

**Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg**

**Stichkanalmetastasen
bei hepatozellulärem Karzinom
nach lokaler Ablation durch Hochdosis-
Brachytherapie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg**

vorgelegt von Ingo Zörkler
aus Wernigerode
Magdeburg 2022

Bibliographische Beschreibung:

Zörkler, Ingo: Stichkanalmetastasen bei hepatozellulärem Karzinom nach lokaler Ablation durch Hochdosis-Brachytherapie. -2022. -72 Bl., 16 Abb., 1 Tab.

Kurzreferat:

Hintergrund: Stichkanalmetastasierung ist in der lokalen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) für die kathetergestützte Hochdosis-Brachytherapie (HDR-BT), eine neuartige lokale Ablationsmethode, noch nicht untersucht worden.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 100 Patienten, die an 233 HCC-Läsionen mit HDR-BT behandelt wurden (mit insgesamt 588 Kathetern). Eine Bestrahlung des Stichkanals fand nicht statt. Der Follow-Up-Zeitraum betrug mindestens 6 Monate. Bei Verdacht auf eine Stichkanalmetastasierung (intra- und/oder extrahepatisch) im Follow-Up-Zeitraum wurde die Bildfusion der Nachbeobachtungs-CT/MRT mit dem 3D-Bestrahlungsplan verwendet, um die Lage einer neuen Tumorabsiedelung innerhalb des Pfades eines Brachytherapiekatheters zum Zeitpunkt der Behandlung zu überprüfen.

Ergebnisse: Es wurden 9 Stichkanalmetastasen identifiziert, was einem Katheter-basierten Risiko von 1,5 % für jeden Ort des Auftretens entspricht. Insgesamt 7 Metastasen befanden sich innerhalb der Leber (katheterbasiertes Risiko, 1,2 %), und 2 Metastasen befanden sich extrahepatisch (katheterbasiertes Risiko, 0,3 %). 8 von 9 Stichkanalmetastasen wurden erfolgreich durch eine weitere HDR-BT behandelt.

Schlussfolgerungen: Das Risiko einer Stichkanalmetastasierung nach interstitieller HDR-BT des HCC ist vergleichbar mit früheren Berichten über perkutane Biopsien und Radiofrequenzablation (RFA), insbesondere im Fall von extrahepatischen Stichkanalmetastasen. Um das Risiko einer Aussaat zu kompensieren, sollte in der klinischen Routine eine Bestrahlungstechnik eingesetzt werden, die der Spuraablation bei der RFA ähnelt. Durch diese Maßnahme könnte die interstitielle Brachytherapie zunehmend einen Stellenwert bei der Therapie des HCC auch in Hinblick auf besonders stichkanalmetastasensensible Indikationen wie der Überbrückung („Bridging“) zur Lebertransplantation erreichen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Ätiologie	8
1.3 Klinik und Diagnostik des HCC	9
1.4 Therapie des HCC	10
1.4.1 Chirurgische Therapien	11
1.4.1.1 Leberresektion	11
1.4.1.2 Lebertransplantation	12
1.4.2 Lokalablative Verfahren	13
1.4.2.1 Radiofrequenzablation (RFA)	14
1.4.2.2 Brachytherapie	14
1.4.3 Lokalregionäre Therapien	15
1.4.3.1 Transarterielle Chemotherapie (TACE)	15
1.4.3.2 Systemische Interne Radiotherapie (SIRT)	16
1.4.4 Systemtherapie	17
1.4.4.1 Sorafenib	17
1.4.4.2 Levantinib	18
1.4.4.3 Atezolizumab/Bevazizumab	18
1.4.4.4 Regorafenib	18
1.4.4.5 Cabozantinib	19
1.4.4.6 Ramucirumab	19
1.4.4.7 Nivolumab	19
1.4.4.8 Pembrolizumab	20
1.5 Stichkanalmetastasen	20
1.6 Zielstellung	21
2 MATERIAL UND METHODIK	22
2.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	22
2.2 Datenerfassung	23
2.3 Patientenkollektiv	23
2.4 Definition der Endpunkte/Tumorverhalten	24
2.5 Bildmorphologische Auswertung	25
2.5.1 Bildmorphologische Auswertung – Phase 1 (Infinit [®])	26
2.5.2 Bildmorphologische Auswertung – Phase 2 (Amira [®])	26
2.6 Statistik	27
3. ERGEBNISSE	28
3.1 Ergebnisse der Bildmorphologischen Auswertung	28
3.2 Ergebnisse auf Katheterebene	30
3.3 Ergebnisse auf Läsionsebene	32

3.4	Ergebnisse auf Patientenebene	34
3.5	Statistische Auswertung der beeinflussenden Faktoren.....	41
4.	DISKUSSION	45
4.1	Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen	46
4.1.1	Technik - Vergleich	46
4.1.2	Patienten - Vergleich.....	47
4.1.3	Zusammenfassende Betrachtung Stichkanalmetastasenrisiko	48
4.1.3.1	Extrahepatische Risikobetrachtung	48
4.1.3.2	Intrahepatische Risikobetrachtung.....	49
4.2	Auswirkungen von Stichkanalmetastasen auf das Überleben.....	51
4.3	Korrelationen zu Risikofaktoren	51
4.4	Limitation	52
5.	ZUSAMMENFASSUNG	54
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	56
	TABELLENVERZEICHNIS	56
	LITERATURVERZEICHNIS	57

Abkürzungsverzeichnis

AFB 1	Aflatoxin B1
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AXL	<i>anexelekto</i> , unkontrolliert
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
Ci	Curie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse events</i> , systematische Einteilung von unerwünschten Ereignissen
DCP	Des-gamma carboxyprothrombin
DM	Diabetes mellitus
EASL	European Association for the Study of the Liver
eGFR	epidermal growth factor receptor, Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FGFR	fibroblast growth factor receptor, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FU	<i>Follow-Up</i> , Nachsorgeuntersuchung
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetsäure
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HCV	Hepatitis-C-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i> , Hepatozelluläres Karzinom
HGFR	hepatocyte-growth-factor-receptor, Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
HITT	Hochfrequenzinduzierte Thermotheapie
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
MET	siehe HGFR
mTOR	Serin/Threonin-Kinase
MWA	Microwave ablation, Mikrowellenablation
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NF-κB	nukleärer Faktor, der an den Promotor leichter κ-Ketten (Kappa-Kette) von B-Lymphocyten bindet
PEI	Perkutane Ethanol-Injektionstherapie
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PDGFR-β	platelet-derived growth factor receptor β, Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor β

PD-L1	programmed cell death ligand 1, programmierter Zelltod-Ligand-1
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
RFA	Radiofrequency ablation, Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TERT	Telomerase reverse Transkriptase
VEGF	vascular endothelial growth factor, vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor
WNT	Zusammensetzung aus Wg (Wingless) und Int-1

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Pro Jahr erkranken ca. 841080 Menschen an einem hepatozellulären Karzinom. Infolgedessen steht das HCC an sechster Stelle der Krebserkrankungen weltweit[1]. Die Inzidenz ist jedoch stark abhängig von der geographischen Lage und vom Geschlecht[2,3]. Während die höchste Rate an Neuerkrankungen in Entwicklungsländern, wie z.B. in Nordafrika oder in Südost- und Ostasien mit einer derzeitigen Inzidenz von bis zu 26,8 Neuerkrankungen bei Männern und 8,7 Neuerkrankungen bei Frauen pro 100000[4] registriert wurde, liegt die Inzidenz in Gesamteuropa im vergleichsweise moderaten Bereich mit 11,7 Neuerkrankungen bei Männern und 4,1 Neuerkrankungen bei Frauen pro 100000 [1,3,5]. Die Inzidenz des HCC in Deutschland für das Jahr 2018 wurde bei Männern mit 9,5 und bei Frauen mit 3,3 pro 100000 für das Jahr 2018 registriert [3,5]. Damit liegt Deutschland etwas unter dem europäischen Durchschnitt und verzeichnet ebenso wie Gesamteuropa einen steigenden Trend in den letzten 16 Jahren [1,5,6]. Insgesamt erscheint die Inzidenz in Europa geringer. Bei Betrachtung der durch die GLOBOCAN Datenbank ermittelten Werte für die Jahre 2002 und 2012 zeigt sich hier eine Steigerung der Inzidenz bei Männern um 50% und bei Frauen um 100% [1,7].

Die Erklärung für die regional hohe Variabilität wird in der Bevölkerungsdurchseuchung mit dem Hepatitis-B-Virus und dem Hepatitis-C-Virus gesehen[3,4]. In der Geschlechterverteilung bei den HCC-Neuerkrankungen ist bei Männern eine höhere Rate zu verzeichnen als bei Frauen[3,8]. Ursächlich dafür wird die höhere Durchseuchung der Männer mit Hepatitiden, sowie eine höhere Belastung mit Alkohol gesehen[4,9].

Da sich das HCC in der absoluten Mehrzahl der Fälle auf Grundlage einer Leberzirrhose entwickelt, ist diese Erkrankung eher in höheren Altersschichten anzutreffen[8,10,11]. In Regionen mit hoher Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms, die zum Großteil durch perinatale Übertragung des Hepatitis-B-Virus verursacht wird, erkranken die Menschen im Durchschnitt 10 Jahre früher am HCC als im Rest der Welt[4].

Die erhebliche Malignität des primären hepatozellulären Karzinoms, gepaart mit dem schnellen Fortschreiten und der schlechter Prognose der Erkrankung, machen das hepatozelluläre Karzinom mit 782000 Todesfällen, entsprechend 8,2%, zur weltweit vierthäufigsten Todesursache bei den malignen Tumorerkrankungen [1,3].

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie variiert regional sehr stark[7]. Bei Autopsien konnte bei 80-90% der HCCs die Entstehung auf dem Boden einer Leberzirrhose nachgewiesen werden[12], wobei die hohe Bandbreite der Ergebnisse auf Unterschieden in der geographischen Region[13,14], der Rekrutierung von HCC-Patienten und dem für die Histologie zur Verfügung stehenden Materials beruht. Hepatozelluläre Karzinome, die nicht auf dem Boden einer Leberzirrhose entstanden, entwickelten sich in einer schon entzündeten Leber[15]. Damit ist die chronische Entzündung der Leber, egal in welchem Entwicklungsstadium, als Hauptrisikofaktor für das HCC anzusehen[12].

Die Hauptursache für die chronische Entzündung der Leber, respektive der Leberzirrhose ist die chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus[11]. Mit steigender Infektionsdauer wächst auch das Erkrankungsrisiko[4]. In der viralen Ätiologie des HCC wurden regionale Unterschiede festgestellt[12]. So führt in den USA, Japan und Europa eher die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus und in Asien und Afrika die chronische Hepatitis-B-Infektion zu einem hepatozellulären Karzinom[12].

Weitere Faktoren, die zunehmend ein Problem darstellen, sind regelmäßiger Alkoholgenuß und die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)[16,17]. Letztere wird durch Faktoren wie Diabetes mellitus (DM) [18,19] und Adipositas beeinflusst[16,20]. Der Einfluss der nicht alkoholischen Steatohepatitis wurde bisher unterschätzt[21]. Erste Untersuchungen in den USA an Patienten mit kryptogener Leberzirrhose, bei denen auffiel, dass 30,47% dieser Patienten an einem Diabetes mellitus und 50% der Patienten unter einer NASH litten, ließen diese Einflussgrößen in den Fokus der Forschung rücken[22,23].

Im weiteren Sinne werden auch hereditäre Erkrankungen als Auslöser des hepatozellulären Karzinoms angesehen. Zum einen wird kontrovers diskutiert ob die hereditäre Hämochromatose ein Auslöser für das HCC ist[22,24].

Erkrankungen wie der α 1-Antitrypsin-Mangel und die Autoimmunhepatitiden werden auch als Ursachen für das HCC diskutiert[24]. Weiterhin werden Erkrankungen wie Morbus Wilson[25,26], PBC (Primäre biliäre Zirrhose) [27] und die PSC (Primär sklerosierende Cholangitis)[28] zu den Risikofaktoren des HCC gerechnet. Bei diesen Erkrankungen wird auch nicht die Erkrankung selbst, sondern die daraus resultierende chronische Entzündung der Leber als Ursache für das HCC angesehen.

In neueren Studien konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem hepatozellulären Karzinom bei Frauen nachgewiesen werden[29]. Einen Zusammenhang sieht man auch bei beim Pilzgift der Schimmelpilze *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus parasiticus* sowie dem Aflatoxin B1 (AFB1)[24,30]. Bei den Studien zu diesem ätiologischen Faktor wird auch wiederholt darauf hingewiesen, dass die Menschen, welche diesem Pilzgift

ausgesetzt sind, auch in Gegenden mit einer hohen HBV-Durchseuchung leben[24]. Allerdings führt die Koexistenz des AFB1 bei vorhandenen HBV-Infektion zu einem 60-fach erhöhten HCC-Risiko gegenüber einer HBV-Infektion ohne Aflatoxin B1 [4,12,22].

Laut Blum et al. 2003 führen in der Entwicklung der Leberzirrhose die beiden pathologischen Prozesse, die Leberzellnekrosen und die entzündliche Bindegewebsreaktionen, zum Leberumbau. Da das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut das Leberläppchen von der Peripherie her durchströmt, liegen die gefährdeten Teilabschnitte des Leberläppchens in der Mitte, um die Zentralvene herum. Hier kommt es daher z.B. bei der alkoholischen Zirrhose zuerst zur Vermehrung von Fasern und Bindegewebe und zum Untergang von Leberzellen[31]. Diese Bindegewebsstränge verbinden in der Folge die Zentralvenen und es entstehen Territorien im Lebergewebe, die bindegewebig umrissen sind und nicht mehr der ursprünglichen Läppchenstruktur entsprechen. Diese Strukturen werden als Pseudolobuli bezeichnet. Im Laufe der Entwicklung nimmt der Anteil der Fasern zu, die Bindegewebsnarben fallen ein und an anderen Stellen kommt es zur Bildung von Regeneratknoten. Die Hepatokarzinogenese führt dann über dysplastische Foci und dysplastische Knoten zum eigentlichen HCC [24,31,32]. Auf Zellebene sind es meistens mehrere komplexe Steuerungsmechanismen deren Störung zum HCC führt. Zum einen führt die chronische Leberschädigung zu einem erhöhten Zellumsatz. Dabei wird die Telomerase verkürzt, was wiederum zu einer erhöhten Apoptoserate der Hepatozyten führt. Der vermehrte Untergang der Hepatozyten führt zum Umbau der Leber, zur Fibrose und Zirrhose. Die Verkürzung der Telomere führt zu einer chromosomalen Instabilität und zu Mutationen der Telomerase reversen Transkriptase (TERT) und wird als ein Schalter für die Onkogenese gesehen [33,34]. Zum anderen führen die chronischen Leberschädigungen auf Ebene der zellulären Signalwege zur Dysregulation der hepatozellulären Proliferation und zu zellulärer Fehlfunktion. Die betroffenen Signalwege sind z.B.: die WNT/ β -Catenin-, NF- κ B-, AKT/mTOR-, YAP-HIPPO-, Integrin-, uPAR- und Angiogenese Signalwege [34]. Die persistierenden Fehlfunktionen der Zelle, sowie die Zelltodrate führen zu einer dauerhaften Reaktion des Immunsystems, welches die Leberzirrhose mit induziert. Das führt im weiteren zu zellulärem Stress, epigenetischer Modifikation, Mitochondriendysfunktion, DNA-Schädigungen und genetischer Instabilität welche die Hepatokarzinogenese fördern [35,36].

1.3 Klinik und Diagnostik des HCC

Die Klinik bei Patienten mit dem hepatozellulären Karzinom ist unspezifisch. Meist berichten Patienten jedoch von Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Leistungsschwäche. Beivorliegender und bekannter chronischer Erkrankung der Leber beziehungsweise Leberzirrhose werden die Patienten eher auf eine Erkrankung mit einem

HCC untersucht. Bei Vorhandensein einer Lebererkrankung werden die Bestimmung des Alpha-1-Fetoprotein (AFP) sowie eine Ultraschalluntersuchung der Leber empfohlen[37]. Durch dieses Vorgehen gelingt auch die Diagnose bei asymptomatischen Patienten. Durch die Diagnose in frühen Stadien des HCC kombiniert mit den verbesserten therapeutischen Verfahren konnte eine Mortalitätsenkung in mehreren Analysen belegt werden[38]. Gemäß der offiziellen Empfehlung der European Association for the Study of the Liver (EASL) reicht für die Diagnose des HCC der bildmorphologische Nachweis[39,40]. Es muss eine fokale Läsion der Leber im Durchmesser > 1cm mit einem Wash in/Wash out-Phänomen dargestellt werden. Die zugelassenen bildgebenden Verfahren sind das CT oder MRT. Bei diesen Verfahren sollte eine arterielle Hypervaskularisierung mit dem Auswaschphänomen in der venösen Phase zu sehen sein[41]. Im Bereich der MRT-Diagnostik entstehen aufgrund der Atemexkursion Bewegungsartefakte, welche die Bildinterpretation insbesondere der hepatischen arteriellen Phase erschweren. In einer bi-zentrischen Studie (Primovist/Gd-EOB-DTPA) wurde untersucht, ob eine spezielle intensivierte Vorbereitung vor der Untersuchung im Vergleich zu der üblichen Vorbereitung die Bewegungsartefakte verringern kann, was wiederum zu einer verbesserten Auswertung der Bilddaten führen könnte. Es zeigte sich, dass durch die intensivierte Vorbereitung die Artefakte durch normale Atembewegungen in der Leber abgeschwächt werden konnten. Allerdings zeigte sich keine Vorteile in Bezug auf die transienten schweren Atembewegungen[42]. Die Erhöhung des AFP-Wertes allein ist nicht zwingend beweisführend für das HCC und spielt keine Rolle für die Diagnosestellung [41,43]. Weiterhin wird aufgrund der Nachteile des AFP an anderen Tumormarkern für das hepatozelluläre Karzinom wie z.B. dem Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP)[44] oder AFP-L3 geforscht[44,45]. Für die pathologische Untersuchung und Diagnosesicherung ist eine Biopsie von Nöten bzw. eine intraoperative Probe des Tumors. Die Beurteilung erfolgt dann nach gängiger TNM-Klassifikation. Das Grading wird ebenfalls bestimmt, aber es gibt derzeit keinen weltweit einheitlichen Standard zur Klassifikation des Gratings [41]. Die Nebenwirkungender Biopsie, wie Blutungen oder Metastasen entlang des Punktionkanals sind überschaubar und zeigten in Studien keinen Einfluss auf die Behandlung [46,47].

1.4 Therapie des HCC

Die therapeutischen Möglichkeiten des HCC sind multimodal. Grundlegend für die Therapieentscheidung ist zum einen das Stadium des HCC und zum anderen der Zustand des Patienten. Die Stadieneinteilung des hepatozellulären Karzinoms erfolgt Anhand der Größe der Läsionen, ihrer Anzahl, dem Vorliegen einer Gefäßinfiltration, der extrahepatischen Metastasierung und dem Befall von Lymphknoten. Beim Zustand des Patienten sind der Performance Status, das Alter, das Stadium der Zirrhose, die Komorbiditäten und sein

Wunsch in Bezug auf die Therapierichtung maßgeblich [41]. Zu den kurativen Ansätzen zählen heute die Lebertransplantation und die Leberresektion. Lokoregionäre Verfahren wie die Selektive interne Radiotherapie oder die Transarterielle Chemoembolisation und lokalablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder die interstitielle Brachytherapie werden entsprechend dem Tumorstadium als kurativ oder palliativ angesehen. Eine weitere palliative Therapieoption stellen systemische Therapien dar. Da wird zum einen nach Herkömmlichen zytostatischen Chemotherapien und der so genannten „targeted therapy“ also der zielgerichteten Krebstherapie unterschieden. Die Chemotherapie via Zytostatika gehört nicht zu den Therapieoptionen des HCC aufgrund der in vielen Studien dargelegten Therapieresistenz [21,48,49]. Damit das vorliegende Erkrankungsstadium des HCC entsprechend behandelt werden kann erfolgt eine Stadieneinteilung. Es gibt eine Vielzahl an Stadieneinteilungen, jede mit ihren Vor- und Nachteilen. In Europa hat sich der BCLC-Score (Barcelona Clinic Liver Cancer) durchgesetzt [50]. Er ist durch die Einbindung des Tumorstadiums, der Leberfunktion, der krebbedingten Symptome und des Performancessstatus gekennzeichnet und empfiehlt für jedes Stadium einen Evidenzbasierten Behandlungsalgorithmus [41,50]. Da das Stadium B nach BCLC eine sehr heterogene Patientengruppe umfasst, stellt es spezielle Herausforderungen an die Therapieauswahl. Es umfasst sehr unterschiedliche Tumorklasten und Leberfunktionen. Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist die Standardtherapie, bei der es Unterschiede im klinischen Nutzen gibt, welcher durch die Patienten daraus gezogen wird [51]. So ist die TACE nicht die optimale Behandlung für alle Patienten mit intermediärem HCC. In einigen Untergruppen gibt es ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen nach TACE [52]. Bei ausgewählten Patienten kann als Behandlungsoption auch die Lebertransplantation oder die Leberresektion nach entsprechendem Downstaging bzw. nach Ausweiten der Einschlusskriterien angewandt werden [51]. Ebenfalls ist im intermediären Stadium eine systemische Therapie unter besonderen Umständen sinnvoll. Insgesamt wird von den vorgenannten Optionen oft abgewichen. Um willkürliche Entscheidungen zu minimieren und eine evidenzbasiertere Strategie der Behandlung zu ermöglichen wurde von Bolondi et al. 2012 ein Vorschlag zur Bildung eines Subklassifizierungssystems für das intermediäre HCC vorgestellt [51].

