

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

**Analyse der Leberwerte nach
intraarterieller Gabe von ^{99m}Techne-
tium-markierten
Albuminpartikeln vor selektiv interner
Radiotherapie der Leber und Evaluierung dieser Werte für die
Prädiktion einer Toxizität**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von
Fabian Hartmann
aus Stuttgart
Magdeburg 2018

1 Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Hartmann, Fabian:

Analyse der Leberwerte nach intraarterieller Gabe von ^{99m}Technetium-markierten Albuminpartikeln vor selektiv interner Radiotherapie der Leber und Evaluierung dieser Werte für die Prädiktion einer Toxizität. 2018. 87 Bl.: 12 Abb., 26 Tab., 3 Anlagen

Kurzreferat

Die selektiv interne Radiotherapie (SIRT) nimmt als interventionelle Therapiemodalität in der palliativen Behandlung primärer oder sekundärer Lebermalignome einen hohen Stellenwert ein. Die intraarterielle ^{99m}Technetium-Gabe zum Ausschluss und Quantifizierung von Lungenschunts zur Evaluation vor einer SIRT hat sich dabei als Verfahren etabliert.

Primärer Endpunkt der Dissertation ist die Analyse leberspezifischer Laborparameter vor und nach intraarterieller Applikation von Technetium-99-markierten Albuminpartikeln hinsichtlich des Auftretens signifikanter Laborwertveränderungen in Vorbereitung einer SIRT. Sekundärer Endpunkt ist die Untersuchung, ob eine relevante Veränderung der leberspezifischen Laborparameter einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer postradioembolischen Hepatotoxizität im Sinne einer REILD (Radioembolization Induced Liver Disease) aufweist.

Durch die Analyse leberspezifischer Laborparameter von 202 eingeschlossenen Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die ^{99m}Technetium-MAA-Gabe zu einer vorübergehenden signifikanten Erhöhung des Bilirubinwerts führt, diese jedoch keinen prädiktiven Wert für die nachfolgende Radioembolisation und eine mögliche REILD darstellt. Risikofaktoren für eine postradioembolische Hepatotoxizität stellen in der analysierten Kohorte das Vorliegen einer Leberzirrhose sowie ein hohes Tumervolumen dar.

Schlüsselwörter

Interventionelle Radiologie, SIRT, Radioembolisation, Hepatotoxizität, Radioembolization Induced Liver Disease, ^{99m}Technetium, Yttrium-90, hepatische Metastasen, primäre Lebertumore

2 Inhaltsverzeichnis

1 Dokumentationsblatt	2
2 Inhaltsverzeichnis	3
3 Abkürzungsverzeichnis	5
4 Einführung	7
4.1 Überblick.....	7
4.2 Epidemiologie und Ätiologie von Lebermetastasen und des hepatozellulären Karzinoms	8
4.3 Diagnostische bildgebende Verfahren von Malignomen der Leber	9
4.4 Therapieoptionen von Lebermalignomen.....	10
4.4.1 Chirurgische Therapie	10
4.4.2 Chemotherapie.....	11
4.4.3 Interventionelle Verfahren	14
4.5 Hepatozytäre Dysfunktion durch Strahlung.....	20
4.5.1 Pathogenese der strahleninduzierten Leberschädigung.....	21
4.5.2 Diagnosekriterien und klinische Folgen der Hepatotoxizität.....	21
4.6 Zielstellung.....	24
5 Material und Methoden	25
5.1 Ein- und Ausschlusskriterien	25
5.2 Patientenkollektiv	25
5.2.1 Demografische Daten	26
5.2.2 Tumorentitäten.....	27
5.3 ^{99m} Technetium-MAA-Gabe als Evaluationsverfahren.....	27
5.3.1 ^{99m} Technetium makroaggregiertes Albumin	29
5.4 ⁹⁰ Yttrium-Radioembolisation (SIRT) zur Therapie von Lebermalignomen	29
5.4.1 ⁹⁰ Yttrium-Mikrosphären	30
5.5 Magnetresonanztomografie der Leber.....	31
5.5.1 Volumetrie der Leber	31
5.6 Zeitlicher Untersuchungsablauf.....	32
5.6.1 Laborchemische Bestimmung der Leberwerte.....	33
5.6.2 Definition und Evaluation der Hepatotoxizität.....	33
5.6.3 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf eine Hepatotoxizität.....	34
5.7 Statistische Auswertung.....	35
6 Ergebnisse	36
6.1 Patientendaten.....	36
6.2 Vorangegangene Therapien	37
6.3 ^{99m} Technetium-MAA-Gabe und Y90-Radioembolisation	37
6.4 Ansprechrate und Datenanalyse im Beobachtungszeitraum	40
6.5 Verlauf der Laborwerte	41

6.5.1	Verlauf der ALAT	41
6.5.2	Verlauf der ASAT	43
6.5.3	Verlauf der GLDH	45
6.5.4	Verlauf des Bilirubinwerts	46
6.6	Einflussfaktoren auf Bilirubinwertveränderungen	50
6.7	Analyse der postradioembolischen Hepatotoxizität	51
6.7.1	Bilirubinwertveränderungen nach SIRT	51
6.7.2	Erhöhung der ASAT über das 3-fache der Norm nach SIRT	52
6.7.3	REILD	52
6.8	Überleben	54
6.8.1	Gesamtüberleben	54
6.8.2	Überleben nach Einflussfaktoren	55
7	Diskussion	62
7.1	Evaluation leberspezifischer Laborparameter vor und nach ^{99m} Tc-MAA-Gabe	62
7.2	Analyse der postradioembolischen Hepatotoxizität	64
7.3	Limitationen einer retrospektiven Studie	69
8	Zusammenfassung	71
9	Literaturangaben	72
10	Danksagungen	82
11	Ehrenerklärung	83
12	Lebenslauf	84
13	Anhang	85

3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AE	Adverse Event, Nebenwirkung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AZ	Allgemeinzustand
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Classification
Bq	Becquerel
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCC	Cholangiocellular Carcinoma; Cholangiozelluläres Karzinom
Ccm	Kubikzentimeter
CHE	Cholinesterase
cm	Zentimeter
CMILD	Combined Modality Induced Liver Disease
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Cancer of Unknown Primary; unbekannter Primärtumor
DHC	Ductus hepaticus communis
DICOM	Digital Images and Communications in Medicine
EASL	European Association For The Study Of The Liver
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
FU	Follow-up, Nachsorge
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethyltriaminpentaessigsäure
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Gy	Gray
HCC	Hepatocellular Carcinoma, Hepatozelluläres Karzinom
i.S.	Im Serum
KM	Kontrastmittel
m	Männlich
MAA	Makroaggregiertes Albumin
MBq	Megabecquerel
mm	Millimeter

ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REILD	Radioembolization Induced Liver Disease
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation Induced Liver Disease
ROI	Region of Interest
^{99m} Tc	Technetium-99-m
THRIVE	T1W High Resolution Isotropic Volume Examination
TIPSS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
SIRT	Selektiv interne Radiotherapie
SOS	Sinusoidal Obstruction Syndrome
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOD	Veno-occlusive Disease
w	Weiblich
⁹⁰ Y	Yttrium-90
95%-KI	95%-Konfidenzintervall

4 Einführung

4.1 Überblick

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich durch Analyse leberspezifischer Laborparameter mit den Auswirkungen der intraarteriellen Gabe von Technetium-99-markierten Albuminpartikel auf die Leberfunktion in Vorbereitung auf eine selektiv interne Radiotherapie (SIRT, Radioembolisation) zur Therapie von hepatisch metastasierten Karzinomen oder primären Lebertumoren. Die ^{99m}Technetium-Gabe als Verfahren zur Evaluation einer SIRT mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären hat sich mittlerweile im klinischen Alltag etabliert. Die ^{99m}Technetium-markierten Albuminpartikel werden zum Ausschluss gastrointestinaler Shunts und zur Quantifizierung des Lungenshunts vor Beginn der ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation intraarteriell in die Leber appliziert. Dadurch sollen potentielle Strahlenschäden durch die Fehlimplantation von ⁹⁰Yttrium-Partikel während der nachfolgenden SIRT vermieden werden.

Die SIRT mit ⁹⁰Yttrium als reinem Beta-Strahler besitzt als interventionelle Therapiemodalität einen zunehmenden Stellenwert in der palliativen Behandlung primärer und sekundärer Lebertumoren. Dabei nutzt man die größtenteils arterielle Versorgung des Tumorgewebes aus, um eine selektive Einbringung der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären zu erzielen und hierdurch eine lokoregionäre Bestrahlung durch das an Mikrosphären gekoppelte radioaktive Nuklid ⁹⁰Yttrium zu erreichen. Ziel ist es durch lokale Kontrolle des Tumorwachstums das Leben des Patienten zu verlängern.

Die Arbeit befasst sich dabei zunächst mit der Analyse leberspezifischer Laborwerte vor und nach intraarterieller Gabe von ^{99m}Technetium-markierten Albuminpartikeln hinsichtlich signifikanter Laborwertveränderungen. Es wurde zudem untersucht, ob diese Leberwertveränderungen einen prädiktiven Wert auf eine postradioembolische Hepatotoxizität im Sinne einer „Radioembolization Induced Liver Disease“ (REILD) aufweisen. Zu diesem Thema ist zum jetzigen Kenntnisstand keine systematische Analyse publiziert worden.

Weiterhin sollen prädiktive Einflussfaktoren auf eine mögliche postradioembolische Hepatotoxizität ermittelt werden. Damit soll durch Verbesserung der therapeutischen Sicherheit das Therapieverfahren der SIRT weiter optimiert werden und somit auch die Lebensqualität des Patienten verbessert werden.

Patienten mit hepatisch metastasierten Kolonkarzinomen und hepatozellulären Karzinomen stellen in dieser Studie die größte Patientengruppe dar, so dass im Folgenden anhand dieser Tumorentitäten die Epidemiologie und Ätiologie sowie die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten dargestellt sind.

Des Weiteren folgt ein Überblick über die Pathogenese und das klinische Bild der strahleninduzierten Hepatotoxizität.

4.2 Epidemiologie und Ätiologie von Lebermetastasen und des hepatozellulären Karzinoms

Die Leber ist das häufigste Zielorgan einer hämatogenen, portalvenösen Metastasierung im menschlichen Körper. Prinzipiell unterscheidet man zwischen primären Lebertumoren (vom Lebergewebe ausgehend) und sekundären Lebertumoren (Metastasen anderer Primärtumoren).

Die häufigsten bösartigen Neubildungen der Leber sind Metastasen. In einer deutschen Universität wurden 12.161 Leberproben histologisch aufgearbeitet und in einem Leberregister dokumentiert. Dabei konnten in 11,2% aller untersuchten Leberproben Neoplasien oder tumorähnliche Neubildungen nachgewiesen werden (in 1.357 von 12.161 Leberproben). Die häufigsten Lebertumore stellten Metastasen solider Tumore dar (sekundäre Lebertumore, 611 Fälle), am zweithäufigsten waren hepatozelluläre Karzinome (primärer Lebertumor, 380 Fälle). In der histopathologischen Aufarbeitung stellten Adenokarzinome den Großteil der sekundären Lebermalignome (65,5%) dar. Als größten Anteil wiederum unter den Adenokarzinomen konnten in 48,2% der Fälle Metastasen von Karzinomen des Kolons nachgewiesen werden. Daraufhin folgen Metastasen von Pankreaskarzinomen (13,5%), Mammakarzinomen (13%), Magenkarzinomen (6,2%), Lungenkarzinomen (4,5%) und schließlich Ösophaguskarzinomen (3,7%). Die zweithäufigste Histopathologie der sekundären Lebermalignome stellen Metastasen von neuroendokrinen Tumoren dar, weitere Tumorentitäten sind sehr selten (1).

Primäre Lebermalignome sind eine relativ seltene Erkrankung, aufgrund der schlechten Prognose zählen sie jedoch bei beiden Geschlechtern zu den zehn häufigsten Krebsodesursachen. Jedes Jahr treten in Deutschland ca. 7600 Neuerkrankungen von primären Neoplasien der Leber auf, mit etwa der gleichen Anzahl von Todesfällen. Ungefähr 70% der primären Lebertumoren sind hepatozelluläre Karzinome, die restlichen Erkrankungsfälle sind hauptsächlich cholangiozelluläre Karzinome. Die Fünfjahres-Überlebensrate der Leberkarzinome ist ungünstig und variiert je nach Stadium der Krebserkrankung sowie Beschaffenheit der Leber. Eine zirrhotisch veränderte Leber wirkt sich dabei ungünstig auf den Krankheitsverlauf aus (2).

In Europa zählen die chronische Hepatitis-B- (13,2%) und Hepatitis-C-Erkrankung (20,9%), Adipositas (16,1%) und starker Alkoholgenuss (10,2%) zu den Risikofaktoren für

das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms. Folglich können etwa zwei Drittel der Erkrankungen auf mindestens einen der aufgeführten Risikofaktoren zurückgeführt werden. Über die Hälfte aller hepatozellulären Karzinome ist zudem mit dem Konsum von Tabakrauch assoziiert (3).

