

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

Subgruppenauswirkung auf die lokale Kontrolle im mittleren und fortgeschrittenen Stadium  
beim Hepatozellulären Karzinom nach interstitieller Hochdosis-Brachytherapie

## Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Max Laurent Othmer

geboren in Celle

Magdeburg, den 10.06.2024

**Als Dissertation genehmigt von der  
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg**

Vorsitzender des Promotionsorgans:

Gutachter:

Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

# Dokumentationsblatt

## *Bibliographische Beschreibung*

Othmer, Max Laurent: Subgruppenauswirkung auf die lokale Kontrolle im mittleren und fortgeschrittenen Stadium beim Hepatozellulären Karzinom nach interstitieller Hochdosis-Brachytherapie. 2024. 63 Bl., 8 Abb., 5 Tab.

### *Kurzreferat:*

#### **Einführung:**

Die Wirksamkeit der bildgeführten interstitiellen Hochdosis-Brachytherapie (iBT) zur lokalen Ablation intermediärer und fortgeschrittener Hepatozellulärer Karzinome (HCC; BCLC B und C) ist hinreichend belegt. Ziel dieser Studie war es, das dort bestehende heterogene Patientenkollektiv nach Subgruppen und Merkmalen zu analysieren, die mit überlegenen lokalen Tumorkontrollraten (LTC) verbunden sind.

#### **Material und Methoden:**

Retrospektiv erfolgte die Analyse von 107 Patienten mit 286 HCC-Läsionen. Klinische und bildbasierte Verlaufskontrollen wurden alle drei Monate nach der Behandlung durchgeführt. Untersuchte klinische Faktoren waren: Leberzirrhose, Ätiologie, radiologisches Erscheinungsbild, Läsionsgröße, Vorbehandlungsstatus, applizierte Dosis, Vorhandensein einer portalen Hypertension und Höhe des Alpha-Fetoprotein-Spiegels (AFP-Spiegel).

#### **Ergebnisse:**

Die LTC-Rate betrug 88,8 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten (Spannweite 3–81 Monate) entsprechend einer kumulativen Lokalrezidivrate (CLR) von 11,2 %. Die mediane umschließende Dosis (D100) betrug 16,1 Gy (Spannweite 7,1–30,3 Gy; Referenzdosis 15 Gy). Die Subgruppenanalyse zeigte signifikant weniger Lokalrezidive für HCCs, die auf der Basis einer alkoholischen Lebererkrankung (ALD) entstanden waren, als für HCCs, deren ätiologischer Ursprung in einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung, virusbedingte Leberzirrhose oder anderen Ursachen (zum Beispiel Hämochromatose) lag. Darüber hinaus war die LTC-Rate nach vorangegangener OP niedriger ( $p = 0,046$ ). Für die angewendete D100 wurde in und zwischen den Gruppen keine signifikante Varianz beobachtet. Für alle anderen getesteten klinischen Faktoren fand sich keine statistische Signifikanz in Bezug zur LTC.

#### **Zusammenfassung:**

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich größtenteils mit denen vorangegangener Studien und die iBT erzielt hohe LTC in allen Subgruppen. Vor dem Hintergrund möglicherweise variierender Radiosensitivitäten sollten zukünftige Studien den potenziellen Einfluss zugrunde liegender Ätiologien auf ein Lokalrezidiv untersuchen.

### *Schlüsselwörter:*

Hepatozelluläres Karzinom; Interventionelle Onkologie; Lokale Ablation; Interventionelle Radiologie; Interstitielle Brachytherapie; Strahlenempfindlichkeit

# Inhaltsverzeichnis

DOKUMENTATIONSBLATT .....	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	6
1 EINFÜHRUNG .....	8
1.1 Hinführung zum Thema .....	8
1.2 Grundlagen des Hepatozellulären Karzinoms .....	12
1.2.1 Epidemiologie .....	12
1.2.2 Ätiologie .....	12
1.2.3 Klassifikationen und Scores.....	13
1.2.3.1 TNM .....	13
1.2.3.2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) .....	13
1.2.3.3 Child-Pugh-Score .....	14
1.2.3.4 Performance Status/Karnofsky-Index.....	16
1.3 Therapie .....	16
1.3.1 Prävention und Frühdiagnose .....	17
1.3.2 Chirurgische Therapien.....	18
1.3.2.1 Resektion .....	18
1.3.2.2 Lebertransplantation .....	18
1.3.3 Lokalablativ Therapien .....	19
1.3.3.1 Radiofrequenzablation .....	19
1.3.3.2 Mikrowellenablation.....	20
1.3.3.3 Bildgeführte Hochdosis-Brachytherapie .....	20
1.3.4 Lokoregionäre Therapien.....	22
1.3.4.1 Transarterielle Chemoembolisation.....	22
1.3.4.2 Selektive interne Radiotherapie .....	23
1.3.5 Systemische Therapieverfahren .....	24
1.3.6 Best Supportive Care .....	25
1.4 Prognosefaktoren .....	26
1.5 Zielsetzung und Fragestellung.....	26
2 MATERIAL UND METHODEN .....	28
2.1 Patientenkollektiv .....	28
2.2 Klinische Charakteristika und Untersuchungsvariablen .....	29
2.3 Intervention und Bestrahlungsplanung.....	30

2.4 Follow-up .....	33
2.5 Statistische Auswertung .....	33
3 ERGEBNISSE .....	35
3.1 Patienten und Behandlungsmerkmale .....	35
3.2 Läsionsbasierte Subgruppenanalyse .....	37
4 DISKUSSION.....	42
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	47
LITERATURVERZEICHNIS.....	48
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	57
TABELLENVERZEICHNIS.....	58
DANKSAGUNG.....	59
EHRENERKLÄRUNG .....	60
ERKLÄRUNG ZUR STRAFRECHTLICHEN VERURTEILUNG .....	61
DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGS (CURRICULUM VITAE) .....	62
VERÖFFENTLICHUNGEN .....	63

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AHT	Arterieller Hypertonus
ALD	Alkoholische Lebererkrankung
BCLC	Barcelona Cell Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
CLR	Kumulative Lokalrezidivrate
CT	Computertomografie
CTACE	Konventionelle TACE
CTV	Clinical Target Volume
DEB-TACE	Drug-Eluting Bead TACE
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FDA	Food and Drug Administration
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetsäure (Primovist <sup>®</sup> , Bayer Schering, Berlin)
GTV	Makroskopisches Tumolvolumen
Gy	Gray
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IBT	Bildgeführte interstitielle Hochdosis-Brachytherapie
IORT	Intraoperative Radiojodtherapie
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Nicht alkoholische Fettlebererkrankung
Non-ALD-HCC	Nicht alkoholisches HCC, das heißt alle anderen zugrunde liegenden Ätiologien des HCC
OAR	Organ at risk
ORR	Overall response rate
OS	Gesamtüberleben

PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PFS	Progressionsfreies Überleben
PTV	Planungs-Zielvolumen
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Receiver Operation Characteristic
SBRT	Stereotaktische Körperbestrahlung
SD	Standardabweichung
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
STIKO	Ständige Impfkommission
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor/Nodus/Metastase (Klassifikation)
VOD	Veno-occlusive disease

# 1 Einführung

## 1.1 Hinführung zum Thema

Die dritthäufigste Krebserkrankung mit Todesfolge war im Jahr 2020 das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), das weltweit 830 000 Todesfälle verursachte. Es steht an der sechsten Stelle der global diagnostizierten Krebserkrankungen (1, 2). Zunehmende Inzidenz und Mortalität korrelieren mit dem voranschreitenden demografischen Wandel, dem Bevölkerungswachstum und ätiologischen Veränderungen (z. B. regionale Infektionsrate mit dem Hepatitis-B- und -C-Virus [HBV, HCV] sowie weltweite Zunahme nicht alkoholischer Fettlebererkrankung [NAFLD]) (2). Hepatitis C tritt infolge zunehmend besserer Therapiemöglichkeiten vermehrt in den Hintergrund. Gleichmaßen kommt es beim HBV zu einer Abnahme der Krankheitsinzidenz und Komplikationen durch weltweit zunehmende Impfquoten (3). Im Gegensatz dazu steigt insbesondere in den Industrieländern das Auftreten von Adipositas und Diabetes. Dadurch kommt es zu vermehrten NAFLD (2). Für das Hepatozelluläre Karzinom wurden bereits Evidenzen für den klinischen Umgang durch medizinische Studien nachgewiesen und Empfehlungen in internationalen Leitlinien, z. B. diejenigen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und der Europäischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL), festgehalten. Diese internationalen Leitlinien dienen einer aktuellen und einheitlichen Therapieempfehlung entsprechend den Krankheitsstadien (1, 4). Das Klassifikationssystem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) listet abhängig vom Erkrankungsstadium die empfohlenen Behandlungsstrategien auf (4). Dieses System teilt die Erkrankung in fünf Stadien von 0 bis D ein und berücksichtigt den Allgemeinzustand, die Leberfunktion und das Tumorstadium. Die chirurgische Herangehensweise (Resektion des Tumor) führt zu Fünf-Jahres-Überlebensraten von 60 bis 80 % für Hepatozelluläre Karzinome, die die Selektionskriterien (Größe und Anzahl der Tumore, Gefäßinfiltration, Leberfunktion, physischer Allgemeinzustand) erfüllen, und stellt eine zentrale Therapieoption für Patienten mit frühen Tumorstadien dar (4). Allerdings gelten die meisten Patienten als primär nicht operabel oder nicht transplantationsgeeignet. Erwogen werden kann diese initiale chirurgische Therapie nach Abwägung vorher genannter Faktoren nur bei 10 bis 20 % der Patienten. Kontraindikationen für eine Operation kommen durch die Bewertung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustands und der Leberfunktion bzw. der funktionellen Reserve (z. B. Ausmaß der Zirrhose, Child-Pugh-Score, BCLC-Stadium) sowie der Lokalisation und des Ausmaßes der notwendigen Resektion zustande. Die Möglichkeit einer Transplantation wird sowohl durch die Milan-Kriterien (Tumorherd < 5 cm; maximal drei

Herde < 3 cm; keine extrahepatischen Läsionen und keine vaskuläre Invasion des Tumors) und auch durch die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen eingeschränkt (5). Ferner gelten die Milan-Kriterien nur für HCCs, bei denen eine Leberzirrhose vorliegt (1).

Die große Anzahl inoperabler Tumore verdeutlicht den Bedarf und fördert das Interesse an minimalinvasiven Therapien. Ebenso wie beim chirurgischen Vorgehen ist eine Selektion der Patienten Voraussetzung für den Therapieerfolg. Während der letzten 15 Jahre kam es zu Ergänzungen der etablierten onkologischen Therapien (Strahlentherapie, Systemtherapie und Chirurgie). Diese bestehen aus lokalablativen Therapien wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA), die zunehmend in weltweit gültigen Leitlinien für verschiedene Tumorentitäten Einzug erhalten haben (1, 4, 6). Für HCCs im (sehr) frühen Stadium (BCLC 0-A) hat die RFA einen zur Operation gleichwertigen Standard erreicht – mit geringerer Invasivität und Morbidität im Vergleich zur Chirurgie (1). Im intermediären Stadium (BCLC B) stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Überlebenszeiten von 25 bis 30 Monaten den Goldstandard dar (1, 7). Im intermediären Stadium (BCLC B) besteht eine erhebliche Heterogenität unter den Patienten, was zu signifikanten Unterschieden im Therapieerfolg führt. Daher wird die Empfehlung ausgesprochen, zusätzliche Unterteilungen in Subgruppen vorzunehmen. Durch diese weiteren Untergruppen erhofft man sich eine verbesserte Auswahl der Patienten, um eine stärker individualisierte Therapieentscheidung treffen zu können, was letztendlich die Gesamtüberlebensrate verbessern könnte (7). Entsprechend werden in der ESMO-Leitlinie neben der TACE die Transplantation, Resektion, systemische Therapie und selektiv interne Radiotherapie (SIRT) als alternative Therapieoptionen aufgeführt (1). Jedes ablative Verfahren hat je eigene Anwendungslimitationen, die bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden müssen. Limitationen für thermische lokalablativen Therapien wie die RFA und MWA sind die unmittelbare Nähe zu hitzevulnerablen Strukturen (z. B. Gallengangstrukturen, Herz), der „Heat-Sink-Effekt“ (verursacht durch nahegelegene große Gefäße) bzw. damit verbunden eine Tumorgröße von mehr als 4 cm (8–11). Für nicht thermische lokalablativen Therapien wie die interstitielle Hochdosis-Brachytherapie (iBT) sind radiogene Komplikationen bei strahlensensiblen Organen wie z. B. dem Magen oder dem Rückenmark zu berücksichtigen (12, 13). Die konventionelle perkutane Strahlentherapie hat sich bei der alleinigen Behandlung des HCC nicht durchgesetzt (14). Ausschlusskriterien für lokoregionäre Verfahren, wie die SIRT oder TACE, sind Patienten mit dekompensierter Leberfunktion, fortgeschrittener Leber- oder Nierenfunktionsstörung, makroskopischer vaskulärer Infiltration oder z. T. extrahepatischer Metastasierung (4). Systemische Zytostatika finden Anwendung bei fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumorstadien (BCLC C) und haben sich als ineffizient in Hinsicht auf ihre

Toxizität gezeigt (15–17). Seit Kurzem haben sich zielgerichtete Therapien immer mehr in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC etabliert. Hervorzuheben ist vor allem die Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab, die bei dem vorliegenden Patientenkollektiv allerdings nicht angewendet wurde, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung diese Therapie noch vor der Zulassung stand (18).

Eine Toolbox bietet den Vorteil, eine optimale und situationsangepasste Therapiestrategie der ablativen Verfahren auszuwählen. Eine solche wurde initial für das kolorektale Karzinom erstellt und wird für das HCC zur unterstützenden Therapieauswahl angewendet. Dabei werden insbesondere Tumorlokalisation und -größe, Therapieziel (kurativ, palliativ, lokale Kontrolle), Invasivität des Verfahren, Frailty und Lebenserwartung des Patienten berücksichtigt (19). Eine Übersicht dieser Toolbox findet sich in Abbildung 1.

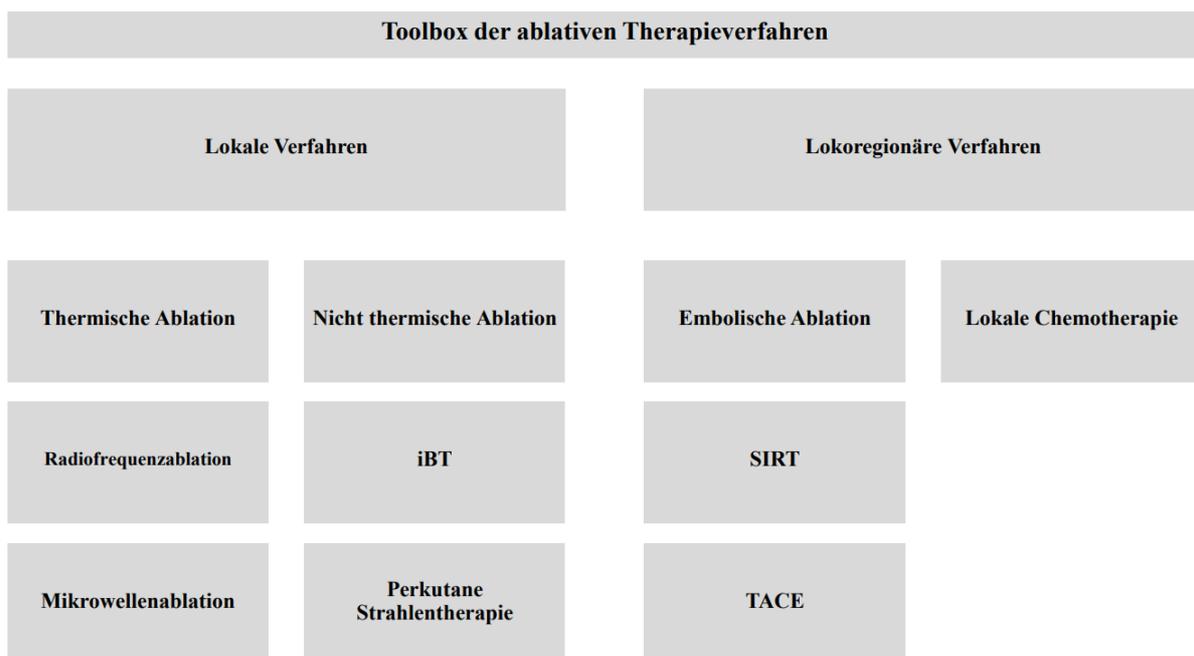


Abbildung 1: Toolbox der ablativen Therapieverfahren modifiziert nach (19)

*iBT*: bildgeführte interstitielle Hochdosis-Brachytherapie; *SIRT*: Selektive interne Radiotherapie; *TACE*: Transarterielle Chemoembolisation

Bei intermediären HCCs (BCLC B) unter Einbeziehung bestimmter Faktoren, wie z. B. Größe der Tumore, verzeichnete die partielle Hepatektomie größere Überlebensvorteile im Vergleich zur TACE (20, 21). Ein besonderes Augenmerk sollte auf eine patientenspezifische Therapieentscheidung gelegt werden, ergab eine Studie von Filmann et al. im Zeitraum von 2010 bis

2015 in deutschen Krankenhäusern doch eine Gesamtsterblichkeitsrate von bis zu 9,3 % nach Leber-Resektion bei HCC-Patienten (22).

Ein weiteres häufig unter anderem in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin in Magdeburg angewendete lokale Therapieverfahren, stellt die iBT dar. In diesem Verfahren wird bildgestützt eine Strahlungsquelle über einen zuvor perkutan platzierten Katheter direkt in die Zielläsion positioniert und der Tumor gezielt unter optimaler Schonung des umliegenden Gewebes bestrahlt (23). Dieses Verfahren wurde bereits in der ESMO-Leitlinie für Patienten der BCLC-Stadien 0 und A als Therapiealternative zur thermischen Ablation von Tumoren angegeben (1). Vorteile der iBT gegenüber thermischen Verfahren sind nicht vorhandene Größenlimitation und keine Einschränkung in der Anwendung bei sich in der Nähe befindenden Gefäßen („Heat-Sink-Effekt“) (11, 24). Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass die iBT beim intermediären und fortgeschrittenen HCC ein effektives Verfahren bietet, dass bei HCCs von bis zu 12 cm Durchmesser eine lokale Tumorkontrollrate von mehr als 90 % nach zwölf Monaten erreicht (24–27). Ferner zeigte eine Phase-II-Studie, dass die iBT der konventionellen TACE (cTACE) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie im Hinblick auf die Zeitspanne, bis ein nicht mehr therapierbarer Progress erreicht wird, überlegen ist (28). Favorisierte Therapien, wie die RFA und die TACE werden somit durch die iBT ergänzt, was somit die Behandlung von HCC-Läsionen unabhängig von Größe und Lokalisation ermöglicht. In der Literatur zur iBT finden sich Lokalrezidivraten < 10 % innerhalb von zwölf Monaten bei Tumoren einer Größe von bis zu 12 cm Durchmesser (24, 26, 29). Es werden verschiedene Ursachen für die Lokalrezidive diskutiert. Als Hauptursachen gelten die Tumorgöße und die mikro-/makroskopische Pfortaderinvasion, die zur Ausbildung intrahepatischer (Mikro-)Satellitenläsionen über das Pfortadersystem führt (30). Ein frühes Rezidiv (innerhalb von zwei Jahren) geht gemäß der Diskussion in der Literatur eher auf intrahepatische Mikrosatelliten oder eine mikrovaskuläre Pfortaderinvasion zurück. Spätere Rezidive (nach mehr als zwei Jahren) werden eher auf das De-novo-Entstehen von Tumoren zurückgeführt (31).