1.4.1 Chirurgische Therapien

1.4.1.1 Leberresektion

Die Leberresektion ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit nichtmetastasiertem, hepatozellulären Karzinom in nichtzirrhotischen Lebern[53]. Hierbei können bis zu 80% des

Leberparenchyms entfernt werden. Zur Risikominimierung des postoperativen Leberversagens kann parallel zur Embolisierung der Pfortader eine Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens durch Embolisation des versorgenden arteriellen Astes induziert werden[54]. Bei R0-Resektion werden die 5-Jahresüberlebensraten mit 20-51% [55] bis 26-56% [53] angegeben[56]. Prognostisch entscheidend sind die Charakteristika des Primärtumors, wie UICC-Stadium, AFP-Wert, HBsAg, Albumin, Gefäßinfiltration und das histologische Grading[53,57]. Beim operablen HCC sind Lymphknotenmetastasen eher selten, sodass bildmorphologische Lymphknotenvergrößerungen im Hilusbereich der Leber nicht einer Resektion entgegenstehen dürfen[58]. Die Rezidivrate nach R0-Resektion liegt bei 50-70%[59,60] innerhalb von 5 Jahren. Der Großteil davon wird als Folge von subklinischen Mikrometastasen und die Gefäßinvasion durch den Primärtumor gesehen [61]. Es gibt bisher keine eindeutige Empfehlung zur anatomischen bzw. nichtanatomischen Resektion [62]. Allerdings sind nur 20% – 30% aller Erkrankten in einem Stadium oder Zustand, der die Resektion erlaubt[57]. Die weitaus höhere Zahl der Erkrankten scheidet aufgrund fortgeschrittener Zirrhose, multipler Läsionen, diffusen Tumorwachstums und Begleiterkrankungen aus[31,55]. Für die Resektion in einer zirrhotischen Leber sind die Grenzen der Indikation eng gesteckt, da auch unter besten Bedingungen in der Regel nur limitierte Resektionen zu erreichen sind. Deswegen wird die Resektion nur empfohlen wenn das hepatozelluläre Karzinom prognosebestimmend ist und nicht die Leberzirrhose[53,63]. Die besten Resultate erreichte man in ausgesuchten Patientenkollektiven mit kleinen und solitären Läsionen in zirrhotischen Lebern mit 5-Jahresüberlebensraten von 30-50%, allerdings muss mit Tumorrezidivraten von 50-80% gerechnet werden [63,64].

1.4.1.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die Methode der Wahl [65], bei der nicht nur das hepatozelluläre Karzinom, sondern die auch die oftmals zugrundeliegende Lebererkrankung behandelt werden kann. Ihr größter Nachteil ist die ein Leben lang durchzuführende Immunsuppression. Sie wird als Therapie der Wahl empfohlen bei einem HCC welches den Mailand-Kriterien entspricht[66]. Diese grenzen die Maximalgröße bei einem Solitärtumor auf 5cm ein, bestehen mehrere Knoten, aber nicht mehr als 3 Läsionen, ist die Größe auf 3 cm limitiert. Innerhalb dieser Kriterien und abhängig von der Grunderkrankung liegt das 5-Jahres-Überleben bei 70% [67,68]. Jenseits der Mailand-kriterien gibt es mehrere Ansätze die Kriterien aufzulockern. Bisher konnten in prospektiven Studien nur die University of California San Francisco (UCSF) – Kriterien, mit gleichen Überlebensraten, positiv validiert werden [69]. Diese Kriterien beinhalten, dass bei einem Solitärtumor der Durchmesser nicht größer als 6,5 cm, bzw. bei maximal 3 Knoten der größte höchstens 4,5 cm groß sein darf und der addierte

Tumordurchmesser nicht größer als 8 cm sein sollte [69,70]. Außerdem konnte bei einem Patientenkollektiv mit 60% außerhalb der Mailand-Kriterien ein 5-Jahresüberleben von 80% [71] erreicht werden, wenn die Patienten vorher regelmäßig eine TACE, im Median 5 Sitzungen, ohne weiteren radiologisch nachweisbaren Progress bekommen hatten [71]. Diese Ergebnisse sprechen unter onkologischer Sicht für eine Ausweitung der Indikation der Lebertransplantation über die Mailand-Kriterien hinaus, so es denn genügend Spenderorgane gibt [58].

Der günstigen Prognose und den genannten Vorteilen steht neben der genannten lebenslangen Immunsuppression die lange Wartedauer aufgrund begrenzter Spenderorganverfügbarkeiten entgegen [65]. Hier behilft man sich mit Bridgingverfahren zum Überbrücken der langen Wartezeiten [72]. Eingesetzt werden hierbei die TACE, die RFA und die laparoskopische Resektion von solitären Läsionen [72]. Die meisten Erfahrungen beim Stabilisieren der Tumorerkrankung wurden bisher mit der TACE gesammelt, wobei Überlebensvorteile bisher nicht ermittelt werden konnten [73].

1.4.2 Lokalablative Verfahren

Die bildgeführten, minimalinvasiven und lokoregionären Behandlungen stehen im Intermediärstadium des HCC zur Verfügung. Das Prinzip dieser Therapien ist die selektive Zerstörung des malignen Tumorgewebes unter gleichzeitiger Schonung des umliegenden vitalen Lebergewebes bzw. angrenzender Organe. Diese Verfahren können perkutan oder laparoskopisch eingesetzt werden. Diese Techniken sind mit wenigen Komplikationen behaftet und nicht kostenintensiv. Der Unterschied liegt in der Art der Zerstörung des Tumorgewebes.

Die Anfänge wurden mit Hilfe chemischer Methoden, nämlich der Instillation von Alkohol oder Essigsäure gemacht. So konnten mit der Perkutanen Alkoholinstillation (PEI) 5-Jahresüberlebensraten bei solitären Tumoren von 47% erreicht werden, die bei multi-lokulärem Befall auf 30% absanken [74]. Da andere, neuere Verfahren bessere Ergebnisse liefern werden diese Techniken immer weniger eingesetzt. Für das Verfahren spricht jedoch seine geringe Komplikationsrate von 2,5% [75].

Neuere Methoden zur Ablation des Tumorgewebes vor Ort induzieren die Nekrose der Tumorzellen auf thermischer Basis. Vertreter sind die hochfrequenzinduzierte Thermotherapie (HITT), die Kryotherapie, die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und mit dem größten Stellenwert aus dieser Gruppe die Radiofrequenzablation, die erstmals 1993 von Rossi und Buscarini beschrieben wurde [76].

1.4.2.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Bei dieser Therapieform erhitzen hochfrequente Wechselströme über eine Elektrode das Tumorgewebe. Es werden Nekrosen provoziert und eine irreversible Denaturierung der Proteine hervorgerufen[77]. Durch spezielle Ablationssonden können Herde bis zu einer Größe von 5 cm Durchmesser behandelt werden. Zur Vermeidung der Metastasenverschleppung im Stichkanal erfolgt auch die Ablation desselben [75,78,79]. Eine große Anzahl klinischer Studien konnte die Effektivität der RFA nachweisen. So betrug das 5-Jahresüberleben bei Patienten mit einer RFA und Tumorgröße <5cm bei Tateishi et al. 63% [79] und bei Peng et al. 59,8% [80]. Die Komplikationsrate liegt bei 4,2% [81]. Dieser niedrige Wert ist wichtig, da durch eine eventuelle Komplikation bei der RFA als einer von zwei bevorzugten Bridgingtherapien die Indikation der Lebertransplantation entfallen könnte[21]. Da das Ergebnis nicht umgehend histologisch begutachtet werden kann ist ein Sicherheitssaum um die Läsion herum von 0,5-1 cm anzustreben[77].

Die RFA unterliegt einigen auf der Technik basierenden Einschränkungen. Zur vollständigen Ablation muss die Erwärmung im Ziel gleichmäßig sein. Das schließt zum Beispiel exophytisch wachsende Tumore aus. Bei stark perfundierten Tumoren wie etwa dem HCC verlangsamen die Kühleffekte die lokale Tumorablation. Außerdem ist die RFA nicht anwendbar in Nachbarschaft thermosensibler Strukturen wie den zentralen intrahepatischen Gallengängen oder der Gallenblase[82,83].

1.4.2.2 Brachytherapie

Die Interstitielle Brachytherapie ist eine neuere Therapieform, die bei intermediärem hepatozellulären Karzinom angewendet werden kann. Vorläufer dieser Therapieform war die intraoperative Radiotherapie (IORT). Deren Einsatz gestaltete sich meist einzeitig und barg die Nachteile des intraoperativen Einsatzes [84]. Die Patienten mussten laparotomiert werden und da die Platzierung des Katheters unter Zuhilfenahme von Sonographie oder Palpation erfolgte, konnte die Dosimetrie nur unbefriedigend durchgeführt werden [85,86].

Technisch wird bei der interstitiellen Brachytherapie der Katheter, welcher später die Strahlenquelle aufnimmt, bildgestützt punktgenau im Zielorgan mittels CT oder MRT platziert [84,87]. Bei dem anschließend in Seldinger-Technik durchgeführten Wechsel auf eine flexible Schleuse wird der Afterloadingkatheter in die Zielläsion eingeführt. Für die einzelnen Katheter erfolgt die Kodierung über Referenzpunkte zum Tumorrand [84,88]. Als Strahlenquelle wird ¹⁹²Iridium mit 10 Ci-Aktivität verwendet mit einer Zieldosis von 20 Gy am Tumorsaum [84,87]. Die Bestrahlungsdauer hängt vom Zielvolumen des zu behandelnden Tumors ab. Nach Abschluss der Therapie wird der Stichkanal mit thrombogenen Material (Gelfoam)

verschlossen [84,89]. Vorteilhaft bei dieser Methode ist zum einen, dass die Nachteile der Invasivität gegenüber der IORT umgangen werden [87]. Zum anderen umgeht man gegenüber perkutaner Bestrahlung die Bewegungseffekte. Gegenüber beiden zuvor genannten Verfahren ist die Genauigkeit der Dosimetrie aufgrund der Verwendung von 3D-CT-Datensätzen deutlich gesteigert [84]. Im Vergleich zu den thermischen Verfahren besteht hier keine Gefährdung thermosensibler Strukturen und keine Einschränkung des Tumordurchmessers durch die bereits beschriebenen unerwünschten Kühleffekte [84,87,89]. Allgemein auftretende Symptome wie Übelkeit und Erbrechen kommen meist einen Tag postinterventionell bei rund 10% aller Patienten vor [88]. Bei 10-15% kommt es zu asymptomatischen Pleuraergüssen und in sehr wenigen Einzelfällen zu nicht behandlungsbedürftigen Pneumothoraces [88]. Zu auftretenden Komplikationen nach den Leberinterventionen zählen die Blutungen, die im Stadium I und II nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bei 2-3% aller Fälle vorkamen und gelegentlich transfusionspflichtig waren [84,88]. 1-2% aller Fälle erlitten embolisationspflichtige Blutungen im Stadium III und IV nach CTCEA [88,90]. Bei unter 1% der Patienten kam es zur Ulcera des Magens oder des Duodenums oder zu Leberabszessen [88]. Damit zählt die interstitielle Brachytherapie zu den sicheren Therapien des hepatozellulären Karzinoms [58,84,88,89]. Als vorteilhaftester Vorhersagefaktor für das mediane Überleben der Patienten unter der Brachytherapie hat sich der CLIP-Score erwiesen. In klinischen Studien wird ein medianes Überleben von 19,4 Monaten postinterventionell bei 83 Patienten mit HCC beschrieben [90].

1.4.3 Lokalregionäre Therapien

1.4.3.1 Transarterielle Chemotherapie (TACE)

Im intermediären Stadium des HCC, das durch Multilokularität und kompensierte Leberfunktion bei Fehlen von körperlichen Symptomen definiert ist, empfiehlt die S3-Leitlinie sowie die ESMO-Leitlinie für das hepatozelluläre Karzinom als Therapie der Wahl die Transarterielle Chemotherapie [21,91]. Lebertumore >3 cm werden bevorzugt über Arterien versorgt, wohingegen die Normversorgung der Leber hauptsächlich durch Äste aus der Vena portae sichergestellt wird [92]. Die TACE ist ein Verfahren, bei dem hochdosierte Chemotherapeutika angiographisch selektiv in tumorversorgende Leberarterien appliziert und die Arterien embolisiert werden [93]. So lässt sich bei Schonung des funktionell noch intakten Gewebes abhängig vom verwendeten Wirkstoff eine Erhöhung der Konzentration um das 400-fache gegenüber systemischer Therapie im Tumor erzielen [94]. Für ein besseres

Ansprechen wird die transarterielle Chemotherapie repetitiv angewandt [93,94]. Angewandte Chemotherapeutika sind Doxorubicin, Cisplatin, Epirubicin, Mitoxantron, Mitomycin C und SMANCS, die einzeln oder auch gemischt in dem öligen Röntgenkontrastmittel Lipiodol als Zytostatikaträger emulgiert appliziert werden [93,94].

Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird auch die drug-eluting-beads-TACE (DEB-TACE) verwendet. Hierbei wird deutlich weniger Doxorubicin in den Kreislauf abgegeben und ermöglicht gleichzeitig einen standardisierten Weg der TACE-Durchführung [95]. Die Ergebnisse entsprechen denen der konventionellen TACE [95].

Die 5-Jahresüberlebensraten werden in der Literatur mit bis zu 47,7% angegeben [96]. Solche Ergebnisse sind nur unter strikter Einhaltung der Selektionskriterien, Symptombefreiheit, Fehlen einer Pfortaderinfiltration auch peripher, Beschränkung der Erkrankung auf die Leber und begrenzte Nodularität zu erwarten. Bei spätem Beginn der Therapie, weiterem Tumorprogress und/oder palliativer Therapiezielsetzung sinken die Überlebensraten ab. Allerdings gibt es auch in Palliation gegenüber rein supportiver Therapie Überlebensvorteile [97–99]. Eine neue Studie von Kim et al. 2014 erzielte bei Tumoren bis 2 cm Größe ein 5-Jahresüberleben von 63,1% [100].

Die Komplikationsrate wird laut Leitlinie mit 0-5% als gering beschrieben und ist vorteilhaft als Bridgingverfahren bei der Lebertransplantation, da durch eine eventuelle Komplikation bei der TACE, als einer von 2 bevorzugten Bridgingtherapien bis zur Lebertransplantation, die Indikation für diese entfallen könnte [21].

1.4.3.2 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Eine weitere Möglichkeit zur Ablation des hepatozellulären Karzinoms ist die Induktion der Tumornekrose durch Strahlung. Bei der SIRT wird ein Radioembolisat intrahepatisch in die den Tumor versorgenden Arterien appliziert [101]. Das Radioembolisat besteht aus kleinen Sphären, im Durchmesser 20-40µm, welche mit dem β -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$, der mit einer mittleren Reichweite von 2-3mm ins Gewebe eindringt, gefüllt sind [102]. Die Mikrosphären reichern sich besonders stark in hypervaskularisierten Tumoren an und erreichen dort einen besonders hohe Dosis, die zwischen 150-300 Gy liegen kann [101,103,104].

Neben der sorgfältigen Patientenauswahl für dieses Verfahren wird ebenfalls routinemäßig eine präinterventionelle Diagnostik durchgeführt [105]. Diese besteht aus einer diagnostischen Leberangiographie und der intraarteriellen Injektion von $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ -markierten, makroaggregierten Albumin, zur Dokumentation der Normalanatomie und der Simulation der Anreicherung des Sphären in der Leber, Lunge und Gastrointestinaltrakt [101,106]. Zur Vermeidung einer Partikelverschleppung in andere Organe werden ggf. die Arteria gastroduodenalis und Arteria gastrica dextra mit Metallspiralen embolisiert [101,104].

Das Verfahren ist prinzipiell einzeitig vorgesehen, kann jedoch unter Umständen auch mehrfach angewendet werden [105,107]. In Studien konnte ein positiver Effekt allein oder kombiniert auf Überleben und Lebensqualität bei der Behandlung von primären oder sekundären Lebertumoren werden. So wurden ein medianes Überleben von Hilgard et al. 2010 mit 16,7 Monaten, von Sangro et al. 2011 mit 15,4-16,6 Monaten und Salem et al. 2010 mit 8,9 Monaten ermittelt [103,108][109].

In der SIRveNIB-Studie zeigte die SIRT in Bezug auf des Gesamtüberleben keine signifikanten Vorteile [110]. Die SARAH-Studie, in der ebenfalls die SIRT gegen Sorafenib, allerdings bei Patienten mit Progress unter TACE verglichen wurde, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil des Gesamtüberlebens [111]. Beide Studien deuten an, dass dagegen das Nebenwirkungsprofil von Sorafenib deutlich schlechter ist, als das der SIRT [110,111]. In einer Metaanalyse von Venerito et al. der unter anderem die Daten aus der SARAH-, SIRveNIB -und SORAMIC-Studie einband zeigte sich, dass die SIRT als Initialtherapie für das HCC Sorafenib in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht unterlegen ist und ein besseres Sicherheitsprofil bietet [112].

1.4.4 Systemtherapie

Über Jahre war der Multikinaseinhibitor Sorafenib [113,114] die einzige Option bei fortgeschrittenen, nicht resektablen HCC. In den letzten Jahren hat sich der Kreis der Kinaseinhibitoren erweitert [41,114]. Weitere Optionen im Bereich der Systemtherapien sind die Immuntherapien, welche mittlerweile ebenfalls zu den Firstline-Therapien bei BLCL C gehören [91].

1.4.4.1 Sorafenib

Im fortgeschrittenen Stadium des HCC ist leitliniengerecht der Einsatz des Multikinaseinhibitors Sorafenib angezeigt [21,115]. Sorafenib inhibiert 40 Kinasen in der Zelle parallel, unter anderem die Kinasen für den VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1, 2 und 3 und den PDGFR- β (platelet-derived growth factor receptor β)[116]. Das mediane Überleben der Patienten im fortgeschrittenen Stadium konnte um knappe 3 Monate von 7,9 auf 10,7 Monaten verlängert werden [116]. Aufgrund diverser Nebenwirkungen, wie z.B. Diarrhoe, Fatigue, Anorexie und Alopezie, bei ca. 80% der behandelten Patienten muss die Therapie oft vorzeitig abgebrochen oder kann nicht die empfohlene Gesamtdosis verabreicht werden [117][58,116].

1.4.4.2 Levantinib

Levantinib ist ein Multikinase-Inhibitor der die VEGFR 1-3 und die Wachstumsfaktorrezeptoren (FGFR)1-4 inhibiert. In einer multizentrischen Phase-III-Studie konnte die Nichtunterlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber Sorafenib gezeigt werden. Das Gesamtüberleben unter Levantinib betrug 13,6 Monate gegenüber Sorafenib mit 12,3 Monaten. Bei den sekundären Endpunkten wie dem progressionsfreien Überleben oder der objektiven Ansprechrates war Levantinib signifikant besser. Die Nebenwirkungen waren unter Levantinib im Vergleich zu Sorafenib wie folgt verteilt: Bluthochdruck (42% gegenüber 30%), Durchfall (39% gegenüber 45%) und Hand-Fuß-Hautreaktion (27% gegenüber 52%). Diese Ergebnisse sorgten dafür, dass Levantinib zu einer der Optionen der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HCC zählt [118].

1.4.4.3 Atezolizumab/Bevacizumab

Atezolizumab ist ein selektiver Checkpointinhibitor, der den PD-L1 (programmed death ligand 1) inhibiert und damit die Suppression der T-Zellen durch PD-1 und B7-1 verhindert. So erkennt das Immunsystem Tumorzellen und kann sie zerstören. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF und hemmt so Angiogenese und Tumorwachstum. In einer multizentrischen Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben mit Atezolizumab–Bevacizumab signifikant länger als mit Sorafenib war. Nach 12 Monaten lebten noch 67,2% der Patienten, die mit Atezolizumab–Bevacizumab behandelt wurden gegenüber 54,6% unter Sorafenib-Therapie. Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls signifikant länger unter Atezolizumab–Bevacizumab 6,8 Monate gegenüber 4,3 Monaten mit Sorafenib.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 56,5% der mit Atezolizumab-Bevacizumab behandelten Patienten auf und bei 55,1% der mit Sorafenib behandelten. Bluthochdruck trat bei 15,2% der Patienten in der Atezolizumab-Bevacizumab-Gruppe und bei 12,2% der Patienten der Sorafenib-Gruppe auf. Durchfall wurde bei 18,8% der Patienten in der Atezolizumab-Bevacizumab-Gruppe und bei 49,4% der Patienten der Sorafenib-Gruppe gesehen. Hand-Fuß-Hautreaktionen traten bei 0,9% der Patienten in der Atezolizumab-Bevacizumab-Gruppe und bei 48,1% der Patienten der Sorafenib-Gruppe auf [119].

