

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

**Cholezystitis nach Y-90-Radioembolisation primärer und sekundärer Lebermalignome:
Prospektive Evaluation protektiver Maßnahmen anhand prätherapeutischer
Tc-99m-MAA-SPECT/CT**

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 Carola Maria Bregenzer
aus Schwäbisch Gmünd
Magdeburg 2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Bregenzer, Carola Maria

Cholezystitis nach Y-90-Radioembolisation primärer und sekundärer Lebermalignome:
Prospektive Evaluation protektiver Maßnahmen anhand prätherapeutischer
Tc-99m-MAA-SPECT/CT. – 2023. – 80 Bl., 9 Abb., 9 Tab.

Kurzreferat

Ziel der Arbeit ist die Evaluation eines prospektiven Algorithmus zur Verhinderung radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden mithilfe protektiver Maßnahmen bei gallenblasenständiger Technetiumanreicherung in der SPECT/CT nach Evaluationsangiographie im Gegensatz zu unterlassenen potenziellen Schutzmaßnahmen bei fehlender gallenblasenständiger Technetiumanreicherung. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden zwischen der Gruppe ohne erhaltene protektive Maßnahmen und mit erhaltenen Schutzmaßnahmen und damit keine Häufung der Cholezystitiden bei Anwendung des Algorithmus. Auch konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang einer Technetiumanreicherung in der Gallenblase mit anschließenden protektiven Maßnahmen oder einer Yttriumanreicherung in der Gallenblase mit einer späteren Cholezystitis nachgewiesen werden.

Schlüsselwörter

Interventionelle Radiologie, Radioembolisation, Yttrium-90, Lebermetastasen, Lebermalignome, radioembolisationsassoziierte Cholezystitiden, Algorithmus, Tc-99m-MAA-SPECT/CT

Inhaltsverzeichnis

DOKUMENTATIONSBLATT	2
1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2. EINFÜHRUNG	8
2.1 ÜBERBLICK	8
2.2 EPIDEMIOLOGIE UND EINTEILUNG VON LEBERTUMOREN	8
2.2.1 <i>Primäre Lebertumoren</i>	9
2.2.2 <i>Sekundäre Lebertumoren</i>	10
2.3 INTERVENTIONELLE ONKOLOGIE BEI LEBERTUMOREN	10
2.3.1 <i>Lokalablative Verfahren</i>	11
2.3.2 <i>Lokoregionäre Verfahren</i>	12
2.4 RADIOEMBOLISATION	14
2.4.1 <i>Verfahren der Radioembolisation</i>	14
2.4.2 <i>Nebenwirkungen der Radioembolisation</i>	15
2.5 ZIELSTELLUNG	18
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 ERLÄUTERUNG DES ALGORITHMUS	19
3.2 ABLAUF DER EVALUATIONSANGIOGRAPHIE	19
3.3 ABLAUF DER RADIOEMBOLISATION	20
3.4 MIKROSPHÄREN	20
3.5 DOSISBERECHNUNG	21
3.6 BILDGEBUNG	21
3.7 KLINIK UND LABOR	21
3.7.1 <i>Kriterien zur Bewertung einer Cholezystitis</i>	22
3.7.2 <i>Tokyo-Kriterien 2018</i>	23
3.8 FRAGEBÖGEN	25
3.8.1 <i>EQ-5D</i>	25
3.8.2 <i>Procys-Fragebogen</i>	26
3.9 PATIENTENKOLLEKTIV	27
4. ERGEBNISSE	29
4.1 GESAMTPOPULATION	29
4.1.1 <i>Demographische Daten</i>	29
4.1.2 <i>Dosimetrie</i>	29
4.1.3 <i>Tokyo-Kriterien</i>	29
4.1.4 <i>Labor</i>	29
4.1.5 <i>Chemotherapie</i>	31
4.1.6 <i>Fragebögen</i>	32
4.1.7 <i>Bildgebung</i>	33

4.2	ALGORITHMUS	33
4.2.1	<i>Experimentelle Kohorte</i>	33
4.2.2	<i>Standardkohorte</i>	34
4.2.3	<i>Vergleichskohorte</i>	34
4.2.4	<i>Gesamtergebnisse des Algorithmus</i>	35
4.3	HAUPTANALYSE: VERGLEICH EXPERIMENTELLE KOHORTE MIT STANDARDKOHORTE	36
4.3.1	<i>Dosis</i>	36
4.3.2	<i>Protektive Maßnahmen</i>	36
4.3.3	<i>Tokyo-Kriterien</i>	36
4.3.4	<i>Cholezystitis</i>	36
4.3.5	<i>Labor</i>	36
4.3.6	<i>Chemotherapie</i>	37
4.3.7	<i>Fragebögen</i>	37
4.3.8	<i>Bildgebung</i>	37
4.4	STATISTIK IM ZEITVERLAUF	37
4.4.1	<i>Patientengruppe mit Technetiumanreicherung in der Gallenblase</i>	38
4.4.2	<i>Patientengruppe mit Yttriumanreicherung in der Gallenblase</i>	38
4.5	NEBENBETRACHTUNGEN: VERGLEICHSEBENEN I–IV	38
4.5.1	<i>Vergleichsebene I: Gefährdete Gallenblase</i>	38
4.5.2	<i>Vergleichsebene II: Technetiumanreicherung in der Gallenblase</i>	39
4.5.3	<i>Vergleichsebene III: Protektive Maßnahmen</i>	39
4.5.4	<i>Vergleichsebene IV: Yttriumanreicherung in der Gallenblase</i>	40
4.6	VERGLEICHSEBENE V: PATIENTEN MIT CHOLEZYSTITIS	41
4.6.1	<i>Statistische Testung</i>	41
4.6.2	<i>Fälle von Cholezystitiden</i>	42
5.	DISKUSSION	45
5.1	GESAMTAUSWERTUNG DES ALGORITHMUS.....	45
5.1.1	<i>Inzidenz radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden</i>	45
5.1.2	<i>Abgrenzung gegenüber anderen Studien</i>	46
5.1.3	<i>Reliabilität protektiver Maßnahmen</i>	48
5.1.4	<i>Effektivität des Algorithmus</i>	49
5.2	MÖGLICHKEITEN ZUR PRÄDIKTION UND FRÜHERKENNUNG EINER RADIOGENEN CHOLEZYSTITIS... 50	
5.2.1	<i>Diskrepanz verschiedener Parameter in Abhängigkeit des Gefährdungspotenzials der Gallenblase</i>	51
5.2.2	<i>Diskrepanz verschiedener Parameter in Abhängigkeit protektiver Maßnahmen</i>	51
5.2.3	<i>Prädiktiver Wert der SPECT/CT auf die Entwicklung einer radiogenen Cholezystitis</i>	52
5.3	DISKUSSION DES BISHERIGEN VERSTÄNDNISSES RADIOEMBOLISATIONSSASSOZIIERTER CHOLEZYSTITIDEN	53
5.3.1	<i>Pathophysiologische Prozesse und ihre Bedeutung für die Entwicklung einer radioembolisationsassozierten Cholezystitis</i>	53
5.3.2	<i>Diagnostische Möglichkeiten bei einer radioembolisationsassozierten Cholezystitis</i>	56

5.3.3	<i>Relevanz des Auftretens einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis und ihrer Behandlung für Patienten</i>	57
5.4	LIMITATIONEN UND AUSBLICK FÜR KÜNFTIGE STUDIEN	58
6.	ZUSAMMENFASSUNG	59
7.	ANHANG	60
8.	LITERATURVERZEICHNIS	68
	DANKSAGUNG	78
	EHRENERKLÄRUNG	79
	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	80

1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AC	akute Cholezystitis
AK	Antikörper
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCLC-Klassifikation	Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation
BSA	body surface area (Körperoberfläche)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CCI	Charlson Comorbidity Index
cm	Zentimeter
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTACE	konventionelle TACE
CTCAE	Common Terminology criteria for adverse events
DEB-TACE	drug-eluting beads TACE
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESMO	European Society of Medical Oncology
F	French (Maßeinheit)
FOLFOX	Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin (Chemotherapieschema)
FPFV	first patient first visit
GB	Gallenblase
h	Stunde
HCC	hepatozelluläres Karzinom
iBT	interstitielle Brachytherapie
l	Liter
LPLV	last patient last visit
m	männlich
MBq	Megabequerel
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmol	Millimol

MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWA	Mikrowellenablation
p. o.	per os
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
QoL	Quality of life \triangleq Lebensqualität
RE	Radioembolisation; Synonym für SIRT
REILD	Radioembolisation-induced liver disease
RFA	Radiofrequenzablation
RUQ	right upper quadrant (abdominal) \triangleq rechter oberer Quadrant
SD	Standardabweichung
SIRT	selektive intraarterielle Radiotherapie, selective internal radiation therapy
SPECT	Single photon emission computed tomography
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation; Synonym RE
Tc-99m-MAA	Technetium-99m makroaggregiertes Albumin
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
u. a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
w	weiblich
Y-90	Yttrium 90
z. B.	zum Beispiel
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
μ mol	Mikromol

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der gesamten Arbeit das generische Maskulinum verwendet, es bezieht sich jedoch auf alle Geschlechtsidentitäten.

2. Einführung

2.1 Überblick

Die Methode der Radioembolisation wird für die palliative Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome eingesetzt. Dabei erfolgt die arterielle Applikation durch mit Yttrium-90 beladene Mikrosphären, sodass der Mechanismus eines embolischen Effekts und der lokoregionären Betastrahlung synchron genutzt werden kann. Die aktuell verfügbaren Mikrosphären bestehen aus Glas oder Kunstharz, in der vorliegenden Arbeit wurden Kunstharzmikrosphären genutzt.

Das Verfahren der Radioembolisation ist nicht frei von Nebenwirkungen. Über das Auftreten radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden und die Möglichkeit, diese zu verhindern, wird seit Jahren diskutiert. Da auch das Einbringen von Coils oder der temporäre Verschluss der Arteria (A.) cystica selbst mit Risiko behaftet ist, besteht Konsens über den maßvollen Einsatz dieser Methoden. Diese Dissertation dient der Untersuchung der Wirksamkeit weiterer Möglichkeiten für die Risikoreduktion des Auftretens radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden.

In den folgenden Kapiteln der Einleitung wird des Weiteren auf die Epidemiologie und Einteilung von Lebertumoren sowie die verschiedenen Verfahren der interventionellen Onkologie zu deren Behandlung eingegangen.

2.2 Epidemiologie und Einteilung von Lebertumoren

Lebertumoren können in primäre und sekundäre Formen eingeteilt werden [1]. Die zwei häufigsten primären Lebertumoren stellen das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit einem Anteil von etwa 90 % [2] und das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (CCC) dar, weitere seltenere Formen sind u. a. mesenchymale Tumoren [1], [3]. Primäre Lebertumoren waren nach der Global Burden of Disease Study 2015 weltweit gesehen die am fünfthäufigsten neu diagnostizierte Tumorart [4], 2017 lag die weltweite Inzidenz unter den Tumorerkrankungen mit 953.000 Fällen auf Rang sieben [5]. Schätzungen der International Agency for Research on Cancer erwarten die Diagnose primärer Lebertumoren weltweit für 2020 an sechster Stelle [6]. In Deutschland erkrankten im Jahre 2019 insgesamt 9.463 Menschen an primären Lebertumoren (entspricht 3,6/100.000 Frauen und 9,8/100.000 Männer Erkrankungsrate nach altem Europastandard) [7]. Auch weltweit treten bei Männern primäre Lebertumoren doppelt bis dreimal so häufig auf wie bei Frauen [8]. Für die kommenden Jahre wird in Deutschland ein weiterer Anstieg der Inzidenz sowie der assoziierten Todesrate prognostiziert [9]. Aufgrund ihrer hohen Mortalität [4] kommt ihrer Behandlung eine große Bedeutung zu.

2.2.1 Primäre Lebertumoren

Primäre Lebertumoren können, wie im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, in zwei große Hauptgruppen, das hepatozelluläre und das cholangiozelluläre Karzinom, aufgeteilt werden. Weitere Tumorentitäten werden aufgrund der sehr geringen Inzidenz im Folgenden nicht näher beleuchtet.

2.2.1.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das HCC zeigt mit zunehmendem Alter eine steigende Inzidenz und ist ab etwa 70 Jahren konstant [2]. Dieser Effekt ist teilweise auch auf das höhere Risiko zur Entwicklung eines HCC im Alter bei bestehender Hepatitis-C- oder Hepatitis-B-Infektion zurückzuführen [10], welche als Risikofaktor gelten [11] und entsprechend behandelt werden sollten [12]. Die Prävalenz dieser beiden Infektionserkrankungen wird auch als Erklärungsansatz für die unterschiedliche weltweite Inzidenz des HCC genutzt; so ist im asiatischen Raum die Inzidenz wesentlich höher als in Amerika oder Europa [2]. Außerdem gehen mehr als 80 % der weltweiten HCC auf Entwicklungsländer zurück [13].

Den maßgeblichen Risikofaktor stellt die Leberzirrhose dar. Weitere prädisponierende Faktoren sind die nicht alkoholische Fettleber und die nicht alkoholische Steatohepatitis, welche in ihrer Prävalenz steigen. Ebenfalls besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines HCC bei Aflatoxin-B1-Exposition, Alkoholkonsum, Rauchen, Diabetes und metabolischem Syndrom (bestehend aus Insulinresistenz, abdominalem Fett, Dyslipidämie und Hypertension) [14], [2].

Die Barcelona Clinic Liver Cancer Staging (BCLC)-Klassifikation dient der Findung einer passenden Therapie und der Vorhersage der Prognose durch Einteilung des HCC anhand der Verknüpfung von Tumorstadium und Leberfunktion [15]:

Das BCLC-Stadium 0 entspricht einem sehr frühen Stadium mit einem Carcinoma in situ oder einem solitären HCC < 2 cm. Die Einteilung in das BCLC-Stadium A, entsprechend einem frühen Stadium, erfolgt bei Vorliegen eines HCC-Herdes oder bis zu drei Herden je kleiner als 3 cm. In die Kategorie BCLC B werden Patienten mit mehr als drei hepatozellulären Tumormanifestationen innerhalb der Leber eingeordnet. Allen bisher genannten Stadien liegt als Voraussetzung eine erhaltene Leberfunktion und ein guter Allgemeinzustand zugrunde. [16]

Sobald eine portalvenöse Infiltration oder ein extrahepatisches Wachstum vorliegt, ist ein Patient dem Stadium BCLC C zuzuordnen. Bei massiv eingeschränkter Leberfunktion sowie schlechtem Allgemeinzustand, entsprechend BCLC D, erfolgt nur noch eine best supportive care. [17]

2.2.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom nimmt unter den primären Lebertumoren bei Frauen einen größeren Teil ein als bei Männern [18]. Je nach Lage unterscheidet man intrahepatische,

perihiläre und distale cholangiozelluläre Karzinome [19], von denen nur die intrahepatischen zu den primären Lebertumoren gezählt werden [20]. In weiten Teilen der Welt sowie in Deutschland wird von einer steigenden Inzidenz des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms berichtet [21].

Risikofaktoren sind zum Teil ähnlich denen des HCC: So gelten die unter 2.2.1.1 genannten Risikofaktoren ebenfalls für das CCC. Die weitaus bedeutenderen Risikofaktoren stellen u. a. aber Gallengangszysten, die Caroli-Krankheit, primär sklerosierende Cholangitis und Chole(doch)lithiasis dar. Dennoch liegt oftmals kein Risikofaktor zugrunde [21]. In Ostasien sind zusätzlich Leberegel ein typischer prädisponierender Faktor [19].

2.2.2 Sekundäre Lebertumoren

Hinsichtlich weltweit großer Unterschiede liegen in Europa und Nordamerika mit einem Verhältnis von 40:1 sekundäre Lebertumoren in Form von Metastasen weitaus häufiger vor als primäre Lebertumoren [22], [23]. Bei Betrachtung extrahepatischer Malignome sind in 40 % der Fälle sekundäre Lebertumoren zu finden [24].

Untersuchungen des „Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief“ (PALGA), einer niederländischen Datenbank für Histo- und Zytopathologie, wiesen etwa vergleichbare Primärslokalisationen für Lebermetastasen auf wie das Institut für Pathologie der Universität Köln. In 92,4 % der Fälle des PALGA lagen Karzinome zugrunde, von denen 74,9 % auf Adenokarzinome entfielen. Im Kölner Institut zeigten sich in 65,5 % aller Lebermetastasen Adenokarzinome. Das kolorektale Karzinom stellte jeweils den häufigsten Primärs mit 46,1 % bzw. 48,2 % anteilig am Adenokarzinom dar. In beiden Kollektiven folgten mit 10,5 % bzw. 13,5 % das Pankreaskarzinom und das Mammakarzinom (8,2 % bzw. 13 %). Der Ursprung weiterer Adenokarzinome war in Lunge, Magen und Ösophagus zu finden. Unterschiede ergaben sich in der Häufigkeit der neuroendokrinen Karzinome an allen Lebermetastasen. Sie maßen bei den deutschen Proben 16 % und stellten damit die zweitgrößte Gruppe dar, während in der niederländischen Datenbank mit 5,9 % kleinzellige Karzinome an zweiter Stelle standen. Neuroendokrine Tumoren waren mit 4,6 % deutlich seltener zu finden als im deutschen Patientenkollektiv [25], [26].

2.3 Interventionelle Onkologie bei Lebertumoren

Es stehen mehrere Möglichkeiten für die Behandlung von Lebertumoren zur Verfügung. Prinzipiell können chirurgische Verfahren, systemische Therapien, externe Bestrahlung und Verfahren aus der interventionellen Radiologie zur Anwendung kommen. Im weiteren Verlauf erfolgt die schwerpunktmäßige Erörterung interventioneller onkologischer Verfahren.

2.3.1 Lokalablative Verfahren

Es gibt mehrere Möglichkeiten zur ablativen, lokalen Behandlung von Lebertumoren: thermische Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA), Kryotherapie und laserinduzierte Thermotherapie, darüber hinaus nicht thermische Verfahren wie die perkutane Ethanolinjektion und interstitielle Brachytherapie. Im Folgenden wird aufgrund ihres hohen Stellenwertes auf die RFA und MWA sowie die interstitielle Brachytherapie näher eingegangen. [2], [27], [28]

2.3.1.1 Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation

Die beiden Verfahren RFA und MWA machen sich das Prinzip der thermisch induzierten Koagulationsnekrose zunutze. Hierfür werden im Gewebe Temperaturen von über 60 °C erzeugt. Der entscheidende Unterschied liegt dabei in der zugrunde liegenden Technik. Für die RFA ist ein Wechselstrom über eine intrakorporal, intraläsional einliegende Elektrode zu applizieren, während bei der MWA über eine intrakorporale, intraläsionale Antenne mithilfe elektromagnetischer Wellen der Effekt der dielektrischen Erwärmung genutzt wird. Im Umfeld um die Nadelspitze können so mittels RFA an einer Nadelposition bis zu 5 cm große Ablationsareale innerhalb von bis zu 30 Minuten erzeugt werden. Dabei sollte ein Sicherheitsaum von 10 mm um die Läsion miteingeschlossen sein. Vorteil der MWA gegenüber der RFA ist eine kürzere Behandlungsdauer; auch können mehrere Antennen parallel zueinander platziert werden, um das Behandlungsareal zu vergrößern. Während der Erfolg der RFA von den elektrischen Eigenschaften des Gewebes abhängig ist, zeigt sich bei der MWA ein besseres Ansprechen in vermehrt wasserhaltigem Gewebe. [28], [29]

Lokalablative Verfahren kommen beim hepatozellulären Karzinom vor allem in den frühen Anfangsstadien bis BCLC-Stadium A und maximal drei Tumormanifestationen mit einer Größe von ≤ 3 cm zur Anwendung. Sie stellen in diesem frühen Stadium bei erhaltener Leberfunktion und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 eine Alternative zur operativen Resektion dar (Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad A) [17], [30]. Auch für Lebermetastasen bei zugrunde liegendem kolorektalen Karzinom wird die Technik der Radiofrequenzablation genutzt [31]. Die CLOCC-Studie konnte letztlich sogar ein verlängertes Gesamtüberleben bei Ergänzung der RFA zur Systemtherapie im Vergleich zur alleinigen Systemtherapie zeigen [32].

Beide Verfahren haben dennoch Limitationen. So sollte je nach Lage des Tumors zur Schonung angrenzender Strukturen (z. B. Intestinum, Gallengänge) ein anderes Verfahren gewählt werden [17]. Faktoren wie bspw. Asymmetrie der Läsion, 3 cm überschreitende Größe sowie subkapsuläre Lage erhöhen das Risiko für Lokalrezidive, auch ein Risiko für Stichkanalmetastasen ist gegeben [28]. Weiterhin stellt ein als Heat-Sink-Effekt bezeichnetes Phänomen – Abkühlung durch Abtransport von Wärme über die Gefäße (Konvektion) in Applikationsnähe –

ein Problem dar, das bei der MWA weniger stark ausgeprägt sein soll [33]. Kontrovers diskutiert wird außerdem die Überlegenheit der MWA bei Tumorerkrankungen über 2,5 cm, da Ergebnisse über einen geringeren lokalen Tumorprogress im Vergleich zur RFA vorliegen [34]. Ebenfalls konnte gegenüber der Radiofrequenzablation eine statistisch signifikante Überlegenheit der MWA bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens fünf Jahre nach Behandlung festgestellt werden [33].

2.3.1.2 Interstitielle Brachytherapie der Lebertumoren

Bei der interstitiellen Brachytherapie (iBT) in der interventionellen Radiologie erfolgt eine schnittbildgebungsgestützte intratumorale Platzierung von Kathetern unter Sedation, in die anschließend eine Strahlenquelle, oftmals Iridium-192, eingeführt wird. Zur richtigen Positionierung und Bestrahlungsplanung erfolgt eine CT oder MRT. Innerhalb von 20 bis 40 Minuten wird eine tumorumschließende Bestrahlung mit 15-30 Gy inklusive Sicherheitssaum durchgeführt [35].

Die iBT kommt als Alternative zur RFA gerade bei Patienten infrage, die aufgrund der Tumorgöße sowie der Lage zu kritischen Strukturen einer thermischen Ablation nicht zugeführt werden sollten [35], [36]. Außerdem besteht der Nachteil durch den Heat-Sink-Effekt nicht [37]. Des Weiteren könnte sie gegenüber einer stereotaktischen Bestrahlung einen Vorteil besitzen, da vor Ort höhere Strahlungsdosen mit kleinerer Gefährdung umliegender Organe erreicht werden können [38]. Aktuell wird die iBT bei Vorliegen eines HCC im BCLC-Stadium 0 bis A als Alternative zu Resektion, Transplantation, thermaler Ablation und transarterieller Chemoembolisation empfohlen (Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad C) [30].

2.3.2 Lokoregionäre Verfahren

Für die lokoregionäre Behandlung stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Basierend auf der vornehmlich arteriellen Versorgung maligner tumoröser Strukturen der Leber im Vergleich zu einer vorwiegend portalvenösen Versorgung gesunden Leberparenchyms, können transarteriell applizierte Substanzen direkt an der malignen Raumforderung wirken [2], [39], [40]. Es kann eine alleinige Applikation von Chemotherapie, Embolisat oder aber die Kombination aus beiden sowie die Kombination aus radioaktivem Material und Embolisat erfolgen [2], [39]. Nachfolgend werden lokoregionäre Verfahren erläutert.

2.3.2.1 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) nutzt im Tumorbereich den Effekt der Zytotoxizität durch lokale Applikation von Chemotherapie und den Effekt der Ischämie durch im Anschluss verabreichte Embolisationspartikel [2], [41].

Zwei etwas verschiedene Ansätze kommen dabei zur Anwendung. Dafür wird bei beiden zuerst ein über die Femoralarterie eingebrachter Mikrokatheter bis zu den tumorversorgenden

Gefäßen in die Leber vorgeschoben. Für die konventionelle TACE (cTACE) werden dann intraarteriell ein oder mehrere Zytostatika zusammen mit einem öligen Kontrastmittel (Lipiodol) verabreicht, anschließend werden gegebenenfalls die tumorversorgenden Gefäße temporär oder permanent mit Partikeln embolisiert. Dies verhindert ein sofortiges, durch arteriellen Bluteinstrom verursachtes Auswaschen der Chemotherapie am ursprünglich geplanten Wirkort [41]. Bei der neueren „drug-eluting beads“-TACE (DEB-TACE) werden mit Chemotherapie beladene Partikel intraarteriell appliziert. Diese verschließen den arteriellen Zustrom und können über einen Zeitraum von mehreren Tagen ihre Wirksubstanz läSIONsnah abgeben. Vorteile sind die geringere systemisch wirksame Konzentration der Chemotherapie und die damit einhergehenden verringerten systemischen Nebenwirkungen. [42]

Allerdings sind auch mit der DEB-TACE Nachteile verbunden. So wurde in einer retrospektiven Studie bei Patienten im Stadium BCLC B nach Durchführung einer DEB-TACE eine signifikant höhere Inzidenz verschiedener Nebenwirkungen (bspw. ein intrahepatisches Bilium, Verletzungen im Bereich der Gallenwege) sowie ein erhöhtes Risiko für einen Leberschaden gefunden als bei cTACE. [43]

Laut den Guidelines der European Society of Medical Oncology (ESMO) wird die TACE beim HCC aktuell im BCLC-Stadium 0 und A empfohlen, wenn die Resektion oder eine thermale Ablation nicht durchgeführt werden kann (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A). Sie soll der Überbrückung und damit der Risikominimierung eines Tumorprogresses bis zu einer Transplantation dienen. Im Stadium BCLC B stellt eine TACE die Therapie der Wahl dar, solange die Läsionen eine Größe von 5–10 cm haben und eine Erreichbarkeit mittels Katheter („supra-selective“) gegeben ist (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A). [17]

Auch für die Anwendung der TACE gibt es Limitationen. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Nierenfunktion oder dekompenzierter Lebererkrankung sollten einem anderen Verfahren zugeführt werden. Vergleichbar sollte bei Patienten mit makroskopischer Gefäßinvasion oder extrahepatischem Wachstum vorgegangen werden [2]. Das intermediäre Stadium BCLC B schließt eine heterogene Patientengruppe ein, die anhand weiterer Kriterien in verschiedene Subgruppen unterteilt werden kann. Ein Vorschlag beinhaltet die Unterteilung in B1–B4 und „Quasi-C“ u. a. anhand des „up-to-7 criterion“ [44]. Basierend darauf, könnte für Patienten im Stadium B2 mit singulärem Knoten über 7 cm eine transarterielle Radioembolisation anstelle einer transarteriellen Chemoembolisation von Vorteil sein [45].