Des Weiteren handelt es sich bei Patienten mit einem intermediären HCC um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv (Ätiologie, Tumorgöße, Vorbehandlung, radiologisch-bildgebende Merkmale etc.) mit unterschiedlichen Subgruppen, die gemäß der Studienlage unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es daher, zum einen die Effektivität der iBT in der Therapie intermediärer und fortgeschrittener HCCs zu zeigen und anhand klinischer Charakteristika mögliche Subgruppen zu identifizieren, die mit einer überlegenen LTC-Rate vergesellschaftet

sind. Zum anderen wurden z. B. das Gesamtüberleben (OVS) und das progressionsfreie Überleben untersucht.

## **1.2 Grundlagen des Hepatozellulären Karzinoms**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Global und regional steigt die Inzidenz von Tumorleiden. Weltweit erkrankten 2020 annäherungsweise 19,3 Millionen Menschen an einem Tumorleiden. Ungefähr zehn Millionen Menschen starben im Jahr 2020 an Krebs. Verschiedenste Gründe tragen zu einer über die Jahre weiter steigenden globalen Krebslast bei, wie die zunehmende Weltbevölkerung, die Alterung der Gesellschaft und immer mehr Risikofaktoren infolge der Globalisierung (2, 32). Einen beträchtlichen Anteil an der Sterblichkeit nimmt das HCC ein. Nach aktuellen GLOBOCAN-Daten erkrankten 2020 weltweit 906 000 Menschen neu an einem primären Lebertumor und 830 000 sind daran verstorben. Zu primären Lebertumoren zählen das HCC und das cholangiozelluläre Karzinom. Der Anteil des HCC liegt bei annäherungsweise 85 % (2).

### **1.2.2 Ätiologie**

Die Ursache eines HCC ist in den meisten Fällen bekannt und es liegt häufig eine Leberzirrhose als Folge einer chronisch entzündlichen Lebererkrankung zugrunde. Die Leberzirrhose, unabhängig von ihrer Ätiologie, stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar. Sobald eine Leberzirrhose vorliegt, beträgt das jährliche Risiko 1–8 %, ein HCC zu entwickeln (33). Hauptrisikofaktoren sind chronischer Alkoholabusus sowie diabetes- oder adipositasbedingte NAFLD, die in den letzten Jahren vor allem in Industrienationen immer mehr an Bedeutung gewonnen haben. Weitere Hauptrisikofaktoren sind die Virushepatitiden HBV oder HCV. Die primären Risikofaktoren variieren regional: So stellt der Alkoholabusus in Zentral- und Osteuropa den häufigsten Grund für die Entwicklung eines HCC dar. HBV in Afrika und Japan und HCV in Nordamerika sind die dortigen wichtigsten Risikofaktoren (34). Nikotinabusus als Risikofaktor war lange Zeit umstritten. Neueste Studien zeigen jedoch einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten eines HCC bei Frauen (35). Eine Kumulation von Risikofaktoren, besonders von Alkohol, Nikotin und Fettleibigkeit, die zu einer erhöhten HCC-Inzidenz führen, wurden festgestellt (36). Die Ursachen für das Auftreten eines HCC können jedoch sehr vielfältig sein und eine Leberzirrhose ist keine zwingende Voraussetzung für das Entstehen. Hereditäre Erkrankungen wie Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Porphyrinurie cutanea tarda, Autoimmunhepatitiden oder cholestatische

Lebererkrankungen sind seltenere, aber zu berücksichtigende Faktoren, ebenso wie Toxine, wie bspw. Aflatoxin oder Vinylchlorid (4).

### **1.2.3 Klassifikationen und Scores**

#### **1.2.3.1 TNM**

Global gesehen stellt die Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (TNM-Klassifikation) eine gebräuchliche Klassifikation in der Beschreibung des Erkrankungsstadiums dar. Die Einteilung wird vorgenommen auf Grundlage einer pathologischen Begutachtung, des sogenannten pTNM, bei dem eine Materialprobe des Tumors untersucht wird. Eine weitere Möglichkeit bietet die cTNM, in der klinische und radiologische Merkmale (unscharfe Begrenzung, infiltrierendes Wachstum etc.) angewendet werden. Mithilfe dieser beiden Klassifikationen kann eine deskriptive Einteilung des Tumors erfolgen und dann bei der Therapieplanung und -prognose einbezogen werden. Die große Heterogenität der Patienten lässt sich mit diesem Klassifikationssystem jedoch nur eingeschränkt darstellen, da weitere Faktoren, wie z. B. der Allgemeinzustand und die Leberfunktion, die maßgeblich für die Therapie und die Prognose sind, nicht einfließen. Dadurch ist die therapieabhängige Prognose anhand der TNM-Klassifikation nur schwierig einschätzbar. Das TNM-System reicht somit allein nicht aus, um das HCC zufriedenstellend zu klassifizieren (4). Neben den deskriptiven Eigenschaften sollte daher ein Staging-System das Tumorstadium, die Leberfunktion, den körperlichen Leistungszustand sowie Therapieeffekte mit Auswirkung auf die Lebenserwartung berücksichtigen (6).

#### **1.2.3.2 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)**

Das BCLC-Klassifikationssystem ist zurzeit der maßgebliche Parameter für die Therapieentscheidung und für prognostische Aussagen bei Patienten mit einem HCC. Das Klassifikationssystem wurde mehrfach auf die Eignung für diesen Zweck validiert (4, 37). Die Einteilung setzt sich zusammen aus dem Child-Pugh-Score (siehe 1.2.3.3), dem ECOG-Performance-Status sowie dem Tumorstadium (siehe Abbildung 2). Da der Child-Pugh-Score einbezogen wird, gilt der BCLC-Score vorrangig für Patienten mit einer Leberzirrhose. Dies gilt auch für die sich daraus ableitende Therapieempfehlung und Prognose (38). Die Patienten werden in eines der fünf Stadien eingeteilt (0, A, B, C, D). Dabei steht 0 für ein sehr frühes Stadium und D für das Endstadium (39).

### 1.2.3.3 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wurde ursprünglich entwickelt, um Aussagen über das Überleben von Patienten mit zirrhotischer Leber zu treffen. Es wurde festgestellt, dass dieser Score auch für das Überleben von HCC-Patienten mit Leberzirrhose angewendet werden kann (40). Der Score setzt sich aus den drei Laborparametern Albumin, Bilirubin, Quick oder INR und aus den zwei klinischen Parametern Aszites (sonografisch bestimmt) und hepatischer Enzephalopathie-Grad zusammen (siehe Tabelle 1). Die Laborparameter geben Auskunft über die Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber. Beispielsweise führt eine verminderte Herstellung von Gerinnungsfaktoren (Quick, INR) zu einer erhöhten Blutungsneigung oder eine verringerte Albuminkonzentration zu einem Aszites. Akkumulierende Stoffwechselprodukte (z. B. Ammoniak) können zu einer hepatischen Enzephalopathie führen. Der Child-Pugh-Score findet aus oben genannten Gründen Berücksichtigung im BCLC-System. Die Ein-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Leberzirrhose beträgt im CHILD Stadium A 95 %, im Stadium B 80 % und im Stadium C 45 % (41).

*Tabelle 1: Child-Pugh-Einteilung, Daten aus (42)*

<b>Befund</b>	<b>1 Punkte</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Albumin im Serum in g/dL	3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum in mg/dL	< 2	2–3	3
Quick (%)	70	70–40	< 40
INR	< 1,7	1,7–2,8	2,8
Aszites (sonografisch)	Nicht oder nur gering	Mild bis mäßig	Massiv
Hepatische Enzephalopathie (Grad)	0	I–II	II

*Bewertung:*

*Child A: 5–6 Punkte    Gute Leberfunktion*

*Child B: 7–9 Punkte    Mäßige Leberfunktion*

*Child C: 10–15 Punkte    Geringe Leberfunktion*

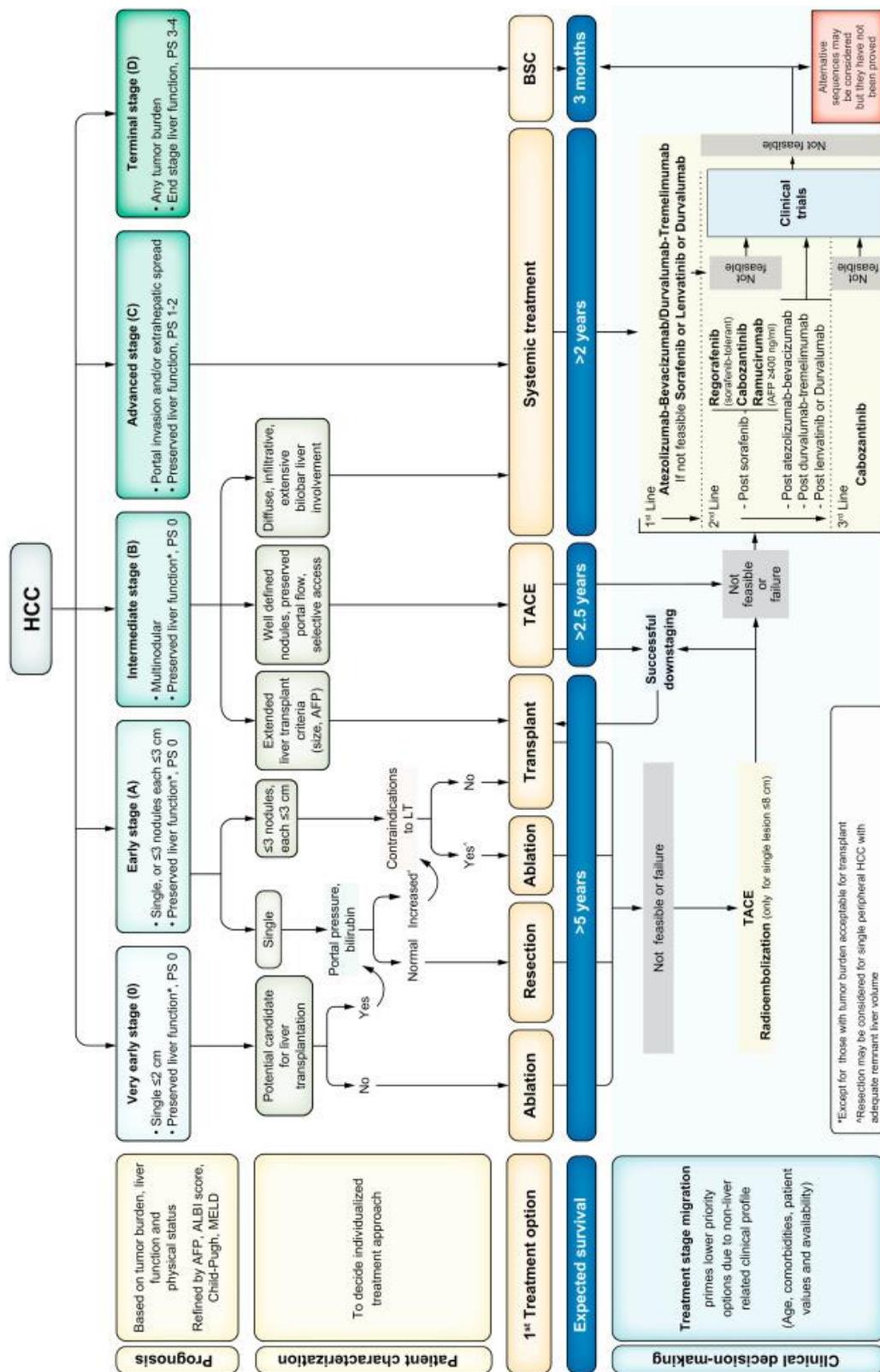


Abbildung 2: BCLC-Staging und Behandlungsstrategie im Jahr 2022, aus (39), Seite 683

AFP: Alpha-fetoprotein; ALBI: Albumin-bilirubin; BCLC: Barcelona Cell Liver Cancer; BSC: Best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; LT: Liver transplantation; MELD: Model of end-stage liver disease; TACE: Transarterial chemoembolisation

### 1.2.3.4 Performance Status/Karnofsky-Index

Um den physischen Gesundheitsstatus eines Krebspatienten objektiv darzustellen, wurde 1950 erstmals der Karnofsky-Index veröffentlicht (43). Bei diesem Score werden die Fähigkeiten des Patienten sowie Abhängigkeiten und Aktivitäten im täglichen Leben berücksichtigt. Es wird jedem Patienten ein Wert von 0 bis 100 auf einer linearen Skala zugeordnet (siehe Tabelle 2). In den 1980er-Jahren wurde zusätzlich der Performance Status von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) eingeführt, der nur sechs Punkte enthält, aber die gleichen Alltagsaktivitäten zur Beurteilung berücksichtigt. Beide Scores werden aktuell für Therapieplanung, -prognose, -beurteilung und -erfolge oder bei Vorliegen einer Tumorerkrankung annähernd synonym verwendet. Dabei minimiert der ECOG Performance Status die Differenzen zwischen den Beobachtern und fließt direkt in die Beurteilung des BCLC-Stadiums ein (44, 45).

Tabelle 2: ECOG Performance Status und Karnofsky-Index, modifiziert nach (43)

ECOG Performance Status	Karnofsky-Index	
0	90–100	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor Erkrankung
1	70–80	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
2	50–60	Gehfähig, Selbstversorgung möglich; nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	30–40	Nur begrenzt Selbstversorgung möglich; ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	10–20	Völlig pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	0	Tod

## 1.3 Therapie

Die Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL), die eine europäische Leitlinie für Patienten mit HCC erstellt, orientiert sich bei der Therapieentscheidung nach der BCLC-Klassifikation (4). Eine Voreinteilung erfolgt in einen kurativen Ansatz, der bei den Stadien 0 und A durch eine chirurgische Resektion oder orthotope Transplantation erfolgen kann. Es gibt lokoregionäre Verfahren (wie TACE oder SIRT) und die lokalablativen Verfahren (wie iBT oder Radiofrequenzablation [RFA]), die je nach Stadium des Tumors als potenziell kurativ oder palliativ angesehen werden (1, 46). Bei den fortgeschrittenen Stadien fasst ein palliativer Therapieansatz. Im Stadium BCLC-B erfolgt als Goldstandard eine Transarterielle Chemoembolisation. Das Stadium BCLC-B weist ein heterogenes Patientenkollektiv auf (Ätiologie, Vorbehandlung, Tumorlast etc.). Diesem Umstand geschuldet stellt der Therapiestandard nicht die optimale Therapie für jeden Patienten dieses Stadiums dar (47). Als alternative

Behandlungsoptionen können Lebertransplantation oder Leberresektion erwogen werden. Entsprechende erweiterte Einschlusskriterien durch Downstaging-Verfahren können dies ermöglichen (47). Systemische Therapien sind ebenfalls in Betracht zu ziehen, stellen in diesem Stadium allerdings die Ausnahme dar (6). Um eine strukturierte und evidenzbasierte Therapieentscheidung mit optimiertem Outcome zu ermöglichen, erstellte Bolondi et al. 2012 für das intermediäre HCC ein Klassifizierungssystem anhand von Untergruppen (47).

Ab Stadium BCLC-C wird eine systemische Therapie empfohlen (4). Systemische Therapien gewinnen immer mehr an Bedeutung, da genetische und molekularpathologische Prozesse besser verstanden und erforscht werden können (48). Aktuell erfolgt die First-line-Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab (39). Darunter konnten Gesamtüberlebenszeiten von 67,2 % nach zwölf Monaten erreicht werden (18).

Patienten im Stadium BCLC-D, dem Endstadium der BCLC-Klassifikation, sollen eine „Best supportive Care“ (BSC) erhalten (siehe Abbildung 2). Dies umfasst eine Verbesserung der Lebensqualität sowie Behandlung physischer und psychischer Beschwerden.

### **1.3.1 Prävention und Frühdiagnose**

Für eine möglichst frühe Diagnose sind für Patienten mit Leberzirrhose, chronischem HBV oder NAFLD Früherkennungsuntersuchungen zu empfehlen, wie eine Sonografie der Leber oder eine AFP-Bestimmung. Nach der aktuellen Leitlinie sind sie jedoch nicht obligat (6). Als Primärprävention sollte eine HBV-Impfung bei allen Neugeborenen und in Hochrisikogruppen gemäß den Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) erfolgen, um das HCC-Risiko präventiv zu senken. Empfohlen werden weiterhin ein geringer Alkoholkonsum bzw. die Vermeidung von chronischem Alkoholabusus sowie eine gesunde Ernährung, um präventiv einer Ausbildung des metabolischen Syndroms und insbesondere Adipositas vorzubeugen. Da die Gruppe der NAFLD durch Ernährungsgewohnheiten und gesellschaftlichen Wandel immer mehr an Bedeutung gewinnen wird, gibt es Bemühungen, prädiktive Marker zu identifizieren und eine Früherkennung der NAFLD zu etablieren (6). Die Genvarianten (PNPLA3, TM6SF2 und HSD17B13) weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein HCC bei bestehender NAFLD zu entwickeln (49). Chronische Lebererkrankungen sollen zudem kausal behandelt werden, um die Entstehung einer Leberzirrhose zu vermeiden (4). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Therapie bei Diabetes mellitus Typ II mit zusätzlich bestehender chronischer Lebererkrankung, falls aus diabetologischer Sicht sinnvoll, mit Metformin erfolgen sollte, da eine Reduktion der HCC-Inzidenz festgestellt werden konnte (50).