1.4.4.4 Regorafenib

Regorafenib ist ein Multikinaseinhibitor, welcher ähnliche Kinasen wie Sorafenib zum Ziel hat. In einer Phase-III-Studie, welche an Patienten durchgeführt wurde, die unter Sorafenib einen

Progress hatten, zeigte sich eine Verlängerung des medianen Überlebens von 7,8 auf 10,6 Monate. Aufgrund der Unerwünschten Nebenwirkungen beendeten 10% der Patienten die Behandlung mit Regorafenib vorzeitig und bei 51% musste die Dosierung reduziert werden. Unerwünschte Ereignisse waren Hand-Fuß-Hautreaktionen mit 53%, Diarrhoe 41% und Fatigue 40% [120].

1.4.4.5 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinaseinhibitor, welcher die Kinasen für die MET-, VEGFR2-, AXL - und RET-Rezeptoren hemmt. In einer Phase-III-Studie, welche an Patienten durchgeführt wurde, die unter Sorafenib einen Progress hatten, zeigte sich eine Verlängerung des medianen Überlebens von 8,0 Monate unter Placebo auf 10,6 Monate unter dem Wirkstoff. Aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen beendeten 16% der Patienten die Behandlung mit Cabozantinib vorzeitig und bei 62% musste die Dosierung reduziert werden. Unerwünschte Ereignisse waren Diarrhoe 54%, Hand-Fuß-Hautreaktionen mit 46% und Fatigue 45% [121].

1.4.4.6 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein monoklonaler Anti-VEGFR2-Antikörper, welcher die Angiogenese hemmt. In einer Phase-III-Studie, welche an Patienten durchgeführt wurde, die unter Sorafenib ein erhöhtes AFP hatten, zeigte sich eine Verlängerung des medianen Überlebens von 7,3 Monaten unter Placebo auf 8,5 Monaten unter dem Wirkstoff. Aufgrund der Unerwünschten Nebenwirkungen beendeten 18% der Patienten die Behandlung mit Ramucirumab vorzeitig und bei 5% musste die Dosierung reduziert werden. Unerwünschte Ereignisse waren Fatigue 51%, periphere Ödeme 24% und Appetitlosigkeit 24% [122].

1.4.4.7 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, ein IgG_{4k}-Immunglobulin, welcher an den PD-1-Rezeptor bindet und so die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 hemmt. In den Phase I/II-Studien zur Dosisfindung, Überprüfen der Wirksamkeit, Ermittlung von Nebenwirkungen und klinische Toxizität, zeigte sich Nivolumab vielversprechend und wurde bereits als neuer Anwarter für die Firstline Behandlung neben Sorafenib gehandelt [123]. In

der Phase-III-Studie zeigte sich allerdings, dass der primäre Endpunkt, dass Gesamtüberleben gegenüber Sorafenib nicht signifikant verlängert war [124].

1.4.4.8 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher an den PD-1-Rezeptor bindet und so die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 hemmt. In den Phase I/II-Studien zur Dosisfindung, Überprüfen der Wirksamkeit, Ermittlung von Nebenwirkungen und klinischer Toxizität, zeigte sich Pembrolizumab vielversprechend. In der Phase-III-Studie zeigte sich allerdings, dass die primären CO-Endpunkte, dass Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben gegenüber Best supportive care nicht signifikant war [125].

1.5 Stichkanalmetastasen

Wie bereits beschrieben spielen perkutane diagnostische und therapeutische Verfahren eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten mit einem HCC. Wie bei jedem medizinischen Verfahren birgt es neben den erwünschten Ergebnissen auch Risiken. Bei allen perkutanen lokalablativen Anwendungen gibt es die Möglichkeit der Verschleppung von malignen Zellen aus dem Tumor in umliegendes extra – und intrahepatisches Gewebe [126,127]. Bei der Überprüfung von möglichen Mechanismen wurden mehrere Ursachen gefunden. Tumorzellen können an der Biopsienadel oder einer Elektrode haften und beim Zurückziehen mit verschleppt werden. Untersuchungen von Ryd et al. haben bei Feinnadelaspirationsbiopsien 10^3 - 10^5 Zellen im Stichkanal gezählt [128]. Zudem können bei Blutungen im Zielgebiet maligne Zellen über das Blut in umgebenes Gewebe oder den Stichkanal absiedeln. Tumorzellen können zudem durch eine Druckerhöhung im Tumor z.B. bei der RFA in den Stichkanal gedrückt werden [127]. Die Inzidenz der Verschleppung von Leberzellen bei diagnostischen und therapeutischen Verfahren variiert stark. So gibt es Studien mit sehr kleinen Raten im Bereich von 0,003-0,009% [129,130] und wiederum Ergebnisse die bei 5% [131] oder bei 12,5% [132] liegen. Bei einer Metaanalyse für Leberbiopsien wurde eine Inzidenz von 2,7% ermittelt [133].

Livraghi et al. [134] führten eine Studie mit gleicher RFA-Technik, wie diese bei der Llovet et al. eine Rate von 12,5% [132] ermittelten, durch. Dabei fanden sie heraus, dass eine der RFA vorhergehende Biopsie eine signifikante Verknüpfung mit Stichkanalmetastasen aufwies. Eine RFA ohne vorangegangene Biopsie ergab ein Risiko von 1,4% [134,135].

Eine systematische Überprüfung der Verschleppung maligner Zellen beim HCC durch diagnostische und auch verschiedene therapeutische Maßnahmen unterstrich die Ergebnisse

von Livraghi et al. 2005. Nach einer diagnostischen Maßnahme lag das mittlere Risiko bei 3,17%, nach einer RFA 1,73%, nach Biopsie und RFA lag das mittlere Risiko für eine Tumorzellverschleppung bei 2,5% [136].

Die bisherigen Zahlen zur Inzidenz von Stichkanalmetastasen schwanken sehr aufgrund der heterogenen Studienlage[137]. Allerdings konnten mittlerweile Risikofaktoren für Stichkanalmetastasen ermittelt werden. Als solche gelten bisher große Nadeldurchmesser, wiederholte lokalablativ Maßnahmen, direktes Anstechen von subkapsulären Läsionen ohne vorher tumorfreies Lebergewebe zu passieren, Biopsie vor der Behandlung, aggressives Tumorwachstum und große Tumorumfänge [137–141]. Unterschiedlich sind die Ergebnisse bei der Tumorzellendifferenzierung. Allgemein lässt sich sagen, dass das Grading einen Einfluss auf die Verschleppung von Tumorzellen nach einer Biopsie oder auch einer PEI hat [127]. Allerdings konnten Stigliano et al. den korrelativen Zusammenhang zwischen dem Grading des Tumors und dem Auftreten von Stichkanalmetastasen bei der RFA nicht beweisen [136], während Imamura et al. in ihrer Studie diesen Nachweis für die RFA erbrachten [142]. Für die bildgestützte Brachytherapie existieren noch keine Daten.

1.6 Zielstellung

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine maligne Tumorentität, dessen Inzidenz weltweit, aber auch in Deutschland in den letzten Jahren mit am stärksten zugenommen hat. Der größere Teil der Patienten leidet ebenfalls an einer Leberzirrhose, die als Risikofaktor für das HCC an erster Stelle steht.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich die meisten Patienten bereits in einem inoperablen Stadium des HCC. Das erfordert einen Rückgriff auf alternative Therapieverfahren. Diese unterteilen sich zum einen in interventionelle ablativ und lokoregionäre Verfahren, wie z.B. die Transarterielle Chemoembolisation, die Radiofrequenzablation oder die Selektive interne Radiotherapie. Diese Verfahren weisen viele Einschränkungen bezüglich umliegender Risikoorgane oder der Blutversorgung der Leber auf.

Die interstitielle Brachytherapie zählt zu den neueren ablativen Verfahren, die wegen Einschränkungen der anderen Therapien entwickelt wurde. Zum Erreichen einer ablativen Wirkung auf das Tumorumfang bei der interstitiellen Brachytherapie werden sehr hohe Strahlendosen im Zielvolumen über einen perkutan eingebrachten Katheter appliziert. Durch den steilen Dosisabfall jenseits des Zielvolumens ist die Applikation in der Nachbarschaft von Risikoorganen wie Leberhilus, Magen oder Kolon möglich.

Stichkanalmetastasen sind eine mögliche Komplikation der gerade beschriebenen Methode, die dem technischen Prinzip der Leberbiopsie entspricht. Es gibt bereits Studien, welche das

Risiko für die Verschleppung maligner Zellen bei diagnostischen Methoden und therapeutischen Verfahren wie z.B. der RFA (Radiofrequenzablation) untersuchten. Die Ergebnisse der Studien sind jedoch sehr heterogen.

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist der qualitative Nachweis von Stichkanalmetastasen nach der bildgestützten Brachytherapie zur Behandlung des HCC. Weiterhin soll die Häufigkeiten des Vorkommens von Stichkanalmetastasen bei der Brachytherapie analysiert und eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Stichkanalmetastasen anhand der Grundgesamtheit gemacht werden. Darüber hinaus untersuchten wir eine potenzielle Korrelation zwischen dem Auftreten von Stichkanalmetastasen und dem Vorliegen diverser Risikofaktoren sowie die Korrelation zum histologischen Grading.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen helfen eine mögliche Komplikation der Brachytherapie zu verstehen und Angriffspunkte für die Prävention von Stichkanalmetastasen bei der bildgestützten Brachytherapie zu entwickeln.

2 Material und Methodik

Diese Studie ist eine retrospektive Arbeit. Die Daten wurden mit der Datenbank Asena ermittelt. Weitere Informationen wurden mit radiologischen CT- und MRT-Aufnahmen, die mithilfe des Befundungsprogrammes Infinitt® begutachtet wurden, gewonnen. Verifiziert wurden die ermittelten Daten mit der 3D-Visualisierungssoftware Amira®. Vor der Datenerhebung wurde ein entsprechender Antrag bei der zuständigen Ethikkommission gestellt. Diesem wurde stattgegeben.

2.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen ein Hepatozelluläres Karzinom gesichert worden war und welche mindestens einmal mit einer MR/CT-gestützten Brachytherapie behandelt wurde. Weiteres Einschlusskriterium zur Aufnahme in die Studie war wenigstens ein erfolgtes Follow-Up (FU) im Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Brachytherapie. Die Kontrolle der Therapie erfolgte mittels MRT oder CT.

Die Ausschlusskriterien betrafen Patienten, welche die Nachsorge wohnortnah bei sich am Krankenhaus durchführen ließen und deren Befunde/Aufnahmen die radiologische Abteilung

der Universitätsklinik Magdeburg nicht erreichten. Patienten ohne entsprechendes Follow-Up wurden ausgeschlossen.

2.2 Datenerfassung

Die Daten der Patienten einschließlich des Todeszeitpunktes wurden anhand der vorhandenen Krankenakten, digitaler Arztbriefe und radiologischer Befunden aus dem Patientenverwaltungsprogramm Asena® und über die Ambulanz für Mikrotherapie ermittelt. Die Krankenakten wurden aus dem Archiv der Radiologie, der Gastroenterologie und der Dermatologie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. entnommen.

Bei den eingeschlossenen Patienten wurde der Status des Therapieansprechens im Zuge der Follow-Ups des Patienten nach der Brachytherapie ermittelt.

In den Fällen, wo anhand der Akten neuer lokaler Tumorprogress in einem Follow-Up beschrieben war, wurden die Patienten für die bildmorphologische Auswertung der neu aufgetretenen Metastasen ausgewählt. Zur besseren Übersichtlichkeit und zur Anonymisierung in der statistischen Auswertung wurden die Katheter mit einem speziellen Index versehen, damit Katheter aus den Bilddatensätzen der Datentabelle zugeordnet werden konnten. Dieser Index setzte sich aus einer dem Patienten zugewiesenen randomisierten Zahl, einer aufsteigenden Nummer für die Läsion und den Katheter innerhalb der Kohorte zusammen, z.B. 58-147-389.

Weiterhin wurden potenzielle Einfluss- und Risikofaktoren wie z.B.: Alter und Geschlecht der Patienten, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Tumorform (solitär, multilokulär, diffus, pseudokapsuliert), histologisches Grading, Staging des Primärtumors, Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, bisherige Therapien des HCC (SIRT, RFA, LTX, PEI, TACE), die Brachytherapieparameter wie Dosis, Zeit und Operateur sowie fehlplatzierte Katheter dokumentiert.

Durch die Interventionsbilder konnte das Primärtumorvolumen, Anzahl und Lage der Tumorknoten sowie die Gesamtkatheterlänge von der Hautoberfläche bis zur Spitze bestimmt werden. Es wurde ebenfalls untersucht, ob ein Durchstoß durch die Zielläsion vorlag, und wie weit diese durchstoßen wurde.

2.3 Patientenkollektiv

Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2012 insgesamt 100 konsekutive, am hepatozellulären Karzinom erkrankte Patienten

eingeschlossen, bei denen Ablationen mit insgesamt 588 Kathetern erfolgten. Das Patientenkollektiv bestand aus 83 Männern und 17 Frauen. Das durchschnittliche Lebensalter bis zum Zeitpunkt der Intervention betrug $67 \pm 8,3$ Jahre (43-82 Jahre). Die Altersverteilung ist Abb. 1 zu entnehmen.

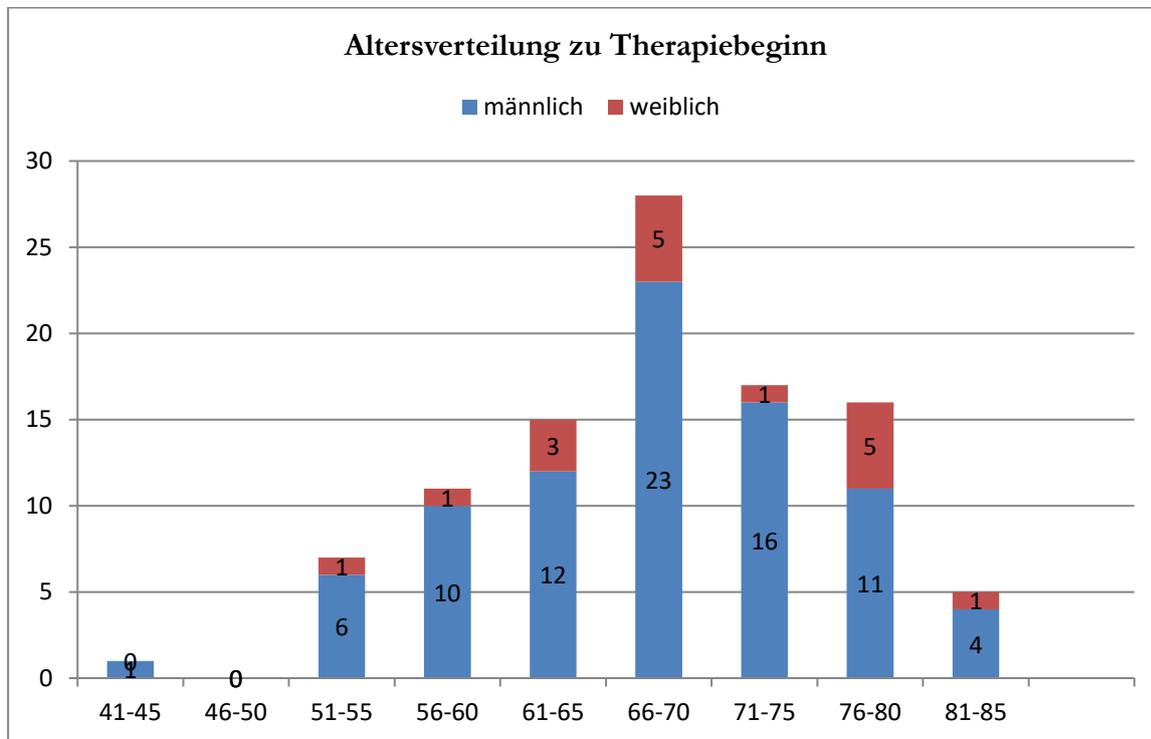


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten zu Therapiebeginn

2.4 Definition der Endpunkte/Tumorverhalten

Für die erste Fragestellung genügte der subjektive und objektive bildmorphologische Nachweis einer Stichkanalmetastase in einem auf die Therapie folgenden Follow-Up bis zum Ende des zu überwachenden Zeitraumes. Mittels CT/MRT wurde innerhalb von vier bis zwölf Wochen nach Intervention das erste Mal das lokale Tumoransprechen untersucht. Je nach individuellem Verlauf wurde dann in durch die Klinik festgelegten Abständen das Tumorverhalten weiter kontrolliert. Dabei galt es folgende Entitäten zu differenzieren: Das Lokalrezidiv war definiert im direkten Umfeld mit bis zu 1 cm um den brachytherapierten Herd herum und wurde nicht weiter betrachtet. Systemischer Progress wurde definiert bei Auftreten von mehr als 10 neuen Herden in der Leber nach einer Brachytherapie in mehreren Segmenten der Leber unabhängig vom Katheterverlauf.

Die Überlebenszeit wurde als die Zeitspanne zwischen der ersten Brachytherapie und dem Tod des Patienten festgelegt. So Patienten nach Studienende noch lebten wurde das letzte Follow-Up vor dem Studienende verwendet und der Patient zum Gesamtüberleben zensiert.

2.5 Bildmorphologische Auswertung

Die Arbeit wurde in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase wurde eine Vorauswahl unter den zur Verfügung stehenden Bilddatensätzen hinsichtlich der Möglichkeit des Vorhandenseins von Stichkanalmetastasen getroffen und in der zweiten Phase wurden die Ergebnisse der ersten Phase mittels 3D-Visualisierungssoftware objektiv verifiziert.

Die bildmorphologische Auswertung der Daten in Phase 1 wurde auf der am Klinikum verwendeten PACS-Workstation (Infinit® Co., Ltd, Seoul, Korea) an einem fachgerechten Befundungsarbeitsplatz mit Flachbildmonitor (Siemens SMD 21500, Siemens AG, HealthcareSector, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die 3D-Visualisierungssoftware die für Phase zwei verwandt wurde ist Amira® 3.1. Die Bilddatensätze wurden als DICOM-Datensatz via OsiriX (OsiriX® Antoine Rosset 2008-2011) auf einen MacIntosh-Computer mit Amira®-Software übertragen.

Für die CT-Untersuchung galt folgendes Standardprotokoll:

Gerät: Toshiba Aquilion 16, Japan

Kontrastmittel: oral (Gastrografin-Lösung 50ml auf 500ml Trinkwasser) und intravenös (Imeron 300, 90 – 120ml)

Phasen: arteriell - portalvenös – spätvenös

Schichtdicke: 1 mm und 5 mm.

Bei der MRT-Untersuchung wurde folgendes Protokoll verwendet:

Gerät: Philips 1,5 T Tesla Intera, Niederlande

Hepatobiliäres Kontrastmittel: Gd-EOB-DTPA intravenös (Primovist®) 0,1 ml/kg KG

Phasen:

T1 nativ (In-/Opposed Phase)

T1 GRE Thrive mit Kontrastmittel-Dynamik arteriell - portalvenös – spätvenös

T2 SSH/TSE fettgesättigt und nicht-fettgesättigt

DWI (b= 0 bis b=1000) mit ADC-Map

T1 GRE Thrive hepatobiliäre Spätphase koronar und axial

Single Shot koronar BTFE

Schichtdicke: 3 mm und 6 mm

Die Bildanalyse führten zusammen zwei jeweils unabhängige erfahrenen Radiologen im Konsensusentscheid durch. Es wurden n=588 Katheter und n=232 Läsionen bei den 100 Patienten des Kollektivs bildmorphologisch ausgewertet.

2.5.1 Bildmorphologische Auswertung – Phase 1 (Infinit[®])

Zur Auswertung wurden die Bestrahlungsplanungs-CT/MRTs der Therapie verwendet. Für unsere Studie war wichtig, dass die Katheterlage eindeutig in allen 3 Ebenen zu erkennen war. Dazu sollte der Katheter die Läsion möglichst nicht durchstoßen haben. Bei 9,18% (n=54) aller Katheter lag eine solche Abweichung vor und die Durchstoßlänge wurde aufgenommen. Daraufhin ermittelten wir die Katheterlänge vom Eintritt durch die Haut in den Körper bis zur Katheterspitze.

Die Länge des Katheters wurde wie folgt abgetragen: Bei Katheterlage parallel zu einer Achse wurde er mit Hilfe der im Programm Infinit[®] vorhandenen Messwerkzeugfunktion ausgemessen. Weiterhin ermittelten wir den Tumordurchmesser in der transversalen Ebene. Alle Katheter wurden wie im Absatz „Datenerfassung“ beschrieben indiziert. Danach werteten wir die MR/CT-Bilddatensätze der entsprechenden Follow-Ups aus. Trat eine Metastase im Radius von 1 cm Verlauf des Brachytherapiekatheters auf, legten wir anhand eines Scores, den wir dafür definiert hatten, fest wie sicher die Metastase eine Stichkanalmetastase war. Kriterien für den Score waren zum einen die zeitliche Kausalität. Eine Metastase sollte nach dem Therapieereignis aufgetreten sein um als Stichkanalmetastase zu gelten. Das entscheidende Kriterium war die räumliche Kausalität und befasste sich mit dem Katheterverlauf, bei dem eine Metastase, die im geeigneten zeitlichen Rahmen auftrat, innerhalb des Katheterverlaufs mit dem Radius von 1 cm liegen musste.

In Phase 2 der bildmorphologischen Auswertung wurden die potenziellen Stichkanalmetastasen verifiziert.

