notwendig.

Tabelle 4: Untersuchungsparameter der CT-Kontrolluntersuchungen

Scan	nativ	arterielle Phase	venöse Phase	Equilibrium
Kollimation	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
Pitch	1,5	1,5	1,5	1,5
Tischvorschub	7,5 mm	7,5 mm	7,5 mm	7,5 mm
kV	120	120	120	120
mAs	180-240	180-240	180-240	180-240
Time of rotation	1 s	1 s	1 s	1 s
Direction	cranio-caudal	cranio-caudal	cranio-caudal	cranio-caudal
Kontrastmittel				
Dosis	-	120 ml		
Flußgeschwindigkeit	-	2,5		
Delay	-	20 sec	70 sec	300 sec

3.8. Datenauswertung

3.8.1. Quantitative Analyse

Zur volumetrischen Bestimmung von Tumor und Nekrose vor und nach Therapie wurde die Region-of-interest (ROI) Technik verwandt. Hierbei werden an der CT-Konsole die entsprechenden Schichten in den unverstärkten sowie den kontrastverstärkten CT-Untersuchungen aufgerufen und Tumor bzw. Nekrose mit dem Cursor umrandet. Der Computer bestimmt die Fläche, welche anschließend mit der Schichtdicke multipliziert wird. Die einzelnen Schichtvolumina werden dann addiert und ergeben das Gesamtvolumen.

Kontrastmittelanreichernde Areale werden als vitaler Tumor, nicht-anreichernde Areale als avitaler Tumor bzw. Nekrose gewertet, jeweils unter Berücksichtigung der verschiedenen Perfusionsphasen.

Zur Evaluation wurde aus den gemessenen Werten dann jeweils der Anteil des vitalen Tumorgewebes durch Subtraktion des Nekrosevolumens vom jeweiligen Gesamttumolvolumen ermittelt. Desweiteren wurde der Nekroseanteil zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten auf das initiale, prätherapeutische Tumorgewebe bezogen und als Prozentwert angegeben. In das Kriterium der lokalen Tumorkontrollrate flossen desweiteren auch der gesamte Verlauf, die qualitative Analyse und die klinische Erfahrung des Prüfarztes mit ein.

Tumor- und Nekroseausdehnung wurden vor Behandlung, 2 Wochen nach der letzten Behandlung, nach 2 und 6 Monaten bestimmt. In der späteren Follow-up Phase wurden die Patienten dann alle 3 Monate nachkontrolliert, hier wurden zum weiteren Verlauf lediglich die größten Diameter in den 3 Ebenen gemessen.

3.8.2. Qualitative Analyse

Neben der quantitativen Messung von Tumor und Nekrose fand sowohl eine morphologisch deskriptive Beurteilung der Gewebeveränderungen, als auch die Evaluation des Verlaufes statt.

3.8.3. Statistische Methoden

Zur Datenauswertung wurden die folgenden statistischen Verfahren verwendet:

Häufigkeitsauszählungen

Häufigkeitsauszählungen mit Angabe prozentualer Verteilung, Median, Mittelwert und Spanne wurden zur Analyse verschiedener Daten verwendet, wie z.B. Patientenalter, Geschlechtsverteilung, Tumor- und Nekrosevolumina, Cisplatindosis, Injektionsanzahl oder unerwünschte Wirkungen.

Patienten Ansprechen (Response)

Ein weiteres Auswertungskriterium ist die sogenannte Ansprechrate (Response) auf die Therapie. Dies ist eine in der Onkologie übliche Form die Effektivität von therapeutischen Maßnahmen zu beschreiben und zu klassifizieren und so die weitere Behandlungsstrategie festzusetzen.

Die Ansprechrate wird wie folgt kategorisiert:

Komplettes Ansprechen (CR, complete response)	100% Reduktion
Partielles Ansprechen (PR, partial response)	50-99% Reduktion
Befundkonstanz (SD, stable disease)	<50% Reduktion aber <25% Zunahme
Progressive Erkrankung (PD, progressive disease)	≥25% Zunahme

Die Tumorreduktionen müssen definitionsgemäß für mindestens 4 Wochen anhalten.

CR und PR zusammen ergeben desweiteren die allgemeine Ansprechrate (Response), gedeutet als Effektivität der Behandlung. Meßwerte sind hierbei die prozentuale Veränderung der Volumina vitalen Tumorgewebes der in der Studie behandelten Tumoren der einzelnen Patient im Verlauf.

Patientenüberlebensrate: Kaplan-Meier-Methode

Die Kaplan-Meier-Methode ist die allgemein übliche Methode zur Berechnung der kumulativen Überlebenszeit, diese bestimmt die Wahrscheinlichkeit, mit der das Ereignis Tod des Patienten in einem zeitlichen Verlauf auftritt. Die Überlebenszeit ist in diesem Fall definiert als Zeitraum vom Beginn der Behandlung (1. Behandlungstag) mit dem IntraDose®-Gel bis zum Tod des Patienten [39].

3.9. Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen

Das Vorliegen von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen wurde erhoben anhand:

- der klinischen Parameter während der Behandlungen oder in den Visiten (klinischer Verlauf, Vorhandensein von Übelkeit, Schmerz etc., Laborwerte, Puls, Blutdruck)
- der durchgeführten CT-Aufnahmen während der Injektionen und im Verlauf (Pleuraerguß, Blutung o.ä.)

Eingeteilt wurden die unerwünschten Wirkungen nach den Toxizitätskriterien der North Central Cooperative Oncology Group/National Cancer Institute von 1991 (NCCOG/NCI), siehe Tabelle 7, Seite 61.

3.10. Datendokumentation und Verarbeitung

Die erhobenen Daten wurden zunächst in den Patientenakten sowie in den vom Sponsor erstellten Patientestudienordnern (CRF, Case Report File) dokumentiert. Die Meßwerte wurden desweiteren in eine PC-gestützte Datenbank eingegeben (Access für Windows 97) und mit einem PC-Statistik-Programm (SPSS für Windows, Version 7.0) oder einem Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 97 für Windows) ausgewertet.

4. Ergebnisse

In der Zeit von Juni 1997 bis Januar 1999 haben wir 17 Patienten mit insgesamt 30 Läsionen in die Studie eingeschlossen. Es wurden 17 kolorektale Lebermetastasen bei 8 Patienten und 13 HCC-Herde bei 9 Patienten behandelt.

Die individuelle Anzahl der Behandlungen (=Injektionen) hing von verschiedenen Parametern, wie Tumorgröße, Krankheitsstadium und Allgemeinzustand des Patienten ab. Eine Patientin mit kolorektalen Metastasen trat nach der ersten Behandlung von der Behandlung zurück, bei zwei Patienten mit progressiver Leberzirrhose entschieden wir nach einer Behandlung diese auf Grund weiterer Verschlechterung der Laborparameter zu unterbrechen, eine dieser Patienten konnte nicht nachkontrolliert werden. Alle anderen 14 Patienten nahmen vollständig an der Studie teil.

Auswertbar für Sicherheit und Anwendbarkeit waren also 17 Patienten, für Wirksamkeit nur 15 Patienten.

Der Übersichtlichkeit halber sind die Ergebnisse in Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome und Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC) unterteilt.

4.1. Therapie, Tumor und Nekrose

4.1.1. Patienten mit kolorektalen Metastasen

Ausgangswerte: Die initiale prätherapeutische CT-Volumetrie ergab für die zu behandelnden 17 Metastasen ein mittleres Tumolvolumen von 41,6 ml (Median 20 ml), die kleinste maß 2 ml, die größte 125 ml. Das gesamte Tumolvolumen pro Patient lag im Mittel bei 91,6 ml der Median bei 107 ml. Die Messung der initialen Tumornekrose in den KM-verstärkten CT-Serien ergab im Mittel 6 ml (Median 3,5 ml) pro Tumor. Insgesamt waren 13,6% des gesamten Tumolvolumens nekrotisch, es ergab sich somit im Mittel 78 ml vitales Tumorgewebe.

Therapiephase: Die Patienten wurden mit durchschnittlich 5,1 Injektionen behandelt, minimal wurden 1, maximal 8 Behandlungen durchgeführt. 3 Patienten erhielten 2 komplette Zyklen, 5 Patienten nur einen Zyklus.

Posttherapeutische Ergebnisse: Nach der intratumoralen Chemotherapie zeigten die kontrastverstärkten CT-Messungen eine Zunahme des Nekroseanteils bei allen Patienten im Vergleich zu den initialen Aufnahmen. Auch die gesamte Tumorgroße war jedoch in den meisten Fällen progredient, das mittlere Tumolvolumen pro Patient lag 2 Wochen nach der letzten Behandlung bei 170,4 ml, nach 2 Monaten bei 256,6 ml. Das Nekrosevolumen ebenfalls pro Patient stieg von initial 13,6 ml auf 108,4 ml bzw. 156 ml nach 2 Wochen und 2 Monaten. Damit stieg das mittlere Nekrosevolumen 2 Wochen nach der letzten Behandlung prozentual im Vergleich zum initialen Tumolvolumen auf 118,3%, nach 2 Monaten auf 170%. Die tabellarischen Darstellungen der Entwicklung von Tumor- und Nekrosevolumina sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 zu finden. Die Darstellung der Volumina vitalen Tumorgewebes von HCC und kolorektalen Metastasen erfolgt in Abbildung 12.

Abbildung 9: Ergebnisse der volumetrischen Messungen (Mittelwerte) der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen vor Therapie, sowie 2 Wochen und 2 Monate nach der letzten Injektion

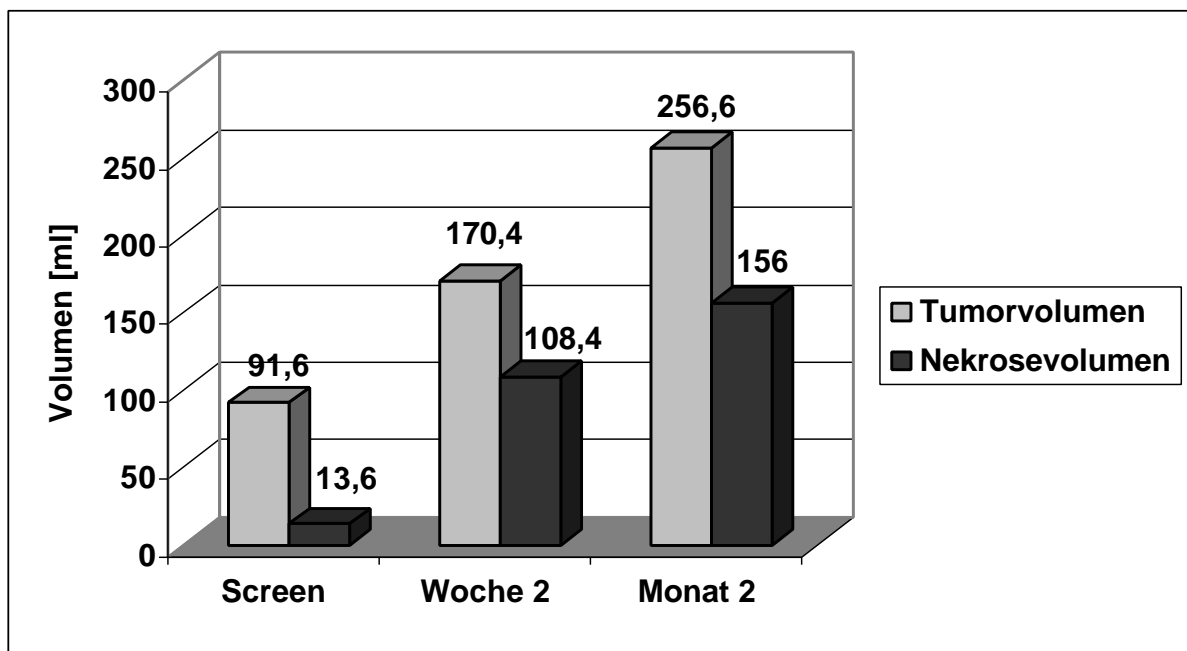
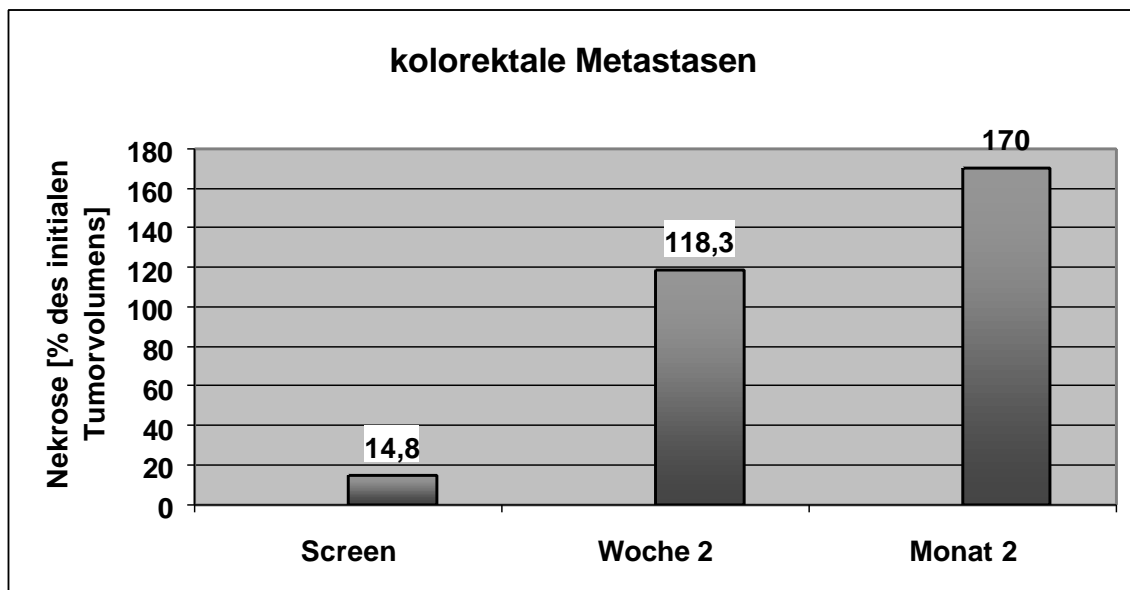


Abbildung 10: Kolorektale Metastasen: Prozentuale Bestimmung des mittleren Nekrosevolumens vor Therapie, sowie 2 Wochen und 2 Monate danach [in % des initialen Tumolvolumens]



Qualitative Beurteilung: Die CT-Untersuchungen ergaben eine Vielzahl von Gewebeeränderungen in den Tumor-/Nekroserandbereichen. Bei den kolorektalen Metastasen nahmen die bereits in den nicht-contrastverstärkten CT-Scans hypodensen Areale in den meisten Fällen an Größe zu, zeigten zum Teil ein inhomogenes Kontrastmittelenhancement und unscharfe Randstrukturen. In den Fällen, in denen die Läsionen im Verlauf nicht weiter an Größe zunahmten und radiologisch keine Hinweise auf weiter bestehende Tumoraktivität, wie etwa randständige Kontrastmittelanreicherung, zeigten, wurden die beschriebenen Veränderungen als Ödem und therapieinduzierte Reaktion gewertet. Desweiteren zeigten sich in einigen Fällen in der arteriellen Phase der CT-Untersuchungen verbliebene, gut perfundierte Gefäße angrenzend an die behandelten Areale. Hinweise auf Gefäß- oder Gallenwegsverletzungen oder -verschlüsse in der Nähe der behandelten Läsionen zeigten sich nicht. Allerdings ist die Bewertung der zentralen Nekrosen problematisch zum einen, da kolorektale Metastasen häufig zentrale Tumornekrosen aufweisen, zum anderen da eine 100%ig genaue Abgrenzung von Tumor und Nekrose schlecht möglich ist. Abbildung 11 soll die Problematik näher illustrieren.

Abbildung 11: Erstellung der ROI (region of interest): Problematik der Bestimmung der Nekrosevolumina. Denkbar wären beide der rechts dargestellten Flächen als Nekrose zu bezeichnen, die der Arbeit zu Grunde liegenden Messungen orientierten sich eher an der weißgefärbten Grenzlinie

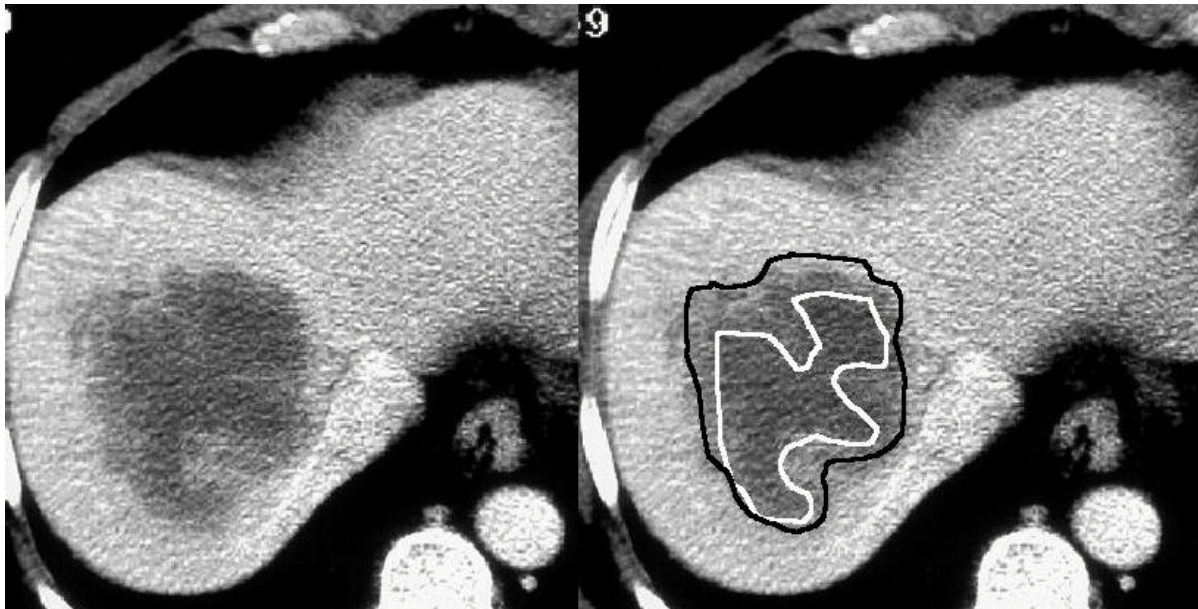


Abbildung 12:

Darstellung des vitalen Tumorgewebes im Verlauf
(Tumor- abzüglich Nekrosevolumen zu den einzelnen Zeitpunkten)

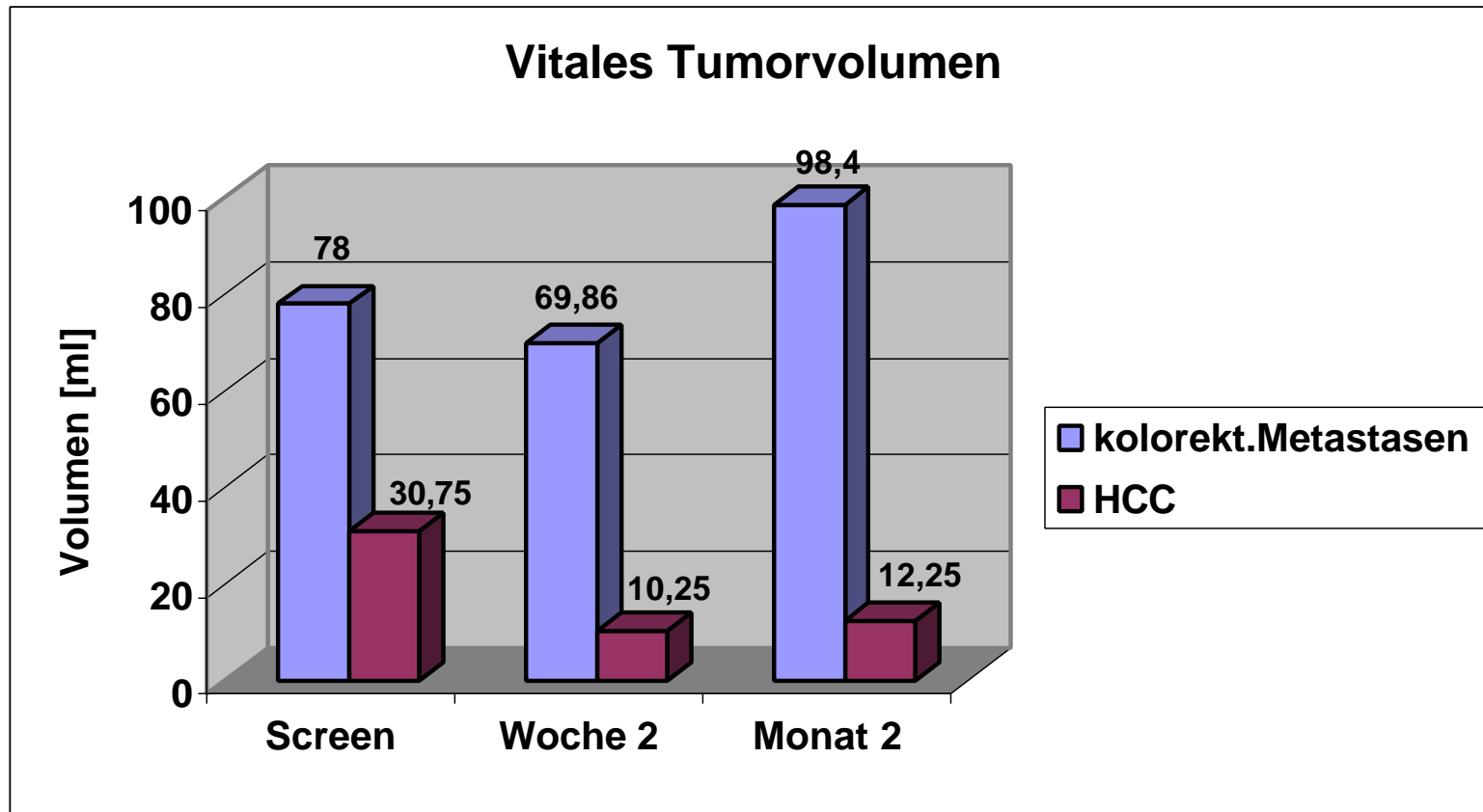


Tabelle 5 Kolorektale Metastasen: Volumetrische Daten und Patientenüberleben

Patient	Läsio- nen	Injek- tionen	Cisplatin total (mg)	Tumorvolumen (ml) prä			Tumorvolumen (ml) post			Nekrosevolumen (ml) prä			Nekrosevolumen (ml) post			Survival (Monate)	Ansprechen
				T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3		
6589	2	1	40	19	48	-	ent- fällt	ent- fällt	-	3,5	4,5	-	ent- fällt	ent- fällt	-	25,77	Ø Auswertung
6590	1	4	160	114	-	-	155	-	-	4	-	-	125	-	-	10,53	PR
6591	3	4	160	53	3	9	174	31	32	2	0	0	116	15	10	9,43	SD
6594	3	8	316	72	20	17	120	105	35	16	2	6	58	53	24	16,9	SD
6595	2	8	320	77	8	-	453	42	-	11	0	-	246	28	-	22,03	PD
6596	3	8	312	99	2	6	110	5	21	4	0	0	106	3	7	9,17	PR
6597	1	4	96	8	-	-	19	-	-	1	-	-	9	-	-	6,83	PD
6598	2	4	148	125	28	-	179	51	-	41	8	-	151	43	-	15,17	PR

Kps: Karnofsky performance status

4.1.2. Patienten mit HCC

Ausgangswerte: Die zu behandelnden HCC Herde waren initial in der CT-Volumetrie etwas kleiner als die eingeschlossenen Metastasen. Es ergab sich ein mittleres Tumolvolumen von 20,5 ml (Median 14 ml), von minimal 1 bis 113 ml reichend, der Median lag bei 14 ml. Die gesamte Tumorlast pro Patient ergab 39 ml (Median 18 ml). Die initialen Tumornekrosen in den KM-verstärkten CT-Serien zeigten sich mit nur 0,5 ml mittlerem Volumen (Median 0 ml), das entspricht 1,6% der Tumorumfänge.

Therapiephase: Die Patienten wurden mit durchschnittlich 3,25 Injektionen behandelt, minimal wurden 1, maximal 4 Behandlungen durchgeführt. 6 Patienten wurden mit je einem kompletten Zyklus mit je 4 Behandlungen, 2 Patienten mit nur einer Injektion und 1 Patient mit 2 Injektionen behandelt.