Aktuell wird der Ansatz der Kombination lokoregionärer Therapien wie der TACE mit Immuntherapien verfolgt. Zugrunde liegende Überlegungen sind die Veränderung der unmittelbaren Tumorumgebung bspw. durch Tumorneoantigenfreisetzung mithilfe lokaler Therapien. [46]

2.3.2.2 Selektive intraarterielle Radiotherapie

Die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT, selective internal radiation therapy), auch TARE (transarterielle Radioembolisation) genannt, ist ein Verfahren, das sich den embolischen Effekt und die Strahlung im Sinne der Brachytherapie zunutze macht [47]. Das zugrunde liegende Konzept stellt dabei die unter 2.3.2 bereits erwähnte, gegensätzlich zum gesunden Leberparenchym vorwiegend arterielle und nicht portalvenöse Gefäßversorgung tumoröser Läsionen dar.

Für die Prozedur werden mit einem radioaktiven Isotop beladene Transporter (iodiertes Öl, Chitosan oder Mikrosphären aus Glas oder Kunstharz) intraarteriell appliziert. Als Isotope kommen dabei Iod-131, Rhenium-188, Phosphor-32, Holmium-166 sowie Yttrium-90 zur Anwendung [48].

Im folgenden Kapitel erfolgt eine eingehende Erläuterung der Radioembolisation am Beispiel von mit Yttrium-90 beladenen Mikrosphären.

2.4 Radioembolisation

Im Folgenden wird zuerst ein Überblick über das Verfahren allgemein sowie anschließend über die Nebenwirkungen gegeben.

2.4.1 Verfahren der Radioembolisation

Vor der eigentlichen Radioembolisation ist die Durchführung einer Evaluationsangiographie notwendig. In dieser wird die Gefäßanatomie evaluiert, extrahepatische Gefäße teils protektiv verschlossen und darauffolgend ein mit Technetium-99m angereichertes makroaggregiertes Albumin (Tc-99m-MAA) verabreicht [47]. Anschließend werden zur Kontrolle der Anreicherung des radioaktiven Materials planare Aufnahmen, eine SPECT oder eine SPECT/CT durchgeführt. Anhand dieser lässt sich die Lungenshuntfraktion sowie ungerichteter extrahepatischer Fluss nachweisen [48]. Bei Kunstharzmikrosphären erfordert ein Lungenshunt > 10 % eine Dosisreduktion. Ab einem Shunt von mehr als 20 % oder mehr als 30 Gray Energiedosis auf die Lungen ist eine Kontraindikation zur SIRT gegeben [49], [50]. Weitere Kontraindikationen sind eine kürzliche Bestrahlung der Leber, eine Portalvenenthrombose, eine Behandlung mit Capecitabin nach SIRT sowie verschiedene Indikatoren der limitierten Leberfunktion, entsprechend erhöhtem Bilirubin (>2 mg/dl), Albumin (<3 g/dl), klinischem Leberversagen und Aszites [50].

Etwa 2 Wochen nach der Evaluationsangiographie [51], [52] erfolgt die eigentliche Radioembolisation. Nach dieser wird innerhalb von 24 h eine Bremsstrahlungs-SPECT/CT angefertigt, um die Verteilung der Mikrosphären sowohl am gewünschten Ort in der Leber als auch an möglichen extrahepatischen Lokalisationen beurteilen zu können [47]. Im Anschluss daran erfolgt über einen gewissen Zeitraum eine regelmäßige Kontrolle des Patienten, um eventuelle Komplikationen im Anschluss an die Prozedur überwachen zu können. Auch die Wahl des in

einer Sitzung therapierten Gesamtvolumens kann einen Einfluss auf Nebenwirkungen haben. Beispielsweise könnte eine sequenzielle Behandlung des linken und rechten Leberlappens im Abstand von 4 bis 6 Wochen einer Behandlung der Gesamtleber innerhalb einer Sitzung vorgezogen werden [53].

Die verwendeten, mit Yttrium-90 beladenen Glas- und Kunstharzmikrosphären haben verschiedene Eigenschaften. Aktuell erwerbbar sind Glasmikrosphären (TheraSphere®) sind im Durchschnitt etwas kleiner und mit deutlich mehr Aktivität versehen als die Kunstharzmikrosphären (SIR-Spheres®). Auch zur Berechnung der zu verabreichenden Aktivität gibt es unterschiedliche Modelle. Für Glasmikrosphären wird die Methode des „mono-compartmental MIRD macrodosimetry“ vorgeschlagen, bei Anwendung von Kunstharzmikrosphären sind die empirische Methode, die Körperoberflächenmethode (BSA, body surface area) und die „multi-compartmental MIRD macrodosimetry“ Methode möglich. [49]

Prinzipiell stellen nicht resezierbare Lebermalignome, leberdominantes Tumorleiden sowie eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten eine Indikation zur Radioembolisation dar [47]. Aktuell wird die Radioembolisation als Alternative zur Resektion, Transplantation, RFA und TACE im BCLC-Stadium 0 bis A betrachtet (Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad C). Auch in den fortgeschrittenen Stadien B und C stellt die SIRT als eine auf die Leber beschränkte Therapie eine weitere Möglichkeit dar, insbesondere bei Nichtanwendbarkeit systemischer Therapien. [30]

Auch wenn in mehreren Studien keine Überlegenheit oder ein verlängertes Überleben im Vergleich zu systemischer Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib festgestellt werden konnte [54], [55], [56], zeigte sich dennoch keine Unterlegenheit der Radioembolisation im Vergleich zu einer alleinigen Systemtherapie [57]. Der Nutzen der Kombination einer Radioembolisation mit Sorafenib bei nicht resektablem HCC wird aktuell noch ausgewertet [58], auch weitere Studien zur Evaluation des Patientenspektrums und Tumorentität mit größtem Nutzen einer Radioembolisation stehen noch aus.

Das Verfahren der Radioembolisation wurde zudem bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom getestet. Allerdings konnte trotz Addition der SIRT zu einer Therapie aus Folsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) kein signifikant verlängertes, progressionsfreies Überleben nachgewiesen werden [59]. Hingegen konnte unterstützend zu einer „Best supportive care“ mithilfe einer Radioembolisation bei Patienten, die unter vorwiegender Lebermetastasierung durch ein kolorektales Karzinom litten, eine Lebensverlängerung erreicht werden [60].

2.4.2 Nebenwirkungen der Radioembolisation

Unerwünschte Wirkungen können nach der Radioembolisation durch die Strahlung Organsysteme betreffen, aber auch durch die Intervention an sich ausgelöst werden [48]. Beispielsweise

können im Bereich der Zugangsstelle femoral Leistenhämatome, Pseudoaneurysmen und Gefäßdissektionen auftreten. Auch sind Thrombusbildungen, fokale Gefäßperforationen oder intraarterielle Migration von Verschlusssystemen möglich [61].

Die Einteilung des Schweregrads der Nebenwirkungen nach einer medizinischen Behandlung erfolgt üblicherweise anhand der Common Terminology criteria for adverse events (CTCAE). [62]

2.4.2.1 Lunge

Der Lungenschunt (Kapitel 2.4.1) sollte aufgrund der Dosisminimierung für die Lunge berechnet werden. Dazu wird die Fraktion des in die Lungen aufgenommenen Tc-99m-MAAs in Bezug zur gesamt verabreichten Dosis gesetzt. Etwa 1–6 Monate nach Radioembolisation kann sehr selten eine radiogene Pneumonie auftreten. Charakteristisch sind Dyspnoe und trockener Husten, begleitet von restriktiver Ventilationsstörung und in der CT sichtbare, bilaterale, unscharf begrenzte, fleckige Trübungen sowie milchglasartige Verdichtungen. Die Therapie dieser schwerwiegenden Erkrankung erfolgt mit Steroiden, Sauerstoff bei Bedarf und Pentoxifyllin. [63]

2.4.2.2 Gastrointestinaltrakt

Ebenso wie in die Lunge können Mikrosphären über Rückfluss in Gefäße des Gastrointestinaltrakts gelangen. Dort verursachen sie bspw. Ulzerationen, die bis zu 4 % der Patienten nach Radioembolisation betreffen [64]. Typischerweise treten dabei 2–8 Wochen nach Embolisation Übelkeit, Appetitverlust sowie Schmerzen im Magenbereich auf. Bei einer Gastroskopie können entweder multiple oder eine große Ulzeration vor allem im distalen Bereich des Magens, oftmals mit Mukositis, festgestellt werden. Zur Prävention sollten in der Evaluationsangiographie vorgefundene Gefäße möglichst durch Überbrückung oder Verschluss geschützt werden. Therapeutisch kann mit hochdosierten Protonenpumpeninhibitoren vorgegangen werden. Allerdings kann die Symptomatik trotzdem mehrere Monate bestehen. Zusätzlich hilft die Vermeidung magenschleimhautreizender Medikation. In schweren Fällen sollte eine parenterale Ernährung angedacht werden. [63]

2.4.2.3 Leber

Aufgrund der Problematik, dass das Therapieziel dem erkrankten Organ entspricht, ist eine Unterscheidung zwischen krankheitsinduzierter Leberschädigung oder zur Erkrankung führende Lebererkrankung und Therapienebenwirkung schwierig [48].

Als typische Erkrankung ist die „Radioembolisation-induced liver disease“ (REILD) zu nennen. Die in etwa bei 5 % [63] bis 20 % [65] der Patienten auftretende Komplikation ist durch Ikterus und Aszites sowie Erhöhung von Bilirubin (>3 mg/dl) etwa 4–8 Wochen nach Radioembolisation gekennzeichnet. Zusätzlich darf kein Gallengangsverschluss oder Tumorprogress

vorhanden sein. Zwei Patientengruppen sind für das Auftreten einer REILD besonders gefährdet: zum einen mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit Behandlung der ganzen Leber in einer Radioembolisationssitzung, zum anderen Patienten mit Leberzirrhose und bereits bestehender Leberfunktionseinschränkung [66]. Bei Patienten mit innerhalb von 3 Monaten nach Radioembolisation auftretendem Aszites und Ikterus sollten Laborkontrollen der Leberfunktion sowie ein Doppler-Ultraschall zur Beurteilung von Gallengangsverschlüssen, Aszites und Portalvenenthrombosen erfolgen. Die sofortige symptomatische Behandlung erfolgt mit Diuretika. Bei Progress der Leberfunktionseinschränkung kann der Einsatz von Defibrotid und das Einbringen eines transjugulären, intrahepatischen, portosystemischen Stent-Shunts (TIPSS) erwogen werden. Aufgrund der schlechten Prognose einer REILD sollte die Auswahl der für eine Radioembolisation infrage kommenden Patienten strikt erfolgen, bspw. mittels Ausschluss ab Bilirubinwerten $> 2\text{mg/dl}$ oder einer Reduktion der zu verabreichenden Aktivität. [63]

Die REILD wurde von Sangro et al. in das Spektrum der sinusoidalen Obstruktionssyndrome eingeordnet. Eine weitere Erkrankung dieses Spektrums stellt die durch Strahlung induzierte Lebererkrankung „Radiation-induced liver disease“ (RILD) dar, welche sich mit einem anikterischen Aszites präsentiert. [65]

Neben der erwähnten Leberfunktionseinschränkung können auch eine portale Hypertension aufgrund hepatischer Fibrose, Leberinfarkte und Leberabszesse auftreten [48]. Im Bereich der Gallenwege wurde von Gallengangsnekrosen, Biliomen und Gallengangsstrikturen berichtet [67], wobei die Ursache für Letzteres nicht immer primär in der Radioembolisation festzustellen ist [63].

2.4.2.4 Radioembolisationsassoziierte Cholezystitis

Infolge einer Radioembolisation kann es in wenigen Fällen zum Auftreten einer Cholezystitis kommen. Die Inzidenz in der Literatur reicht von 0,4 % [68] bis 6 % [69]. Die Pathogenese ist noch nicht hinreichend geklärt, da auch Patienten ohne Auffälligkeiten der Radioisotopanreicherung nach Radioembolisation eine Cholezystitis entwickeln können [70].

Abdominelle Schmerzen im rechten oberen Quadranten (RUQ), Fieber, Übelkeit und Erbrechen oder das Murphy-Zeichen stellen klinische Symptome dar. In der Bildgebung kann eine verdickte Wand ($< 3,5\text{ mm}$), Gaseinlagerungen in selbiger, ein Hydrops oder pericholezystische Flüssigkeit imponieren. Als konservative Therapie kann Flüssigkeitszufuhr und Analgesie bei Bedarf verabreicht werden, darüber hinaus kann in schwereren Fällen eine Cholezystostomie oder eine Cholezystektomie angestrebt werden. Prophylaktisch wird eine zur A. cystica distale Katheterposition empfohlen. Zudem kann ein temporärer Verschluss oder mittels Mikrokatheter induzierter Vasospasmus der A. cystica angewendet werden. [63]

2.5 Zielstellung

Die vorgeschlagene Variante des Versuchs, eine distale Katheterposition zum Abgang der A. cystica aus der A. hepatica dextra zu finden, ist ebenfalls mit mehreren Nachteilen verbunden. Beispielsweise ist unter Umständen eine mehrmalige Yttrium-90-Applikation in verschiedenen Aufzweigungen der A. hepatica dextra notwendig. Ferner bestehen längere Untersuchungszeiten und damit für den Patienten verbundene Unannehmlichkeiten sowie für das Personal Strahlenbelastung und für die Klinik wirtschaftliche Belastungen.

Die Dissertation thematisiert deshalb die Möglichkeit des Offenbelassens der A. cystica bei fehlender Anreicherung von Technetium-99m in der SPECT/CT nach Evaluationsangiographie sowie das Erkrankungsbild radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden. Dazu erfolgte die Einteilung zum einen in die Gruppe der Patienten ohne Technetiumanreicherung im Bereich der Gallenblase (in Abbildungen mit GB abgekürzt) auf der SPECT/CT, bei der anschließend keine Maßnahmen zum Schutz der Gallenblase und damit Okklusion oder Überbrückung der A. cystica ergriffen wurde. Zum anderen konnte eine zweite Gruppe, Patienten mit ersichtlicher Technetiumanreicherung auf der SPECT/CT, die anschließend Maßnahmen zum Schutz der Gallenblase erhielten, abgegrenzt und anschließend ausgewertet werden.

Die Arbeit ist mit dem Titel

Cholecystitis induced by Yttrium-90 radioembolization of advanced liver tumors: prospective evaluation of a management algorithm in 197 consecutive patients

am 31.07.2023 online ahead of print in Acta Radiologica publiziert worden.

(PMID: 37525508, DOI [10.1177/02841851231189490](https://doi.org/10.1177/02841851231189490))

3. Material und Methoden

Das folgende Kapitel soll der detaillierten Beschreibung der Radioembolisation, der dafür verwendeten Materialien sowie der Mess- und Bewertungsmethode verschiedener Parameter dienen. Es erfolgt die genaue Darlegung der Bildgebung, erhobener klinischer und laborchemischer Parameter, Kriterien zur Diagnosestellung und Behandlung einer Cholezystitis, wie auch der genutzten Fragebögen.

3.1 Erläuterung des Algorithmus

Die grundsätzliche Annahme bei Anwendung des Algorithmus besteht darin, dass derselbe Applikationsort von Tc-99m-MAA und SIR-Spheres® zu einer vergleichbaren Deposition dieser im Gewebe, vor allem im Bereich der Gallenblase, führt. Die Einteilung der Patienten in die Kohorten erfolgte prospektiv anhand des Verteilungsmusters der Aktivität nach der Evaluationsangiographie, bei der das Tc-99m-MAA verabreicht wurde. Konnte keine Aktivität im Bereich der Gallenblase festgestellt werden, wurde kein Grund einer Protektion der Gallenblase in Form von Coiling oder Überbrückung (entsprechend distaler Katheterposition) der A. cystica gesehen. Konnte auf der SPECT/CT eine Anreicherung im Bereich der Gallenblase nachgewiesen werden, erfolgte die prophylaktische Protektion der Gallenblase über Coiling oder Überbrückung der zuführenden A. cystica. Der protektive Verschluss stellte bis 2011 in der Uniklinik für Radiologie und Nuklearmedizin Magdeburg die Standardprozedur dar. Die Einteilung der Patienten erfolgte in die experimentelle Kohorte, Standardkohorte und Vergleichskohorte. Patienten, die der experimentellen Kohorte zugeteilt wurden, besaßen eine Gallenblase, die bei einer Radioembolisation potenziell gefährdet war, und erhielten keine protektiven Maßnahmen an der A. cystica, da sie in der SPECT/CT nach Evaluationsangiographie keine Anreicherung im Bereich der Gallenblase aufwiesen. Patienten der Standardkohorte wurden, wie zum damaligen Zeitpunkt standardmäßig durchgeführt, immer protektiven Maßnahmen in Form von Coiling oder Überbrückung der A. cystica zugeführt. Die Einteilung in die Vergleichskohorte erfolgte bei Patienten mit einer ausschließlich über die A. hepatica sinistra durchgeführten Radioembolisation oder wenn bereits in der Vorgeschichte aufgrund anderer Ursachen eine Cholezystektomie durchgeführt worden war.

3.2 Ablauf der Evaluationsangiographie

Vor Beginn der Evaluationsangiographie wurde Perchlorat per os gegeben, um eine Anreicherung von später verabreichtem Tc-99m-MAA im Magen größtenteils zu verhindern. Eine Anreicherung im Magen würde die Sensitivität der Detektion einer extrahepatischen Anreicherung im Abdomen deutlich heruntersetzen. [71]

Nach Einbringen einer 5-French-Schleuse (5 F-Schleuse) in die A. femoralis unter Xylocitin 1 % wurde ein 5 F-Selektivkatheter (Cobra C2, Angiodynamics, Latham, NY oder SOS-

Omni, Boston Scientific, Natick, MA, USA) mit einem 0,035" hydrophilen Führungsdraht in den Truncus coeliacus oder, wenn möglich, bis in die A. hepatica communis vorgeschoben, welcher anschließend entfernt wurde. Im Anschluss daran wurde ein Mikrokatheter mit 2,4 F (MicroFerret Cook Medical, Vandergrift, USA) inklusive Draht eingeführt. Standardmäßig wurden die A. gastrica dextra mit Platincoils (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) verschlossen, die A. gastroduodenalis möglichst mit Amplatzer Vascular Plugs (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA). Kontrolliert wurde der regelrechte Sitz mittels Angiogramm (Flat-Panel Detektor Angiographie System von Artis Zeego, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Nach Gabe von je 3 ml Kontrastmittel (Imeron 300) erfolgte eine Bildserie mit drei Bildern pro Sekunde. An der für die Y-90-Gabe vorhergesehenen Lokalisation erfolgte die probatorische Applikation von makroaggregiertem, mit Tc-99m angereichertem Albumin (TechneScan® LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau, Deutschland). Die Verteilungsbeurteilung erfolgte anschließend innerhalb von 4 h mithilfe eines SPECT/CT (NM/CT 670, GE Healthcare, Haifa, Israel).

3.3 Ablauf der Radioembolisation

Bei der eigentlichen Radioembolisation bis maximal 6 Wochen nach Evaluation wurde wie bei der Evaluationsangiographie vorgegangen, mit dem Unterschied, dass kein standardmäßiges Coiling mehr durchgeführt werden musste. Wenn in der SPECT/CT eine Anreicherung des Tc-99m-MAA in der Gallenblase zu sehen war, wurde entsprechend dem Studienzweck vor der Radioembolisation die A. cystica mittels Platincoil (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) verschlossen oder es erfolgte eine Überbrückung ebendieser. Dazu wurde die Katheterspitze über die Mündung der A. cystica in die entsprechende Arterie, meist die A. hepatica dextra, hinausgeschoben, sodass bei antegradem Fluss keine Möglichkeit der Deposition der Spheres in die A. cystica möglich war. Wenn keine Anreicherung der Gallenblase mit Tc-99m-MAA zu erkennen war, wurde die A. cystica auch im Embolisationsgebiet offen belassen. Anschließend konnte die Applikation der SIR-Spheres® (Sirtex Medical Limited, Sydney, Australia) erfolgen. Nach Gabe von Yttrium-90-Mikrosphären wurde ebenfalls eine Kontrolle mittels SPECT/CT innerhalb von 24 h durchgeführt.

3.4 Mikrosphären

Die in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin an der Universität Magdeburg verwendeten Kunstharzmikrosphären sind mit Yttrium-90, einem reinen β -Strahler, beladen. Sie messen im Durchschnitt zwischen 20 und 60 μm , besitzen eine maximale Energie von 2,27 MeV (im Mittel 0,93 MeV) und ihre maximale Strahlungseindringtiefe im Gewebe beträgt 11 mm (im Mittel 2,5 mm). Yttrium-90 besitzt eine Halbwertszeit von 64,1 h. Nach Einbringen der Mikrosphären verbleiben diese dauerhaft im Körper, werden weder metabolisiert noch ausgeschieden. [50]

3.5 Dosisberechnung

Die Bestimmung der zu verabreichenden Dosis an SIR-Spheres® erfolgte mittels BSA: [50]

- (I) Körperoberfläche [m²] = 0,20247 * Körpergröße [m]^{0,725} * Körpergewicht [kg]^{0,425}
- (II) Aktivität [GBq] = Körperoberfläche [m²] - 0,2 + (Tumorzvolumen/Lebervolumen)

Die Angabe der absoluten Dosis im Ergebnisteil erfolgt mittels Mittelwert ± Standardabweichung, der Vergleich zwischen zwei Gruppen mithilfe des t-Tests.

3.6 Bildgebung

Zur Verlaufskontrolle wurden 6 Wochen und 3 Monate nach der SIRT MRT-Bilder des Abdomens inklusive Leber gemacht. Dafür wurde ein 1,5-Tesla-Gerät (Achieva 1.5T A®, Philips Healthcare, Best, Niederlande) der Universitätsklinik Magdeburg in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin benutzt. Bei Kontraindikationen für eine MRT-Bildgebung diente eine Computertomographie als Ersatz. Bei Verdacht auf eine Cholezystitis erfolgte frühestmöglich eine Sonographie, bei schlechter Bildqualität und somit eingeschränkter Beurteilbarkeit zusätzlich eine CT.

Standardmäßig wurde bei jedem Patienten eine native, T1-gewichtete Sequenz erstellt. Anschließend folgten T1-Gradienten-Echo-Sequenzen nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer Schering Pharma Diagnostic Imaging, Leverkusen, Deutschland). So konnten die arterielle, arteriovenöse und venöse Phase dargestellt werden. T2-Sequenzen wurden sowohl mit als auch ohne Fettsättigung erstellt. Diffusionswichtung und hepatobiliäre Spätphase bildeten den Abschluss.

Zur Beurteilung der Gallenblase, insbesondere auf Flüssigkeitsansammlung, wurde eine fettgesättigte T2-Sequenz herangezogen.

Eine akute Cholezystitis (AC) kann in einer MRT mit einer Sensitivität von bis zu 95 % detektiert werden [72]. Gleichzeitig bietet eine MRT den Vorteil einer starken Weichteilkontrastierung mit besserer Beurteilbarkeit von Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA [73], [74], [75]. Deshalb konnten in der Nachsorge sowohl die tumorösen Leberprozesse als auch die Gallenblase in einer Untersuchung und ohne Strahlenbelastung für die Patienten beurteilt werden.

3.7 Klinik und Labor

Zusätzlich zu einem kleinen Blutbild mit Hämoglobin und Leukozytenzahl erfolgte eine Messung des c-reaktiven Proteins als Marker für Entzündungen. Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen (ALAT/ASAT), der alkalischen Phosphatase (AP) und des Bilirubins, da diese bei Lebermetastasierung erhöht sein können [76]. Auch weil eine vorangegangene Chemotherapie einen Risikofaktor für die Entwicklung einer REILD darstellen kann [65], vor allem bei Therapie mit Capecitabin [66], wurden die Laborparameter AP,

Bilirubin und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) erhoben. Die Laborwerterhebung erfolgte zum Zeitpunkt vor der Radioembolisation, 2 Tage, 6 Wochen sowie 3 Monate danach. Im Ergebnisteil erfolgt die Angabe jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung. Zur statistischen Auswertung wurde der Paired Samples Test benutzt. Die Graphikerstellung erfolgte mit SPSS Version 26.0.0.0 (IBM® SPSS Statistics).

3.7.1 Kriterien zur Bewertung einer Cholezystitis

In bisher vergleichbaren Studien [51], [52] nutzten nur einzelne Autoren [77] ähnliche Kriterien zu den Tokyo Guidelines (im weiteren Verlauf Tokyo-Kriterien) für die Diagnostik. Die Kombination aus den Kategorien A, B und C wurde nicht beschrieben. Da gerade in den ersten Tagen nach erfolgter Radioembolisation vermehrt klinische Zeichen (abdominelle Schmerzen im RUQ, Übelkeit, Fieber) vorkommen können [63], die als Postembolisationssyndrom fehlgedeutet werden könnten, sind standardisierte Kriterien zur Detektion einer AC sehr wichtig. Darüber hinaus wurde die Behandlung im Falle einer aufgetretenen AC in diesem Kontext bisher nicht anhand der Tokyo-Kriterien modifiziert.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bewertung unerwünschter Vorkommnisse nach der Radioembolisation anhand der Tokyo-Kriterien. Bei Auffälligkeiten dieser erfolgte eine Einschätzung des interventionellen Radiologen, ob eine tatsächliche Ursache in der Gallenblase zu finden war oder ob aufgrund einer REILD, des Tumors oder aus anderen Gründen ein falsch positives Ergebnis der Tokyo-Kriterien vorgelegen haben könnte. Zusätzlich erfolgte die Einteilung nach CTCAE.