4.3 Diagnostische bildgebende Verfahren von Malignomen der Leber

Eine gründliche bildgebende Diagnostik ist ein ausgesprochen wichtiger Bestandteil der Untersuchung eines Patienten, da hiervon die Entscheidung über das weitere Vorgehen suspekter Läsionen in der Leber abhängt.

Denn in der Leber finden sich nicht nur maligne fokale Läsionen, sondern häufig – oft als Zufallsbefund – auch benigne Läsionen, wie Zysten, fokal noduläre Hyperplasien (FNH), Adenome oder Hämangiome. Meist werden initial eine Ultraschalluntersuchung oder eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt.

Die Sonographie ist aufgrund des Fehlens ionisierender Strahlen, der breiten Verfügbarkeit und der geringen Kosten als nicht-invasive Untersuchung eine beliebte Screening-Methode. Zudem zeigt sie eine gute Sensitivität mit Werten von 45 - 92% in der Darstellung eines HCC (4). Beim Erkennen von Metastasen in der Leber liegt die Sensitivität bei 65,6% und bei Läsionen unter 15 mm Größe bei 55,3% (5). Nachteile der Sonographie ergeben sich aus der Untersucherabhängigkeit und durch die eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Fettleibigkeit und Überlagerung durch Darmgase.

Die Computertomographie stellt derzeit das Standardverfahren in der Routinediagnostik dar. Die CT zeichnet sich als schnelles Verfahren aus mit der Möglichkeit der Beurteilung verschiedener Phasen der Kontrastmittel-Verteilung, sowie der Möglichkeit von 3D-Rekonstruktionen in der Spiral-CT. Die Sensitivität der Aufdeckung von Lebermalignomen findet sich in Studien mit Angaben von 48 – 93% (6-8). Nachteile der CT ergeben sich aus der Strahlenbelastung, der Verwendung potentiell allergener Iod-haltiger Kontrastmittel (KM) und der geringen Dichteunterschiede zwischen gesundem Lebergewebe und Leberläsionen unklarer Dignität.

Eine bessere Beurteilbarkeit der Leber im Vergleich zur Sonografie und zur Computertomografie erhält man durch Verwendung der Magnetresonanztomografie (MRT), die ein weichgewebssensitives Verfahren darstellt (9). Die Sensitivität liegt bei 43 - 96 %, zudem besticht die MRT durch die fehlende Strahlenbelastung (4,6). Es konnte im Vergleich zur CT zusätzlich eine signifikant erhöhte Treffsicherheit an korrekt erkannten Leberläsionen unter Verwendung des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA (Primo-

vist®) nachgewiesen werden. Eine weitere Studie stellte unter Verwendung von Gd-EOB-DTPA eine verbesserte Differenzierbarkeit der Leberläsionen im Vergleich zur MRT mit extrazellulärem Kontrastmittel fest (10).

4.4 Therapieoptionen von Lebermalignomen

Prinzipiell lassen sich die verschiedenen Therapiemodalitäten in kurative und palliative Konzepte einteilen. Zu den kurativen Therapiemöglichkeiten zählt die chirurgische Resektion im Gesunden und in bestimmten Konstellationen auch die lokale Ablation mit Radiofrequenzablation. Als palliative Therapieverfahren werden die systemische Chemotherapie sowie die interventionellen radiologischen Therapieoptionen angewandt. Im Folgenden werden die wichtigsten Modalitäten thematisiert und diskutiert.

4.4.1 Chirurgische Therapie

Anatomisch gesehen ist die Leber in einen rechten und linken Leberlappen eingeteilt. Der linke Leberlappen ist weiterhin in ein laterales und mediales Segment, der rechte Leberlappen in ein anteriores und posteriores Segment unterteilt. Eine weitere Einteilung der Leber ist die Unterteilung entsprechend ihrer portalvenösen Versorgung in acht Segmente nach Couinaud.

In der Chirurgie kommen anhand der anatomischen Segmenteinteilung der Leber folgende fünf verschiedene Verfahren zur Anwendung: Die rechte und linke Hemihepatektomie, die erweiterte Hemihepatektomie, die links-laterale Segmentektomie sowie die nicht-anatomische Resektion (11).

Bereits in frühen Studien konnte nach synchroner (einzeitiger) Resektion des Primärtumors und der hepatischen Metastasen ein 2-Jahresüberleben von 67% für das metastasierte kolorektale Karzinom nachgewiesen werden und ein 5-Jahresüberleben von 26% für alle eingeschlossenen Tumorentitäten (12). Bei metachroner Resektion ergab sich ein 5-Jahresüberleben von 30% für alle eingeschlossenen Tumorentitäten (12). In aktuelleren Studien mit großen Fallzahlen konnte durch Metastasenresektion von hepatisch metastasierten Kolonkarzinomen ein 5-Jahres-Überleben von 37% - 58% erreicht werden (13,14). Vergleicht man die synchrone und metachrone chirurgische Resektion von Primärtumor und Lebermetastasen, so ergeben sich im Langzeitüberleben keine signifikanten Unterschiede (15,16).

Es profitieren jedoch nicht alle Patienten von einer chirurgischen Intervention, insgesamt sind nur 20-30% der Patienten überhaupt resektabel. Prognostisch ungünstige Faktoren mit negativer Auswirkung auf das Langzeitüberleben sind ein positiver Lymphknotenstatus, eine hohe Anzahl an Metastasen und ein großes Volumen der Metastasen (13). Wird in kurativer Intention operiert, so ist das Ziel eine R0-Resektion des Tumors. Eine große Studie (n=1019) zeigte signifikante Unterschiede in der mittleren Überlebenszeit nach R1-Resektion (30 Monate) und R0-Resektion mit <1cm Abstand zum Resektionsrand (42 Monate) bzw. R0-Resektion mit >1cm Abstand zum Resektionsrand (55 Monate) (17). Nach R0-Resektion hepatischer Metastasen eines kolorektalen Karzinoms wiesen 69,4% der Patienten einer Studie im Verlauf ein Rezidiv auf, wovon 39,3% erneut die Leber betrafen (18). Das zeigt, dass die ursprünglich kurative Therapieintention bei den meisten Patienten nicht eingehalten werden kann. Zudem ist bei diesen Studien zu bedenken, dass – wie oben bereits erwähnt – die chirurgisch therapierten Patienten schon ein selektiertes Patientengut darstellen. Patienten mit günstigem Risikoprofil profitieren aber unbestritten deutlich vom chirurgischen Vorgehen, da das Langzeitüberleben im Vergleich zum natürlichen Verlauf und zum Verlauf unter Chemotherapie von Malignomen der Leber verlängert ist.