## 1.3.2 Chirurgische Therapien

### 1.3.2.1 Resektion

Bei einer therapeutischen Resektion gelten je nach Vorliegen einer Leberzirrhose unterschiedliche Kriterien. Bei HCC-Patienten im BCLC-Stadium 0/A kommt eine Resektion in Betracht, wenn entweder ein einzelner Knoten  $< 2$  cm und eine gute Leberfunktion bei dem Patienten oder ein einzelner Tumor jeglicher Größe oder drei Knoten  $\leq 3$  cm bei gleichzeitig guter Leberfunktion vorliegen (1, 4). In Leberkrebszentren werden zurzeit noch erweiterte Kriterien für eine Leberresektion in Zirrhose herangezogen. Zu diesen gehören Leberfunktion, Pfortaderhochdruck  $> 10$  mmHG und Ausmaß der Hepatektomie sowie chirurgische Invasivität (4). Bei Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose ist die Therapie der Wahl eine Resektion, wenn technisch möglich und die Komorbiditäten dies zulassen. Nach Resektion ist die funktionelle Reserve der Leber bei nicht vorhandener Leberzirrhose größer als bei vorhandener Leberzirrhose (51). Bei nicht zirrhotischen HCCs (z. B. im Rahmen einer NAFLD) treten in 13 bis 20 % der Fälle vermehrte Komplikationen nach Resektion auf. Bei vorliegendem Vollbild eines metabolischen Syndroms ist mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu rechnen (4).

Bei eingeschränkter funktioneller Reserve oder nicht möglicher R0-Resektion besteht die Möglichkeit einer neoadjuvanten TACE, um eine Resektabilität zu ermöglichen (6).

In der Literatur wird berichtet, dass Drei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem singulären HCC-Knoten in einer zirrhotischen Leber bei 74 % bzw. 65 % liegen (52). Dieser Wert ist sehr hoch, bedingt durch die strenge Vorselektion anhand der Leberfunktion, Läsionenanzahl, des diffusen Tumorwachstums, Tumorgröße und Begleiterkrankungen entsprechend dem sehr frühen Stadium im BCLC-Klassifikationssystem (53, 54). Die multiplen Selektionskriterien verdeutlichen, dass eine Resektion in Zirrhose nur empfohlen wird, falls die Leberfunktion erhalten ist (55, 56). Bei Resektionen von HCC in nicht zirrhotischen Lebern beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate 40–60 % aufgrund der meist aggressiveren Tumorbio-logie und der ausgedehnteren Befunde (57, 58).

### 1.3.2.2 Lebertransplantation

Es besteht eine generelle Indikation für eine Lebertransplantation bei allen Patienten mit HCC, wenn sie innerhalb der Milan-Kriterien liegen und die körperliche Verfassung eine Transplantation erlaubt. Patienten, die die genannten Kriterien erfüllen, sollen in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden (4, 59). Die Milan-Kriterien werden gemäß den Eurotrans-

plant-Regeln als Basis für die Einstufung der Eignung für eine Lebertransplantation in Deutschland angewendet. Diese umfassen einen Tumorherd  $< 5$  cm, maximal drei Herde  $< 3$  cm, keine extrahepatischen Läsionen und keine vaskuläre Invasion des Tumors (5). Ein Downstaging, das die Erfüllung der Milan-Kriterien ermöglicht, kann eine Transplantationseignung bewirken. Zu diesem Zweck werden lokalablativ Therapien verwendet (60, 61). Ein Konsens von erweiterten Auswahlkriterien für eine Lebertransplantation bei HCC konnte bisher noch nicht erreicht werden (4). Absolute Kontraindikationen stellen weit fortgeschrittene Tumorerkrankungen, organüberschreitende Tumorausdehnung, makrovaskuläre Infiltration und Fernmetastasierung dar. Die Transplantation bietet den Vorteil, dass nicht nur die Prognose des HCC, sondern auch die zugrunde liegende Grunderkrankung therapiert wird. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Lebertransplantation im Durchschnitt etwa 70 % und weist damit das beste Gesamtüberleben (Fünf-Jahres-Überlebensrate) sowie das niedrigste Rezidivrisiko – für objektive Patientenvorselektion – auf (6, 62, 63). Dem stehen die lange Wartezeit auf Spenderorgane aufgrund der limitierten Verfügbarkeit sowie ein therapieassoziiertes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und die nach einer Transplantation notwendige lebenslange Immunsuppression gegenüber (64). TACE, RFA, iBT und Resektion werden als sogenannte Bridging-Therapie während der Wartezeit auf ein Spenderorgan angewendet, um einem Tumorprogress und dem damit verbundenen Wartelistenplatzverlust entgegenzuwirken (65). Überlebensvorteile eines Verfahrens innerhalb der Bridging-Therapie wurden bisher nicht festgestellt (66).

### **1.3.3 Lokalablativ Therapien**

#### **1.3.3.1 Radiofrequenzablation**

Die RFA stellt das Standardverfahren der perkutanen, lokalen Ablation des HCC dar. Sie ist der Resektion für HCCs in den Stadien 0 und A weitgehend gleichgestellt und gilt sogar als primäre Therapieoption mit potenziell kurativem Therapieansatz für Patienten im BCLC-Stadium 0/A, die nicht für eine Lebertransplantation geeignet sind (4). Der Zelltod wird bei der Radiofrequenzablation (RFA) durch eine perkutan eingebrachte Ablationssonde erzeugt. Durch hochfrequenten Wechselstrom wird Wärme in der Sonde produziert, die eine Koagulationsnekrose des Tumors bewirkt. Zusätzlich wird ein Sicherheitsabstand um die Zielläsion geschaffen, wodurch kleine, unentdeckte Satellitenherde im unmittelbaren peritumoralen Gewebe zusätzlich koaguliert werden (4). Die RFA findet als Standardmethode unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren (BCLC-Stadium 0/A, nicht für chirurgischen Eingriff/Transplantation geeignet) sowie von Tumorlokalisierung und -größe Anwendung (8). Die Tumorlokalisierung nahe

hitzevulnerabler Gallengangstrukturen, wie z. B. im Leberhilus führt zu steigenden Komplikations- und Rezidivraten und kann daher nur unter Einschränkung durchgeführt werden (9, 10). Als Kontraindikation gilt unter anderem eine Tumorlokalisation von  $< 1$  cm Abstand zu einem Hauptgallenweg zur Vermeidung posttherapeutischer Gallenstrikturen (67). Eine weitere bedeutsame Einschränkung stellt der „Heat-Sink-Effekt“ dar, der den Abtransport von Wärme durch in der Nähe liegende Gefäße beschreibt (11). Die unzureichende Hitzeproduktion kann so, gleichermaßen wie ein zu großes Tumolvolumen, zu zurückbleibendem vitalen Tumorgewebe im und um das Zielgebiet führen und somit zu einem Lokalrezidiv. Der „Heat-Sink-Effekt“ tritt fast stetig bei einem Überschreiten des Gefäßdurchmesser von 2 bis 4 mm auf. Dies konnte tierexperimentell an Schweinen nachgewiesen werden (68). Bei größeren oder zahlreichen Tumoren sollte unter Berücksichtigung der Leberfunktion eine chirurgische Therapie gewählt werden (69, 70).

Ein Vergleich von RFA und Resektion konnte zeigen, dass beide Therapieoptionen durch Tumorgröße, -lokalisation und Leberfunktionsstörung beeinflusst werden. Uhlig et al. konnten herausarbeiten, dass bei Vorliegen einer schweren Leberfibrose und/oder bei HCC  $< 1,5$  cm eine Gleichwertigkeit vorher genannter Methoden bestand (71, 72). Eine RFA stellt die kosteneffizienteste Therapie der Wahl in frühen HCC-Stadien bei einem einzelnen Knoten  $< 2$  cm oder zwei bis drei Knoten  $\leq 3$  cm dar (73).

### **1.3.3.2 Mikrowellenablation**

Die Mikrowellenablation (MWA) zählt zu den lokalablativen Standardtherapien äquivalent zu der RFA (6, 8). Sie ist ein minimalinvasives Verfahren, bei dem die MW-Antenne laparoskopisch über einen offenen Zugang oder perkutan in das Zielgebiet eingebracht wird. Beim perkutanen Zugang werden Ultraschall, CT- oder MRT-Bildgebung zur sicheren Einbringung und Lagebestimmung in der Zielläsion verwendet. Ein an der MW-Antenne angeschlossener Generator erzeugt elektromagnetische Schwingungen. Durch die Hitze kommt es zu einer Koagulation der Proteine des Tumor und folglich zu einem zytotoxischen Effekt (4). Ihren Einsatz findet die MWA als alternative Therapieoption zur RFA (6).

### **1.3.3.3 Bildgeführte Hochdosis-Brachytherapie**

Grundsätzlich bezeichnet die Brachytherapie ein Verfahren, bei dem eine Strahlenquelle direkt in den Tumor eingebracht wird und dort kurzzeitig verweilt. Bei der interstitiellen Brachytherapie werden in einem invasiven Eingriff Katheter oder Schläuche in das Tumorgewebe eingebracht, über die dann die Strahlenquelle eingeführt wird (Afterloading-Technik), dies findet

Anwendung bei gynäkologischen Tumoren (Mamma, Vulva), Tumoren im HNO Bereich oder beim Ösophaguskarzinom (74, 75).

Bei der bildgeführten Hochdosis-Brachytherapie erfolgt die Anlage der Katheter perkutan und bildgeführt unter Verwendung von CT- oder MR-Fluoroskopie oder sonografisch.

Anfängliche Anwendung fand die iBT zur Therapie des Leberkarzinoms ab den späten 1980er-Jahren (74, 76, 77). Weiterentwickelt hat sich die CT-gestützte iBT aus der intraoperativen Strahlentherapie (IORT), die Ende der 1980er-Jahre angewendet wurde. Die Katheterpositionierung erfolgte palpatorisch, ultraschall- oder röntgengestützt, wodurch es sich um ein invasiveres Verfahren handelte. Ungleichmäßige Strahlendosen führten zum Eindringen der Strahlung in umgebende Strukturen, was diese schädigte (78).

Die CT-gestützte iBT ermöglicht eine gleichzeitig verbesserte Flexibilität und höhere Genauigkeit bei der Katheterplatzierung sowie eine dreidimensionale Planung der Dosimetrie unter Verwendung der CT-Datensätze (79). Die exakte Dosisapplikation innerhalb des Zielbereichs ermöglicht die Bestrahlung mit sehr hohen Zieldosen ( $> 50$  Gy im Tumorzentrum). Der rapide Abfall der Strahlendosis außerhalb des Zielbereichs ist hier insofern von besonderem Vorteil, als strahlungssensible Organe und Strukturen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Zielgebiet geschont werden (79). Bei der iBT werden lokale Kontrollraten von  $> 90$  % nach zwölf Monaten bei Tumoren von bis zu 12 cm Durchmesser in der Literatur angegeben (24, 26, 29). Die präzise Katheterplatzierung ermöglicht bildtechnisch die Ablation von Lebertumoren früher Stadien und sogar von Tumoren  $< 1$  cm. Für Tumoren von solch geringer Größe kann dies aufgrund reduzierter Bildqualität der CT-Fluoroskopie unter Zuhilfenahme von Landmarks erfolgen. Des Weiteren kann der Eingriff in einem offenen Hochfeld-MRT-System durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen erwies sich die Verfahrenserfolgsrate als sehr hoch und die Interventionszeit hielt sich in akzeptablen Grenzen (79, 80). Die Komplikationsrate bei CT- oder MRT-geführter iBT ist in der Literatur mit weniger als 5 % angegeben (12). Gründe liefert die bildgesteuerte Punktion, bei der umliegende Organe (z. B. Lunge, Magen, Darm) identifiziert und geschont werden können. Der entstandene Stichkanal wird zur Reduktion des Risiko von Stichkanalmetastasen ebenfalls bestrahlt (81). Zusätzlich wird der Stichkanal nach Abschluss der Intervention mit Gelatineschaum verklebt.

Die häufigste radiogene Komplikation ist die Gastritis des oberen Gastrointestinaltrakts (besonders der empfindlichen Magenschleimhaut), die sich bis hin zu Magengeschwüren ausbilden kann. Kritische Dosis-Schwellen, die zur Entstehung von Magengeschwüren führen, werden in der Literatur bei 14 und 15,5 Gy angegeben (12, 13). Deshalb wird bei kritischen Strahlungsdosen

präventiv eine Protonenpumpenhemmer-Prophylaxe über sechs Wochen verordnet. Zur Prävention der strahleninduzierten Komplikationen werden während der Bestrahlungsplanung Toleranzdosen besonders sensibler Risikostrukturen (z. B. gesundes Leberparenchym, Gallenblase, Magen, Darmanteile etc.) und Dosisgrenzen für die Zielvolumina eingezeichnet und berücksichtigt. Eine maximale Dosis von 5 Gy für zwei Drittel des Leberparenchyms sollte nicht überschritten werden, um das Risiko einer Leberfunktionsstörung zu vermeiden (82). Weiterhin kann es zu Gallenstrikturen kommen. Powerski et al. identifizierten eine Schwellendosis von 20,8 Gy, bei der sich Gallenstrikturen vermehrt ausbilden (83).

Bei Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose wird bei der Therapie naher Tumormassen individuell über eine prophylaktische empirische Antibiotikatherapie zur Abschirmung entschieden. Bei klinischer bzw. laborchemischer Cholestase sollten Abflusshindernisse, wie z. B. Gallensteine, mittels radiologischer Bildgebung dargestellt und zur Vermeidung von Abszessen und Entzündungen ggf. eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie vor iBT erfolgen. Im Anschluss an Ablationen sehr großer Tumolvolumina kann es vorkommen, dass der Tumorzerfall zu einer inflammatorisch bedingten Zytokinfreisetzung führt. Innerhalb von vier bis sechs Stunden postinterventionell kann es dadurch zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit bei den Patienten kommen. Diese Symptome lassen sich symptomatisch ausreichend behandeln und dauern meist nur wenige Stunden an (84).

Indiziert ist die Brachytherapie bei der Therapie des HCC als Alternative bzw. Erweiterung zur RFA hinsichtlich der Tumorgröße und Lagebeziehung zu hitzevulnerablen Strukturen (1, 82). Die iBT ist bei relativer oder absoluter Kontraindikation für die chirurgische Behandlung eine gute Alternative in der HCC-Behandlung (79).

### **1.3.4 Lokoregionäre Therapien**

#### **1.3.4.1 Transarterielle Chemoembolisation**

Die TACE basiert auf der Feststellung, dass das HCC dazu neigt, sich über das arterielle Blutgefäßsystem zu versorgen. Im Gegensatz dazu steht die Normversorgung des umgebenden Leberparenchyms, das zum Großteil durch die Pfortader ernährt wird (85). Bei der cTACE wird in die tumorversorgende Arterie ein Chemotherapeutikum (z. B. Doxorubicin) zusammen mit Lipiodol infundiert bzw. gleichzeitig embolisiert (86). Dadurch können bis zu 400-fache Konzentrationen, je nach angewandtem Chemotherapeutikum, im Vergleich zu systemischen Therapien unter Schonung des gesunden Parenchyms erreicht werden. Multiple Anwendungen der TACE führen zu erhöhten Ansprechraten (87). Alternativ zur konventionellen TACE können

auch „drug-eluting beads“ (DEB-TACE) verwendet werden, die vergleichbare Überlebensprognosen gezeigt haben (4, 88). In der PRECISION-V-Studie wurden für die DEB-TACE sogar eine verbesserte Verträglichkeit, signifikante Reduktion schwerer Lebertoxizität und signifikante Reduktion Doxorubicin-assoziiierter Nebenwirkungen festgestellt. Dabei wird deutlich weniger Doxorubicin in die Blutbahn freigesetzt (86). Durch die TACE können ein Überlebensgewinn von 30 Monaten sowie eine temporäre Steigerung der Lebensqualität erreicht werden, bei niedrigen Komplikationsraten von 0 bis 5 % (1, 4, 14). Lokale Tumorkontrollraten werden bei der cTACE mit 38,5 % nach zwölf Monaten und bei der DEB-TACE mit 36 % nach 24 Monaten angegeben (88, 89).

Wie aus Abbildung 2 zu erkennen ist, wird eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) als Therapieform bei Patienten mit BCLC-Stadium B empfohlen. In diesem Stadium zeichnen sich die Patienten durch eine kompensierte Leberfunktion, Multilokularität und einen guten Allgemeinzustand aus (1). Als Therapieoption soll die TACE erfolgen, wenn keine kurativen Therapieoptionen (Resektion oder Transplantation) in Betracht kommen, wobei die TACE als potenziell kuratives Therapieverfahren entsprechend dem Tumorstadium angesehen werden kann (6). Weitere Kriterien, die für eine Therapie sprechen, sind ein solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung im Child-Stadium A oder B, mit einem ECOG 0 oder nach Therapieversagen in den BCLC-Stadien 0 und A (90). Ausschlusskriterien einer TACE sind Patienten mit dekompensierter Leberfunktion, fortgeschrittener Leber- oder Nierenfunktionsstörung, makroskopischer vaskulärer Infiltration oder extrahepatischer Metastasierung (4). Ergänzend kann die TACE zum Downstaging vor möglicher Transplantation angewendet werden. Anwendung findet dieses Verfahren bei nicht durchführbaren potenziell kurativen Therapieoptionen (z. B. Ablation oder Resektion), nicht gewünschten alternativen Therapieverfahren des Patienten oder bei Versagen bzw. in Kombination mit Ablation in den BCLC-Stadien 0 und A (6).

#### **1.3.4.2 Selektive interne Radiotherapie**

Diese lokalregionäre Therapie ist sowohl an die TACE als auch an die lokalen Ablationen angelehnt. Entsprechend der TACE erfolgt eine Applikation des Radioembolisats über den hepatischen arteriellen Blutkreislauf. Die Nekrose durch Zerstörung großer Tumorzellverbände erfolgt durch die gleichzeitige Applikation eines radioaktiven Isotops und dessen hohe lokale Strahlendosis und nicht durch ein Chemotherapeutikum (91). Das Radioembolisat besteht aus 20 bis 40 µm großen Glas- oder Kunstharzkügelchen (Mikrosphären). In den Mikrosphären befindet sich der  $\beta$ -Strahler  $^{90}\text{Yttrium}$  ( $^{90}\text{Y}$ ), der eine Reichweite von bis zu 11 mm im Gewebe

hat (92). Es werden hohe Strahlendosen von 150 bis 300 Gy im hypervaskularisierten Tumorgewebe erreicht (93). Zur präinterventionellen Vorbereitung gehört eine sorgfältige Vorselektion der Patienten. Zudem erfolgt eine Leberangiografie zur Darstellung und Aufzeichnung der Verteilung der Mikrosphären in der Leber und anderer Organe (v. a. Lunge und Gastrointestinaltrakt) (91, 94). Anstelle der Mikrosphären werden in diesem Testdurchlauf intraarteriell  $^{99m}\text{T}$ Technetium-markierte, makroaggregierte Albuminpartikel verabreicht (95). Eine Vermeidung von Partikelverschleppung in Organe, abgesehen von der Leber, wird durch Embolisation entsprechender Arterien erreicht, wie beispielsweise der Arteria gastroduodenalis und der Arteria gastrica dextra (91, 96). Das Verfahren kann als Ganzleberbehandlung angewendet werden. Bei sequenzieller Therapie (z. B. bei Vorbehandlung, gering eingeschränkter Leberfunktion) wird erst der Leberlappen mit der höheren Tumorlast und nach ungefähr vier bis sechs Wochen der Leberlappen mit der geringeren Tumorlast behandelt, wobei prätherapeutisch auf eine erhaltene Leberfunktion zu achten ist (94, 97). Allein oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren konnten Studien positive Effekte auf das Überleben und die Lebensqualität bei der Therapie primärer oder sekundärer Lebertumore ermitteln (93, 98). Im Vergleich von Sorafenib und SIRT konnte kein signifikanter Vorteil des Gesamtüberlebens für ein Therapieverfahren weder in der SORAMIC- und SARAH-Studie noch in der SIRveNIB-Studie ermittelt werden. Allen Studien ist zu eigen, dass die SIRT ein besseres Nebenwirkungsprofil und besseres Sicherheitsprofil als Initialtherapie als Sorafenib aufweist (99–101).