Posttherapeutische Ergebnisse: Nach der intratumoralen Chemotherapie ergab sich auch hier eine deutliche Zunahme des Nekroseanteils bei jedoch nur geringfügigem Ansteigen der Tumorumfänge bei allen Patienten im Vergleich zu den initialen Aufnahmen. Zwei Wochen nach der letzten Behandlung stieg das mittlere Nekrosevolumen im Mittel von 0,7 ml auf 25,9 ml und nach 2 Monaten lag es bei 25,25 ml. Das Tumolvolumen hingegen verringerte sich geringfügig von im Mittel 39 ml auf 38,1 ml bzw. 37 ml nach 2 Wochen und 2 Monaten (Median 29,5 und 22,5ml respektive). Die 6-Monatskontrolle ergab 55 ml mittleres Tumor- und 31,7 ml Nekrosevolumen, zu diesem Zeitpunkt lagen uns jedoch nur die Daten von 2 Patienten vor. Zur tabellarischen Darstellung der gesamten Volumina dient Abbildung 13 zur Entwicklung bei den einzelnen Patienten Abbildung 14 und zur Darstellung des prozentualen Anteils der Nekrose an den Untersuchungszeitpunkten im Verhältnis zum Tumolvolumen zu Therapiebeginn siehe Abbildung 15 und Abbildung 16.

Abbildung 13 Ergebnisse der volumetrischen Messungen (Mittelwerte) der gesamten Volumina pro Patient bei den Patienten mit **hepatozellulärem Karzinom** vor Therapie, sowie 2 Wochen und 2 Monate nach der letzten Injektion

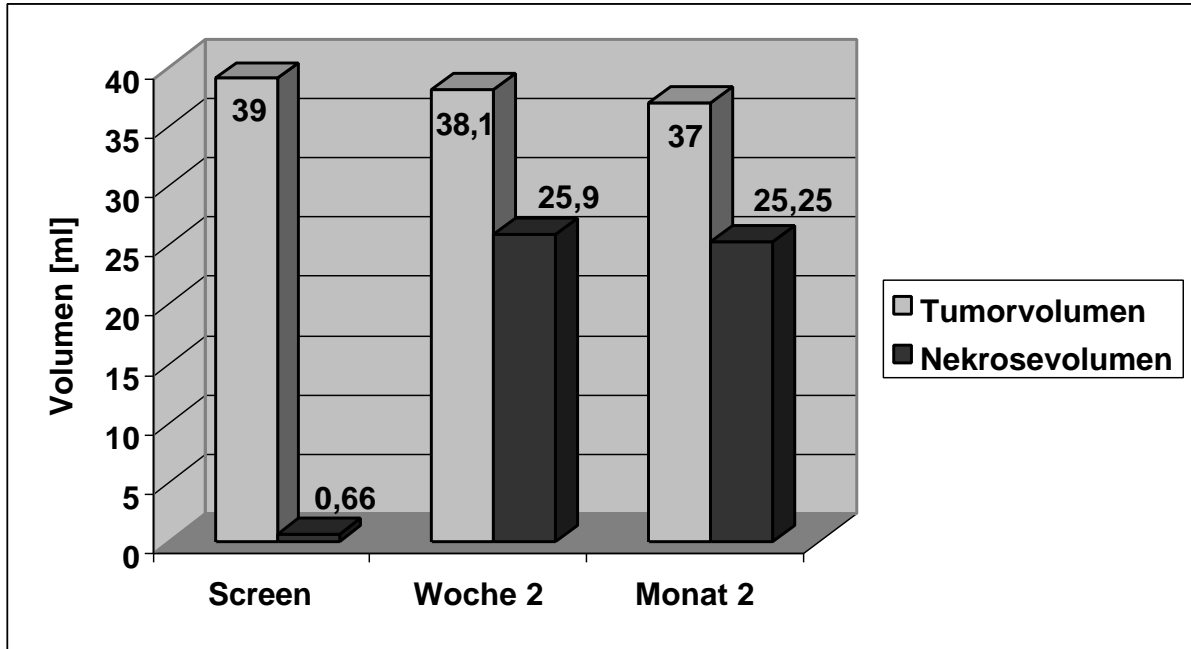


Abbildung 14 Ergebnisse der volumetrischen Messungen (Mittelwerte) der einzelnen Patienten mit **hepatozellulärem Karzinom** vor Therapie, sowie nach 2 Wochen und 2 Monaten nach der letzten Injektion (**Tumorvolumen**)

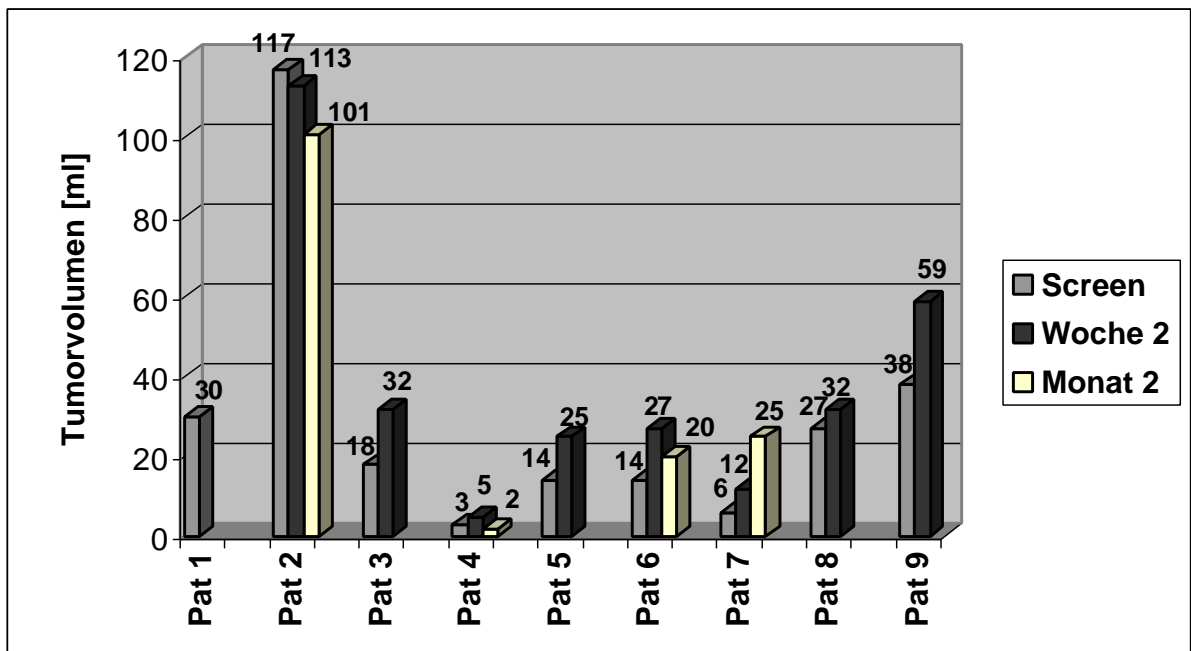


Abbildung 15 Ergebnisse der volumetrischen Messungen (Mittelwerte) der einzelnen Patienten mit **hepatozellärem Karzinom** vor Therapie, sowie nach 2 Wochen und 2 Monaten nach der letzten Injektion (**Nekrosevolumen**)

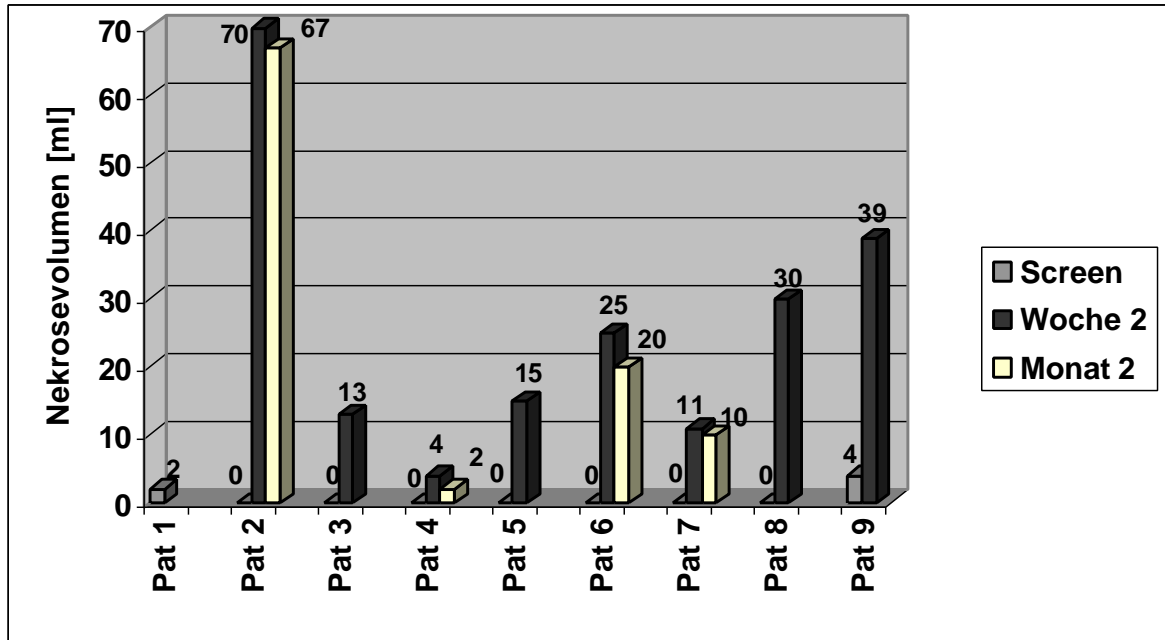
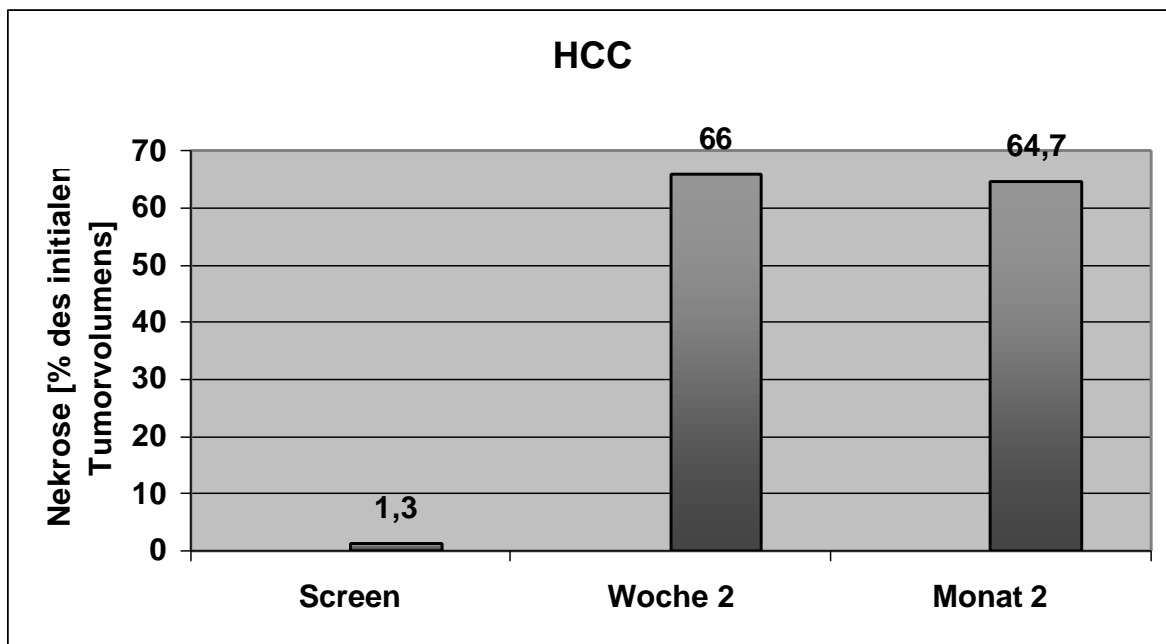


Abbildung 16 **HCC**: Prozentuale Bestimmung des mittleren Nekrosevolumens vor Therapie, sowie 2 Wochen und 2 Monate nach der letzten Behandlung [in % des initialen Tumolvolumens]



Qualitative Beurteilung: Die HCC-Herde zeigten in der Mehrzahl der Fälle eine schärfere Randbegrenzung der therapieinduzierten Nekrosezonen im Vergleich zu den behandelten Lebermetastasen und nur in wenigen Fällen ein Kontrastmittel-Enhancement in den Randbereichen. Auch hier kamen in der arteriellen Phase der CT-Untersuchungen perfundierte Gefäße in den Tumorrandbereichen zur Darstellung. Insgesamt war die Beurteilbarkeit der CT-Aufnahmen bezüglich Abgrenzbarkeit von Tumor und Nekrose, sowie Beurteilbarkeit der Tumoraktivierung bzw. der weiteren Tumoraktivität wesentlich leichter, als bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.

Tabelle 6 Hepatozelluläres Karzinom: Volumetrische Daten und Patientenüberleben

Patient	Läsio- nen	Injek- tionen	Cisplatin total (mg)	Tumorvolumen (ml) prä			Tumorvolumen (ml) post			Nekrosevolumen (ml) prä			Nekrosevolumen (ml) post			Survival (Monate)	Ansprechen
				T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3		
6493	2	4	160	113	4	-	97	4	-	0	0	-	64	3	-	38,33	PR
6494	1	1	40	30	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	0,3	Ø Auswertung
6495	2	1	24	10	8	-	19	13	--	0	0	-	16	14	-	4,23	PR
6497	1	4	68	3	-	-	2	-	-	0	-	-	2	-	-	43,6	CR
6498	1	4	108	14	-	-	25		-	0	-	-	15	-	-	2,83	SD
6499	1	4	152	14	-	-	20	-	-	0	-	-	20	-		33,2	CR
6500	1	4	96	6	-	-	12	-	-	0	-	-	11	-	-	10,17	PD
6503	2	2	70	18	20	-	35	24	-	0	4	-	15	24	-	3,3	PR
6501	2	4	136	26	1	-	29	3	-	0	0	-	27	3	-	7,2	PR

Kps: Karnofsky performance status

4.2. Klinisches Follow up, Ansprechrate, Patientenüberleben

Bisher betrug das mittlere Follow up nach der letzten Behandlung 15,23 Monate für alle Patienten mit einer Spanne von 0,3 bis 43,6 Monaten mit einem Median bei 10,17 Monaten.

4.2.1. Patienten mit kolorektalen Metastasen

Die Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen konnten durchschnittlich 14,5 Monate nachkontrolliert werden (von 6,8 bis 25,7 Monate). Zum Zeitpunkt des Verfassens der vorliegenden Arbeit sind alle Patienten durch Progression ihrer Grunderkrankung verstorben.

In die folgenden Auswertungen wurden lediglich 7 der 8 behandelten Patienten eingeschlossen. Die Patientin, welche nach der ersten Behandlung aus der Studie ausgetreten ist, wurde nicht miteinbezogen.

Ansprechrate (Response): Gemäß der Entwicklung des Anteils an vitalem und nekrotischen Tumorgewebe wurde bei 28,6% der Patienten ein partielles Ansprechen (PR) beobachtet und in leider 71,4% eine progressive Erkrankung (PD), siehe Abbildung 17. Wird der Verlauf der einzelnen Tumoren betrachtet, zeigten 20% der Tumoren eine PR, weitere 20% ein Stable Disease (SD) und 60% eine Tumorprogression (siehe Abbildung 18).

Die Gesamtansprechrate auf die Therapie entspricht somit 28,6%.

Weiterer Verlauf: In einem hohem Prozentsatz, bei 6 Patienten (75%), wurden neu aufgetretene Lebermetastasen detektiert. 3 der Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum der Studie extrahepatische Filiae (in allen 3 Fällen Lymphknotenmetastasen, in zwei Fällen Lungenmetastasen). Insgesamt zeigten alle Patienten eine Progression ihrer Tumorerkrankung, an welcher sie dann auch verstarben.

Abbildung 17 Ansprechraten der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (zugrunde liegt das **gesamte behandelte Tumolvolumen pro Patient**)

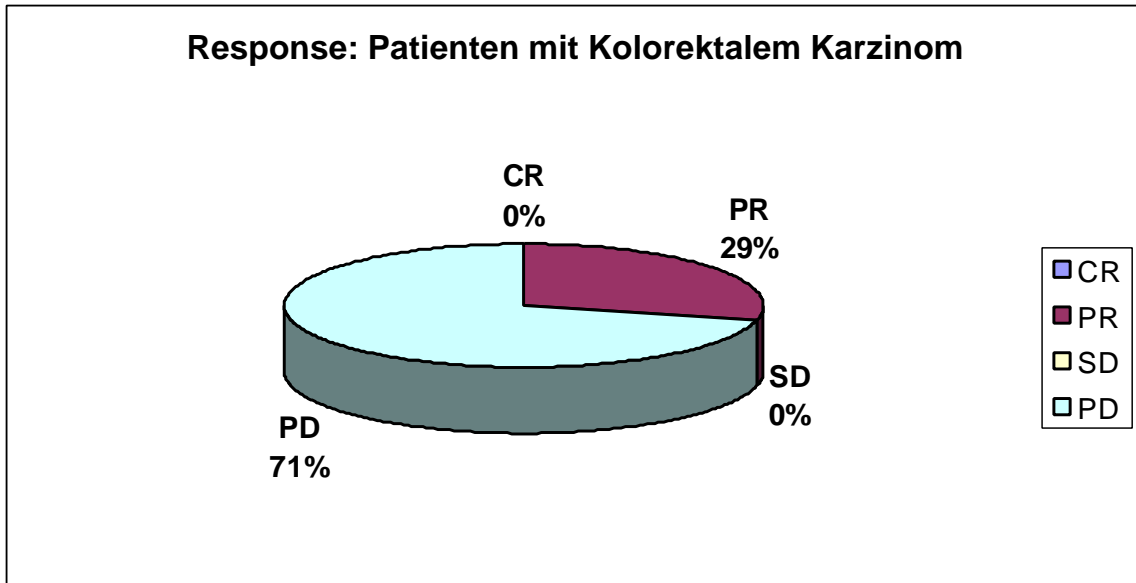
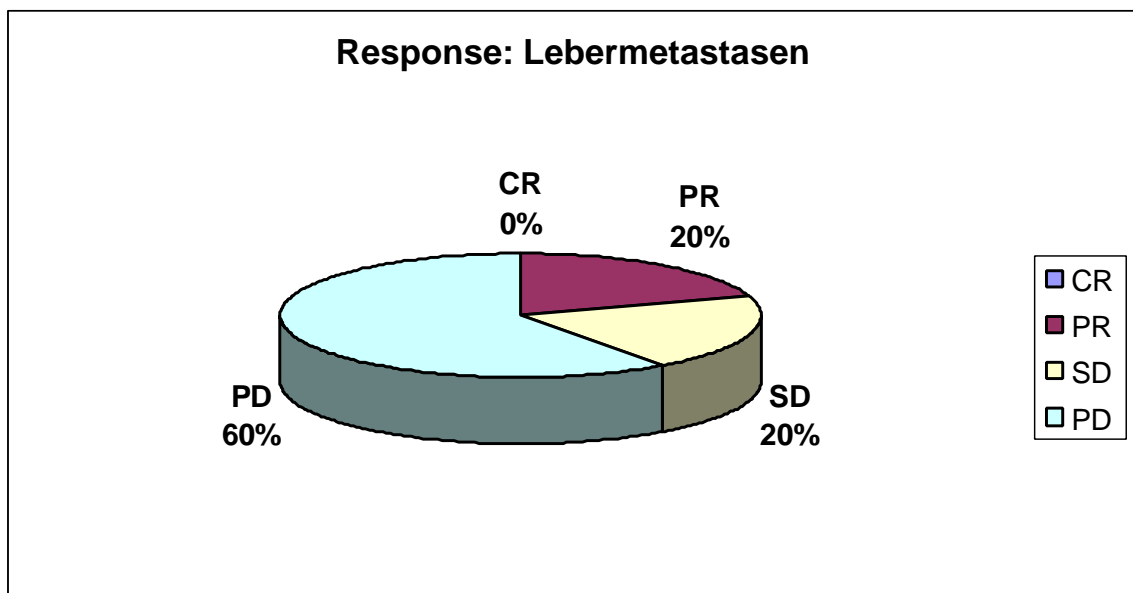


Abbildung 18 Ansprechraten der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (Ansprechen der **einzelnen Tumoren**)



4.2.2. Patienten mit HCC

Die Gruppe der Patienten, die an einem HCC erkrankt sind, wurde durchschnittlich 15,9 Monate (von 0,3 bis 43,6 Monate) nachverfolgt. Zum jetzigen Zeitpunkt lebt noch 1 Patient aus dieser Gruppe.

Bei den folgenden Auswertungen wurden nur 8 der 9 Patienten berücksichtigt, die nach der ersten Behandlung verstorbene Patientin wurde nicht einbezogen.

Ansprechrate (Response): Bei 25% der Patienten konnte eine komplette Remission (CR) erreicht werden, 50% zeigten eine partielle Remission. In 12,5% zeigte sich ein Status quo (SD) und in weiteren 12,5% leider eine progressive Erkrankung (PD), siehe hierzu Abbildung 19. Bei Betrachtung der einzelnen behandelten Tumoren zeigten sogar 41,6% der Tumoren eine CR, 33% eine PR, 16,6% ein Stable Disease (SD) und lediglich 8,3% eine Tumorprogression (PD) (siehe Abbildung 19).

Die Gesamtansprechrate auf die Tumorthherapie entspricht somit immerhin 75%.

Abbildung 19 Ansprechraten der Patienten mit **HCC** (zugrunde liegt das **gesamte behandelte Tumolvolumen pro Patient**)

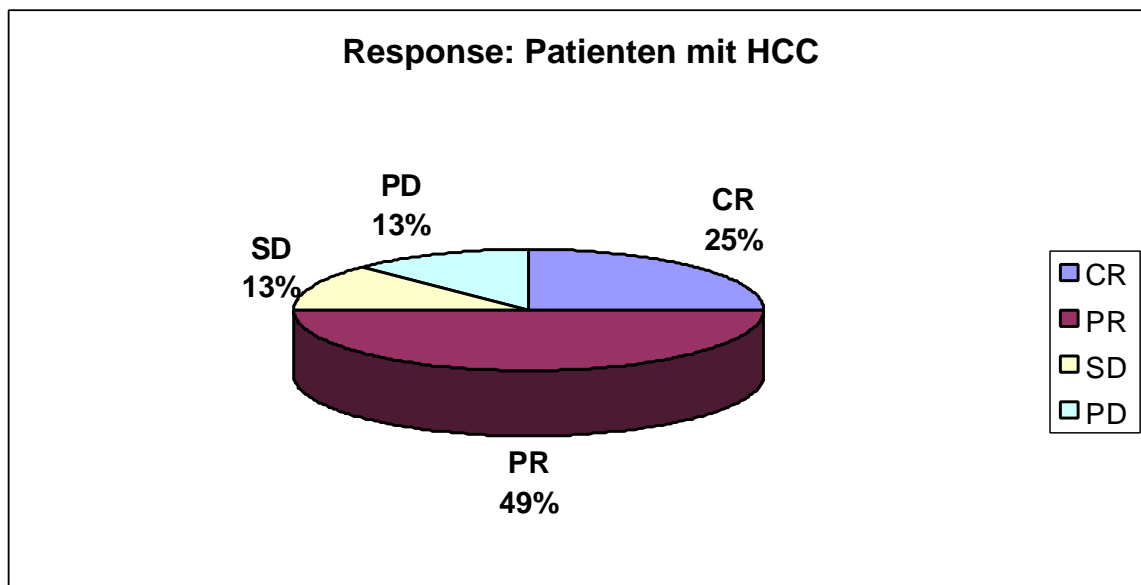
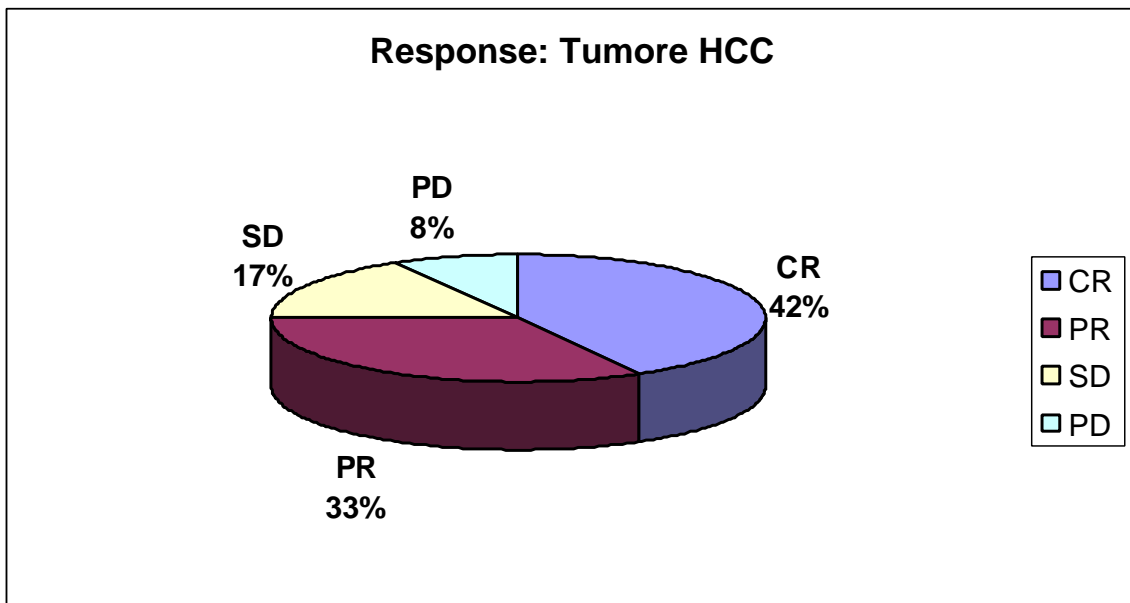


Abbildung 20 Ansprechraten der Patienten mit HCC (Ansprechen **der einzelnen Tumoren**)



Weiterer Verlauf: 3 Patienten (42,8%) entwickelten neue intrahepatische HCC-Manifestationen in den Kontrolluntersuchungen.