4.4.2 Chemotherapie

Bereits schon in den neunziger Jahren wurden Patienten mit kolorektalen Karzinomen adjuvant mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure behandelt und deren Wirksamkeit durch Senkung der Rezidivrate und Verbesserung des Gesamtüberlebens belegt ist (19,20).

Aktuell empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) in ihrer Leitlinie ab Stadium UICC III (T1-T4 mit 1-3 befallenen lokoregionären Lymphknoten) eine adjuvante Oxaliplatin-haltige Chemotherapie, wie zum Beispiel nach dem FOLFOX4-Schema (5-FU/Folinsäure + Oxaliplatin) (21). Grundlage dafür ist die MOSAIC-Studie, die eine adjuvante Chemotherapie, die alleinig aus 5-FU/Folinsäure besteht, mit dem FOLFOX4-Schema verglich. Dabei wurde das Rezidivrisiko der FOLFOX4-Gruppe signifikant um 23% gesenkt (22). Auch das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben konnte unter Verwendung des FOLFOX4-Schemas im Vergleich zu 5-FU/Folinsäure verbessert werden (23).

Kann ein kurativ intendiertes Therapiekonzept nicht eingehalten werden, ist die palliative systemische Chemotherapie das erste Mittel der Wahl. Hierbei stellen Chemotherapie-Regimes mit 5-FU/Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX-Schema) oder Irinotecan (FOLFIRI-Schema) die Grundlage der palliativen Chemotherapie dar. Eine ran-

domisierte Studie ermittelte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 17,4 Monaten unter FOLFIRI-Therapie im Gegensatz zu 14,1 Monaten unter alleiniger 5-FU/Folinsäure-Therapie (24). Eine ähnliche Studie publizierte unter FOLFOX-Therapie ein medianes Gesamtüberleben von 19,5 Monaten (25). Insbesondere in der Antikörper-basierten Therapie ergaben sich in den letzten Jahren neue Erkenntnisse. So stehen mit den VEGF-Antikörpern Bevacizumab und Afibercept (Antikörper gegen den „Vascular Endothelial Growth Factor“) und den EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab (Antikörper gegen den „Epidermal Growth Factor Receptor“) neue Substanzen zur Verfügung.

Allerdings ist die Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI limitiert auf Patienten, deren Tumor keine Mutation im k-ras-Gen (sogenannter „Wildtyp“) aufweist. Das mediane Gesamtüberleben unter Therapie mit FOLFIRI und Cetuximab bei Nachweis einer k-ras-Mutation liegt bei 17,4 Monaten, beim Vorliegen eines Wildtyps bei 24,9 Monaten (26). Innerhalb der Subgruppe mit Vorliegen eines Wildtyps profitieren die Patienten von einer Kombinations-Therapie mit FOLFIRI und Cetuximab (medianes Gesamtüberleben mit Cetuximab 23,5 Monate versus 20 Monate ohne Cetuximab, sogenannte CRYSTAL-Studie) (27). Auch konnte gezeigt werden, dass die Kombination eines Oxaliplatin-basierten Therapieregimes mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab das mediane progressionsfreie Überleben verbessert (9,4 Monate mit Bevacizumab versus 8 Monate ohne Bevacizumab) (28). In einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie von 2014, der sogenannten FIRE-3-Studie, wurde in der Subgruppe von Patienten mit metastasierten Kolonkarzinom und Vorliegen eines k-ras-Wildtyps die Wirksamkeit von FOLFIRI mit Cetuximab und FOLFIRI mit Bevacizumab untersucht (n=592). Dabei zeigte sich in der Gruppe mit FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab ein längeres medianes Gesamtüberleben (28,7 Monate) im Vergleich zur Therapiegruppe mit FOLFIRI und Bevacizumab (25,0 Monate), bei allerdings vergleichbarer Ansprechrate (29). In weiteren Analysen derselben Arbeitsgruppe von 2016 konnte durch Erweiterung der Patienten mit metastasierten Kolonkarzinom und Vorliegen von Wildtyp anderer RAS-Gene (n-ras und k-ras, n=400) ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben für die Therapiegruppe mit FOLFIRI und Cetuximab in der palliativen Firstline-Chemotherapie (33,1 Monate) im Vergleich zu FOLFIRI und Bevacizumab (25,0 Monate) nachgewiesen werden (30). In einer retrospektiven Analyse der FIRE-3-Studie und CRYSTAL-Studie von 2016 wurden die Patienten mit metastasierten Kolonkarzinom und ras-Wildtyp anhand der Primärtumorlokalisation (Rechts- oder Linksseitenkolon) untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit Primärtumor im linksseitigen Kolon eine deutlich bessere Prognose als im rechtsseitigen Kolon aufweisen. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit linksseitigen Kolonkarzinom deutlich besser von der Chemotherapie mit FOLFIRI und Cetuximab

profitieren (im Vergleich zu FOLFIRI oder FOLFIRI mit Bevacizumab), wohingegen Patienten mit rechtsseitigen Kolonkarzinom nicht von der Kombination FOLFIRI und Cetuximab profitieren (31). Eine retrospektive Analyse der CALCB/SWOG 80405-Studie bestätigte die Ergebnisse und wies nach, dass Patienten mit linksseitigen Kolonkarzinom und kras-Wildtyp ein besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aufweisen. Zudem zeigte sich, dass FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben im linksseitigen Kolon besser anspricht (medianes Gesamtüberleben links 37,5 Monate, rechts 16,4 Monate) und Bevacizumab rechts besser anspricht als Cetuximab (medianes Gesamtüberleben für Bevacizumab links 32,1 Monate und rechts 24,5 Monate) (32). Auf Grundlage dessen empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) seit 2016 als Erstlinientherapie bei Patienten mit ras-Wildtyp und Primärtumor im linksseitigen Kolon eine Kombinationschemotherapie in Kombination mit einem anti-EGFR-Antikörper, für Patienten mit Primärtumor im rechtsseitigen Kolon eine Bevacizumab-haltige Therapie (33).

Einen weiteren Stellenwert besitzt die neoadjuvante Chemotherapie. Sie hat das Ziel eine kurative Operation durch Downstaging der Lebermalignome realistischer zu machen. Eine kürzlich publizierte Studie zeigt, dass 36,1% einer Patientengruppe mit primär nicht-resektablen Metastasen durch Downstaging mittels FOLFOX-Schema in eine R0-Resektion überführt werden konnte (34). Die 5-Jahres-Überlebensrate ab Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie beträgt dabei 39% (35) und ist damit vergleichbar mit dem Überleben von Patienten mit primär resektablen Metastasen (36).