### **1.3.5 Systemische Therapieverfahren**

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC haben sich Zytostatika, insbesondere im Hinblick auf ihre Toxizität, als nicht oder unzureichend wirksam herausgestellt. Ebenso ineffizient zeigten sich Hormontherapien mit Flutamid, Tamoxifen oder Interferon und Octreotid (15–17). Seit einigen Jahren gewinnen zielgerichtete Therapien immer mehr an Bedeutung bei der Behandlung des fortgeschrittenen HCC. Dies lässt sich anhand der zunehmenden evidenzbasierten Zulassungen weiterer Substanzen neben dem bis noch vor Kurzem alleinigen empfohlenen Sorafenib erkennen. Atezolizumab und Bevacizumab sind medikamentöse Erstlinientherapien des fortgeschrittenen HCC (BCLC-C) mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) (4). Atezolizumab ist ein selektiver Checkpoint-Inhibitor, der zu einer Verstärkung bzw. Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antwort führt. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Angiogenese des Tumors verhindert (18). Die Zulassungsstudie (IMBRAVE Literatur), eine multizentrische Phase-3-Studie, zeigte, dass Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens

und des progressionsfreien Überlebens aufwiesen. Unter Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib konnte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 42 % erreicht werden (18). Das progressionsfreie Überleben war unter Atezolizumab und Bevacizumab bei 6,8 Monaten gegenüber 4,3 Monaten mit Sorafenib. Unerwünschte Ereignisse traten bei 56,5 % der mit Atezolizumab und Bevacizumab und bei 55,1 % der mit Sorafenib behandelten Patienten auf. Bluthochdruck und Durchfall stellten die häufigsten Nebenwirkungen dar (18). Als Konsequenz stellen Atezolizumab und Bevacizumab die nun etablierte Erstlinientherapie dar (6, 18). Bei Unverträglichkeit oder Progress nach etablierter Erstlinientherapie sollte eine Tyrosinkinaseinhibitortherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib erfolgen. Zur Zweitlinientherapie stehen Regorafenib und Cabozantinib sowie Ramucirumab (bei AFP > 400 ng/ml) zur Verfügung (6). Eine Übersicht über die empfohlene Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen liefert Abbildung 3.

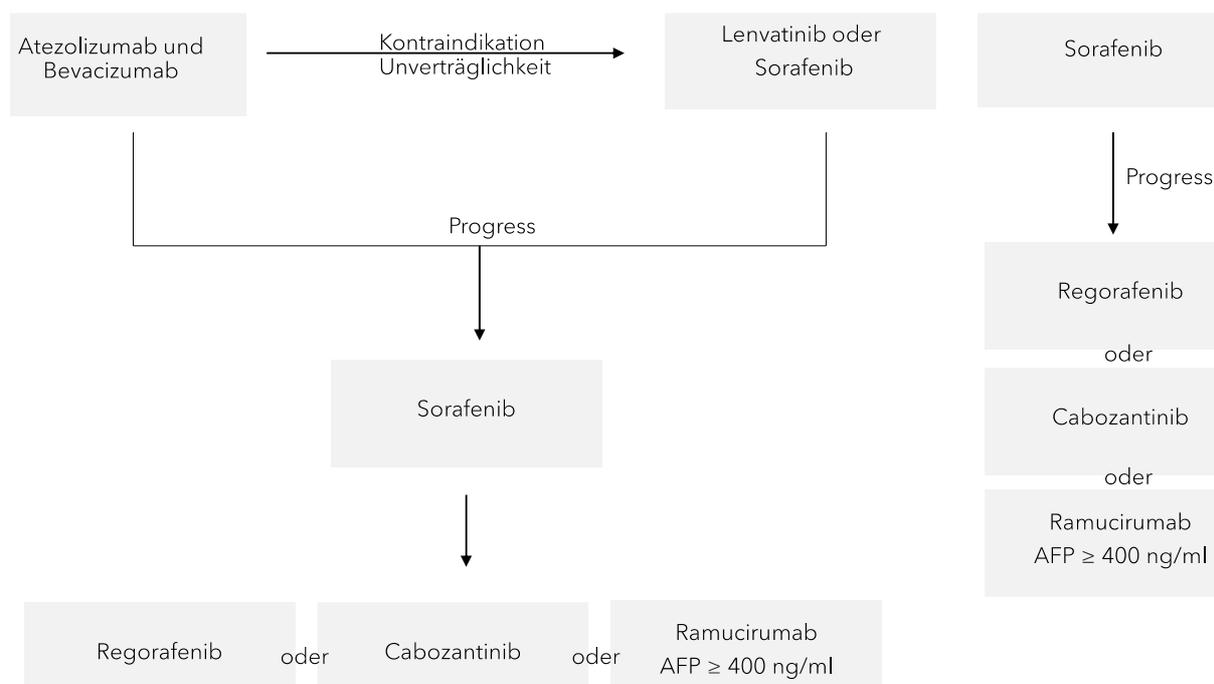


Abbildung 3: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen, modifiziert nach (6); AFP: Alpha-Fetoprotein

### 1.3.6 Best Supportive Care

Best Supportive Care soll bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung (BCLC-Stadium D), terminaler Leberdekomensation, stark reduziertem Allgemeinzustand und mit zu erwartenden Überlebenszeiten von ca. drei bis vier Monaten angewendet werden. Dabei wird ausschließlich symptomatisch und nicht tumorgerichtet behandelt. Dies beinhaltet ein angemessenes Schmerzmanagement, ausreichende Ernährung sowie psychosoziale Unterstützung.

Hauptziel ist es, die Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung zu lindern und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (102).

## **1.4 Prognosefaktoren**

Aktuell gibt es keinen Konsens darüber, welches der Klassifikationssysteme am besten das Überleben von HCC-Patienten darstellt, da weltweit verschiedene Stadieneinteilungen etabliert sind. Im retrospektiven Vergleich von sieben Klassifikationssystemen hat sich jedoch gezeigt, dass das BCLC-Klassifikationssystem die besten prognostischen Ergebnisse liefert (103). Allgemein sind multimodale Stagingssysteme singulären Parametern überlegen. Als die wichtigsten Prognosefaktoren haben sich Vorhandensein einer Leberzirrhose, Pfortaderthrombose, Tumorgröße, AFP-Werte sowie Child-Pugh-Score erwiesen (41, 104). Maßgeblich ist die Prognose jedoch von der postinterventionellen Leberfunktion abhängig (105).

## **1.5 Zielsetzung und Fragestellung**

Die in Deutschland und weltweit steigende Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) mit dem Hauptrisikofaktor der Leberzirrhose verdeutlicht die Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung und des gezielten therapeutischen Vorgehens (34). Entsprechend dem Tumorstadium bei Diagnose gibt es verschiedene therapeutische Optionen. Zumeist ist eine Resektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht mehr sinnvoll möglich, sodass alternative Therapieoptionen wie lokalablativ oder lokoregionäre Therapien zum Tragen kommen, zu denen auch die bildgestützte interstitielle Brachytherapie (iBT) zählt (1).

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erhobenen Daten aus unserer Klinik über durchgeführte iBT bei HCC im Zeitraum 2011 bis 2018. Die Daten stammen aus unserer klinikinternen Datenbank (ASENA), in der umfassend die behandelten Patienten digital registriert und archiviert wurden. Ergänzt wurden die Daten aus dem Dokumentationssystem MEDICO und dem Picture Archiving and Communication System (INFINITT PACS). Dieses Prozedere ermöglichte den zügigen Zugriff auf klinische und radiologische Informationen der retrospektiv ausgewerteten Patientendaten.

Mehrere Studien belegen bereits die Wirksamkeit und Verträglichkeit der iBT (12, 84, 106). Die Patientenselektion zur lokalen Therapie steht besonders im Fokus der wissenschaftlichen und klinischen Diskussion, da mehrere Studien wie z. B. die SORAMIC-Studie zeigen konnten, dass einzelne Subgruppen mehr von einer lokalen Therapie profitieren als andere (107). Im intermediären HCC-Stadium (BCLC-B) handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv,

das es in weitere Subgruppen zu strukturieren gilt, um individuelles therapeutisches Vorgehen mit besseren Ansprechraten zu identifizieren. Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss von Subgruppen auf die lokale Kontrolle bei der iBT zu untersuchen. Ist es möglich, jedes HCC mit derselben Dosis zu behandeln? Oder haben bestimmte Faktoren Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle (LTC)? Bei den untersuchten Einflussfaktoren handelte es sich z. B. um Ätiologie, Pfortaderthrombose, Strahlendosis u. a. (siehe Tabelle 4). Die Ergebnisse sollen dazu dienen, die Anwendung der Brachytherapie mehr in den Fokus zu rücken und weitere Verbesserungen bei der Indikationsstellung aufzuzeigen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018, die am Universitätsklinikum für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität Magdeburg durchgeführt wurde. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen ein Hepatozelluläres Karzinom mittels CT- bzw. MRT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie (CT bzw. MRT-gestützte iBT) an unserer Klinik therapiert wurde. Dabei handelt es sich um die Daten von 107 Patienten, die dokumentiert und weitergehend analysiert wurden. Von den 107 Patienten waren 79 männlich und 28 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 69,5 Jahre bei einer Altersspanne von 39 bis 90 Jahren. Kumulativ wurden 286 HCC-Knoten mit iBT therapiert und in die Auswertung einbezogen. 61 der Läsionen wurden biopisch gesichert und 225 Läsionen durch nicht invasive diagnostische Merkmale in CT oder MRT entsprechend den EASL-Leitlinien nachgewiesen (4, 108). Das Therapieprozedere wurde vorab in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und festgelegt. Läsionsgröße, -verteilung und erhöhtes Operationsrisiko dienten den Viszeralchirurgen als Parameter zur Einstufung als „nicht resezierbar“. Ergänzende Einschlusskriterien entsprachen den Voraussetzungen zur Durchführung einer Brachytherapie und dem Einschluss in unsere Studie:

- i. intermediäres und fortgeschrittenes Stadium des HCC (BCLC-Stadien B und C): großes/multinoduläres, inoperables HCC, erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A–B) und guter Allgemeinzustand (ECOG 0–1). Segmentale Portalinvasion oder oligometastatische extrahepatische Ausbreitung, einer lokalen Ablation zugänglich;
- ii. Rückfall/Progression nach TACE, Operation oder systemischer Chemotherapie (d. h. lokales Wiederauftreten behandelter Läsionen und/oder Auftreten neuer Läsionen);
- iii. fehlende systemische Behandlungsoptionen; Therapieabbruch aufgrund von Toxizität; Ablehnung einer systemischen Behandlung oder Operation;
- iv. ausreichende Gerinnungsparameter/Blutbild (d. h. Thrombozytenzahl  $> 50$  Gpt/L, Quick  $> 50$  %, partielle Thromboplastinzeit  $< 50$  s, Hämoglobin  $\geq 6,0$  mmol/L);
- v. mündliche und schriftliche Einverständniserklärung zur iBT;
- vi. vollständige elektronische Patientenakte und mindestens eine Verlaufskontrolle nach iBT.

Eine maximale Größenlimitation, die zum Therapieausschluss führt, existiert in domo nicht. Bei Bedarf erfolgte eine mehrmalige iBT. Im Vorfeld einer Behandlung wurden laborchemische Kontrollen durchgeführt. Diese führten teilweise zum Erreichen von Ausschlusskriterien durch Überschreitung der vorher aufgezählten Toleranzwerte. Ein Wiedereinschluss für die vorgesehene Therapie konnte durch gezielte Behandlungen erreicht werden. Beispielsweise lag prätherapeutisch eine gestörte Hämostase vor, die mittels Transfusionen ausgeglichen wurde. Ein anderes Szenario war das Nachweisen von Aszites, dem durch Drainieren entgegengewirkt wurde, um den therapeutischen Zugangsweg zu erleichtern. Von den insgesamt 107 Patienten wiesen 84 Patienten eine Leberzirrhose auf. Die Analyse erfolgte läsionsbezogen. Dabei waren 256 Läsionen HCCs in Leberzirrhose und 30 Läsionen HCCs nicht in Leberzirrhose. Letzteres bestätigte die Pathologie. Weitere detaillierte Patienten- und Behandlungscharakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

## **2.2 Klinische Charakteristika und Untersuchungsvariablen**

Zu den zu betrachtenden allgemeinen Patienteninformationen zählen: Vorname und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Alter beim ersten Therapiedatum und folgende Therapien, Alter bis zum OS, Voroperation bzw. eine Systemtherapie vor der ersten Therapie, Zeit und Status der lokalen Kontrolle, Therapie vor Progress (falls es einen gab) und Gesamtüberlebensdauer bzw. Todeszeitpunkt (soweit bekannt). Bei Verlust des Kontakts zum Patienten wurde das Datum der letzten Intervention des Universitätsklinikums Magdeburg verzeichnet und die Traueranzeige oder Informationen der weiterbehandelnden Ärzte verwendet. Folgende präinterventionell abgenommenen Laborwerte wurden im Rahmen der Arbeit untersucht: Albumin, Bilirubin, Quick-Wert, Thrombozytenwert sowie der Tumormarker AFP.

Bei den klinischen Parametern wurde im Besonderen auf das Vorliegen einer Leberzirrhose geachtet und auf deren Ätiologie. Die dabei berücksichtigten Parameter waren chronischer Alkoholabusus, NAFLD oder Virushepatitis (HAV, HBV, HCV). Weitere Parameter waren: Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, kryptogene Leberzirrhose, medikamentöse Hepatitis, Morbus Gaucher, Alpha-1-Antitrypsinmangel. Den Patienten wurde der Parameter „Leberzirrhose“ zugeordnet, wenn eine Leberzirrhose sonografisch oder, bei Ungewissheit, durch eine Biopsie histologisch feststellbar war. Dabei wurden auch indirekte Zeichen wie Aszites, Ösophagusvarizen, portale Hypertension oder Splenomegalie berücksichtigt. Die wichtigsten Nebenerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Helicobacter-pylori-Nachweis wurden ebenfalls in die Analyse aufgenommen.

Zur Stadieneinteilung wurden sowohl Laborparameter als auch klinische Parameter verwendet, um das Child-Pugh-Stadium zu berechnen und eine Einordnung in das BCLC-Klassifikationssystem vorzunehmen. Weitere das Tumorstadium bestimmende Parameter waren Tumorgröße und -anzahl sowie das Vorliegen einer Pfortaderthrombose und deren Lokalisation. Die histologische Einteilung entsprach den pathologischen Berichten. Die allgemeine Einteilung des Tumors erfolgte anhand der MRT- bzw. CT-Bilder und der Informationen aus den vorhandenen Arztbriefen.

### **2.3 Intervention und Bestrahlungsplanung**

Am Tag vor dem Therapiebeginn erfolgten ein Staging und die Erhebung eines klinischen Status der Patienten mittels eines Kontrastmittel-MRT der Leber, vorgenommen mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gb-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Pharma, Leverkusen, Deutschland). Dies ist ein Kontrastmittel spezifisch für die Leberdiagnostik, da es die Detektion fokaler Leberläsionen von geringer Größe mit hoher Sensitivität und Spezifität ermöglicht. Alternativ oder zusätzlich erfolgten eine Ausweitung des MRT-Gebiets und ein Ganzkörper-Multislice-CT mit jodhaltigem Kontrastmittel. Absicht dieser zusätzlichen Bildgebung war es, die technische Durchführbarkeit einer Brachytherapie zu überprüfen, die Ausdehnung des zu therapierenden Tumorumfanges zu bestimmen sowie das aktuelle Staging zur Verlaufsbeurteilung, insbesondere in Bezug auf einen Tumorprogress darzustellen. Weiterhin erbrachte die Evaluation den Nachweis, ob eine Pfortaderinfiltration oder eine Pfortaderthrombose vorlag. Bei Feststellung von Kontraindikationen für die Durchführung der geplanten Lokalthherapie wurde diese ausgesetzt und ein alternatives Therapiekonzept besprochen. Vor der Durchführung des Eingriffs informierten wir die Patienten über den genauen Ablauf der iBT und mögliche Komplikationen mittels eines detaillierten Aufklärungsbogens. Zum Zeitpunkt der Therapiedurchführung lag von allen behandelten Patienten eine unterschriebene Einwilligungserklärung vor. Insgesamt wurde mit einer stationären Aufnahme von drei bis fünf Tagen für das gesamte Prozedere geplant.