2.5.2 Bildmorphologische Auswertung – Phase 2 (Amira[®])

Metastasen, die durch die Vorauswahl in Phase 1 stichkanalmetastasensuspекt wurden, wurde diese Vermutung nun objektiv verifiziert oder falsifiziert. Dazu wurde das Programm Amira[®] 3, das sich durch eine hohe geometrische Genauigkeit auszeichnet genutzt. Mit dieser Applikation ist es möglich, eingelesene MR/CT-Datensätze in 3 Ebenen vergleichend zu betrachten und so zu berechnen, ob die Metastase in dem FU-Bilddatensatz mit dem Katheterverlauf des Brachytherapiedatensatzes im Radius von 1 cm übereinstimmt. Dafür wurden die Bilddatensätze mit dem Programm Osirix[®] (OsiriX[®] Antoine Rosset 2008-2011) aus dem Infinit[®]-System in das Programm Amira[®] transferiert. Dort wurden bei den Therapie- und Follow-Up-Datensätzen die Lebern markiert, damit das Programm später beim Übereinanderlegen der Datensätze anhand dieser Markierungen die Lebern 1:1 vergleichen konnte. Diesen Vorgang

wurde Labeling genannt. Für jeden dieser ausgewählten Patienten labelten wir die MR/CT-Datensätze der Therapie und der maßgeblichen Folgeuntersuchung. Nach dieser Markierung der Lebern wurden in dem eigentlichen Abgleichsverfahren unter Verwendung der im Anhang genannten Parameter (Protokoll im Anhang) die Bilddatensätze von Therapie und FU miteinander verglichen. Dieser Vorgang wurde als Fusionierung bezeichnet. Dabei wurden die gelabelten Lebern aus beiden Datensätzen schichtweise übereinandergelegt. In den entstandenen fusionierten Lebern waren der Stichkanal und die Metastase aus den beiden bildmorphologischen Datensätzen in einem Bild zu sehen. So konnten objektiviert werden, ob eine Metastase sich im 1 cm Radius um den Katheter herum neugebildet hatte und damit eine Stichkanalmetastase war.

2.6 Statistik

Die Patientendaten wurden mit dem von Microsoft entwickelten Tabellenkalkulationsprogramm Excel® 2007 für MS Windows® erfasst. Grafiken wurden mit dem Präsentationprogramm Microsoft Powerpoint® 2007 für MS Windows® erstellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit den Statistiksoftwares SPSS® (Version 21) und SAS® für MS Windows®. Zuerst folgte die deskriptive Analyse der Daten. Zum Mittelwert und Standardabweichung wurden aufgrund der asymmetrischen Ereignisverteilung einiger Variablen zusätzlich Median und Extremwerte berechnet. Die Überlebensanalysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die statistische Signifikanz der Überlebenszeiten wurde mit dem Log-Rank Test ermittelt. Den potenziellen Einfluss anderer Größen auf das Auftreten von Stichkanalmetastasen berechneten wir mit einem verallgemeinerten gemischten linearen Model (Procedure Glimmix in SAS). In allen Tests galt ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant. Die Auswahl und Durchführung der statistischen Analysen wurde mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Kropf aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Bildmorphologischen Auswertung

Die folgende Abbildung gibt einen Einblick in die Ergebnisse auf bildmorphologischer Ebene. In der Abbildung 2.1 sind die Leber, die behandelte Läsion und der Brachytherapiekatheter zu sehen. Der Verlauf des Katheters ist in der axialen Ebene dargestellt. Dort haben wir ihn vermessen (gelbe Linie) und indiziert. In diesem Fall betraf es Patientin 28, mit ihrer ersten Läsion und Gesamtkatheter 131 im Kollektiv. Ebenso ist das Ergebnis der Katheterlängenmessung im Bild festgehalten. In Abbildung 2.2 ist ein Vierteljahr später in derselben Schicht des Follow-Up CTs eine Neue Läsion zu erkennen (gelber Pfeil). Diese Läsion befindet sich im Verlauf des originalen Brachytherapiekatheters. Aufgrund der passenden zeitlichen und räumlichen Kausalität erhärtete sich hier der Verdacht auf eine Stichkanalmetastase. In Abbildung 2.3 ist das Ergebnis der Fusionierung der Therapiesequenz und der Follow-Up-Sequenz zu erkennen. Die neu aufgetretene Metastase befindet sich im Verlauf des Weges des Therapiekatheters und ist somit eine Stichkanalmetastase.

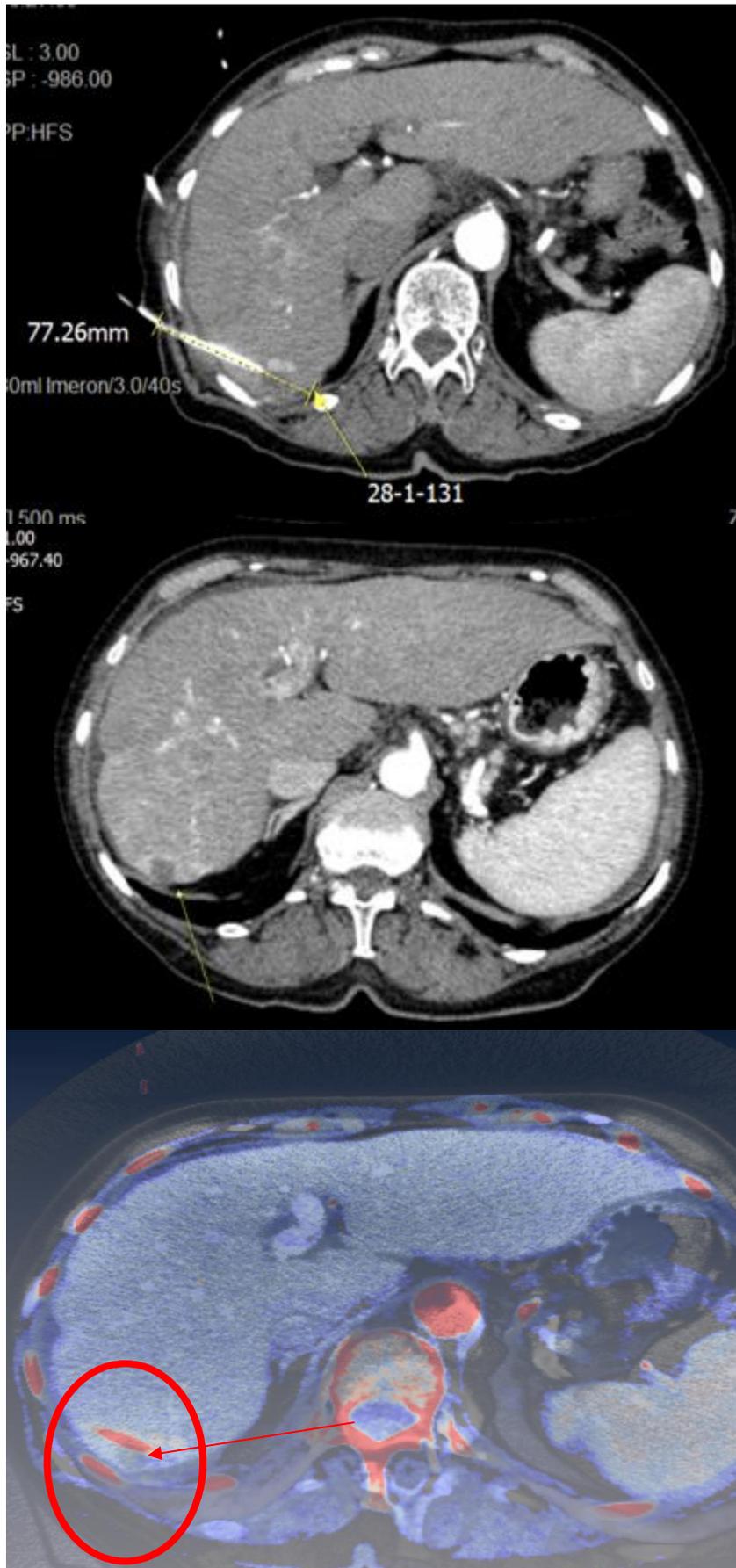


Abbildung 2.1.-2.3 (von oben nach unten): Bildmorphologische Auswertung

3.2 Ergebnisse auf Katheterebene

Es wurden 588 Katheter für die Brachytherapie verwendet. Die mittlere Länge der Katheter betrug 127,21 mm (Range 57,74 – 254,64 mm). Bei 4 Kathetern wurde die Zielläsion verfehlt, das entspricht einer Rate von 0,7%. Diese Katheter wurden nicht bestrahlt. Die Dosis, die pro Katheter in das Zielvolumen eingebracht wurde, lag im Mittel bei 14,69 \pm 7,96 Gy. Wir identifizierten 9 Metastasen als Stichkanalmetastasen bei einer Gesamtanzahl von 588 verwendeten Kathetern. Die errechnete Risikorate für Stichkanalmetastasen beträgt 1,5% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,79% bis 3,00%. Von den 9 identifizierten Stichkanalmetastasen waren 7 in der Leber lokalisiert. Das katheterbasierte Risiko für intrahepatische Stichkanalmetastasen liegt bei 1,2%. Bei 2 in der Peritonealhöhle auf dem Weg ehemaliger Katheter detektierten Metastasen beträgt das katheterbasiertes Risiko extrahepatischer Stichkanalmetastasen 0,3%.

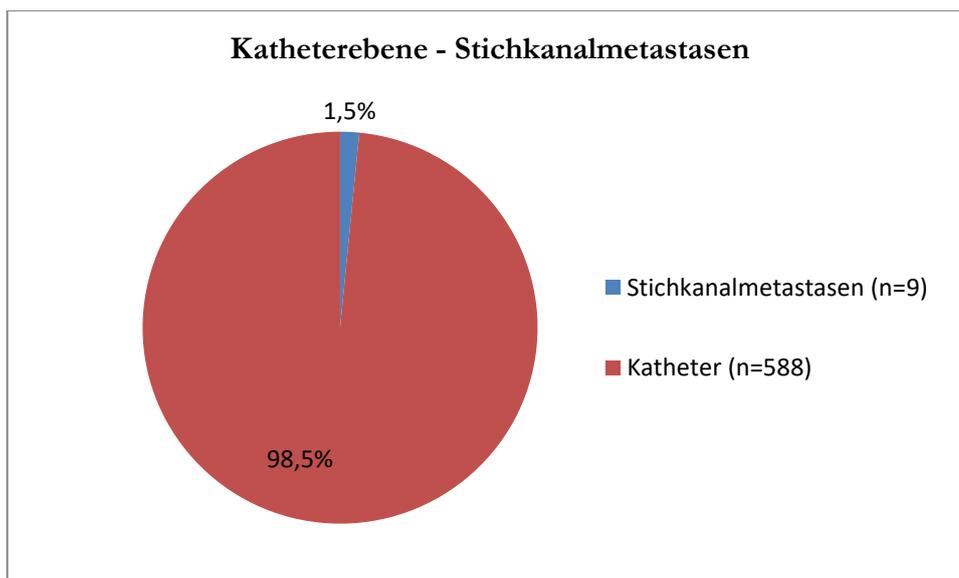


Abbildung 3: Anteil der Stichkanalmetastasen (blau) von allen Kathetern (rot) in Prozent

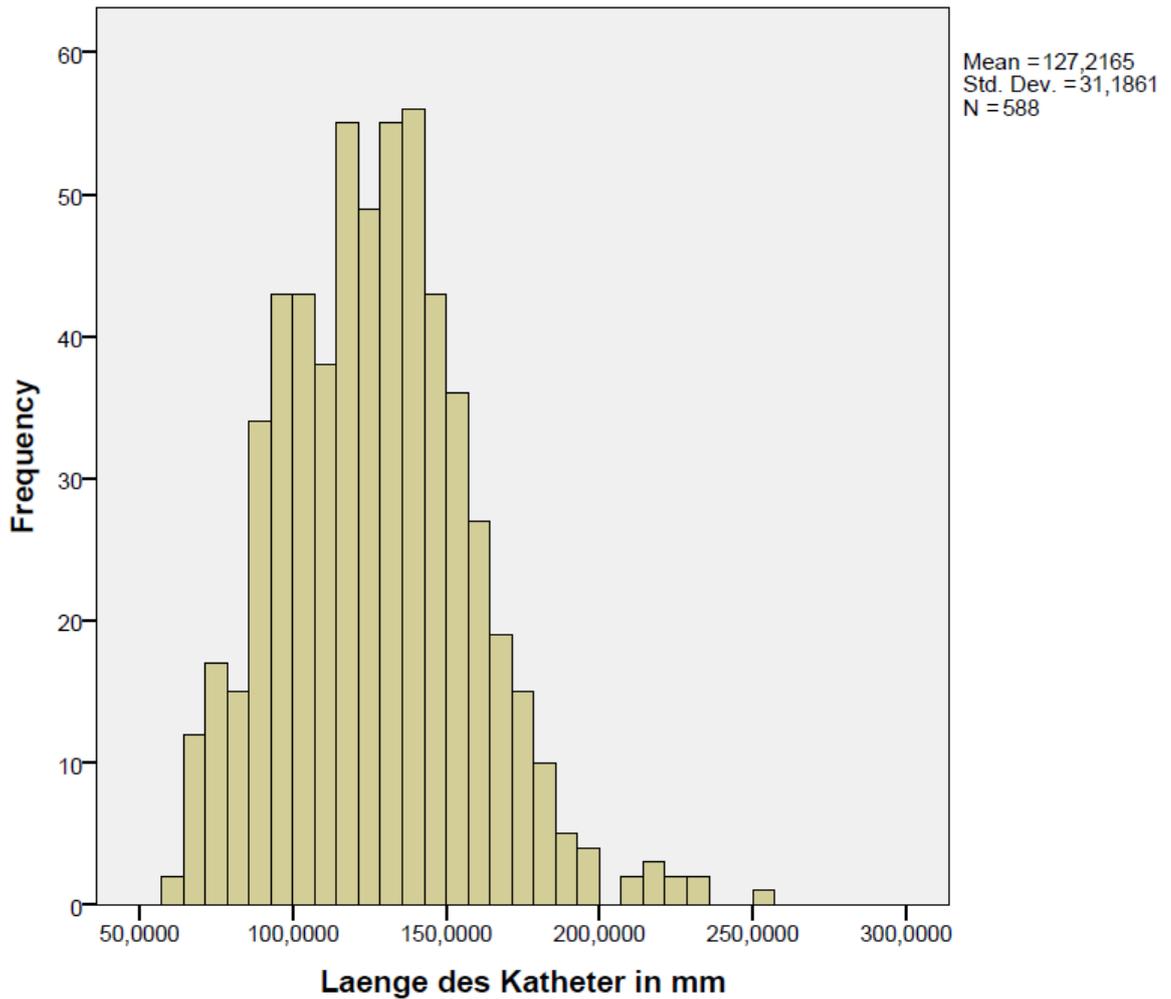


Abbildung 4: Mittlere verwendete Katheterlänge in mm

Es durchstießen 9% (n= 53) Katheter die Läsionen mit einer mittleren Durchstoßlänge von 11,91mm (Range 0 – 28 mm). Der Durchstoß blieb ohne Einfluss auf die Rate von Stichkanalmetastasen.

3.3 Ergebnisse auf Läsionsebene

Insgesamt wurden 233 Läsionen des HCC mit der Brachytherapie behandelt. Der Anteil pseudokapsulärer Läsionen des HCC lag bei 7,7% (n=18). Bei 1,7% der Läsionen (n=4) traf wenigstens einer der Katheter nicht die Läsion. Diese Katheter wurden nicht bestrahlt. Die errechnete Risikorate für Stichkanalmetastasen auf Läsionsebene beträgt 3,9% mit einem 95%- Konfidenzintervall von 2,01% bis 7,31%. Davon entfallen 3,0% auf intrahepatische und 0,9% auf eine extrahepatische Metastasierung im ehemaligen Verlauf eines Brachytherapiekatheters.

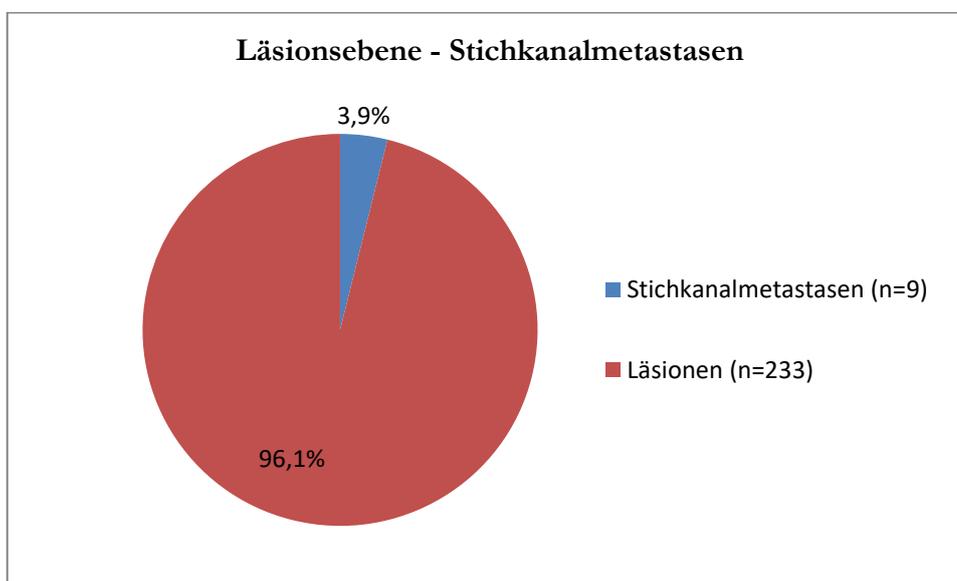


Abbildung 5: Anteil der Stichkanalmetastasen (blau) von allen Läsionen (rot) in Prozent

Die mittlere Katheterlänge pro Läsion betrug n=321,04 mm (Range 58,8-2474,02mm). Im Durchschnitt wurden 15,9% der behandelten Tumoranteile n=37 von einem Katheter durchstoßen. Die errechnete mittlere Durchstoßlänge ergab 12,65 mm (Range 0 - 28 mm). Die Durchstöße verursachten keine Stichkanalmetastasen.

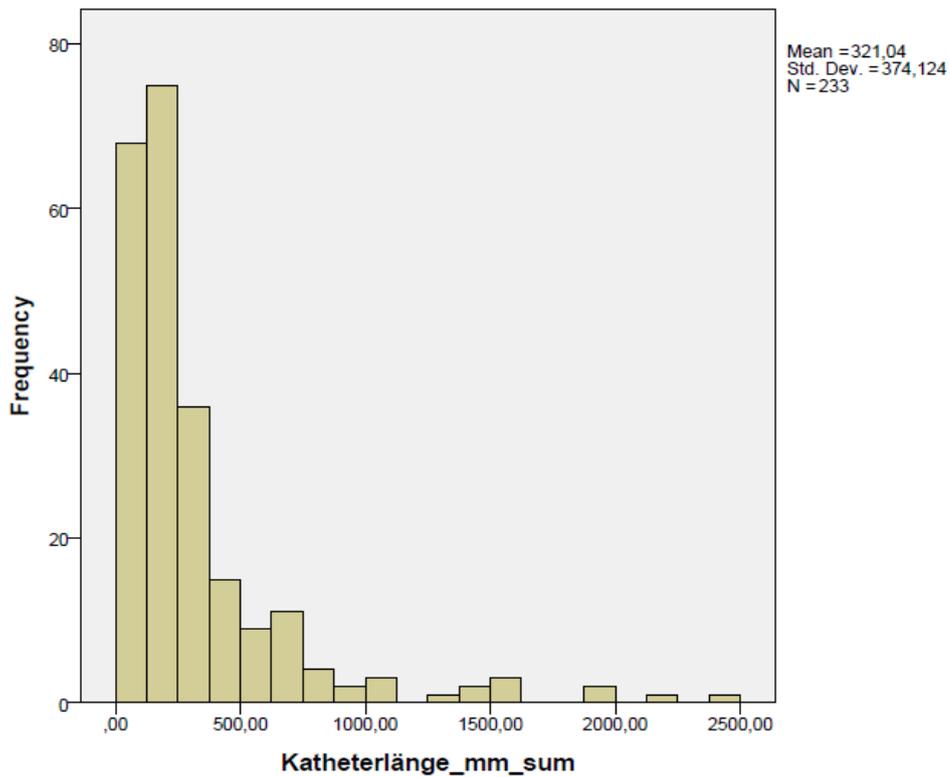


Abbildung 6: Mittlere Katheterlänge in mm die pro Läsion verwendet wurde

Der mittlere Durchmesser der Läsionen in der Axialebene war 3,3 cm (Range 0,6-16,6cm) groß. Das erforderte eine mittlere Anzahl von 2,6 Kathetern pro Läsion, um Eine ausreichende Dosisapplikation zu gewährleisten. Die mittlere applizierte Strahlendosis am Tumorrang betrug $16,5 \pm 11,6$ Gy.