Für das hepatozelluläre Karzinom steht als systemische Therapieoption lediglich der orale Multikinaseinhibitor Sorafenib zur Verfügung. Angewandt wird die Sorafenib-Therapie gemäß der *EASL-EORTC clinical practice guidelines* von 2018 in der Regel bei Patienten mit einem HCC im Stadium BCLC C (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification: Performance Status 1-2, Gefäßinvasion und/oder multifokales HCC und/oder extrahepatische Metastasen, CHILD A-B) (37). Eine große (n=602) prospektive, multizentrische Phase-III-Studie konnte ein signifikant verlängertes medianes Überleben in der Sorafenib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachweisen (10,7 Monate im Therapiearm im Vergleich zu 7,9 Monate in der Placebo-Gruppe). Auch die mediane Zeit bis zum radiologisch nachweisbaren Progress war signifikant länger (5,5 Monate versus 2,8 Monate) (38). Insgesamt scheint die Wirksamkeit der Sorafenib-Therapie jedoch auf Patienten mit nur leicht eingeschränkter Leberfunktion im Stadium CHILD Pugh A beschränkt zu sein. Ob die Wirksamkeit bei eingeschränkter Leberfunktion im Stadium CHILD Pugh B noch gewährleistet ist, lässt sich aktuell nicht sicher belegen. Bei schwer eingeschränkter Leberfunktion im Stadium CHILD Pugh C ist die Therapie mit Sorafenib nicht mehr indiziert

(39). Im Juni 2017 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie veröffentlicht, in der gezeigt wurde, dass der Multikinase-Inhibitor Lenvatinib beim unbehandelten HCC in der Erstlinie hinsichtlich Gesamtüberleben Sorafenib nicht unterlegen ist (medianes Gesamtüberleben für Lenvatinib 13,6 Monate, für Sorafenib 12,3 Monate) (40). Die Zulassung zur Therapie des HCC erfolgte 2018 (37).

4.4.3 Interventionelle Verfahren

Beim Versuch neue zusätzliche oder alternative Behandlungsmethoden zu entwickeln ist in den vergangenen Jahren ein Schwerpunkt auf die minimal-invasiven Therapien gelegt worden, da diese einzeln oder in Kombination mit anderen Therapieverfahren eine Verbesserung des Überlebens bewirken können.

Unter den thermischen Ablationsverfahren stellt dabei die Radiofrequenzablation (RFA) die weltweit am häufigsten angewandte Methode dar. Hierbei wird durch lokal applizierte Hitze eine Koagulationsnekrose ausgelöst und dadurch eine Zerstörung des Gewebes hervorgerufen. Die *Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie* empfiehlt die alleinige RFA bei Lebertumoren bis zu einem Durchmesser von 3 cm (41). Dies bestätigt auch eine aktuelle Studie, die Rezidivraten bei Metastasen unter 3 cm als niedrig einstuft (2,3%) (42). Das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben von Patienten, deren Metastasen dieser Größenordnung mittels RFA behandelt wurden, gleicht dem von Patienten, deren Metastasen alleinig chirurgisch reseziert wurden (43). Bei Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen, die mit RFA behandelt wurden, konnten 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 55% aufgezeigt werden (44).

In einer prospektiven randomisierten Studie (CLOCC-Studie) publizierten Ruers et al. bereits 2012 erste Daten, die eine alleinige Chemotherapie im Vergleich mit einer Kombination aus RFA und Chemotherapie bei Patienten mit nicht-resektablen, hepatisch metastasierten Kolonkarzinom (weniger als 10 Lebermetastasen) ohne extrahepatische Manifestation untersuchte. Im medianen 30-monatigen Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (57,6% mit alleiniger Chemotherapie versus 61,7% in der Kombinationstherapie). Jedoch zeigte sich bereits ein signifikanter Unterschied im medianen progressfreien Überleben (9,9 Monate mit alleiniger Chemotherapie versus 16,8 Monate mit der Kombinationstherapie) (45). In der 2015 von derselben Studiengruppe veröffentlichten Langzeitbeobachtung (medianer Follow-Up 9,7 Jahre) konnte schließlich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben verglichen mit dem Therapiearm mit alleiniger Chemotherapie (40,5 Monate) und der Kombinationstherapie aus

RFA und Chemotherapie (45,6 Monate) nachgewiesen werden (46). Aufgrund dieser Datenlage empfiehlt die aktuelle Guideline der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) folgerichtig in diesem Patientengut, bzw. allgemein bei Patienten mit einer oligometastatischen Tumorausbreitung die lokale Ablation der Tumore (47).

Ist eine RFA aufgrund der TumorgroÙe in der Leber nicht mehr möglich, so steht als weiteres interventionelles Therapieverfahren die interstitielle Brachytherapie zur Verfügung. Der Vorteil dieser Behandlung ist, dass prinzipiell und technisch keine Einschränkung hinsichtlich maximaler TumorgroÙe und Tumorlokalisation bestehen. Dabei werden unter CT-Kontrolle oder durch Kontrolle offener MRT-Systeme Bestrahlungskatheter in die Lebertumore platziert und daraufhin in Afterloading-Technik eine Iridium-192-Quelle kurzzeitig eingebracht. Studien über CT-kontrollierte Brachytherapien dokumentieren Ansprechraten des Tumors von ca. 90% bei Behandlung des HCC und 70-90% bei Therapie kolorektaler Metastasen oder des CCC (48). Das Tumoransprechen zeigte sich dabei stark dosisabhängig. Eine Studie, die Rezidivraten unter Bestrahlung mit Dosen von 15 Gray (Gy), 20 Gy und 25 Gy verglich, konnte die besten Ansprechraten bei Verwendung einer Strahlendosis von 25 Gy ermitteln (49). Auch die interstitielle Brachytherapie findet - analog zur RFA - Niederschlag in der ESMO-Guideline zur Therapie des metastasierten CRC (47).

Wenn die Radiofrequenzablation und die interstitielle Brachytherapie aufgrund der Anzahl und Größe der Lebermalignome an ihre Grenzen stoÙen, kann die SIRT zum Einsatz kommen. Während der Therapiesitzung wird ein Katheter intraarteriell an die gewünschte Position gebracht und das radioaktive Nuklid ⁹⁰Yttrium, das an Kunstharz- oder Glasmikrosphären gekoppelt ist, in die Leber appliziert.

Der technische Ablauf des Verfahrens wird ausführlich im Kapitel 4.4 behandelt.

Bereits eine frühe prospektive Studie von 2010 zeigte das gute Ansprechen auf die ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation von Metastasen kolorektaler Karzinome im fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren und chemotherapieresistenten Stadium. Dabei wurde ein medianes Überleben von 12,6 Monaten ermittelt, die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 19,6% (50). Folgerichtig wurde auch die ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation von den Therapieleitlinien als Therapieempfehlung im chemotherapieresistenten Stadium aufgenommen (47).