Präinterventionell erfolgte eine prophylaktische Gabe von 8 mg Dexamethason und Ondansetron i. v. Dies dient der Vorbeugung akuter Strahlenfolgen, wie Übelkeit oder ödematöse Parenchymveränderungen. Der nachfolgende Eingriff wurde in Sedierung mit erhaltenem Bewusstsein durchgeführt. Zu diesem Zweck erfolgte die Medikation mit einem intravenösen Analgetikum (Fentanyl) und Sedativum (Midazolam) sowie einem Lokalanästhetikum (Lidocain), das an der geplanten Injektionsstelle injiziert wurde. Die Dosis wurde individuell abge-

stimmt und anhand von Gewicht und Schmerzwahrnehmung des Patienten verabreicht und angepasst. Mit einer 18-Gauge-Hohlnadel erfolgte nach vorangegangener Sedierung die Punktion der Zielläsion. Mittels CT-/MR-Fluoroskopie (Aquilion, Canon Medical System, Neuss, Deutschland; Panorama 1.0 T, offenes MR-System, Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande) erfolgte eine Führungs- und Lokalisationskontrolle der Nadel. Nach der Punktion begann die Einführung einer flexiblen 6-French-Katheterschleuse (Terumo Radifocus Introducer II, Terumo Europa, Leuven, Belgien) über einen steifen angiografischen Führungsdraht (Amplatz, SuperStiff, Boston Scientific, Marlborough, USA) in Seldinger-Technik in die Zielläsion bzw. in den Tumor. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und ein 6-French-Afterloading-Katheter (Afterloading-Katheter, Primed Medizintechnik GmbH, Halberstadt, Deutschland) über die Katheterschleuse angebracht. Abhängig von Ausdehnung und Größe des Planungszielvolumens (PTV) sowie der sich in der Nähe befindenden Risikoorgane blieb es bei dem einen erwähnten eingebrachten Katheter oder es wurden zusätzliche Katheter eingebracht. Bei Verwendung mehrerer Katheter erfolgte eine numerische Markierung zur strukturierten Therapieplanung. Die Katheter wurden mittels kutaner Naht und steriler Bandagen zwischenzeitlich fixiert. Im Anschluss folgte ein CT oder eine MRT mit Kontrastmittel in Atemanhaltetechnik. Die Datensätze wurden verwendet, um die Lage der Katheter zu verifizieren, etwaige Blutungskomplikationen auszuschließen und zur weiteren Bestrahlungs- und Dosimetrieplanung. Die Planung der Bestrahlung erfolgte mit dem akquirierten Datensatz und der Software Oncentra Brachy (Elekta AB, Stockholm, Schweden), die einen wesentlichen Bestandteil des Afterloading-Systems darstellt. Der Datensatz ermöglicht die dreidimensionale Darstellung des bildgebend detektierbaren Tumolvolumens (Gross Tumor Volume, GTV) in Kombination mit der exakten Lage aller implantierten Afterloading-Katheter in Relation zu diesem. Das GTV wird ergänzt um einen Sicherheitssaum von 5 mm, in dem noch proliferierende Tumorzellen vermutet werden, dies entspricht dem Clinical Target Volume (CTV) (109). Bei der iBT-Planung entspricht das PTV dem CTV, da die Katheter an der Haut fixiert werden, um eine Atemverschieblichkeit zu vermeiden. Das PTV und Risikoorgane (OAR) werden in der Bestrahlungsplanung eingezeichnet. Die Isodosis-Linien werden in jeder Schnittebene überprüft und ggf. an das CTV angepasst. Das Afterloading-System (Nucletron, Elekta AB, Stockholm, Schweden) setzt als Strahlungsquelle eine Iridium<sup>192</sup>-Strahlungsquelle mit einer nominalen Aktivität von 10 Ci (370 GBq) ein. Die Bestrahlung dauerte in der Regel 20 bis 40 Minuten und erfolgte als Hochdosis-Einzelfraktion. Die Zeit der Bestrahlung war abhängig vom CTV und der noch vorhandenen Energiedosis der Strahlenquelle. Weitere Adjustierungen erfolgten abhängig von der Genauigkeit des eingesetzten Katheters. Die angestrebte tumorumschließende

Minimaldosis variierte abhängig vom CTV im Bereich von 7,1 bis 30,3 Gy. Die angestrebte minimale Bestrahlungsdosis wurde in verschiedenen Studien ermittelt und betrug 15 Gy (24, 25). Zur Minderung des Risikos von Stichkanalmetastasen führten wir eine Bestrahlung des Stichkanals durch (81). Im Zuge der Entfernung der Brachytherapiekatheter und der Angiografieschleusen verschloss der behandelnde Arzt die Stichkanäle. Die Versiegelung erfolgte mit resorbierbarem thrombogenen Material (Gelfoam, Pfizer Inc, New York, USA). Eine schematische Darstellung der Bestrahlungsplanung illustriert Abbildung 4.

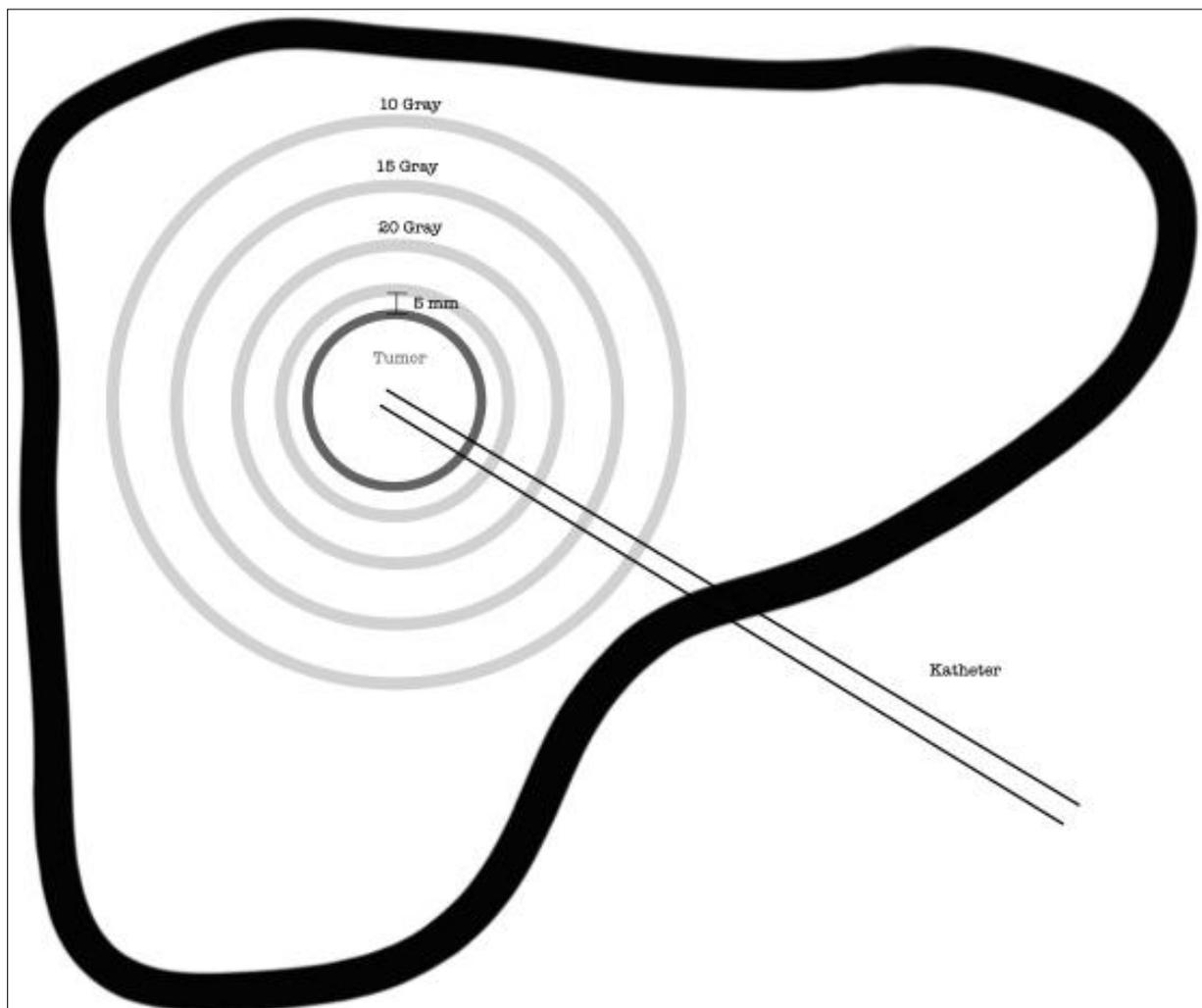


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bestrahlungsplanung

Die sichtbaren Tumorgrenzen werden als klinisches Zielvolumen definiert (innerster dunkler Kreis). Das klinische Tumolvolumen/Planungs-Zielvolumen ist definiert als das makroskopische Tumolvolumen plus Sicherheitssaum von 5 mm. Die drei äußeren Kreise stellen die Isodosis-Linien dar, die mit einer minimalen tumorumschließenden Dosis von jeweils 20 Gy, 15 Gy und 10 Gy bestrahlt werden.

## 2.4 Follow-up

Die Verlaufskontrollen erfolgten im Intervall von drei Monaten beginnend nach iBT mittels Gd-EOB-DTPA-verstärkter Kernspintomografie der Leber (dynamisches Scanprotokoll: arterielle, portalvenöse, spätvenöse und hepatobiliäre Phase). Eine kontrastverstärkte Mehrphasen-CT erfolgte bei Kontraindikationen für eine MRT-Verlaufskontrolle oder zur systemischen Verlaufskontrolle alle sechs Monate. Ergänzt wurden die bildgebenden Verfahren durch einen klinisch erhobenen Status und eine laborchemische Kontrolle. Der Behandlungserfolg wurde durch Vergleich der präinterventionellen Aufnahmen mit den Kontrollbildern bewertet. Von einem Therapieansprechen wurde gesprochen, wenn in der T1-gewichteten Sequenz ein vollständiger hypointenser Rand um die Läsion sichtbar war. Dies resultiert aus dem postradiogenen (teilweise reversiblen) Funktionsverlust der Hepatozyten, leberspezifisches Kontrastmittel aufzunehmen. Der Schwellenwert für einen Verlust der Hepatozytenfunktion bei Bestrahlung von Lebergewebe wurde mit einer Einzeldosis von 10 Gy berechnet (110). Schwerwiegende CT-/MRT-gestützte iBT-Komplikationen wurden gemäß den Standards der „Society of Interventional Radiology“ bewertet (111). Unterschieden wurden lokale, lokoregionäre und systemische Rezidive. Neue Läsionen mussten mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschung in der portalvenösen Phase erkennbar sein. Als Lokalrezidiv wurden neue intrahepatische Läsionen gewertet, die sich mit mindestens 1 cm Durchmesser und innerhalb von 1 cm Abstand zur therapierten Läsion (CTV/PTV) befanden. Bei mehr als 1 cm Abstand zur therapierten Läsion wurde von lokoregionären Rezidiven gesprochen und von einem systemischen Rezidiv bei Läsionen außerhalb der Leber (4).

## 2.5 Statistische Auswertung

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission konnte die Studie durchgeführt werden. Die Datengewinnung erfolgte ausschließlich durch elektronische Dokumente, aus denen die Patienteninformationen extrahiert und in einer Tabelle zusammengetragen wurden. Als Datenquelle diente uns die institutionelle, prospektive Datenbank ASENA<sup>®</sup> (LoeScap Technology GmbH). Die statistische Analyse erfolgte retrospektiv mit SPSS (IBM Corp., Released 2013, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, New York, USA). Die Werte parametrischer Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD). Es galt ein p-Wert  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant. Für die Analyse der Daten, die den primären Endpunkt überschreiten, wurde die Kaplan-Meier-Schätzung angewendet. In der Primäranalyse erfolgte

die läsionsbezogene Berechnung der lokalen Tumorkontrolle (LTC) nach oben genannter Methode. Die möglicherweise bestehende Beeinflussung der LTC durch kategoriale Faktoren (Ätiologie, Leberzirrhose, röntgenologisches Erscheinungsbild, Läsionsgröße, Vorbehandlung, verabreichte Dosis, Vorhandensein von portaler Hypertonie, Alpha-Fetoprotein [AFP]) wurde mittels univariater Analyse unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Variablen, die in dieser Analyse einen p-Wert  $< 0,1$  vorwiesen, wurden zudem mit einer multivariaten Analyse untersucht. Nicht parametrische Variablen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Zur Ermittlung einer Schwellendosis für die LTC nutzten wir die Receiver-Operating-Characteristic-Methode (ROC-Analyse).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten und Behandlungsmerkmale

Betrachtet wurden 107 Patienten mit insgesamt 286 HCC-Läsionen im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018. Der mediane Durchmesser der Läsionen betrug 2,0 cm (Spannweite 0,5–17,6 cm). Die Therapie erfolgte mit einer medianen minimal umschließenden Tumordosis (D100) von 16,1 Gy (Spannweite 7,1–30,3 Gy; Referenzdosis 15 Gy). In der Gesamtheit der Therapien kam es bei keinem der OAR im Umfeld des CTV zu Strahlungsdosen, die über kritische Werte hinausreichten. Weitere Patienten- und Behandlungscharakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Patienten- und Behandlungsmerkmale, modifiziert nach (112)

*iBT: Bildgeführte interstitielle Hochdosis-Brachytherapie; CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie; AFP: Alpha-Fetoprotein (ng/ml); D100: minimale einschließende Tumordosis (Gy). Bereiche sind als Minimum und Maximum angegeben. Analytierte Variablen sind mit einem Asterisk (\*) gekennzeichnet.*

Parameter	
Gesamtzahl der Patienten	107
Geschlecht (m:w)	79:28
Alter zum Zeitpunkt der iBT (Jahre)	
Mittelwert	69,5
Spannweite	39–90
Ätiologie*	
Leberzirrhose	84/107
Alkoholische Leberzirrhose	31/84
Nicht alkoholische Fettleber	33/84
Virusbedingte Lebererkrankung	10/84
Andere Ursachen (z. B. Hämochromatose)	10/84
Keine Leberzirrhose	23/107
Histologische Einteilung	
Gut differenziert	15/61
Mäßig differenziert	38/61
Schlecht differenziert	5/61
Nicht differenziert	3/61
Röntgenmerkmale*	
Nodulär	87/107
Unifokal	39
Bifokal	9
Multifokal	39

Parameter	
<b>Diffus</b>	14/107
<b>Unifokal</b>	4
<b>Bifokal</b>	1
<b>Multifokal</b>	9
<b>Behandlung vor iBT*</b>	
<b>Resektion</b>	25/107
<b>Systemische Therapie</b>	70/107
<b>Sorafenib</b>	24/107
<b>Keine</b>	46/107
<b>Radioembolisation der Leber</b>	21/107
<b>Gesamtzahl der HCC Läsionen (n)</b>	286
<b>Läsionsgröße (cm)*</b>	
<b>Median ± Standardabweichung</b>	2,0 ± 2,8
<b>Spannweite</b>	0,5 – 17,6
<b>Anzahl der Läsionen pro Patient (n)</b>	
<b>Median</b>	2,7
<b>Spannweite</b>	1–12
<b>Child-Pugh-Score</b>	
<b>A</b>	69/107 (64,5 %)
<b>B</b>	28/107 (35,5 %)
<b>Vorhandensein einer Pfortaderthrombose*</b>	23/107
<b>Baseline Alpha-Fetoprotein (AFP; ng/ml) *</b>	
<b>Median</b>	10
<b>Spannweite</b>	1,0–14633,0
<b>Verabreichte D100 (Gy) pro Läsion*</b>	
<b>Median ± Standardabweichung</b>	16,3 ± 2,4
<b>Spannweite</b>	7,1–30,3
<b>Anzahl der Interventionen (n)</b>	
<b>Image-Führung</b>	
<b>CT-Führung</b>	179
<b>MRT-Führung</b>	105
<b>Anzahl der Katheter (n)</b>	
<b>Insgesamt</b>	419
<b>Mittelwert pro Läsion</b>	1,7
<b>Median pro Läsion</b>	1,0
<b>Spannweite pro Läsion</b>	1 - 9
<b>Länge des Aufenthalts im Krankenhaus (Tage)</b>	
<b>Mittelwert</b>	4,2
<b>Spannweite</b>	3–13
<b>Follow-up (Monate)</b>	
<b>Median</b>	14,3
<b>Spannweite</b>	3–81,1
<b>Lokale Tumorkontrollrate</b>	
<b>Median</b>	88,8 % (95-%-KI: 85–92 %)

Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 14,3 Monate (Spannweite 3–81 Monate) nach iBT. Innerhalb dieser medianen Nachbeobachtungszeit konnte eine LTC-Rate von 88,8 % erreicht werden (95-%-KI: 85–92 %). Dies entspricht einer kumulativen Lokalrezidivrate (CLR) von 11,2 % (siehe Abbildung 5). Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug im Median 9,6 Monate (Spannweite 0,8–54,4 Monate). Das Gesamtüberleben (OS) lag im Median bei 22,9 Monaten (Spannweite 1,3 – 83,5 Monate).

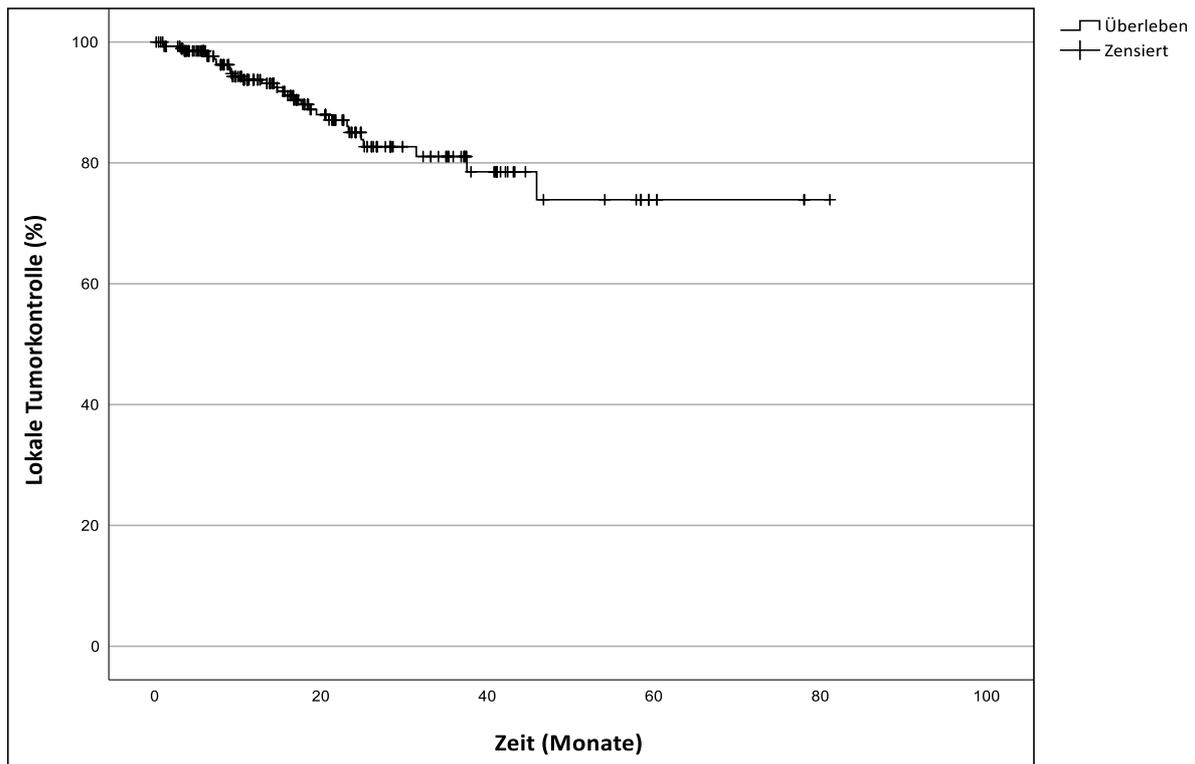


Abbildung 5: Lokale Tumorkontrolle nach bildgeführter interstitieller Hochdosis-Brachytherapie (iBT)

Die Werte repräsentieren die lokal kontrollierten HCC-Läsionen nach vorangegangener iBT innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.