3.7.2 Tokyo-Kriterien 2018

Mithilfe der folgenden Diagnostikkriterien aus den Tokyo Guidelines 2018 [78] konnten die Patienten systematisch auf eine AC untersucht werden:

A	<i>Lokale</i> Entzündungszeichen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Schmerzen/Schwellung/Abwehrspannung im RUQ des Abdomens <i>oder</i> ❖ Murphy-Zeichen
B	<i>Systemische</i> Entzündungszeichen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Fieber <i>oder</i> ❖ erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) <i>oder</i> ❖ erhöhte Leukozytenzahl
C	Bildbefunde (hier MRT oder CT)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ verdickte GB-Wand (≥ 4 mm) <i>oder</i> ❖ Vergrößerung der GB (Länge ≥ 8 cm, Breite ≥ 4 cm) <i>oder</i> ❖ Gallensteine/retiniertes Geröll <i>oder</i> ❖ Flüssigkeit im GB-Bett <i>oder</i> ❖ Veränderungen des die GB umgebenden Fettgewebes

Tabelle 1: Tokyo-Kriterien

Anhand jeder Möglichkeit innerhalb einer Kategorie wird ein Punkt vergeben. Ein Punkt in Kategorie A und zusätzlich ein Punkt in Kategorie B führen zu dem Verdacht auf eine AC. Die Diagnose ist gesichert, wenn sowohl in Kategorie A und B als auch in Kategorie C jeweils mindestens ein Kriterium erfüllt ist.

Innerhalb des Krankheitsbildes einer akuten Cholezystitis können drei Schweregrade unterteilt werden [79]:

Grad 3	Assoziiert mit Fehlfunktion aus einem der folgenden Organsysteme: <ul style="list-style-type: none"> ❖ <i>kardiovaskuläre</i> Dysfunktion (behandlungsbedürftige Hypotonie) ❖ <i>neurologische</i> Dysfunktion (Bewusstseins Einschränkung) ❖ <i>respiratorische</i> Dysfunktion ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis < 300) ❖ <i>renale</i> Dysfunktion (Oligurie, Kreatinin > 2,0 mg/dl) ❖ <i>hepatische</i> Dysfunktion (Prothrombinzeit –INR > 1,5) ❖ <i>hämatologische</i> Dysfunktion (Thrombozytenzahl < 100.000/mm³)
Grad 2	Assoziiert mit einer der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ❖ erhöhte Leukozytenzahl > 18.000/mm³ ❖ palpable schmerzhafte Verdickung im RUQ ❖ Beschwerden > 72 h ❖ besondere Zeichen lokaler Entzündung (gangränöse oder emphysematöse Cholezystitis, pericholezystischer oder hepatischer Abszess, biliäre Cholezystitis)
Grad 1	kein Kriterium für Grad 2 oder 3 erfüllt

Tabelle 2: Übersetzte und modifizierte Tabelle zur Schweregradeinteilung der Cholezystitiden nach den Tokyo Guidelines

Das Vorgehen bei AC hängt von den Komorbiditäten des Patienten und vom Ausprägungsgrad der Cholezystitis ab [80]. Per Definition haben alle Patienten, die eine Cholezystitis infolge einer Radioembolisation bekommen, einen Charlson Comorbidity Index (CCI) von mindestens 6 [81]. Dies entspricht einem metastasierten, soliden Tumor. Andernfalls wäre eine SIRT nicht indiziert.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Antibiotika	✓ + supportive care	✓ + supportive care	✓ + Organunterstützung
Drainage	✗	✓ bei Nichtansprechen	✓ dringlich/früh
Laparoskopische Cholezystektomie	✓ eventuell früh	✓ verspätet/ elektiv möglich	✗ vorerst nur Beobachtung

Tabelle 3: Therapieoptionen einer Cholezystitis unterschiedlichen Schweregrades bei Patienten mit einem CCI > 5 modifiziert aus [80]

Unterstützend im Sinne einer „supportive care“, können zudem Hydrierung, Elektrolytlösungen, Nahrungskarenz, Analgesie sowie Überwachung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung wirken.

3.8 Fragebögen

Zur Objektivierung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität wurde der EQ-5D-Fragebogen in Kombination mit einem eigens für die Studie zusammengestellten Fragebogen angewandt.

3.8.1 EQ-5D

Der EQ-5D ist ein Fragebogen, welcher die subjektiven Einschränkungen der aktuellen Gesundheit eines Patienten misst. Dabei werden Daten in den Kategorien Beweglichkeit/Mobilität, für sich selbst sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit erhoben [82]. Zur Auswahl stehen dabei fünf verschiedene Abstufungen:

- nicht/keine Probleme
- leicht/wenig Probleme
- mäßige Probleme
- große/starke Probleme
- extreme Probleme/nicht in der Lage

Der von uns verwendete EQ-5D-5L kann als verbesserte Version des EQ-5D-3L gesehen werden, bei dem nur drei verschiedene Abstufungen zur Beantwortung der fünf Kategorien vorgesehen sind [83].

Die Patienten bekamen vor der Radioembolisation, 2 Tage nach durchgeführter Radioembolisation und im Nachsorgezeitraum bis 3 Monaten einen Fragebogen zur Beantwortung ausgehändigt. Zur statistischen Auswertung wurden den verschiedenen Leveln an Einschränkungen fünf Zahlenwerte zugeordnet, beginnend mit 0 = keine Probleme bis 4 = extreme Probleme. In der deskriptiven Statistik erfolgt die Angabe der Werte in Median, Range, Minimum und Maximum. Zur quantitativen Statistik erfolgte die Auswertung mittels Wilcoxon-Tests.

Da die Radioembolisation eine palliative Behandlungsmethode darstellt, rückt die Lebensqualität (Quality of life [QoL]), die dadurch gewonnen werden kann, immer mehr in den Vordergrund und trägt zur Entscheidung über die Therapieart bei [54]. Für die generelle Erhebung der Lebensqualität sollen Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 ankreuzen, wie gut die Gesundheit an diesem Tag empfunden wird. Dabei ist dem Zahlenwert 100 die beste vorstellbare Gesundheit zuzuordnen, während der Zahlenwert 0 die schlechteste vorstellbare Gesundheit widerspiegelt.

Die Patienten aus der vorliegenden Arbeit sollten den Fragebogen sowohl vor, 2 Tage nach Radioembolisation als auch im Nachsorgezeitraum bis 3 Monate jeweils einmal ausfüllen. 197 der ursprünglich 387 Probanden füllten sowohl vor der Radioembolisation als auch mindestens einmal danach den Bogen aus und konnten deshalb in die Auswertung miteinbezogen werden.

3.8.2 Procys-Fragebogen

Der Procys-Fragebogen setzt sich aus offenen Fragen sowie Matrixfragen mit bis zu fünf Abstufungen analog zu oben genanntem EQ-5D-Fragebogen zusammen.

Offene Fragen wurden zu Medikamenten, Gewicht, Schmerzlokalisierung, -frequenz und -dauer, anderen Beschwerden und Fieber gestellt. Andere Beschwerden wie Schmerzstärke, Übelkeit, Erbrechen, Häufigkeit des Stuhlgangs und Schläppheit/Müdigkeit wurden mithilfe der Abstufung „nein/keine“ bis „stärkste/schwerste, mit entsprechenden Konsequenzen“ abgefragt. Die Stuhlgangsbeschaffenheit wurde mit „geformt“, „ungeformt“ und einer weiteren offeneren Option erfasst.

Die Patienten wurden gebeten, den Fragebogen einmal vor, einmal 2 Tage nach Radioembolisation und einmal am Nachsorgetermin auszufüllen. Es erfolgte eine Auswertung analog zu der des EQ-5D: Die verschiedenen starken Einschränkungen wurden jeweils den Zahlenwerten 0–4 in aufsteigender Beeinträchtigung zugeordnet. Deskriptive Statistikangaben erfolgen im Ergebnisteil in Median, Range, Minimum und Maximum. Die entsprechende quantitative

Auswertung wurde mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Viele Patienten mieden die Beantwortung offener Fragen, sodass auf eine detaillierte Auswertung verzichtet wurde.

Ein Exemplar des Procys-Fragebogens ist im Anhang als Abbildung 8 und 9 zu finden.

3.9 Patientenkollektiv

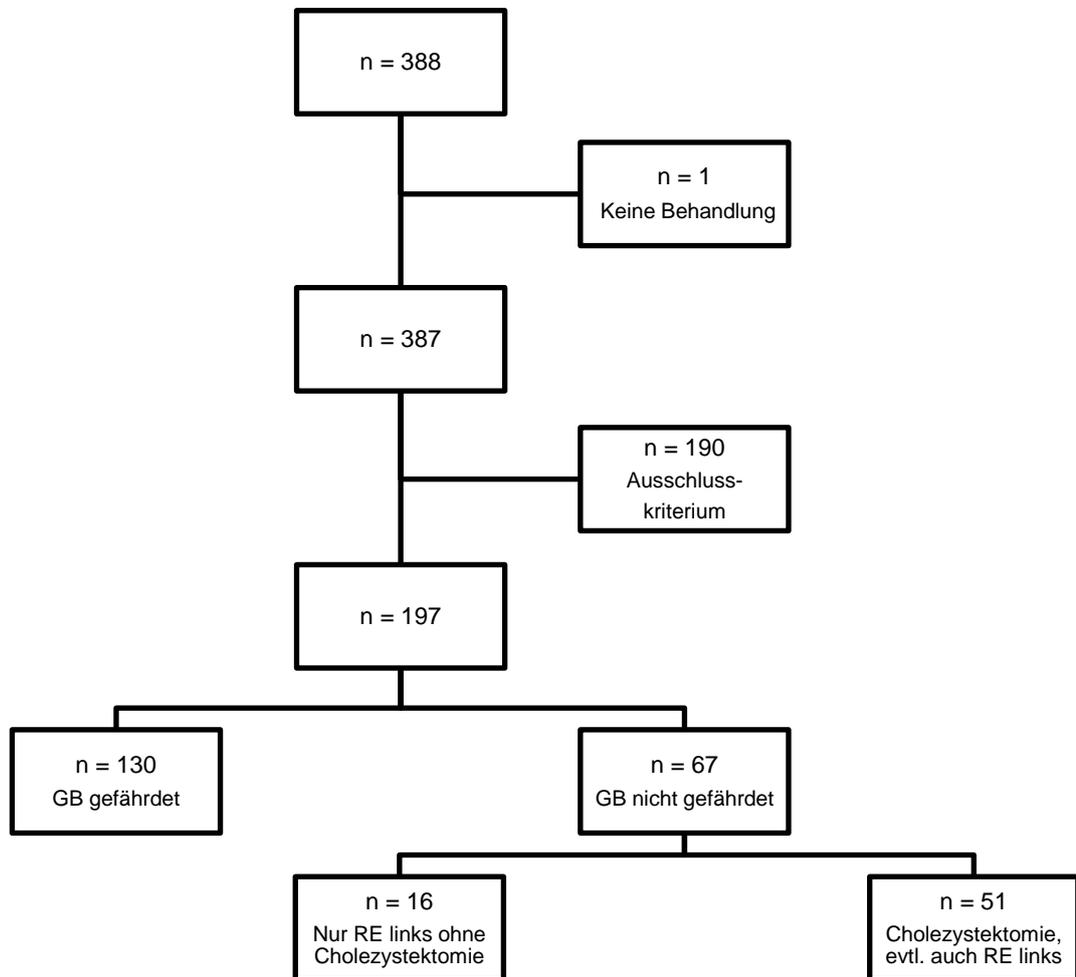


Abbildung 1: Patientenkollektiv; GB Gallenblase, RE Radioembolisation

Im Zeitraum von Juni 2011 (first patient first visit [FPFV]) bis September 2016 (last patient last visit [LPLV]) wurden insgesamt 388 Patienten in die Studie eingeschlossen. Einziges Kriterium dafür war die geplante Durchführung einer Radioembolisation. Ein Patient musste aufgrund der sich später ergebenden Unmöglichkeit von deren Durchführung ausgeschlossen werden. Ebenso wurden Patienten, die nach erfolgter Radioembolisation oder am Nachsorgetermin keinen Wert für QoL angegeben haben, ausgeschlossen. Zur vollständigen Analyse konnten lediglich 197 Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund der Gefäßanatomie der Leber, die auf dem Angiogramm begutachtet wurde, konnten alle Patienten mit einer auf der linken Leberseite durchgeführten Radioembolisation der Kontrollgruppe zugeordnet werden, da ihre A. cystica aus der A. hepatica dextra entsprang. Bei 51 Patienten war zum Zeitpunkt der Radioembolisation bereits aus anderen Gründen eine Cholezystektomie durchgeführt worden.

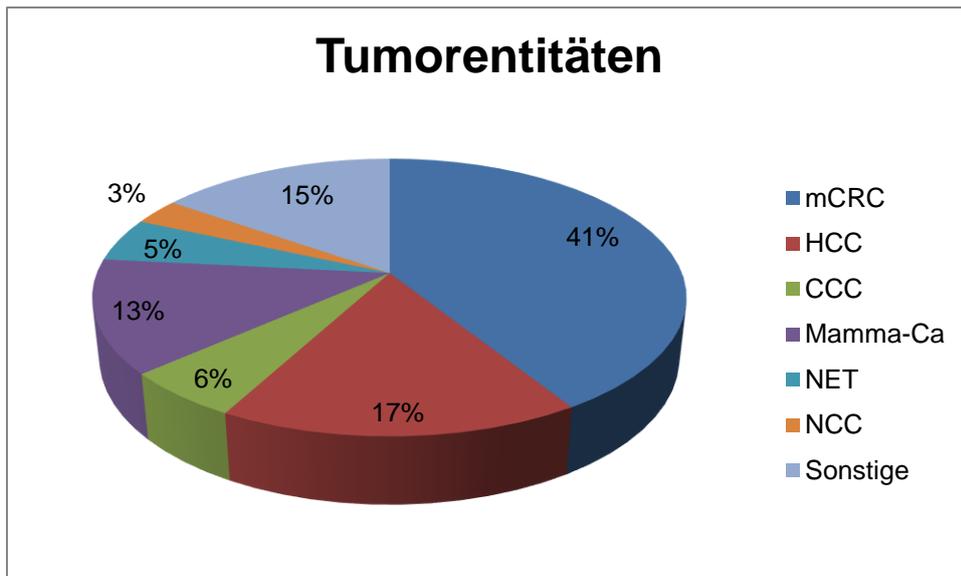


Abbildung 2: Zugrunde liegenden Tumorentitäten der Patienten

Ein recht großer Anteil der Probanden ($81/197 = 41\%$) litt an einem metastasierten kolorektalen Karzinom. Im zweistelligen Prozentualbereich war ein HCC (17 %) oder ein Mammakarzinom (13 %) als Primarius auszumachen. An vierter Stelle waren die Metastasen auf das Vorliegen eines CCC zurückzuführen (6 %), gefolgt von neuroendokrinen Tumoren (NET, 5 %) und Nierenzellkarzinomen (NCC, 3 %). Bei 15 % der Patienten lagen andere Tumorentitäten zugrunde.

4. Ergebnisse

Die Darlegung der Ergebnisse erfolgt anhand verschiedener Untergruppen. Neben einer Betrachtung der Gesamtpopulation im ersten Unterkapitel erfolgt die Auswertung des Algorithmus, die Hauptanalyse als Vergleich der experimentellen Kohorte mit der Standardkohorte, eine Statistik im Zeitverlauf unter Beachtung unterschiedlicher Anreicherungsmuster und Analysen auf verschiedenen, sich aus dem Algorithmus ergebenden Subgruppenebenen. Die Fallbeschreibung der vier Patienten mit Cholezystitis im Zeitverlauf nach Radioembolisation schließt sich im letzten Unterkapitel an.

4.1 Gesamtpopulation

4.1.1 Demographische Daten

Männlichen Geschlechts waren 107 der 197 Probanden (54,31 %). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $62,8 \pm 10,6$ Jahre (Mittelwert [MW] \pm Standardabweichung [SD]). Das Alter des jüngsten Patienten lag bei 35 Jahren, das des Ältesten bei 88 Jahren.

4.1.2 Dosimetrie

Bei 108 Patienten erfolgte die Radioembolisation im Stromgebiet der A. hepatica sinistra und dextra getrennt, jeweils im Abstand von 8 Wochen. Bei 82 Patienten wurde lediglich eine unilobäre Radioembolisation durchgeführt. Die Behandlung der gesamten Leber in einer Sitzung fand nur bei 7 Patienten statt. Dosimetrische Daten werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Gesamtdosis der Leber betrug $1539,63 \pm 430,92$ MBq. Dabei variierte der Mittelwert der Dosen zwischen links ($730,21 \pm 265,7$ MBq) und rechts ($1141,59 \pm 307,02$ MBq).

4.1.3 Tokyo-Kriterien

Die Erfüllung der Tokyo-Kriterien wurde nach 6 Wochen und 3 Monaten geprüft. Dabei fielen nach 6 Wochen zwei Patienten auf, beide mit den Kriterien A und B. Die zugrunde liegende Ursache stellte in einem Fall eine REILD dar, ein Patient litt an einer Cholezystitis Grad 2. Nach 3 Monaten betrug die Zahl der Patienten mit erfüllten Tokyo-Kriterien 16, zwölf der Patienten davon mit positiven Werten in den Kategorien A und B. Zwei Patienten wiesen positive Werte in allen drei Kategorien (A und B und C) auf. Zugrunde lag jeweils eine Grad-1- und eine Grad-2-Cholezystitis. Bei vier Patienten konnten die Auffälligkeiten dem Tumor zugerechnet werden. Bei acht Patienten waren weder Gallenblase, Tumor noch REILD ursächlich. Zwei Patienten gehörten der Vergleichsgruppe ohne Embolisationsrisiko an.

4.1.4 Labor

Im folgenden Kapitel werden die Laborwerte als MW mit SD angegeben. Tabelle 4 im Anhang gibt die Normwerte der im Folgenden evaluierten Laborwerte wieder. Als Ausgangsbasis zur

statistischen Auswertung wird jeweils der Laborwert vor der Radioembolisation herangezogen. Eine detaillierte Auswertung der Laborparameter erfolgt exemplarisch an Bilirubin, CRP und Leukozyten.

Der Bilirubinwert zeigt 2 Tage nach durchgeführter Radioembolisation einen statistisch signifikanten Anstieg im Vergleich zur Baseline ($p < 0,001$). 6 Wochen und 3 Monate nach Therapie sind ebenfalls statistisch signifikante Anstiege der Bilirubinwerte zu verzeichnen (6 Wochen $p = 0,008$; 3 Monate $p < 0,001$). Die Signifikanz bewegt sich im Bereich des Normwerts für Bilirubin.

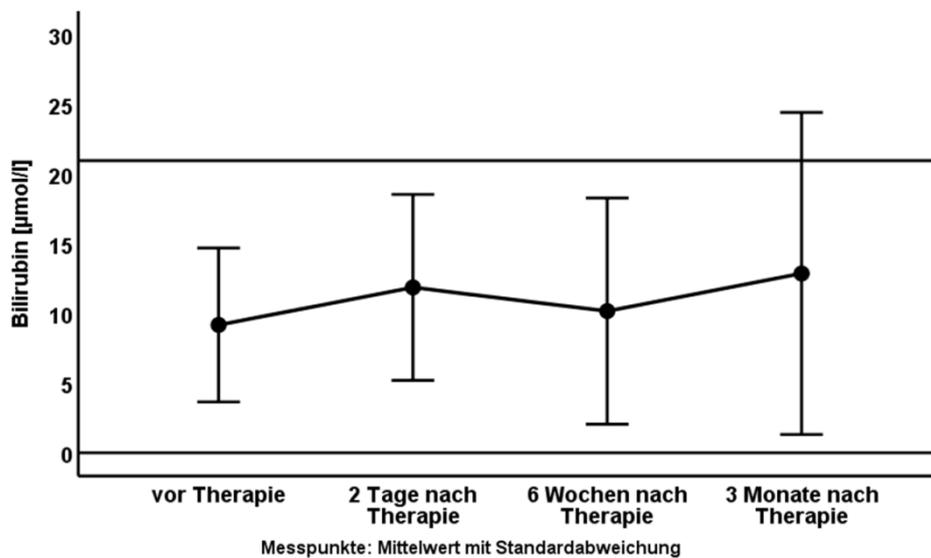


Abbildung 3: Auswertung des Bilirubinverlaufs im Gesamtkollektiv mit statistisch signifikantem Anstieg, jedoch im Normbereich.

Das CRP schwankt in seinem Verlauf außerhalb des Normbereichs ohne statistische Signifikanz (2 Tage $p = 0,72$, 6 Wochen $p = 0,552$, 3 Monate $p = 0,197$).

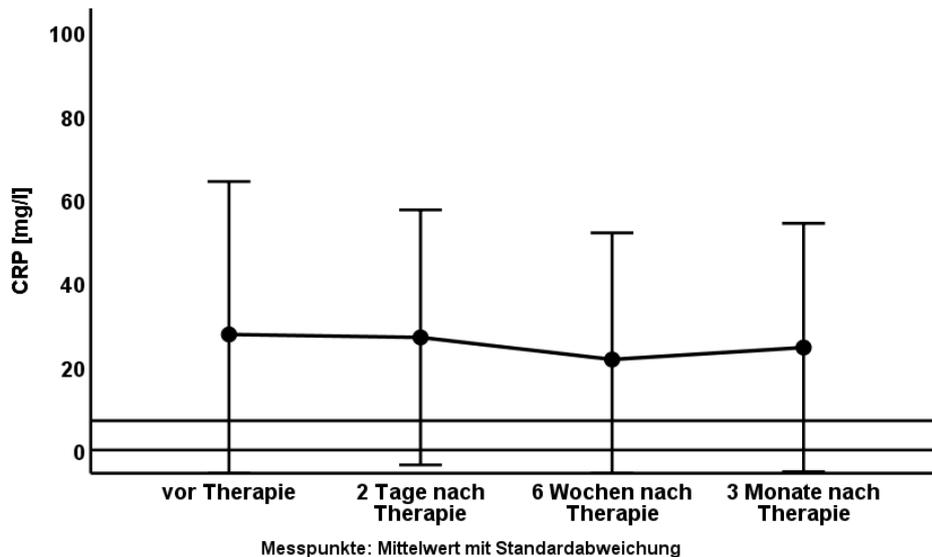


Abbildung 4: Auswertung des CRP-Verlaufs im Gesamtkollektiv.

Die Leukozytenzahl zeigt ebenfalls statistisch signifikante Änderungen. So liegt der P-Wert bei Anstieg der Leukozyten 2 Tage nach Therapie bei $< 0,001$. 6 Wochen und 3 Monate nach der Therapie ist ein statistisch signifikanter Abfall der Leukozytenzahlen zu verzeichnen (6 Wochen $p = 0,028$; 3 Monate $p < 0,001$). Alle Änderungen liegen im Normbereich.

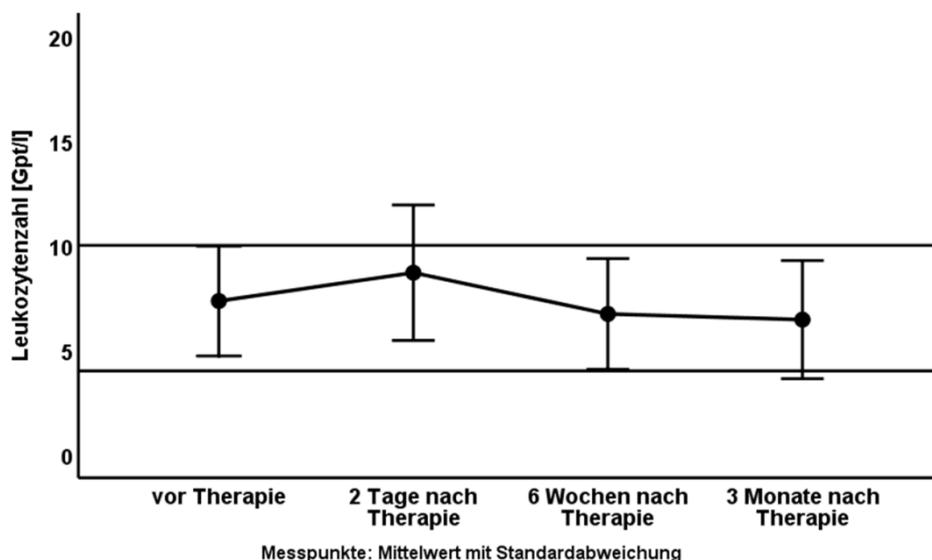


Abbildung 5: Auswertung der Leukozytenzahlen im Verlauf im Gesamtkollektiv mit statistisch signifikanten Änderungen, jedoch im Normbereich.

Alle weiteren Laborparameter – ALAT, ASAT, AP, γ GT, Hämoglobin – sind in Tabelle 5 im Anhang mit Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben.

4.1.5 Chemotherapie

Im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Behandlung mittels Radioembolisation bekamen 165 der 197 Patienten eine Chemotherapie. Dabei wurden den Patienten

1,71 ± 1,44 (MW ± SD) Linien Systemtherapie zugeführt. Es wurden 1,30 ± 1,28 zytotoxische Linien, 0,80 ± 1,0 Linien mit Tyrosinkinaseinhibitoren und Antikörpertherapien sowie 0,24 ± 0,58 Linien Hormontherapie angewendet.