Beeindruckende Ansprechraten konnten bei Patienten festgestellt werden, die eine Kombinationstherapie aus SIRT und Chemotherapie erhielten. Dies publizierte eine Studie, deren Patienten mit hepatisch metastasierten Kolonkarzinomen eine systemische Chemotherapie erhielten, aber anschließend nur eine Leberhälfte radioembolisiert wurde. Die Leberseite, die eine Kombinationstherapie erhielt, zeigte dabei ein deutlich besseres An-

sprechen (51). In der im Mai 2016 von Van Hazel et al. veröffentlichten multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (SIRFLOX-Studie) wurden 530 Patienten mit leberdominanten oder auf die Leber beschränkten metastasierten kolorektalen Karzinomen rekrutiert und zwei Therapiearmen zugewiesen. Der eine Therapie-Arm erhielt in der first-line eine alleinige Chemotherapie nach modifiziertem FOLFOX-Schema (mFOLFOX6) mit ggf. Bevacizumab (je nach Entscheid des Prüfarztes), der andere Therapiearm wurde ebenfalls in der first-line nach mFOLFOX6-Protokoll behandelt (mit oder ohne Bevacizumab) und einer SIRT behandelt. Im primären Endpunkt, das progressionsfreie Gesamtüberleben, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Der sekundäre Endpunkt, das auf die Leber bezogene progressionsfreie Überleben, zeigte jedoch deutliche signifikante Unterschiede. So ergab sich im Kontrollarm mit alleiniger Chemotherapie ein auf die Leber bezogenes medianes progressionsfreies Überleben von 12,6 Monaten, im Therapie-Arm mit SIRT von 20,5 Monaten. Da eine hepatische Metastasierung meist prognoseführend ist, kann hier durch lokale Tumorkontrolle ein Erfolg verzeichnet werden (52). Im Jahre 2017 wurden die Langzeitüberlebensdaten der SIRFLOX-Studie publiziert (median follow-up 43,3 Monate). Im Gesamtüberleben konnte kein Unterschied in den beiden Therapiearmen nachgewiesen werden (im Median 22,6 Monate im FOLFOX + SIRT-Arm, im FOLFOX-Arm 23,3 Monate), wobei die Subgruppe der rechtsseitigen Primärtumoren von der Kombinationstherapie profitieren, konfirmative Daten stehen aber noch aus (53). Zusammenfassend ist der Einsatz einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und SIRT als Erstlinientherapie in der Klinik nicht belegt und wird aktuell nicht empfohlen, wobei die Bewertung des positiven Effekts bei den rechtsseitigen Primärtumoren noch aussteht (52,53).

Auch für Patienten, die an einem HCC leiden, stehen die interventionellen Therapieverfahren zur Verfügung. Die Entscheidung, welche Therapie angewandt wird, richtet sich meist nach der BCLC-Klassifikation, die verschiedene Faktoren wie Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten und Tumorstadium in Einklang bringt und stadienabhängig eine Therapie-Empfehlung abgibt. Kommen die einzig kurativen Verfahren, die Lebertransplantation (gemäß Milan-Kriterien: ein Knoten <5cm oder bis zu 3 Knoten <3cm, ohne extrahepatische Manifestation oder makrovaskuläre Invasion) oder die Tumorresektion oder RFA (BCLC Stadium A, „early stage“ mit 1-3 Tumoren kleiner 3 cm und Performance Status 0) nicht mehr in Frage, kann eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) zum Einsatz kommen (54,55).

Die RFA hat sich – wie die Tumorresektion – insbesondere für Patienten mit einem HCC im „early stage“ (BCLC Stadium A) bewährt (56). Dabei zeigen die Daten, dass die RFA der Resektion bei singulären Tumoren unter 2 cm und dem Vorliegen einer Zirrhose

CHILD A ebenbürtig ist. Bei größeren, singulären Herden mit einer Größe von 3-5 cm scheint die Tumorresektion wiederum der RFA überlegen zu sein. Wohingegen bei Vorliegen von zwei bis drei Tumormanifestationen unter 3 cm Größe Patienten von einer RFA profitieren zu scheinen (57).

Zusammenfassend betrachtet ist die RFA eine gleichwertige Alternative zur Tumorresektion, insbesondere aufgrund der geringeren Morbidität für ältere Patienten oder Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten, die einer Operation nicht zugeführt werden können (58,59).

Die „American Association for the Study of Liver Diseases“ empfiehlt für Patienten im Stadium BCLC B („intermediate stage“ mit multifokalem Tumor, Performance Status 0, keine Pfortaderinvasion, keine Fern- oder Lymphknotenmetastasierung) eine TACE (55). Hierbei erfolgt die selektive, intraarterielle Applikation von Mikrosphären, die Anthrazykline wie Doxorubicin oder Epirubicin binden und freisetzen können und hierdurch eine lokale Ischämie in Kombination mit zytotoxischen Effekten bewirken (60).

Die ersten beiden randomisiert-kontrollierten Studien zur TACE bei HCC wurden von Llovet et al. bzw. Lo et al. 2002 veröffentlicht. In beiden Studien konnte ein signifikant verlängertes Überleben in der Gruppe von Patienten, die mittels TACE behandelt wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe, die eine rein supportive Therapie erhielten, nachgewiesen werden. Bei Llovet et al. lag die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate bei 82% und 63% im Therapiearm und im Kontrollarm bei 63% und 27% (61). Ähnliche Daten publizierten im selben Jahr Lo et al. mit einer 1- bzw. 3-Jahresüberlebensrate von 57% und 26% im Therapiearm und von 32% und 3% im Kontrollarm (62). Anzumerken ist, dass in beiden Studien ausschließlich ein stark selektiertes Patientengut – Patienten mit einem HCC im frühen intermediären Stadium, einer geringen Herdanzahl und mit guter Leberfunktion – eingeschlossen wurden. Die Annahme, dass frühe intermediäre Stadien ein besseres Ansprechen zeigen, konnte 2011 durch Hu et al. bestätigt werden. In der multivariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Überlebensnachteil für Patienten mit einer Leberzirrhose CHILD Pugh B oder C, einer Tumorgöße über 4 cm, fünf oder mehr Tumormanifestationen, einer Pfortaderinvasion und einem hohen AFP-Wert (> 83ng/mL) (63).