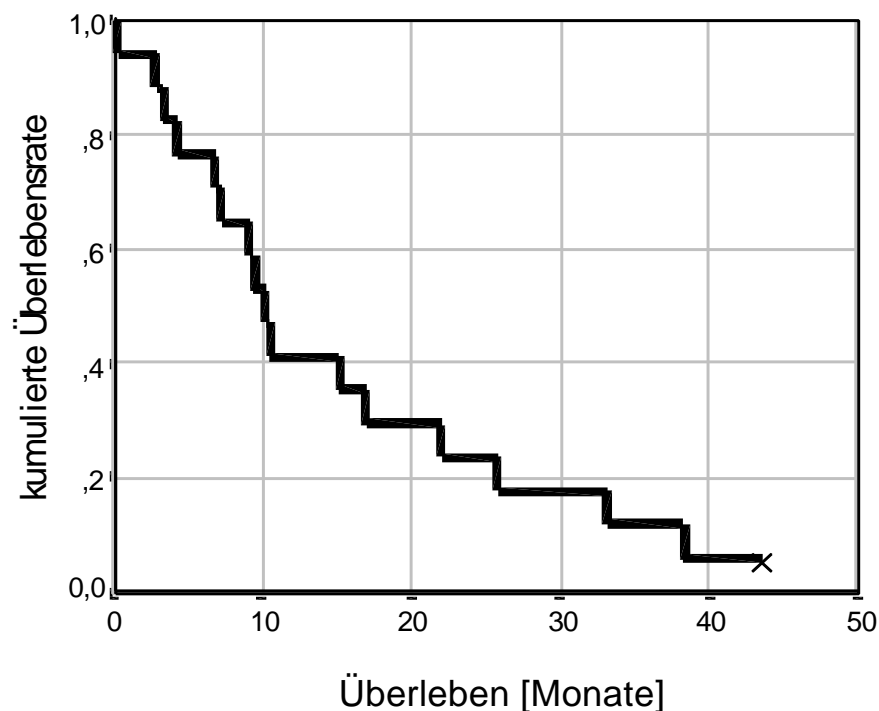
Eine Patientin entwickelte nach der Behandlung ein Leberversagen und verstarb 10 Tage nach der ersten Behandlung.

Ein Patient dieses Kollektivs lebt weiterhin ohne neue Tumormanifestationen, leidet aber an den Folgen seiner Leberzirrhose. Die anderen 8 Patienten verstarben an ihrer Tumorerkrankung (n=4) oder an einer Progression der zugrundeliegenden Leberzirrhose (n=4).

4.2.3. Überlebensraten

Die Überlebens-Kurven wurden nach der Kaplan-Meier Methode [39] berechnet. Die kumulative Überlebensraten der behandelten Patienten, aufgeschlüsselt nach dem gesamten Kollektiv und den beiden Patientengruppen, sind in Abbildung 21 und Abbildung 22 graphisch dargestellt.

Abbildung 21: Überlebensraten des gesamten Kollektives
(17 Patienten, zensierte Fälle:1)



Die statistischen Berechnungen nach der Kaplan-Meier Methode ergaben für das **gesamte Patientenkollektiv** folgende Werte:

Mittlere Überlebenszeit: 15,23 Monate, 95% Konfidenzintervall: 9,23; 21,24

Mediane Überlebenszeit: 10,17 Monate, 95% Konfidenzintervall: 8,34; 12,00

Unterteilt nach den beiden Patientengruppen ergaben sich für die

Patienten mit kolorektalen Metastasen folgende Werte:

Mittlere Überlebenszeit: 14,48 Monate, 95% Konfidenzintervall: 9,80; 19,15

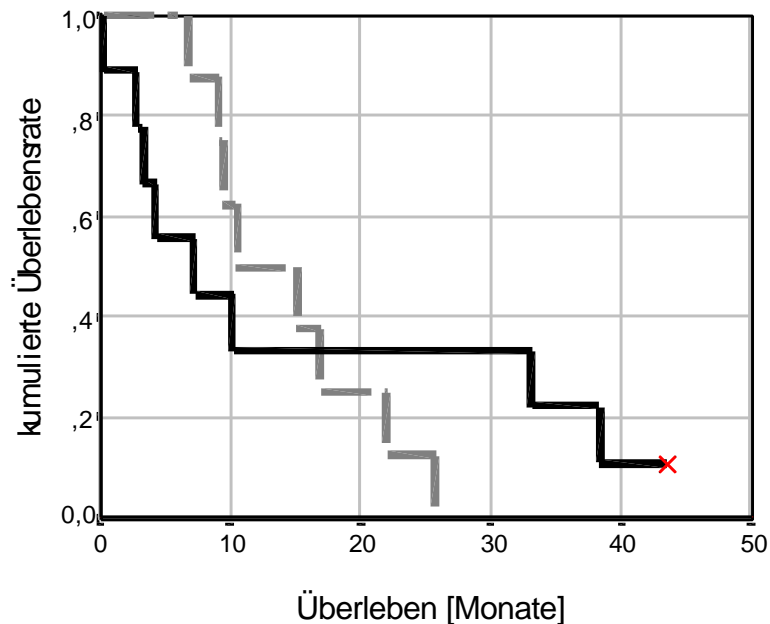
Mediane Überlebenszeit: 10,53 Monate, 95% Konfidenzintervall: 2,57; 12,00

Und für die Gruppe der **Patienten mit HCC** ergaben sich folgende Werte:

Mittlere Überlebenszeit: 15,91 Monate, 95% Konfidenzintervall: 5,27; 26,55

Mediane Überlebenszeit: 7,2 Monate, 95% Konfidenzintervall: 0,0; 15,88

Abbildung 22: Graphische Darstellung der Überlebensraten kolrektale Lebermetastasen (graue Linie, 8 Patienten, zensiert: 0) und HCC (schwarze Linie, 9 Patienten, zensiert: 1)



Die Berechnung der Überlebenszeiten und –raten erfolgte jeweils aus dem Datum des Behandlungsbeginns, also der ersten Injektion, sowie dem Sterbedatum bzw. dem Datum des letzten Patientenkontaktes.

Desweiteren sind die sich aus den Berechnungen ergebenden 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten (im folgenden 1-JÜR abgekürzt) angeführt.

Für das gesamte Patientengut ergaben sich eine 1-JÜR von 41,2%, die 2-JÜR lag bei 23,5% und die 3-JÜR bei 11,7%. Für die Patienten mit kolorektalen Karzinomen ergaben sich eine 1-JÜR von 50% und eine 2-JÜR von 25%, für die Gruppe der HCC lagen die 1-JÜR bei 33,3% die 2-JÜR bei 33,3% und die 3-JÜR bei 22,2%.

Aufgrund des kleinen und inhomogenen Patientenkollektives ist die Aussagefähigkeit der Überlebensraten als eingeschränkt zu beurteilen. Dies wird auch durch die Weite der 95%-Konfidenzintervalle verdeutlicht. Daher wurde auch auf eine weitere Auswertung, etwa nach Respondern und Non-respondern verzichtet.

4.3. Fallbeispiele

4.3.1. Kolorektale Lebermetastasen

1. Fall Kolorektale Metastasen (PD)

Zunächst soll der Verlauf eines 59-jährigen Patienten mit Lebermetastasen bei Kolonkarzinom gezeigt werden. Der Primarius wurde 1/95 operiert (pT3 N0 M0 G2), 3/96 traten zuerst Lebermetastasen auf, welche zunächst mit der systemischen Standardtherapie (5-Fluorouracil und Leukovorin) bis 11/97 therapiert wurden. Hierunter zeigte sich jedoch ein weiterer Progreß der Filiarisierung (Abbildung 23). Im Dezember 1997 begannen wir mit der intratumoralen Chemotherapie von insgesamt 3 Lebermetastasen. Es wurden 2 Zyklen zu je 4 Injektionen (entsprechend 316 mg Cisplatin) verabreicht. Leider zeigte sich in den Verlaufkontrollen eine deutliche Größenprogredienz sowohl der Nekrose als aber auch des als aktiv zu wertenden Tumervolumens (Abbildung 24). Desweiteren entwickelte er neue intrahepatische aber auch Lymphknotenmetastasen. Der Patient verstarb am 01.02.99 auf Grund der progressiven Tumorerkrankung.

Abbildung 23: 59-jähriger Pat. mit 3 Lebermetastasen in den Segmenten 4 (offene Pfeile) und 6 (Pfeile), Metastasen bereits initial deutlich nekrotisch. Prätherapeutisches CT, hier portalvenöse Phase.

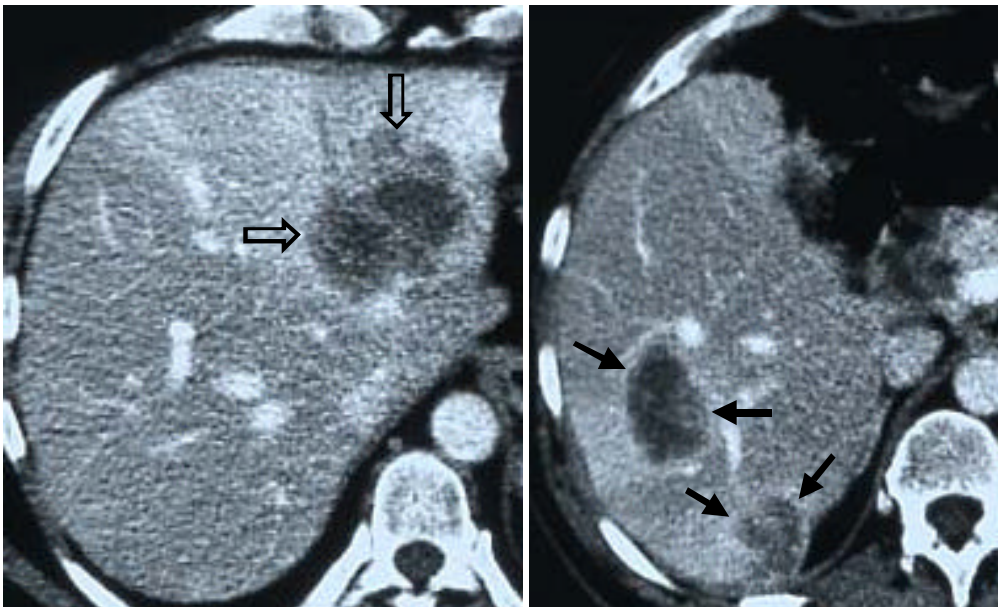
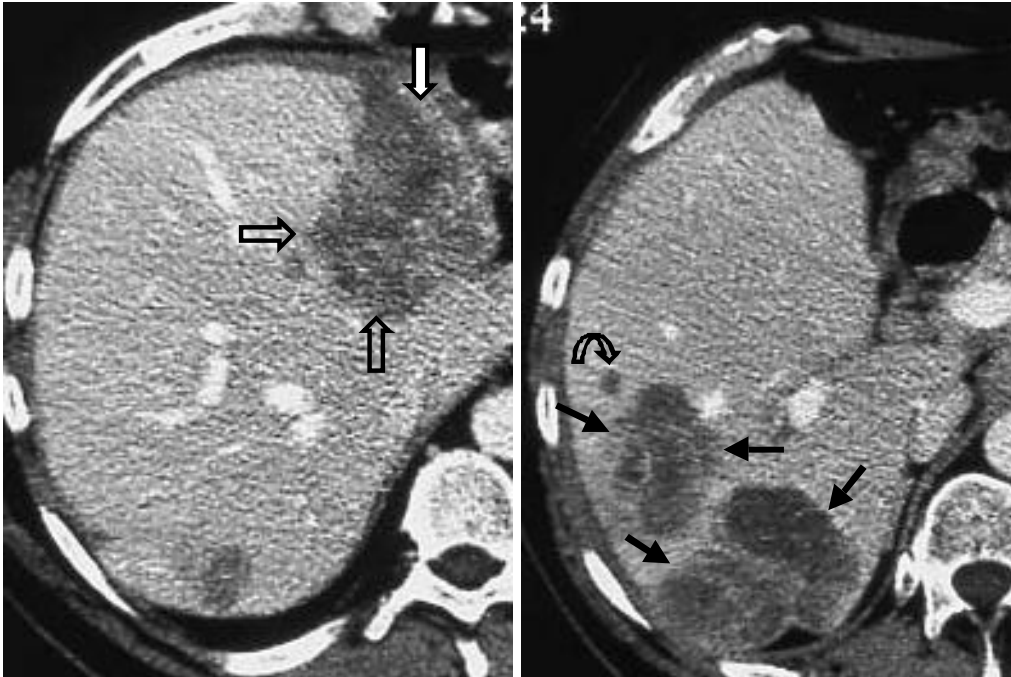


Abbildung 24: Gleicher Pat., CT 2 Monate nach letzter Injektion (insgesamt 8 Injektionen), portalvenöse Phase. Im Vergleich zur Vor-CT deutliche Größenzunahmen von Tumor und Nekrose (PD). Neue Satellitenmetastase (gebogener Pfeil).



2. Fall Kolorektale Metastasen (PR)

79-jährige Patientin mit Leberfiliae eines Karzinoms des Rektosigmoids mit 2 synchronen Leberfiliae, Z.n. anteriorer Rektumresektion 01/98. Im Anschluß systemische Chemotherapie mit 5 Zyklen 5-FU+LV. Hierunter zeigten die Leberfiliae eine Größenprogredienz, kein Nachweis weiterer neu aufgetretener Metastasen. Da die Läsionen sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen lagen, war eine Operation nicht möglich. Nach Einschluß in die Studie wurde ein Zyklus á 4 Injektionen des IntraDose® Gels verabreicht (148 mg Cisplatin). Im Verlauf zeigte sich keine komplette Tumorremission, jedoch eine deutlich zunehmende Nekrotisierung des Tumors (Abbildung 25 und Abbildung 26). In einigen Anteilen jedoch zeigten sich

Hinweise auf weitere Tumoraktivität, insbesondere kranial der Läsion im rechten Leberlappen, siehe hierzu bitte Abbildung 27. der Anteil des vitalen Tumorgewebes hat sich jedoch auf etwa ein Drittel reduziert. Insgesamt war jedoch die Tumorerkrankung im weiteren Verlauf progredient und es traten neue intrahepatische Filiae auf. Die Patientin erhielt anschließend eine weitere palliative Chemotherapie und lehnte weitere Interventionen ab. Sie verstarb 11/99 im Rahmen der Tumorkachexie ihrer progressiven Tumorerkrankung.

Abbildung 25 79-jährige Patientin mit 2 Lebermetastasen eines Rektosigmoid-Karzinoms, hier im Segment 6 (Pfeile). Auf der linken Seite prätherapeutische Situation, re. Zustand 2 Monate nach letzter Injektion. Es zeigt sich eine deutliche Nekroseinduktion.

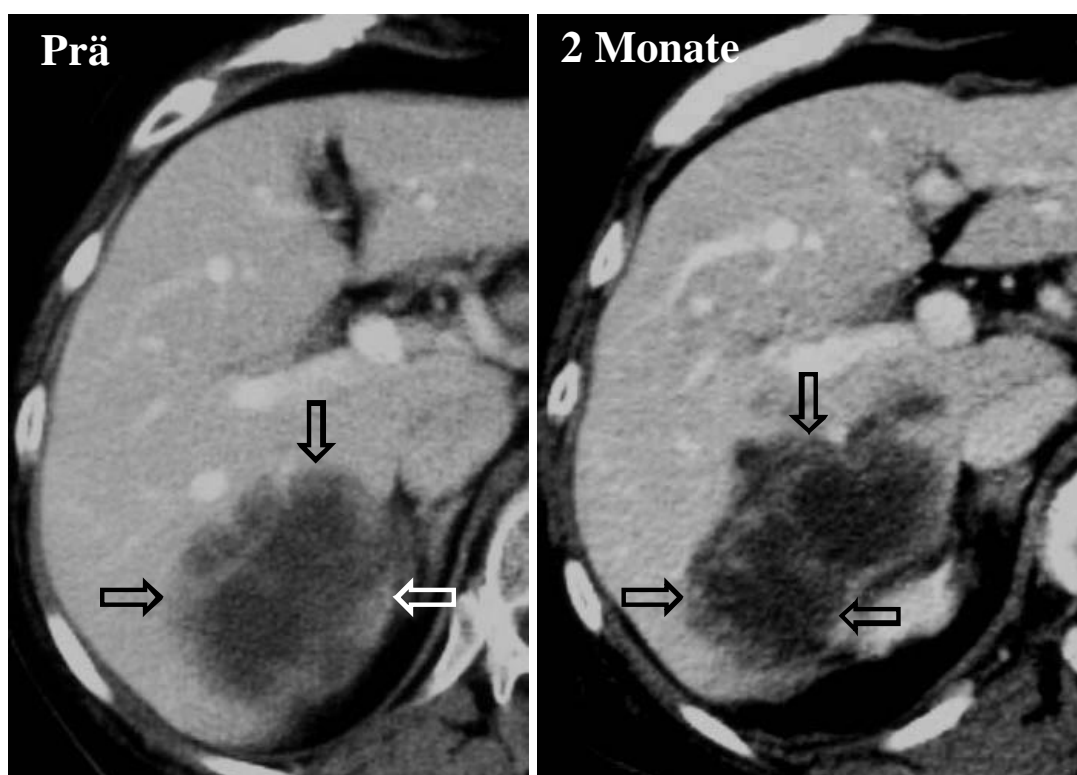


Abbildung 26 Gleiche Patientin, hier Läsion im Segment 2 (Pfeile). Auf der linken Seite prätherapeutische Situation, re. Zustand 2 Monate nach letzter Injektion. Auch hierdeutliche Nekroseinduktion.

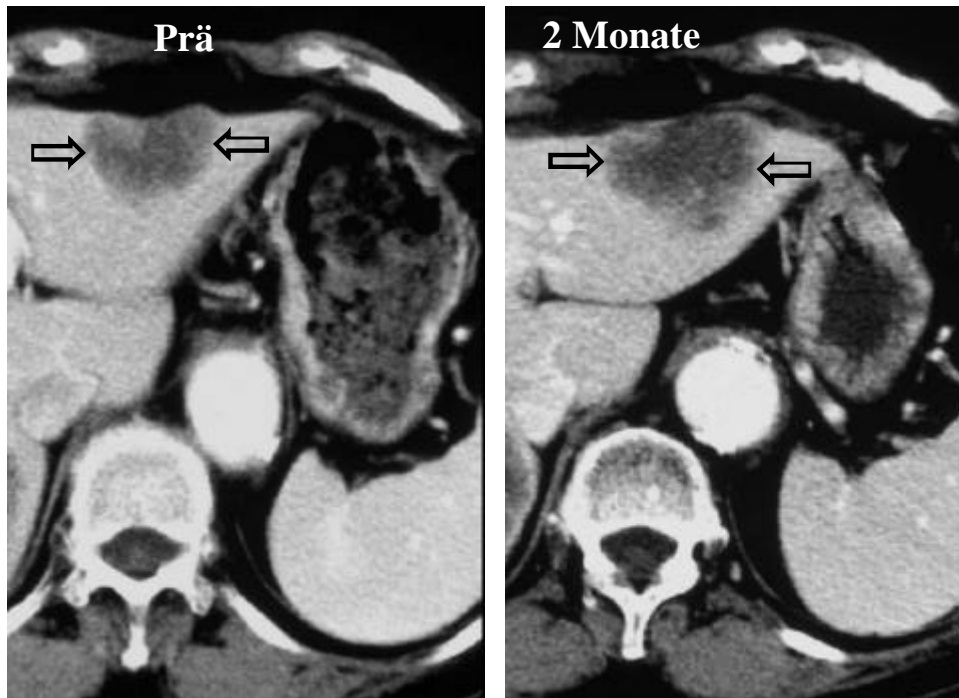
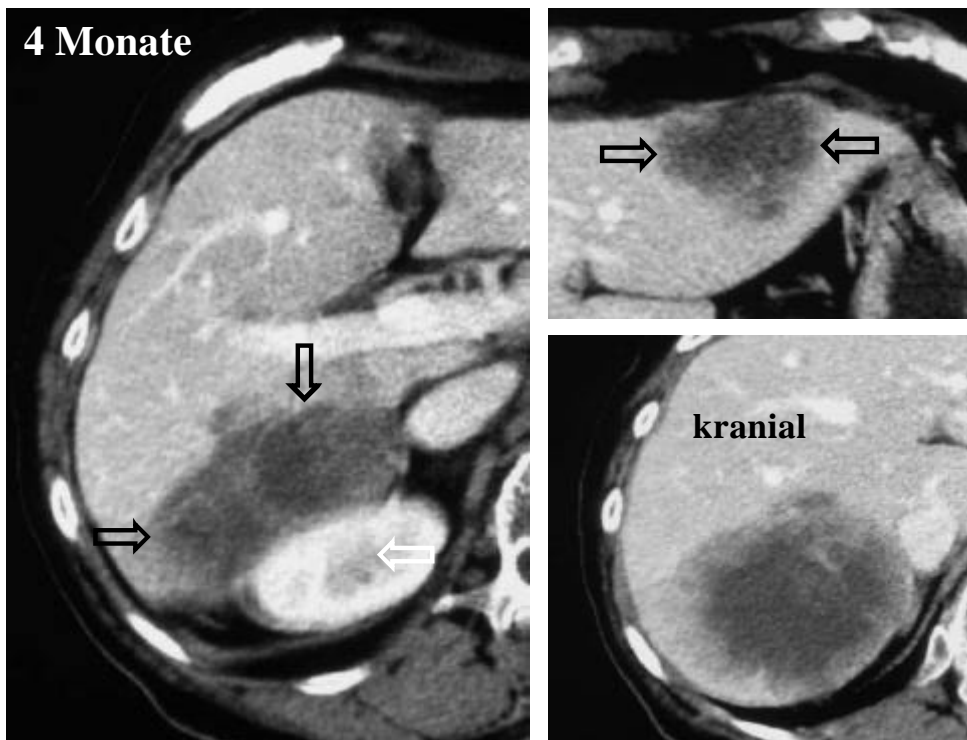


Abbildung 27 Nach 4 Monaten stabile Situation im Lebersegment 2, im Segment 6 inferior diskrete Größenregredienz, kranial aber -progredienz.



4.3.2. Hepatozelluläres Karzinom

1. Fall HCC (CR)

Der erste vorgestellte Fall zeigt den Verlauf bei einem 77-jährigen Patienten mit einer Hepatitis-C-induzierten Leberzirrhose, bei dem 1/98 ein solitäres HCC operativ entfernt wurde. In der 3-Monats Kontrolle fand sich im CT ein neu aufgetretener Herd im Segment 4a (siehe Abbildung 28). Eine neue OP wurde von den Chirurgen nicht favorisiert. Wir schlossen ihn 4/98 in die vorgestellte Studie ein und er erhielt einen Zyklus mit 4 Injektionen des IntraDose®-Gels (insgesamt 152 mg Cisplatin). Bereits 2 Wochen nach der letzten Therapiesitzung zeigte sich eine deutliche Nekrose (25 ml) mit größerem Volumen als der initiale Tumor (14 ml), nach 2 Monaten maß die Nekrose dann im Rahmen der Regeneration nur noch 20 ml, radiologisch kein Hinweis auf Tumoraktivität. Auch im weiteren Verlauf zeigte sich kein Lokalrezidiv, es traten auch keine neuen Herde im Verlauf auf. Hier kann von einer kompletten Remission ausgegangen werden.

Leider zeigte sich im weiteren Verlauf eine Progression der Leberfunktionsstörung mit steigenden Ammoniakwerten, er verstarb dann etwa 2,5 Jahre nach unserer Behandlung durch Leberversagen.