Deutlich weniger Patienten (n = 57) bekamen im Zeitraum während oder nach der Radioembolisation eine Chemotherapie. Auch die mittlere Linienzahl war geringer. So bekamen die Patienten 0,3 ± 0,49 Linien Systemtherapie, 0,17 ± 0,38 Linien zytotoxische Therapie, 0,14 ± 0,36 Linien Tyrosinkinaseinhibitoren und Antikörpertherapie sowie 0,02 ± 0,12 Linien Hormontherapie verabreicht.

4.1.6 Fragebögen

4.1.6.1 EQ-5D

Die deskriptiven Werte der einzelnen Kategorien des EQ-5D sind in Tabelle 6 im Anhang mit Median, Range, Minimum und Maximum zu finden. Bei Anwendung des Wilcoxon-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ fällt eine statistisch signifikante Minderung der Bewegung ($p = 0,02$) auf. Die Schmerzen nehmen sowohl 2 Tage nach erfolgter Radioembolisation ($p = 0,03$) als auch im weiteren Verlauf bei der Nachsorge ($p = 0,02$) im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Radioembolisation zu.

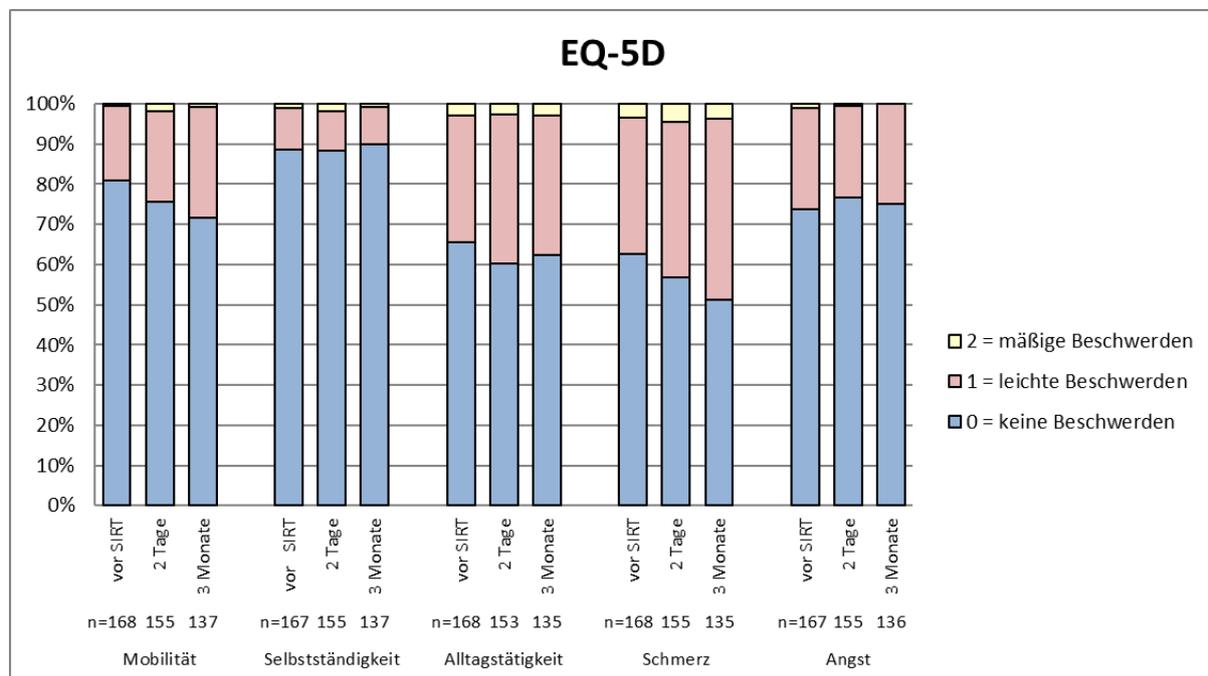


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Beschwerdegrade zu den verschiedenen Zeitpunkten vor SIRT, sowie 2 Tage und 3 Monate nach SIRT in den fünf Kategorien Mobilität, Selbstständigkeit, Alltagstätigkeit, Schmerz und Angst des EQ-5D mit Patientenzahlen im Gesamtkollektiv.

4.1.6.2 Quality of life

Der Parameter „Quality of life“ zeigt im Wilcoxon-Test sowohl nach Radioembolisation als auch in der Nachsorge statistisch signifikante Änderungen. So wurde die Lebensqualität nicht nur 2 Tage nach Behandlung mit einer Radioembolisation ($p < 0,001$), sondern auch in der Nachsorge bis 3 Monate nach Radioembolisation ($p = 0,002$) als statistisch signifikant schlechter im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie angegeben, bei nur geringfügig niedrigerem Median.

4.1.6.3 Procys-Fragebogen

Im Wilcoxon-Test ist lediglich in der Kategorie „Schmerz“ bei gleichbleibendem Median ein statistisch signifikanter Anstieg nachzuweisen ($p = 0,04$). Alle Kategorien sind deskriptiv mit Angabe des Median, Range, Minimums und Maximums in Tabelle 7 im Anhang zu finden.

4.1.7 Bildgebung

Auf der SPECT/CT, die nach der Evaluationsangiographie durchgeführt wurde, konnten bei 114 der 130 Patienten mit gefährdeter Gallenblase keine Tc-99m-MAA-Anreicherung im Bereich der Gallenblase festgestellt werden, bei 16 von 130 hingegen schon. Extrahepatische Anreicherungen lagen bei 38 von 197 Patienten (19,3 %) vor. Auf dem Bremsstrahlung-SPECT/CT nach der Radioembolisation konnte diese Beobachtung lediglich bei 24 von 197 (12,2 %) Patienten gemacht werden. Von den 139 rückläufigen Befragungsbögen gaben 89 Patienten auch ohne extrahepatische Anreicherung Schmerzen im RUQ an, teilweise waren sogar auffällige Laborparameter aufzufinden (CRP oder Leukozyten erhöht).

4.2 Algorithmus

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach dem in Kapitel 3.1 detailliert aufgezeigten Schema. Die Kernüberlegung bestand in einem ähnlichen Verteilungsmuster von Tc-99m-MAA und Yttrium-90. Wenn in der SPECT/CT nach Tc-99m-MAA-Gabe keine vermehrte Anreicherung im Bereich der Gallenblase zu finden war, wurde die A. cystica absichtlich offengehalten. Im umgekehrten Fall wurde eine Protektion in Form von Coiling oder Überbrückung an der A. cystica durchgeführt.

4.2.1 Experimentelle Kohorte

Bei 108 der 130 Patienten mit gefährdeter Gallenblase ($108/130 = 83,1$ %) wurden aufgrund der unauffälligen SPECT/CT nach der Evaluationsangiographie und aufgrund der normal erscheinenden Gefäßanatomie der A. cystica gemäß Algorithmus keine Protektionsmaßnahmen ergriffen. Wider Erwarten zeigten nur 99 statt aller 108 Patienten ($99/108 = 91,7$ %) in der nachfolgenden SPECT/CT keine Mehrspeicherung des Yttriums im Bereich der Gallenblase. Bei den übrigen neun Patienten ließ sich vermehrte Radioaktivität bei der Bremsstrahlung-SPECT/CT im Gallenblasenbereich nachweisen, wovon ein Patient später eine

Cholezystitis erlitt. Obwohl zwei Patienten ($2/99 = 2,02\%$) keine Yttrium-90-Anreicherung ausweislich SPECT/CT im Bereich der Gallenblase zeigten, erkrankten sie an einer Cholezystitis.

4.2.2 Standardkohorte

Von den ursprünglich 114 Patienten ohne verdächtige radioaktive Anreicherung in der Gallenblase nach Evaluation erfolgte bei sechs Patienten ($6/114 = 5,3\%$) mit besonders prominenter A. cystica im Angiogramm – nach individuellem Erwägen des Interventionalisten – in fünf Fällen eine Coilembolisation, in einem Fall die Überbrückung ebendieser. Diese sechs Patienten wurden der Standardkohorte (Cross-over) zugeordnet, da das frühere Vorgehen einen Verschluss oder die Überbrückung der A. cystica für alle Patienten vorgesehen hat.

Im Gesamten zeigten von 130 Patienten, bei denen die Möglichkeit einer Gallenblasenanreicherung durch die Katheterposition in der Leberstrombahn gegeben war, lediglich 16 Patienten ($16/130 = 12,3\%$) eine Tc-99m-MAA-Anreicherung in der Gallenblase. Das Verfahren des Coilings der A. cystica wurde bei fünf Patienten angewandt, das der Überbrückung bei weiteren fünf Patienten. Bei neun von zehn Patienten war nach Protektion und Verabreichung der Therapie in der SPECT/CT keine Radioaktivität im Bereich der Gallenblase zu erkennen. Bei einer Patientin kam es nach subtotaler Embolisation bei doppelt angelegter A. cystica zur Anreicherung von Yttrium in der Gallenblase. 3 Monate nach der Radioembolisation entwickelte die Patientin eine Cholezystitis. Die Feststellung der subtotalen Embolisation erfolgte bei Auswertung der Studienergebnisse. Aus verschiedenen Gründen wurde die Protektion der Gallenblase bei sechs Patienten unterlassen: So war exemplarisch bei zwei Patienten die A. cystica nicht identifizierbar bei mutmaßlich veränderter Anatomie des A. cystica-Abgangs sowie verändertem Ursprung der A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior (Michels Typ III); bei den anderen konnte keine Sondierung der A. cystica mittels Mikrokatheter erfolgen. Eine Yttrium-90-Anreicherung der Gallenblase war dennoch nur bei zwei der sechs Patienten vorzufinden, die anderen vier Patienten zeigten in der Bremsstrahlungs-SPECT/CT keine Auffälligkeiten.

4.2.3 Vergleichskohorte

Als Vergleichskohorte dienten 67 Patienten, die entweder nur eine Radioembolisation über die A. hepatica sinistra erhielten und keine abnormale Gefäßversorgung der Gallenblase aufwiesen oder deren Gallenblase bereits früher entfernt worden war ($51/197 = 25,9\%$).

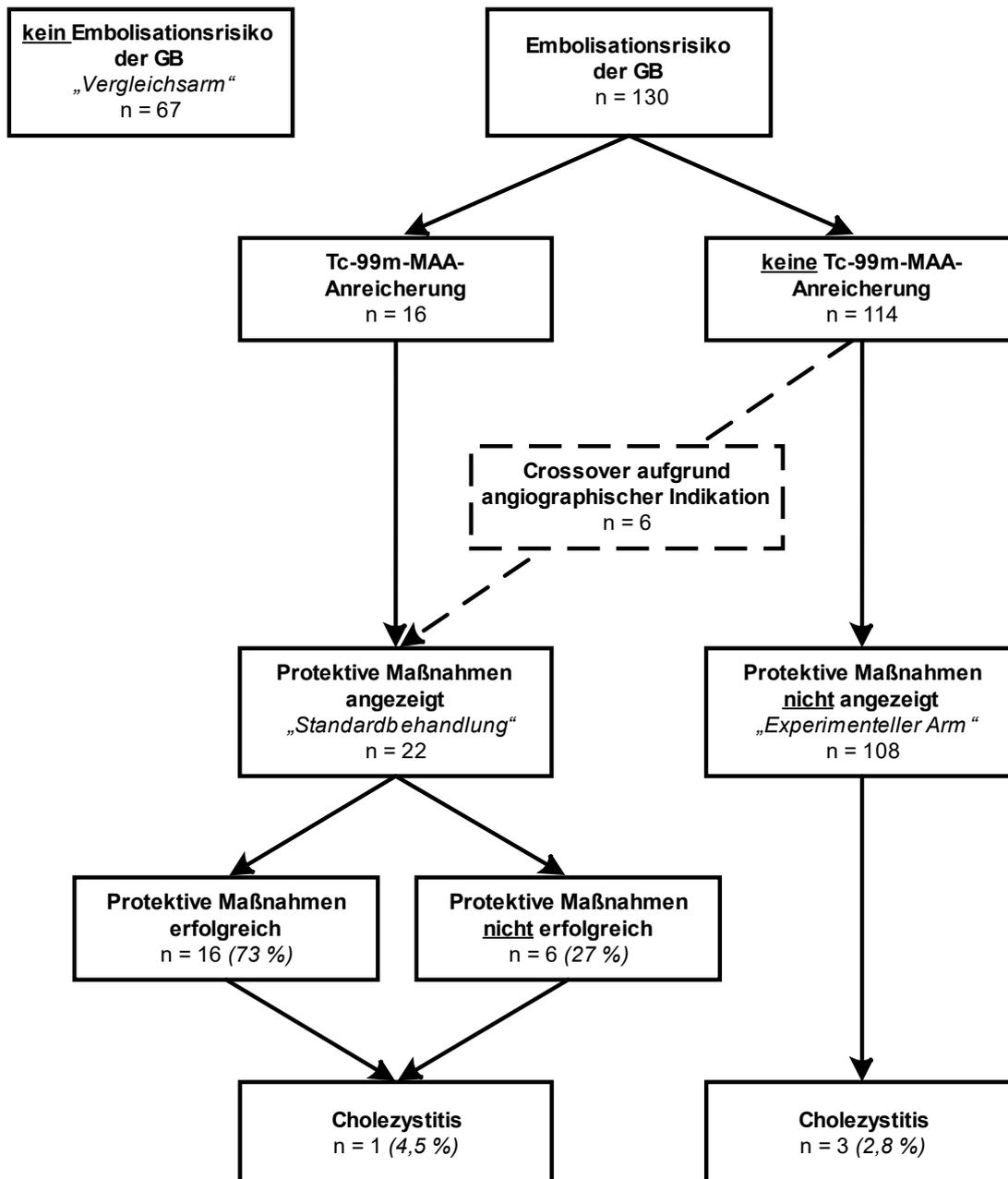


Abbildung 7: Algorithmus; GB Gallenblase

4.2.4 Gesamtergebnisse des Algorithmus

Von 130 Patienten wurde bei 118 ($118/130 = 90,8\%$) nach dem angestrebten Schema vorgegangen ($n = 6$ mit Crossover und $n = 6$ ohne Protektion trotz Indikation laut Algorithmus). Mit Hilfe des Chi-Square-Tests ließ sich bei diesen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Cholezystitiden in Abhängigkeit der Anwendung von Schutzmaßnahmen nachweisen ($p = 0,30$). Auch unter Einbeziehung aller Patienten mit gefährdeter Gallenblase konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Inzidenz von Cholezystitiden festgestellt werden ($p > 0,99$). Insgesamt bestand eine Inzidenz von vier Cholezystitiden auf 130 Patienten mit gefährdeter Gallenblase ($4/130 = 3,08\%$). In der Gruppe der Patienten

mit absichtlich offen gelassener *A. cystica* traten drei Fälle von Cholezystitiden auf ($3/108 = 2,8\%$), wohingegen in der Gruppe mit protektiven Maßnahmen eine Patientin mit Cholezystitis ($1/22 = 4,5\%$) vorzufinden war ($p = 0,53$).

4.3 Hauptanalyse: Vergleich experimentelle Kohorte mit Standardkohorte

Die Hauptanalyse erfolgt mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

4.3.1 Dosis

Unter Zuhilfenahme des t-Tests konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtdosis oder verabreichten Dosis jeweils über die linke oder rechte *A. hepatica* zwischen der experimentellen Kohorte und der Standardkohorte nachgewiesen werden.

4.3.2 Protektive Maßnahmen

In der Gruppe der nicht absichtlich offen gelassenen *A. cystica* wurde bei zehn Patienten das Coiling und bei sechs Patienten das Verfahren der Überbrückung der *A. cystica* angewandt. Bei keinem Patienten der experimentellen Kohorte erfolgte die Anwendung protektiver Maßnahmen.

4.3.3 Tokyo-Kriterien

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied mittels Chi-Square-Tests zwischen der Gruppe mit und ohne indizierter Protektion der Gallenblase ($n = 22$ vs. $n = 108$) in Bezug auf die Ursache der Tokyo-Kriterien nachweisen. Auch der Mann-Whitney-U-Test zeigte zwischen der experimentellen Kohorte und der Standardkohorte keine statistische Signifikanz bezüglich der Häufigkeit auffälliger Tokyo-Kriterien zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 3 Monate nach erfolgter Radioembolisation.

4.3.4 Cholezystitis

In der Gruppe der Patienten, in der die *A. cystica* absichtlich offengelassen wurde, erkrankten drei Patienten im Zeitraum nach erfolgter Radioembolisation an einer Cholezystitis. In der Standardkohorte erkrankte eine Patientin. Nach Anwendung des Chi-Square-Tests ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Häufigkeit des Auftretens zeigen ($p = 0,53$).

4.3.5 Labor

Die Laborparameter zeigten sich im t-Test weitestgehend ohne statistisch signifikante Aussagen in Bezug auf die experimentelle Kohorte im Vergleich zur Standardkohorte. Die Patienten der experimentellen Kohorte wiesen einen höheren γ GT-Wert ($2,87 \pm 3,26 \mu\text{mol/s}^*l$) 6 Wochen nach Intervention als ihre Vergleichsgruppe ($1,72 \pm 0,99 \mu\text{mol/s}^*l$) auf ($p = 0,007$). Bei Betrachtung der ASAT 3 Monate nach Radioembolisation in der Gruppe der Patienten mit Erhalt protektiver Maßnahmen der Gallenblase ($1,46 \pm 0,90 \mu\text{mol/s}^*l$) im Vergleich zu den Patienten ohne

protektive Maßnahmen ($1,03 \pm 0,58 \mu\text{mol/s}^*l$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,024$).

4.3.6 Chemotherapie

In der experimentellen Kohorte erhielten 92 von 108 Patienten eine Chemotherapie vor der Radioembolisation, während bzw. nach durchgeführter Radioembolisation nur 27 von 108 Patienten. In der Standardkohorte betrug die Zahl der Patienten mit Chemotherapie vor der Radioembolisation 18 von 22, während und nach der Radioembolisation 6 von 22. Es ließ sich mit dem Chi-Square-Test kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ($p = 0,75$ bzw. $0,79$). Beide Patientengruppen erhielten keine statistisch signifikant unterschiedliche Chemotherapie im Hinblick auf den Zeitpunkt, die Art und Linienzahl bei Anwendung des t-Tests. Eine Tabelle mit Aufschlüsselung der verschiedenen Arten von Chemotherapien unter Angabe von Median, Minimum und Maximum ist im Anhang zu finden (Tabelle 8).

4.3.7 Fragebögen

Sowohl bei der Anzahl der abgegebenen Antworten als auch innerhalb der verschiedenen Bereiche im EQ-5D und im Procys-Fragebogen ließen sich sowohl mit dem exakten Test nach Fisher als auch mit dem Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied aufzeigen. Die Angabe der p-Werte erfolgt in Tabelle 9 im Anhang.

4.3.8 Bildgebung

Per Definition erfolgte keine Anreicherung der Gallenblase nach Evaluation in der experimentellen Kohorte. Bei Betrachtung der Gallenblasenanreicherung nach der Radioembolisation lässt sich mit dem Exakten Fisher-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen ($p = 0,43$).

Im Exakten Fisher-Test zeigten Patienten der Gruppe mit indizierten protektiven Maßnahmen statistisch signifikant häufiger ($p < 0,001$) extrahepatische Anreicherungen von Tc-99m-MAA als die Gruppe ohne Indikation zur Protektion. Auf der SPECT/CT nach Radioembolisation ist dieser Effekt nicht nachzuweisen.

4.4 Statistik im Zeitverlauf

Die ausführliche Auswertung verschiedener Subgruppen erfolgt in Kapitel 4.5. Da zur besseren Vergleichbarkeit jeweils identische statistische Tests durchgeführt wurden, erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus von $p = 0,05$ auf $p = 0,01$ für fünf Subgruppen analog der Bonferroni-Methode. Wichtige Betrachtungen aus den verschiedenen Gruppen sind im Folgenden aufgeführt.

4.4.1 Patientengruppe mit Technetiumanreicherung in der Gallenblase

Im Exakten Fisher-Test lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Technetiumanreicherung der Gallenblase und späterer Yttriumanreicherung der Gallenblase feststellen ($p = 0,17$). Ein Coiling ($p = 0,003$), die Überbrückung der A. cystica ($p < 0,001$) sowie Schutzmaßnahmen generell ($p < 0,001$) wurden laut Exaktem Fisher-Test und analog dem Studiendesign statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Technetiumanreicherung der Gallenblase als ohne angewandt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Technetiumanreicherung der Gallenblase und einer später auftretenden Cholezystitis konnte hingegen mit dem Exakten Fisher-Test nicht nachgewiesen werden ($p = 0,41$).

4.4.2 Patientengruppe mit Yttriumanreicherung in der Gallenblase

Im Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne Yttriumanreicherung in der Gallenblase konnte mit dem Exakten Fisher-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einer Anwendung von Schutzmaßnahmen für die Gallenblase festgestellt werden. Zwei Patienten aus der Gruppe mit Yttriumanreicherung ($n = 12$) in der Gallenblase entwickelten eine Cholezystitis, zwei Patienten in der Vergleichsgruppe ($n = 116$) ebenfalls. Mithilfe des Exakten Fisher-Tests ließ sich jedoch kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten in der Gruppe mit Yttriumanreicherung der Gallenblase feststellen ($p = 0,042$).

4.5 Nebenbetrachtungen: Vergleichsebenen I–IV

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen fünf Vergleichsebenen wurden die jeweils gleichen statistischen Tests durchgeführt. Daher erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus von $p = 0,05$ auf $p = 0,01$. Das Patientenkollektiv mit Cholezystitiden ist in Kapitel 4.6 extra aufgeführt, um eine detaillierte Fallbeschreibung darlegen zu können.

4.5.1 Vergleichsebene I: Gefährdete Gallenblase

Unter Berücksichtigung des korrigierten Signifikanzniveaus von $p = 0,01$ zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test und im Exakten Fisher-Test in den Bereichen Chemotherapie sowie den Fragebögen EQ-5D und Procys keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit gefährdeter Gallenblase und den Patienten ohne gefährdete Gallenblase. Im Labor war ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung anhand des t-Tests zu sehen.

Die Auswertung des Bereichs der Tokyo-Kriterien entfiel aufgrund der fehlenden Gallenblasengefährdung in der Vergleichsgruppe.

4.5.1.1 Radioembolisation

Zwischen den beiden Patientengruppen konnte mithilfe des t-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied für die Dosis des linken Leberlappens bzw. des rechten Leberlappens festgestellt werden. Statistisch signifikant imponierte dagegen der Unterschied in der Gesamtdosis

der Leber ($p = 0,002$), die in der Gruppe mit gefährdeter Gallenblase mit $1614,18 \pm 374,68$ MBq höher lag als in der Gruppe ohne Gallenblasengefährdung ($1394,99 \pm 494,84$ MBq). In letztgenannter Gruppe wurden auch kleinere, linke Leberlappen ausschließlich unilobär behandelt.

4.5.2 Vergleichsebene II: Technetiumanreicherung in der Gallenblase

Bei der Auswertung mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests und des Exakten Fisher-Tests in den Kategorien Chemotherapie, Tokyo-Kriterien und Fragebögen (EQ-5D, Procys) zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen der Patientengruppe mit Technetiumanreicherung in der Gallenblase in der SPECT/CT nach Evaluation im Vergleich zur Gruppe ohne Anreicherung. Ebenfalls konnten weder in der Dosimetrie noch bei den Laborwerten anhand des t-Tests Unterschiede ausgemacht werden.

4.5.3 Vergleichsebene III: Protektive Maßnahmen

Insgesamt wurde bei 16 Patienten eine Protektion der Gallenblase vorgenommen. Ein Coiling der A. cystica wurde bei zehn Patienten durchgeführt, bei den restlichen sechs Patienten diente die Überbrückung der A. cystica zur Protektion. Die Patientenzahl in der Vergleichsgruppe ohne Protektion betrug 114. Die Gruppe der Patienten mit Schutzmaßnahmen für die Gallenblase zeigte statistisch signifikant häufiger ($p < 0,001$) eine extrahepatische und extracholezystische Anreicherung von Technetium in der SPECT/CT nach der Evaluationsangiographie (12/16 Patienten) als die Gruppe der Patienten ohne protektive Maßnahmen (19/114 Patienten). Bei Betrachtung extrahepatischer Anreicherungen nach erfolgter Radioembolisation lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten nachweisen.

Von besonderem Interesse ist die etwaige Veränderung verschiedener Laborparameter durch Ergreifen von Schutzmaßnahmen für die Gallenblase und Auftreten von Beschwerden. Im Mann-Whitney-U-Test ließen sich genauso wie im Exakten Fisher-Test keine statistisch signifikanten Aussagen zu den Tokyo-Kriterien und den Beschwerden treffen, die durch die Fragebögen (EQ-5D, Procys) evaluiert wurden. Bei Betrachtung der Dosimetrie konnten im t-Test ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gesehen werden.

4.5.3.1 Chemotherapie

Mit einem p-Wert von 0,042 verfehlte die Anzahl der Linien zytotoxischer Therapien vor Radioembolisation die statistische Signifikanz. Im Mittel erhielten die Patienten, die anschließend protektiven Maßnahmen der Gallenblase zugeführt wurden, mit $2,13 \pm 1,75$ Linien mehr Vortherapien als die Patienten, bei denen weder ein Coiling noch eine Überbrückung der A. cystica stattgefunden hat ($1,24 \pm 1,2$ Linien).

4.5.3.2 Laborwerte

Zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Radioembolisation fiel die Gruppe der Patienten ohne Schutzmaßnahmen der Gallenblase mit einem statistisch signifikant höheren CRP-Wert auf ($p = 0,001$). Bei dieser lag der Mittelwert bei $25,45 \pm 30,17$ mg/l ($n = 84$), in der Gruppe mit Schutzmaßnahmen bei $10,05 \pm 9,63$ mg/l ($n = 8$). Im Gegensatz dazu zeigte der Wert der ASAT 3 Monate nach der Radioembolisation in der Gruppe mit geschützter Gallenblase eine größere Erhöhung ($1,65 \pm 0,94$ $\mu\text{mol/s}^*l$; $n = 4$) als in der Gruppe ohne Schutz der Gallenblase ($1,03 \pm 0,59$ $\mu\text{mol/s}^*l$; $n = 20$), beides außerhalb des Normbereichs (Normbereich: $0,17 - 0,58 / m 0,83$ $\mu\text{mol/s}^*l$; $p = 0,006$). Alle übrigen Parameter ließen keine Rückschlüsse auf statistisch signifikante Zusammenhänge zu.