### 3.2 Läsionsbasierte Subgruppenanalyse

Nachfolgend führten wir eine Analyse verschiedener klinischer Faktoren durch, die mutmaßlich die LTC beeinflussen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Lokale Tumorkontrolle nach klinischen Merkmalen

iBT: bildgeführte interstitielle Hochdosis-Brachytherapie; D100: minimale einschließende Tumordosis (Gy); AFP: Alpha-Fetoprotein (ng/ml); ALD: alkoholische Lebererkrankung; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; Virus: virusbedingte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C); andere Ursachen einer Leberzirrhose (z. B. Hämochromatose); Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert < 0,1 vorwiesen, erhielten eine weitere multivariate Analyse.  $p \leq 0,05$  galt als statistisch signifikant.

Variablen	Lokale Tumorkontrollrate	Keine lokale Tumorkontrolle	p-Wert (univariat)	p-Wert (multivariat)
<b>Röntgenmerkmale</b>				
nodulär/diffus	224/30	29/3	1	
unifokal/multifokal	83/171	12/20	0,59	
<b>Behandlung vor iBT</b>				
Vor Resektion (ja/nein)	74/180	15/17	<b>0,041</b>	<b>0,046</b>
Vor Sorafenib (ja/nein)	47/207	6/26	1	
Vor systemischer Therapie (ja/nein)	174/80	23/9	0,84	
Vor Radioembolisation (ja/nein)	36/218	5/27	0,79	
<b>Läsionsgröße (cm)</b>				
< 2/> 2 cm	127/124	17/15	0,85	
< 3/> 3 cm	178/73	21/11	0,54	
< 4/> 4 cm	210/41	23/9	0,14	
< 5/> 5 cm	225/26	25/7	<b>0,08</b>	<b>0,054</b>
<b>Verabreichte Dosis (D100; Gy) pro Läsion</b>				
D100 < 15/> 15 Gy	28/225	5/27	0,39	
Leberzirrhose (ja/nein)	228/26	28/4	0,76	
<b>Ätiologie der Leberzirrhose</b>				
ALD/NAFLD/Virus/andere Ursache	94/76/20/38	4/11/5/8	0,23	
ALD/alle anderen Ursachen	94/160	4/28	<b>0,007</b>	<b>0,015</b>
NAFLD/alle anderen Ursachen	76/178	11/21	0,69	
Virus/alle anderen Ursachen	20/234	5/27	0,18	
<b>Level des Alpha-Fetoproteins (AFP; ng/ml)</b>				
AFP < 10/> 10	112/106	16/15	1	
AFP < 400/> 400	181/37	28/3	0,43	
Portale Hypertonie (ja/nein)	34/220	6/26	0,42	
Pfortaderthrombose (ja/nein)	52/202	3/29	0,16	

Wir identifizierten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen LTC in Bezug auf das Vorhandensein einer alkoholbedingten Lebererkrankung (ALD; als ALD-HCC-Gruppe bezeichnet) im Vergleich zu anderen zugrunde liegenden Ätiologien der Leberzirrhose (nicht alkoholische Fettlebererkrankung, virusbedingte Leberzirrhose, i. e. Nicht-ALD-HCC-Gruppe

( $p = 0,015$ ). Dies zeigt sich in einem Vorliegen von weniger Lokalrezidiven in der ALD-HCC-Gruppe (4 von 98 behandelten CTVs; entsprechend einer LTC von 95,5 %) gegenüber der Nicht-ALD-HCC-Gruppe (24 von 158 behandelten CTVs; folglich einer LTC von 84,8 %) (siehe Abbildung 6).

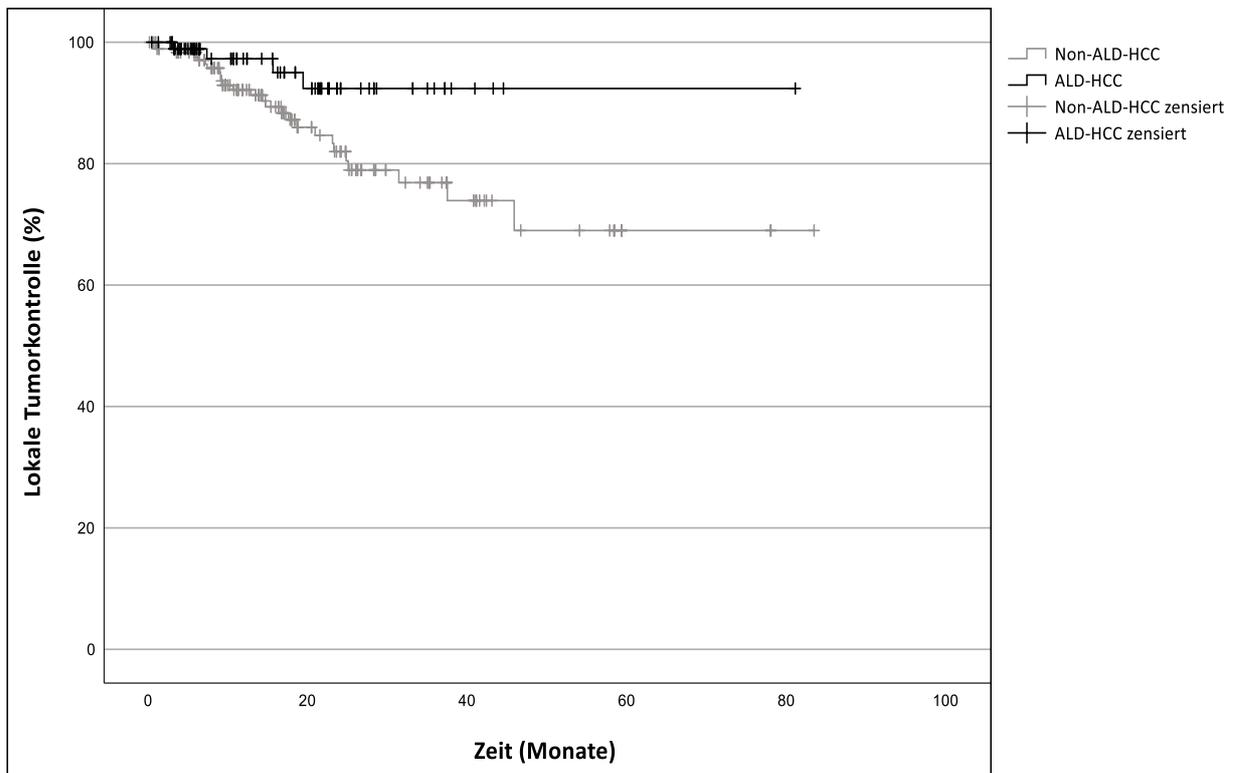


Abbildung 6: Lokalrezidive nach Ätiologie

*Lokale Tumorkontrolle nach bildgeführter interstitielle Brachytherapie (iBT) entsprechend der Ätiologie; ALD-HCC: Hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden einer alkoholischen Lebererkrankung; Non-ALD-HCC: Hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden nicht alkoholischer Lebererkrankungen, d. h. alle anderen zugrunde liegenden Ätiologien des Hepatozellulären Karzinoms (nicht alkoholische Fettlebererkrankung, virusbedingte Leberzirrhose, Hämochromatose, Morbus Wilson etc.)*

Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied konnte für die LTC zwischen Patienten mit vorheriger chirurgischer Resektion (15 von 89 behandelten CTVs; entsprechend einer LTC von 83,1 %) im Vergleich zu nicht operativ vorbehandelten Patienten (17 von 197 behandelten CTVs; entsprechend einer LTC von 91,4 %) ( $p = 0,046$ ) festgestellt werden (siehe Abbildung 7). Das bedeutet, dass die LTC bei vorher chirurgisch resezierten Patienten signifikant niedriger war als die LTC der nicht vorher chirurgisch resezierten Gruppe.

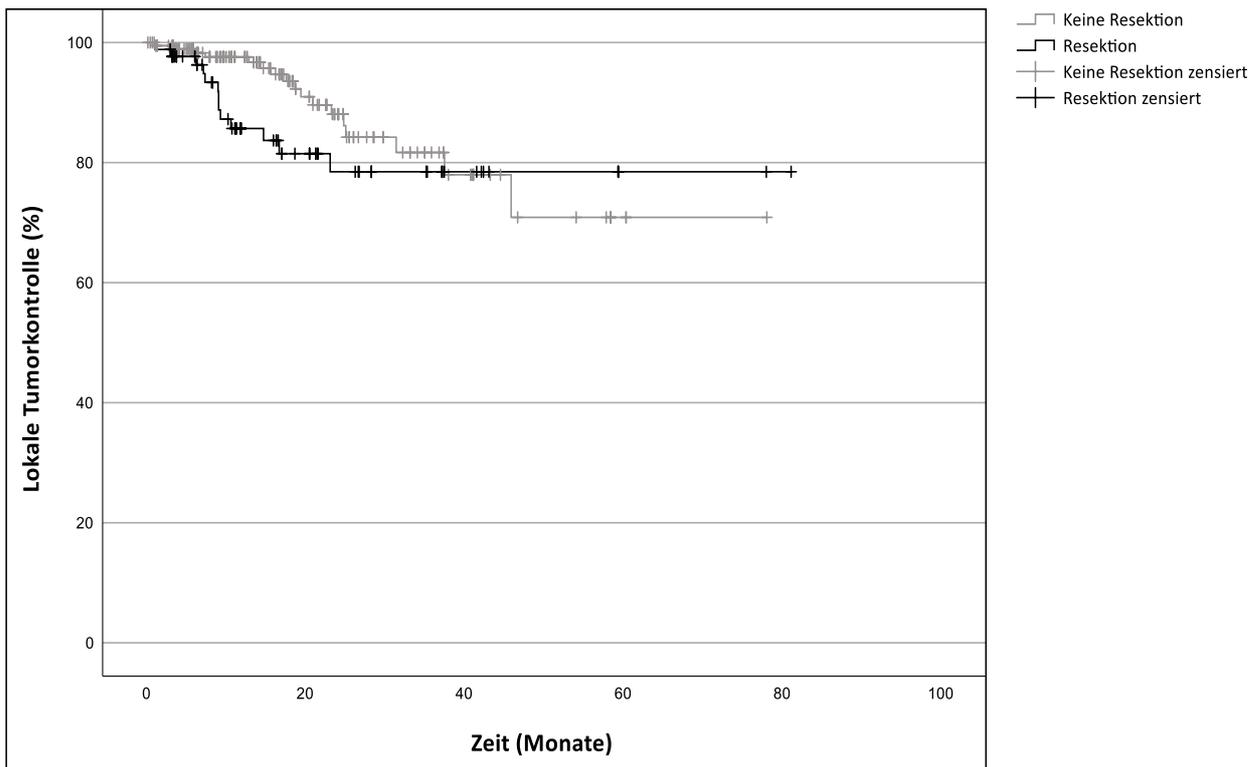


Abbildung 7: Lokale Tumorkontrolle nach bildgeführter interstitieller Hochdosis-Brachytherapie (iBT) nach vorheriger chirurgischer Resektion

Eine weitere Bewertung der Dosisunterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der verabreichten D100 in Bezug auf rezidivierende und lokal kontrollierte Läsionen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Varianzanalyse verabreichter Dosen in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle

ALD: alkoholische Lebererkrankung; NAFLD: nicht alkoholische Fettlebererkrankung; Virus: virusbedingte Lebererkrankung (z. B. Hepatitis B oder C); andere Ursachen einer Leberzirrhose (z. B. Hämochromatose); D100: minimale einschließende Tumordosis (Gy).  $p \leq 0,05$  galt als statistisch signifikant.

	Anzahl der behandelten Läsionen (n)	Lokale Tumorkontrollrate/Mittelwert D100 (Gy)	Keine lokale Tumorkontrollrate/Mittelwert D100 (Gy)	p-Wert	
Leberzirrhose	ALD	98	94/16,7	4/16,5	0,48
	NAFLD	87	76/16,4	11/16,4	0,98
	Virusbedingt	25	20/15,0	5/15,9	0,26
	Andere Ursachen	46	38/16,8	8/16,2	0,46
Keine Leberzirrhose	30	26/15,5	4/15,2	0,78	
Vorherige Resektion	89	74/16,4	15/15,9	0,57	
Keine vorherige Resektion	197	180/16,4	17/16,3	0,93	

In einem weiteren Schritt versuchten wir, eine Schwellenwertdosis zu identifizieren. Diese sollte die Dosis zeigen, die mit einem niedrigeren bzw. höheren Lokalrezidivrisiko für alle Läsionen ausgenommen die ALD-HCC-Gruppe einhergeht. Eine solche Schwellenwertdosis konnte nicht bestimmt werden:  $p = 0,64$  (95%-KI: 0,40–0,66). Eine Analyse der Dosisverteilung, die die Gesamtzahl aller behandelten Läsionen berücksichtigt, ergab eine enge Verteilung: Die vorgeschriebene Zieldosis von 15 Gy wurde bei 232 von 286 CTVs (81,1 %) verabreicht, während  $< 10$  Gy, 10–14,99 Gy und  $> 20$  Gy bei 4 von 286 (1,4 %), 29 von 286 (10,2 %) bzw. 21 von 286 CTVs (7,3 %) verabreicht wurden (siehe Abbildung 8).

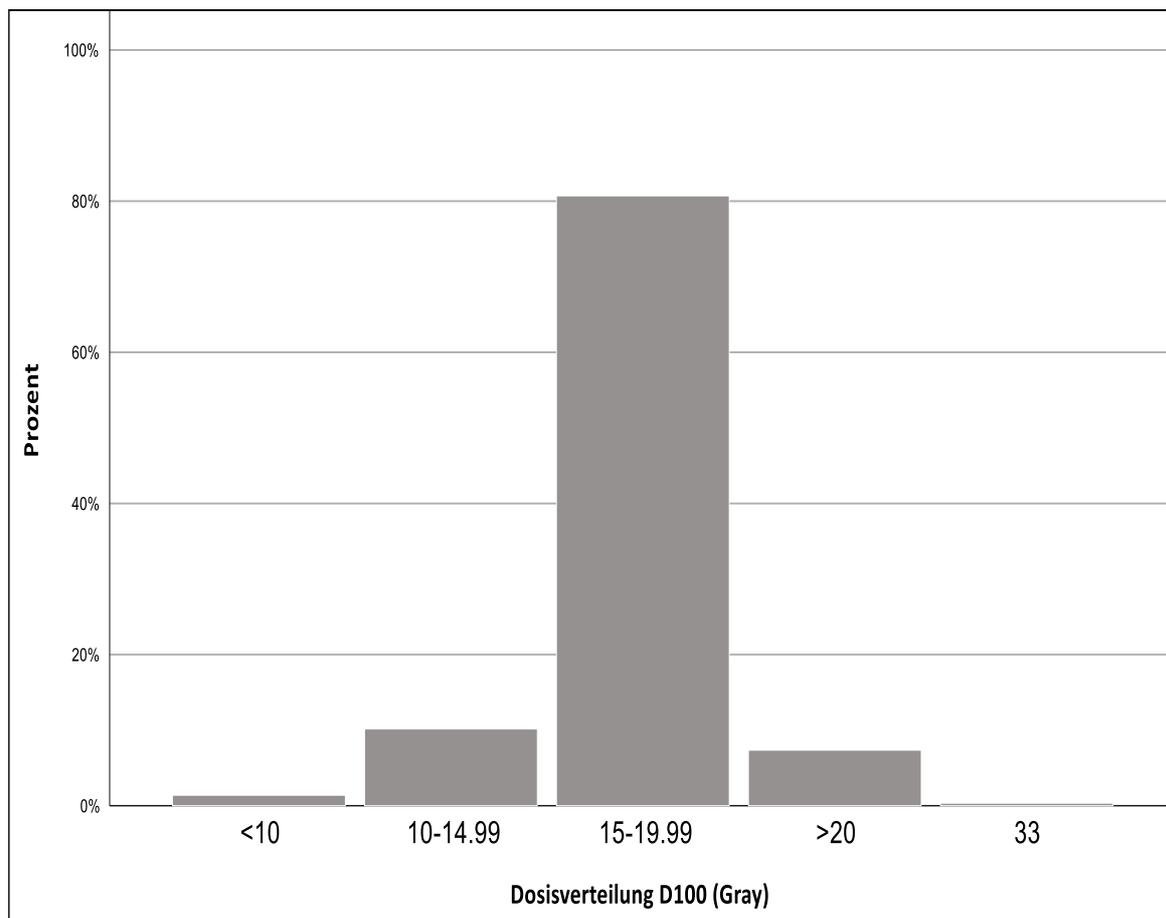


Abbildung 8: Dosisverteilung – Verteilung der verabreichten minimalen einschließenden Tumordosis (D100; Gy) für alle therapierten hepatozellulären Läsionen

## 4 Diskussion

Häufig werden im weiteren Verlauf nach chirurgischen oder lokalablativen Verfahren lokale und lokoregionäre Rezidive festgestellt. Ein frühes Rezidiv (innerhalb von zwei Jahren) geht eher auf intrahepatische Mikrosatelliten oder eine mikrovaskuläre Pfortaderinvasion zurück. Die Entstehung später Rezidive (nach über zwei Jahren) wird eher auf das De-novo-Entstehen von Tumoren zurückgeführt (31). Diagnostizierbare Hauptursachen, die als Risikofaktoren gelten, sind Tumorgröße und makroskopische Pfortaderinvasion. Die größte Bedeutung bei der HCC-Tumorausbreitung hat das Pfortadersystem. HCC-Zellen infiltrieren diese, breiten sich darüber aus und führen zur Ausbildung intrahepatischer (Mikro-)Satellitenläsionen. Eine mikrovaskuläre Invasion kommt bereits in 27 % bei kleinen HCC-Läsionen < 2 cm vor, was möglicherweise eine Rate von 10 % intrahepatischer Satellitenläsionen dieser Patienten erklärt (30). Exemplarisch fanden Sasakie et al. in einer Analyse von 100 Fällen kurativ resezierter HCCs ( $\leq 5$  cm Durchmesser) fast bei der Hälfte Mikrosatelliten im mittleren Abstand von 9,9 mm (Median 5,0 mm) vom Haupttumor (113). Klinisch-pathologisch korrelierten die Tumorgröße, der prätherapeutische AFP-Spiegel und der Tumorgrad mit dem Vorhandensein von Mikrosatelliten. Daraus lässt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit von Mikrosatelliten bei großen, undifferenzierten HCCs schließen (113). Eine andere Studie berichtet ebenfalls von Mikrosatelliten bei kleinen HCCs entsprechend dem Portalvenenfluss. Nur bei 8 % der Patienten kam es zu einer Aussaat der Mikrosatelliten über die 2-cm-Grenze hinaus (114). Als Konsequenz zur Minimierung der Mikrosatelliten kann für die chirurgische Resektion die anatomische Resektion der nicht anatomischen Resektion präferiert werden. Dies zeigt eine Studie von Ueno et al. mit signifikant besserer OS und PFS nach anatomischer Resektion von HCC-Knötchen  $\leq 3$  cm (115). Des Weiteren konnten Feng et al. anhand von 105 Patienten zwar keinen signifikanten Unterschied im Rezidiv-freien-Überleben bei der chirurgischen Resektion (anatomisch vs. Nicht anatomisch) zeigen, allerdings bei der anatomischen Resektion eine verringerte Zwei-Jahres-Lokalrezidivrate und spätere Lokalrezidive nachgewiesen werden (116). Einige Analysen von RFA versus chirurgische Resektion bilden die Datengrundlage bezüglich Lokalrezidiven nach chirurgischer Resektion des HCC im Frühstadium. Diese reichen von 0 % bis 9,8 % (117–119). Bei den LTC-Raten nach Resektion wird nicht nach Art des chirurgischen Verfahrens (anatomisch vs. Nicht anatomisch) unterschieden. In einer europäischen multizentrischen Studie wurden 62 LR (16 %) bei 376 Patienten mit Resektion nach HCC-Erstdiagnose (BCLC 0–B) und eine Fünf-Jahres-Rezidivrate von bis zu 68 % nach Resektion von 132 Patienten mit einem einzelnen HCC  $\leq 2$  cm festgestellt (ohne weitere Unterscheidung zwischen lokalem und lokoregionärem Rezidiv) (120, 121).