Abbildung 28: 77-jähriger Patient mit solitärem in der arteriellen Phase hypervaskularisiertem HCC im Segment 4a (Pfeile) bei Leberzirrhose: Prätherapeutische CT-Untersuchung, hier Aufnahmen in der arteriellen und venösen Phase 8 (linke bzw. rechte Seite). In der venösen Phase kein Nekrosenachweis.

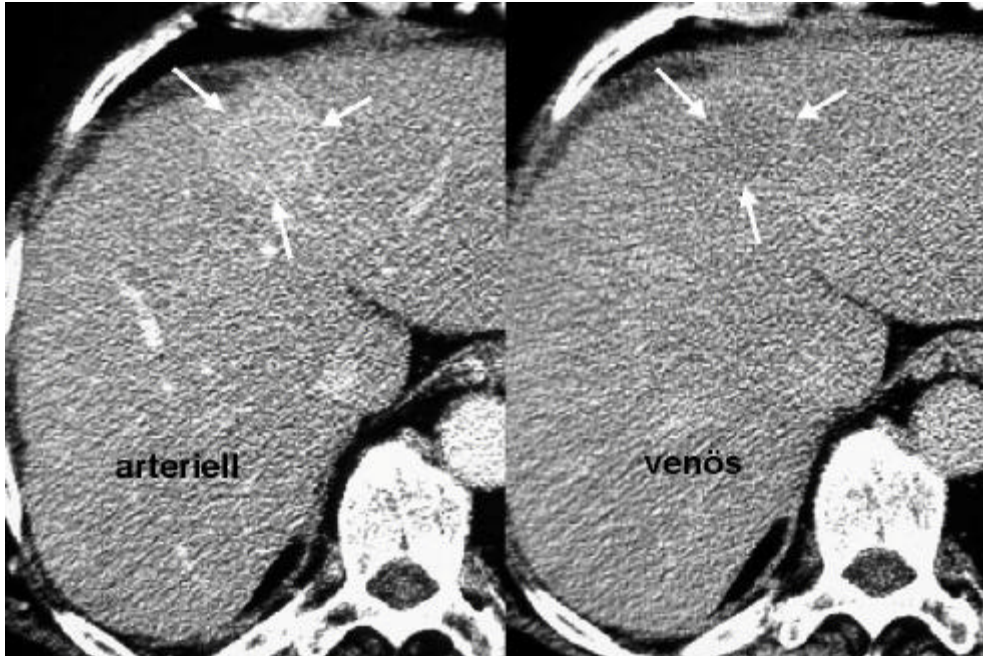
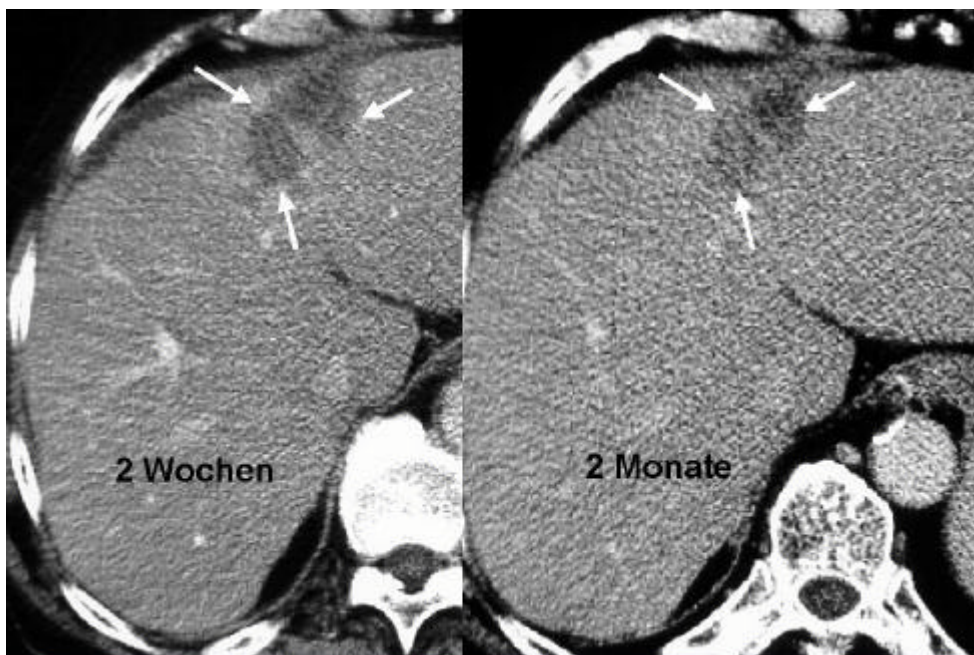


Abbildung 29: Gleicher Patient wie in Abbildung 28: Hier posttherapeutisches Ergebnis in der venösen Phase nach 2 Wochen (linke Seite) und nach 2 Monaten (rechte Seite). Deutliche Nekroseentwicklung der vormals hypervaskularisierten Läsion (Pfeile). Kein Hinweis auf Tumoraktivität.



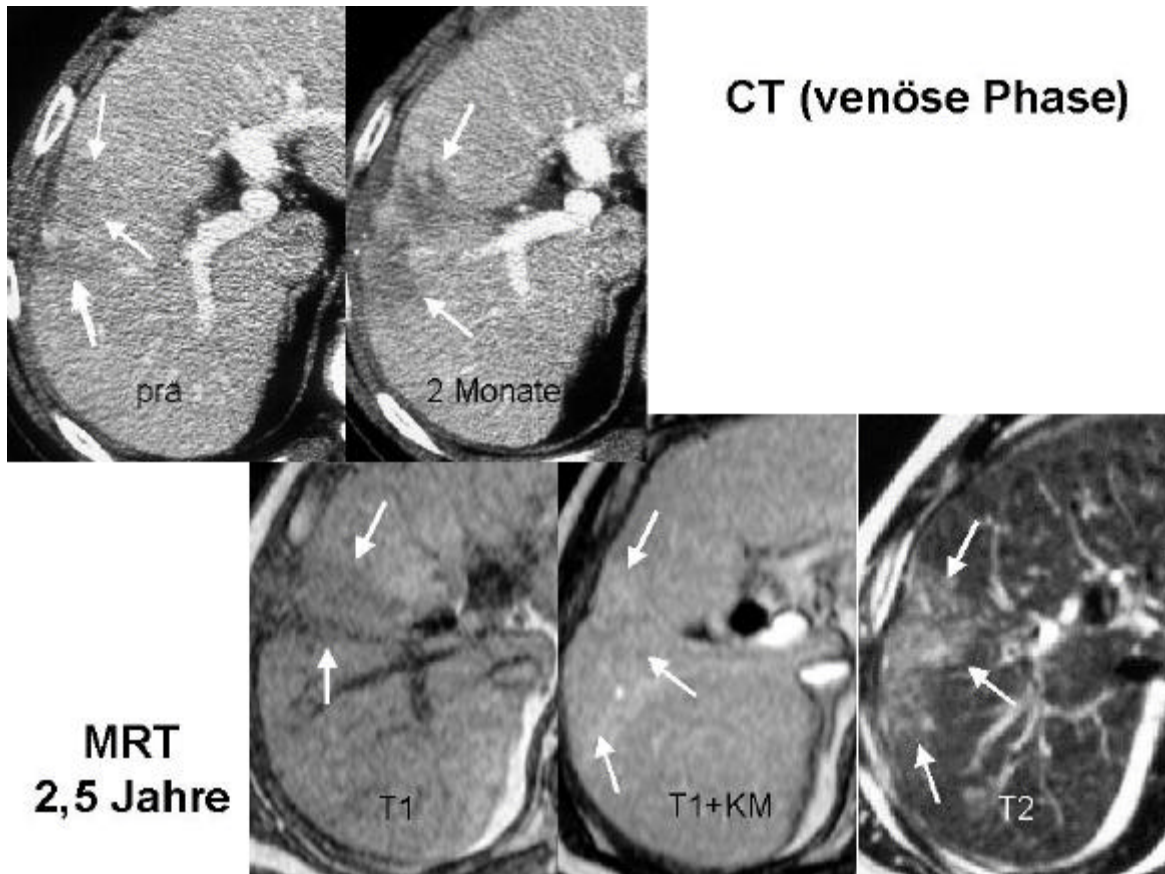
2.Fall HCC (PR)

Bei dem zweiten Fall eines Patienten mit HCC handelt es sich um einen 72-jährigen Patienten in gutem klinischem Zustand mit einem HCC bei Leberzirrhose bei bekannter Hämosiderose. Es zeigten sich ein großer Tumor im Lebersegment 8 sowie ein kleinerer Satellitenherd im gleichen Segment. Auch hier lehnten die Chirurgen nach einer Probelaaparotomie eine Resektion ab. 4/98 behandelten wir beide Tumore in 4 Injektionensitzungen, es wurden hierbei insgesamt 160 mg Cisplatin verabreicht. Im Verlauf zeigte sich eine mäßige Nekroseentwicklung, in der Monat-2-Kontrolle ergab sich eine partielle Remission. Aber in den kranialen Tumoranteilen zeigte sich im längeren Verlauf über Jahre eine kräftige KM-Anreicherung, radiologisch ein Zeichen der Tumoraktivität. Allerdings zeigte der Tumor, welcher seit der Detektion 4/97 bis zur lokalen Therapie deutliches Wachstum aufwies, bis Ende 2000, also über 2,5 Jahre im Anschluß an die IntraDose® Therapie keinerlei Größenprogreß mehr. Somit erscheint eine wirkliche Tumoraktivität in diesem Bereich fraglich. Der Verlauf ist in Abbildung 30 anhand eines MRT-Bildes dargestellt. Auf Grund großer örtlicher Entfernung wurden die Kontrollen nach 6 Monaten in einem anderen Hause mittels MRT durchgeführt.

Später traten neue intrahepatische Herde auf und die Leberfunktion verschlechterte sich rapide. Der Patient verstarb 3/01 an seinem Leberleiden.

Abbildung 30

72-jähriger Patient mit HCC im Segment 8 (Pfeile) bei Leberzirrhose: Prätherapeutische CT-Untersuchung (li. oben), posttherapeutisches Ergebnis (re. oben). Im weitere Verlauf zeigte sich keine wesentliche Größenänderung bei jedoch vorhandener KM-Anreicherung (MRT-Aufnahmen untere Reihe, T1-gewichtet nativ und nach Gd-DTPA, sowie T2-gewichtet, da hier bessere Abgrenzbarkeit; eine CT des späteren Verlaufes lag nicht vor).



4.4. Klinische Tolerabilität, unerwünschte Wirkungen

Die Behandlung mit dem injizierbaren IntraDose® Gel wurde von den Patienten insgesamt gut toleriert. Die periinterventionelle Phase verlief ohne Komplikationen und schwere unerwünschte Wirkungen. Während und direkt nach der Behandlung litten die Patienten an vorübergehendem Lokalschmerz (76%), Blutdruckanstieg und manchmal subjektiv unangenehmen Herzklopfen während der Gelinjektion (24%), desweiteren traten Schwitzen und Schulterschmerzen auf (je 30%). Übelkeit und Erbrechen traten bei den ersten Behandlungen in 53% auf, konnten aber mit prätherapeutischen Infusionen mit Kortison (Fortecortin, Merck, Darmstadt) und Ondansetron (Zofran, Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe) reduziert werden. Normalerweise verließen die Patienten nach 1 bis 2 Überwachungstagen das Krankenhaus. Bei 2 Patienten wurden die Behandlungen infolge der zunehmenden Erfahrungen ohne Komplikationen tagesstationär durchgeführt. Klinische Zeichen einer Cisplatin-induzierten Toxizität wie Nephrotoxizität, periphere Neurotoxizität oder Ototoxizität zeigten sich nicht. Die Laborwerte wurden vor jeder Behandlung, sowie bei den CT-Kontrollterminen bestimmt und verblieben in den meisten Fällen im akzeptablen Rahmen. Die Einteilung der unerwünschten Wirkungen erfolgte in Stufen 0 bis 4 nach den Toxizitätskriterien der North Central Cooperative Oncology Group/National Cancer Institute von 1991 (NCCOG/NCI), diese sind in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt. Eine leichte Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und ein leichter Abfall von Hämoglobin und Leukozyten konnten in vielen Fällen beobachtet werden. Dies hatte jedoch keine therapeutischen Konsequenzen. Blutbildveränderungen wie Abfall der weißen Blutkörperchen, des Hämoglobins oder der Lymphozyten waren in 5 Fällen ersten Grades, in 3 Fällen dritten Grades. Erstgradige Verschlechterungen des Quickwertes traten bei 3 HCC-Patienten, erhöhte Nierenwerte ersten Grades in einem Fall, erstgradige Hypocalcämien in 4 Fällen. Gastrointestinale Nebenwirkungen ersten Grades zeigten sich bei 5 Patienten längerfristig, lediglich bei der Intervention aufgetretene Übelkeit jedoch in 13 Fällen. Häufiger waren Veränderungen der Leberwerte, erhöhte Transaminasen, Bilirubin oder alkalische Phosphatase waren in 13 Fällen ersten oder zweiten Grades, in jeweils 3 Fällen dritten und vierten Grades. Eine Patientin mit einer hepatitis-induzierten Leberzirrhose und einem initialen Child-Pugh Stadium B (Bilirubin gesamt initial 3,4

mg/dl) verstarb durch Leberversagen mit weiter ansteigenden Bilirubinwerten 10 Tage nach der ersten Behandlung. Ein anderer Patient mit Leberzirrhose und Child-Pugh Stadium B (Bilirubin gesamt initial 4,1 mg/dl) zeigte ansteigende Bilirubinwerte, so daß die Behandlung unterbrochen wurde. In diesen Fällen muß ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Verschlechterung der Leberfunktion und der Behandlung erwogen werden. Der Todesfall wurde als schwere unerwünschte Wirkung gewertet.

Tabelle 7 Toxizitätskriterien (Einteilung nach NCCOG/NCI)

(North Central Cooperative Oncology Group/National Cancer Institute, 1991)

Toxizität		0	1	2	3	4
Blut/Knochenmark						
Hämoglobin ↓	Lebermet.	6	1	1	0	0
	HCC	8	1	0	0	0
Lymphocyten ↓	Lebermet.	7	1	0	0	0
	HCC	5	2	2	0	0
Weiße Blutkörperchen ↓	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	9	0	0	0	0
Gerinnungsparameter						
Part. Thromboplastin Zeit ↓	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	9	0	0	0	0
Prothrombin Zeit ↑	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	6	3	0	0	0
Kreatinin ↑	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	8	1	0	0	0
Hypokalzämie	Lebermet.	6	2	0	0	0
	HCC	7	2	0	0	0
Leber						
Alk. Phosphatase ↑	Lebermet.	5	2	1	0	0
	HCC	2	4	2	0	1
Bilirubin ↑	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	4	0	0	3	2
Transaminasen ↑	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	5	3	1	0	0
Leberveränderungen, klin.	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	7	0	0	1	1
Gastrointestinal						
Übelkeit	Lebermet.	6 (3)*	2 (5)*	0	0	0
	HCC	8 (5)*	1 (4)*	0	0	0
Erbrechen	Lebermet.	7 (6)*	1 (2)*	0	0	0
	HCC	8 (7)*	1 (2)*	0	0	0
Andere						
Anorexie	Lebermet.	6	2	0	0	0
	HCC	7	2	0	0	0
Mattigkeit	Lebermet.	6	1	1	0	0
	HCC	7	2	0	0	0
Schulterschmerzen	Lebermet.	5	1	2	0	0
	HCC	7	2	0	0	0
Kardiale Symptome	Lebermet.	5	2	0	1	0
	HCC	8	1	0	0	0
Neurokorticale Symptome	Lebermet.	8	0	0	0	0
	HCC	8	1	0	0	0

* Zahlen in Klammern beziehen sich auf Symptome während der Injektionen

5.

6. Diskussion

Für die Beurteilung der geeigneten Therapie muß die individuelle Situation betrachtet werden. Zunächst gibt es sowohl für die Patienten mit HCC und diejenigen mit kolorektalen Lebermetastasen die Gruppe der kurativ zu behandelnden. Dies sind in der Regel Patienten mit solitären Leberherden von begrenzter Größe ohne extrahepatischen Tumorbefall. Für diese Gruppe ist der Therapie-Goldstandard die chirurgische Resektion.

6.1. Chirurgische Resektion

Kolorektale Lebermetastasen

Die chirurgische Resektion ist nach wie vor die Standardtherapie, bzw. der Goldstandard zur Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. Seit den frühen 80er Jahren werden 5-Jahres-Überlebensraten von 21% bis zu 48% (siehe Tabelle 8) in einzelnen Zentren erreicht. Auch die früher relativ hohe perioperative (30 Tages-) Mortalität ist heutzutage nur noch zwischen 0 % und 5% anzusetzen [40]. Von den Patienten bei denen präoperativ Lebermetastasen gefunden werden, kommen jedoch, wie oben bereits erwähnt, nur etwa 25% für eine Resektion in Frage. Wesentlicher Faktor für die Prognose ist die Möglichkeit einer R0-Resektion, also einer kompletten Tumorentfernung einschließlich eines tumorfreien Sicherheitssaumes von 1 cm [41]. Wichtig sind desweiteren ein guter Karnofsky Status, einen diskreten Vorteil scheinen metachron auftretende Metastasen zu haben. Solange eine R0-Resektion möglich ist, scheint die Anzahl der Herde eher sekundär zu sein, während das Vorliegen von Satellitenmetastasen prognostisch ungünstig ist. Das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen, insbesondere Lymphknotenmetastasen ist mit einer deutlich schlechteren Überlebensrate verbunden und ist in der Regel ein Ausschlußkriterium für eine Resektion [40].

Während 1986 nach Ekberg noch die Präsenz von mehr als 4 Metastasen, Vorliegen von extrahepatischen Metastasen und ein Resektionsrand von unter 1 cm als die klassischen Kontraindikationen galten, haben neuere Studien gezeigt daß auch

Patienten mit 5 und mehr Metastasen, welche R0- reseziert werden können, eine vergleichbare Überlebensrate haben wie Patienten mit unter 4 Herden [42]. Ausnahmen des extrahepatischen Befalls können einzelne Lungenmetastasen und Tumorwachstum per continuitatem sein, wenn eine R0-Resektion trotzdem möglich erscheint.

In großen Studien, etwa von Nordlinger et al., Hughes et al. oder Scheele et al. [43-45], mit großen Patientenzahlen ergeben sich 5-Jahresüberlebensraten von 21% bis 38%, diese Zahlen bestätigen sich in Studien anderer Autoren (siehe hierzu Tabelle 8). Sugihara berichtet 1993 sogar von 47,9% 5- Jahresüberlebensrate [46].

5 Jahre nach R0-Resektion leben noch etwa 25-40% der Patienten, 80% bleiben in dieser Zeit rezidivfrei, das mediane rezidivfreie Überleben beträgt etwa 30 Monate. Von den Patienten mit Rezidiven kommen etwa 20% für eine erneute Resektion in Frage. Die 5-Jahresüberlebensrate nach der Re-Intervention beträgt dann etwa 21-57% [40].

Tabelle 8: Prognose nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>5-JÜR [%]</i>	<i>Medianes Überleben (Mon.)</i>	<i>Mortalität [%]</i>	
					<i>30Tage</i>	<i>gesamt</i>
Hughes et al., Surgery * [45]	1988	859	33	ND	ND	ND
Ringe et al., Chirurg [47]	1990	157	23	34,9	4,5	ND
Doci et al., Br J Surg [48]	1991	100	30	ND	ND	5
van Ooijen et al.* [49]	1992	118	21	ND	ND	ND
Rosen et al., Ann Surg [6]	1992	280	25	ND	ND	4
Sugihara et al., Br J Surg [46]	1993	109	47,9	ND	1,8	ND
Gayowski et al., Surgery [50]	1994	204	32	33	ND	5
Nordlinger et al., * [44]	1996	1568	28	ND	ND	ND
Scheele et al., Swiss Surg Suppl [51]	1996	463	33	ND	2,6-4,5	3,9-6,4
Taylor et al., Am J Surg [52]	1997	123	34	ND	0	0
Fong et al., J Clin Oncol [53]	1997	456	38	46	2,8	ND
Jamison et al., Arch Surg [54]	1997	280	27	32,4	ND	ND
Lorenz et al., Anticancer Res [55]	1997	110	30	ND	ND	5,5
Ohlsson et al., World J Surg [8]	1998	111	25	ND	3,6	14
Schlag et al., Arch Surg [56]	1999	280	49	29	ND	ND
Fong et al., Arch Surg [57]	1999	895(R0-resekt.)	37	45	ND	ND
Scheele et al., Chirurg [43]	2001	516	38	43,5	5,8	8,3

*: Sammelstudien ; ND: Nicht dokumentiert

Hepatozelluläres Karzinom

Die zunehmend bessere medizinisch-technische Situation sowie die zunehmenden Erfahrungen haben auch beim HCC zu immer besseren Resektionsergebnissen geführt. Insgesamt ist die Situation beim HCC auf Grund der häufig vorhandenen Leberzirrhose und der dadurch bedingten reduzierten Leberfunktion komplizierter. Ein aggressives chirurgisches Vorgehen ist so häufig deutlich limitiert.

Als potentiell kurative operative Therapieoptionen gelten die Leberteileresektion, die Hemihepatektomie und die Lebertransplantation. Auf letztere soll hier nicht näher eingegangen werden.

Von Patienten mit tumorbezogenen Symptomen sind nur etwa 35% resektabel. Die Prognose beträgt bei symptomatischen Patienten ohne Therapie nur 2-4 Monate bei asymptomatischem HCC etwa 24 Monate [58].

Wichtige Faktoren für Indikationsstellung zur operativen Resektion und auch für die Prognose sind neben dem allgemeinen Patientenbefinden und der hepatischen Situation insbesondere Größe, Anzahl und Lokalisation der hepatischen Läsionen. Prognostisch günstige Faktoren sind wie bei den Lebermetastasen ein möglicher Sicherheitssaum von mindestens 1 cm, Tumorgröße kleiner 3 cm bei maximal 2 Tumoren, Kapselbildung sowie fehlende intra- extrahepatische Metastasierung und Gefäßeinbruch. Die Prognose wird ungünstig beeinflusst durch das Vorhandensein einer Leberzirrhose, Tumorgröße über 3 cm, bilobuläres oder diffuses Wachstum, extrahepatische Metastasierung [59].

Die Risiken der operativen Therapie des HCC sind deutlich vom Vorhandensein einer Leberzirrhose abhängig. Pleuraergüsse, Aszites, Galleleck Biliom und Blutung sind bei Zirrhotikern mit etwa 30% deutlich häufiger als bei Nichtzirrhotikern zu verzeichnen.

Desweiteren besteht besonders bei vorhandener Zirrhose postoperativ die Gefahr der verminderten Restleberfunktion oder der fehlenden Regeneration der Leber mit möglicher Leberinsuffizienz. Die postoperative Mortalität bei vorhandener Leberzirrhose ist mit ca. 10-20% recht hoch und etwa 10-mal so hoch wie ohne Zirrhose [60]. Insgesamt werden jedoch die Resektionen heutzutage mit einer perioperativen Letalitätsrate von unter 5% durchgeführt [61].

Auch beim HCC sind die Langzeitergebnisse abhängig von der Möglichkeit einer R0-Resektion, Ozawa beschreibt bei seinem Patientengut eine 3-Jahresüberlebensrate (JÜR) von 74% bei einem Sicherheitssaum von >1 cm und nur 21% bei <1 cm. Bei palliativer oder R1-bzw. R2-Resektion überlebte kein Patient länger als 3 Jahre. Kann das dem Tumor benachbarte Segment mitreseziert werden, können 3-JÜR von 100% erreicht werden [62].

Der zweite prognostisch wichtige Faktor ist die Tumorgroße. In asiatischen Ländern werden bei HCC-Herden unter 5 cm Durchmesser 5-JÜR von 60% angegeben [63]. Tang et al. berichten von ansteigenden 5-JÜR von 4,8% (1958-1970) über 12,2% (1971-1983) auf 50,5% (1984-1996) mit gleichzeitiger Zunahme des Anteils an kleinen HCC Herden von 1,7%, 9,8% auf aktuell 32,3% [64]. Die Zunahme an Resektionen von kleinen HCC liegt in den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten begründet, wie Ultraschall, biphasische CT oder Alfafetoprotein-Serum-Kontrollen.

In deutschen Zentren schwankt die 5-JÜR nach Resektionen eines HCC je nach Vorliegen einer Zirrhose zwischen 22 und 40% [59, 65].

Insgesamt liegen die 1- und 5-JÜR bei um 75 und 14-40% abhängig vom Stadium und von der Art des HCC (siehe Tabelle 9). Am niedrigsten liegen die ÜLR beim cholangiozellulären Karzinom (5-JÜR um 14%), am günstigsten ist das fibrolamelläre Karzinom zu bewerten (5-JÜR um 40%, 10-JÜR von 24%) [59].