4.5.4 Vergleichsebene IV: Yttriumanreicherung in der Gallenblase

Zur Beantwortung der Frage nach Laborwertveränderungen und Beschwerdeänderungen bei Yttriumanreicherung in der Gallenblase, einer anderen Einstufung anhand der Tokyo-Kriterien oder einer Korrelation mit unterschiedlicher Yttriumdosis erfolgte die statistische Testung mehrerer Parameter.

Im Vergleich zwischen Patienten mit ($n = 12$) und ohne Y-90-Anreicherung ($n = 118$) der Gallenblase erwies sich der t-Test für die Laborwerte und Dosimetrie als unauffällig. Wie bereits in Ebene I–III eingetreten, zeigten der Mann-Whitney-U-Test sowie der Exakte Fisher-Test auch hier weder bei der Chemotherapie und den Fragebögen (EQ-5D, Procys) noch bei den Tokyo-Kriterien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.5.4.1 Tokyo-Kriterien

Kein Patient mit Y-90-Anreicherung in der Gallenblase hatte nach 6 Wochen auffällige Tokyo-Kriterien (A und B). Unter den Patienten ohne Yttrium-Anreicherung prägte ein Patient das Beschwerdebild einer REILD aus. Bei der Nachsorge 3 Monate nach erfolgter Radioembolisation wiesen neun Patienten ohne Anreicherung der Gallenblase nach Radioembolisation positive Tokyo-Kriterien auf. Bei vier Patienten konnte die Ursache im Tumorprogress gefunden werden, bei fünf Patienten konnte weder der Tumor noch die Gallenblase als Ursache angenommen werden. Zwei Patienten mit Anreicherung in der Gallenblase zeigten in der Nachsorge ebenfalls auffällige Tokyo-Kriterien, bei einem Patienten ließ sich als Ursache die Gallenblase identifizieren, ein Patient wies weder seitens des Tumors noch der Gallenblase Veränderungen auf. Mithilfe des Exakten Fisher-Tests konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,29$).

4.6 Vergleichsebene V: Patienten mit Cholezystitis

4.6.1 Statistische Testung

Die Gruppe der Patienten mit Cholezystitis ($n = 4$) wurde mit dem Patientenkollektiv ohne Cholezystitis ($n = 126$) verglichen. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgt eine kritische Bewertung der Statistik. Eine differenzierte Betrachtung der Einflussfaktoren Dosis, Laborparameterveränderungen und Beschwerden ist im Folgenden zu finden.

4.6.1.1 Radioembolisation

Entgegen der Annahme wies der t-Test für die Dosimetrie eine statistisch signifikant niedrige Gesamtdosis der Leber für die Patienten mit Cholezystitis ($1448,00 \pm 52,81$ MBq) im Vergleich zu den Patienten ohne Cholezystitis ($1619,46 \pm 379,34$ MBq) auf ($p = 0,001$). Zu beachten ist, dass ein Patient mit Cholezystitis keine Radioembolisation des linken Leberlappens bekommen hat, womit der Mittelwert der Gesamtdosis bei $n = 4$ insgesamt niedriger liegt.

4.6.1.2 Tokyo-Kriterien

3 Monate nach Radioembolisation konnten bei zwei der vier Patienten mit Cholezystitis das Anschlagen der Kriterien in den Kategorien A, B und C nachgewiesen werden. Unter den Patienten ohne Cholezystitis ließen sich in zehn verschiedenen Fällen auffällige Parameter (A und B) finden.

Unter Anwendung des Exakten Fisher-Tests konnte bei den Patienten mit Cholezystitis 2 Tage nach Radioembolisation statistisch signifikant häufiger Schmerzen im rechten Oberbauch nachgewiesen werden ($p = 0,002$). Allerdings gab ein Patient mit Diagnosestellung 3 Tage nach Radioembolisation keine Schmerzen an, wohingegen eine Patientin, die erst 3 Monate nach Radioembolisation eine Cholezystitis entwickelte, 2 Tage nach Radioembolisation über Schmerzen bei sonographisch nachgewiesener Reizung der Gallenblase klagte. Es konnte ebenso eine statistisch signifikante Häufung der Gallenblasenwandverdickung 6 Wochen nach Radioembolisation über 4 mm bei den Cholezystitispatienten nachgewiesen werden ($p = 0,001$). Bei beiden Patienten wurden bereits 3 Tage nach Radioembolisation eine Cholezystitis diagnostiziert. Alle vier Cholezystitispatienten gaben 3 Monate nach Radioembolisation Schmerzen im rechten Oberbauch an und waren damit signifikant häufiger als die Vergleichsgruppe betroffen ($p = 0,002$).

4.6.1.3 Labor

Es bestand außer in Bezug auf den Hämoglobinwert kein statistisch signifikanter Unterschied der Laborparameter im t-Test zwischen Cholezystitispatienten und ihrer Vergleichsgruppe. Statistisch signifikant war lediglich, dass die Cholezystitispatienten 2 Tage nach Radioembolisation einen höheren Hämoglobinwert ($8,98 \pm 0,98$ mmol/l) aufwiesen als die nicht von

Cholezystitis betroffene Gruppe ($7,53 \pm 0,91$ mmol/l; $p=0,001$). Dieser Unterschied bewegte sich dennoch im unteren Normbereich oder knapp unter der unteren Normgrenze.

4.6.2 Fälle von Cholezystitiden

Insgesamt ist bei vier Patienten von einer Cholezystitis zu berichten. Zwei Fälle traten in den ersten 3 Tagen nach Radioembolisation auf, die anderen beiden Fälle 3 Monate danach.

4.6.2.1 Cholezystitiden 3 Tage nach SIRT

Patientin C:

Die Lebermetastasen der Patientin C mit Aderhautmelanom wurden nach erfolgter Chemotherapie sequenziell mittels Radioembolisation behandelt. Zuerst erfolgte die Behandlung des rechten Leberlappens. In der Laborauswertung der Patientin zeigte sich 2 Tage nach Intervention ein CRP-Wert-Anstieg von 6,5 mg/l auf 24,8 mg/l (3 Tage nach RE: 51,7 mg/l) sowie ein Leukozytenwertanstieg von 6,5 mg/l auf 16,8 Gpt/l (3 Tage nach RE: 10,9 Gpt/l). Daraufhin wurde eine Fokussuche mittels Sonographie eingeleitet. Hierbei zeigte sich die Gallenblase wandverdickt und mehrschichtig (bis 7 mm), ohne Konkremente, was die Diagnose einer Cholezystitis bestätigte. Ein Grading nach den Tokyo-Kriterien war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, da die Patientin keine Schmerzen angab und kein Gallenblasenhydrops zu sehen war. Bei fehlenden klinischen Beschwerden und am folgenden Tag bereits leicht rückläufigen Entzündungsparametern wurde eine konservative Therapie in Form von Antibiotika eingeleitet (Grad 2 nach CTCAE). Patientin C hatte nach der Evaluation keine Anreicherung in der Gallenblase gezeigt, weshalb keine Protektion selbiger erfolgte. Nach der Radioembolisation zeigte sich ebenfalls keine Anreicherung in der Gallenblase. Der Abstand zwischen beiden Prozeduren betrug 6 Tage. In der Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen waren ein Gallenblasenhydrops und eine Wandverdickung von über 4 mm zu erheben. 3 Monate nach Radioembolisation zeigte sich nur noch eine vergrößerte Gallenblase und die Patientin gab weiterhin Schmerzen im rechten Oberbauch an, die auf Tumorprogress zurückzuführen waren. Mit Abstand von gut 4 Wochen erfolgte die Radioembolisation des linken Leberlappens.

Patient B:

Patient B mit metastasiertem Sigma-Karzinom fiel 2 Tage nach erfolgter Radioembolisation des rechten Leberlappens mit Schmerzen vom rechten Oberbauch bis in den Rücken ausstrahlend sowie einem Leukozytenwertanstieg (2 Tage vor RE: 7,3 Gpt/l; 2 Tage nach RE: 14,10 Gpt/l) bei gleichbleibend erhöhtem CRP (32,60 mg/l) auf. Bei der daraufhin eingeleiteten Sonographie konnten bei stark eingeschränkter Beurteilbarkeit aufgrund von Meteorismus und Adipositas keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. In der daran angeschlossenen CT zeigte sich eine ödematös aufgetriebene Gallenblase mit Wandverdickung von bis zu 6 mm bei betontem Fundus und Flüssigkeit im Gallenblasenbett. Das entspricht

Kategorie A, B und C der Tokyo-Kriterien. Aufgrund der rückläufigen Klinik und fallenden Entzündungsparameter wurde der Patient konservativ therapiert (CTCAE Grad 2). In der nach der Evaluation durchgeführten SPECT/CT hatten sich nur umbilikale Anreicherungen, aber keine im Bereich der Gallenblase gezeigt, weshalb weder ein Coiling noch eine Überbrückung der A. cystica erfolgte. 6 Tage später während der Radioembolisation konnte trotz Flussverlangsamung und Stase während der Applikation ein Fluss in die A. cystica beobachtet werden. In der anschließenden SPECT/CT konnte ebenfalls eine Anreicherung im Bereich der Gallenblase festgestellt werden. 6 Wochen nach Radioembolisation konnte nur noch eine Wandverdickung über 4 mm nachgewiesen werden. Bei dem mit Chemotherapie behandelten Patienten erfolgte lediglich die beschriebene Radioembolisation im rechten Leberlappen, keine im linken Leberlappen.

4.6.2.2 Cholezystitiden 3 Monate nach SIRT

Patient D:

Patient D mit Rektum-Karzinom wurde 3 Monate nach durchgeführter Radioembolisation mit Schmerzen im rechten Oberbauch auffällig. Im Labor war eine deutliche CRP-Wert-Erhöhung zu sehen (Vor RE: 29,9 mg/l; 3 Monate nach RE: 101,1 mg/l). In der darauf erfolgten Sonographie konnte eine vergrößerte Gallenblase mit multiplen Konkrementen und mehrschichtig verdickter Wand (7 mm) festgestellt werden. Das entspricht in der Gesamtschau den Kategorien A, B und C der Tokyo-Kriterien, Cholezystitis Grad 1 bei Cholezystolithiasis. Daraufhin erfolgte die stationäre Aufnahme und konservative Therapie mit Antibiotika (CTCAE Grad 2). Der Patient zeigte bei der Bildgebung nach der Evaluationsangiographie keine Anreicherung von Tc-99m-MAA im Bereich der Gallenblase. Bei richtig angewandtem Algorithmus wurde auf protektive Maßnahmen verzichtet. In der Bremsstrahlungs-SPECT/CT konnte ebenfalls keine Speicherung im Bereich der Gallenblase detektiert werden. Vor der lokoregionären Therapie wurde der Patient bereits chemotherapeutisch behandelt.

Anschließend erfolgte 6 Wochen nach Radioembolisation im rechten Leberlappen eine RE im linken Leberlappen. 2 Wochen nach Radioembolisation im linken Leberlappen fiel der Patient mit Fieber und Durchfall auf. Durch den Hausarzt erfolgte zuerst eine Behandlung mit Ciprofloxacin, da ein Magen-Darm-Infekt in der Wohnortregion des Patienten gehäuft auftrat. In den folgenden Tagen besserte sich der Allgemeinzustand des Patienten, das Fieber verschwand. Bei Vorstellung in der Uniklinik 2 Tage später fielen ein erhöhter CRP-Wert (253,7 mg/l), leicht erhöhte Leukozyten (11,9 Gpt/l), deutlich erhöhtes Kreatinin (354 µmol/l; Normbereich 59 – 104 µmol/l), Bilirubin (60,7 µmol/l) und GLDH (202 nmol/sl; Normbereich < 123 nmol/sl) auf. Differenzialdiagnostisch wurde eine REILD sowie eine Cholangitis in Betracht gezogen. Auf der MRT-Bildgebung konnte ein massiver Tumorprogress rechtshepatisch, eine linkshepatische Cholestase sowie eine in der hepatobiliären Kontrastmittelphase sichtbare, Segment

V und VI betreffende Leberfunktionsstörung nachgewiesen werden. Die Nierenfunktionsstörung bei unauffälliger Sonographie besserte sich innerhalb von 5 Tagen von selbst.

Patientin A:

Patientin A klagte 3 Tage nach Radioembolisation über Bauchschmerzen im rechten Oberbauch. In der angefertigten Sonographie war eine Wandbetonung der Gallenblase (3 mm) zu erkennen, ansonsten stellte sich die Gallenblase unauffällig dar. Dieser Reizzustand der Gallenblase besserte sich zügig von allein. 3 Monate nach Radioembolisation klagte sie wieder über Schmerzen im rechten Oberbauch. Bei der regulär nach 3 Monaten anstehenden MRT und Kontrolle der Laborparameter zeigten sich ein erhöhter CRP-Wert (32,0 mg/l; vor RE: 2,7 mg/l) sowie Flüssigkeit im Gallenblasenbett. Es erfolgte keine Diagnosestellung. Bei Anwendung der Tokyo-Kriterien konnten im Nachhinein Auffälligkeiten in den Bereichen A, B und C ausgemacht werden. Da die Beschwerden einige Tage (> 72 h) anhielten, kann von einem Schweregrad 2 ausgegangen werden. In der SPECT/CT nach der Evaluationsangiographie zeigte sich eine Gallenblasenanreicherung mit Technetium-99m. In der folgenden Radioembolisation wurde das Coiling der vermeintlich einzigen A. cystica durchgeführt. Rückblickend betrachtet, fiel auf, dass bei paarig angelegter, schwer zugänglicher zweiter A. cystica nur eine Coilembolisation der einen A. cystica erfolgte und dieser Fall im Sinne einer subtotalen Embolisation zu werten ist. In der SPECT/CT nach Yttriumapplikation zeigte sich eine Mehranreicherung im Bereich der Gallenblase. Der Abstand zwischen Evaluationsangiographie und eigentlicher Radioembolisation betrug 15 Tage. Bei der Patientin mit bereits chemotherapiertem Kolonkarzinom erfolgte 4 Wochen später die Radioembolisation im linken Leberlappen, im Sinne einer sequenziellen RE.

5. Diskussion

Zu der vorliegenden Fragestellung und den erhobenen Daten lassen sich verschiedene Aussagen treffen und diskutieren. Das erste Unterkapitel (5.1) dient der Bewertung des angewendeten Algorithmus und der Einordnung in die bisherige Literatur. Das zweite Unterkapitel (5.2) soll der Frage nach prädiktiven Möglichkeiten und Früherkennung einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis nachgehen. Im dritten Kapitel (5.3) wird das bisherige Verständnis zur Ätiologie, Diagnostik und Therapiemethodik dargelegt und mögliche neue Ansätze zur Pathophysiologie, Differenzen diagnostischer Methodik sowie die Bedeutung der Therapie erörtert. Abschließend erfolgt ein Ausblick über weitere neue Fragestellungen und das Aufzeigen von Limitationen.

5.1 Gesamtauswertung des Algorithmus

Die Basis des Algorithmus stellt das Auftreten einer Cholezystitis nach Radioembolisation sowie die Möglichkeiten, eine solche zu verhindern, dar. Für die Bewertung des Nutzens sind daher die Verhinderung radioembolisationsassoziiertter Cholezystitiden, die Zuverlässigkeit protektiver Maßnahmen zu deren Vorbeugung wie auch die Betrachtung der eingesparten Ressourcen bei Anwendung des Algorithmus und seine Grenzen von Bedeutung.

5.1.1 Inzidenz radioembolisationsassoziiertter Cholezystitiden

Die absolute Inzidenz an Patienten mit einer Cholezystitis nach erhaltener Radioembolisationsbehandlung der Leber ist in der vorliegenden Arbeit mit 3,08 % (4/130) vergleichbar mit anderen Studien aus der Literatur. Die mitunter geringsten Inzidenzzahlen legten Paprottka et al. [68] und Bester et al. [84] mit 0,4 % und 0,5 % vor. Die höchsten Zahlen wurden von McWilliams et al. [52] mit 6,5 % und Peterson et al. [69] mit 6 % berichtet. Allerdings wurden die Patienten ohne Gallenblase oder bei alleiniger Radioembolisation über die linke A. hepatica bei Abgang der A. cystica aus der A. hepatica dextra im Voraus in die Vergleichskohorte eingeordnet. Insofern müsste bei Betrachtung aller an der Studie teilnehmenden Patienten mit einer Inzidenz von 2 % (4/197) gerechnet werden.

In der Gruppe der Patienten mit absichtlich offen belassener, nicht überbrückter A. cystica erkrankten drei Patienten an einer Cholezystitis (3/108=2,8 %). Ein Patient zeigte hingegen weder in der SPECT/CT nach Evaluationsangiographie noch in der Bremsstrahlungs-SPECT/CT eine Anreicherung im Bereich der Gallenblase. Er wurde 3 Monate nach der Radioembolisation symptomatisch. In der durchgeführten Sonographie zeigte sich aber eine Cholezystolithiasis. In Anbetracht fehlender Isotopenanreicherung im Gallenblasenareal und dem additiven Vorliegen von Gallenblasensteinen ist fraglich, ob von einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis ausgegangen werden kann. Da keine Cholezystektomie vorgenommen worden ist, konnte keine histologische Aufarbeitung der Gallenblase durchgeführt werden und die

Ursache der Entzündung kann nicht abschließend geklärt werden. In der Gruppe der Patienten mit protektiven Maßnahmen erlitt eine Patientin eine Cholezystitis, das entspricht 4,5 % (1/22) und liegt damit höher als in der Gruppe der Patienten mit absichtlich offen belassener A. cystica. Im durchgeführten Chi-Square-Test ließ sich auch aufgrund der sehr geringen Fallzahl erwartbar kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen ($p = 0,53$).

5.1.2 Abgrenzung gegenüber anderen Studien

Theysohn et al. [51] publizierten eine 295 Probanden umfassende Studie unter Nutzung von Glasmikrosphären. Im Falle einer Anreicherung der Gallenblase in der SPECT/CT sollte eine Protektion dieser erfolgen. Insgesamt wiesen 20 der 295 Patienten ($20/295 = 6,8\%$) eine Technetiumanreicherung in der SPECT/CT im Bereich der Gallenblase auf. In der vorliegenden Arbeit konnte vergleichsweise prozentual fast doppelt so häufig (12,3 % der Patienten mit gefährdeter Gallenblase) eine Technetiumanreicherung in der Gallenblase festgestellt werden. Bei zehn Patienten wurde die anschließende Radioembolisation mit einer anderen Katheterposition als in der Evaluation durchgeführt, fünf Patienten erhielten einen temporären A. cystica-Verschluss mittels Gelfoam und ein Patient konnte mit Coiling der A. cystica versorgt werden. Bei vier Patienten wurde mithilfe eines Microwire ein Gefäßspasmus der A. cystica erzielt. Im Nachsorgezeitraum erlitt ein Patient, der einen Gelfoamverschluss der A. cystica erhalten hatte, eine Cholezystitis, die mithilfe von Antibiotika therapiert wurde. Bei 30,8 % der Patienten erfolgte die Applikation der Mikrosphären von vornherein distal des Abgangs der A. cystica aus der A. hepatica dextra. Da der Abstand der Katheterspitze zum Abgang der A. cystica einen bedeutenden Faktor in der Protektion der Gallenblase darstellt [85], kann von einer leichten Risikomodifikation zugunsten eines erhöhten Schutzes der Gallenblase ausgegangen werden. Die Möglichkeit einer distalen Applikation wurde in der von uns durchgeführten Studie als Variante zur Protektion der Gallenblase angewandt. Auch ist eine andere Flusseigenschaft bedingt durch bspw. unterschiedliche Größe, Dichte und Anzahl applizierter Mikrosphären aus Glas im Vergleich zu Mikrosphären aus Kunstharz anzunehmen [49] und eine direkte Vergleichbarkeit mit der Arbeit von Theysohn et al. nicht gegeben.

Prince et al. [86] schlugen in ihrem Artikel folgendes Vorgehen vor:

1. Identifikation der A. cystica
2. distale Katheterposition, wenn möglich
3. falls eine Anreicherung der Gallenblase mit Tc-99m-MAA in der SPECT/CT nachweisbar ist, Ergreifen einer der zwei folgenden Möglichkeiten:
 - a. Abänderung der Katheterposition, sodass ein möglichst geringer Fluss in die A. cystica während der Angiographie zu sehen ist
 - b. Embolisation der A. cystica (Gelfoam oder Coil)

Aufgrund der bis dato vorliegenden Studien ist dieses Vorgehen die ideale Schlussfolgerung. In der Übersichtsarbeit von Sangro et al. [63] wurde ein ähnliches Vorgehen empfohlen, jedoch möglichst mit temporärem Verschluss oder Induktion eines Vasospasmus der A. cystica. Allerdings stehen diesem in der Realität verschiedene nicht beachtete Faktoren gegenüber. Um eine sichere distale Gabe in Bezug auf ein Gefäß durchzuführen, ist ein Mindestabstand von 2 cm zum Abgang des zu schützenden Gefäßes empfehlenswert [68]. Im Mittel ist der Abgang der A. cystica lediglich 4,7 mm von der Aufzweigung der A. hepatica entfernt [85], sodass bei Einhaltung der 2 cm mindestens zwei Positionen zur Gabe der Mikrosphären in die Hauptaufzweigung der rechten Leberarterie notwendig wären. Damit einhergehend, müsste eine kompliziertere Dosisberechnung erfolgen. Auch das Risiko einer Kontamination und erhöhten Strahlenbelastung für das Personal bei Adjustierung des Katheters in einer zweiten Position sollte berücksichtigt werden. Zusätzlich stellt die aufwendigere Evaluation einen größeren Zeitfaktor und deshalb erhöhte Kosten für Personal, Räumlichkeiten und längere Liegezeiten für den Patienten auf dem Untersuchungstisch dar. Insofern ist der Versuch der distalen Katheterposition in der von uns publizierten Studie erst als Möglichkeit zur Protektion der Gallenblase nach Evaluation einer etwaigen Gallenblasenanreicherung mit Technetium vorgesehen gewesen.

Eine der aktuellsten retrospektiven Studien von Topocouglu et al. 2019 [87] arbeitete ebenfalls mit einer grundsätzlich hinter dem Abgang der A. cystica gelegenen Katheterposition. Die Therapie wurde wie auch von Theysohn et al. 2012 [51] mit Glasmikrosphären durchgeführt. Darunter zeigte sich keine akute Cholezystitis. Zwei Patienten litten dennoch unter Bauchschmerzen und abdominellem Druckschmerz, sie hatten auch im Bereich der Gallenblase eine Anreicherung mit Yttrium gezeigt. Allerdings ist fraglich, ob bei den beiden Patienten mit Klinik nicht eine Cholezystitis vorgelegen haben könnte, da eine Bildgebung erst 1–3 Monate nach der eigentlichen Therapie durchgeführt worden war. Des Weiteren wurde im Vergleich zu der hiesigen Studie die Option offengehalten, bei zu starker Traceranreicherung in der Gallenblase nach der Evaluationsangiographie nicht nur ein Coiling der A. cystica vorzunehmen, sondern den Patienten auch ganz aus der Studie auszuschließen und einer anderen Therapiemethode zuzuführen. Die Zahl der deshalb ausgeschlossenen Patienten wurde nicht dargelegt. Trotz Embolisation der A. cystica ist eine distale Mikrosphärenapplikation um ein 2,5-Faches sicherer als eine proximal durchgeführte Applikation [85], insofern ist auch hier von einer Risikoreduktion für das Auftreten einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis auszugehen. Auch ist die Patientenzahl mit $n = 29$ bzw. die Zahl der durchgeführten Radioembolisationen mit $n = 34$ deutlich geringer.

Im Gesamten betrachtet, wurde bisher mit dem hier vorgestellten Algorithmus und Kunstharzmikrosphären keine prospektive Studie durchgeführt. Außer der Verwendung von

Glasmikrosphären und oftmals deutlich geringerer Patientenzahl erfolgten die meisten Studien zudem retrospektiv und eine Protektion der A. cystica in einigen Fällen eher willkürlich. Ferner erfolgte bspw. in der Studie von Powerski et al. 2015 [77] bei mindestens einem Patienten mit Traceranreicherung der Gallenblase in der Bremsstrahlungs-SPECT/CT eine prophylaktische antiinflammatorische und antibiotische Therapie, was die tatsächliche Entwicklung einer akuten Cholezystitis verhindern könnte. Da jede Studie andere Einschlusskriterien aufweist und die Nachsorgetermine nicht im gleichen Abstand und über die gleiche Dauer durchgeführt wurden, können die Inzidenzen nicht ohne Weiteres miteinander verglichen werden.