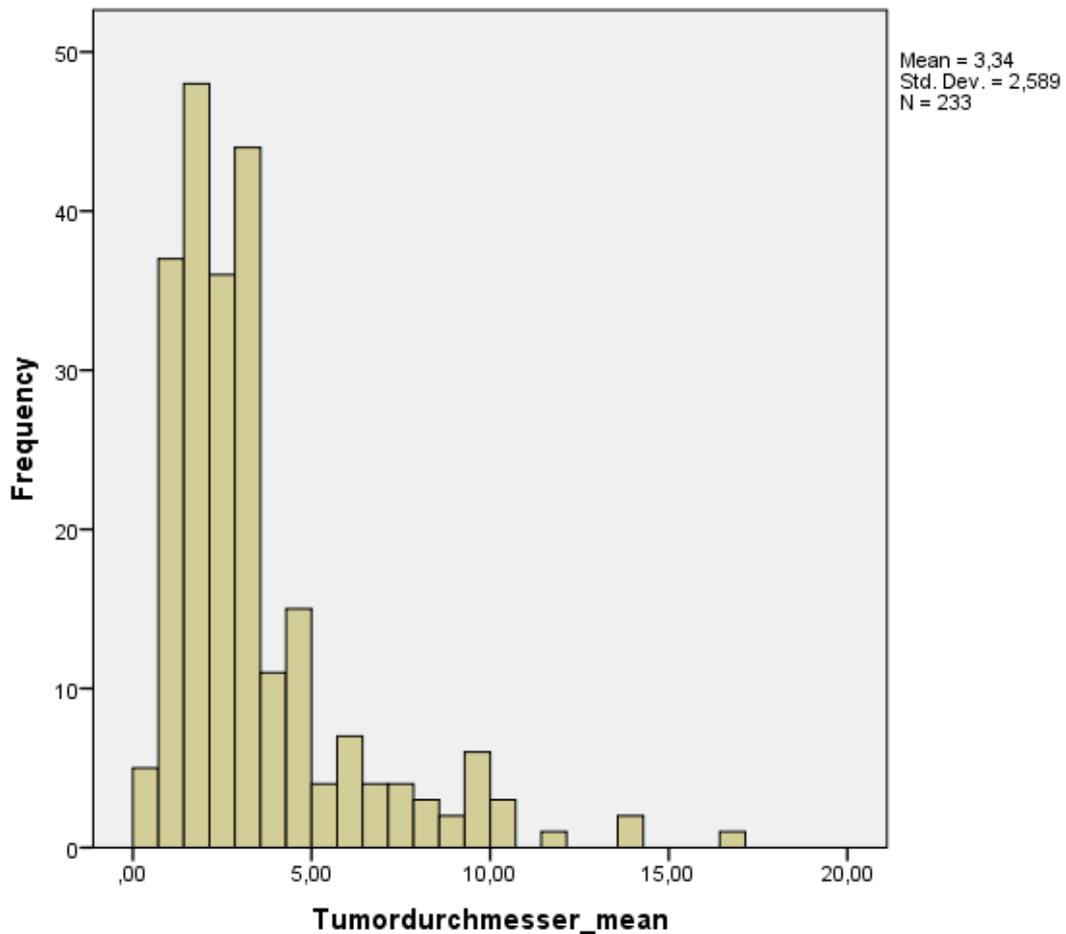


Abbildung 7: Mittlerer Durchmesser der Läsionen in der Axialebene in cm

3.4 Ergebnisse auf Patientenebene

Von den 100 behandelten Patienten waren 83 männlich und 17 weiblich. Bei 14 Betroffenen (n=14) lag ein pseudokapsuläres HCC vor. Je 5% der Patienten hatten Fernmetastasen bzw. Lymphknotenmetastasen. Die vier Tumorstadien verteilten sich wie folgt.

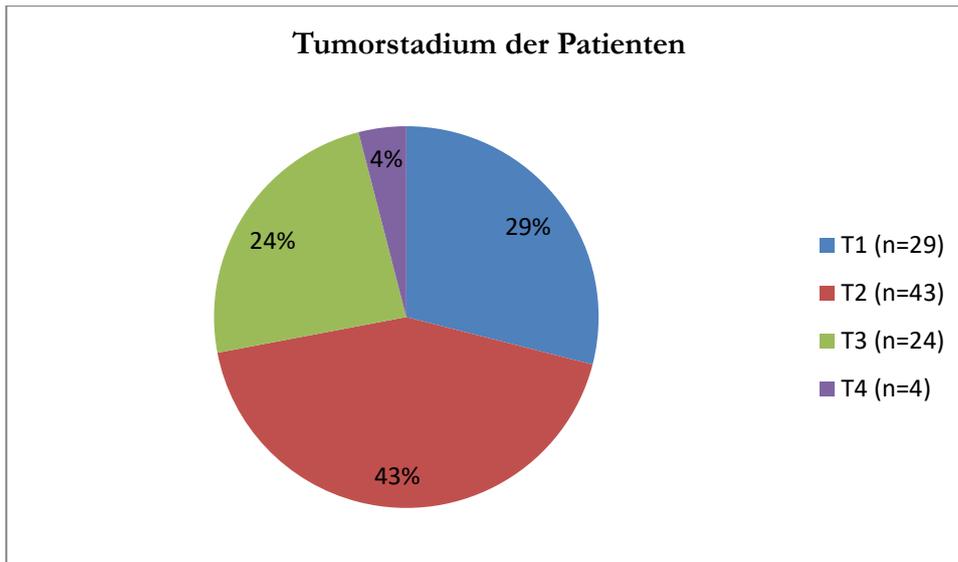


Abbildung 8: Tumorstadien der Patienten.

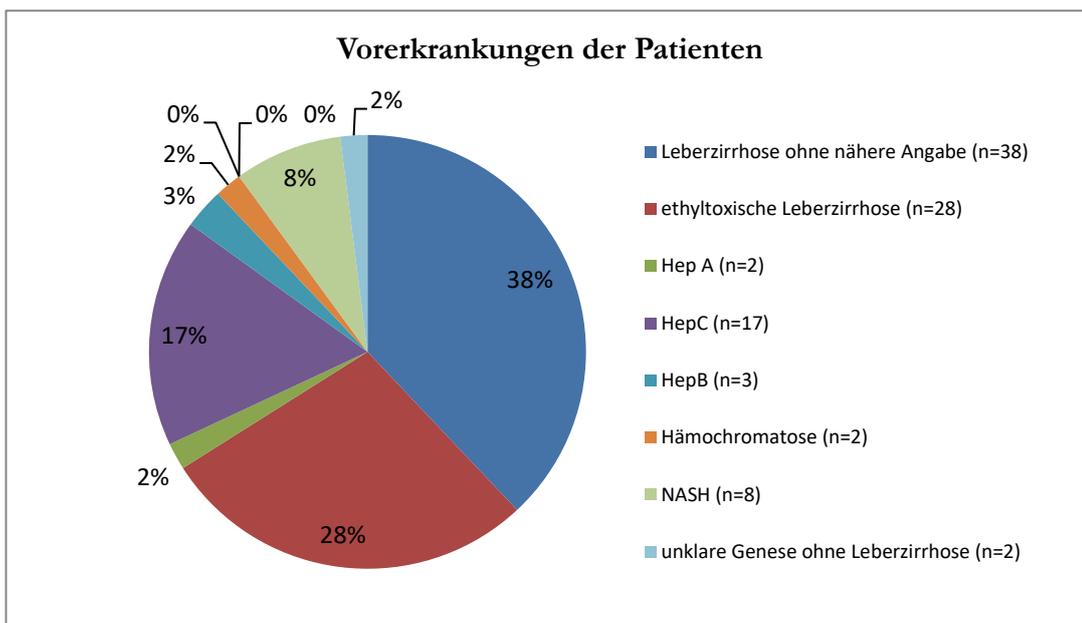


Abbildung 9: Vorerkrankungen der Patienten die als ursächlich für die Leberzirrhose angesehen werden bzw. Angabe als Leberzirrhose ohne nähere Angabe, wenn keine Ursache für die Leberzirrhose festgestellt werden konnte.

Bei 62 Patienten konnte ein Grading durchgeführt werden. Die Verteilung fiel eindeutig zu Gunsten des gut- und mitteldifferenzierten Gewebes aus.

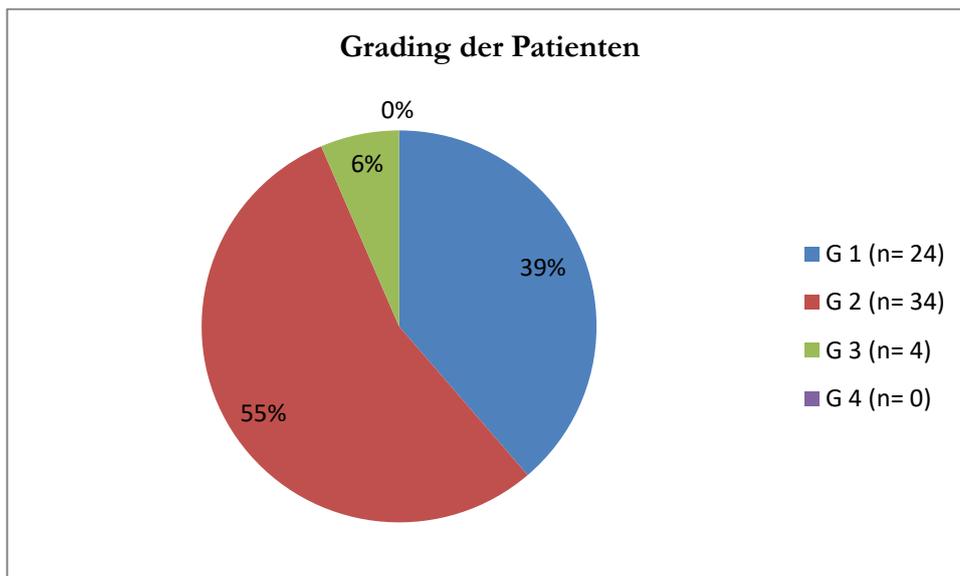


Abbildung 10: Die Aufteilung der verschiedenen Gradings auf die Patienten.

Bei 4% der Patienten n=4 traf der Katheter eine der Läsionen nicht und bei 27% der Patienten durchstieß der Katheter eine Läsion. 26% der Patienten (n=26) bekamen vor oder parallel zur Brachytherapie eine medikamentöse Therapie mit Sorafenib. Vor oder nach der Brachytherapie erhielten 22% der Patienten (n=22) eine TACE, 11% mit (n=11) eine SIRT, 3% (n=3) eine PEI, 4% (n=4) eine RFA und 18% eine Leberteilresektion n=18. Die errechnete Risikorate für Stichkanalmetastasen bezogen auf die Patienten betrug 9% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4,71% bis 16,52%.

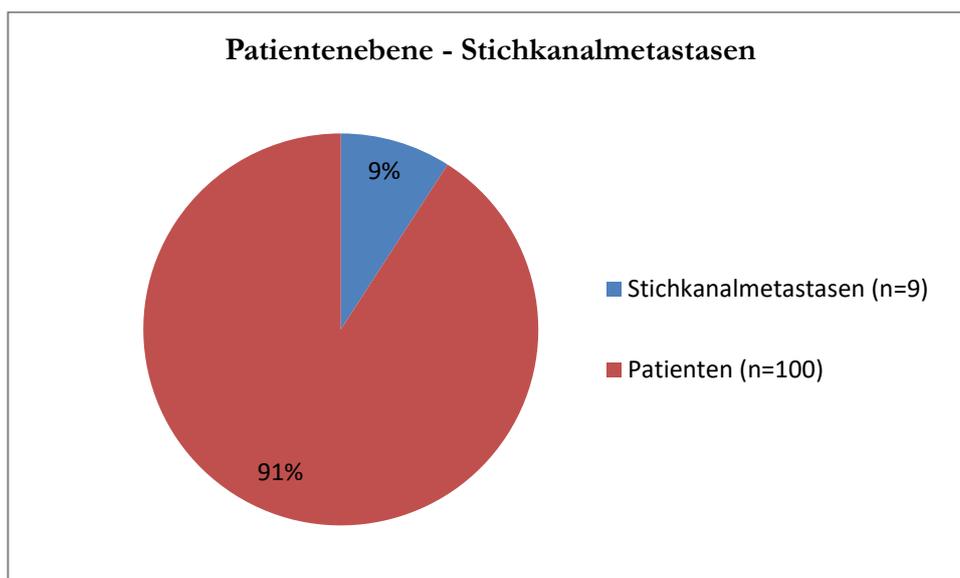


Abbildung 11: Anteil der Stichkanalmetastasen (blau) von allen Patienten (rot) in Prozent

Der mittlere Tumordurchmesser der Patienten gemessen in der axialen Ebene lag bei $n=4,693$ cm (Range 0,6-16,6cm).

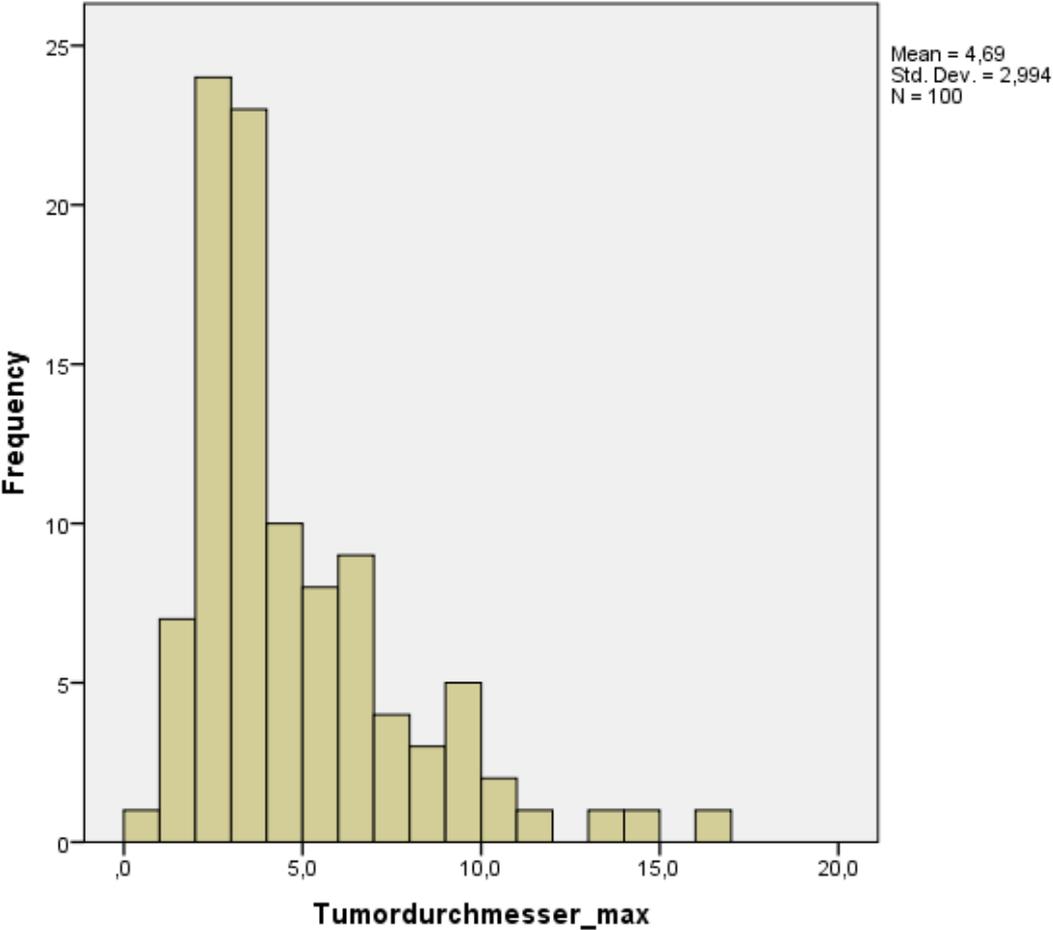


Abbildung 12: mittlerer Tumordurchmesser auf Patientenebene

Bei Behandlungsbeginn waren die Patienten durchschnittlich 68,5 Jahre alt (Range 44-82 Jahre) und am Ende der Therapie bzw. zum Todeszeitpunkt im Mittel 70,4 Jahre (Range 46-83 Jahre). Der mediane Follow-Up-Zeitraum der Patienten lag bei 15,7 Monaten.

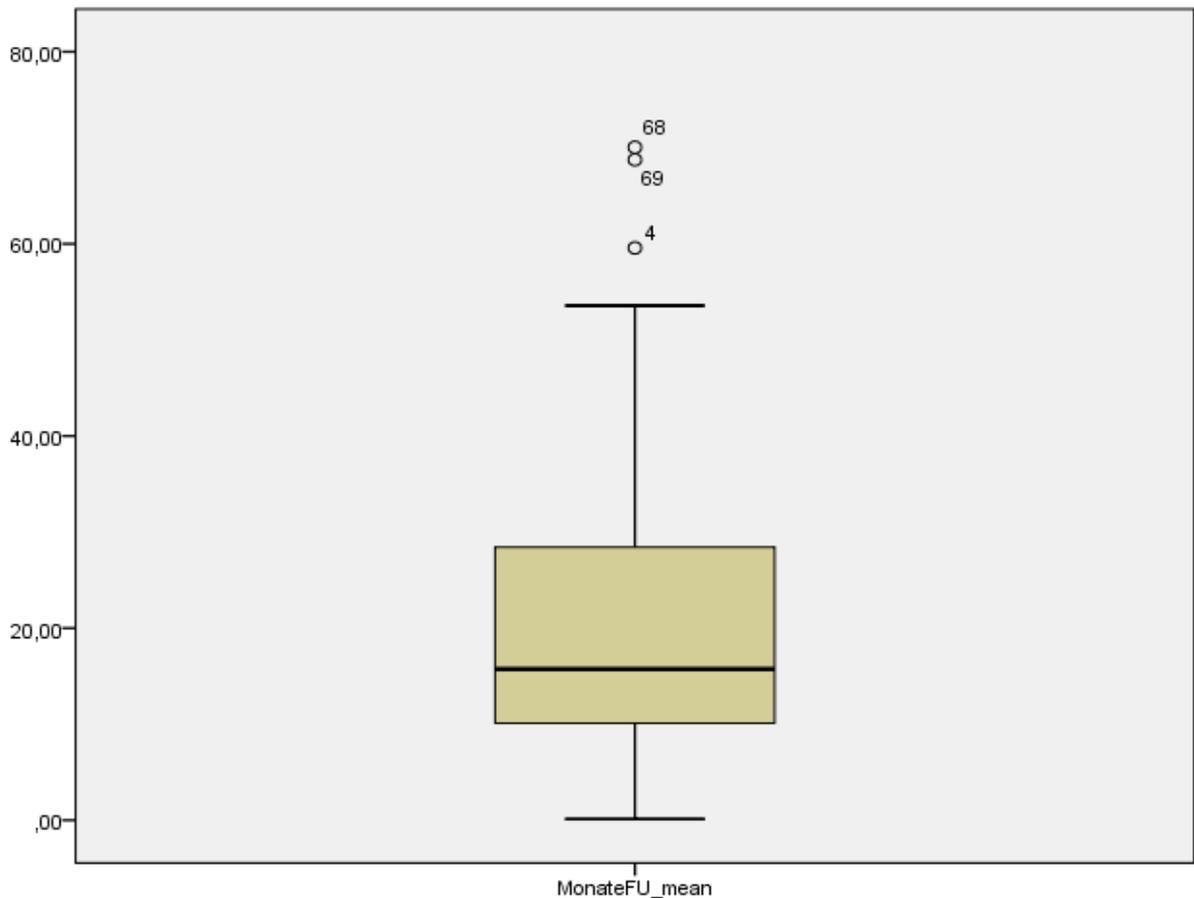


Abbildung 13: Boxplot für den medianen Follow-Up-Zeitraum

Die Zeit bis zum Auftreten einer Stichkanalmetastase lag im Median bei 5,5 Monaten (Range 4,8 - 6,2 Monate). Rezidive, die keine Stichkanalmetastasen waren, traten im Median nach 7,5 Monaten (Range 5,5 – 9,5 Monate) auf.

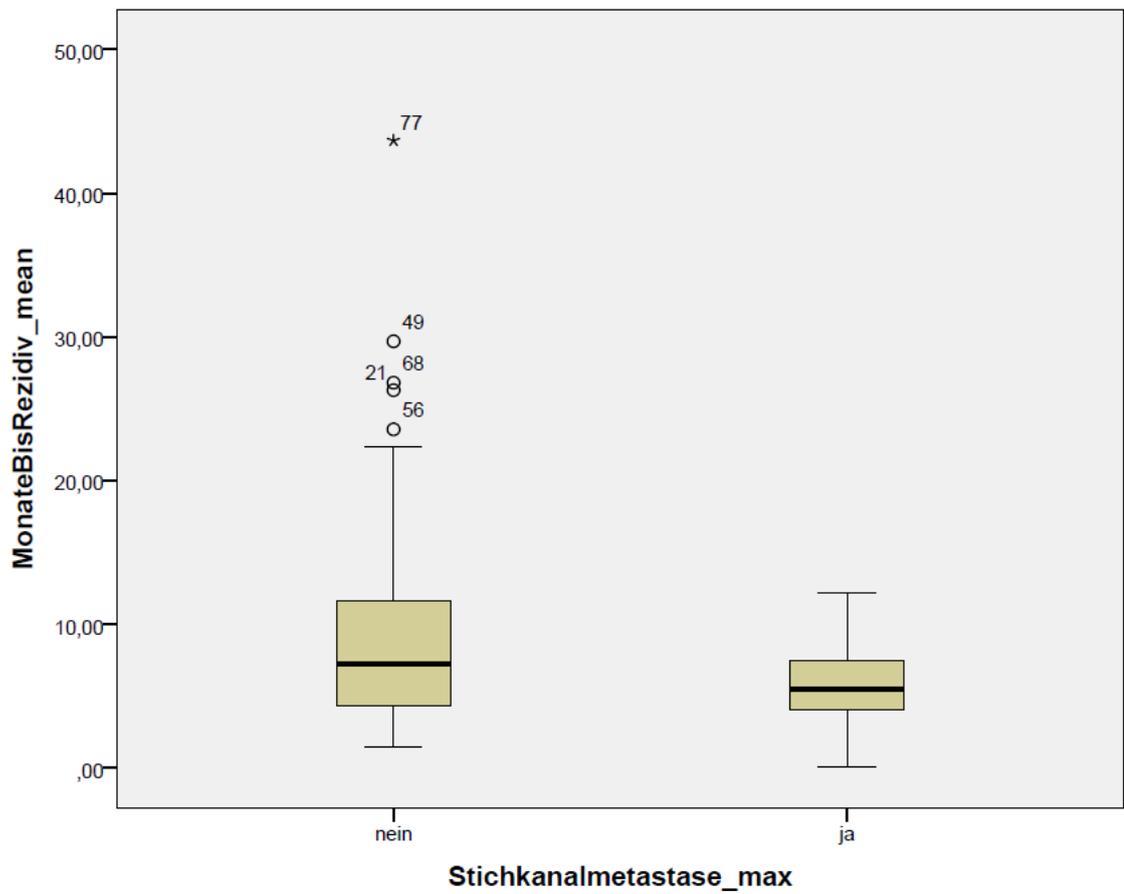


Abbildung 14: Boxplot Verteilung der mittleren Zeiten bis zur Stichkanalmetastase (ja) bzw. bis Rezidiv (nein) in Monaten

Das mediane Überleben für Patienten ohne Stichkanalmetastasen betrug 20 Monate (Range 15,7 – 24,3 Monate) und 25 Monate (Range 22 – 27,9 Monate) für Patienten mit Stichkanalmetastasen.