Rezidivgefahr besteht sowohl bei resezierten als auch bei transplantierten Patienten. Gründe sind extrahepatisch versprengte Mikrometastasen als auch eine Zweittumorentstehung in zirrhotischem Lebergewebe. Daher kommt es leider auf lange Sicht auch nach kurativer Resektion im längeren Verlauf bei 75- 100% der Patienten zum Rezidiv. Nach 3 Jahren sind nur noch 15-25% der Patienten rezidivfrei [63].

Tabelle 9 Ergebnisse der Resektion von hepatozellulären Karzinomen

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>Mediane ÜLR [Mon]</i>	<i>Überlebensraten [%]</i>		
				1 J.	3 J.	5 J.
<i>Spontaner Verlauf</i>						
Okuda et al., Cancer [58]	1985	229	1,6	91	13	0
<i>Resektion</i>						
Ringe et al., World J Surg [61]	1991	131	ND	ND	ND	35,8
Sasaki et al., Surgery [66]	1992	142 *1 48 *2	ND	ND	ND	44 68
Castells et al., Hepatology [67]	1993	33	ND	81	44	39
Lai et al., Ann Surg [68] *3	1995	343	ND	68	45	35
Wu et al., Chin J Surg [69]	1996	2.051	ND	ND	ND	36,1
Weimann et al., Internist [59]	1997	46 *1 152 *2	ND	45,5 69,8	22,4 44,2	22,4 35,5
Pichlmayr et al., Oncologist [70]	1997	ND	23,2	76,9	44	44
Tang et al., Ann Chir [71]	1998	514 *4 1.516*5	ND	ND	ND	63,8 36,6
De Carlis et al., Transplant Proc [72]	2001	154	54 (mittlere)	ND	ND	40,8- 42,4
<i>Lebertransplantation</i>						
Mazzaferro et al., N Engl J Med [19]	1996	48	ND	93	74	69
Pichlmayr et al., Oncologist [70]	1997	212	96,5	82	75	49
De Carlis et al., Transplant Proc [72]	2001	121	86,6 (mittlere)	ND	ND	61,3

*1: Pat. mit Leberzirrhose *2: Pat. ohne Leberzirrhose

*3: Ergebnisse der Periode nach 1987

*4: HCC <5cm *5: HCC >5cm; ND: nicht dokumentiert

Zusammenfassend ist für die chirurgische Resektion von Lebertumoren zu bemerken:

- Dies ist die Therapie der Wahl für Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren, bei denen eine komplette Tumorabtragung mit R0-Resektion möglich ist, jedoch kommen nur 25% der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und ca. 35% der HCC-Patienten hierfür in Frage.
- Die primären Ziele der Leberresektion sind : vollständige Tumorresektion, Erhalt möglichst viel funktionstüchtigen Leberparenchyms, möglichst geringer intraoperativer Blutverlust [73].
- Bei Rezidiven sind wiederholte Resektionen prinzipiell möglich.
- Die in der Literatur angegebenen 5-LÜR betragen für das HCC zwischen 14% und 40%, abhängig von Art und Größe des HCC und vom Vorliegen einer Leberzirrhose und vom Child-Pugh-Stadium des Patienten, also von der Leberfunktion.
- Die in der Literatur angegebenen 5-LÜR betragen für die kolorektalen Metastasen zwischen 21 und 33%, nach einer R0-Resektion bis 40%.
- Die perioperative Letalitätsrate liegt heute für Resektionen sowohl des HCC auch der kolorektalen Metastasen unter 5%.

6.2. Lokalablative Verfahren

Mit zunehmender Entwicklung der lokalablativen Verfahren kommen diese zunehmend als Therapie in der kurativen Behandlungssituation in Betracht. Aber auch in der palliativen Situation können diese indiziert sein.

6.2.1. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie

Eine effektive und innovative Behandlung für nicht resektable Lebertumore ist die MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie (LITT). Dieses minimal invasive lokale Ablationsverfahren erreicht eine zuverlässige lokale Tumorkontrollrate von über 95% bei Läsionen mit einem Durchmesser ≤ 5 cm. Hierbei resultiert durch Einbringen der Laserenergie eine thermische Zerstörung des Tumorherdes, wesentlicher Faktor für die sichere und vollständige Tumorzerstörung ist die online Überwachung der

Koagulationsnekrose während der Lasertherapie durch die MR-Thermometrie. Diese ist notwendig, da sonst durch die unterschiedlichen Gewebebeschaffenheiten eine Vorhersage der Nekroseausdehnung und -geometrie nicht getroffen werden kann. Hierdurch kann in den meisten Fällen, wie auch bei der chirurgischen Resektion gefordert, der notwendige Sicherheitssaum von 1 cm um den Tumor erreicht werden, auch bei der LITT Voraussetzung für die komplette Ablation.

Indikationen für eine LITT sind nicht mehr als 5 Lebertumoren mit einer Größe ≤ 5 cm, kein Nachweis extrahepatischer Tumormanifestationen, intakte Blutgerinnung und fehlende Kontraindikationen gegen kernspintomographische Untersuchungen.

Eine aktuelle Veröffentlichung zeigt eine mittlere Überlebenszeit von 47,7 Monaten bei 606 Patienten, hiervon unter anderem 368 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und 26 Patienten mit HCC [74]. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen wird mit 41,8 Monaten angegeben, die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 30%, also durchaus vergleichbar der chirurgischen Therapie [75].

Problempunkte dieser Therapie sind einerseits diejenigen Fälle, in denen die MR-Thermometrie sowie auch die MRT-Verlaufskontrollen durch MRT-Kontraindikationen nicht möglich sind. Desweiteren sind Tumorlokalisationen in der Nähe von Gefäßen und Gallenwegen riskanter, da eine Zerstörung dieser Strukturen schwerwiegende Folgen haben kann.

Insgesamt handelt es sich bei der LITT um ein sicheres minimal-invasives Therapieverfahren, welches bei entsprechender Indikationsstellung Ergebnisse vergleichbar denen der chirurgischen Resektion erbringen kann.

6.2.2. Radiofrequenzablationstherapie

Die Radiofrequenztherapie (RF) stellt ein weiteres lokal ablatives Verfahren zur hitzeinduzierten Gewebekoagulation dar. Primär wurde es zur Ablation von intrazerebralen Tumoren verwendet. Aber auch zur Behandlung von Lebertumoren setzt sich diese Option zunehmend durch. Auch hierbei wird eine hitzebedingte Koagulationsnekrose erzeugt.

In den ersten klinischen Studien behandelten Rossi et al. 50 Patienten mit HCC und Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren mit konventioneller mono- und

bipolarer RF-Therapie, die mittlere Überlebensrate in dieser Studie war 44 Monate [76]. Auch andere Studien zeigten gute Ergebnisse bei Tumoren unter 3 cm Durchmesser, insbesondere unter Anwendung von gekühlten Systemen, mit denen sich größere Nekrosen erreichen lassen. Solbiati et al. beschrieb 1997 in einer Studie mit 29 Patienten mit Lebermetastasen eine Tumorablationsrate von 91% und Überlebensraten nach 18 Monaten von 86%. Durch die Anwendung gekühlter Elektroden konnte die Größe der Koagulationsnekrose erhöht werden [77]. Lencioni berichtet von einer Tumorkontrollrate von 77% bei 29 Patienten [78]. In einer Studie zur Behandlung von Patienten mit kleinen HCC-Herden beschreibt Livraghi 1999 bei 42 Patienten eine komplette Nekrose in 90% der behandelten Herde [79].

Eine jüngere Veröffentlichung von Gillams und Lees von 2000 berichtet nun auch von Überlebensraten und rezidivfreiem Überleben. 69 Patienten mit nicht-resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen wurden mit RF therapiert, die 1-, 2-, 3- und 4- JÜR lagen bei respektive 90%, 60%, 34% und 22% [80].

Ähnlich wie bei der LITT ist auch bei der RF-Therapie eine Therapiekontrolle essentiell. Da während des Betriebes der RF-Sonden aus Gründen der Interferenz keine MRT-Messungen möglich sind, ist ein lückenloses Monitoring zur Zeit nicht möglich. Besondere Vorsicht ist wiederum bei pfortader- und gallenwegsnah gelegenen Tumoren gebeten.

Für die lokalablativen Verfahren LITT und RF läßt sich zusammenfassen:

- minimal-invasive Verfahren mit guten Ergebnissen bei folgenden Indikationen:
≤5 Lebertumoren mit einer Größe ≤ 5cm, kein Nachweis extrahepatischer Tumormanifestationen, intakte Blutgerinnung und fehlende Kontraindikationen gegen kernspintomographische Untersuchungen.
- mittlere Überlebenszeit bei der LITT: 47,7 Monate (Lebertumore insgesamt), 3-JÜR bei der RF um 34%.
- die lokale Tumorkontrollrate der RF wird mit zwischen 77% und 90% beschrieben, die der LITT mit um 98%.
- wichtig ist sicheres Therapiemonitoring, am günstigsten durch MR-Thermometrie zu realisieren.

6.3. Systemische Chemotherapie

Hier soll im folgenden nur auf die palliative systemische Chemotherapie bei bereits stattgefundenener Metastasierung eingegangen werden, nicht auf die adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie zur Senkung der Rezidivrate, bzw. zum Downstaging des Primärtumors. Für die adjuvante Chemotherapie nach Leberteilektomie konnten Hughes et al. 1991 eine signifikante Lebensverlängerung gegenüber den Patienten, die nur reseziert wurden aufzeigen [81].

Die Standardtherapie beim kolorektalen Karzinom ist seit den 60er Jahren 5-Fluorouracil (5-FU) zusammen mit zunächst Levamisol dann Folinsäure (5-FU/FA). Die protrahierte Gabe erwies sich gegenüber einer Bolusapplikation als wirksamer und besser verträglich, in der palliativen Situation liegen die Ansprechraten um 15- 20%, die Überlebenszeiten um 12 Monate [82]. Neuere Chemotherapeutika, wie Irinotecan und Oxaliplatin, haben in jüngeren Studien zum Teil in Kombinationstherapien oder als Second-line Therapeutika bessere Remissionsraten bis in einzelnen Studien 45% gezeigt [83].

Die Ansprechrate kolorektaler Lebermetastasen auf systemische Chemotherapien variiert stark, liegt aber insgesamt trotz neuer Chemotherapeutika und Applikationsschemata meist deutlich unter 30% [84]. Die Beurteilbarkeit der Studienergebnisse ist z.T. durch sehr inhomogenes Patientengut erschwert. Die Ansprechraten von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen im Rahmen von Studien sind in Tabelle 10 aufgeführt und liegen hauptsächlich um 20% bis 35%.

Mögliche Gründe für eine Ineffektivität der systemischen Chemotherapie können sein: Tumor nicht sensibel für Chemotherapeutikum, den Tumor erreicht keine genügend hohe Dosis, Deaktivierung des Zytostatikums in vivo, Entwicklung einer Resistenz des Tumors und insbesondere die dosislimitierende systemische Toxizität.

Die hauptsächlichsten akuten dosislimitierenden Toxizitäten, welche zu Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder auch –abbruch führen, sind Durchfälle, Mukositis und Neutropenie. Das Auftreten von schweren und lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen (Grad 3 und 4 nach WHO-Klassifikation) ist recht häufig. Bei Therapie mit 5-FU tritt 3-4-gradige (schwere lebensbedrohliche Wirkungen) Neutropenie in

etwa 20%, Stomatitis in etwa 11% auf. Das für diese Therapie relativ typische Hand-Fuß-Syndrom ist in etwa 24% der Fälle beschrieben [85]. Die Angaben variieren jedoch je nach Therapieschema. Grad 3-4 Durchfälle werden nach CPT-11 (Irinotecan®) in 23,1%-36,4%, Neutropenie in 24,8%- 30,8% [86, 87] beschrieben, nach 5-FU/LV und Oxaliplatin traten 41,1% Diarrhöen, 37,8% Übelkeit und Erbrechen und 13,4% Neutropenien Grad 3-4 auf [83]. Die Haupt-Toxizitäten von CPT-11 sind Diarrhöen und Neutropenie. Nach Therapie mit Oxaliplatin beträgt das Risiko einer Grad 4 Neurotoxizität 10% nach 6 Zyklen und 50% nach 9 Zyklen [88]. Auch Todesfälle durch Sepsis, toxische gastrointestinale Symptome, Nierenversagen oder Thrombozytopenie werden beschrieben [83, 85-87].

Für primäre hepatische Malignome ist die systemische Chemotherapie kein Standardverfahren, da diese in der Regel chemotherapieresistent sind. Eine randomisierte Studie der italienischen CLIP Group konnte keinen lebensverlängernden Effekt einer oralen systemischen Tamoxifen-Therapie bei Patienten mit HCC nachweisen [89]. Andere Studien zeigen zwar z.T. Ansprechraten von bis zu 19% und diskret verbesserte Überlebensraten, aber trotzdem muß die systemische Chemotherapie als nicht effektiv in der Behandlung des HCC angesehen werden. Meist verwendete Zytostatika waren Doxorubicin und 5-FU, z.T. in Kombination mit anderen Stoffen [28].

Tabelle 10 Systemische Chemotherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom, gesonderte Auswertung der Patienten mit Lebermetastasen (modifiziert nach. Kemeny 1999 J Hepatobiliary Pancr Surg)

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>Chemotherapie</i>	<i>Ansprech- rate gesamt [%]</i>	<i>Pat. m. Leber- metast.</i>	<i>Ansprech- rate Leber- metast. [%]</i>
Baker et al., Cancer [90]	1976	42	5-FU	10	11	0
Grage et al., Surgery [91]	1979	31	5-FU	23	31	23
Baker et al., Cancer [90]	1976	152	MeCCNU+5-FU	32	41	31
Buroker et al., Cancer [92]	1978	133	MeCCNU+5-FU	16	93	18
Kemeny et al., Cancer [93]	1979	69	MeCCNU+5-FU	11	41	11
Kemeny et al., Cancer [93]	1979	75	MOF-Strep	32	60	37
Wadler et al., J Clin Oncol [94]	1989	17	5-FU + Interferon	76	13	76
Kemeny et al., Cancer [95]	1990	35	5-FU + Interferon	26	24	29
De Gramont et al., Eur J Cancer [96]	1997	46	5-FU+Leukovorin+ Oxaliplatin	46	39	44
Petrelli et al., J Clin Oncol [97]	1989	115	5-FU+low dose- Leukovorin	19	39	---
Rougier et al., J Clin Oncol [98]	1997	213	CPT-11	18	142	33,8
Conti et al., J Clin Oncol [99]	1996	41	CPT-11	33	35	28
Rotheberg et al., J Clin Oncol [100]	1996	43	CPT-11	23	32	25
Pitot et al., J Clin Oncol [87]	1997	121	CPT-11	13,3	41	34

5-FU: 5-Fluorouracil; MeCCNU: Methyl-CCNU; MOF-Strep: MeCCNU+5-FU+Vincristin+ Streptozotocin; CPT-11: Irinotecan

6.4. Lokoregionale (Chemo)- Therapie

Die regionale Zytostatikaapplikation ist kein neues Konzept. Lebertumore, sowie sekundäre als besonders auch primäre, werden zu über 80 % arteriell durch Äste der Art. hepatica versorgt, dies bildet die Grundlage für die transarterielle Chemoembolisation (TACE, s. 7.2.1.) und die regionale arterielle Chemoperfusion (s. 7.2.2.).

Der pharmakodynamische Vorteil liegt in der hochkonzentrierten ersten Passage des Chemotherapeutikums im Tumorgewebe während der intraarteriellen Infusion. In der folgenden systemischen Zirkulation liegt dann durch Extraktion und Metabolisation in der Leber eine geringere Konzentration vor. Hieraus ergibt sich sowohl eine niedrigere systemische Toxizität, als auch eine geringere systemische Wirksamkeit, mit der Folge, daß ein Tumorprogreß in anderen Organen auftreten kann.

Diese Verfahren werden lediglich in der Palliativsituation angewendet.

6.4.1. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Neben der lokalen Applikation führt bei der TACE zusätzlich die längere Verweildauer des zytotoxischen Agens und die Dearterialisierung und somit Hypoxie durch Gefäßokklusion zur Tumornekrose. Dies ist besonders bei hyperperfundierten Tumoren wie HCC oder Metastasen neuroendokriner Tumoren von Bedeutung. Hierbei wird über einen transarteriellen Zugang meist über die Art. femoralis eine möglichst selektive Sondierung des/der den Tumor versorgenden arteriellen Gefäße vorgenommen; über diese wird dann das Zytostatikum (Mitomycin C, Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin oder 5-FU), das Embolisatmaterial (Kollagen-, Stärke- oder Gelatinepartikel) und z.T. Lipiodol verabreicht. Hierdurch werden im Lebergewebe 10-100fach höhere Dosen als nach systemischer Gabe erreicht.

Die Effektivität dieser Methode hängt stark von der Tumervaskularisierung und der Lipiodolretention ab. Lipiodol ist besonders bei hepatozellulärem Karzinom vorteilhaft, da dieses lipidlösliche Substanzen speichert und hiermit vermischte Zytostatika verstärkt aufnimmt und einlagert.

Daten zur arteriellen Chemoembolisation liegen hauptsächlich zur Therapie des HCC vor. Einige Phase II Studien berichten von guten Ansprechraten beim HCC zwischen 30-60%. Eine italienische 1994 und eine französische 1995 in Cancer veröffentlichte Studie konnten jeweils in Untergruppen signifikant verbessertes Überleben der Embolisations- gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigen, diese Studien waren jedoch nicht randomisiert [101, 102]. Eine Übersicht der Studienergebnisse findet sich in Tabelle 11 und Tabelle 12. Für Patienten mit Rezidiven nach Leberresektion bei kleinen HCC Herden zeigte Takayasu 1989 einen Überlebensvorteil in einer prospektiven Studie. Die 1-Jahresüberlebensrate der Patienten, welche eine TACE

erhielten lag mit 70,3% deutlich über der ohne Embolisation (37,1%) [7]. Jüngere Ergebnisse einer weiteren prospektiven randomisierten französischen Studie konnten lediglich eine Tendenz zu längerem Überleben, jedoch keine signifikant besseren Raten zeigen [103].

Die wenigen Daten zur TACE bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Tumoren zeigen mittlere Überlebenszeiten von 7-13,7 Monaten. Diese Werte liegen unter den Werten nach Resektion, aber über den Werten des Spontanverlaufes [104].

Therapiekomplicationen und hepatobiliäre Toxizität beschränken die Anwendbarkeit dieses Verfahrens, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose und verminderter Leberfunktion [28, 105].

Tabelle 11 Chemoembolisation im Vergleich zu lediglich symptomatischer Therapie bei Patienten mit nicht-resektablem hepatozellulären Karzinom

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>Therapie</i>	<i>Überlebensraten [%]</i>				
				1 J.	2 J.	3 J.	4 J.	5 J.
Takayasu et al., Cancer [7]	1989	32 23	TACE symptomatisch	70,3 37,1	ND	45,0 0	ND	14,9 0
Pelletier et al., J Hepatol [106]	1990	21 21	TACE symptomatisch	24 31	ND	ND	ND	ND
Bronowicki et al. Cancer [102]	1994	127 127	TACE symptomatisch	64 18	38 6	27 5	27 0	ND
Stefanini et al., Cancer [101]	1995	69 31 64	TACE TACE+Gelfoam symptomatisch	88 68 23	67 13 6	53 13 6	30 0 0	ND
Groupe d'Étude et de Traitement de HCC, NEJM [103]	1995	50 46	TACE symptomatisch	62 44	38 26	ND	ND	ND

NEJM: New England Journal of Medicine; ND: nicht dokumentiert

Tabelle 12 Weitere jüngere Studienergebnisse nach Chemoembolisation von HCC

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>HCC [cm]</i>	<i>Überlebensraten [%]</i>	
				3 J.	5 J.
Uchida et al., Jpn J Cancer Chemother [107]	1996	130	£3 >3	ND	26 57
Colella et al., Transpl Int [108]	1998	171	ND	32	22

6.4.2. Hepatische arterielle Chemoperfusion (HAI)

Das intraarterielle Konzept ist ähnlich dem der TACE. Hier erfolgt eine intraarterielle Chemoinfusion über Pumpen- oder art. Portsysteme in das den Tumor versorgende Areal. Verwendete Chemotherapeutika sind hauptsächlich Floxuridine (FUdR), welches einer hohen hepatischen Extraktion unterliegt, aber auch Fluorouracil (5-FU), Doxorubicin, Mitomycin C und Cisplatin. Neben Komplikationen durch den Katheter ist als dosis-limitierende Toxizität die hepatische Toxizität mit in 25% erhöhten Bilirubinwerten zu nennen, als schwerwiegende Komplikation kann in bis zu 15% der Fälle eine sklerosierende Cholangitis auftreten. Ein weiteres Problem stellt die Ulkuskrankheit dar, systemische Nebenwirkungen sind eher selten [109].

Zur hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HAI) liegen hauptsächlich Daten zur Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome vor. Studien konnten erhöhte Remissionsraten klar belegen, in einer Meta-analyse konnte Harmantas 1996 in Cancer signifikant verbesserte 1- und 2- Jahresüberlebensraten der arteriellen gegenüber der systemischen Chemotherapie zeigen [110]. Mehrere randomisierte Studien zum Vergleich der HAI mit der systemischen Chemotherapie ergaben eine deutlich höhere Response-Rate und die Zeit zur hepatischen Progression war signifikant länger, siehe hierzu Tabelle 13. Jedoch ließen sich in den meisten Untersuchungen noch keine signifikanten Veränderungen der Überlebensraten gegenüber der systemischen Chemotherapie nachweisen [111]. Auch ein Update zur arteriellen Chemotherapie bei Lebertumoren veröffentlicht 1997 in *Oncology* kann im wesentlichen keine Verbesserung im Patientenüberleben gegenüber der systemischen Chemotherapie nachweisen. Die Lebensqualität jedoch scheint bei der lokalen versus der systemischen Gabe zu profitieren [112].

Einige Phase II Studien zeigen jedoch auch beim relativ chemotherapieresistenten HCC erhöhte Remissionsraten gegenüber systemischen Therapiestudien (40-50% gegenüber 0-20%, [113, 114]).

Die intra-arterielle Chemotherapie bedarf weiterer klinischer Evaluierung und sollte nur innerhalb von Studien durchgeführt werden.

Tabelle 13: Ergebnisse randomisierter Studien, die eine hepatische arterielle Chemotherapie mit einer systemischen Chemotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome vergleichen (nach Kubicka, 1998, Daten nach Kemeny, 1995)

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>Ansprechrate [%]</i>			<i>Überleben [Monate]</i>		
			HAI	IVC	P	HAI	IVC	P
Mem.Sloan-Kettering, [115]	1987	162	52	20	0,001	18	12	ND
NCOG, [116]	1989	143	42	10	0,001	16,6	16	ND
NCI, [117]	1987	64	62	17	0,003	20	11	ND
Mayo Clinic, [118]	1990	69	48	21	0,02	12,6	10,5	ND
City of hope, [119]	1990	41	56	0	ND	ND	ND	ND
France [120]	1992	163	49	14	ND	15	11	0,02
England, [121]	1994	100	50	0	0,001	13	6,3	0,03

NCOG: Northern California Oncology Group; NCI: National Cancer Institute

HAI: hepatische arterielle Chemotherapie; IVC: intravenöse Chemotherapie; P: P-Wert

Zusammenfassend ist für die lokoregionäre Chemotherapie zu bemerken:

- Indikation nur für Tumore ohne extrahepatische Manifestation
- Behandlung der Leberherde mit deutlich höheren Zytostatika-Dosen mit gleicher/niedrigerer systemischer Konzentration möglich
- Höhere Remissionsraten bei HAI als bei systemischer Chemotherapie nachgewiesen
- Signifikante Verlängerung des Überlebens noch nicht reproduzierbar nachzuweisen
- Vielversprechende Ergebnisse für das HCC mit der TACE, hierzu wenig Daten zur Therapie sekundärer Lebermalignome
- Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen scheinen von intraarterieller Chemoperfusion zu profitieren
- TACE sowie HAI sollten nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.
- Beide Verfahren stellen palliative Behandlungsverfahren dar.

6.4.3. Perkutane Ethanol Injektion (PEI)

Für kleine Leberzellkarzinome stellt die Ultraschall- oder CT-gestützte perkutane Ethanol Injektion (PEI) inzwischen eine anerkannte Behandlungsmodalität dar. Hierbei werden kleinere Mengen hochprozentigen Ethanols (mind. 95%) in Lokalanästhesie und meist unter sonographischer Kontrolle direkt in die Tumore injiziert. Der Alkohol wirkt als nicht-spezifisches Agens durch intrazelluläre Dehydratation, Zerstörung der Zellmembran und Proteindenaturierung zelltoxisch [122]. Durch die recht weiche Konsistenz der HCC, welche sich häufig in zirrhotisch umgebauter fester Leber befinden und oft von einer fibrösen Kapsel umgeben sind, kann der Alkohol gut im weichen Tumorgewebe diffundieren, und es läßt sich meist eine selektive gleichmäßige Ethanolinstillation der Tumore erreichen.