Es gibt eine große Spannbreite der LTC-Rate bzw. Lokalrezidivrate der konventionellen TACE (cTACE) und der DEB-TACE. Nach cTACE werden LTC-Raten von bis zu 38,2 % nach zwölf Monaten berichtet (89). In einer anderen Studie werden LTC-Raten von 36 % nach 24 Monaten DEB-TACE angegeben. Ein signifikanter Unterschied der LTC-Raten in Bezug auf die cTACE war nicht zu beobachten (88). Einen Grenzwert für das therapeutische Ansprechen der mittels TACE behandelten HCCs stellt die 5-cm-Marke dar. Unterhalb derer werden Ansprechraten von 64 % und oberhalb nur noch Ansprechraten von 25 % nachgewiesen (90, 122). Bei erneuten Behandlungen eines Progresses kommt es zu einer reduzierten Wirksamkeit bis zur Ineffektivität bei großen HCCs. Bei HCCs  $\leq 5$  cm soll eine erneute TACE bei nachgewiesenem Therapieansprechen erfolgen (6, 90). Die variable vaskuläre Versorgung des HCC stellt eine Limitation der TACE dar. Bei Gefäßvarianten mit extrahepatischer Versorgung, die zwischen 17 % und 24 % liegen, kommt es zu Wirksamkeitsbeeinträchtigungen und potenziell schwerwiegenden Komplikationen. Diese Varianten treten gehäuft bei einer Tumorgöße  $> 5$  cm auf (123). Im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs nach TACE hat es den Anschein, dass es zu einer Änderung der Leberversorgung kommt. Die physiologische Leberversorgung findet größtenteils über die Pfortader statt. Nach einem Rezidiv nach TACE kommt es des Öfteren zu einer extrahepatischen Gefäßeinsprossung und Versorgung über diese (124). Infolgedessen resultieren unterschiedliche mediane OS von 19,4 Monaten bis 47,7 Monate abhängig von der Patientenselektion (125).

Mehrere Studien verglichen bereits die RFA mit chirurgischen Interventionen bei HCCs bis zu einer Größe von 3 cm (siehe oben). Beide Therapieoptionen liefern ähnliche Resultate insbesondere in Bezug auf die Lokalrezidivrate (71, 126, 127). Als prognostischer Faktor eines erhöhten Auftretens von Lokalrezidiven nach RFA wurde eine Tumorgöße abhängig von der Studie zwischen größer als 2 oder 2,5 cm festgestellt (72, 128). In der aktuellen Leitlinie für das HCC wird eine Therapieempfehlung bis zu 3 cm für die RFA ausgesprochen (6).

Bei dem von uns untersuchten ablativen Verfahren der iBT stellt die Tumorgöße keinen signifikanten Risikofaktor für das erhöhte Auftreten von Lokalrezidiven dar (siehe Tabelle 4).

Der p-Wert mit  $p = 0,054$  für Läsionen größer als 5 cm im Vergleich zu allen anderen Läsionen lag knapp oberhalb der statistisch signifikanten Grenze von  $p \leq 0,05$ . Je größer der Tumor, desto näher rückt der p-Wert an das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Das heißt, mit zunehmender Tumorgöße besteht die Tendenz, dass sich die Gruppenmittelwerte bezüglich der LTC unterscheiden, bzw. die zunehmende Tendenz für das Auftreten von Lokalrezidiven. Ursächlich ist hier anzunehmen, dass größere und komplexere CTVs eine suboptimale Dosisabdeckung erhalten haben im Vergleich zu kleineren CTVs. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer

sorgfältigen Therapieplanung und Dosisberechnung insbesondere bei großen und komplexen Tumervolumina, unterstreicht aber erneut die technisch mögliche Ablation großer Zielläsionen im Gegensatz zur thermischen Ablation (i. e. RFA, vgl. „Heat-Sink-Effect“).

Die LTC-Rate von 88,8 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten unserer Studie stimmt mit zuvor veröffentlichten Daten über LTC-Raten von bis zu 91,5 % weitgehend überein (24–26). Der Vorteil der iBT spiegelt sich in den guten LTC-Raten im Vergleich zu den in der Literatur bereits veröffentlichten Daten wie auch in unserer Studie wider. Diesem Umstand geschuldet bietet die iBT neben TACE, RFA und chirurgischer Intervention eine sehr wirksame Methode zum Erhalt der lokalen Kontrolle, wie die Implementierung in der ESMO-Leitlinie verdeutlicht (1).

Umgekehrt bestätigte sich jedoch auch eine substantielle Lokalrezidivrate von 11,2 % (32 von 286 Läsionen). Laut Literaturrecherche zu LR nach Resektion, RFA oder TACE liegen kaum Daten hinsichtlich weiterer Subgruppenunterschiede vor. Dies steht im Gegensatz zum heterogenen Patientenkollektiv im intermediären und fortgeschrittenen Stadium des HCC und den damit verbundenen Herausforderungen im Behandlungsmanagement (47). Ferner wurde in den meisten Studien nicht zwischen lokalen und lokoregionären Rezidiven nach der Therapie unterschieden, d. h. keine Abgrenzung von Lokalrezidiv und De-novo-HCC vorgenommen.

Als Resultat aus den vorher genannten Erkenntnissen untersuchten wir die Subgruppen. Es zeigten sich signifikant mehr LR nach iBT von HCCs bei Patienten, die bereits mittels Resektion (chirurgische Intervention) vorbehandelt worden waren, im Vergleich zu den nicht vorresezierten Patienten (keine chirurgische Intervention). Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf die verabreichte Strahlendosis. Ursächlich für die höhere LR-Rate in der voroperierten Gruppe mit bereits diagnostiziertem lokalem oder lokoregionärem Rezidiv wäre spekulativ ein aggressiverer Subtyp auf molekularer Basis, resultierend aus einer längeren Krankheitsdauer mit länger bestehender Zirrhose und damit höherem HCC-Risiko. Studien zeigen einen zeitlichen Zusammenhang der HCC-Entstehung, sobald eine Leberzirrhose vorliegt (129, 130). Die HCC-Inzidenz variiert abhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose: Das HCV weist die höchste kumulative Fünf-Jahres-Inzidenz mit 17–30 % innerhalb von fünf Jahren auf. Vergleichend liegt die kumulative Fünf-Jahres-Inzidenz des HBV bei 10–15 % oder für die ALD bei 8 % (131). Diese Ergebnisse spiegeln sich in unseren Studiendaten wider. Nach iBT von ALD-HCC beobachteten wir signifikant weniger Lokalrezidive als nach iBT von Non-ALD-HCC.

Auffällig war der fehlende Unterschied für LR in zirrhotischer im Gegensatz zu nicht zirrhotischer Leber oder anderer untersuchter Merkmale wie AFP (siehe Tabelle 5). Die Varianz der

angewendeten mittleren D100 innerhalb jeder analysierten Gruppe bei lokal (nicht) kontrollierten Läsionen war nicht signifikant. Folglich bestand keine Korrelation zwischen LR und Underdosierung in einer Gruppe als Ursache für die Lokalrezidive (siehe Tabelle 5). Eine Schwellendosis für Non-ALD-HCCs, für die ein vermindertes LR-Risiko besteht, konnte aufgrund der schmalen Verteilung der applizierten Dosen (81,1 % zwischen 15 Gy und 19,99 Gy) nicht gefunden werden (siehe Abbildung 8). Technische und methodische Einschränkungen lieferten keine Erklärung dieser Sachlage. Denkbar wäre stattdessen, dass eine geringere Ablationsdosis für ALD-HCCs im Vergleich zu Non-ALD-HCCs erforderlich ist oder es bei der Behandlung von Non-ALD-Läsionen zu einer unzureichenden Dosierung kam. Bedeutet dies möglicherweise, dass das HCC kein homogen strahlenempfindlicher Tumor ist?

Zur Beschreibung der Strahlenempfindlichkeit wird zumeist die SF2 verwendet. Diese gibt den Anteil der Zellen an, die nach Verabreichung einer Dosis mit 2 Gy überleben (132). Zur Analyse und Vorhersage der Reaktion auf Bestrahlung wird am häufigsten das linearquadratische Modell verwendet, da kein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis und überlebender Fraktion besteht. Liu et al. fanden heraus, dass die SF2 mit dem klinischen Stadium und pathologischen Grad des HCC korreliert und ein Marker zur Vorhersage der Strahlenempfindlichkeit bei Leberkarzinomen ist (133). In einer Studie von Wei Yeoh et al. zur Steigerung der Effektivität der Bestrahlung von HCC-Patienten wurde nicht nur das Überleben, sondern auch Proteine, die an DNA-Reparatur, Angiogenese und Tumorzellproliferation beteiligt sind, untersucht. Die Bestrahlung der 16 HCC-Xenotransplantate erfolgte mit 8 Gy in vitro. Trotz der Therapie mit dem Radiosensibilisator Vinorelbine wiesen die Zelllinien ein breites Spektrum an Radiosensitivität auf und wurden in drei Gruppen mit 18,75 %, 43,75 % und 37,5 % als empfindlich, mäßig empfindlich und resistent klassifiziert (134).

In der weiteren Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die die Strahlenempfindlichkeit oder LTC nach stereotaktischer Körperbestrahlung (SBRT) in Abhängigkeit von der Ätiologie beschreibt. Aber bereits die unterschiedliche Inzidenz von HCCs entsprechend der Ätiologie lässt den Zusammenhang zwischen gehäuften LR entsprechend der Strahlenempfindlichkeit des HCC nicht gegenstandslos erscheinen.

Eine Einteilung des HCC kann auf molekularer Basis in die Gruppe der Proliferationsklasse und die der Nichtproliferationsklasse erfolgen. Die Proliferationsklasse (HBV-assoziiertes HCC) ist gekennzeichnet durch aggressivere Tumore, häufigerer Gefäßinvasion und hohe AFP-Spiegel im Gegensatz zur Nichtproliferationsklasse (d. h. ALD, HCV und NAFLD) (34, 135). Im Umkehrschluss könnte die Ablationsdosis an die Ätiologie des HCC angepasst werden, um ein identisches Outcome zu erreichen. Grundlage dieser Überlegungen ist die Annahme, dass

variierende Strahlenempfindlichkeit und diverse Ausmaße der okkulten Tumorabsiedelung (Mikrosatelliten) entsprechend der Ätiologie vorliegen. Trotz des sich stetig verbessernden Verständnisses der Krankheitsursachen und der Pathophysiologie müssen diese Erkenntnisse noch in prospektiv randomisierten Studien untersucht werden, bevor sie im klinischen Alltag integriert werden könnten.

Strukturelle Schwachpunkte unserer Studie sind insbesondere der retrospektive Charakter und das heterogene Patientenkollektiv. Die analysierten Daten stammen aus einer prospektiv verwalteten Datenbank, die sich an standardisierten Behandlungsformularen und Nachuntersuchungen (alle drei Monate) orientiert. Aus diesem Umstand ergibt sich, dass die Kontrollbildgebungen und Therapieverlaufsprotokolle strukturiert geplant waren, eine Terminverschiebung nicht auszuschließen war, aber eine Abweichung so gering wie möglich gehalten wurde. Bei uns zeigte sich ein heterogener Nachbeobachtungszeitraum zwischen 3 und 81 Monaten, der Median lag bei 14,3 Monaten. Entsprechend der allgemeinen Studienlage, dass die meisten LR innerhalb von zwölf Monaten nach iBT auftreten, scheint unsere LR-Rate aussagekräftig (24–26). Zukünftige Studien sollten ein mehrarmiges, prospektives Studiendesign aufweisen sowie im besten Fall multizentrisch durchgeführt werden. Dies dient dazu, die Validität der vorliegenden Daten zu bekräftigen bzw. zu ergänzen. Ein ergänzender Untersuchungsansatz sollte beispielsweise darin bestehen, eine Schwellendosis für die LTC von Mikrometastasen für die iBT zu identifizieren, stratifiziert anhand von Subgruppen. Vorstellbar wäre, ein größeres Patientenkollektiv mit höheren und mittleren Strahlendosen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu betrachten. Klinisch könnte daraus potenziell folgen, dass der bei der iBT von HCCs verwendete Sicherheitsabstand erweitert wird, um subklinische Mikrosatelliten, die zu Lokalrezidiven führen, „mitzuthereapieren“. Dies erfolgte in ähnlicher Weise in einer Studie zum kolorektalen Karzinom (136).

Bei alles in allem noch limitierter Datenlage bestätigt unserer Studie die insgesamt exzellente Effektivität nach iBT der intermediären und fortgeschrittenen HCCs und zeigt eine potenzielle Abhängigkeit der lokalen Kontrollrate von Subgruppen wie Ätiologie oder Vortherapie. Diese Erkenntnisse weisen auf mögliche unterschiedliche Strahlenempfindlichkeiten der Subgruppen hin und müssen weiter untersucht werden.

## 5 Zusammenfassung

Die effektive therapeutische Wirksamkeit der bildgeführten interstitiellen Hochdosis-Brachytherapie (iBT) zur lokalen Ablation intermediärer und fortgeschrittener Hepatozellulärer Karzinome (entsprechend dem Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikationssystem; BCLC B und C) wurde bereits in mehreren Studien mit hohen lokalen Tumorkontrollraten (LTC) von > 90 % nachgewiesen (1, 24–26).

Vorteile sind, verglichen mit thermischen Verfahren, die Unabhängigkeit von der Tumorgroße sowie eine Erweiterung der potenziell behandelbaren Lokalisationen mangels Einschränkung durch Kühleffekte oder angesichts hitzevulnerabler Strukturen.

Das untersuchte Patientenkollektiv bildete beispielsweise hinsichtlich Ätiologie, Vorbehandlung, Tumolvolumen etc. eine sehr heterogene Gruppe.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit der iBT nach Untergruppen zu stratifizieren, um klinische Merkmale zu identifizieren, die mit überlegenen lokalen Tumorkontrollraten (LTC) verbunden sind.

Eine kumulative Anzahl von 286 HCC-Läsionen bei 107 Patienten wurde retrospektiv analysiert. Klinische und bildbasierte Nachuntersuchungen wurden alle drei Monate nach der Behandlung durchgeführt. Analytierte klinische Faktoren waren Leberzirrhose, Ätiologie, radiologisches Erscheinungsbild, Läsionsgröße, Vorbehandlung, verabreichte Dosis, Vorhandensein von portaler Hypertension und Alpha-Fetoprotein-Spiegel (AFP-Spiegel).

Die LTC-Rate betrug 88,8 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten (Spannweite 3–81 Monate), was einer kumulativen Lokalrezidivrate (CLR) von 11,2 % entspricht. Die mediane minimal einschließende Tumordosis (D100) betrug 16,1 Gy (Spannweite 7,1–30,3; Referenzdosis 15 Gy).

Die Subgruppenanalyse zeigte signifikant weniger Lokalrezidive nach iBT von HCCs auf dem Boden einer alkoholischen Lebererkrankung (ALD) als nach iBT von HCCs im Zusammenhang mit anderen Ursachen der Leberzirrhose (nicht alkoholische Fettlebererkrankung, virusbedingte Leberzirrhose und andere Ursachen). Darüber hinaus war die LTC-Rate nach vorangegangener OP signifikant niedriger ( $p = 0,046$ ). Für die applizierte D100 wurde in den jeweiligen Gruppen keine signifikante Varianz beobachtet. Für alle anderen getesteten klinischen Faktoren wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich größtenteils mit denjenigen vorangegangener Studien. Die iBT konnte eine hohe LTC in allen behandelten Untergruppen erreichen. Zukünftige Studien sollten die zugrunde liegende Ätiologie des HCC im Hinblick auf Lokalrezidivraten berücksichtigen, insbesondere bezüglich potenziell variierender Radiosensitivitäten.