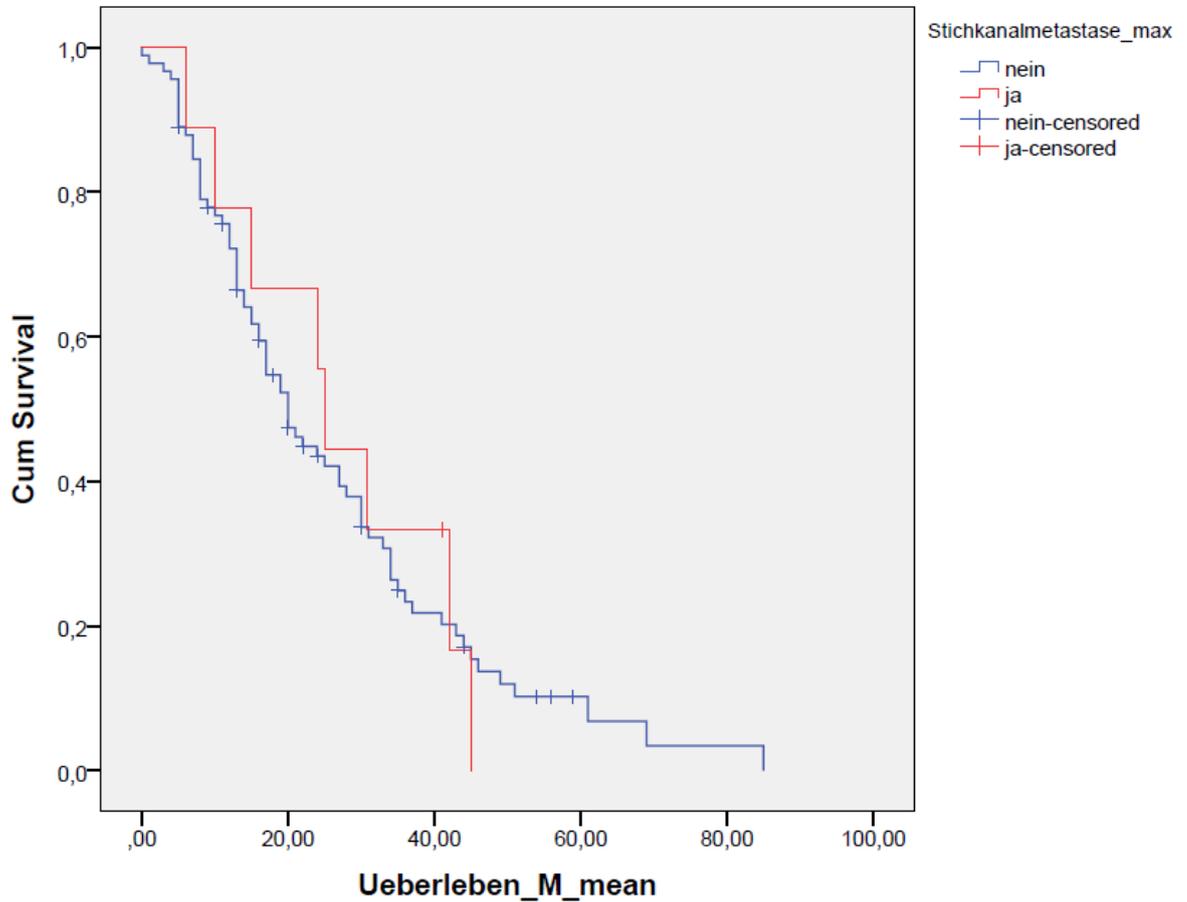


Abbildung 15: Medianes Überleben mit (rot) und ohne (blau) Stichkanalmetastasen nach Kaplan-Meier in Monaten.

3.5 Statistische Auswertung der beeinflussenden Faktoren

Den potenziellen Einfluss anderer Größen auf das Auftreten von Stichkanalmetastasen berechneten wir mit einem verallgemeinerten gemischten linearen Model (Procedure Glimmix in SAS).

Auf Katheterebene konnten wir mit dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ bei allen betrachteten potenziellen Risiko- und Einflussfaktoren keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Stichkanalmetastasen erkennen.

Bei dem von uns vermuteten Einflussfaktor Grading liegt der p-Wert mit **$p=0,051$** sehr knapp oberhalb der Grenze und es lässt sich ein Trend ableiten, der von einem negativen Korrelationsfaktor begleitet wird.

Weiterhin sahen wir einen Trend mit **$p=0,065$** für den Faktor Biopsie. Im Zuge dieses Trends konnten wir einen positiven Zusammenhang zwischen nicht durchgeführten Biopsien und Stichkanalmetastasen sehen.

Ein weiterer Trend mit einem **$p=0,076$** und positiven Korrelationskoeffizienten war bei der perkutanen Ethanolinjektion zu finden.

Der letzte Trend auf Katheterebene ließ sich beim Tumordurchmesser axial mit **$p=0,093$** und negativen Korrelationskoeffizienten finden.

Auf der Läsionsebene gab es einen Trend beim Grading **$p=0,087$** mit negativen Korrelationskoeffizienten.

Auf Patientenebene fanden wir signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Stichkanalmetastase und dem behandelten Segment 1 **$p=0,029$** sowie der Tumorlokalisation in Segment 1 **$p=0,035$** bei positiven Korrelationskoeffizienten für beide p-Werte.

Als Trend mit negativen Korrelationskoeffizienten kristallisierte sich das Grading **$p=0,082$** heraus, sowie mit positiver Korrelation die Komorbidität 1 (entspricht kardiovaskulärer Begleiterkrankung) mit **$p=0,093$** .

Alle anderen Faktoren wie z.B. Tumorstadium, Vorerkrankungen, Operateure, Katheterlänge, Läsionsdurchstöße, Karnofsky-Index, belegte Spitze, Dosis und Pseudokapseln hatten in unserer Analyse weder einen statistisch signifikanten Einfluss, noch markierten sie einen Trend bei der Streuung von Tumorzellen bei der Brachytherapie des HCC.

Tabelle 1: p-Werte für den Zusammenhang der Variable „x“ mit Stichkanalmetastasen

x	Patientenebene	Läsionsebene	Katheterebene
Einflussfaktor	p=<0,05	p=<0,05	p=<0,05
Leberteileresektion	0,225	0,564	0,424
Radiofrequenzablation	0,287	0,143	0,107
Perkutane Ethanol-Injektionstherapie	0,183	0,143	0,076
Selektive Interne Radio-Therapie	0,978		
Transarterielle Chemoembolisation	0,424	0,454	0,531
Sorafenib	0,602	0,963	0,620
Dosis	0,647	0,700	0,588
Durchstoßlänge	0,350	0,602	
Durchstoß	0,230	0,693	
Fehlkatheter (nicht getroffen)	0,979		
Katheterlänge	0,937	0,780	0,749
Therapie in Lebersegment 1	0,029	0,473	0,219
Therapie in Lebersegment 2	0,549	0,403	0,800
Therapie in Lebersegment 3	0,987	0,542	0,665
Therapie in Lebersegment 4	0,820	0,588	0,805
Therapie in Lebersegment 5	0,432	0,921	0,753
Therapie in Lebersegment 6	0,504	0,489	0,944
Therapie in Lebersegment 7	0,737	0,649	0,627
Therapie in Lebersegment 8	0,504	0,386	0,302
Karnofsky Index vor Therapie	0,732	0,991	0,781
kardiovaskuläre Komorbidität	0,093	0,258	0,222
pulmonale Komorbidität	0,398	0,657	0,599
gastrointestinale Komorbidität	0,409	0,570	0,733
Komorbidität - metabol. Syndrom	0,932	0,823	0,903
Komorbidität - anderes Malignom	0,579	0,350	0,418
Adipositas	0,992		
Diabetes Mellitus	1,000		
Hepatitis A	1,000		
Hepatitis B	1,000		
Hepatitis C	0,994		
Hämochromatose	1,000		
Leberzirrhose	0,994		
NASH	0,992		
Adenom	1,000		
Ethyltoxische Leberzirrhose	0,993		
Leberzirrhose unklarer Genese			
Tumorlokalisierung Lebersegment 1	0,035	0,425	0,376
Tumorlokalisierung Lebersegment 2	0,536	0,484	0,364
Tumorlokalisierung Lebersegment 3	0,536	0,551	0,390
Tumorlokalisierung Lebersegment 4	0,168	0,482	0,348
Tumorlokalisierung Lebersegment 5	0,874	0,874	0,717

Tumorlokalisierung Lebersegment 6	0,504	0,461	0,441
Tumorlokalisierung Lebersegment 7	0,974		
Tumorlokalisierung Lebersegment 8	0,913	0,986	0,915
Grading 1	0,979		
Grading 2	0,981		
Grading 3			
Grading allgemein	0,540	0,233	0,296
Biopsie durchgeführt			
Keine Biopsie durchgeführt	0,104	0,132	0,065
Fernmetastasierung	0,977		
Lymphogene Metastasierung	0,398	0,521	0,532
Pseudokapsuläres HCC	0,975		
Stadium T1	0,566		
Stadium T2	0,355		
Stadium T3	0,976		
Stadium T4			
Tumordurchmesser	0,199	0,778	0,093
Geschlecht männlich	0,664	0,486	0,327
Geschlecht weiblich			
Patientenalter bei Therapiebeginn	0,256	0,210	0,373
Patientenalter	0,224	0,215	0,338

Weiterhin ermittelten wir anhand unserer bisherigen Ergebnisse die Wahrscheinlichkeit für Stichkanalmetastasen entsprechend der Katheteranzahl pro Patienten als Vorhersagemodel mit einem verallgemeinerten gemischt-linearen Modell mit der Prozedur GLIMMIX in der Statistik-Software SAS. Die softwareinternen errechneten Logits wurden dann mithilfe der Formel: $\text{logit}(p) = \ln(p/(1 - p))$ in Prozentwerte umgewandelt.

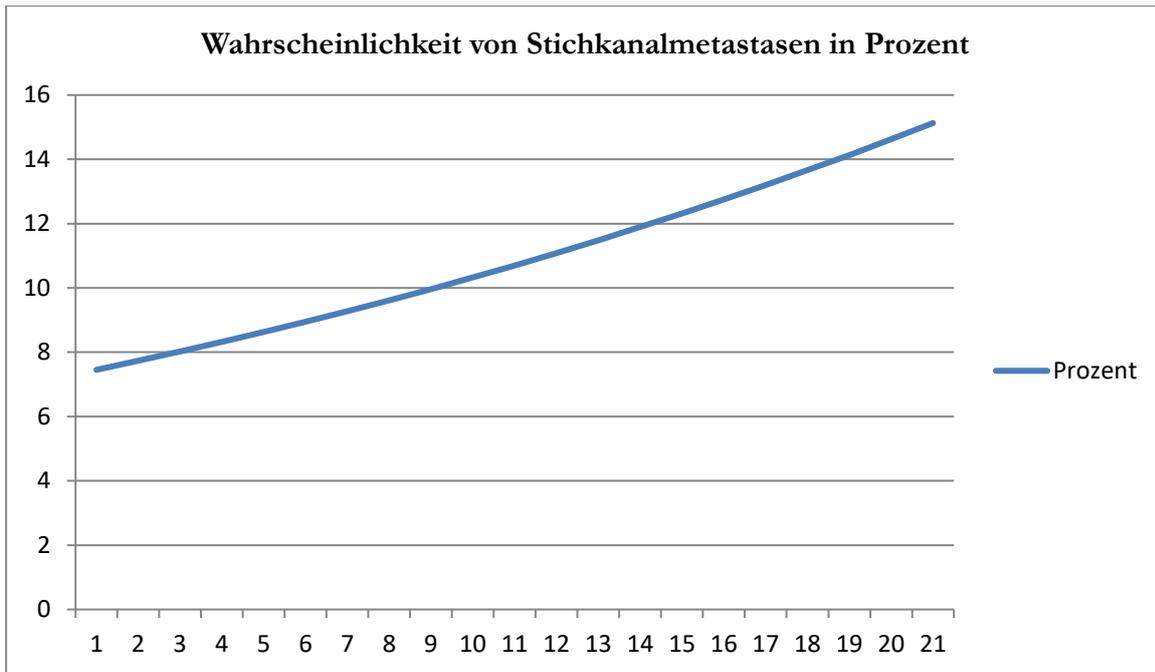


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit von Stichkanalmetastasen abhängig von der verwendeten Katheteranzahl

4. Diskussion

Aufgrund der in den letzten Jahren ständig zunehmenden Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms weltweit hat das Interesse und der Bedarf an einer effektiven Therapie stetig zugenommen [1,6]. Dazu hat sich die Überlebensrate der HCC-Patienten in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verbessert, obwohl neue Screening- und Behandlungsmethoden entwickelt wurden [31]. Das Grundproblem liegt in der zirrhotischen Umwandlung des Leberparenchyms, der damit schon eingeschränkten Leberfunktion zum Diagnosezeitpunkt und den daraus folgenden, limitierten Therapieoptionen. Die Lebertransplantation ist nur für einen geringen Anteil aller Patienten zugänglich aufgrund des häufig fortgeschrittenen Tumorstadiums und der geringen Verfügbarkeit an Spenderorganen [31,67]. So werden bei steigender Inzidenz des HCCs und stagnierenden Verfügbarkeiten von Donororganen die interventionellen Verfahren wie z.B. die RFA, TACE oder die Brachytherapie immer wichtiger. Solche Verfahren lieferten zunächst ermutigende Ergebnisse [21,58,80]. Therapien wie die interstitielle Brachytherapie haben dabei nicht nur Vorteile, sondern es ergeben sich auch Nachteile gegenüber anderen, mikroinvasiven Therapieverfahren. In dieser Arbeit haben wir uns mit der Komplikation der Stichkanalmetastasierung infolge einer Zellverschleppung durch das verwendete Kathetermaterial beschäftigt, die grundsätzlich für alle perkutanen Techniken gilt. Andere Verfahren neben der interstitiellen Brachytherapie sind z.B. die zur Diagnostik genutzte Feinnadelbiopsie oder die zur Tumorablation genutzte RFA. All diesen Methoden ist gemein, dass ein Katheter oder eine Biopsienadel zur Zielläsion vorgeschoben und wieder aus der Leber entfernt werden muss. Dabei können sich zum einen Tumorzellen an den Katheter legen und so iatrogen in den Stichkanal verschleppt und zum anderen beim Durchstoßen der Läsion mit dem Katheter jenseits des Tumors eingebracht werden. Dieses Risiko haben wir für die Brachytherapie untersucht, um die Relevanz gegenüber den vorhandenen Daten aus Biopsie und RFA einordnen zu können.

4.1 Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen

In ihrer 2007 publizierten Studie untersuchten Stigliano et al. anhand von Arbeiten die im Zeitraum 1983-2007 in der Literaturdatenbank Pub Med veröffentlicht wurden das Auftreten von Stichkanalmetastasen beim Hepatozellulären Karzinom. Die untersuchten Verfahren waren zum einen diagnostischer Natur wie die Feinnadelbiopsie. Zum anderen untersuchten sie auch die therapeutischen lokalablativen Methoden wie z.B. RFA, PEI, LITT, HITT [136]. In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass es bei allen Verfahren zu Stichkanalmetastasen kam. Im Mittel konnte beim Zusammenfassen aller Daten ein Risiko von 1,27% ermittelt werden [136].

Frühe Berichte über Stichkanalmetastasen im Rahmen der RFA bei bis zu 12,5% der Patienten machten die Notwendigkeit der Ablation des Stichkanals deutlich [132]. Nach Implementation der Stichkanalablation zeigten sich deutlich verringerte Raten von Stichkanalmetastasen [143] [144].

Für die interstitielle Brachytherapie des HCCs, die zu dieser Zeit noch sehr neu war und experimentellen Charakter hatte, gab es wenig Zahlen und somit fand dieses Verfahren in der Analyse keine Berücksichtigung. Da auch sie vom Behandlungsprinzip eine lokalablativ Therapie ist lag der Verdacht nahe, dass sie die gleichen Komplikationen wie ähnliche lokalablativen Verfahren aufweisen könnte.

In unserer Arbeit ermittelten wir auf Patientenebene ein Risiko von 9% für Stichkanalmetastasen bei der CT/MRT-gestützten Brachytherapie des HCC. Im Vergleich zu anderen Verfahren klingt dieser Wert hoch, Stigliano et al. ermittelten einen durchschnittlichen Wert von 1,27% für alle untersuchten Verfahren (PFA, PEI, FNB). Doch Llovet et al. ermittelten 2001 in einer ihrer Studien zur RFA ein Risiko für Stichkanalmetastasen, das bei 12,5% auf Patientenebene lag [132]. Bei Imamura et al. wurde ein Risiko von 3,2% pro Patient ermittelt [142]. In allen diesen Studien wurden regelhaft nur extrahepatische neue Tumorkläsionen als Stichkanalmetastasen eingeschlossen. Ein Einschluss intrahepatischer neuer Kläsionen wurde nicht in Betracht gezogen. Das ist ein neuer Aspekt, dem in unserer Arbeit erstmalig Beachtung geschenkt wurde.

Wir müssen deshalb beim vergleichenden Betrachten der Ergebnisse all diese verschiedenen Parameter in die Diskussion mit einbeziehen. Diese Arbeit ist die erste für die interstitielle Brachytherapie und hat somit auch kein gleichwertiges Vergleichsmodell. Es ist auch die erste Arbeit welche die Stichkanalmetastasen nach extra -und intrahepatisch differenziert. Im Folgenden gehe ich auf Unterschiede hinsichtlich der verwendeten lokalablativen Techniken, den Patienteneigenheiten und den verglichenen Größen von Patientenkollektiven ein.

4.1.1 Technik - Vergleich

Die RFA ist eine Technik die möglichst einzeitig angewandt wird und die aufgrund der Kühleffekte durch die gute Vaskularisierung größerer Läsionen eine Empfehlung zum Einsatz bei Tumoren <5 cm Durchmesser hat [21]. Durch die Wirkweise der Technik ist das Patientengut eingeschränkt, da gewisse Risiken für thermosensible Nachbarorgane oder Nachbarstrukturen wie die intrahepatischen Gallengänge bestehen [82,83]. Auch durch die PEI sollten nur kleine Läsionen im mehrzeitiges Vorgehen behandelt werden, da der Alkohol pro Durchgang durch intramurale Tumorstrukturen nur ein kleines Areal nekrotisieren kann [145]. Die interstitielle Brachytherapie schließt unter den lokalablativen Therapien eine therapeutische Lücke, da sich die zur Anwendung kommenden Gammastrahlung auch über intramurale Septen ausbreitet und durch das Abstand-Quadratgesetz bei der Ausbreitung schnell an Intensität verliert und nur selten durch angrenzende Risikoorgane wie z.B. den Magen Abstand von dieser Therapie genommen werden muss. Außerdem ist sie unabhängig von Kühleffekten großer Gefäße. Damit ist die Brachytherapie eine auch für größere Tumorstrukturen geeignete, sichere Therapie bei der ggf. gleichzeitig mehrere Brachytherapiekatheter verwendet werden können [84,90,146–148].

4.1.2 Patienten - Vergleich

Die angesprochenen technischen Unterschiede und die daraus resultierenden Anwendungsgebiete hinsichtlich Tumorgröße, Tumorprogress und Tumorlokalisation haben einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patienten, welche den Therapien zugeführt wurden. Die RFA wird als Bridgingverfahren angewandt bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, damit diese nicht aus den Mailand-Kriterien herausfallen [149,150]. Damit eine Lebertransplantation bei den Patienten in Betracht gezogen werden kann muss das HCC in einem frühen Stadium den Mailand-Kriterien entsprechen und der Patient in entsprechender körperlicher Verfassung sein [21]. Außerdem wird die RFA bei nichttransplantablen Patienten mit Hepatozellulären Karzinom als kurative Therapie neben der Resektion empfohlen [21]. Die PEI ist mittlerweile durch die RFA verdrängt wurden und wird von der S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom zur Kuration bzw. dort wo die RFA möglich ist, nicht mehr empfohlen [21]. Die interstitielle Brachytherapie - noch zu Beginn unserer Untersuchung nur in Studien angewandt und als palliative Therapie vorgesehen [58,88] - ist mittlerweile als Alternativverfahren in den ESMO-Guidelines zum HCC empfohlen [41,91].