In mehreren Studien konnten gute Ansprechraten und eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden, siehe zu diesen Daten Tabelle 14. Livraghi et al. erreichten in einer italienischen Studie von 1992 mit 207 Patienten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 89%, 74% bzw. 68% für HCC-Herde unter 5cm Durchmesser [123]. Die Ergebnisse von lokaler Ethanolinstillation bei HCC Herden unter 3 cm sind

denen nach chirurgischer Resektion vergleichbar und 90% dieser Herde können durch PEI komplett inaktiviert werden [67]. Herde mit einer Größe über 5 cm können jedoch meist nicht vollständig zerstört werden [124].

Jüngere vergleichende Studien zwischen Therapie kleiner HCC-Herde mittels PEI und Radiofrequenzablation (RF) erbrachten jedoch einhellig bessere Langzeitverläufe nach RF. Livraghi führte in einer Studie zur Behandlung von kleinen HCCs bei 42 Patienten eine RF-Ablation und bei 44 Patienten eine PEI durch. Es zeigte sich bei 90% der RF-Patienten und nur bei 80% der PEI-Patienten eine komplette Nekrose bei einer geringeren Zahl an notwendigen Sitzungen [79].

Die Ergebnisse der PEI bei Lebermetastasen sind dagegen deutlich schlechter. Die meisten sekundären Lebermalignome sind deutlich fester in der Konsistenz und sind in der Regel nicht von einer Kapsel umgeben. Gewebeentnahmen 1 bis 2 Monate nach PEI von kolorektalen Lebermetastasen haben in einer Studie von Amin in allen Fällen neben Nekrose auch vitales Tumorgewebe nachgewiesen [125].

Zusammenfassend ist für die perkutane Ethanolinjektion zu bemerken:

- Gute Ergebnisse für nicht-resektable HCC unter 5 cm Durchmesser und nicht mehr als 3 Herde, mit vergleichbaren ÜLR zur chirurgischen Resektion, obgleich prospektive randomisierte Studien noch ausstehen.
- PEI ist relativ ineffektiv in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen.
- Einfaches, sicheres und kostengünstiges gering invasives Verfahren mit der Möglichkeit der Wiederholbarkeit bei neuauftretenden HCC Herden.
- Im Vergleich erbrachten Studien aber bessere Nekroseinduktionen durch RF, so daß RF, falls verfügbar, der Vorzug gegeben werden sollte.

Tabelle 14 Ergebnisse der PEI bei Patienten mit HCC Herden unter 5 cm Größe

<i>Studie</i>	<i>Jahr</i>	<i>n</i>	<i>Überlebensraten [%]</i>				
			1 J.	2 J.	3 J.	4 J.	5 J.
Shiina et al., AJR [126]	1990	77	82,0	67	53		
Livraghi et al. Cancer [123]	1992	207	90,0 a 90,0 b	80,0 a 67,0 b	63,0 a 31,0 b		
Livraghi et al., Radiology [127]	1995	746			79,0 c		47,0 c
Livraghi et al., [128]	1998	108	72	65	57	44	
Vergleichbare Gruppe ohne Therapie							
Okuda et al., Cancer [58]	1985	850	90,7	50,0	12,8		

a: Pat. mit 1 HCC Herd, b: Pat. mit mehr als 1 Herd,

c: Pat. der Gruppe Child A

6.5. Keine bzw. symptomatische Therapie

Zum Vergleich zeigte eine große deutsche Studie von Stangl et al. eine mittlere Überlebensrate für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ohne Behandlung von 7,5 Monaten, nach 1 Jahr lebten noch 31,3% der 484 Patienten, nach 2 Jahren noch 7,9%, nach 3 Jahren 2,6%, nach 4-5 Jahren 0,9%. Signifikanten Einfluß auf das Überleben hatten Faktoren wie Tumorgröße, Anzahl der hepatischen Läsionen, der Karnofskystatus, das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und das histologische Tumorgrading [1].

Ein anderer Autor berichtet etwas bessere Daten, allerdings von einer deutlich kleineren Gruppe. Palmer et al. betrachteten 30 Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen, welche eine weitere Behandlung ablehnten. Bei der Mehrzahl der Patienten (80%) waren unter 25% des Lebergewebes betroffen. Die mittlere Überlebenszeit waren 16 Monate, das mediane Überleben lag bei 12 Monaten [129].

Bezüglich nichttherapierter HCCs ergab die Untersuchung von Okuda et al. von 1985 eine 3-Jahresüberlebensrate von 12,8% [58].

6.6. Ergebnisse dieser Untersuchung

Auf Grund der mit insgesamt 17 Patienten kleinen Patientenzahl, hiervon 9 Patienten mit nicht-resektablem HCC und 8 Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen kolorektaler Tumore, und des inhomogenen Patientenguts, soll an dieser Stelle nur eine Einschätzung einer möglichen Bedeutsamkeit in der interdisziplinären Behandlung von Lebertumoren gewagt werden. Ein Vergleich der Überlebensraten ist zum jetzigen Zeitpunkt von eingeschränkter Aussagefähigkeit.

Unsere Daten zeigen, daß die repetitiven Behandlungen zur Induktion größerer Nekroseareale, nachgewiesen in der kontrastverstärkten CT, führen. Diese Nekrosezonen sind in den meisten Fällen deutlich größer als der Ausgangstumor. Jedoch war, wie die Langzeitkontrollen zeigten, eine komplette Tumorabtragung ohne örtliches Rezidiv nur bei 25% der HCC-Patienten und immerhin bei 41,6% der einzelnen HCC-Herde erfolgreich. Die Ansprechraten (CR+PR) lagen beim HCC mit 75% recht hoch, bei den kolorektalen Lebermetastasen lag das Ansprechen bei 28,6%, Komplett Remissionen konnten nicht erzielt werden.

Die Ansprechrate bei den kolorektalen Karzinomen läßt sich aber durchaus mit denen der meisten systemischen Chemotherapien vergleichen, welche im wesentlichen zwischen 20-35% liegen (siehe hierzu bitte Tabelle 10). Ein wesentlicher Vorteil der höheren lokalen Konzentration zeichnet sich allerdings in unserer Studie nicht ab, hier sollten aber weiterführende Studien abgewartet werden.

Kritisch anzumerken ist aber, daß die niedrige systemische Dosis neben den deutlichen Vorteilen auch einen wesentlichen Nachteil hat. Dieser besteht in der fehlenden Behandlung bzw. Vorbeugung von sowohl Fern- als auch weiteren neuauftretenden Lebermetastasen. Dies ist ein besonderes Problem, da die potentielle Patientenzielgruppe für die lokale Gelapplikation sich in einem fortgeschrittenem Tumorstadium befindet. Möglicherweise kann eine kombinierte Anwendung einer, eventuell geringer dosierten, systemischen sowie zusätzlichen lokalen Verabreichung eine bessere Ansprechrate bei geringerem Aufkommen weiterer Filialisierung ermöglichen.

Vielversprechender sind die Ergebnisse bei den hepatozellulären Karzinomen. Die Ansprechraten liegen mit 75% allgemeinem Ansprechen, hiervon 25% komplettes und 50% partielles Ansprechen, sogar über den Ansprechraten nach TACE oder HAI (zwischen 30% und 60% Ansprechrate für TACE bzw. 40-50% nach HAI, siehe 6.4.1 und 6.4.2). Diese Werte können auf Grund der kleinen Patientenpopulation natürlich nur als Tendenz gewertet werden.

Die Ansprechraten nach einer perkutanen Ethanol Injektion jedoch sind insbesondere beim HCC kleiner 3 cm deutlich besser und erreichen mit bis zu 80% kompletter Abtragung beinahe die Ergebnisse nach chirurgischer Resektion.

Bei Betrachtung des Patientenüberlebens zeichnet sich sich im Vergleich zu den Patienten ohne Therapie ein geringer Vorteil der mit dem IntraDose® Gel behandelten Gruppen ab. Die Gruppe der kolorektalen Metastasen zeigt mit durchschnittlichen 14,6 Monaten immerhin einen deutlichen Vorteil gegenüber dem Ergebnis von Stangl et al. mit 7,5 Monaten. Die Überlebensrate bei den HCC-Patienten allerdings ist mit einer 3-JÜR von 11,1% vergleichbar mit der von Okuda mit 12,8% angegebenen (siehe 6.5).

Neuere Studien berichten jedoch bei lediglich symptomatischer Therapie von 1- und 3-JÜR von 20% bzw. 5-10% respektive (siehe **Tabelle 1**).

Die von Köster et al. angegebenen durchschnittlichen 12 Monate Überleben nach palliativer systemischer Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen werden mit 14,5 Monaten eher überschritten [82].

Trotz des recht guten örtlichen Ansprechens unserer Therapie beim HCC sind die Überlebenszeiten im Vergleich zu anderen Therapien eher schlechter. Die aktuelleren Untersuchungen der arteriellen Chemoembolisationen etwa weisen 1-JÜR von 62-88% und 3-JÜR von 27-53% nach. Unsere Ergebnisse liegen im Vergleich bei 33% und 22% respektive etwas niedriger.

Wie bereits erwähnt ist der Aussagewert der Überlebenszeiten durch die kleine Patientenzahl reduziert. Insgesamt aber zeichnet sich ein geringer Vorteil der mit dem IntraDose® Gel behandelten Patienten gegenüber nicht oder nur symptomatisch behandelten Patienten ab. Hierbei ist der Vorteil bei den Patienten mit kolorektalen Metastasen klarer abzugrenzen.

Im Vergleich beider Studiengruppen zeichnet sich eine deutlich bessere Ansprechrate in der Gruppe der behandelten HCC-Herde im Vergleich zu den kolorektalen Metastasen ab. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten unterschiedliche Morphologie und Wachstumsverhalten sein, HCC-Knoten sind häufiger umkapselt, das Tumorgewebe ist oft weich, und sie zeigen eine geringere Tendenz zur peritumoralen Metastasierung. Möglicherweise liegt hierdurch eine homogenere Verteilung des Zytostatikums im Tumorgewebe beim HCC vor.

Ein weiterer wesentlicher Grund könnte der palliative Charakter insbesondere der Patientengruppe mit kolorektalen Lebermetastasen sein. Dieser ist bereits durch Studiendesign und Einschlusskriterien (nicht-resektabel, zwar auf die Leber begrenzt, hier aber fortgeschrittene Tumorerkrankung, Patienten unter Standardtherapie meist progredient) gegeben, bestätigt durch die große Anzahl neu aufgetretener intrahepatischer Metastasen. Es ist davon auszugehen daß bereits initial ein deutlicher Anteil intrahepatischen Mikrometastasen sowie peritumoraler Metastasierung vorlag.

Die Daten lassen darauf schließen, daß eher Patienten mit HCC von einer Therapie mit dem IntraDose® Gel profitieren. Dieses Ergebnis läßt sich mit dem deutlich besseren

Ansprechen der perkutanen Ethanol Injektionen (PEI) beim HCC als bei sekundären Lebertumoren vergleichen. Wie bereits unter 6.4.3. erläutert, können beim kleinen HCC deutlich therapeutische Ergebnisse erzielt werden, während die Wirkung auf Lebermetastasen eher fraglich bleibt. Der Grund ist vermutlich für beide Verfahren ähnlich, wie bereits angeführt, in der unterschiedlichen architektonischen Struktur der Tumoren zu suchen.

Mögliche Einsatzbereiche für das IntraDose®-Gel

Das mögliche Indikationsspektrum liegt im Bereich der palliativen Therapiesituation, zusammen mit anderen chemischen lokale Verfahren.

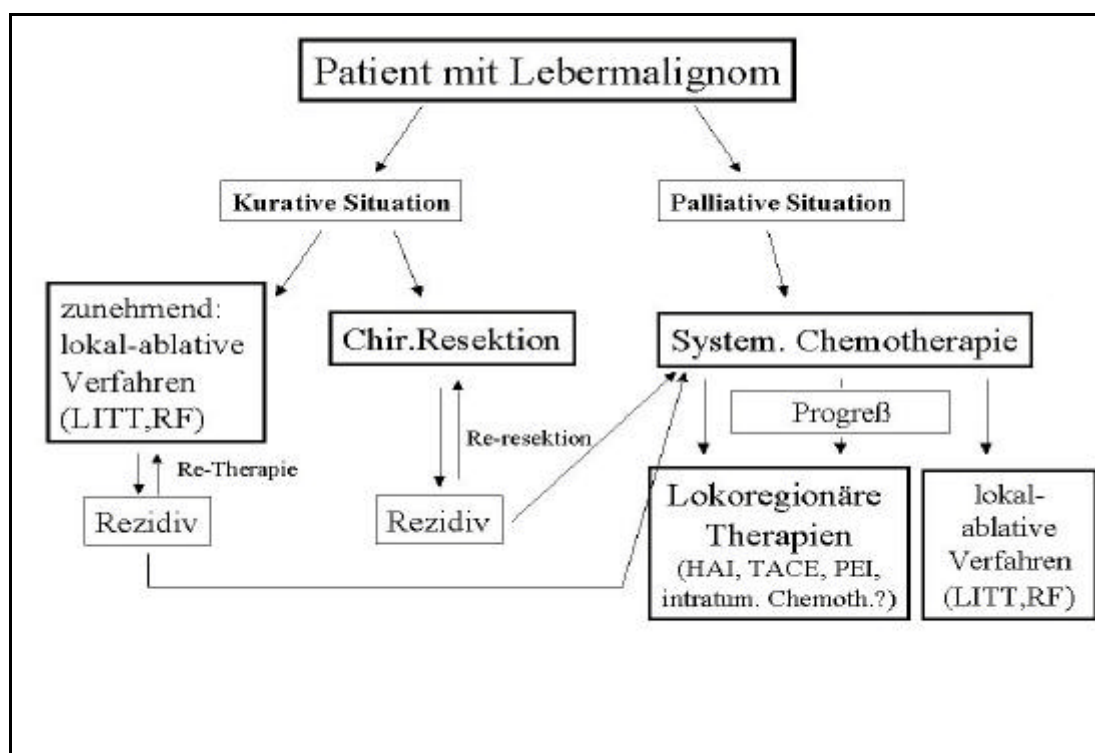
Insbesondere da in der onkologischen Therapie heutzutage Einigkeit darin besteht, daß der Faktor „Lebensqualität“ in der Erwägung der Therapieoptionen jeweils an erster Stelle bedacht werden muß, nehmen lokale Verfahren eine zunehmend bedeutendere Rolle ein. Unser Verfahren wurde von allen Patienten gut toleriert und kann auch auf ambulanter Basis durchgeführt werden. Die CT-gestützten Injektionen unter CT-Fluoroskopie waren einfach, schnell und sicher durchführbar. Die zu erwartenden Nebenwirkungen sind bei geeigneter Indikationsstellung (Child-Pugh-Stadium!) als gering einzustufen. Daher sollte der Gedanke an potentielle Einsatzmöglichkeiten des IntraDose®-Gels auch bei sekundären Lebertumoren nicht frühzeitig verworfen werden.

Denkbare Indikationen der intratumoralen Gelapplikation außer einer alleinigen Therapie wären kombinierte Anwendungen mit anderen lokalen Verfahren oder auch mit systemischer Chemotherapie. Ähnliches verwirklicht bereits eine Studie der Freiburger Arbeitsgruppe. Hier zeigten sich z.B. signifikant bessere Überlebensraten von Patienten mit HCC bei kombinierter TACE und PEI als nach beiden Verfahren allein [130].

Desweiteren könnte beispielsweise eine lokale Injektion nach TACE in Bereiche, welche nicht ansprechen oder nicht erreichbar sind, sinnvoll sein; oder aber die Behandlung von Herden, welche der chirurgischen Resektion oder der lokalen Ablation auf Grund ihrer Lokalisation (Gallenblasen-, Gallenwegs- oder Pfortadernähe) nicht zugänglich sind, bzw. deren Resektion Risiken birgt.

Die folgende Abbildung 31 soll einen kurzen Überblick über die Therapiemodalitäten bei Patienten mit malignen Lebertumoren geben, auch eine mögliche Stellung der direkten intratumoralen Chemotherapie ist eingearbeitet.

Abbildung 31 Fließschema zu den Therapieoptionen beim Lebermalignom



Verbesserungsmöglichkeiten

Während unserer Arbeit mit dem Medikament haben sich einige kleinere Erschwernisse ergeben. Verbesserungsmöglichkeiten der Anwendung liegen zum Beispiel bei der Injektionstechnik, eine bessere Visualisierung des Gels, etwa durch Beimengen von Kontrastmittel, während der Injektion wäre wünschenswert. So könnte eine homogenere Verteilung gewährleistet werden und das Risiko einer Injektion in vaskuläre oder biliäre Strukturen weiter sinken.

Als Vor- und Nachteile der CT-gesteuerten intratumoralen Cisplatin-/Adrenalin-Gel Therapie sind zu nennen:

Vorteile:

- minimal invasives, gut verträgliches Verfahren in örtlicher Betäubung
- ambulante Durchführbarkeit mit geringer Störung des individuellen Lebensablaufes
- wiederholte Anwendungen möglich
- nachgewiesene Wirksamkeit und Nekroseinduktion, wobei eine deutlich bessere lokale Tumorkontrolle bei HCCs als bei Lebermetastasen kolorektaler Tumoren beobachtet wurde
- Möglichkeit der Verlaufskontrolle mittels CT oder MRT

Nachteile:

- Keine systemische therapeutische Dosis, insbesondere bei den Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bedeutungsvoll
- Mit alleiniger Anwendung nur Tumoren ohne extrahepatische Manifestationen behandelbar
- unsichere Wirksamkeit bei kolorektalen Lebermetastasen
- Gefahr der Leberinsuffizienz bei initial schlechter Leberfunktion
- Möglichkeit einer punktionsbedingten Tumorzellverschleppung: Manipulationen an Tumorgewebe in situ tragen stets das, wenn auch geringe, Risiko der Tumorzellverschleppung. Das Risiko der vorgestellten Methode muß etwa im Bereich desjenigen von biopsiebedingten Implantationsmetastasen entlang des Stichkanales angesiedelt werden; und liegt mit etwa 1/10.000 bis 1/33.000 relativ niedrig [131].

Um eine validierte Aussage bezüglich der Wertigkeit der vorgestellten Methode treffen zu können, müssen die Wirkungen der perkutanen intratumoralen Cisplatin-Therapie in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen evaluiert und mit den oben bereits genannten lokalen Behandlungsverfahren verglichen werden.

Weitere Studien zur Einschätzung des Einflusses der intratumoralen Tumorthherapie mit dem IntraDose® Gel auf das Patientenüberleben sind in Planung bzw. Durchführung. In diesen Studien muß auch die optimale zu behandelnde Tumorgröße evaluiert werden.

7. Zusammenfassung

Weltweit stellen primäre und sekundäre metastatische Leberneoplasien die häufigste Todesursache onkologischer Patienten dar. Die Kontrolle eines Leberbefalls ist ein für das Überleben und die Lebensqualität dieser Patienten wichtiger Aspekt. Die chirurgische Leberresektion stellt z.Z. die einzige potentiell kurative Behandlung dar. In vielen Fällen jedoch ist eine Resektion nicht möglich. Bei diesen Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren muß das Ziel eine maximal mögliche Kontrolle dieser Läsionen bei guter Lebensqualität sein. Hier kommen dann hauptsächlich chemotherapeutische sowie verschiedene lokoregionäre Therapiestrategien zur Anwendung.

Diese Arbeit widmet sich der Untersuchung eines neu entwickelten Verfahrens im Rahmen einer prospektiven, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie. Die hier zu untersuchende direkte selektive intratumorale Chemotherapie bietet die Möglichkeit höhere lokale Chemotherapeutikakonzentrationen bei geringerer systemischer Toxizität zu erreichen. Hierbei wird ein Cisplatin-haltiges lokal applizierbares Gel (Matrix Pharmaceutical Inc., Fremont, CA) unter CT-Steuerung direkt in die Lebertumore injiziert. Adrenalin als vasokonstriktorisches Adjuvans erhöht desweiteren die langanhaltende Konzentrationssteigerung vor Ort gegenüber der systemischen Applikation.

Im Rahmen dieser Studie wurden 17 Patienten mit nicht resektablen Lebermalignomen behandelt, hiervon 9 Patienten mit primärem HCC und 8 mit kolorektalen Lebermetastasen. Es handelte sich, besonders bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, um unter Therapie progredientes oder rezidivierendes Tumorleiden. Die Behandlung bestand aus mehrfachen Gelapplikationen in etwa wöchentlichem Abstand. Zur Therapiekontrolle wurden vor und zu bestimmten Zeitpunkten nach den Behandlungen kontrastverstärkte Spiral-CT-Untersuchungen zur volumetrischen Messung von Tumor und Nekrose durchgeführt.

Die Behandlung mit dem injizierbaren IntraDose® Gel wurde von den Patienten insgesamt gut toleriert und ist auch ambulant möglich. Zeichen einer Cisplatin-

induzierten Toxizität traten nicht auf. In zwei Fällen zeigte sich jedoch eine weitere Verschlechterung der Leberfunktion, wenn diese initial bereits eingeschränkt war.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung unterschieden sich für die beiden Patientengruppen. Die Entwicklungen von Tumor- und Nekrosevolumen und die sich hieraus ergebenden Ansprechraten für die Patienten mit HCC deutlich vielversprechender. 75% der Patienten mit HCC zeigten ein Ansprechen auf die Therapie, hiervon wiesen 25% eine komplette, 50% eine partielle Remission auf; jeweils 12,5% zeigten einen Status idem bzw. eine Progression der behandelten Tumoren. Bei den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ließ sich eine Ansprechraten von 28,6% (partielle Remission) erzielen, 71,4% der Patienten jedoch zeigten einen Tumorprogreß.

Die ermittelten Überlebensdaten weisen auf einen möglichen Vorteil gegenüber nicht oder nur symptomatisch behandelten Patienten hin. Dieser Vorteil ist bei den Patienten mit den kolorektalen Metastasen stärker ausgeprägt als bei den Patienten mit HCC.

Mit dem direkt intratumoral zu applizierenden IntraDose® Gel bietet sich eine minimal invasive, ambulant durchführbare Behandlungsoption für maligne nicht resektable Lebertumoren. Eine Wirksamkeit zur Behandlung maligner Lebertumoren bei guter Verträglichkeit konnte durch die vorgestellte Studie nachgewiesen werden. Hierbei waren die Ergebnisse bei den behandelten hepatozellulären Karzinomen besser als bei den kolorektalen Lebermetastasen.

Die Ergebnisse, sollten in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven überprüft werden, erst dann können mögliche Indikationen für die vorgestellte Therapie gefunden werden. Entsprechende Studien sind in Planung.

8. Summary

Liver malignancies, primary as well as secondary metastatic, are the most common reasons for the death of oncologic patients world-wide. The best possible control of the liver involvement is an important aspect for the survival and life quality of these patients.

Surgical resection offers the only curative treatment at the moment. In many cases a resection is not possible though. Whenever this is the case mainly chemotherapeutic and various locoregional strategies are used to limit liver involvement.

This work is dedicated to evaluate a new treatment strategy within a prospective, open multicentric Phase-II-study. The evaluated direct selective intratumoral chemotherapy offers the possibility of a higher local concentration of the chemotherapeutic agent in the liver tumor while the systemic concentration remains low. Therefore a gel (IntraDose®, Matrix Pharmaceutical Inc., Fremont, California) containing cisplatin is injected directly into the liver tumors under CT guidance. The addition of epinephrine as a vasoconstrictor further increases the local concentration of the cisplatin in contrast to the systemic application.

In this study 17 patients with non-resectable liver malignancies were treated, 9 suffered from primary hepatocellular carcinoma (HCC) and 8 from colorectal liver metastases (CRLM). Treatment consisted of repetitive weekly injections of the gel. For therapy control, contrast enhanced spiral computer tomography and volumetric measurements of tumor and necrosis were performed.

Our patient group, especially the patients with CRLM, suffered from progredient or recurrent tumorous disease.

The treatment with the injectable gel altogether was tolerated well and could be undertaken also in an out-patient setting. Symptoms of a cisplatin related toxicity were not noted. In some cases however a further worsening of an initial reduced liver function was observed.

The results of our study differed for both patient groups. So the development of tumor and necrosis and also the response was more promising for the patients with HCC.

Here 75% of patients showed a response to therapy, 25% of which showed a complete and 50% a partial remission, 12,5% showed no change and another 12,5% a progressive disease. In patients with CRLM a response rate of 28,6% (partial response) was reached, 71,4% however suffered a progressive disease.