5.1.3 Reliabilität protektiver Maßnahmen

Um von einer suffizienten Maßnahme zur Verhinderung eines Mikrosphäreneinstroms in die A. cystica ausgehen zu können, dürfte bei einliegendem Coil keine Anreicherung von Yttrium in der Gallenblase auf der SPECT/CT zu finden sein. Von 130 Patienten mit potenziell gefährdeter Gallenblase zeigten zwölf Patienten eine Traceranreicherung in deren Bereich. Bei elf der zwölf Patienten wurde im Voraus auch keine Maßnahme zur Protektion der Gallenblase angewandt. Eine Patientin zeigte eine Yttriumanreicherung im Gallenblasenareal, obwohl sie ein Coiling der A. cystica erhalten hatte. Diese Patienten erlitt 3 Monate nach ihrer Radioembolisation eine Cholezystitis. Retrospektiv aufgearbeitet, konnte auf den Angiographiebildern eine zweite A. cystica identifiziert werden. Dieser Fall ist in Kapitel 4.6.2 detailliert beschrieben. Die restlichen 15 Patienten, deren Gallenblase durch Überbrückung oder Coiling der zur Gallenblase führenden Arterie geschützt wurde, zeigten keine suspekten Anreicherung der Gallenblase in der Bremsstrahlungs-SPECT/CT. Zudem erlitt keiner der sechs Patienten mit erfolgter Überbrückung der A. cystica eine Cholezystitis im Nachbeobachtungszeitraum. In der Gruppe der Patienten mit Coiling konnten neun von zehn Patienten vor einer Cholezystitis bewahrt werden. Die verbleibende Patientin ist diejenige mit der oben erörterten, im Nachhinein entdeckten zweiten A. cystica. Unter Umständen sollte ein verstärktes Augenmaß auf anatomische Gefäßvarianten gelegt werden. Powerski et al. 2014 [88] legten dar, dass mehr als 10 % seines Patientenkollektivs eine doppelte A. cystica besaß. In 3,2 % konnten sogar mehr als zwei Arterien nachgewiesen werden. Auch bezüglich des Ursprungs gebe es Variationen. In manchen Fällen sei die Erkennung bei mehreren kleineren vorliegenden Gefäßen zur Versorgung der Gallenblase erschwert.

Allerdings besteht bei einem Verschluss der A. cystica auch immer das Risiko, dass sich Kollateralen bilden oder eine Reperfusion der Arterie direkt entsteht. McWilliams et al. [52] untersuchte bei einer angiographischen Nachsorgeuntersuchung einen Monat nach erfolgter Radioembolisation den aktuellen Gefäßstatus. In der Gruppe der Patienten mit definitivem Verschluss der A. cystica konnte lediglich bei vier von elf Patienten (36 %) von einem weiterhin kompletten Verschluss ausgegangen werden; ein Patient zeigte eine Rekanalisation der

A. cystica und fünf Patienten wiesen neue Kollateralen zur Versorgung der Gallenblase auf. Vergleichbare Ergebnisse konnten in der Patientenkohorte mit vorübergehendem Verschluss der A. cystica mit Gelfoam erzielt werden: So zeigten 19 von 35 Patienten einen weiterhin ausbleibenden Blutfluss in der A. cystica und zwei Patienten eine Kollateralisierung. Bei 14 der 35 Patienten stellte sich nach einem Monat wieder die ursprüngliche arterielle Versorgung der Gallenblase ein, es konnten keine Kollateralen nachgewiesen werden.

Da in unserem Kollektiv bei allen Patienten mit erfolgtem vollständigen Verschluss oder Überbrückung der maßgeblich der Versorgung der Gallenblase dienenden Arterie keine Anreicherung in der SPECT/CT von Yttrium im Bereich der Gallenblase zu finden war und kein Patient eine Cholezystitis erlitt, ist von der Möglichkeit einer absoluten Protektion der Gallenblase vor Mikrosphäreneinstrom auszugehen.

5.1.4 Effektivität des Algorithmus

Die oben diskutierte Inzidenz der Cholezystitiden nach erfolgter Radioembolisation liegt im Literaturvergleich weder im oberen Bereich noch höher als bei bisherigen Studien. Dennoch waren vier Patienten von einer Cholezystitis betroffen. Im Idealfall hätte das Auftreten einer Cholezystitis gänzlich vermieden werden können. Auch unter Berücksichtigung des unvollständigen Verschlusses beider A. cysticae einer Patientin, erlitten drei der 108 Patienten (2,8 %) der experimentellen Kohorte eine Entzündung der Gallenblase. Trotzdem ist diese Inzidenz im Normalbereich einzuordnen, gerade wenn der Vergleich mit anderen Studien erfolgt, in denen kein Coiling oder anderweitige Methoden zur Protektion aberranten Mikrosphäreneinstroms in die A. cystica erfolgte. Jiao et al. [89] berichteten von einer Cholezystitisinzidenz von 4,8 %, bei Jakobs et al. [90] lag die Inzidenz mit 2,4 % hingegen in der gleichen Region wie in der von uns durchgeführten Studie. Beide Studien nutzten Mikrosphären aus Kunstharz und nicht aus Glas, aber schlossen vergleichsweise wenige Patienten ($n = 23$ bzw. $n = 41$) ein und sind bei der ohnehin geringen Inzidenz dieser Erkrankung als wenig repräsentativ zu werten. In einer Studie mit repräsentativem Patientenkollektiv von 112 Patienten, durchgeführt von Peterson et al. [69], wurde die Zahl der gecoilten A. cysticae nicht genannt, aber bei Beteiligung der A. cystica am Zielareal wurden prophylaktisch Antibiotika gegeben. Die Inzidenz radioembolisationsassoziiierter Cholezystitiden lag bei 6 % und damit mehr als doppelt so hoch wie in der vorgestellten experimentellen Kohorte (2,8 %). Insofern ist bei Annahme jeweils ungeschützter Gallenblasen von einer Überlegenheit des Algorithmus und damit von einem möglichen Nutzen der postevaluationsangiographischen Radioaktivitätsverteilung auszugehen. Im Vergleich der Gruppe mit erfolgter Protektion der Gallenblase und ohne deren Protektion aus der hiesigen Studie ist eine geringere Inzidenz im Kollektiv der Patienten ohne ergriffene Maßnahmen zu verzeichnen (4,5 % vs. 2,8 %; $p = 0,53$). Auch wenn damit keine Überlegenheit

fehlender Protektion bewiesen werden kann, ist dennoch mindestens von der Gleichwertigkeit beider Methoden auszugehen, insbesondere im Literaturvergleich.

Zusätzlich birgt die Methode des Coilings Risiken. Bspw. besteht die Gefahr einer wie im vorigen Kapitel beschriebenen Reperfusion des Gefäßes sowie der Kollateralenbildung. Ferner können die Patienten, wie McWilliams et al. [52] ebenfalls beschreiben, unter Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauchs mit positivem Murphy-Zeichen leiden, sodass nicht nur die Symptomtherapie, sondern sogar in Ausnahmefällen eine Cholezystektomie als letzte Maßnahme erwogen werden sollte. Grundsätzlich besteht die Gefahr einer Ischämie der Gallenblase bei Verschluss der zuführenden A. cystica, da diese ein Endgefäß darstellt. So birgt das Coiling der A. cystica in der Evaluationsangiographie, wie in der Studie von Powerski et al. [77] aufgetreten, das Risiko der zeitnahen Entwicklung einer Cholezystitis. Zudem können auch endogene Embolien eine Cholezystitis verursachen [91]. Des Weiteren kann durch eine Unterlassung des Coilings eine Reduktion der Interventionszeit angenommen und Kosten für Material und letztendlich auch für Personal und Räumlichkeiten eingespart werden. Nicht zu vergessen ist, dass die Coilembolisation der A. cystica für sich einen medizinischen Eingriff darstellt, der seinerseits einer Indikation bzw. Rechtfertigung bedarf.

In unserer Studie wurden 108 Patienten in die Gruppe der Patienten ohne Intervention an der A. cystica eingeschlossen. Insgesamt war das Auftreten von drei Cholezystitiden zu verzeichnen. Es ist zu mutmaßen, dass das Coiling der die Gallenblase versorgenden Arterie einen potenziellen Schutz dieser hätte darstellen können. Die anderen 105 Patienten ohne Beschwerden oder Verdacht auf eine Cholezystitis hätten im Gegensatz dazu von einem Coiling der A. cystica nicht profitiert oder wären dem Risiko einer Nebenwirkung durch Coiling ausgesetzt gewesen. Im Gesamten betrachtet, erwies sich aufgrund dessen die Anwendung des Algorithmus für diese Patientengruppe als positiv und als mögliche Alternative zu anderen Vorgehensweisen bei einer Radioembolisation.

5.2 Möglichkeiten zur Prädiktion und Früherkennung einer radiogenen Cholezystitis

Nicht nur der Schutz vor einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis ist wichtig, sondern auch eine Ermittlung, welche Patienten potenziell gefährdet sind und deren möglichst frühe Erkennung. Gerade in Bezug auf regelmäßige und ggf. intensiverte Nachsorge oder frühe Therapie zur Vermeidung einer schwerwiegenden Cholezystitis mit Beteiligung anderer Organsysteme ist dies wichtig. In den nachfolgenden Unterkapiteln erfolgt die Beleuchtung auf unterschiedlichen Ebenen in Bezug auf Diskrepanzen verschiedener Parameter, die mit einer Cholezystitis in Verbindung stehen könnten.

5.2.1 Diskrepanz verschiedener Parameter in Abhängigkeit des Gefährdungspotenzials der Gallenblase

Im Vergleich der Patientenkohorte mit und ohne Gefährdungspotenzial der Gallenblase lässt sich kein Unterschied in den Laborparametern oder den klinischen Symptomen ausmachen. Bei ansonsten vergleichbaren Kohorteneigenschaften und nur unterschiedlichem Gefährdungspotenzial der Gallenblase könnten sich sonst Unterschiede als Hinweise des Einflusses der Radioembolisation auf die Gallenblase ergeben. Es lässt sich lediglich eine signifikant höhere Gesamtdosis ($p = 0,002$) im t-Test in der Kohorte der Patienten mit potenziell gefährdeter Gallenblase nachweisen. Anzumerken ist hierbei der Einschluss von 16 Patienten in die Gruppe ohne Risiko für eine Mikrosphärendeposition in den Bereich der Gallenblase, die nur eine Radioembolisation des linken Leberlappens erhielten. Zu beachten ist auch, dass das Volumen des linken Leberlappens kleiner als das des rechten Leberlappens ist [92], [93], was im Regelfall zu einer geringeren Dosis führt. Ferner lässt sich dadurch keine Risikomodifikation ableiten, da die Patienten mit einer Radioembolisation des linken Leberlappens oder bei fehlender Gallenblase kein Potenzial für die Entwicklung einer radiogenen Cholezystitis aufweisen. Abschließend lässt sich deshalb kein prädiktiver Wert der verabreichten Gesamtdosis auf die Entwicklung einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis herleiten.

5.2.2 Diskrepanz verschiedener Parameter in Abhängigkeit protektiver Maßnahmen

Im Kohortenvergleich fällt auf, dass Patienten der Gruppe ohne Protektion der Gallenblase 6 Wochen nach der Radioembolisation mit im Durchschnitt 25,5 mg/l einen höheren CRP-Wert aufwiesen, als Patienten mit Coiling oder Überbrückung der A. cystica (10,1 mg/l, $p < 0,001$). Beide Werte liegen damit über dem oberen Referenzwert von 5 mg/l. Patienten der Kohorte ohne Protektion erlitten aber nicht statistisch signifikant häufiger eine Cholezystitis ($p = 0,53$) als die Patienten der Standardkohorte. Insofern ist eine Korrelation der CRP-Wert-Erhöpfung mit dem häufigeren Auftreten einer Cholezystitis nicht wahrscheinlich. Ein weiterer Laborparameter zeigte ebenfalls Auffälligkeiten: Patienten mit Coiling oder Überbrückung der gallenblasenversorgenden Arterie zeigten 3 Monate nach stattgehabter Radioembolisation eine signifikant stärkere ASAT-Erhöpfung ($p = 0,006$). Die gleiche Patientenkohorte zeigte zum gleichen Zeitpunkt ebenfalls eine ALAT-Erhöpfung ($1,0 \pm 0,42 \mu\text{mol/s}^*l$), die über dem oberen Grenzwert beider Geschlechter einzuordnen ist ($0,58 \mu\text{mol/s}^*l$; $0,83 \mu\text{mol/s}^*l$). Der ALAT Wert bei Patienten der experimentellen Kohorte lag unter dem oberen Grenzwert für Männer ($0,7 \pm 0,57 \mu\text{mol/s}^*l$). Dennoch ist keine statistische Signifikanz im Vergleich festzustellen ($p = 0,1$). Beide Laborwerte geben einen Hinweis auf eine Leberschädigung. Da alle Patienten an einer fortgeschrittenen und in die Leber metastasierten Tumorerkrankung litten, kann bezüglich spezifischer Veränderungen oder Vorhersage in Bezug auf die Entwicklung einer Cholezystitis nach erfolgter Radioembolisation in der Leber keine Aussage getroffen werden.

5.2.3 Prädiktiver Wert der SPECT/CT auf die Entwicklung einer radiogenen Cholezystitis

In der sowohl nach der Evaluationsangiographie als auch nach der eigentlichen Radioembolisation angefertigten SPECT/CT konnte bei wenigen Patienten eine Anreicherung des Tracers im Bereich der Gallenblase festgestellt werden. Insgesamt war nach der Evaluationsangiographie bei 16 Patienten und nach der Radioembolisation bei zwölf Patienten eine Gallenblansenanreicherung festzustellen. Drei dieser Patienten zeigten dabei in der Aufnahme nach Evaluation und in der Aufnahme nach eigentlicher Radioembolisation eine Mehrspeicherung. Eine dieser Patienten entwickelte 3 Monate nach der Intervention eine Cholezystitis. Das Coiling ihrer beiden A. cysticae war unvollständig gewesen. Statistisch besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anreicherung der Gallenblase in der SPECT/CT nach der Evaluationsangiographie und in der SPECT/CT nach der Radioembolisation ($p = 0,17$). Eine mögliche Erklärung könnten die unterschiedlichen Flusseigenschaften der Transportmedien darstellen [94], da ein an makroaggregiertes Albumin gekoppeltes Technetium verwendet wurde, während der Transport von Yttrium mithilfe der Kunstharzmikrosphären erfolgte.

Bei isolierter Betrachtung der SPECT/CT nach Evaluationsangiographie lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer Cholezystitis nachweisen ($p = 0,41$). Zwei Patienten mit positiver Traceranreicherung von Yttrium in der Gallenblase entwickelten eine Cholezystitis ($2/12 = 16,7\%$). Dennoch verfehlt der Zusammenhang zwischen der Bremsstrahlungsanreicherung im Bereich der Gallenblase und Entwicklung einer Cholezystitis die statistische Signifikanz von $p = 0,01$ mit $p = 0,042$. In gleicher Weise verfehlt der Zusammenhang zwischen Bremsstrahlungsanreicherung der Gallenblase und Entwicklung von Schmerzen im rechten Oberbauch 2 Tage nach Radioembolisation mit $p = 0,02$ die statistische Signifikanz, obwohl zwei Patienten aus der Gruppe mit Anreicherung ($n = 12$) und in der Vergleichsgruppe nur ein Patient von 118 Schmerzen angab. Daher ist in der Gesamtschau keine Vorhersage bei Auswertung der SPECT/CT in Bezug auf das spätere Auftreten von Oberbauchschmerzen oder einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis möglich.

Auch die Fehlerquelle einer ungenauen Detektion extrahepatischer Anreicherungen in der SPECT/CT kann ausgeschlossen werden: Ahmadzadehfar et al. publizierte eine Studie, die die Überlegenheit der Detektion extrahepatischer Technetiumanreicherung in der SPECT/CT im Vergleich zu planaren Aufnahmen oder alleinigen SPECT darlegen konnte [95]. Außerdem ist in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin über die SIRT [96] die Verwendung einer SPECT/CT oder einer PET/CT als Möglichkeit aufgezeigt.

5.3 Diskussion des bisherigen Verständnisses radioembolisationsassoziierter Cholezystitiden

Aufgrund einer geringen Inzidenz der mit einer Radioembolisation assoziierten Cholezystitiden gibt es bisher keine repräsentative Studie, in der zuverlässige statistische Aussagen getroffen werden konnten. Bspw. existieren aktuell keine verbindlichen Diagnosekriterien. Zudem ist die Pathophysiologie nicht in jedem Fall abschließend ermittelbar. Dennoch gehen mit diesem Erkrankungsbild nicht nur Unannehmlichkeiten für den Patienten einher, sondern eine Cholezystitis birgt auch die Gefahr eines schweren Verlaufs bis zur Möglichkeit einer Organbeeinträchtigung [78].

5.3.1 Pathophysiologische Prozesse und ihre Bedeutung für die Entwicklung einer radioembolisationsassozierten Cholezystitis

Die genaue Ursache der mit einer Radioembolisation assoziierten Cholezystitiden ist bis heute unklar. In der Studie von Powerski et al. [77] erlitten ein Patient der Gruppe ohne erfolgtes Coiling 10 Wochen nach der Radioembolisation und zwei Patienten aus der Gruppe mit erfolgtem Coiling der A. cystica, je einer 24 h nach Evaluation und einer 3 Wochen nach Radioembolisation, eine Cholezystitis. In der Diskussion dieser Studie wurde die These in den Raum gestellt, dass der Patient ohne Coiling der A. cystica potenziell durch die β -Strahlung des Yttriums und/oder durch embolische Effekte der Kunstharzmikrosphären eine Cholezystitis entwickelt haben könnte, während in der Gruppe der Patienten mit Coiling eine ischämische Cholezystitis in Erwägung gezogen wurde. In beiden Fällen werde eine Cholezystitis erst durch retrograde Erregerausbreitung in vorgeschädigtem, nekrotischem Gewebe septisch ([77] zitiert nach Vayre, P., 1976).

Demgegenüber steht die Aussage in einem von Kosiek et al. [97] geschilderten Fallbericht, in dem das Coiling zweier A. cysticae im Rahmen einer Gefäßvariante erfolgte. Der Patient entwickelte 24 h nach Radioembolisation eine Cholezystitis. Zuvor war in der Bremsstrahlungszintigraphie eine Anreicherung im Bereich der Gallenblase festgestellt worden. Als zugrunde liegende Ursache wurden Dosisspitzen bei Einstrom in das arterielle Versorgungsgebiet der Gallenblase angenommen. Es bestehe zwar eine Versorgung der Gallenblase über kleinste Oberbaucharternen, die nicht durch Coiling oder andere Maßnahmen verschlossen werden können. Dennoch sei davon auszugehen, dass der Embolisierungseffekt durch Mikrosphären in diesen Arterien nur einige Minuten nach Applikation anhalte und somit keine Rolle für die Entwicklung einer Cholezystitis spiele.

Fest steht, dass sowohl endogene Embolien als auch transarterielle Embolisierungen zur Behandlung hepatischer Malignome zu Oberbauchschmerzen rechts, zu anderen cholezystitisverdächtigen Symptomen und zu einer ischämischen Cholezystitis innerhalb weniger Tage

führen können. In der postoperativen histologischen Aufarbeitung der Gallenblase konnte jeweils eine dadurch bedingte Infarzierung der Gallenblase nachgewiesen werden [91], [98].

Der Zeitraum für das Auftreten radioembolisationsassoziiertes Cholezystitiden wird in den meisten Studien mit mehreren Wochen bis wenige Monate angegeben [68], [69], [70], [84], [99]. Dennoch existieren in der Literatur Berichte sowohl für Glas- als auch Kunstharzmikrosphären von Patienten mit Oberbauchbeschwerden rechts und weiteren cholezystitisverdächtigen Symptomen innerhalb des ersten Tages bis 3–4 Tage nach Radioembolisation [97], [100]. Auch in unserem Patientenkollektiv traten die ersten Cholezystitiden 3 Tage nach erfolgter Radioembolisation auf. Eine Patientin zeigte 3 Tage und 3 Monate nach Radioembolisation Beschwerden, während ein Patient nur zum Zeitpunkt von 3 Monaten nach Radioembolisation unter einer Cholezystitis litt. Aufgrund der Häufung der Berichte einer Cholezystitis um den Zeitraum innerhalb weniger Tage nach Radioembolisation und der zweiten Häufung ab etwa 4–6 Wochen bis 4 Monate nach erfolgter Radioembolisation könnte eine unterschiedliche Pathophysiologie vermutet werden. So besteht Grund zur Annahme, dass der erste Inzidenzpeak innerhalb weniger Tage nach der Radioembolisation vornehmlich durch den Embolisierungseffekt der Mikrosphäre unabhängig von einer eventuellen Coilversorgung der A. cystica zustande kommen könnte. Obwohl davon ausgegangen wird, dass Glasmikrosphären kein Postembolisationssyndrom auslösen können [96], wurde in dem von Sag et al. [101] beschriebenen Fall einer akuten Cholezystitis 8 Tage nach Radioembolisation mit Glasmikrosphären nach einer notfallmäßigen laparoskopischen Cholezystektomie histologisch eine akute ischämische Cholezystitis mit Arteriolenverschluss und Vorhandensein von Mikrosphären festgestellt. Die oben beschriebenen Fälle ischämischer Cholezystitiden waren ebenfalls innerhalb weniger Tage nach Blutflussunterbindung symptomatisch geworden. Auch ein Coiling der auf der Angiographie sichtbaren A. cystica ist nicht immer als definitive Unterbindung der arteriellen Versorgung der Gallenblase zu sehen. Sonst müsste direkt nach erfolgter Coilembolisation bei jedem Patienten eine ischämische Cholezystitis auftreten. Sowohl McWilliams et al. [52] als auch Powerski et al. 2014 [88] beschreiben die Möglichkeit des Vorhandenseins kleiner Gefäße zur Versorgung der Gallenblase ausgehend von der dem Leberparenchym anliegenden Seite. Zudem besteht die Möglichkeit einer Kollateralenbildung nach Einbringen von Verschlussmaterial in die A. cystica [52]. Insofern kann ein Patient mit erhaltenem Coiling der A. cystica auch erst Wochen später auffällig werden.

Da zu dieser Zeit auch Patienten ohne Verschluss der A. cystica symptomatisch werden können, wäre in beiden Fällen eine durch Strahlung verursachte Schädigung und anschließende Entzündung der Gallenblase als zusätzliche Ursache zu einer chronischen Ischämie in Erwägung zu ziehen (radiogene Cholezystitis im eigentlichen Sinne).

In verschiedenen Studien wurden in der histologischen Untersuchung nach durchgeführter Cholezystektomie mehrere Wochen nach erfolgter Radioembolisation Mikrosphären sowohl intravaskulär [102], [103], extravaskulär [104], fokal bei Extravasation [103] als auch im Gallenblasenlumen [105] gefunden. Bilbao et al. publizierten 2009 eine Studie [105] mit Applikation von Kunstharzmikrosphären ohne Strahlung bei Schweinen, um die möglichen ischämischen Effekte nachzuweisen. Dabei konnten bei allen entnommenen Proben in allen Gallenblasenschichten Mikrosphären nachgewiesen werden. In einem Fall konnte ferner eine aktive ischämische Cholezystitis 2 Monate nach Radioembolisation beobachtet werden. Im Fallbericht von Thamboo et al. 2003 [103] wurde eine akut gangränöse Cholezystitis beschrieben. Als zugrunde liegender Mechanismus wurde zum einen eine Gefäßokklusion durch Mikrosphären angenommen. Die Gefäße können im Verlauf durch die Strahlung nekrotisch werden und anschließend rupturieren. Zum anderen wurde das umliegende Gewebe im Bereich direkt um die Gefäße mit bestrahlt, was ebenfalls zu einer Gewebsnekrose führen kann. Zusätzlich wurde von verschiedenen Zellveränderungen wie bspw. Hyperchromasie in noch nicht nekrotischen Arealen der Gallenblase berichtet, die als durch Strahlung ausgelöst gedeutet wurden. Auch Parakh et al. 2015 [70] berichteten bei den mehrere Wochen nach Radioembolisation entfernten und histologisch untersuchten Gallenblasen von Zeichen einer chronischen Entzündung sowie Wand- und Schleimhautinfarzierungen. Außerdem ließen sich Atypien im Bereich der Schleimhaut nachweisen. Diskutiert wurde die Auslösung von Entzündung und Fibrosierung der Mukosa durch Strahlenexposition. Kongruent dazu interpretierten Vasquez und Karamchandani 2019 [104] die epithelialen Atypien in ihrer histologischen Aufarbeitung als am ehesten durch Strahlung ausgelöst bei einer Cholezystitis mit akuter und chronischer Komponente. Trotz bestätigter Cholezystitis ist bei Kontrolle der SPECT/CT auf eine etwaige Anreicherung von Yttrium-90 im Bereich der Gallenblase nicht immer eine solche nachzuweisen [70]. Insofern ist nicht immer von einer sicheren Deposition von Mikrosphären im Gallenblasenbereich auszugehen und damit allein klinisch keine strahlungsbedingte Cholezystitis zu diagnostizieren. Die vorangegangenen Beispiele bestätigen den heterogenen Charakter einer Cholezystitis mehrere Wochen nach Radioembolisation und lassen eine ischämische und auch strahlungsbedingte Ursache vermuten. Lediglich der Bericht von Crowder et al. 2009 [102] führte hingegen eine vorwiegend chronische Entzündung durch granulomatöse Umbaureaktionen auf die Mikrosphären an, ohne eine ischämische oder strahlungsabhängige Komponente zu diskutieren.

Auch die Bezeichnung einer Cholezystitis nach einer Radioembolisation ist unklar. So wird dieses Krankheitsbild von verschiedenen Autoren „radiation cholecystitis“ [63], [106] oder „radiation-induced cholecystitis“ [77], [101] genannt. In beiden Fällen wird von einer Strahlungskomponente ausgegangen, die Möglichkeit einer ischämischen Komponente wird ausgeklammert. Als neutrale Bezeichnung wäre bei Unklarheiten der zugrunde liegenden Ursache die

Bezeichnung „radioembolisationsassoziierte Cholezystitis“ bzw. „radioembolism associated cholecystitis“ vorzuschlagen.

Es ist anzunehmen, dass die Flusseigenschaften von Glas und Kunstharzmikrosphären, u. a. auch aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe, Dichte und applizierten Menge, differieren [49]. Das sollte bei der Applikation und dem Vorgehen bezüglich des Schutzes der Gallenblase mit bedacht und daher gegebenenfalls nach einem anderen Schema vorgegangen werden. Allerdings lässt sich bei Betrachtung der vorliegenden Fallberichte kein Unterschied zwischen Glas- und Kunstharzmikrosphären feststellen, sobald sich diese dann im Bereich der Gallenblase angereichert haben. Dennoch muss beachtet werden, dass nicht in allen Berichten das Material der Mikrosphären mit beschrieben wurde [102], [104], was eine endgültige Bewertung erschwert.