Noch bessere Ergebnisse im Langzeitüberleben nach TACE (mit Doxorubicin-beladenen „drug eluting beads“) publizierten Burrel et al. 2012 nach konsequentem Einschluss strikt präselektierter Patienten (erhaltene Leberfunktion, Symptombefreiheit, keine extrahepatische Manifestation, keine Gefäßinfiltration). Das mediane Überleben lag im BCLC Stadium A bei 54,3 Monaten, im BCLC Stadium B bei 47,7 Monaten (medianes Gesamtüberleben der Kohorte: 48,6 Monate). Somit konnte auch durch die multivariate Analyse die frü-

heren Ergebnisse aus dem Jahre 2002 von Llovet et al., Lo et al. und Hu et al. bestätigt werden, sowohl hinsichtlich der prognostisch günstigen Selektionskriterien als auch der prognostisch negativ einwirkenden Einflussfaktoren (64).

Für ansonsten nicht selektierte Patientengruppen, die im Stadium BCLC B mittels TACE therapiert werden, liegt das mediane Überleben gemäß aktueller Studienlage bei 15,6 bis 17,4 Monaten (65-67).

Eine SIRT bei Patienten mit HCC wurde aufgrund der Limitationen der TACE hinsichtlich Anzahl und Größe der Tumoren im Stadium BCLC B und aufgrund der nicht zufriedenstellenden Effektivität und Verträglichkeit der Sorafenib-Therapie im Stadium BCLC C häufig im Rahmen von individuellen Therapiekonzepten oder im Rahmen von Studien durchgeführt. Prospektive Daten wurden 2017 und 2018 in den randomisierten Studien SARA und SIRVENIB veröffentlicht, in denen jeweils die Standard-Therapie mit Sorafenib gegenüber einer SIRT verglichen wurde. Dabei wurden Patienten mit HCC im Stadium BCLC B und TACE-refraktär oder im Stadium BCLC C ohne Metastasen und in der SARA-Studie zusätzlich auch im Stadium BCLC A, die keiner radikalen lokalen Therapie zugeführt werden konnten, eingeschlossen. Die Leberfunktion lag bei allen Patienten im Stadium A oder B nach CHILD Pugh. In beiden Studien konnte der primäre Endpunkt, die Annahme, dass das Gesamtüberleben im SIRT-Arm gegenüber dem Sorafenib-Arm länger ist, nicht bestätigt werden. Das Gesamtüberleben in der per-Protokoll-Analyse lag in der SARA-Studie für SIRT und Sorafenib jeweils bei 9,9 Monaten und in der SIRVENIB-Studie bei 11,3 und 10,4 Monaten. Anzumerken ist, dass es in beiden Studien erhebliche Unterschiede in den Ergebnissen der Intention-to-treat-Analyse und der per-Protokoll-Analyse gab. Denn in beiden Studien wurde bei fast einem Viertel der Patienten nach Randomisation in den SIRT-Arm keine SIRT durchgeführt und diese Patienten einem cross-over in den Sorafenib-Arm zugeführt. Hervorzuheben ist, dass beide Studien im Vergleich zur Sorafenib-Therapie eine signifikant bessere Verträglichkeit bzw. weniger Toxizitäten nach SIRT zeigten und auch eine höhere Ansprechrate und progressfreie Zeit aufwiesen. Zusammenfassend scheint kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben vorzuliegen, wenngleich die statistische Power bzw. die sample-size der Studien leider nicht ausreicht um eine Nichtunterlegenheit der SIRT gegenüber dem Sorafenib darzustellen (68,69). Nichtsdestotrotz liegt mit der SIRT ein Verfahren vor, das eine Therapiealternative zur systemischen Therapie für Patienten, die einer solchen nicht zugänglich sind, darstellt.

In der 2018 publizierten, prospektiven randomisierten SORAMIC-Studie wurde die Sorafenib-Therapie mit der Kombinationstherapie bestehend aus SIRT und Sorafenib für Pati-

enten mit HCC im Stadium BCLC B oder C (eingeschlossen Patienten mit Metastasierung, außer in der Lunge) verglichen. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgelegt mit der Hypothese, dass die Kombinationstherapie der Sorafenib-Therapie überlegen ist. Auch in dieser Studie ließen sich lediglich vergleichbare Überlebenszahlen mit 12,3 (SIRT plus Sorafenib) gegen 11,5 (Sorafenib) Monaten in der intention-to-treat-Analyse und 14,1 Monaten gegen 11,1 Monaten in der per-Protokoll Analyse nachweisen. Auch hier fand sich ein signifikanter cross-over vom Therapiearm in den Kontrollarm. Allerdings fanden sich in der per-Protokoll-Analyse drei Subgruppen, die von der Kombinationstherapie profitierten: Dabei handelt es sich um Nicht-Zirrhotiker (22,2 versus 9,9 Monate, $p=0,015$), nicht-alkoholische Genese des HCC (15,3 versus 11,1 Monate, $p=0,01$) und Patienten unter 65 Jahre (18,6 versus 11,3 Monate, $p=0,048$) (70). Diese Daten sind allerdings in prospektiven Studien noch zu validieren.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass in retrospektiven Studien von größeren Kohorten die SIRT bei Patienten mit HCC und gleichzeitig vorliegender Portaderinfiltration und Leberzirrhose CHILC B (7 Punkte) ein enttäuschendes Gesamtüberleben und eine hohe Rate an frühzeitiger Leberdekomensationen aufweist (71,72).

Zusammenfassend betrachtet, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine allgemeine Therapieempfehlung für eine SIRT bei HCC ausgesprochen werden. Bei individuellen Therapiekonzepterstellung sind allerdings die weitgehend vergleichbaren Zahlen im Gesamtüberleben gegenüber der Systemtherapie zu berücksichtigen. Ein positiver Effekt der SIRT ist bei den oben genannten Patientengruppen in der SORAMIC-Studie stark zu vermuten.

Unabhängig davon ist aber nicht zu vergessen, dass mit der SIRT und den nun vorliegenden Daten eine Therapieoption bei Patienten mit Kontraindikationen für Sorafenib, mit nicht-tolerablen Toxizitäten unter Sorafenib oder bei Progress unter der Systemtherapie vorliegt. Die dargestellten Ergebnisse sind jedoch mit den oft beobachteten positiven Verläufen nicht kongruent, was annehmen lässt, dass insbesondere in der richtigen Patientenselektion zur Durchführung einer SIRT noch Forschungsbedarf besteht. Grundvoraussetzung bleibt aber eine kompensierte Leberfunktion von Child Pugh A bis maximal B (bei Pfortaderinvasion nur Child Pugh A).