The treatment with the intratumoral applicable cisplatin IntraDose® gel showed to be a minimal invasive treatment option for non-resectable liver malignancies. An efficacy for the treatment of liver malignancies could be proofed in the presented study. In this connection the results for the treated hepatocellular carcinomas were better than that of the colorectal liver metastases.

The results of this study should be verified in further studies with higher numbers of patients. Only then potential indications for the presented therapy can be defined. Analogous studies are planed.

9. Anhang

10.1. Patientenaufklärung: Patienten mit HCC, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

10.2. Patientenaufklärung: Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

9.1.1. Patientenaufklärung: Patienten mit HCC, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Prof. Dr. Thomas J. Vogl
Tel.: (069) 6301-7278

INFORMATION FÜR PATIENTEN

Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von intratumoral injiziertem Cisplatin-/Adrenalin-Gel zur Behandlung von inoperablem primärem hepatozellulärem Karzinom

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Sie wurden von Ihrem Arzt gefragt, ob Sie an dieser Studie mit einem Cisplatin-Adrenalin-haltigen Gel teilnehmen möchten, welche über die Dauer von maximal 2 Behandlungszyklen á 4 - 6 Wochen und einer Nachbeobachtung von 6 Monaten geplant ist. Diese Studie wird untersuchen, ob dieses intratumoral gespritzte Medikament, die Größe von Lebertumoren reduzieren kann und somit Patienten hilft, deren Tumore nicht mit den üblichen Behandlungen, wie Bestrahlungen, Operation oder Chemotherapie behandelt werden können. Diese Information soll Ihnen helfen zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten. An der Studie werden insgesamt etwa 40 Patienten teilnehmen.

Bei dieser Studie wird das Medikament Cisplatin mit Adrenalin und Kollagen gemischt und dann direkt in die Tumore/den Tumor gespritzt. Cisplatin ist ein gut bekanntes Anti-Krebsmittel. Adrenalin ist eine körpereigene Substanz, die die Eigenschaft besitzt, Blutgefäße zu verengen und dadurch eingespritzte Medikamente daran zu hindern, sich im ganzen Körper auszubreiten. Kollagen ist eine Substanz, die in der Haut, Sehnen und Knochen vorkommt und auch kosmetisch dazu benützt wird, um Falten zu beseitigen. Das Kollagen stammt von amerikanischen Rinderherden und ist frei von BSE. Das Adrenalin und Kollagen werden deshalb beigemischt, um das Cisplatin über einen längeren Zeitraum in dem Tumor zu halten. Das Cisplatin-/Adrenalin-Gel wurde weltweit bereits bei mehr als 120 Patienten angewandt.

Diese Studie wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, des deutschen Arzneimittelgesetzes und nach Beratung durch eine Ethikkommission durchgeführt. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen in aller Ruhe durch. Sollten Sie dann noch Fragen haben, wird der Arzt Ihnen diese gerne beantworten.

Was geschieht mit mir während der Studie?

Bevor Sie an der klinischen Prüfung teilnehmen können, wird Ihr Arzt verschiedene Untersuchungen vornehmen, um festzustellen, ob Ihr Tumor mit dem injizierbaren (einspritzbaren) Gel behandelt werden kann. Eine kleine Gewebeprobe (Biopsie) kann entnommen werden, um die Bösartigkeit des Tumors zu bestätigen. Zu den anderen Untersuchungen zählen: Erfassung der Krankengeschichte, Blut- und Urinuntersuchung, körperliche Untersuchung und Messung der Tumore mittels Computertomographie, Ultraschall oder ähnlichem.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muß eine Schwangerschaft durch Blutuntersuchung ausgeschlossen sein. Es ist wichtig, daß Sie ggf. Vorsorge zur Schwangerschaftsverhütung betreiben, damit Sie oder Ihre Partnerin während der chemotherapeutischen Behandlung nicht schwanger werden.

Ist diese Behandlung für Sie geeignet, werden Ihnen jede Woche 10 ml des Gels eingespritzt, bis zu maximal 4 Behandlungen. Die Einspritzungen können schon früher eingestellt werden, wenn Ihr Arzt sicher ist, daß der/die Tumor(e) durch die Behandlung ausreichend zurückgegangen ist/sind.

Bei jedem Kontrollbesuch in der Klinik wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand und die Wirkung des Gels auf Ihren Tumor/Ihre Tumoren überwachen. Zwei Wochen nach der letzten Behandlung werden Sie gebeten, zur Klinik zu kommen, damit eine Computertomographie durchgeführt werden kann. Ihr Arzt wird zu diesem Zeitpunkt entscheiden, ob Sie 4 weitere Injektionen in die bisher behandelten Tumoren erhalten. Nach einem zweiten Behandlungszyklus kommen Sie zwei Wochen nach der letzten Behandlung zur Beurteilung und Computertomographie und danach für sechs Monate einmal im Monat zur Nachuntersuchung. Sollte der erste Zyklus ausreichend sein, kommen Sie nur zu den monatlichen Kontrollen. Ihr Arzt kann weitere Computertomographieaufnahmen durchführen, wenn dies zur Beurteilung des Behandlungserfolgs angezeigt ist. Treten während und nach der Behandlung die erwünschten Änderungen an den Tumoren nicht auf, wird Ihr Arzt Sie über andere Behandlungsmöglichkeiten informieren. Nach den 6 Monaten könnte Ihr Arzt Sie bitten weiterhin zu monatlichen Kontrollen in die Klinik zu kommen. Sollten Sie die Studie zu irgendeinem Zeitpunkt abbrechen, sollten Sie zu einer Enduntersuchung kommen.

Was muß ich tun?

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, welche Medikamente Sie während dieser Studie einnehmen oder falls irgendwelche Änderungen in der Medikation vorgenommen werden. Es ist wichtig, daß Sie sich so gut wie möglich an die vorgegebenen Termine halten und daß Sie Ihrem Arzt Änderungen Ihres gesundheitlichen Zustandes oder Neubeschwerden, die evtl. seit der letzten Untersuchung aufgetreten sind, mitteilen.

Nebenwirkungen, die auftreten können:

Die üblichsten Nebenwirkungen, die von Patienten berichtet wurden, die diese Studienbehandlung aufgrund von Lebererkrankungen erhielten, schlossen Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckänderungen und Schmerzen während der Behandlung ein. Fieber, Müdigkeit, Darmverschluss, Flüssigkeit in den Lungen, Blutungen, Vermehrung von Flüssigkeit im Bauchraum und Veränderungen der Blutwerte wurden ebenfalls berichtet.

In einer der durchgeführten Studien wurde bei einem von 11 Patienten eine Blutung und eine Zunahme des Aszites (Flüssigkeit im Bauchraum) festgestellt. Ein anderer Patient erfuhr Probleme bei der Atmung, Verwirrtheit, starke Schulterschmerzen und Ohnmacht.

In dieser Studie kam es zu wenigen Todesfällen durch Blutung des behandelten Tumors, sowie durch Leberversagen nach einer Behandlung. Die betroffenen Patienten hatten eine vorbestehende progressive Leberzirrhose.

Patienten, die dieses in der Entwicklung befindliche Medikament zur Behandlung anderer Tumore erhielten, hatten Schmerzen während des Einspritzens, verminderten Appetit, Verstopfung und Schwindel. Teillähmung/möglicher Schlaganfall, Herzstillstand, Flüssigkeit in den Lungen, ernste Überempfindlichkeitsreaktionen und Tod aufgrund von Blutungen aus wichtigen Blutgefäßen in der Nähe des behandelten Tumors wurden von einigen Patienten berichtet. Es ist unbekannt, ob die Todesfälle mit der Behandlung in Zusammenhang standen oder durch fortschreitende Erkrankung verursacht wurden. Gelegentlich hat sich die Einspritzstelle entzündet oder es kam zu einer Geschwürsbildung nachdem die Behandlung beendet war. Äußerste Vorsicht wird gewahrt, um das Gel nicht in das benachbarte gesunde Gewebe eindringen zu lassen. Wie bei allen neuen Behandlungsarten können andere, noch unbekannt Risiken verbunden sein. Sie werden über jegliche Änderungen hinsichtlich der Studie oder über neue Erkenntnisse bezüglich des Medikamentes informiert, welche Ihre Entscheidung, die Studie fortzuführen, beeinflussen könnten.

Einspritzung in die Leber

Wie bei allen anderen Einspritzungen in die Leber kann es bei der Verabreichung des Medikamentes zu Blutung, Infektion, Schädigung der Leber oder zu einem Zusammenfallen der Lungen kommen. Dabei handelt es sich um sehr seltene Nebenwirkungen, die sich in der Regel gut behandeln lassen. Im Falle eines Zusammenfallens der Lungen kann dies durch Absaugen der Luft zwischen den beiden Blättern des Lungenfelles wieder behoben werden. Im Falle einer unstillbaren Blutung muß diese durch einen chirurgischen Eingriff gestillt werden.

Gewebeentnahme aus der Leber

Diese kann zu Blutung, Infektion oder Quetschung um die Einstichstelle führen oder zu einer Verteilung von Tumorzellen in dem Einstichkanal.

Zu den Nebenwirkungen, die bei hohen Dosen von intravenös verabreichtem Cisplatin berichtet wurden, gehören Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Nierenschäden, Schwellungen oder verringertes Gefühl in Händen und Füßen, eingeschränkte Hörfähigkeit und verminderte Blutzellbildung. Obgleich die in dieser Studie benutzte Cisplatinmenge sehr viel niedriger ist, als die üblicherweise intravenös gegebene Menge, können diese Nebenwirkungen u.U. doch noch auftreten, obwohl das nicht zu erwarten ist. Die Risiken für ein ungeborenes Kind bei Verabreichung von Cisplatin sind nicht bekannt. Für Patientinnen ist es somit wichtig, daß Sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung vornehmen. Im Falle, daß Sie dennoch schwanger werden bzw bei männlichen Patienten Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mitteilen.

Bei Verabreichung hoher Adrenalin Dosen werden Nervosität, Angstgefühl, Kopfschmerzen, schnelles Herzklopfen und Schwitzen berichtet. Weil Adrenalin ein Medikament ist, das auf das Herz wirkt, müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie irgendwelche Herzprobleme haben oder ob Sie Medikamente für Herz- oder Blutdruckeinstellung nehmen. Das Adrenalin kann ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien), einschließlich Asthmaanfällen, bei empfindlichen Personen verursachen. Aus diesem Grunde müssen Sie Ihrem Arzt auch mitteilen, ob Sie Asthma hatten oder eine Überdehnung der Lungen (Lungenemphysem) bei Ihnen vorlag.

Kollagen kommt in der Haut, Sehnen und Knochen vor und wird auch dazu benützt, um Falten oder Narben zu behandeln. Berichtete Reaktionen auf Kollagen schließen Rötung, Verfärbung, Anschwellen, juckendem Hautausschlag und Verhärtung an der Einspritzstelle. Es ist wichtig, daß Sie Ihrem Arzt mitteilen, falls Sie schon einmal eine allergische Reaktion auf Kollagen gehabt haben. Wenn Kollagen versehentlich in ein Blutgefäß gespritzt wird, kann dieses verstopfen und dadurch könnte ein vorübergehender oder dauerhafter Blutversorgungsverlust des dazugehörigen Bereiches entstehen.

Eine Behandlung mit dem Cisplatin-/Adrenalin-Gel kann nicht nur dazu beitragen, daß Sie sich besser fühlen, sondern auch das Tumorwachstum verlangsamen oder den Tumor an der Behandlungsstelle vollständig beseitigen. Wenn die Behandlung erfolgreich ist, wird sie in Zukunft für Sie und andere Krebspatienten verfügbar sein. Wir können jedoch nicht versprechen, daß Sie aus dieser Studie einen persönlichen Nutzen ziehen werden.

Datenschutz

Indem Sie die Einverständniserklärung unterschreiben, geben Sie Ihrem Arzt die Erlaubnis, die Informationen aus Ihrer Studienteilnahme und Ihren medizinischen Unterlagen zur Erfassung und Studiauswertung beauftragten Mitarbeitern des Herstellers vorzulegen. Dabei werden die Bestimmungen des Datenschutzes beachtet. Nur Ihre Initialen und Ihre Patientennummer, nicht Ihr voller Name, wird weitergegeben. Die von den behandelten Bereichen angefertigten Computertomographieaufnahmen erlauben nicht Ihre Identifizierung.

Versicherung

Für alle Patienten besteht zum Ausgleich eines Vermögensschadens infolge einer studienbedingten Gesundheitsschädigung von seiten des Herstellers der für klinische Prüfungen gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz. Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung mit Ausnahme von Notfallsituationen nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der behandelnde Prüfarzt sofort zu benachrichtigen, damit dieser die Versicherung informieren kann.

Die Versicherung wurde bei Sedgewicks Global Deutschland abgeschlossen , (Vers. Nr 86882-03). Die Versicherungsbedingungen wurden ausgehändigt.

Was geschieht, wenn ich nicht mehr an der Studie teilnehmen möchte?

Sie haben das Recht, jederzeit Ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen, wenn Sie nicht mehr daran teilnehmen wollen. In diesem Fall wird Ihr Arzt sicherstellen, daß Sie die weitere notwendige medizinische Behandlung ohne Nachteile erhalten.

Wer kann mir genaueres über diese Studie mitteilen?

Weitere Fragen in bezug auf diese klinische Untersuchung oder Ihre Rechte und Pflichten als Studienpatient können Sie an Ihren behandelnden Arzt stellen.

Wichtige Telefonnummern:

Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Telefon dienstl.: (069) 6301-4250; -7278

Telefon privat: Funk 0172-8106687

Patienteneinwilligungserklärung

Teilnahme an der Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von intratumoral injiziertem Cisplatin-/Adrenalin-Gel zur Behandlung von inoperablem primärem hepatozellulärem Karzinom.

Prüfplan Nr.: MP # 417-96-2

Die o.a. klinische Prüfung wurde mir erklärt, und ich habe die schriftlichen Studieninformationen erhalten und durchgelesen. Ich verstehe den Inhalt der Studie und die sich aus einer Studienteilnahme ergebenden Rechte und Pflichten. Insbesondere ist mir bewußt, daß ich jederzeit meine Studienteilnahme widerrufen kann, ohne daß meine sonstige medizinische Behandlung dadurch beeinflußt würde. Ich weiß, daß ich gegen Schäden, die aus der Studienteilnahme resultieren könnten, versichert bin und mich bei Auftreten von Nebenwirkungen direkt an den Prüfarzt wenden muß. Ich habe verstanden, daß mein Arzt oder das medikamentenherstellende pharmazeutische Unternehmen, diese Studie jederzeit abbrechen kann und bin mit der Erfassung und Weitergabe meiner Krankheitsdaten, soweit sie für die Auswertung der Studie notwendig sind, einverstanden, wobei die Bestimmungen des Datenschutzes beachtet werden.

Ich erkläre mich hiermit bereit, an dieser Studie teilzunehmen.

Unterschrift des Patienten

Datum

Unterschrift des Arztes

Datum

Wichtige Telefonnummern:

Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Telefon dienstl.: (069) 6301-4250; -7278

Telefon privat: Funk 0172-8106687

Datenschutzrechtliche Aufklärung zur Studie MP # 417-96-2

Zur Auswertung und Speicherung studienrelevanter Daten wird Ihnen bei Studieneintritt eine Nummer zugeteilt, welche auf allen Ihren Unterlagen (z.B. Prüfbogen, Studienkorrespondenz) zusammen mit Ihren Initialen anstatt Ihres Namens erscheint. Dies schließt jeden Datenmißbrauch sicher aus. Es werden keine Unterlagen abgelegt, aus denen Ihr Name hervorgeht, und es werden solche Dokumente auch nicht angelegt.

Ihre Patientenkartei darf beim Prüfarzt dieser Studie nur im Rahmen einer Datenüberprüfung durch einen bevollmächtigten Gutachter von der Herstellerfirma oder einem berechtigten Beamten der Arzneimittelzulassungsbehörde eingesehen werden. Eine Datenüberprüfung dient der Qualitätskontrolle der Prüfdaten anhand von Originalbefunden, um sicherzustellen, daß die klinische Prüfung ordnungsgemäß entsprechend den gesetzlichen Richtlinien durchgeführt wurde.

Die autorisierten Prüfer werden solche persönlichen Unterlagen streng vertraulich behandeln und unterschreiben dem Arzt für deren Geheimhaltung. Das Ergebnis der Überprüfung wird an die Herstellerfirma und an (in- und ausländische) Zulassungsbehörden berichtet, jedoch wird dabei weder den Prüfern noch der Herstellerfirma bzw. den Behörden die Identität der Patienten bekanntgegeben, sie erscheint auch auf keiner Berichtskopie.

Das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) verlangt, Sie auf diese datenschutzrechtlichen Belange bei klinischen Prüfungen zu verweisen und fordert hierzu Ihre gesonderte Einverständnis-erklärung. Auch müssen Sie den Arzt für studienrelevante Daten von seiner Schweigepflicht entbinden.

Ich willige hiermit unterschriftlich ein, daß mein Arzt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen dem Hersteller der Prüfmedikation und der zuständigen Bundesoberbehörde Einsicht in meine studienbezogenen Daten gewährt und auf Anforderung diese Daten überläßt.

Ort/Datum

Unterschrift

9.2.2. Patientenaufklärung: Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Prof. Dr. Thomas J. Vogl
Tel.: (069) 6301-7278

INFORMATION FÜR PATIENTEN

Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von intratumoral injiziertem Cisplatin-/Adrenalin-Gel zur Behandlung von inoperablen Lebermetastasen von kolorektalem Karzinom

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Sie wurden von Ihrem Arzt gefragt, ob Sie an dieser Studie mit einem Cisplatin-Adrenalin-haltigen Gel teilnehmen möchten, welche über die Dauer von maximal 2 Behandlungszyklen á 4 - 6 Wochen und einer Nachbeobachtung von 6 Monaten geplant ist. Diese Studie wird untersuchen, ob dieses intratumoral gespritzte Medikament, die Größe von Lebertumoren reduzieren kann und somit Patienten hilft, deren Tumore nicht mit den üblichen Behandlungen, wie Bestrahlungen, Operation oder Chemotherapie behandelt werden können. Diese Information soll Ihnen helfen zu entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten. An der Studie werden insgesamt etwa 40 Patienten teilnehmen.

Bei dieser Studie wird das Medikament Cisplatin mit Adrenalin und Kollagen gemischt und dann direkt in die Tumore/den Tumor gespritzt. Cisplatin ist ein gut bekanntes Anti-Krebsmittel. Adrenalin ist eine körpereigene Substanz, die die Eigenschaft besitzt, Blutgefäße zu verengen und dadurch eingespritzte Medikamente daran zu hindern, sich im ganzen Körper auszubreiten. Kollagen ist eine Substanz, die in der Haut, Sehnen und Knochen vorkommt und auch kosmetisch dazu benützt wird, um Falten zu beseitigen. Das Kollagen stammt von amerikanischen Rinderherden und ist frei von BSE. Das Adrenalin und Kollagen werden deshalb beigemischt, um das Cisplatin über einen längeren Zeitraum in dem Tumor zu halten. Das Cisplatin-/Adrenalin-Gel wurde weltweit bereits bei mehr als 120 Patienten angewandt.

Diese Studie wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, des deutschen Arzneimittelgesetzes und nach Beratung durch eine Ethikkommission durchgeführt. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen in aller Ruhe durch. Sollten Sie dann noch Fragen haben, wird der Arzt Ihnen diese gerne beantworten.

Was geschieht mit mir während der Studie?

Bevor Sie an der klinischen Prüfung teilnehmen können, wird Ihr Arzt verschiedene Untersuchungen vornehmen, um festzustellen, ob Ihr Tumor mit dem injizierbaren

(einspritzbaren) Gel behandelt werden kann. Eine kleine Gewebeprobe (Biopsie) kann entnommen werden, um die Bösartigkeit des Tumors zu bestätigen. Zu den anderen Untersuchungen zählen: Erfassung der Krankengeschichte, Blut- und Urinuntersuchung, körperliche Untersuchung und Messung der Tumore mittels Computertomographie, Ultraschall oder ähnlichem.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muß eine Schwangerschaft durch Blutuntersuchung ausgeschlossen sein. Es ist wichtig, daß Sie ggf. Vorsorge zur Schwangerschaftsverhütung betreiben, damit Sie oder Ihre Partnerin während der chemotherapeutischen Behandlung nicht schwanger werden.

Ist diese Behandlung für Sie geeignet, werden Ihnen jede Woche 10 ml des Gels eingespritzt, bis zu maximal 4 Behandlungen. Die Einspritzungen können schon früher eingestellt werden, wenn Ihr Arzt sicher ist, daß der/die Tumor(e) durch die Behandlung ausreichend zurückgegangen ist/sind.

Bei jedem Kontrollbesuch in der Klinik wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand und die Wirkung des Gels auf Ihren Tumor/Ihre Tumoren überwachen. Zwei Wochen nach der letzten Behandlung werden Sie gebeten, zur Klinik zu kommen, damit eine Computertomographie durchgeführt werden kann. Ihr Arzt wird zu diesem Zeitpunkt entscheiden, ob Sie 4 weitere Injektionen in die bisher behandelten Tumoren erhalten. Nach einem zweiten Behandlungszyklus kommen Sie zwei Wochen nach der letzten Behandlung zur Beurteilung und Computertomographie und danach für sechs Monate einmal im Monat zur Nachuntersuchung. Sollte der erste Zyklus ausreichend sein, kommen Sie nur zu den monatlichen Kontrollen. Ihr Arzt kann weitere Computertomographieaufnahmen durchführen, wenn dies zur Beurteilung des Behandlungserfolgs angezeigt ist. Treten während und nach der Behandlung die erwünschten Änderungen an den Tumoren nicht auf, wird Ihr Arzt Sie über andere Behandlungsmöglichkeiten informieren. Nach den 6 Monaten könnte Ihr Arzt Sie bitten weiterhin zu monatlichen Kontrollen in die Klinik zu kommen. Sollten Sie die Studie zu irgendeinem Zeitpunkt abbrechen, sollten Sie zu einer Enduntersuchung kommen.

Was muß ich tun?

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, welche Medikamente Sie während dieser Studie einnehmen oder falls irgendwelche Änderungen in der Medikation vorgenommen werden. Es ist wichtig, daß Sie sich so gut wie möglich an die vorgegebenen Termine halten und daß Sie Ihrem Arzt Änderungen Ihres gesundheitlichen Zustandes oder Neubeschwerden, die evtl. seit der letzten Untersuchung aufgetreten sind, mitteilen.

Nebenwirkungen, die auftreten können:

In einer vorhergehenden (Phase I) klinischen Studie wurden 28 Patienten mit Lebertumoren mit dem Cisplatin-/Adrenalin-Gel behandelt.

Die üblichsten Nebenwirkungen, die von Patienten berichtet wurden, die diese Studienbehandlung aufgrund von Lebererkrankungen erhielten, schlossen Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckänderungen und Schmerzen während der Behandlung ein. Fieber, Müdigkeit, Darmverschuß, Flüssigkeit in den Lungen, Vermehrung von Flüssigkeit

im Bauchraum, Atemschwierigkeiten, Verwirrtheit, schwere Schulterschmerzen, Ohnmacht und Veränderungen der Blutwerte wurden ebenfalls berichtet. Außerdem wurde eine unstillbare Blutung in der Region eines behandelten Tumors beobachtet. Ein Patient verstarb an einer Blutung.

In einer vergleichbaren Studie zur Behandlung von Patienten mit primären Leberzelltumoren kam es zu wenigen Todesfällen durch Blutung des behandelten Tumors, sowie durch Leberversagen nach einer Behandlung. Die betroffenen Patienten hatten eine vorbestehende progressive Leberzirrhose.

In einer der durchgeführten Studien wurde bei einem von 11 Patienten eine Blutung und eine Zunahme des Aszites (Flüssigkeit im Bauchraum) festgestellt. Ein anderer Patient erfuhr Probleme bei der Atmung, Verwirrtheit, starke Schulterschmerzen und Ohnmacht.

Patienten, die dieses in der Entwicklung befindliche Medikament zur Behandlung anderer Tumore erhielten, hatten Schmerzen während des Einspritzens, verminderten Appetit, Verstopfung und Schwindel. Teillähmung/möglicher Schlaganfall, Herzstillstand, Flüssigkeit in den Lungen, ernste Überempfindlichkeitsreaktionen und Tod aufgrund von Blutungen aus wichtigen Blutgefäßen in der Nähe des behandelten Tumors wurden von einigen Patienten berichtet. Es ist unbekannt ob die Todesfälle mit der Behandlung in Zusammenhang standen oder durch fortschreitende Erkrankung verursacht wurden. Gelegentlich hat sich die Einspritzstelle entzündet oder es kam zu einer Geschwürsbildung nachdem die Behandlung beendet war. Äußerste Vorsicht wird gewahrt, um das Gel nicht in das benachbarte gesunde Gewebe eindringen zu lassen. Wie bei allen neuen Behandlungsarten können andere, noch unbekannt Risiken verbunden sein. Sie werden über jegliche Änderungen hinsichtlich der Studie oder über neue Erkenntnisse bezüglich des Medikamentes informiert, welche Ihre Entscheidung, die Studie fortzuführen, beeinflussen könnten.