Von 100 Patienten in unserer Studie wurden vorher 26 mit Sorafenib, 22 mit einer TACE, 11 mit einer SIRT, 3 mit einer PEI, 4 mit einer RFA und 18 mit einer Leberteileresektion

vorbehandelt. Das spricht für ein fortgeschrittenes HCC-Leiden mit entsprechend aggressivem Tumorverhalten.

4.1.3 Zusammenfassende Betrachtung Stichkanalmetastasenrisiko

Unter den genannten Umständen lässt sich festhalten, dass größere Tumore und eine resultierende Tumorlast ein prognostisch ungünstigeres Zeichen sind. Sie sprechen für aggressiveres Tumorwachstum bzw. für eine fortgeschrittene Erkrankung. Dazu stehen größere Tumore in der Leber unter Einbeziehung der zirrhotischen Leberveränderung für eine eingeschränkte Funktion [151,152].

Die Methode der Brachytherapie erlaubt den Einsatz bei großen Läsionen, berichtet werden 11-15 cm Durchmesser [84,89]. Diese Wirkung wird erreicht durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer Katheter für eine Läsion bzw. bei multifokalem Geschehen auch der Einsatz mehrerer Katheter gleichzeitig in verschiedenen Läsionen. In unserer Studie wurden im Durchschnitt pro Patient 5,88 Katheter (Range 1-20 Katheter) verwendet. Die mittlere Summe der Katheterlänge pro Patienten betrug 74,8 cm (Range 8,66 – 288,8 cm). Geschuldet der Annahme, dass mit jedem verwendeten Katheter das Risiko für eine Stichkanalmetastase steigt, erhöht diese Anzahl an Kathetern und die korrespondierende Katheterlänge pro Patient das Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen [126].

Aufgrund der so ungleichmäßigen Verteilung der Katheter auf die einzelnen Patienten und der damit gegebenen schlechten Vergleichbarkeit zu ähnlichen Studien bei anderen ablativen Verfahren erschien es sinnvoller, die Ergebnisse auf Läsions- und Katheterebene zu betrachten. Um eine noch bessere Vergleichbarkeit zu erreichen wird auch zwischen extra- und intrahepatischer Metastasierung im Stichkanal differenziert, da wie bereits erwähnt in den Studien zu anderen ablativen Verfahren nur extrahepatische Metastasen als potentielle Stichkanalmetastasen in Augenschein genommen werden [132,136,142].

4.1.3.1 Extrahepatische Risikobetrachtung

Das Risiko, unter der HDR-Brachytherapie eine extrahepatischen Stichkanalmetastase auf den einzelnen Katheter berechnet zu entwickeln liegt bei 0,2% und ist damit vergleichbar beziehungsweise geringer als mit einem thermischen Ablationsverfahren deren Risiko eine Stichkanalmetastase zu entwickeln bei 0,61 bis 1,6% angegeben wird [143,144].

Darüber hinaus stützen unsere Daten Ergebnisse, die zuvor von Denecke et al. publiziert wurden, welche die HDR-Brachytherapie in der Prätransplantationssituation einsetzten und

in deren Patientengruppe, die sich einer anschließenden Lebertransplantation unterzogen, keine extrahepatische Stichkanalmetastase fanden [153].

Läsionsbasiert liegt das Risiko, unter Brachytherapie eine Metastase im Verlauf eines Katheters zu entwickeln, bei 0,9% und damit unterhalb des Risikos welches z.B. Jaskolka et al. 2005 mit 2,7% pro Läsion beschrieben [126].

Geht man von einer Tumorgroße und der Anzahl der Läsionen innerhalb der Transplantationskriterien für das HCC aus, sollte das läsionsbasierte und patientenbezogene Risiko bei diesen Patienten gleich oder nur leicht erhöht sein im Vergleich zu dem katheterbasierten Risiko, welches die Befunde von Denecke et al. stützt. Sowohl die Arbeit von Denecke et al. als auch unsere Ergebnisse unterstützen den Einsatz der HDR-Brachytherapie als Überbrückung für die Transplantation, zumindest bei Tumoren mit einer ungünstigen Lokalisation für RFA oder TACE.

Bei größeren oder multilokulären HCCs außerhalb der Transplantationskriterien sind bei der HDR-Brachytherapie in der Regel mehrere Katheterplatzierungen notwendig, was zu einer höheren kumulativen Häufigkeit an Stichkanalmetastasen führt (z.B. 0,9% in der läsionsbasierten Analyse). Theoretisch wären bei diesen Patienten auch mehrere Nadelpositionen für eine komplexe thermische Ablation erforderlich gewesen. Daher kann man davon ausgehen, dass das kumulative Risiko (d.h. das läsions- und katheterbasierte Risiko) für Stichkanalmetastasen in unserer Studie vergleichbar ist mit einem kumulativen Risiko, dass sich aus mehreren Ablationspositionen in RFA/MWA ergäbe.

4.1.3.2 Intrahepatische Risikobetrachtung

Leider vernachlässigen viele Studien immer noch die Möglichkeit intrahepatischer Stichkanalmetastasen, vermutlich weil die Unterscheidung zwischen intrahepatischen Seeding-Metastasen und der Tumorprogression schwierig ist [154]. Wir wendeten einen neuartigen Ansatz der Bildfusion zur Identifizierung von intrahepatischen Metastasen an, was zu einer sicheren Identifizierung von Läsionen führt, die höchstwahrscheinlich einer vorigen Katheterintervention zuzuordnen sind. All diese Läsionen werden bei der Betrachtung in den meisten Studien ausgelassen. Tatsächlich traten intrahepatische Stichkanalmetastasen häufiger auf als extrahepatische Stichkanalmetastasen mit einem katheterbasierten Risiko von 1,3%. Dies ist leicht erklärbar, da die Eindringtiefe innerhalb des Leberparenchyms in der Regel länger ist als die Dicke der Bauchdecke.

Die höhere Rate der intrahepatischen Stichkanalmetastasen im Vergleich zur den extrahepatischen in unserer Analyse und die Konzentration auf extrahepatische

Stichkanalmetastasen in der Literatur legen nahe, dass die Rate an intrahepatischen plus extrahepatischen Metastasen nach thermischen Ablationsverfahren oder Biopsie häufiger sein könnte. Entsprechende Untersuchungsdaten zur weiteren Evaluation sind nicht verfügbar. Dies könnte jedoch eine klinische Auswirkung auf die Entscheidungsfindung bei der Behandlung haben und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Darüber hinaus wurde in der Studienpopulation keine Vorkehrung gegen die Entwicklung von Stichkanalmetastasen nach der HDR-Brachytherapie angewandt. Infolge unserer Analyse etablierten wir ein Verfahren, das der Stichkanalablation durch Bestrahlung des Katheterweges während des Zurückziehens der Iridium¹⁹²-Quelle ähnlich ist, mit einer mittleren Dosis von 10 Gy in bis zu 2-3 mm Tiefe.

Am Beispiel von RFA und MWA führte die Einführung von Kanalablationsverfahren zu einer drastisch niedrigeren Rate der (extrahepatischen) Tumoraussaat (von 12,5% auf 0,61-1,6%; siehe oben), was auf einen signifikanten Einfluss zur Kontrolle der Verteilung von Tumorzellen im Verlauf des Stichkanals bei lokalen Ablationen des HCC hinweist. Wir glauben, dass dies auch für die HDR-Brachytherapie gilt.

4.2 Auswirkungen von Stichkanalmetastasen auf das Überleben

Das Ergebnis für das mediane Überleben gaben wir mit 20 Monate ohne und mit 25 Monaten mit Stichkanalmetastasen an. Statistisch ließen sich Stichkanalmetastasen als Einflussgröße im Log Rank (Mantel-Cox) nicht signifikant nachweisen. Damit haben in unserer Studie Stichkanalmetastasen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die Stichkanalmetastasen bei anderen lokalablativen Verfahren untersuchten. So konnte ein Einfluss von Stichkanalmetastasen auf das Überleben bei der RFA nicht nachgewiesen werden[137,142,155]. Auch bei der PEI konnte ein prognostischer Einfluss durch Stichkanalmetastasen nicht nachgewiesen werden[136,156].

4.3 Korrelationen zu Risikofaktoren

Wir untersuchten in unserer Arbeit den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten von Stichkanalmetastasen. Die bisherigen Arbeiten zeichnen ein zwiespältiges Bild. In der Literatur fanden wir Hinweise dafür dass das direkte Punktieren von subkapsulären Läsionen ohne vorher tumorfreies Lebergewebe zu passieren, große Nadeldurchmesser, eine Biopsie vor der Behandlung, wiederholte lokalablativ Maßnahmen, aggressives Tumorwachstum und große Tumore [137][137–141] als Risikofaktoren für eine Tumorzellverschleppung bei Biopsien, RFA und PEI gelten. Wir konnten solch einen Zusammenhang statistisch nicht nachweisen. Mögliche Gründe dafür sind sehr vielfältig: Zum einen haben wir nicht unterschieden zwischen zentralen und subkapsulären Läsionen. Zum anderen gibt es für Brachytherapiekatheter in unserer Klinik nur eine Größe. Das Geschlecht, Alter, Ätiologie der Lebererkrankung, Grading des HCC, Nachweis eines pseudokapsulären Tumors, in situ Katheterlänge, Überpenetration der Zielläsion, Ablationsdosis und begleitende systemische Behandlung zeigten keinen Einfluss auf das Risiko des Auftretens von Stichkanalmetastasen. Für die Tumorgöße, hier stellvertretend der Tumordurchmesser konnte kein statistisch signifikanter Einfluss $p=0,09$ bei einem Konfidenzintervall von 95% belegt werden. Erkennbar aber ist allerdings ein Trend. Durch den negativen Korrelationsfaktor gibt es einen Trend, der auf ein höheres Risiko für Stichkanalmetastasen hinweist bei kleineren Tumordurchmessern. Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass bei kleineren Läsionen mehr Manipulationen (d.h. Nadelpassagen, um eine ausreichende Katheterplatzierung zu ermöglichen) Erforderlich sind. Quantitative oder semi-quantitative Informationen über Nadelmanipulationen während der Intervention waren in dieser Studie nicht verfügbar, was eine weitere Klärung dieser Hypothese unmöglich macht. Da dieser Befund jedoch nur bei einer patientenbasierten, nicht aber bei einer läsions-

katheterbasierten Analyse festgestellt wurde, sind stochastische Effekte die wahrscheinlichste Ursache. Ein hohes Grading entsprechend einer schlechten Tumordifferenzierung wird in der Literatur zum einen als relevante Einflussgröße auf die Entwicklung von Stichkanalmetastasen nach Biopsie, RFA oder PEI beschrieben [127,142] aber von anderen Autoren wiederum verneint [136]. Wir konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nicht nachweisen mit einem **p=0,082** auf Patientenebene mit negativen Korrelationskoeffizienten. Dieser Trend würde bedeuten, dass mit steigendem Grading die Rate an Stichkanalmetastasen abnimmt. Dieser Befund zeigt sich nur bei der patientenbasierten, nicht aber bei der läsions- oder katheterbasierten Analyse. Am wahrscheinlichsten sind stochastische Effekte als Ursache anzunehmen.

4.4 Limitation

Die Grenzen dieser Analyse sind diejenigen, die einer retrospektiven Analyse inhärent sind. Obwohl das Format der Studie retrospektiv war, stammen die Daten (klinische Daten, behandlungsbezogene Daten) aus einer prospektiv verwalteten Datenbank, in der alle Patienten, die sich in unserer Abteilung einer lokalen oder lokoregionalen Behandlung unterziehen, mit Hilfe von standardisierten Berichtsformularen für die Behandlung und Nachuntersuchungen elektronisch erfasst werden. Zusätzlich unterziehen sich die behandelten Patienten alle drei Monate einer standardisierten Nachbeobachtung einschließlich Bildgebung (in unserer Einrichtung), wodurch eine mögliche Verzerrung aufgrund inkonsistenter Bildnachbeobachtungsintervalle und inkonsistenter Bildgebungsprotokolle verringert wird. Eine Verzerrung bei der Patientenauswahl kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Für die statistische Auswertung zeigte sich limitierend, dass es nur 9 Stichkanalmetastasen überhaupt gab. Mit dieser - für das Verfahren an sich erfreulich geringen Anzahl - sind einfach nicht genug Events (Ereignisse) vorhanden, um die Unterschiede zwischen den Risikogruppen und Einflussfaktoren herauszuarbeiten. Die meisten Tests waren underpowered.

Wie im obigen Abschnitt erwähnt, waren wir nicht in der Lage, die Inzidenz von Katheterfehlstellungen während der Interventionen, die einen Einfluss auf das Risiko der Stichkanalmetastasen haben könnten, systematisch zu bewerten, da die Korrektur mit einer Erhöhung der Anzahl der möglichen Tumorpassagen einhergeht.

Fehlstellungen der Nadel während des Eingriffs treten jedoch in der Regel außerhalb des Tumors auf (d.h. im Leberparenchym ohne Risiko für die Aussaat). Eine vermutete Position innerhalb des Tumors (auch wenn die Position für die Behandlung möglicherweise nicht perfekt ist) zieht den Austausch des Brachytherapie-Katheters im Rahmen eines

standardisierten Verfahren nach sich, um eine Verteilung von Tumorzellen zu verhindern. Daher glauben wir, dass der mögliche Einfluss von Nadelmanipulationen während der Eingriffe so gering ist, dass man ihn vernachlässigen kann.

Schließlich ist die Unterscheidung zwischen iatrogenen Stichkanalmetastasen und de novo HCC immer noch eine Herausforderung, welche die Analyse beeinflussen könnte. Da alle möglichen Stichkanalmetastasen in ihrem Ursprung durch eine präzise Bildregistrierung der Nachfolgaufnahme mit der endgültigen Aufnahme nach Platzierung der Brachytherapie-Katheter verifiziert wurden, können wir eine Unterschätzung der Häufigkeit der behandlungsassoziierten Metastasen ausschließen. Lediglich ein Risiko für eine Überschätzung der Häufigkeit neuer Metastasen im Zusammenhang mit der zuvor durchgeführten lokalen Ablation ist möglich, wird aber aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht als akzeptabel angesehen.

5. Zusammenfassung

Die interstitielle Brachytherapie ist eine im Vergleich zu anderen etablierteren Verfahren relativ neue Form der lokalen, bildgeführten Tumorablation. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals das Auftreten von Stichkanalmetastasen bei der interstitiellen Brachytherapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Im Gegensatz zu anderen Studien, die Stichkanalmetastasen bei lokalen Ablationstechniken untersuchten, stand im Fokus herauszufinden, ob neben extrahepatischen Stichkanalmetastasen auch intrahepatische Stichkanalmetastasen absiedeln können und gegebenenfalls zwischen diesen zu differenzieren. Im Vergleich zu thermischen Ablationsverfahren wie der Radiofrequenzablation oder Mikrowellenablation lässt die interstitielle Brachytherapie auch die Behandlung sehr großer Läsionen zu und unterliegt keinen Kühlungseffekten in der Nachbarschaft großer Gefäße. Zum Erreichen einer suffizienten Dosisverteilung beinhaltet die Brachytherapie zum Teil den Einsatz sehr viele Katheter in einer einzelnen Läsion bzw. einem einzelnen Patienten.

Zur Ermittlung von Stichkanalmetastasen erfolgte zunächst eine visuelle Bildanalyse von MRT-Untersuchungen im Follow-up nach der Tumorablation. Zur Verifikation möglicher Absiedlungen erfolgte eine 3D-Bildfusion mit der ursprünglichen Bestrahlungsplanung, neue Tumorknoten innerhalb von 1 cm um den Stichkanal des Bestrahlungskatheters wurden als Stichkanalmetastase definiert. Auf Katheterebene gab sich eine Häufigkeit von 1,5% (intrahepatisch: 1,3%; Extrahepatisch: 0,2%). Läsionsbezogen wurde eine Frequenz von 3,9% beobachtet (intrahepatisch 3%; extrahepatisch: 0,9%). Je Patient war letztlich ein kumulatives Risiko einer Stichkanalmetastasierung von 9% (intrahepatisch: 7%; extrahepatisch: 2%) bei einer mittleren Katheteranzahl von 5,8 Kathetern pro Patienten zu verzeichnen. Im Vergleich mit thermischen Ablationsverfahren, die bei deutlichen kleineren Läsionen zum Einsatz kommen und oftmals nur mit wenigen Nadelpositionen arbeiten, muss daher am ehesten das katheterbasierte Risiko von Stichkanalmetastasen bei der interstitiellen Brachytherapie des HCC herangezogen werden. Hier konnten zur Literatur vergleichbare Häufigkeiten beobachtet werden, speziell da in dieser bisher fast ausschließlich extrahepatische Metastasierung untersucht wurde. Da bei der Brachytherapie großer und komplexer Läsionen, die einer thermischen Ablation technisch nicht zugänglich sind, mehrere Katheter zur Anwendung kommen, war letztlich für solche Tumorknoten bzw. Patienten erwartbar ein kumulativ höheres Risiko festzustellen.

Auf Basis dieser Daten wurde schließlich im klinischen Alltag die Bestrahlung des Stichkanals analog zur Stichkanalverödung („Track ablation“) bei thermischen Ablationsverfahren eingeführt. Spätestens durch diese Maßnahme könnte die interstitielle Brachytherapie zunehmend einen Stellenwert bei der Therapie des HCC auch in Hinblick auf besonders stichkanalmetastasensensible Indikationen wie der Überbrückung („Bridging“) zur Lebertransplantation erreichen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten zu Therapiebeginn	24
Abbildung 2.1.-2.3: Bildmorphologische Auswertung	29
Abbildung 3: Anteil der Stichkanalmetastasen von allen Kathetern	30
Abbildung 4: Mittlere verwendete Katheterlänge	31
Abbildung 5: Anteil der Stichkanalmetastasen von allen Läsionen	32
Abbildung 6: Mittlere Katheterlänge in mm die pro Läsion verwendet wurde	33
Abbildung 7: Mittlerer Durchmesser der Läsionen in der Axialebene	34
Abbildung 8: Tumorstadien der Patienten.	35
Abbildung 9: Vorerkrankungen der Patienten bezüglich der Leberzirrhose	35
Abbildung 10: Die Aufteilung der verschiedenen Gratings auf die Patienten.	36
Abbildung 11: Anteil der Stichkanalmetastasen von allen Patienten	36
Abbildung 12: mittlerer Tumordurchmesser auf Patientenebene	37
Abbildung 13: Boxplot für den medianen Follow-Up-Zeitraum	38
Abbildung 14: Boxplot Verteilung der Zeiten bis zur Stichkanalmetastase	39
Abbildung 15: Medianes Überleben mit und ohne Stichkanalmetastasen	40
Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit von Stichkanalmetastasen	44

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: P-WERTE FÜR DEN ZUSAMMENHANG MIT STICHKANALMETASTASEN	42
--	----

Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013, 49:1374-1403.
2. Sherman M.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005 2005:143-154.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018, 68:394-424.
4. Mittal SMM, El-Serag HBMM: Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013, 2013:S2–S6.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*.
6. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D, Arend J, Seidensticker R, Lippert H, Ricke J, Malfertheiner P: Clinical Characteristics and Time Trends in Etiology of Hepatocellular Cancer in Germany. *Digestion* 2013, 87:147-159.
7. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladron de Guevara L: The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The Oncologist* 2010, 15:5-13.
8. Yang H-I, Yuen M-F, Chan HL-Y, Han K-H, Chen P-J, Kim D-Y, Ahn S-H, Chen C-J, Wong VW-S, Seto W-K: Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score.
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008, 48:137-145.
10. Han K-H, Ahn SH: How to Predict HCC Development in Patients with Chronic B Viral Liver Disease?
11. Velázquez R: Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004, 127:S35–S50.
13. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF: Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997, 12:S294-308.
14. Bosch FX RJB: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999:271-285.
15. {Chen 2002 #174}.
16. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, Paolis P de, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M: Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002, 123:134-140.

17. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002, 36:1349-1354.
18. Adami H-O, Chow W-H, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekobom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF: Excess Risk of Primary Liver Cancer in Patients With Diabetes Mellitus. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1996, 88:1472-1477.
19. El-serag HB, Tran T, Everhart JE: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.
20. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM: Obesity and hepatocellular carcinoma.
21. AWMF: S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom.
22. Blonski W: Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *WJG* 2010, 16:3603.
23. Ahmadi H, Azar ST: Liver disease and diabetes: Association, pathophysiology, and management. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014.
24. El-Serag HB, Rudolph KL: Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis.
25. Gitlin JD: Wilson disease.
26. LOUDIANOS G, Gitlin JD: Wilson's Disease.
27. Lammers WJ, Kowdley KV, van Buuren HR: Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol* 2014, 13:316-326.
28. Williamson KD, Chapman RW: Primary Sclerosing Cholangitis.
29. Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen F-M, Lin W-Y, London WT: Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences.
30. Wu H-C, Wang Q, Yang H-I, Ahsan H, Tsai W-Y, Wang L-Y, Chen S-Y, Chen C-J, Santella RM: Aflatoxin B1 Exposure, Hepatitis B Virus Infection, and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan.
31. Blum HE, Hopt UT: Hepatozelluläres Karzinom. *Chirurg* 2003, 74:709-716.
32. H.-P. Fischer, D. Goltz: Hepatozelluläre Karzinome und leberzellähnliche Tumoren. *Pathologe* 2019, 40:101-118.
33. Wege H, Brümmendorf TH: Telomerase activation in liver regeneration and hepatocarcinogenesis: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Current stem cell research & therapy* 2007, 2:31-38.
34. Wu M-Y, Yiang G-T, Cheng P-W, Chu P-Y, Li C-J: Molecular Targets in Hepatocarcinogenesis and Implications for Therapy. *Journal of clinical medicine* 2018, 7.
35. Mengchao Xiao, Wenjian Chen, Chao Wang, Yingfu Wu, Shiwei Zhu, Chuyang Zeng, Yongchao Cai, Changcheng Liu, Zhiying He: Senescence and cell death in chronic liver injury: roles and mechanisms underlying hepatocarcinogenesis. *Oncotarget* 2018, 9:8772.
36. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M: The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nature immunology* 2018, 19:222-232.
37. {Bruix 2005 #94}.
38. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004, 10:S115-S120.

39. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J: Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology* 2001, 35:421-430.
40. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011, 53:1020-1022.
41. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault J-C, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018, 29:iv238-iv255.
42. Wybranski C, Siedek F, Damm R, Gazis A, Wenzel O, Haneder S, Persigehl T, Steinhauser S, Pech M, Fischbach F, Fischbach K: Respiratory motion artefacts in Gd-EOB-DTPA (Primovist/Eovist) and Gd-DOTA (Dotarem)-enhanced dynamic phase liver MRI after intensified and standard pre-scan patient preparation: A bi-institutional analysis. *PloS one* 2020, 15:e0230024.
43. Plentz R, Boozari B, Malek N: Leitliniengerechte Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms.
44. Li G-C: Tumor markers for hepatocellular carcinoma (Review).
45. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin J-H, Han S, Saab S, Busuttil RW, Tong MJ: Des-γ-carboxyprothrombin, α-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008, 23:1541-1548.
46. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF: Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008, 57:1592-1596.
47. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J: Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *Journal of Hepatology* 2014, 61:589-593.
48. Ghassan K, Abou-Alfa, Philip Johnson, Jennifer J. Knox, Marinela Capanu, Irina Davidenko, Juan Lacava, Thomas Leung, Bolorsukh Gansukh, Leonard B. Saltz: Doxorubicin Plus Sorafenib vs Doxorubicin Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Trial. *JAMA* 2010, 304:2154-2160.
49. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang T-S, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y: Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, 31:3501-3508.
50. Llovet JM, Brú C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease* 1999, 19:329-338.
51. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B: Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Seminars in liver disease* 2012, 32:348-359.

52. Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK: Transarterial Chemoembolization, Transarterial Chemotherapy, and Intra-arterial Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma Treatment. *Regional Therapies for Cancers in the Liver* 2010, 37:89-93.
53. Lang H, Sotiropoulos GC, Dmland M, Frhauf NR, Paul A, Hsing J, Malag M, Broelsch CE: Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005, 92:198-202.
54. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann. Surg.* 2000, 231:480-486.
55. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber J-C, Wolf P: Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: An overview. *Liver Transpl* 2004, 10:S58-S63.
56. Fan ST, Poon RTP, Yeung C, Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Ng KKC, Liu CL, Chan SC: Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria. *Br J Surg* 2011, 98:1292-1300.
57. Hu L, Xue F, Li Y, Shao M, Sun Y, Wei G: A Long-Term Follow-Up and Comprehensive Observation of Risk and Prognosis Factors of Recurrence and Survival After Resection of Hepatocellular Carcinoma.
58. Lang H, Ricke J, Schlaak J: Resektion oder lokal-ablative Therapie bei hepatozellulärem Karzinom: welche Methode für welche Patienten? *Dtsch med Wochenschr* 2013, 138:1780-1784.
59. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, Le Bail B, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Capdepon M, Saric J: Prognostic Factors and Longterm Survival after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Originating from Noncirrhotic Liver.
60. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul J-L, Fayet G, Lajarte-Thirouard A-S de, Boudjema K: Resection of Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver: Analysis of Risk Factors for Survival. *Journal of the American College of Surgeons* 2005, 201:663-670.
61. Vitale A, Cucchetti A, Qiao G, Cescon M, Li J, Ramirez Morales R, Frigo A, Xia Y, Tuci F, Shen F, Cillo U, Pinna A: Is resectable hepatocellular carcinoma a contraindication to liver transplantation? A novel decision model based on “number of patients needed to transplant” as measure of transplant benefit. *Journal of Hepatology* 2014.
62. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD: A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2012, 19:3697-3705.
63. Fong YMF, Sun RLB, Jarnagin WMD, Blumgart LHMF: An Analysis of 412 Cases of Hepatocellular Carcinoma at a Western Center. *Annals of Surgery.* 1999, 1999:790.
64. Lang H, Broelsch C: Resektion und Transplantation bei Lebertumoren. *Internist* 2007, 48:30-39.
65. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L: Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996, 334:693-700.
66. Mazzaferro Vincenzo REDRASPABFMFAMMAGL: Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis.

67. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, Bhoori S, Lee S-G: Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008, 15:1001-1007.
68. Sala M, Varela M, Bruix J: Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transpl* 2004, 10:S4–S9.
69. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007, 7:2587-2596.
70. Yao F: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001, 33:1394-1403.
71. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, Hoppe-Lotichius M, Schuchmann M, Victor A, Pitton M: Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006, 12:1260-1267.
72. Pompili M: Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation.
73. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard P-H, Boillot O, Boudjema K, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouilleres O, Dhumeaux D, Cherqui D, Duvoux C: Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005, 11:767-775.
74. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, Sio I de, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G: Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995, 197:101-108.
75. Helmberger T, Hoffmann R-T, Jakobs T, Leibecke T, Lubienski A, Reiser M: Tumorablation der Leber. *Radiologe* 2005, 45:55-62.
76. Rossi S BL: Percutaneous ultrasoundguided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent radiol* 1993:97-103.
77. Gervais DA, Arellano RS: Percutaneous Tumor Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Roentgenology* 2011, 197:789-794.
78. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD: Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Der Radiologe* 2004, 44:347-357.
79. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005, 103:1201-1209.
80. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Lin X-J, Liang H-H, Shi M: Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: Long-term results. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2010, 36:1054-1060.
81. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q, Lin X-J, Lau WY: A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 2006, 243:321-328.

82. Tacke J: Perkutane Radiofrequenzablation - klinische Indikationen und Ergebnisse. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003, 175:156-168.
83. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim Y-s, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Yoo BC: Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007, 17:684-692.
84. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R: CT-gesteuerte Brachytherapie. *Strahlentherapie und Onkologie* 2004, 180:274-280.
85. Dritschilo A, Harter K, Thomas D, Nauta R, Holt R, Lee T, Rustgi S, Rodgers J: Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: Technical aspects and report of a pilot study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1988, 14:1007-1011.
86. Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TC, Petrucci PE, Harter KW, Holt RW, Dritschilo A: Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of a phase I-II trial. *Cancer* 1993, 71:1977-1981.
87. Mohnike K, Wieners G, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Lopez-Haenninen E, Ricke J: Image-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 2009, 27:170-174.
88. Ricke J, Wust P: Computed Tomography–Guided Brachytherapy for Liver Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2011, 21:287-293.
89. Bretschneider T, Peters N, Hass P, Ricke J: Update interstitielle Brachytherapie. *Radiologe* 2012, 52:70-73.
90. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Rühl R, Wust P, Lopez-Hänninen E, Gademann G, Peters N, Berg T, Malfertheiner P, Ricke J: Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma: Safety, Efficacy, and Effect on Survival. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2010, 78:172-179.
91. Esmo: eUpdate: Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations.
92. BREEDIS C YG: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954, 5:969-977.
93. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK: Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007, 30:6-25.
94. Stuart K: Chemoembolization in the Management of Liver Tumors. *The Oncologist* 2003, 8:425-437.
95. Johannes Lammer, Katarina Malagari, Thomas Vogl, Frank Pilleul, Alban Denys, Anthony Watkinson, Michael Pitton, Geraldine Sergent, Thomas Pfammatter, Sylvain Terraz, Yves Benhamou, Yves Avajon, Thomas Gruenberger, Maria Pomoni, Herbert Langenberger, Marcus Schuchmann, Jerome Dumortier, Christian Mueller, Patrick Chevallier, Riccardo Lencioni: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010, 33:41-52.

96. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CRd, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J: Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of Hepatology* 2012, 56:1330-1335.
97. Lo C: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002, 35:1164-1171.
98. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002, 359:1734-1739.
99. Llovet J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, 37:429-442.
100. Kim JW, Kim JH, Sung K-B, Ko H-K, Shin JH, Kim PN, Choi H-K, Ko G-Y, Yoon H-K, Chun S-Y, Gwon DI: Transarterial Chemoembolization vs. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Single Hepatocellular Carcinoma 2 cm or Smaller.
101. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D: Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2007, 68:13-23.
102. Jakobs T, Hoffmann R, Tatsch K, Trumm C, Reiser M: Therapieresponse von Lebertumoren nach selektiver interner Radiotherapie.
103. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L: Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology* 2010, 138:52-64.
104. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Wallace MJ, Cohen A, Coldwell DM, Kennedy AS, Hicks ME: Yttrium-90 Microsphere Therapy for Hepatic Malignancy: Devices, Indications, Technical Considerations, and Potential Complications¹.
105. Wybranski C, Mohnike K, Ricke J: Radiologisch interventionelle Therapie von Lebertumoren.
106. Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E: Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol* 2008, 18:892-902.
107. Alina Zarva, Konrad Mohnike, Robert Damm, Juri Ruf, Ricarda Seidensticker, Gerhard Ulrich, Max Seidensticker, Maciej Pech, Jens Ricke, Holger Amthauer: Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy. *J Nucl Med*, 55:360-366.
108. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, Heusner T, Cicinnati VR, Paul A, Bockisch A, Gerken G, Antoch G: Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in

- hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010, 52:1741-1749.
109. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, Paprottka PM, Fiore F, van Buskirk M, Ignacio Bilbao J, Maria Ettorre G, Salvatori R, Giampalma E, Geatti O, Wilhelm K, Thorsten Hoffmann R, Izzo F, Iñarrairaegui M, Ludovico Maini C, Urigo C, Cappelli A, Vit A, Ahmadzadehfar H, Franz Jakobs T, Lastoria S: Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011, 54:868-878.
 110. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, Choo SP, Cheow PC, Chotipanich C, Lim K, Lesmana LA, Manuaba TW, Yoong BK, Raj A, Law CS, Cua IHY, Lobo RR, Teh CSC, Kim YH, Jong YW, Han H-S, Bae S-H, Yoon H-K, Lee R-C, Hung C-F, Peng C-Y, Liang P-C, Bartlett A, Kok KYY, Thng C-H *et al.*: SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018, 36:1913-1921.
 111. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, Sibert A, Bouattour M, Lebtahi R, Allaham W, Barraud H, Laurent V, Mathias E, Bronowicki J-P, Tasu J-P, Perdrisot R, Silvain C, Gerolami R, Mundler O, Seitz J-F, Vidal V, Aubé C, Oberti F, Couturier O, Brenot-Rossi I, Raoul J-L, Sarran A, Costentin C, Itti E, Luciani A *et al.*: Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH). An open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017, 18:1624-1636.
 112. M V, M P, A C, R D, V G, G C, H P, M G, PKH C, V V, P M, J R, G L: NEMESIS: Non-inferiority, Individual Patient Meta-analysis of Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2020.
 113. Abdel-Rahman O, Fouad M: Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014.
 114. Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS: Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nature reviews. Clinical oncology* 2015, 12:408-424.
 115. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer* 2012, 48:599-641.
 116. Llovet Josep M. RSMVHPGEBJ-FdOACSARJ-LFASMP CZSBLGTFGPRSJ-FBIHDGTSM MMVDBJ: Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma.
 117. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang T-S, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009, 10:25-34.

118. Masatoshi Kudo, Richard S Finn, Shukui Qin, Kwang-Hyub Han, Kenji Ikeda, Fabio Piscaglia, Ari Baron, Joong-Won Park, Guohong Han, Jacek Jassem, Jean Frederic Blanc, Arndt Vogel, Dmitry Komov, T R Jeffry Evans, Carlos Lopez, Corina Dutcus, Matthew Guo, Kenichi Saito, Silvija Kraljevic, Toshiyuki Tamai, Min Ren, Ann-Lii Cheng: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018, 391:1163-1173.
119. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu D-Z, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng A-L: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2020, 382:1894-1905.
120. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki J-P, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng A-L, Llovet JM, Finn RS, LeBerre M-A, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE). A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017, 389:56-66.
121. G.K. Abou-Alfa, T. Meyer, A.-L. Cheng, A.B. El-Khoueiry, L. Rimassa, B.-Y. Ryoo, I. Cicin, P. Merle, Y.H. Chen, J.-W. Park, J.-F. Blanc, L. Bolondi, H.-J. Klumpen, S.L. Chan, V. Zagonel, T. Pressiani, M.-H. Ryu, A.P. Venook, C. Hessel, A.E. Borgman-Hagey, G. Schwab, R.K. Kelley: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2018, 379:54.
122. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau K-M, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart J-B, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019, 20:282-296.
123. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim T-Y, Choo S-P, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang Y-K, Yeo W, Chopra A, Anderson J, dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040). An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet* 2017, 389:2492-2502.
124. T.Yau1J.W.Park2R.S.Finn3A.-L.Cheng4P.Mathurin5J.Edeline6M.Kudo7K.-H.Han8J.J.Harding9P.Merle10O.Rosmorduc11L.Wyrwicz12E.Schott13S.P.Choo14R.K.Kelley15D.Begic16G.Chen17J.Neely18...B.Sangro20: CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Annals of Oncology* 2019, 30:v851.
125. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Knox J, Daniele B, Ebbinghaus SW, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Cheng A-L: Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial.

Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020, 38:193-202.

126. Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR, Ho CS, Ossip M, Wong F, Sherman M, Grant DR, Greig PD, Gallinger S: Needle Tract Seeding after Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2005, 16:485-491.
127. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, Wever I de, Michel L: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002, 89:1206-1222.
128. Ryd W, Hagmar B, Eriksson O: Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1983, 91:17-21.
129. Giorgio A, Tarantino L, Stefano G de, Francica G, Esposito F, Perrotta A, Aloisio V, Farella N, Mariniello N, Coppola C, Caturelli E: Complications after interventional sonography of focal liver lesions: a 22-year single-center experience. *J Ultrasound Med* 2003, 22:193-205.
130. Weiss H, Düntsch U, Weiss A: Risiken der Feinnadelpunktion - Ergebnisse einer Umfrage in der BRD (DEGUM-Umfrage)*. *Ultraschall in Med* 1988, 9:121-127.
131. Pelloni A, Gertsch P: Risques et conséquences de l'ensemencement tumoral après biopsie percutanée à l'aiguille fine pour diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire. *Schweiz Med Wochenschr* 2000, 130:871-877.
132. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pagès M, Ayuso C, Solé M, Rodés J, Bruix J: Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001, 33:1124-1129.
133. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF, Buckels, J A C: Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008, 57:1592-1596.
134. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L: Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2005, 92:856-858.
135. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF: Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008, 57:1592-1596.
136. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs A: Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? *Cancer Treatment Reviews* 2007, 33:437-447.
137. Cabibbo G: Needle track seeding following percutaneous procedures for hepatocellular carcinoma. *WJH* 2009, 1:62.
138. Smith EH: The hazards of fine-needle aspiration biopsy. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1984, 10:629-634.
139. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Piscaglia F: Tumor dissemination after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001, 34:608; author reply 610-1.
140. Goletti O, Chiarugi M, Bucciante P, Macchiarini P: Subcutaneous implantation of liver metastasis after fine needle biopsy. *Eur J Surg Oncol* 1992, 18:636-637.
141. Shimada M, Kano T, Saitoh A, Maeda T, Morotomi I: Needle track seeding after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1995, 58:278-281.

142. Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Hamamura K, Obi S, Yoshida H, Omata M: Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 2008, 103:3057-3062.
143. Zhong-Yi Z, Wei Y, Kun Y, Ying D, Wei W, Jung-Chieh L, Min-Hua C: Needle track seeding after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: 14-year experience at a single centre. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2017, 33:454-458.
144. Yu J, Liang P, Yu XL, Cheng ZG, Han ZY, Dong BW: Needle track seeding after percutaneous microwave ablation of malignant liver tumors under ultrasound guidance: analysis of 14-year experience with 1462 patients at a single center. *European journal of radiology* 2012, 81.
145. Ansari D: Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *WJG* 2012, 18:1003.
146. Rühl R, Lüdemann L, Czarnecka A, Streitparth F, Seidensticker M, Mohnike K, Pech M, Wust P, Ricke J: Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR-irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases. *Radiation Oncology* 2010, 5:44.
147. Brinkhaus G, Lock JF, Malinowski M, Denecke T, Neuhaus P, Hamm B, Gebauer B, Stockmann M: CT-guided high-dose-rate brachytherapy of liver tumours does not impair hepatic function and shows high overall safety and favourable survival rates. *Annals of surgical oncology* 2014, 21:4284-4292.
148. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS: Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018, 129:112-122.
149. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchian A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, Andreola S: Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Annals of Surgery* 2004, 240:900-909.
150. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, Covino M, Ravaioli M, Faggioli S, Gasbarrini G, Rapaccini GL: Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl.* 2005, 11:1117-1126.
151. Forner A, Reig M, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2018, 391:1301-1314.
152. Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012, 379:1245-1255.
153. Denecke T, Stelter L, Schnapauff D, Steffen I, Sinn B, Schott E, Seidensticker R, Puhl G, Gebauer B, Hänninen EL, Wust P, Neuhaus P, Seehofer D: CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization? *European radiology* 2015, 25.
154. Francica G: Needle track seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: prevalence, impact, and management challenge. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2017, 4:23.

155. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L: Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2005, 92:856-858.
156. M. Di Stasi L. Buscarini T. Livraghi A. Giorgio A. Salmi I. De Sio F. Brunello L. Solmi E. Caturelli F. Magnolfi M. Caremani C. Filice: Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Survey of Evaluation Practices and Complication Rates.

Danksagungen

Zuerst möchte ich meiner Familie danken: Meinen Eltern Sylvia und Horst Zörkler, sowie meiner Schwester Susanne Zörkler. Der größte Dank gebührt meiner Frau Julia Zörkler und auch meinen Söhnen Emil und Oskar Zörkler für die liebevolle Unterstützung und Zugeständnis der vielen Stunden, in denen diese Arbeit verfasst wurde.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Jens Ricke und PD Dr. Robert Damm welche mich bei diesem wissenschaftlichen Vorhaben unterstützt haben.

Ich bedanke mich für die Förderung durch die Nachwuchskommission der Medizinischen Fakultät, die mir die finanzielle Freiheit verschafft hat, mich ganz der wissenschaftlichen Arbeit widmen zu können.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Stichkanalmetastasen bei hepatozellulärem Karzinom
nach lokaler Ablation durch Hochdosis-Brachytherapie“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Ricke, PD Dr. med. Robert Damm

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.
Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 07.01.2022

Darstellung des Bildungsweges

Schulbildung:

09/1989-06/1995 Gymnasium mit Abitur in Wernigerode

Berufliche Ausbildung:

05/1995 - 04/1997 Militärische Ausbildung bis zum Panzergrenadierzugführer
11/1997 - 05/1998 Offizierschule des Heeres Hannover, Abschluss Offizierspatent
10/1998 - 03/2002 Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Universität der
Bundeswehr München Schwerpunkte: Controlling / Rechnungswesen
10/2007 - 11/2013 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-
Universität Magdeburg
09/2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2013 2. und 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

07/1995-06/2007 Ausbildung zum und Verwendung als Panzergrenadieroffizier
bei der Bundeswehr
07/2007-09/2007 Praktikum im Harzkrankenhaus Wernigerode-Blankenburg
03/2010 Famulatur in der Neurologie des Harzkrankenhaus Wernigerode-
Blankenburg
08/2010-09/2010 Famulatur in der Kardiologie des Krankenhauses Maria Heimsuchung
in Berlin Pankow
03/2011 Famulatur in der Notaufnahme des Klinikums Dorothea Christiane
Erxleben in Quedlinburg
09/2011 Famulatur im Mater Misericordiae University Hospital in Dublin
08/2012 - 11/2012 1. Tertial des PJ in der Klinik für Diabetologie und
interventionelle Angiographie, Harzkrankenhaus Wernigerode
12/2012 - 03/2013 2. Tertial des PJ in der Klinik für Viszeralchirurgie,
Medical Military University Hanoi
04/2013 - 07/2013 3. Tertial des PJ in der Klinik für Gynäkologie und
Geburtsmedizin, Klinikum Magdeburg
07/2014-07/2015 Assistent der Klinik für Allgemein -und Viszeralchirurgie des Emil von
Behring Krankenhauses Berlin
10/2015-05/2021 Assistent der Klinik für Allgemeine Innere und Geriatrie des Klinikums
im Friedrichshain Berlin
Seit 05/2021 Facharztanerkennung für Allgemeine Innere und Geriatrie