5.3.2 Diagnostische Möglichkeiten bei einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis

In vielen Fällen kann nach durchgeführter Radioembolisation eine Abnormalität der Gallenblase in der CT festgestellt werden [101]. Selbst bei Detektion typischer Zeichen für eine Cholezystitis können viele Patienten asymptomatisch bleiben [106]. Eine alleinige Betrachtung der Gallenblase für die Diagnosestellung einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis kann somit zu falsch hoher Inzidenz führen. Bisher gibt es keine empfohlenen Diagnosekriterien speziell für die radioembolisationsassoziierte Cholezystitis, da auch nach Radioembolisation auftretende Bauchschmerzen fälschlicherweise einem dem Postembolisationssyndrom vergleichbaren Symptomkomplex zugerechnet werden können [63]. Zwar gibt es noch zwei weitere Scores zur Beurteilung des Schweregrades einer Cholezystitis, aber der Score der „American Association for the Surgery of Trauma grading scale for acute cholecystitis“ lässt intraoperative Befunde sowie pathologische Befunde mit in die Bewertung einfließen. In der vorliegenden Arbeit konnten diese nicht mitberücksichtigt werden, auch ist diese Bewertungsskala nur als gleichauf mit den Tokyo-Kriterien einzuordnen. [107]

Die Parkland grading scale bedient sich sogar ausschließlich operativer Eindrücke und stellte damit ebenfalls keine Option für diese Studie dar [108]. In unserer Klinik wurden die Tokyo-Kriterien zur Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden akuten Cholezystitis genutzt. Weil sowohl Beschwerden des Patienten und Laborwertveränderungen als zwingendes Kriterium vorliegen müssen, ist eine alleinige Diagnose über die Bildgebung nicht möglich. Umgekehrt ist ohne Bildgebung bei bestehender Klinik ebenfalls keine definitive Diagnosestellung möglich. Allerdings können auch die Tokyo-Kriterien nicht jede Cholezystitis detektieren. In der vorliegenden Arbeit konnten bei einem Patienten mit im Nachhinein diagnostizierter Cholezystitis keine Schmerzen im Akutstadium nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz stellen die Tokyo-Kriterien ein Instrument für eine strukturierte Diagnostik dar.

5.3.3 Relevanz des Auftretens einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis und ihrer Behandlung für Patienten

In den bisherigen Berichten über das Auftreten einer Cholezystitis nach erfolgter Radioembolisation ist nur ein Fallbericht über eine radioembolisationsassoziierte Cholezystitis mit einem Schweregrad 4 nach CTCAE bekannt [90]. Damit einhergehend, ist aufgrund der lebensbedrohlichen Situation eine sofortige operative Intervention [62] notwendig. In den anderen publizierten Fällen befanden sich die Patienten nicht durch eine Cholezystitis in einem lebensbedrohlichen Zustand [69], [99]. In der vorliegenden Arbeit handelte es sich lediglich um eine Nebenwirkung 2. Grades nach CTCAE. Da die Therapiemöglichkeit der Radioembolisation auch in den fortgeschrittenen Stadien wie BCLC C mit einem ECOG PS 2 Anwendung finden kann [30], ist gerade bei Patienten mit Einschränkungen im Alltag durch ihre ursprüngliche Erkrankung der Wert der Lebensqualität nicht zu unterschätzen. Bspw. konnte bei Patienten mit nur leichter Einschränkung im Alltag (ECOG PS 1) eine höhere Lebensqualität bei Anwendung einer Radioembolisation im Vergleich zu einer systemischen Therapie mit Sorafenib festgestellt werden [54]. Insofern sollte bei Anwendung einer Therapie nicht nur grundsätzlich, sondern gerade bei diesen Patienten auf eine gute Verträglichkeit und das geringe Vorkommen unerwünschter Nebenwirkungen geachtet werden. Manche Autoren gaben grundsätzlich bei Beteiligung der A. cystica am Zielstromgebiet [69] oder bei Technetiumanreicherung der Gallenblase nach Evaluationsangiographie [109] eine Antibiotikaprophylaxe. Wenn aber davon ausgegangen wird, dass eine ischämische Komponente an der Entstehung einer Cholezystitis nach Radioembolisation beteiligt ist, wäre eine alleinige Therapie der Nekrosen mit Antibiotika insuffizient und bedürfte einer anderweitigen Intervention wie einer Cholezystektomie. Ferner ist die Antibiotikagabe nicht frei von Nebenwirkungen und gerade im Hinblick auf Resistenzentwicklung verschiedener Bakterienstämme mit Vorsicht zu praktizieren. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte ein nicht unerheblicher Teil der Probanden aufgrund früherer Cholezystektomie durch vorbestehende Cholezystolithiasis oder vergleichbarer Indikationen oder durch Leberteilresektionen aufgrund operativer Entfernung von Lebermalignomen mit zeitgleicher Cholezystektomie bei bspw. anatomischer Nähe in die Vergleichskohorte eingeordnet werden. Diese Patienten sind keiner Gefahr bezüglich einer Cholezystitis ausgesetzt. Andererseits besteht auch bei noch vorhandener Gallenblase eine geringe Inzidenz dieser Nebenwirkung und ein eher mäßig ausgeprägter Schweregrad bei Auftreten einer radioembolisationsassoziierten Cholezystitis. Aufgrund dessen sollte das Risiko einer präventionsbedingten Komplikation gegen das geringe Risiko des Auftretens einer Cholezystitis abgewägt werden und im Idealfall ein Mittelweg unter Einbeziehung des Patientenwunsches zwischen Prävention, Vorhersage gefährdeter Patienten und angewandeter Protektion gefunden werden. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Algorithmus stellt u. a. eine Möglichkeit für den maßvollen Einsatz protektiver Maßnahmen dar.

5.4 Limitationen und Ausblick für künftige Studien

Um eine definitive Aussage über die Zuverlässigkeit des Algorithmus und eine eventuell bestehende Überlegenheit gegenüber anderen Verfahrensweisen tätigen zu können, wäre eine noch größere Studienpopulation, die Durchführung an mehreren Zentren (Multicenter-Studie) und eine Metaanalyse, selektiert für Kunstharzmikrosphären, anzustreben. Ebenfalls wäre die Notwendigkeit einer Erfolgskontrolle auf Dichtigkeit der verschlossenen A. cystica zu eruieren wie auch eine Analyse etwaiger anatomischer Gefäßvarianten. Eine Patientin in unserem Kollektiv wies aufgrund paarig angelegter und ausschließlich solitärem Verschluss einer A. cystica eine Nuklidanreicherung im Gallenblasenbereich auf. Sie erlitt später eine Cholezystitis. Bspw. könnte die Anwendung des Algorithmus ausschließlich in Patienten mit Abgang der A. cystica aus der A. hepatica dextra evaluiert werden. In der durchgeführten Studie wurde außerdem eine Korrektur des Signifikanzniveaus durchgeführt, jedoch gilt es, die Zahl gerechneter statistischer Tests für eine genauere Signifikanz möglichst gering zu halten.

Im Hinblick auf die Relevanz der Radioembolisation gilt es zu beachten, dass es sich um eine palliative Behandlungsmethode handelt, deren Stellenwert bei kürzlich neu empfohlenen Systemtherapien im fortgeschrittenen Tumorstadium wiederkehrend zu bewerten ist. Dennoch kann das weitere Potenzial dieser Behandlungsmethode eruiert werden, bspw. über eine genauere Eingrenzung des Patientenkollektivs, die Addition palliativer Behandlungen zu systemischen Therapien oder neuen Anwendungsmöglichkeiten. Bezüglich des Algorithmus gilt es unter Berücksichtigung vorig aufgeführter Limitationen, neue Studien durchzuführen. Auch unter dem Aspekt möglicher differierender Flusseigenschaften von mit makroaggregiertem Technetium-99 und Yttrium-90 beladenen Mikrosphären könnte mithilfe von Holmium-166 eine neue Studie durchgeführt werden. Holmium-166 kann sowohl bei der Evaluationsangiographie als auch der Therapie an sich genutzt werden, da es eine γ -Komponente hat, auf der SPECT/CT detektiert werden kann und somit eine genauere Aussagekraft über die Verteilung der Therapieaktivität besitzt [110]. Das bietet die Möglichkeit, den Einflussfaktor unterschiedlicher Flusseigenschaften auf den Algorithmus zu minimieren.

6. Zusammenfassung

In Zeiten steigender Inzidenz verschiedener Lebermalignome nimmt die Radioembolisation trotz begrenzter Indikationen und Anwendung als Alternativtherapie einen großen Stellenwert ein. Wie bei jeder Therapie können verschiedene Nebenwirkungen auftreten, die Inzidenz radioembolisationsassoziiierter Cholezystitiden ist jedoch vergleichsweise niedrig und der Ausprägungsgrad oftmals nur mäßig schwer. Dennoch gilt es, ein Auftreten auch zur Wahrung der Lebensqualität zu verhindern. Verschiedene Herangehensweisen wurden bisher erprobt. Trotzdem gibt es kein einheitliches, zentrenübergreifendes Vorgehen. Einen Beitrag zu einer möglichen Lösung der Frage des idealen Vorgehens leistet diese Arbeit.

Die Studie basiert auf der Annahme, aus einer cholezystischen Technetiumanreicherung nach prätherapeutischer Evaluationsangiographie eine mögliche Gefahr für die Anreicherung von mit Yttrium beladenen Kunstharzmikrosphären an derselben Stelle ableiten zu können. Während der Evaluationsangiographie erfolgte die Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit potenziell gefährdeter Gallenblase (z. B. durch eine Radioembolisation über die A. hepatica dextra) und eine Gruppe Patienten ohne gefährdete Gallenblase (z. B. frühere Cholezystektomie). Mithilfe der anschließenden SPECT/CT wurde das weitere Vorgehen entschieden: So erhielten Patienten mit Technetiumanreicherung im Bereich der Gallenblase eine Protektion durch Embolisation der A. cystica vor der eigentlichen Therapie oder eine Katheterposition distal zum Abgang der A. cystica. Bei Patienten ohne Technetiumanreicherung im Gallenblasenbereich hingegen wurden keine Schutzmaßnahmen ergriffen. Nach der Therapie wurden Laborparameter, routinemäßige Bildgebung zur Nachsorge sowie Fragebögen der Patienten zum Thema Wohlbefinden und Lebensqualität ausgewertet. Anhand der Tokyo-Kriterien wurden die Häufigkeit und der Schweregrad einer Cholezystitis erhoben. Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit zum Schutz der Gallenblase ergriffenen Maßnahmen und absichtlich offenbelassener A. cystica zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Cholezystitiden ($p = 0,53$). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Technetiumanreicherung in der Gallenblase und späterer Cholezystitis bei intermittierend erfolgten protektiven Maßnahmen nachgewiesen werden ($p = 0,41$). Sowohl wenige Tage als auch mehrere Wochen nach erfolgter Radioembolisation konnten Cholezystitiden detektiert werden, weshalb verschiedene pathologische Mechanismen vermutet werden können. Dennoch erlitt kein Patient eine schwerwiegende Komplikation.

In der vorliegenden, erstmals prospektiven Studie anhand von Kunstharzmikrosphären unter Ergreifen protektiver Maßnahmen in Abhängigkeit etwaiger cholezystischer Technetium-99m-Anreicherung konnte gezeigt werden, dass ein absichtliches Offenbelassen der A. cystica bei fehlender Anreicherung im Gallenblasenbereich in der SPECT/CT eine Alternative zu einem standardmäßigen Coiling der A. cystica darstellt.

7. Anhang

Tabelle 4: Normbereich der Laborparameter

Parameter	Einheit	Frauen	Männer
Bilirubin	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	< 21,00	
ALAT	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	0,17–0,58	0,17–0,83
ASAT	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	0,17–0,58	0,17–0,83
AP	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	0,58–1,74	0,67–2,15
γGT	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	0,10–0,70	0,17–1,19
CRP	mg/l	< 5,00	
Leukozyten	Gpt/l	4,00–10,00	
Hämoglobin	mmol/l	7,40–10,00	8,60–11,00

Tabelle 5: Laborparameter in Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt

Parameter	Zeitraum	MW	SD	Median	Min	Max
Bilirubin [$\mu\text{mol/s}^*\text{I}$]	vor SIRT	9,16	5,52	7,80	2,30	33,40
	+ 2 Tage	11,86	6,67	10,40	2,10	40,80
	+ 6 Wochen	10,16	8,11	7,95	3,10	57,90
	+ 3 Monate	12,86	11,55	8,90	3,00	71,80
ALAT [$\mu\text{mol/s}^*\text{I}$]	vor SIRT	0,61	0,55	0,50	0,09	6,26
	+ 2 Tage	0,77	0,83	0,56	0,18	7,08
	+ 6 Wochen	0,61	0,39	0,53	0,15	3,05
	+ 3 Monate	0,71	0,51	0,57	0,11	3,77
ASAT [$\mu\text{mol/s}^*\text{I}$]	vor SIRT	0,82	0,50	0,73	0,26	3,93
	+ 2 Tage	1,29	1,47	0,85	0,19	10,35
	+ 6 Wochen	0,88	0,49	0,77	0,33	3,11
	+ 3 Monate	1,08	0,64	0,90	0,34	3,45
AP [$\mu\text{mol/s}^*\text{I}$]	vor SIRT	2,99	2,51	2,30	0,56	22,12
	+ 2 Tage	2,62	2,21	1,98	0,65	18,36
	+ 6 Wochen	2,60	1,45	2,28	0,70	9,40
	+ 3 Monate	3,05	1,52	2,77	0,23	10,61
γGT [$\mu\text{mol/s}^*\text{I}$]	vor SIRT	3,74	4,21	2,41	0,21	31,79
	+ 2 Tage	3,41	4,01	2,30	0,23	37,33
	+ 6 Wochen	2,44	2,66	1,69	0,16	22,37
	+ 3 Monate	3,63	3,73	2,75	0,24	31,41
CRP [mg/l]	vor SIRT	27,61	36,55	12,80	0,60	294,80
	+ 2 Tage	26,91	30,47	15,90	0,70	233,90
	+ 6 Wochen	21,64	30,27	9,60	0,60	188,60
	+ 3 Monate	24,49	29,68	12,20	0,70	134,80
Leukozyten [Gpt/l]	vor SIRT	7,34	2,63	7,00	2,30	22,40
	+ 2 Tage	8,69	3,24	8,30	2,20	22,80
	+ 6 Wochen	6,72	2,65	6,25	2,60	15,70
	+ 3 Monate	6,45	2,82	5,90	2,20	20,00
Hämoglobin [mmol/l]	vor SIRT	7,86	0,95	7,90	5,50	10,10
	+ 2 Tage	7,58	0,88	7,70	5,30	10,20
	+ 6 Wochen	8,10	0,91	8,10	5,40	10,60
	+ 3 Monate	8,09	1,05	8,00	6,10	10,70

Tabelle 6: Auswertung der Matrixfragen des EQ-5D-Fragebogens mit Angabe des Median mit Range sowie des Minimums und Maximums unter Diskrimination verschiedener Zeitpunkte. Zahl der ausgewerteten Bögen: Vor SIRT n = 168, 2 Tage nach SIRT n = 156, Nachsorge n = 137

	Zeitraum	Median	Range	Minimum	Maximum
Bewegung	Jederzeit	0,00	2	0	2
Selbstständigkeit	Jederzeit	0,00	2	0	2
Alltagstätigkeit	Jederzeit	0,00	2	0	2
Schmerzen	Jederzeit	0,00	2	0	2
Angst	Vor SIRT	0,00	2	0	2
	2 Tage nach SIRT	0,00	2	0	2
	Nachsorge	0,00	1	0	1
QoL	Vor SIRT	75,00	75	25	100
	2 Tage nach SIRT	70,00	84	16	100
	Nachsorge	70,00	70	30	100

Tabelle 7: Auswertung der Matrixfragen des Procys-Fragebogens mit Angabe des Median mit Range sowie des Minimums und Maximums unter Diskrimination verschiedener Zeitpunkte. Zahl der ausgewerteten Bögen: Vor SIRT n = 132, 2 Tage nach SIRT n = 10, Nachsorge n = 118

	Zeitraum	Median	Range	Minimum	Maximum
Schmerz	Vor SIRT	0,00	4	0	4
	2 Tage nach SIRT	0,00	3	0	3
	Nachsorge	0,00	3	0	3
Übelkeit	Vor SIRT	0,00	3	0	3
	2 Tage nach SIRT	0,00	2	0	2
	Nachsorge	0,00	3	0	3
Erbrechen	Jederzeit	0,00	2	0	2
Stuhlnregelmäßigkeiten	Vor & 2 Tage nach SIRT	0,00	3	0	3
	Nachsorge	0,00	4	0	4
Stuhlform	Vor SIRT	0,00	2	0	2
	2 Tage nach SIRT	0,50	2	0	2
	Nachsorge	0,00	2	0	2
Schwäche	Vor SIRT	1,00	4	0	4
	2 Tage nach SIRT	1,00	2	0	2
	Nachsorge	1,00	4	0	4
Temperatur [°C]	Vor SIRT	36,50	3,0	35,5	38,5
	Nachsorge	36,75	4,1	35,5	39,6

Tabelle 8: Angabe der Linien verschiedener Chemotherapien in der experimentellen Kohorte und Standardkohorte zum Zeitpunkt vor, während und nach SIRT mit Angabe des Median, Range, Minimum und Maximum sowie der p-Werte (t-Test).

Art der Chemotherapie, Angabe in Linienzahl	Kohorte	Median	Range	Min	Max	p-Wert
<i>Vor SIRT</i>						
Systemtherapie	Experimentell	2,0	7	0	7	0,16
	Standard	2,0	8	0	8	
Zytotoxische Therapie	Experimentell	1,0	6	0	6	0,053
	Standard	2,0	6	0	6	
Tyrosinkinaseinhibitor/ Antikörper	Experimentell	1,0	4	0	4	0,95
	Standard	0,0	3	0	3	
Hormontherapie	Experimentell	0,0	2	0	2	0,13
	Standard	0,0	1	0	1	
<i>Während/Nach SIRT</i>						
Systemtherapie	Experimentell	0,0	1	0	1	0,49
	Standard	0,0	3	0	3	
Zytotoxische Therapie	Experimentell	0,0	1	0	1	0,78
	Standard	0,0	1	0	1	
Tyrosinkinaseinhibitor/ Antikörper	Experimentell	0,0	1	0	1	0,48
	Standard	0,0	2	0	2	
Hormontherapie	Experimentell	0,0	1	0	1	0,44
	Standard	0,0	1	0	1	

Tabelle 9: Experimentelle Kohorte gegen Standardkohorte: p-Werte aus der Beantwortung der Fragebögen EQ-5D und Procys zu verschiedenen Zeitpunkten; mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests und des Exakten Fisher-Tests (QoL) ermittelt.

	p-Werte	Vor SIRT	2 Tage nach SIRT	Nachsorge
Procys-Fragebogen	Schmerz	0,10	0,22	0,27
	Übelkeit	0,65	0,52	0,26
	Erbrechen	0,40	0,67	0,24
	Stuhlnregelmäßigkeiten	0,40	0,53	0,60
	Stuhlform	0,88	0,39	0,63
	Schwäche	0,37	1,0	0,42
EQ-5D	Bewegung	0,45	0,30	0,80
	Selbstständigkeit	0,38	0,58	0,36
	Allgemeine Tätigkeit	0,42	0,33	0,47
	Schmerzen	0,52	0,86	1,0
	Angst	1,0	0,88	0,97
	QoL	0,94	0,65	0,45

Abbildung 8: Procys Fragebogen Seite 1

Fragebogen 2, zum Follow up **PROCYS**
nach SIRT

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

aktuelles Datum:

1. Welche **Medikamente** nehmen Sie ein? (Geben Sie wenn möglich die Stärke und Menge der Tabletten oder Tropfen an)

2. Bitte geben Sie ihr **aktuelles Gewicht** an:

3. Haben Sie **Schmerzen**?

Wo?

Wie häufig und wie lange?

Schmerzstärke:

keine Schmerzen	
leichte Schmerzen ohne Beeinträchtigung	
Mittelmäßige Schmerzen, mit Beeinträchtigung, aber ohne die täglichen Aktivitäten zu verändern	
Schwere Schmerzen, beeinträchtigen tägliche Aktivitäten sehr	
Schwerste Schmerzen mit schweren Einschränkungen der täglichen Aktivitäten	

4. Leiden Sie unter **Übelkeit**?

Nein	
Übelkeit mit Appetitverlust, aber ohne die Essgewohnheiten zu verändern	
Stärkere Übelkeit mit verringerter Nahrungsaufnahme	
Starke Übelkeit, keine Aufnahme von Essen oder Trinken möglich	
Stärkste Übelkeit mit lebensbedrohlichen Konsequenzen	

Abbildung 9: Procys Fragebogen Seite 2

PROCYS
nach SIRT

Fragebogen 2, zum Follow up
5. Leiden Sie an Erbrechen?

Nein	
1 mal innerhalb von 24 Stunden	
2 – 5 mal innerhalb von 24 Stunden	
Mehr als 6 mal innerhalb von 24 Stunden	
Lebensbedrohliche Konsequenzen	

6. Wie oft haben Sie Stuhlgang?

unveränderte Häufigkeit des Stuhlgangs	
Stuhlgang < 4 Mal pro Tag	
Stuhlgang 4- 6 Mal pro Tag, tägliche Aktivitäten dadurch nicht gestört	
Stuhlgang mehr als 7 Mal pro Tag, tägliche Aktivitäten hierdurch gestört	
unbeeinflussbarer Durchfall	

Wie ist ihr Stuhl beschaffen?

fest (geformt)	
weich (ungeformt)	
schleimig, dunkel, wässrig	

7. Fühlen Sie sich schlapp oder müde?

Nein	
leicht geschwächt/ müde	
so geschwächt/müde, dass Sie einige alltägliche Tätigkeiten nicht ausüben können	
schwer geschwächt/müde, sodass alltägliche Tätigkeiten sehr schwer fallen	
Bettlägerig, sehr pflegebedürftig	

8. Haben Sie andere Beschwerden?
(falls ja, geben Sie bitte an wann und wie oft diese auftreten)

9. Leiden Sie unter Fieber? (falls ja, bitte geben Sie die **Temperatur** an)

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!
Unterschrift:

8. Literaturverzeichnis

- [1] Ananthakrishnan, A.; Gogineni, V.; Saeia, K.: Epidemiology of primary and secondary liver cancers, *Seminars in interventional radiology*, 2006, Jahrgang: 23 (1), Seite 47–63.
- [2] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of hepatology*, 2018, Jahrgang: 69 (1), Seite 182–236.
- [3] Chuang, S.-C.; La Vecchia, C.; Boffetta, P.: Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection, *Cancer letters*, 2009, Jahrgang: 286 (1), Seite 9–14.
- [4] Akinyemiju, T.; Abera, S.; Ahmed, M.; Alam, N.; Alemayohu, M. A.; Allen, C.; Al-Raddadi, R.; Alvis-Guzman, N.; (...); Fitzmaurice, C.: The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015, *JAMA oncology*, 2017, Jahrgang: 3 (12), Seite 1683–1691.
- [5] Fitzmaurice, C.; Abate, D.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdel-Rahman, O.; Abdelalim, A.; Abdoli, A.; (...); Murray, C. J. L.: Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study, *JAMA oncology*, 2019, Jahrgang: 5 (12), Seite 1749–1768.
- [6] Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F.: *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, CA: a cancer journal for clinicians, 2021, Jahrgang: 71 (3), Seite 209–249.
- [7] Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html (Abruf 22.07.2023 19:19).
- [8] Ferlay J.; Ervik M.; Lam F.; Colombet M.; Mery L.; Piñeros M.; Znaor A.; Soerjomataram I.; Bray F. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (Abruf 22.07.2023 19:27)
- [9] Quante, A. S.; Ming, C.; Rottmann, M.; Engel, J.; Boeck, S.; Heinemann, V.; Westphalen, C. B.; Strauch, K.: Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030, *Cancer medicine*, 2016, Jahrgang: 5 (9), Seite 2649–2656.
- [10] Sagnelli, E.; Macera, M.; Russo, A.; Coppola, N.; Sagnelli, C.: Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma, *Infection*, 2020, Jahrgang: 48 (1), Seite 7–17.
- [11] El-Serag, H. B.: Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 2012, Jahrgang: 142 (6), Seite 1264–1273.e1.
- [12] EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, *Journal of hepatology*, 2012, Jahrgang: 56 (4), Seite 908–943.
- [13] Yang, J. D.; Roberts, L. R.: Hepatocellular carcinoma: A global view, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2010, Jahrgang: 7 (8), Seite 448–458.