## Literaturverzeichnis

1. Vogel A. et al.: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.: *Ann. Oncol.* 29. iv238–iv255 (2018)
2. Sung H. et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.: *CA. Cancer J. Clin.* 71. 209–249 (2021)
3. Kanwal F. et al.: Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents.: *Gastroenterology* 153. 996-1005.e1 (2017)
4. Galle P.R. et al.: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.: *J. Hepatol.* 69. 182–236 (2018)
5. Mazzaferro V. et al.: Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience.: *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 17 Suppl 2. S44-57 (2011)
6. Grammer S.: Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome. (2021)
7. Llovet J.M. et al.: Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma.: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 18. 293–313 (2021)
8. Ohmoto K. et al.: Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas.: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 24. 223–227 (2009)
9. Bilchik A.J. et al.: Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned.: *The Oncologist* 6. 24–33 (2001)
10. Raman S.S. et al.: Minimizing central bile duct injury during radiofrequency ablation: use of intraductal chilled saline perfusion--initial observations from a study in pigs.: *Radiology* 232. 154–159 (2004)
11. Goldberg S.N. et al.: Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter.: *Radiology* 209. 761–767 (1998)
12. Mohnike K. et al.: Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy.: *Strahlenther. Onkol.* 192. 288–296 (2016)
13. Streitparth F. et al.: In vivo assessment of the gastric mucosal tolerance dose after single fraction, small volume irradiation of liver malignancies by computed tomography-guided, high-dose-rate brachytherapy.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65. 1479–1486 (2006)
14. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom: 153 (2013)
15. Chow P.K. h et al.: High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial.: *Hepatol. Baltim. Md* 36. 1221–1226 (2002)

16. Palmer D.H. et al.: Systemic therapies for hepatocellular carcinoma.: *Expert Opin. Investig. Drugs* 13. 1555–1568 (2004)
17. Ikeda M. et al.: Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives.: *Jpn. J. Clin. Oncol.* 48. 103–114 (2018)
18. Finn R.S. et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma.: *N. Engl. J. Med.* 382. 1894–1905 (2020)
19. Cutsem E.V. et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.: *Ann. Oncol.* 27. 1386–1422 (2016)
20. Yin L. et al.: Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT.: *J. Hepatol.* 61. 82–88 (2014)
21. Yi P.-S. et al.: Liver resection for intermediate hepatocellular carcinoma.: *World J. Hepatol.* 8. 607–615 (2016)
22. Filmann N. et al.: Mortality after liver surgery in Germany.: *Br. J. Surg.* 106. 1523–1529 (2019)
23. Pschyrembel Online | Brachytherapie. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Brachytherapie/K043L> [last accessed October 20, 2022]
24. Mohnike K. et al.: Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 78. 172–179 (2010)
25. Colletini F. et al.: Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours.: *Eur. Radiol.* 22. 1101–1109 (2012)
26. Colletini F. et al.: CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma.: *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A1* 191. 405–412 (2015)
27. Mohnike K. et al.: Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma.: *Dig. Dis. Basel Switz.* 27. 170–174 (2009)
28. Mohnike K. et al.: Radioablation by Image-Guided (HDR) Brachytherapy and Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase II Trial.: *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 42. 239–249 (2019)
29. Denecke T. et al.: CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization?: *Eur. Radiol.* 25. 2608–2616 (2015)
30. Kojiro M.: Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced.: *Hepatogastroenterology.* 45 Suppl 3. 1203–1205 (1998)

31. Imamura H. et al.: Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.: *J. Hepatol.* 38. 200–207 (2003)
32. Marengo A. et al.: Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis.: *Annu. Rev. Med.* 67. 103–117 (2016)
33. Ioannou G.N. et al.: Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.: *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 5. 938–945, 945.e1–4 (2007)
34. Llovet J.M. et al.: Hepatocellular carcinoma.: *Nat. Rev. Dis. Primer* 7. 6 (2021)
35. Trichopoulos D. et al.: Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study.: *J. Natl. Cancer Inst.* 103. 1686–1695 (2011)
36. Marrero J.A. et al.: Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma.: *J. Hepatol.* 42. 218–224 (2005)
37. Llovet J.M. et al.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.: *Semin. Liver Dis.* 19. 329–338 (1999)
38. Duseja A.: Staging of Hepatocellular Carcinoma.: *J. Clin. Exp. Hepatol.* 4. S74–S79 (2014)
39. Reig M. et al.: BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update.: *J. Hepatol.* 76. 681–693 (2022)
40. Lee Y.-H. et al.: A New Child-Turcotte-Pugh Class 0 for Patients with Hepatocellular Carcinoma: Determinants, Prognostic Impact and Ability to Improve the Current Staging Systems.: *PLOS ONE* 9. e99115 (2014)
41. D’Amico G. et al.: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies.: *J. Hepatol.* 44. 217–231 (2006)
42. Im G. et al.: Surgery in Patients with Portal Hypertension A Preoperative Checklist and Strategies for Attenuating Risk.: *Clin. Liver Dis.* 18. 477–505 (2014)
43. Karnofsky D.A., J.H. Burchenal: Present status of clinical cancer chemotherapy.: *Am. J. Med.* 8. 767–788 (1950)
44. Taylor A.E. et al.: Observer error in grading performance status in cancer patients.: *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer* 7. 332–335 (1999)
45. Roila F. et al.: Intra and interobserver variability in cancer patients’ performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales.: *Ann. Oncol.* 2. 437–439 (1991)
46. Forner A. et al.: Hepatocellular carcinoma.: *The Lancet* 379. 1245–1255 (2012)
47. Bolondi L. et al.: Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions.: *Semin. Liver Dis.* 32. 348–359 (2012)

48. Zucman-Rossi J. et al.: Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma.: *Gastroenterology* 149. 1226-1239.e4 (2015)
49. Gellert-Kristensen H. et al.: Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population.: *Hepatology*. Baltim. Md 72. 845–856 (2020)
50. Donadon V. et al.: Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease.: *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 30. 750–758 (2010)
51. Faber W. et al.: Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver.: *Surgery* 153. 510–517 (2013)
52. Roayaie S. et al.: The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer.: *Hepatology*. Baltim. Md 62. 440–451 (2015)
53. Llovet J.M. et al.: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma.: *Semin. Liver Dis.* 25. 181–200 (2005)
54. Blum H.E., U.T. Hopt: Hepatozelluläres Karzinom.: *Chir.* 74. 709–716 (2003)
55. Lang H. et al.: Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis.: *Br. J. Surg.* 92. 198–202 (2005)
56. Fong Y. et al.: An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center.: *Ann. Surg.* 229. 790–799; discussion 799-800 (1999)
57. Kim K.H., Y.-K. Choi: Long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma.: *Korean J. Hepato-Biliary-Pancreat. Surg.* 16. 98–104 (2012)
58. Lang H. et al.: Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers.: *J. Am. Coll. Surg.* 205. 27–36 (2007)
59. Grammer S.: Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome. (2021)
60. Yao F.Y. et al.: Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria.: *Hepatology* 61. 1968–1977 (2015)
61. Parikh N.D. et al.: Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis.: *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 21. 1142–1152 (2015)
62. Wang L., S. Zheng: Advances in predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma recipients after liver transplantation.: *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 19. 497–504 (2018)
63. Bruix J. et al.: Management of hepatocellular carcinoma: an update.: *Hepatology*. Baltim. Md 53. 1020–1022 (2011)
64. Mazzaferro V. et al.: Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis.: *N. Engl. J. Med.* 334. 693–700 (1996)

65. Pompili M. et al.: Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation.: *World J. Gastroenterol.* WJG 19. 7515 (2013)
66. T D. et al.: Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.: *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 11 (2005)
67. Crocetti L. et al.: Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours.: *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 33. 11–17 (2010)
68. Lu D.S.K. et al.: Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the “heat sink” effect.: *AJR Am. J. Roentgenol.* 178. 47–51 (2002)
69. Majumdar A. et al.: Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis.: *Cochrane Database Syst. Rev.* 3. CD011650 (2017)
70. Cucchetti A. et al.: An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma.: *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 46. 257–263 (2014)
71. Uhlig J. et al.: Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database.: *Eur. Radiol.* 29. 2679–2689 (2019)
72. Livraghi T. et al.: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?: *Hepatol. Baltim. Md* 47. 82–89 (2008)
73. Cucchetti A. et al.: Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma.: *J. Hepatol.* 59. 300–307 (2013)
74. Deger S. et al.: High Dose Rate Brachytherapy of Localized Prostate Cancer.: *Eur. Urol.* 41. 420–426 (2002)
75. Kushner D.M. et al.: High dose rate (192)Ir afterloading brachytherapy for cancer of the vagina.: *Br. J. Radiol.* 76. 719–725 (2003)
76. Salem C.L., A. Dritschilo: Radiation Ablation of Liver Metastases. In: L. L. Gunderson et al. (eds.): *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results.* pp. 315–328. Totowa, NJ. Humana Press 1999.
77. Holt R.W. et al.: Intraoperative interstitial radiation therapy for hepatic metastases from colorectal carcinomas.: *Am. Surg.* 54. 231–233 (1988)
78. Willett C.G.: *Intraoperative radiation therapy.*: 6
79. Ricke J., P. Wust: Computed Tomography–Guided Brachytherapy for Liver Cancer.: *Semin. Radiat. Oncol.* 21. 287–293 (2011)

80. Ricke J. et al.: MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0T MRI for image-guided brachytherapy.: *Eur. Radiol.* 20. 1985–1993 (2010)
81. Damm R. et al.: Needle track seeding in hepatocellular carcinoma after local ablation by high-dose-rate brachytherapy: a retrospective study of 588 catheter placements.: *J. Contemp. Brachytherapy* 10. 516–521 (2018)
82. Ricke J. et al.: CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I–II results of a novel technique.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 58. 1496–1505 (2004)
83. Powerski M. et al.: Biliary duct stenosis after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy of central and hilar liver tumors : A systematic analysis of 102 cases.: *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A1* 195. 265–273 (2019)
84. Herfarth K.K., J. Debus: Stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen.: *Chir.* 76. 564–569 (2005)
85. Breedis C., G. Young: The Blood Supply of Neoplasms in the Liver.: *Am. J. Pathol.* 30. 969–985 (1954)
86. Lammer J. et al.: Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study.: *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 33. 41–52 (2010)
87. Stuart K.: Chemoembolization in the management of liver tumors.: *The Oncologist* 8. 425–437 (2003)
88. Sacco R. et al.: Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.: *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 22. 1545–1552 (2011)
89. Kinugasa H. et al.: Risk factors for recurrence after transarterial chemoembolization for early-stage hepatocellular carcinoma.: *J. Gastroenterol.* 47. 421–426 (2012)
90. Lo C.-M. et al.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma.: *Hepatol. Baltim. Md* 35. 1164–1171 (2002)
91. Kennedy A. et al.: Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68. 13–23 (2007)
92. Memon K. et al.: Yttrium 90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma.: *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer* 190. 207–224 (2013)
93. R S. et al.: Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes.: *Gastroenterology* 138 (2010)
94. Wybranski C. et al.: Radiologisch interventionelle Therapie von Lebertumoren.: *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 44. 670–679 (2009)

95. T D. et al.: Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.: *Eur. Radiol.* 18 (2008)
96. R M. et al.: Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications.: *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 25 Suppl 1 (2005)
97. Zarva A. et al.: Safety of Repeated Radioembolizations in Patients with Advanced Primary and Secondary Liver Tumors and Progressive Disease After First Selective Internal Radiotherapy.: *J. Nucl. Med.* 55. 360–366 (2014)
98. B S. et al.: Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation.: *Hepatology*. Baltim. Md 54. 868–878 (2011)
99. V V. et al.: Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial.: *Lancet Oncol.* 18 (2017)
100. Pkh C. et al.: SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma.: *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36 (2018)
101. Shuen T.W.H. et al.: Extracellular Vesicles May Predict Response to Radioembolization and Sorafenib Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis from the SORAMIC Trial.: *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 28. 3890–3901 (2022)
102. Kumar M., D. Panda: Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma.: *J. Clin. Exp. Hepatol.* 4. S130-139 (2014)
103. Marrero J.A. et al.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort.: *Hepatology*. Baltim. Md 41. 707–716 (2005)
104. Tandon P., G. Garcia-Tsao: Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies.: *Liver Int.* 29. 502–510 (2009)
105. Trevisani F. et al.: Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal.: *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* 42. 341–347 (2010)
106. Ricke J. et al.: Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation.: *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 15. 1279–1286 (2004)
107. Ricke J. et al.: Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma.: *J. Hepatology*. 71. 1164–1174 (2019)
108. Elsayes K.M. et al.: White paper of the Society of Abdominal Radiology hepatocellular carcinoma diagnosis disease-focused panel on LI-RADS v2018 for CT and MRI.: *Abdom. Radiol. N. Y.* 43. 2625–2642 (2018)

109. Wybranski C. et al.: Accuracy of applicator tip reconstruction in MRI-guided interstitial <sup>192</sup>Ir-high-dose-rate brachytherapy of liver tumors.: *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 115. 72–77 (2015)
110. Rühl R. et al.: Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR-irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases.: *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* 5. 44 (2010)
111. Goldberg S.N. et al.: Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria.: *Radiology* 228. 335–345 (2003)
112. Heinze C. et al.: Local tumor control of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma after local ablative treatment with image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy: A subgroup analysis of 286 HCC nodules.: *Brachytherapy* 0 (2023)
113. Sasaki A. et al.: Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma.: *Cancer* 103. 299–306 (2005)
114. Shi M. et al.: Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin.: *World J. Surg.* 28. 376–381 (2004)
115. Ueno S. et al.: Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification.: *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 15. 493–500 (2008)
116. Feng X. et al.: A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence.: *HPB* 19. 667–674 (2017)
117. Cho C.M. et al.: [The comparative results of radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma].: *Korean J. Hepatol.* 11. 59–71 (2005)
118. Fang Y. et al.: Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma.: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29. 193–200 (2014)
119. Lü M. et al.: [Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial].: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 86. 801–805 (2006)
120. Famularo S. et al.: Factors Affecting Local and Intra Hepatic Distant Recurrence After Surgery for Hcc: An Alternative Perspective on Microvascular Invasion and Satellitosis - A Western European Multicentre Study.: *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* 25. 104–111 (2021)
121. Roayaie S. et al.: Resection of hepatocellular cancer  $\leq 2$  cm: results from two Western centers.: *Hepatol. Baltim. Md* 57. 1426–1435 (2013)

122. Golfieri R. et al.: Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension?: *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 24. 509–517 (2013)
123. Moustafa A.S. et al.: Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Collateral Blood Supply: Anatomic and Technical Considerations.: *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 37. 963–977 (2017)
124. Miyayama S. et al.: The march of extrahepatic collaterals: analysis of blood supply to hepatocellular carcinoma located in the bare area of the liver after chemoembolization.: *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 33. 513–522 (2010)
125. Burrell M. et al.: Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design.: *J. Hepatol.* 56. 1330–1335 (2012)
126. Nishikawa H. et al.: Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma.: *BMC Gastroenterol.* 11. 143 (2011)
127. Mohanty S. et al.: Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma.: *J. Surg. Oncol.* 113. 175–180 (2016)
128. Lam V.W.-T. et al.: Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.: *J. Am. Coll. Surg.* 207. 20–29 (2008)
129. Ioannou G.N. et al.: Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis.: *PloS One* 13. e0204412 (2018)
130. Bartolomeo N. et al.: Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model.: *BMC Med. Res. Methodol.* 11. 38 (2011)
131. Fattovich G. et al.: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors.: *Gastroenterology* 127. S35-50 (2004)
132. Pérez-Romasanta L.A. et al.: Stereotactic Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma, Radiosensitization Strategies and Radiation-Immunotherapy Combination.: *Cancers* 13. E192 (2021)
133. Liu Z.-Z. et al.: Cell survival curve for primary hepatic carcinoma cells and relationship between SF2 of hepatic carcinoma cells and radiosensitivity.: *World J. Gastroenterol.* 11. 7040–7043 (2005)
134. Yeoh K.W. et al.: Vinorelbine Augments Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma.: *Cancers* 12. E872 (2020)
135. Hoshida Y. et al.: Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma.: *Cancer Res.* 69. 7385–7392 (2009)
136. Seidensticker M. et al.: Safety margin in irradiation of colorectal liver metastases: assessment of the control dose of micrometastases.: *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* 5. 24 (2010)

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Toolbox der ablativen Therapieverfahren modifiziert nach (19) .....	10
Abbildung 2: BCLC-Staging und Behandlungsstrategie im Jahr 2022, aus (39), Seite 683 .....	15
Abbildung 3: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen, modifiziert nach (6); AFP: Alpha-Fetoprotein .....	25
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bestrahlungsplanung.....	32
Abbildung 5: Lokale Tumorkontrolle nach bildgeführter interstitieller Hochdosis-Brachytherapie (iBT) .....	37
Abbildung 6: Lokalrezidive nach Ätiologie .....	39
Abbildung 7: Lokale Tumorkontrolle nach bildgeführter interstitieller Hochdosis-Brachytherapie (iBT) nach vorheriger chirurgischer Resektion.....	40
Abbildung 8: Dosisverteilung – Verteilung der verabreichten minimalen einschließenden Tumordosis (D100; Gy) für alle therapierten hepatozellulären Läsionen .....	41

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Child-Pugh-Einteilung, Daten aus (42) .....	14
Tabelle 2:	ECOG Performance Status und Karnofsky-Index, modifiziert nach (43).....	16
Tabelle 3:	Patienten- und Behandlungsmerkmale, modifiziert nach (112) .....	35
Tabelle 4:	Lokale Tumorkontrolle nach klinischen Merkmalen .....	38
Tabelle 5:	Varianzanalyse verabreichter Dosen in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle .....	40

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Maciej Pech, Direktor der diagnostischen und interventionellen Radiologie und Nuklearmedizin der OVGU Magdeburg für die freundliche Überlassung dieser interessanten Aufgabenstellung danken.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater bzw. Betreuer Prof. Dr. med. Jazan Omari für seine Hilfsbereitschaft und verständnisvolle Betreuung. Er stand mir in allen Belangen und Lagen zur Seite. Mit viel Muße, Geduld und Begeisterung hat er mich in die Programme und Verfahren für die zur Erstellung der vorliegenden Arbeit notwendigen bildradiologischen und statistischen Methoden eingearbeitet.

Danken möchte ich zudem Dr. Constanze Heinze, die mit viel Engagement zur Perfektionierung und Vollendung dieser Doktorarbeit beigetragen hat.

Darüber hinaus bin ich dankbar für die Möglichkeit, im Rahmen der Dissertation erste wissenschaftliche Erfahrungen gesammelt und an ersten Forschungspublikationen mitgewirkt zu haben.

Und schließlich möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

## **Ehrenerklärung**

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

*„Subgruppenauswirkung auf die lokale Kontrolle im mittleren und fortgeschrittenen Stadium beim Hepatozellulären Karzinom nach interstitieller Hochdosis-Brachytherapie“*

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Maciej Pech sowie Prof. Dr. med. Jazan Omari ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.06.2024

Max Laurent Othmer

## **Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 10.06.2024

Unterschrift

## **Darstellung des Bildungswegs (Curriculum Vitae)**

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## Veröffentlichungen

- 1) Jazan Omari, Ralph Drewes, **Max Othmer**, Peter Hass, Maciej Pech, Maciej Powerski:  
Treatment of metastatic gastric adenocarcinoma with image guided high-dose- rate, interstitial brachytherapy as second line or salvage therapy.  
Diagn Interv Radiol. 2019 Sep; 25 (5):360-367.
- 2) Constanze Heinze, Jazan Omari, **Max Othmer**, Peter Hass, Max Seidensticker, Robert Damm, Konrad Mohnike, Jens Ricke, Maciej Pech, Maciej Powerski:  
Image-guided Interstitial Brachytherapy in the Management of Metastasized Anal Squamous Cell Carcinoma.  
Anticancer Res. 2018 Sep, 38 (9) 5401-5407.
- 3) Constanze Heinze, Robert Damm, **Max Othmer**, Maximilian Thormann, Alexey Surov, Peter Hass, Ricarda Seidesticker, Max Seidesticker, Jens Ricke, Maciej Powerski, Maciej Pech, Jazan Omari:  
Local tumor control of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma after local ablative treatment with image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy: A subgroup analysis of 286 HCC nodules.  
Brachytherapy. 2023 Jan 23; S1538-4721(22)00393-2.