Einspritzung in die Leber

Wie bei allen anderen Einspritzungen in die Leber kann es bei der Verabreichung des Medikamentes zu Blutung, Infektion, Schädigung der Leber oder zu einem Zusammenfallen der Lungen kommen. Dabei handelt es sich um sehr seltene Nebenwirkungen, die sich in der Regel gut behandeln lassen. Im Falle eines Zusammenfallens der Lungen kann dies durch Absaugen der Luft zwischen den beiden Blättern des Lungenfelles wieder behoben werden. Im Falle einer unstillbaren Blutung muß diese durch einen chirurgischen Eingriff gestillt werden.

Gewebeentnahme aus der Leber

Diese kann zu Blutung, Infektion oder Quetschung um die Einstichstelle führen oder zu einer Verteilung von Tumorzellen in dem Einstichkanal.

Zu den Nebenwirkungen, die bei hohen Dosen von intravenös verabreichtem Cisplatin berichtet wurden, gehören Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Nierenschäden, Schwellungen oder verringertes Gefühl in Händen und Füßen, eingeschränkte Hörfähigkeit und verminderte Blutzellbildung. Obgleich die in dieser Studie benutzte

Cisplatinmenge sehr viel niedriger ist, als die üblicherweise intravenös gegebene Menge, können diese Nebenwirkungen u.U. doch noch auftreten, obwohl das nicht zu erwarten ist. Die Risiken für ein ungeborenes Kind bei Verabreichung von Cisplatin sind nicht bekannt. Für Patientinnen ist es somit wichtig, daß Sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung vornehmen. Im Falle, daß Sie dennoch schwanger werden bzw bei männlichen Patienten Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mitteilen.

Bei Verabreichung hoher Adrenalin Dosen werden Nervosität, Angstgefühl, Kopfschmerzen, schnelles Herzklopfen und Schwitzen berichtet. Weil Adrenalin ein Medikament ist, das auf das Herz wirkt, müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie irgendwelche Herzprobleme haben oder ob Sie Medikamente für Herz- oder Blutdruckeinstellung nehmen. Das Adrenalin kann ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien), einschließlich Asthmaanfällen, bei empfindlichen Personen verursachen. Aus diesem Grunde müssen Sie Ihrem Arzt auch mitteilen, ob Sie Asthma hatten oder eine Überdehnung der Lungen (Lungenemphysem) bei Ihnen vorlag.

Kollagen kommt in der Haut, Sehnen und Knochen vor und wird auch dazu benützt, um Falten oder Narben zu behandeln. Berichtete Reaktionen auf Kollagen schließen Rötung, Verfärbung, Anschwellen, juckendem Hautausschlag und Verhärtung an der Einspritzstelle. Es ist wichtig, daß Sie Ihrem Arzt mitteilen, falls Sie schon einmal eine allergische Reaktion auf Kollagen gehabt haben. Wenn Kollagen versehentlich in ein Blutgefäß gespritzt wird, kann dieses verstopfen und dadurch könnte ein vorübergehender oder dauerhafter Blutversorgungsverlust des dazugehörigen Bereiches entstehen.

Eine Behandlung mit dem Cisplatin-/Adrenalin-Gel kann nicht nur dazu beitragen, daß Sie sich besser fühlen, sondern auch das Tumorwachstum verlangsamen oder den Tumor an der Behandlungsstelle vollständig beseitigen. Wenn die Behandlung erfolgreich ist, wird sie in Zukunft für Sie und andere Krebspatienten verfügbar sein. Wir können jedoch nicht versprechen, daß Sie aus dieser Studie einen persönlichen Nutzen ziehen werden.

Datenschutz

Indem Sie die Einverständniserklärung unterschreiben, geben Sie Ihrem Arzt die Erlaubnis, die Informationen aus Ihrer Studienteilnahme und Ihren medizinischen Unterlagen zur Erfassung und Studiauswertung beauftragten Mitarbeitern des Herstellers vorzulegen. Dabei werden die Bestimmungen des Datenschutzes beachtet. Nur Ihre Initialen und Ihre Patientennummer, nicht Ihr voller Name, wird weitergegeben. Die von den behandelten Bereichen angefertigten Computertomographieaufnahmen erlauben nicht Ihre Identifizierung.

Versicherung

Für alle Patienten besteht zum Ausgleich eines Vermögensschadens infolge einer studienbedingten Gesundheitsschädigung von seiten des Herstellers der für klinische Prüfungen gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz. Während der Dauer der

klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung mit Ausnahme von Notfallsituationen nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der behandelnde Prüfarzt sofort zu benachrichtigen, damit dieser die Versicherung informieren kann.

Die Versicherung wurde bei Sedgewicks Global Deutschland abgeschlossen , (Vers. Nr 86882-03). Die Versicherungsbedingungen wurden ausgehändigt.

Was geschieht, wenn ich nicht mehr an der Studie teilnehmen möchte?

Sie haben das Recht, jederzeit Ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zurückzuziehen, wenn Sie nicht mehr daran teilnehmen wollen. In diesem Fall wird Ihr Arzt sicherstellen, daß Sie die weitere notwendige medizinische Behandlung ohne Nachteile erhalten.

Wer kann mir genaueres über diese Studie mitteilen?

Weitere Fragen in bezug auf diese klinische Untersuchung oder Ihre Rechte und Pflichten als Studienpatient können Sie an Ihren behandelnden Arzt stellen.

Wichtige Telefonnummern:

Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Telefon dienstl.: (069) 6301-4250; -7278

Telefon privat: Funk 0172-8106687

Patienteneinwilligungserklärung

Teilnahme an der Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von intratumoral injiziertem Cisplatin-/Adrenalin-Gel zur Behandlung von inoperablen Lebermetastasen von kolorektalem Karzinom.

Prüfplan Nr.: MP # 405-96-2

Die o.a. klinische Prüfung wurde mir erklärt, und ich habe die schriftlichen Studieninformationen erhalten und durchgelesen. Ich verstehe den Inhalt der Studie und die sich aus einer Studienteilnahme ergebenden Rechte und Pflichten. Insbesondere ist mir bewußt, daß ich jederzeit meine Studienteilnahme widerrufen kann, ohne daß meine sonstige medizinische Behandlung dadurch beeinflußt würde. Ich weiß, daß ich gegen Schäden, die aus der Studienteilnahme resultieren könnten, versichert bin und mich bei Auftreten von Nebenwirkungen direkt an den Prüfarzt wenden muß. Ich habe verstanden, daß mein Arzt oder das medikamentenherstellende pharmazeutische Unternehmen, diese Studie jederzeit abbrechen kann und bin mit der Erfassung und Weitergabe meiner Krankheitsdaten, soweit sie für die Auswertung der Studie notwendig sind, einverstanden, wobei die Bestimmungen des Datenschutzes beachtet werden.

Ich erkläre mich hiermit bereit, an dieser Studie teilzunehmen.

Unterschrift des Patienten

Datum

Unterschrift des Arztes

Datum

Wichtige Telefonnummern:

Prüfarzt: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

Telefon dienstl.: (069) 6301-4250; -7278

Telefon privat: Funk 0172-8106687

Datenschutzrechtliche Aufklärung zur Studie MP # 405-96-2

Zur Auswertung und Speicherung studienrelevanter Daten wird Ihnen bei Studieneintritt eine Nummer zugeteilt, welche auf allen Ihren Unterlagen (z.B. Prüfbogen, Studienkorrespondenz) zusammen mit Ihren Initialen anstatt Ihres Namens erscheint. Dies schließt jeden Datenmißbrauch sicher aus. Es werden keine Unterlagen abgelegt, aus denen Ihr Name hervorgeht, und es werden solche Dokumente auch nicht angelegt.

Ihre Patientenkartei darf beim Prüfarzt dieser Studie nur im Rahmen einer Datenüberprüfung durch einen bevollmächtigten Gutachter von der Herstellerfirma oder einem berechtigten Beamten der Arzneimittelzulassungsbehörde eingesehen werden. Eine Datenüberprüfung dient der Qualitätskontrolle der Prüfdaten anhand von Originalbefunden, um sicherzustellen, daß die klinische Prüfung ordnungsgemäß entsprechend den gesetzlichen Richtlinien durchgeführt wurde.

Die autorisierten Prüfer werden solche persönlichen Unterlagen streng vertraulich behandeln und unterschreiben dem Arzt für deren Geheimhaltung. Das Ergebnis der Überprüfung wird an die Herstellerfirma und an (in- und ausländische) Zulassungsbehörden berichtet, jedoch wird dabei weder den Prüfern noch der Herstellerfirma bzw. den Behörden die Identität der Patienten bekanntgegeben, sie erscheint auch auf keiner Berichtskopie.

Das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) verlangt, Sie auf diese datenschutzrechtlichen Belange bei klinischen Prüfungen zu verweisen und fordert hierzu Ihre gesonderte Einverständniserklärung. Auch müssen Sie den Arzt für studienrelevante Daten von seiner Schweigepflicht entbinden.

Ich willige hiermit unterschriftlich ein, daß mein Arzt im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen dem Hersteller der Prüfmedikation und der zuständigen Bundesoberbehörde Einsicht in meine studienbezogenen Daten gewährt und auf Anforderung diese Daten überläßt.

Ort/Datum

Unterschrift

10. Literaturverzeichnis

1. Stangl R, Altendorf Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
2. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT. Hepatic resection of colorectal metastases. *Ann. Surg.* 1985; 201: 210-218.
3. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Operative Möglichkeiten und therapeutische Chancen bei Lebermetastasen. *Chirurg* 1991; 62: 715.
4. Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, Waldeyer M, Encke A. Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei sekundären Lebertumoren. *Chir. Gastroenterol.* 1997; 13: 22-36.
5. Schlag P, Hohenberger P, Holting T, Buhl K, Schwarz V, Herfarth C. Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer using 5-FU. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 99-104.
6. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-504; discussion 504-5.
7. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, et al. Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989; 64: 1848-52.
8. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-76; discussion 276-7.
9. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-62.
10. Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1989; 10: 1-10.
11. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology.* Armed Forces Institute of Pathology 1958;
12. Thaler H. *Leberkrankheiten.* Springer, Berlin 1982; 383-408.
13. Riede U-N, Schaefer H-E, Wehner H. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Thieme, Stuttgart 1989; 701-705.

14. Wands JR, Blum HE. Primary hepatocellular carcinoma [editorial; comment] [see comments]. *N Engl J Med* 1991; 325: 729-31.
15. Okuda K. Hepatocellular Carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992; 15: 948-963.
16. Kew MC. Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. A comparison in southern African blacks. *Gastroenterology* 1989; 97: 136-9.
17. Blum HE. Hepatitisviren und Leberkarzinom. *Dtsch. Ärztebl.* 1993; 90: 1665-1669.
18. Mc Mahon BJ, London T. Working on screening for hepatocellular carcinoma. *J. nat. Cancer Inst.* 1991; 83: 916-919.
19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
20. Nagashima I, Hamada C, Naruse K, et al. Surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996; 119: 40-45.
21. Wingo P, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30.
22. Niederhuber JE, Ensminger WD. Treatment of Metastatic Cancer to the liver. "Cancer: Principles & Practice of Oncology" Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1993; 2201-2225.
23. Steele G, Jr., Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584 [see comments]. *J-Clin-Oncol* 1991; 9: 1105-12.
24. Galanski M, Prokop M. In: Mödder U, ed. Ganzkörper-Computertomographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1998.
25. Wegener OH. Ganzkörpercomputertomographie. Blackwell Wissenschaft, Berlin 1992; 2. Auflage: 245-264.
26. Kahn T. Computertomographie der Leber. *Leber-Galle-Pankreas*, Thieme Verlag,.

27. Heiken JP, Weyman PJ, Lee TK, et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography and MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 47-51.
28. Ravoet C, Bleiberg H, Gerard B. Non-surgical treatment of hepatocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology Supplement* 1993; 3: 104-111.
29. Mayer RJ. Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 1414-1424.
30. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2: 498-504.
31. Curley SA, Fuhrman GM, Siddik ZH, Davidson BS, Cleary KR, Cromeens DM. Direct intratumoral injection of a novel collagen matrix gel and cisplatin effectively controls experimental liver tumors. *Cancer research, Therapy and Control* 1995; 4: 247-254.
32. Miller BH, Shavin JS, Cagnetta A. Nonsurgical treatment approach for basal cell carcinomas with intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36: 72-77.
33. Burris HA, 3rd, Vogel CL, Castro D, et al. Intratumoral cisplatin/epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors: a multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 496-503.
34. Farrés MT, de Baere T, Lagrange C, et al. Percutaneous Mitoxantrone Injection for Primary and Secondary Liver Tumors: Preliminary Results. *CardioVascular and Interventional Radiology* 1998; 21: 399-403.
35. Davidson BS, Fuhrman GM, Siddik ZH, Curley SA. Matrix therapeutic implant increases intratumoral cisplatin levels and enhances tumoricidal activity. *Surgical Forum, Surgical Oncology* 466-468.
36. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride, amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; 39: 1372- 1381.
37. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of Cis-Dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic Index in an Animal Model. *Cancer* 1977; 39: 1357-1361.

38. Froelich JJ, Regn J, Ishaque N, et al. Steuerung non-vaskulärer interventionsradiologischer Eingriffe mittels Echtzeit CT-Fluoroskopie. *electromedica* 1997; 65: 50-55.
39. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J_of_Amer_Statistical Association* 1958; 53: 457-481.
40. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 313-27.
41. Bakalakos E, Kim J, Young D, Martin E. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J World Surg* 1998; 22: 399-404.
42. Nordlinger B, Quilichini M, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256-263.
43. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, al e. Resektion kolorektaler Lebermetastasen: Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg* 2001; 72: 547-560.
44. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254-62.
45. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 1-4.
46. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 1032-5.
47. Ringe B, Bechstein WO, Raab R, Meyer HJ, Pichlmayr R. [Liver resection in 157 patients with colorectal metastases]. *Chirurg* 1990; 61: 272-9.
48. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.

49. van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, et al. Hepatic resections for colorectal metastases in The Netherlands. A multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 1992; 70: 28-34.
50. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-10; discussion 710-1.
51. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K. [Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions]. *Swiss Surg* 1996; Suppl: 4-17.
52. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-71.
53. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
54. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132: 505-10; discussion 511.
55. Lorenz M, Staib-Sebler E, Koch B, Gog C, Waldeyer M, Encke A. The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection. *Anticancer Res* 1997; 17: 3825-33.
56. Schlag P, Benhibdjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. *Chirurg* 1999; 70: 123-132.
57. Fong Y, Fortner J, Sun R, Brennan M, Blumgart L. Clinical Score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
58. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
59. Weimann A, Raab R, Pichlmayr R. [Surgical therapy of malignant liver tumors: resection and transplantation]. *Internist (Berl)* 1997; 38: 963-9.
60. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K, Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1987; 11: 615-21.

61. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-85.
62. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K, et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am J Surg* 1991; 161: 677-82.
63. Ikeda Y, Kajiyama K, Adachi E, Yamagata M, Shimada M, Yanaga K. Early recurrence after surgery of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 469-72.
64. Tang ZY. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 1998; 59: 556-62.
65. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 1998; 227: 424-32.
66. Sasaki Y, Imaoka S, Masutani S, et al. Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 515-21.
67. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-6.
68. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 291-8.
69. Wu M, Chen H, Yao X, Yang J, Yang G, Shen F. Surgical treatment of primary liver cancer. (in chinese). *Chin J Surg* 1996; 34: 707-710.
70. Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, Schlitt HJ. Indications and Role of Liver Transplantation for Malignant Tumors. *Oncologist* 1997; 2: 164-170.
71. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Ma ZC, Wu ZQ. Progress and prospects in hepatocellular carcinoma surgery. *Ann Chir* 1998; 52: 558-63.
72. De Carlis L, Giacomoni A, Pirotta V, et al. Treatment of HCC: the role of liver resection in the era of transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1453-6.
73. Demers M, Ellis L, Roh M. Surgical management of hepatoma. *Cancer Treat Res* 1994; 69: 277-290.
74. Vogl T, Mack M, Straub R, et al. [Thermal ablation of liver metastases. Current status and prospects]. *Radiologe* 2001; 41: 49-55.

75. Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26: 369-74.
76. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF Interstitial Thermal Ablation in the treatment of Hepatic Cancer. *AJR* 1996; 167: 759-768.
77. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: Percutaneous Radio-Frequency Ablation with Cooled-Tip Electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-373.
78. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 1205-1211.
79. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.
80. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 656-61.
81. Hughes K, Foster J, et al. The role of adjuvant chemotherapy following curative hepatic resection of colorectal metastases (abstract). *Proc ASCO* 1991; 10: 145.
82. Köster W, Stahl M, Wilke H. Von der "One-drug-Show" zur therapeutischen Vielfalt. *MMW Fortschr. Med.* 2000; 31-32: 30-32.
83. Levi F, Zidani R, Brienza S, et al. A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Cancer* 1999; 85: 2532-40.
84. Kemeny N, Lokich J, Anderson N, Ahlgren J. Recent advances in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 9-18.
85. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, G. FJ. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7: 425-432.

86. Firvida JL, Irigoyen A, Vazquez-Estevez S, et al. Phase II study of irinotecan as first-line chemotherapy for patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 704-11.
87. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2910-9.
88. Evaluation of clinical efficacy of new medical treatments in Advanced colorectal cancer: results of a workshop organized by the EORTC GITCCG. Third International Conference on Biology, Prevention and Treatment of Gastrointestinal Tract Malignancies. Köln, 1998.
89. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 1998; 352: 17-20.
90. Baker LH, Talley RW, Matter R, et al. Phase III comparison of the treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5-FU vs. methyl-CCNU plus bolus weekly 5-FU. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1976; 38: 1-7.
91. Grage TB, Vassilopoulos PP, Shingleton WW, et al. Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: A Central Oncology Group study. *Surgery* 1979; 86: 550-5.
92. Buroker T, Kim PN, Gropp C, et al. 5FU infusion with mitomycin-C versus 5 FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced colon cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1978; 42: 1228-33.
93. Kemeny N, Yagoda A, Braun D, Jr., Golbey R. A randomized study of two different schedules of methyl CCNU, 5-FU and vincristine for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1979; 43: 78-82.
94. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al. Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1769-75.
95. Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al. Interferon alpha-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. Assessment of activity and toxicity. *Cancer* 1990; 66: 2470-5.

96. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 214-9.
97. Petrelli N, Douglass HO, Jr., Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1419-26.
98. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naive patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 251-60.
99. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 709-15.
100. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1128-35.
101. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995; 75: 2427-34.
102. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16-24.
103. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61.
104. Zangos S, Mack MG, Straub R, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]. *Radiologe* 2001; 41: 84-90.
105. Kemeny NE. Regional Chemotherapy of Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer* 1995; 31A: 1271-1276.
106. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990; 11: 181-4.

107. Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Nishimine K, Anai H, Ohishi H. Chemoembolotherapy for small hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1996; 23: 840-848.
108. Colella G, Bottelli R, De Carlis L, et al. Hepatocellular carcinoma: comparison between liver transplantation, resective surgery, ethanol injection, and chemoembolization. *Transpl Int* 1998; 11: S193-6.
109. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 39-49.
110. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 1996; 78: 1639-45.
111. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-8.
112. Venook AP. Update on hepatic intra-arterial chemotherapy [see comments]. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11: 947-57; discussion 961-2, 964, 970.
113. Patt YZ, Hoque A, Lozano R, et al. Phase II trial of hepatic arterial infusion of fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2b for liver metastases of colorectal cancer refractory to systemic fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1432-8.
114. Carr B. Escalating cisplatin doses by hepatic artery infusion (HAI) for advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC). Sixth International Congress on Anticancer Treatment, 1996 (vol 367).
115. Kemeny N, Daly J, Reichmann B, Geller N, Botet J, Oderman P. Randomized study of intrahepatic versus systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
116. Hohn D, Stagg R, Friedman M, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intra-arterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-1654.

117. Chang A, Schneider P, Sugerbaker P. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693.
118. Martin JJ, O'Connell M, Wieland H, al. e. Intra-arterial floxuridine vs. systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomized trial. *Ann Surg* 1990; 125: 1022.
119. Wagman L, Kemeny M, Leong L, al. e. A prospective randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1885-1893.
120. Rougier P, Laplanche A, Hay J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: Long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 112-118.
121. Allen-Mersh T, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-1260.
122. Li G, Hahn G. Ethanol-induced tolerance to heat and to adriamycin. *Nature* 1978; 274: 699-701.
123. Livraghi T. Percutaneous ethanol injection of hepatocellular carcinoma: survival after 3 years in 70 patients. *Ital-J-Gastroenterol* 1992; 24: 72-4.
124. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 353-357.
125. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clin-Radiol* 1993; 48: 166-71.
126. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, al. e. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1990; 154: 947-951.
127. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.

128. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, Meloni F, Torzilli G, Vettori C. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 48-57.
129. Palmer M, Petrelli N, Herrera L. No treatment option for liver metastases from colorectal carcinoma. *Dis-Colon-Rectum* 1989; 32: 698-701.
130. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-5.
131. Soyer P, Pelage J, Dufresne A. CT of abdominal wall metastases after abdominal percutaneous procedures. *J-Comput-Assist-Tomogr* 1998; 22: 889-893.

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „CT-gesteuerte perkutane intratumorale Chemotherapie mit einem neuartigen Cisplatin-/Adrenalin- Gel zur Behandlung inoperabler maligner Lebertumoren. Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Prüfung.“ im Zentrum der Radiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. M. G. Mack ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, Dezember 2001

Kerstin Engelmann

12.Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die am Gelingen dieser Arbeit wesentlichen Anteil hatten.

Vor allem gilt mein Dank meinem Lehrer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die theoretische und praktische Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit. Stets hatte er für kleinere und größere Probleme ein offenes Ohr.

Außerdem möchte ich meinem Kollegen und betreuenden Oberarzt Dr. med. Martin G. Mack für seine tatkräftige Unterstützung danken, er hat wesentlichen Anteil an meiner Heranführung an das wissenschaftliche Arbeiten.

Viel Unterstützung und Freude am Arbeiten im Institut erfuhr ich auch besonders durch Martina Brindlinger, hoffentlich können wir noch lange Arbeitszimmer und Freude teilen. Praktische Hilfe, Spaß und Beistand in schweren Momenten konnte ich zum Glück immer mit den lieb gewordenen Doktoranden- sowie ärztlichen Kollegen und auch den medizinisch technischen radiologischen AssistenInnen teilen. Hier möchte ich besonders Katrin Eichler, Stephan Zangos und Ralf Straub danken.

Auch meinem Freundeskreis, meinen Mitbewohnerinnen und meiner Familie möchte ich danken, es war nicht immer einfach.

Frankfurt am Main, Dezember 2001

13. Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name:	Kerstin Engelmann
Geburtstag:	26.05.71
Geburtsort:	Berlin
Anschrift:	Friedlebenstr.50 60433 Frankfurt/Main
Eltern	Harry Engelmann Ursula Engelmann

SCHULBESUCH:

Dunant-Grundschule in Berlin:	08/1977- 06/1983
Paulsen-Gymnasium in Berlin:	08/1983- 06/1990
Abitur:	06/1990

STUDIUM:

Medizin-Studium an der FreienUniversität Berlin:	10/1990- 09/95
Medizin-Studium an der Humboldt- Universität Berlin:	10/95- 5/97
Abschluß des Studiums mit dem 3. Staatsexamen:	05/1997

PRAKTISCHES JAHR:

Chirurgie, Virchow-Klinikum:	12.01-31.05.1996
Kinderheilkunde, Krkhs.Neukölln:	03.05.-20.09.1996
Innere Medizin, Kantonsspital, Luzern, Schweiz:	01.10.1996-31.01.1997

PROMOTION:

Bei Herrn Prof. Vogl, Strahlenklinik und Poliklinik,
Charité, Campus Virchow-Klinikum

seit 05/97

ÄRZTIN IM PRAKTIKUM

Strahlenklinik und Poliklinik, Charité, Campus

Virchow-Klinikum der

Humboldt Universität zu Berlin

02/98-10/98

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität

Frankfurt am Main

11/98-07/99

WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITERIN

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

seit 08/99

Kerstin Engelmann

Frankfurt am Main, Dezember 2001

13.1.1.