- [14] McGlynn, K. A.; Petrick, J. L.; El-Serag, H. B.: Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2021, Jahrgang: 73 Suppl 1, Seite 4–13.
- [15] Llovet, J. M.; Brú, C.; Bruix, J.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification, *Seminars in liver disease*, 1999, Jahrgang: 19 (3), Seite 329–338.
- [16] Llovet, J. M.; Burroughs, A.; Bruix, J.: Hepatocellular carcinoma, *Lancet* (London, England), 2003, Jahrgang: 362 (9399), Seite 1907–1917.
- [17] Vogel, A.; Cervantes, A.; Chau, I.; Daniele, B.; Llovet, J. M.; Meyer, T.; Nault, J.-C.; Neumann, U.; (...); 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, Jahrgang: 29 (Suppl 4), Seite iv238–iv255.
- [18] Kapitel 3.8 Leber in Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 2021, Seite 52.
- [19] Banales, J. M.; Cardinale, V.; Carpino, G.; Marzioni, M.; Andersen, J. B.; Invernizzi, P.; Lind, G. E.; Folseraas, T.; (...); Alvaro, D.: Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA), *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2016, Jahrgang: 13 (5), Seite 261–280.
- [20] Bridgewater, J.; Galle, P. R.; Khan, S. A.; Llovet, J. M.; Park, J.-W.; Patel, T.; Pawlik, T. M.; Gores, G. J.: Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma, *Journal of hepatology*, 2014, Jahrgang: 60 (6), Seite 1268–1289.
- [21] R.; Cardinale, V.; Carpino, G.; Andersen, J. B.; Braconi, C.; Calvisi, D. F.; Perugorria, M. J.; Fabris, L.; Boulter, L.; (...); Gores, G. J.: Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2020, Jahrgang: 17 (9), Seite 557–588.
- [22] Berge, T.; Lundberg, S.: Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study, *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Supplement*, 1977 (260), Seite 140–149.
- [23] Kapitel 8: Tumours of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts in Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon 2000, Seite 157–202.
- [24] Schmidt, S.; Vogel, A.: Lebermetastasen, in Manns, M.; Schneidewind, S. *Praxis der Hepatologie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, 2016, Seite 201–204.
- [25] Ridder, J. de; Wilt, J. H. de; Simmer, F.; Overbeek, L.; Lemmens, V.; Nagtegaal, I.: Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients, *Oncotarget*, 2016, Jahrgang: 7 (34), Seite 55368–55376.
- [26] Kasper, H.-U.; Drebber, U.; Dries, V.; Dienes, H. P.: Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung, *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2005, Jahrgang: 43 (10), Seite 1149–1157.
- [27] Di Martino, M.; Rompianesi, G.; Mora-Guzmán, I.; Martín-Pérez, E.; Montalti, R.; Troisi, R. I.: Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases, *European journal of surgical oncology the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2020, Jahrgang: 46 (5), Seite 772–781.

- [28] Fischbach, F.; Ricke, J.; Fischbach, K.: Lokal ablative Therapie bei Lebertumoren, *Radiopraxis*, 2020, Jahrgang: 13 (01), Seite E14–E31.
- [29] Izzo, F.; Granata, V.; Grassi, R.; Fusco, R.; Palaia, R.; Delrio, P.; Carrafiello, G.; Azoulay, D.; (...); Curley, S. A.: Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update, *The oncologist*, 2019, Jahrgang: 24 (10), Seite e990–e1005.
- [30] Vogel, A.; Martinelli, E.: Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2021, Jahrgang: 32 (6), Seite 801–805.
- [31] van Cutsem, E.; Cervantes, A.; Nordlinger, B.; Arnold, D.: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, Jahrgang: 25 Suppl 3, Seite iii1–9.
- [32] Ruers, T.; van Coevorden, F.; Punt, C. J. A.; Pierie, J.-P. E. N.; Borel-Rinkes, I.; Ledermann, J. A.; Poston, G.; Bechstein, W.; (...); Nordlinger, B.: Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial, *Journal of the National Cancer Institute*, 2017, Jahrgang: 109 (9).
- [33] Facciorusso, A.; Abd El Aziz, M. A.; Tartaglia, N.; Ramai, D.; Mohan, B. P.; Cotsoglou, C.; Pusceddu, S.; Giacomelli, L.; (...); Sacco, R.: Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Cancers*, 2020, Jahrgang: 12 (12).
- [34] Glassberg, M. B.; Ghosh, S.; Clymer, J. W.; Qadeer, R. A.; Ferko, N. C.; Sadeghirad, B.; Wright, G. W.; Amaral, J. F.: Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis, *OncoTargets and therapy*, 2019, Jahrgang: 12, Seite 6407–6438.
- [35] Ricke, J.; Wust, P.: Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer, *Seminars in radiation oncology*, 2011, Jahrgang: 21 (4), Seite 287–293.
- [36] Mohnike, K.; Wolf, S.; Damm, R.; Seidensticker, M.; Seidensticker, R.; Fischbach, F.; Peters, N.; Hass, P.; (...); Ricke, J.: Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy: Complications and risk factors, *Strahlentherapie und Onkologie, Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al.]*, 2016, Jahrgang: 192 (5), Seite 288–296.
- [37] Damm, R.; Seidensticker, R.; Ricke, J.; Seidensticker, M.: Radiologisch-interventionelle Verfahren zur Therapie von kolorektalen Lebermetastasen, *Zentralblatt für Chirurgie*, 2013, Jahrgang: 138 (1), Seite 76–83.
- [38] Hass, P.; Mohnike, K.; Kropf, S.; Brunner, T. B.; Walke, M.; Albers, D.; Petersen, C.; Damm, R.; (...); Corradini, S.: Comparative analysis between interstitial brachytherapy and stereotactic body irradiation for local ablation in liver malignancies, *Brachytherapy*, 2019, Jahrgang: 18 (6), Seite 823–828.
- [39] Hickey, R. M.; Lewandowski, R. J.; Salem, R.: Rationale of transcatheter intra-arterial therapies of hepatic cancers, *Hepatic oncology*, 2014, Jahrgang: 1 (3), Seite 285–291.
- [40] Breedis, C.; Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver, *The American journal of pathology*, 1954, Jahrgang: 30 (5), Seite 969–977.

- [41] Guiu, B.; Deschamps, F.; Aho, S.; Munck, F.; Dromain, C.; Boige, V.; Malka, D.; Leboulleux, S.; (...); Baere, T. de: Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads, *Journal of hepatology*, 2012, Jahrgang: 56 (3), Seite 609–617.
- [42] Huppert, P.; Kortés, N.; Kratochwil, C.; Radeleff, B.; Schmitz, A.; Stampfl, U.: Onkologische Embolisation, in Radeleff, B., *Angiofibel*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2021, Seite 409–504.
- [43] Monier, A.; Guiu, B.; Duran, R.; Aho, S.; Bize, P.; Deltenre, P.; Dunet, V.; Denys, A.: Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion, *European radiology*, 2017, Jahrgang: 27 (4), Seite 1431–1439.
- [44] Bolondi, L.; Burroughs, A.; Dufour, J.-F.; Galle, P. R.; Mazzaferro, V.; Piscaglia, F.; Raoul, J. L.; Sangro, B.: Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions, *Seminars in liver disease*, 2012, Jahrgang: 32 (4), Seite 348–359.
- [45] Cappelli, A.; Sangro, P.; Mosconi, C.; Deppe, I.; Terzi, E.; Bilbao, J. I.; Rodriguez-Fraile, M.; Benedittis, C. de; (...); Sangro, B.: Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma of intermediate B2 substage, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2019, Jahrgang: 46 (3), Seite 661–668.
- [46] Llovet, J. M.; Baere, T. de; Kulik, L.; Haber, P. K.; Greten, T. F.; Meyer, T.; Lencioni, R.: Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma, *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2021, Jahrgang: 18 (5), Seite 293–313.
- [47] Kennedy, A.; Nag, S.; Salem, R.; Murthy, R.; McEwan, A. J.; Nutting, C.; Benson, A.; Espat, J.; (...); 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, biology, physics*, 2007, Jahrgang: 68 (1), Seite 13–23.
- [48] Salem, R.; Lewandowski, R. J.; Gates, V. L.; Nutting, C. W.; Murthy, R.; Rose, S. C.; Soulen, M. C.; Geschwind, J.-F. H.; (...); Riaz, A.: Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies, *Journal of vascular and interventional radiology JVIR*, 2011, Jahrgang: 22 (3), Seite 265–278.
- [49] Cremonesi, M.; Chiesa, C.; Strigari, L.; Ferrari, M.; Botta, F.; Guerriero, F.; Cicco, C. de; Bonomo, G.; (...); Orecchia, R.: Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective, *Frontiers in oncology*, 2014, Jahrgang: 4, Seite 210.
- [50] SIRTex SIR-Spheres® Produktinformation 2019 <https://www.sirtex.com/media/55rpxv2/ssl-us-14-sir-spheres-microspheres-ifu-us.pdf> (Abruf 23.07.2023 10:21)
- [51] Theysohn, J. M.; Müller, S.; Schlaak, J. F.; Ertle, J.; Schlosser, T. W.; Bockisch, A.; Lauenstein, T. C.: Selective internal radiotherapy (SIRT) of hepatic tumors: how to deal with the cystic artery, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2013, Jahrgang: 36 (4), Seite 1015–1022.
- [52] McWilliams, J. P.; Kee, S. T.; Loh, C. T.; Lee, E. W.; Liu, D. M.: Prophylactic embolization of the cystic artery before radioembolization: feasibility, safety, and outcomes, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2011, Jahrgang: 34 (4), Seite 786–792.

- [53] Seidensticker, R.; Seidensticker, M.; Damm, R.; Mohnike, K.; Schütte, K.; Malfertheiner, P.; van Buskirk, M.; Pech, M.; (...); Ricke, J.: Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2012, Jahrgang: 35 (5), Seite 1109–1118.
- [54] Vilgrain, V.; Pereira, H.; Assenat, E.; Guiu, B.; Ilonca, A. D.; Pageaux, G.-P.; Sibert, A.; Bouattour, M.; (...); Chatellier, G.: 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, Jahrgang: 18 (12), Seite 1624–1636.
- [55] Ricke, J.; Klümpen, H. J.; Amthauer, H.; Bargellini, I.; Bartenstein, P.; Toni, E. N. de; Gasbarrini, A.; Pech, M.; (...); Malfertheiner, P.: Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma, *Journal of hepatology*, 2019, Jahrgang: 71 (6), Seite 1164–1174.
- [56] Chow, P. K. H.; Gandhi, M.; Tan, S.-B.; Khin, M. W.; Khasbazar, A.; Ong, J.; Choo, S. P.; Cheow, P. C.; (...); Soo, K. C.: 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, Jahrgang: 36 (19), Seite 1913–1921.
- [57] Venerito, M.; Pech, M.; Canbay, A.; Donghia, R.; Guerra, V.; Chatellier, G.; Pereira, H.; Gandhi, M.; (...); Leandro, G.: NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Meta-analysis of Selective Internal Radiation Therapy with 90Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma, *Journal of nuclear medicine official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2020, Jahrgang: 61 (12), Seite 1736–1742.
- [58] Chauhan, N.; Bukovcan, J.; Boucher, E.; Cosgrove, D.; Edeline, J.; Hamilton, B.; Kulik, L.; Master, F.; Salem, R.: Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial, *JMIR research protocols*, 2018, Jahrgang: 7 (8), Seite e11234.
- [59] van Hazel, G. A.; Heinemann, V.; Sharma, N. K.; Findlay, M. P. N.; Ricke, J.; Peeters, M.; Perez, D.; Robinson, B. A.; (...); Gibbs, P.: SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, Jahrgang: 34 (15), Seite 1723–1731.
- [60] Seidensticker, R.; Denecke, T.; Kraus, P.; Seidensticker, M.; Mohnike, K.; Fahlke, J.; Kettner, E.; Hildebrandt, B.; (...); Ricke, J.: Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2012, Jahrgang: 35 (5), Seite 1066–1073.
- [61] Ahmed, O.; Patel, M. V.; Masrani, A.; Chong, B.; Osman, M.; Tasse, J.; Soni, J.; Turba, U. C.; Arslan, B.: Assessing Intra-arterial Complications of Planning and Treatment Angiograms for Y-90 Radioembolization, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2017, Jahrgang: 40 (5), Seite 704–711.

- [62] National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Abruf 23.07.2023 09:54).
- [63] Sangro, B.; Martínez-Urbistondo, D.; Bester, L.; Bilbao, J. I.; Coldwell, D. M.; Flamen, P.; Kennedy, A.; Ricke, J.; Sharma, R. A.: Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review, *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2017, Jahrgang: 66 (3), Seite 969–982.
- [64] Carretero, C.; Munoz-Navas, M.; Betes, M.; Angos, R.; Subtil, J. C.; Fernandez-Urien, I.; La Riva, S. de; Sola, J.; (...); Sangro, B.: Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors, *The American journal of gastroenterology*, 2007, Jahrgang: 102 (6), Seite 1216–1220.
- [65] Sangro, B.; Gil-Alzugaray, B.; Rodriguez, J.; Sola, I.; Martinez-Cuesta, A.; Viudez, A.; Chopitea, A.; Iñarrairaegui, M.; (...); Bilbao, J. I.: Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors, *Cancer*, 2008, Jahrgang: 112 (7), Seite 1538–1546.
- [66] Gil-Alzugaray, B.; Chopitea, A.; Iñarrairaegui, M.; Bilbao, J. I.; Rodriguez-Fraile, M.; Rodriguez, J.; Benito, A.; Dominguez, I.; (...); Sangro, B.: Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease, *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2013, Jahrgang: 57 (3), Seite 1078–1087.
- [67] Atassi, B.; Bangash, A. K.; Lewandowski, R. J.; Ibrahim, S.; Kulik, L.; Mulcahy, M. F.; Murthy, R.; Ryu, R. K.; (...); Salem, R.: Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres, *Journal of vascular and interventional radiology JVIR*, 2008, Jahrgang: 19 (5), Seite 691–697.
- [68] Paprottka, P. M.; Paprottka, K. J.; Walter, A.; Haug, A. R.; Trumm, C. G.; Lehner, S.; Fendler, W. P.; Jakobs, T. F.; (...); Zech, C. J.: Safety of Radioembolization with (90)Yttrium Resin Microspheres Depending on Coiling or No-Coiling of Aberrant/High-Risk Vessels, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2015, Jahrgang: 38 (4), Seite 946–956.
- [69] Peterson, J. L.; Vallow, L. A.; Johnson, D. W.; Heckman, M. G.; Diehl, N. N.; Smith, A. A.; Tzou, K. S.; Paz-Fumagalli, R.; (...); Buskirk, S. J.: Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: An evaluation of 112 patients, *Brachytherapy*, 2013, Jahrgang: 12 (6), Seite 573–579.
- [70] Parakh, S.; Gananadha, S.; Allen, R.; Yip, D.: Cholecystitis after yttrium-90 resin microsphere radioembolization treatment: Clinical and pathologic findings, *Asian journal of surgery*, 2016, Jahrgang: 39 (3), Seite 144–148.
- [71] Sabet, A.; Ahmadzadehfar, H.; Muckle, M.; Haslerud, T.; Wilhelm, K.; Biersack, H.-J.; Ezziddin, S.: Significance of oral administration of sodium perchlorate in planning liver-directed radioembolization, *Journal of nuclear medicine official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2011, Jahrgang: 52 (7), Seite 1063–1067.
- [72] Altun, E.; Semelka, R. C.; Elias, J.; Braga, L.; Voultzinos, V.; Patel, J.; Balci, N. C.; Woosley, J. T.: Acute cholecystitis: MR findings and differentiation from chronic cholecystitis, *Radiology*, 2007, Jahrgang: 244 (1), Seite 174–183.
- [73] Li, J.; Wang, J.; Lei, L.; Yuan, G.; He, S.: The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-

- analysis of eight prospective studies, *European radiology*, 2019, Jahrgang: 29 (12), Seite 6519–6528.
- [74] Vreugdenburg, T. D.; Ma, N.; Duncan, J. K.; Riitano, D.; Cameron, A. L.; Maddern, G. J.: Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis, *International journal of colorectal disease*, 2016, Jahrgang: 31 (11), Seite 1739–1749.
- [75] Granata, V.; Fusco, R.; Di Lutio Castalguidone, E. de; Avallone, A.; Palaia, R.; Delrio, P.; Tatangelo, F.; Botti, G.; (...); Petrillo, A.: Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection, *BMC gastroenterology*, 2019, Jahrgang: 19 (1), Seite 129.
- [76] Shantakumar, S.; Landis, S.; Lawton, A.; Hunt, C. M.: Prevalence and incidence of liver enzyme elevations in a pooled oncology clinical trial cohort, *Regulatory toxicology and pharmacology RTP*, 2016, Jahrgang: 77, Seite 257–262.
- [77] Powerski, M.; Busse, A.; Seidensticker, M.; Fischbach, F.; Seidensticker, R.; Strach, K.; Dudeck, O.; Ricke, J.; Pech, M.: Prophylactic embolization of the cystic artery prior to radioembolization of liver malignancies--an evaluation of necessity, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2015, Jahrgang: 38 (3), Seite 678–684.
- [78] Yokoe, M.; Hata, J.; Takada, T.; Strasberg, S. M.; Asbun, H. J.; Wakabayashi, G.; Kozaka, K.; Endo, I.; (...); Yamamoto, M.: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos), *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2018, Jahrgang: 25 (1), Seite 41–54.
- [79] Yokoe, M.; Takada, T.; Hwang, T.-L.; Endo, I.; Akazawa, K.; Miura, F.; Mayumi, T.; Mori, R.; (...); Yamamoto, M.: Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis, *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2017, Jahrgang: 24 (6), Seite 338–345.
- [80] Okamoto, K.; Suzuki, K.; Takada, T.; Strasberg, S. M.; Asbun, H. J.; Endo, I.; Iwashita, Y.; Hibi, T.; (...); Yamamoto, M.: Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis, *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2018, Jahrgang: 25 (1), Seite 55–72.
- [81] Charlson, M. E.; Pompei, P.; Ales, K. L.; MacKenzie, C. R.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *Journal of chronic diseases*, 1987, Jahrgang: 40 (5), Seite 373–383.
- [82] Brooks, R.: EuroQol: the current state of play, *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 1996, Jahrgang: 37 (1), Seite 53–72.
- [83] Janssen, M. F.; Pickard, A. S.; Golicki, D.; Gudex, C.; Niewada, M.; Scalone, L.; Swinburn, P.; Busschbach, J.: Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study, *Quality of life research an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2013, Jahrgang: 22 (7), Seite 1717–1727.
- [84] Bester, L.; Feitelson, S.; Milner, B.; Chua, T. C.; Morris, D. L.: Impact of prior hepatectomy on the safety and efficacy of radioembolization with yttrium-90 microspheres for patients with unresectable liver tumors, *American journal of clinical oncology*, 2014, Jahrgang: 37 (5), Seite 454–460.

- [85] Piasecki, P.; Brzozowski, K.; Ziecina, P.; Wierzbicki, M.; Budzynska, A.; Mazurek, A.; Dziuk, M.; Maciak, M.; (...); Narloch, J.: Gallbladder Radiation Protection in SIRT-Quantitative Anatomical Study of Hepatic Vasculature, *Journal of clinical medicine*, 2019, Jahrgang: 8 (10).
- [86] Prince, J. F.; van den Hoven, A. F.; van den Bosch, M. A. A. J.; Elschot, M.; Jong, H. W. A. M. de; Lam, M. G. E. H.: Radiation-induced cholecystitis after hepatic radioembolization: do we need to take precautionary measures?, *Journal of vascular and interventional radiology JVIR*, 2014, Jahrgang: 25 (11), Seite 1717–1723.
- [87] Topcuoglu, O. M.; Alan Selcuk, N.; Sarikaya, B.; Toklu, T.: Safety of transarterial radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres without cystic artery occlusion, *La Radiologia medica*, 2019, Jahrgang: 124 (6), Seite 575–580.
- [88] Powerski, M. J.; Erxleben, C.; Scheurig-Münkler, C.; Geisel, D.; Hamm, B.; Gebauer, B.: Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization, *Acta radiologica (Stockholm, Sweden 1987)*, 2015, Jahrgang: 56 (2), Seite 159–165.
- [89] Jiao, L. R.; Szyszko, T.; Al-Nahhas, A.; Tait, P.; Canelo, R.; Stamp, G.; Wasan, H.; Lowdell, C.; (...); Habib, N. A.: Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours, *European journal of surgical oncology the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2007, Jahrgang: 33 (5), Seite 597–602.
- [90] Jakobs, T. F.; Hoffmann, R.-T.; Dehm, K.; Trumm, C.; Stemmler, H.-J.; Tatsch, K.; La Fougere, C.; Murthy, R.; (...); Reiser, M. F.: Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases, *Journal of vascular and interventional radiology JVIR*, 2008, Jahrgang: 19 (8), Seite 1187–1195.
- [91] Evans, D. S.; Evans, J. A.: Gangrene of gall bladder due to arterial embolism, *British medical journal*, 1968, Jahrgang: 1 (5583), Seite 33.
- [92] Abdalla, E. K.; Denys, A.; Chevalier, P.; Nemr, R. A.; Vauthey, J.-N.: Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery, *Surgery*, 2004, Jahrgang: 135 (4), Seite 404–410.
- [93] Leelaudomlipi, S.; Sugawara, Y.; Kaneko, J.; Matsui, Y.; Ohkubo, T.; Makuuchi, M.: Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors, *Liver transplantation official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2002, Jahrgang: 8 (7), Seite 612–614.
- [94] Wondergem, M.; Smits, M. L. J.; Elschot, M.; Jong, H. W. A. M. de; Verkooijen, H. M.; van den Bosch, M. A. A. J.; Nijssen, J. F. W.; Lam, M. G. E. H.: 99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization, *Journal of nuclear medicine official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2013, Jahrgang: 54 (8), Seite 1294–1301.
- [95] Ahmadzadehfar, H.; Duan, H.; Haug, A. R.; Walrand, S.; Hoffmann, M.: The role of SPECT/CT in radioembolization of liver tumours, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014, Jahrgang: 41 Suppl 1, Seite S115–124.
- [96] DGN-Geschäftsstelle: DGN-Handlungsempfehlung 031-048, https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-048l_S1_SIRT_maligner_Lebertumoren_2014-12.pdf (13.09.2021).
- [97] Kosiek, O.; Strach, K.; Pech, M.; Schulz, H.-U.; Lippert, H.; Meyer, F.: Situativ und bedingadaptiertes, minimalinvasives Management einer akuten radiogenen Cholezystitis

- nach 90Y-Radioembolisation intrahepatischer Metastasen, Zentralblatt für Chirurgie, 2013, Jahrgang: 138 (1), Seite 84–87.
- [98] Kuroda, C.; Iwasaki, M.; Tanaka, T.; Tokunaga, K.; Hori, S.; Yoshioka, H.; Nakamura, H.; Sakurai, M.; Okamura, J.: Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. Angiographic study, *Radiology*, 1983, Jahrgang: 149 (1), Seite 85–89.
- [99] Cianni, R.; Urigo, C.; Notarianni, E.; Saltarelli, A.; D'Agostini, A.; Iozzino, M.; Dornbusch, T.; Cortesi, E.: Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases, *La Radiologia medica*, 2010, Jahrgang: 115 (4), Seite 619–633.
- [100] Hickey, R.; Lewandowski, R. J.: Hepatic radioembolization complicated by radiation cholecystitis, *Seminars in interventional radiology*, 2011, Jahrgang: 28 (2), Seite 230–233.
- [101] Sag, A. A.; Savin, M. A.; Lal, N. R.; Mehta, R. R.: Yttrium-90 radioembolization of malignant tumors of the liver: gallbladder effects, *AJR. American journal of roentgenology*, 2014, Jahrgang: 202 (5), Seite 1130–1135.
- [102] Crowder, C. D.; Grabowski, C.; Inampudi, S.; Sielaff, T.; Sherman, C. A.; Batts, K. P.: Selective internal radiation therapy-induced extrahepatic injury: an emerging cause of iatrogenic organ damage, *The American journal of surgical pathology*, 2009, Jahrgang: 33 (7), Seite 963–975.
- [103] Thamboo, T. P.; Tan, K.-B.; Wang, S.-C.; Salto-Tellez, M.: Extra-hepatic embolisation of Y-90 microspheres from selective internal radiation therapy (SIRT) of the liver, *Pathology*, 2003, Jahrgang: 35 (4), Seite 351–353.
- [104] Pantaleon Vasquez, R.; Karamchandani, D. M.: Yttrium-90 Microsphere Selective Internal Radiation Therapy-Induced Cholecystitis, *International journal of surgical pathology*, 2020, Jahrgang: 28 (6), Seite 649–650.
- [105] Bilbao, J. I.; Martino, A. de; Luis, E. de; Díaz-Dorransoro, L.; Alonso-Burgos, A.; La Martínez de Cuesta, A.; Sangro, B.; García de Jalón, J. A.: Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings, *Cardiovascular and interventional radiology*, 2009, Jahrgang: 32 (4), Seite 727–736.
- [106] Miller, F. H.; Keppke, A. L.; Reddy, D.; Huang, J.; Jin, J.; Mulcahy, M. F.; Salem, R.: Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET, *AJR. American journal of roentgenology*, 2007, Jahrgang: 188 (3), Seite 776–783.
- [107] Schuster, K. M.; O'Connor, R.; Cripps, M.; Kuhlenschmidt, K.; Taveras, L.; Kaafarani, H. M.; El Hechi, M.; Puri, R.; Mull, J.; (...); Crandall, M.: Multicenter validation of the American Association for the Surgery of Trauma grading scale for acute cholecystitis, *The journal of trauma and acute care surgery*, 2021, Jahrgang: 90 (1), Seite 87–96.
- [108] Madni, T. D.; Nakonezny, P. A.; Imran, J. B.; Taveras, L.; Cunningham, H. B.; Vela, R.; Clark, A. T.; Minshall, C. T.; (...); Cripps, M. W.: A comparison of cholecystitis grading scales, *The journal of trauma and acute care surgery*, 2019, Jahrgang: 86 (3), Seite 471–478.
- [109] Garin, E.; Rolland, Y.; Boucher, E.; Ardisson, V.; Laffont, S.; Boudjema, K.; Bourguet, P.; Raoul, J.-L.: First experience of hepatic radioembolization using microspheres

labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2010, Jahrgang: 37 (3), Seite 453–461.

- [110] Smits, M. L. J.; Dassen, M. G.; Prince, J. F.; Braat, A. J. A. T.; Beijst, C.; Bruijnen, R. C. G.; Jong, H. W. A. M. de; Lam, M. G. E. H.: The superior predictive value of ¹⁶⁶Ho-scout compared with ^{99m}Tc-macroaggregated albumin prior to ¹⁶⁶Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2020, Jahrgang: 47 (4), Seite 798–806.

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

**Cholezystitis nach Y-90-Radioembolisation primärer und sekundärer Lebermalignome:
Prospektive Evaluation protektiver Maßnahmen anhand prätherapeutischer
Tc-99m-MAA-SPECT/CT**

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg

mit Unterstützung durch 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.

Bern, den 03.08.2023

Carola Bregenzer

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.