4.5 Hepatozytäre Dysfunktion durch Strahlung

Schon in den 1960er Jahren wurden Beobachtungen und Studien über die Auswirkung von Strahlung auf die Leber veröffentlicht. Diese wurden zunächst vor allem nach Bestrahlungen des gesamten Abdomens bei Tumorerkrankungen dokumentiert. Es wurde für die pathologischen Veränderungen der Leber der Begriff VOD (veno-occlusive disease) geprägt, da Verschlüsse der Lebervenen als ursächlich für die folgende Leberschädigung verantwortlich gemacht wurden (73). In der Folgezeit wurden immer wieder Fallberichte publiziert, in denen entweder eine kurzfristige Erhöhung der Leberparameter nach abdomineller Bestrahlung beobachtet wurde (74) oder vorübergehende klinische Beschwerden dokumentiert wurden (75). In weiteren Analysen wurde festgestellt, dass die Höhe der Strahlendosis einen Risikofaktor für das Ausbilden einer radiogen induzierten Leberschädigung darstellt und das Lebervolumen, das nicht exponiert ist entscheidend ist, da schließlich die funktionelle Reserve der Leber überschritten wird (76). Schließlich zeigten weitere Studien und Fallberichte bei Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhielten, dass die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung das Risiko für das Ausbilden einer manifesten Leberschädigung potenziert (77-80). Aufgrund der Kombination mehrerer Therapiemodalitäten ist es jedoch schwierig den Auslöser für die Hepatotoxizität auszumachen. Prinzipiell sollten die folgenden Begrifflichkeiten unterschieden werden (81): In der Literatur finden sich die Begriffe RILD (radiation induced liver disease) nach Bestrahlung und CMILD (combined modality induced liver disease) nach Kombinationstherapie (78). Im Jahre 2006 wurde zudem der Begriff REILD (radioembolisation induced liver disease) für die nach Radioembolisation auftretende Leberschädigung eingeführt. Allen ist jedoch als histopathologisches Korrelat die venookklusive Krankheit gemeinsam. In den letzten 10 Jahren wurde aufgrund der aktuellsten Erkenntnisse über die Pathologie der Begriff VOD zunehmend durch den Terminus SOS (sinusoidal obstruction syndrome) abgelöst (82).

4.5.1 Pathogenese der strahleninduzierten Leberschädigung

Die Pathogenese der radiogenen Leberschädigung ist komplex. Man geht davon aus, dass es zunächst einmal zur Schädigung und Aktivierung von Endothelzellen der Lebersinusoiden in Zone 3 des Leberazinus kommt (76). Die aktivierten Endothelzellen der Sinusoide exprimieren Zytokine (z.B. den Tumornekrosefaktor TNF- α oder Interleukin-1 β) und Adhäsionsmoleküle (z.B. intracellular adhesion molecule 1 = ICAM-1 oder vascular cell adhesion proteine 1 = VCAM-1). Dies wiederum führt zu einer Aktivierung proinflammatorischer Signalwege, die erneut das Endothel schädigen (83). Als Folge kommt es zum Verlust der Fenestrierung des Endothels und zur Bildung von Lücken zwischen den Zellen (84). Durch diese Zelllücken können nun Erythrozyten, Leukozyten und zelluläre Zerfallsprodukte in den extravasalen Disseiraum gelangen und dort eine progrediente extraluminale Stenosierung der Sinusoide und eine weitere Dissektion der Endothelwandauskleidung hervorrufen. Daraufhin können weiter proximal Embolien ausgelöst werden und somit einen Verschluss der Sinusoide verursachen (85,86). Zusätzlich führt die Schädigung der Endothelzellen zu einem prokoagulatorischen und hypofibrinolytischen Ungleichgewicht, was die Gerinnung und die Fibrinbildung und somit die weitere Stenosierung der Lebersinusoiden begünstigt. Im Gesamten führt all das zu einem reduzierten venösen Abfluss, postsinusoidaler Hypertension, Verschluss der Zentralvenen, Hepatomegalie mit Kapseldehnung und in schlimmen Fällen zu portalvenösem Rückfluss, hepatorenalem Syndrom und möglicherweise gar zum Multiorganversagen und Tod. Bei chronischen Verlaufsformen kann es zu einer Fibrosierung der Leber mit hepatozytärer Atrophie kommen (87).

4.5.2 Diagnosekriterien und klinische Folgen der Hepatotoxizität

Die meisten Studien über die VOD/SOS untersuchten das Auftreten der Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation und vorangegangener Hochdosis-Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung. Die Symptome einer Leberschädigung zeigten sich bei den meisten Patienten ungefähr drei Wochen nach Knochenmarkstransplantation und weist mit einer Inzidenz von 0 – 70% und einer Mortalität von 20 – 50% eine große Spannweite auf (88). Die Diagnosestellung der VOD ist schwierig und da eine Leberbiopsie aufgrund der nach Knochenmarkstransplantation bestehenden Aplasie und der damit verbundenen Thrombozytopenie ein Risiko darstellt, wurden hauptsächlich klinische Diagnosekriterien entwickelt. Dazu zählen die Seattle Kriterien (1984), die zwei der klinischen Symptome Ikterus, Hepatomegalie und rechtsseitige Oberbauchschmerzen oder Aszites und/oder unerwartete Gewichtszunahme innerhalb von 30 Tagen nach Therapie verlangen (89).

1987 wurden die Baltimore-Kriterien veröffentlicht. Diese legten als Diagnosekriterien eine Hyperbilirubinämie über 2 mg/dl und mindestens zwei der folgenden drei Kriterien fest: Hepatomegalie, Aszites und Gewichtszunahme von mindestens 5% (90). Diese beiden Richtlinien wurden schließlich 2003 zu den modifizierten Seattle-Kriterien zusammengefasst. Demnach ist eine VOD dann diagnostiziert, wenn zwei der drei folgenden Ereignisse innerhalb von 20 Tagen nach Stammzelltransplantation auftreten:

1. Hyperbilirubinämie über 2 mg/dl
2. Hepatomegalie oder rechtsseitige Oberbauchschmerzen
3. Unerwartete Gewichtszunahme aufgrund von Flüssigkeitsretention (über 2% des Ausgangsgewichts)

Risikofaktoren stellen dabei die allogene Knochenmarkstransplantation, eine konstant erhöhte ASAT, eine vorangegangene Hochdosis-Chemotherapie, abdominelle Bestrahlung oder vorherige Leberschädigung, sowie ein Karnowsky-Index unter 90% dar (90-92).

Trotz der gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke gilt es weiterhin die verschiedenen Ursachen des Syndroms abzugrenzen.

Die RILD stellt die häufigste Ursache einer Hepatotoxizität nach externer Bestrahlung dar. Während die Symptome nach myeloablativer Therapie (CMILD) nach ca. drei Wochen auftritt, präsentiert sich die RILD typischerweise zwei Wochen bis drei Monate nach Bestrahlung und zeigt sich klinisch anikterisch mit Hepatomegalie, Aszites und laborchemisch erhöhter alkalischer Phosphatase im Blut. Im Vergleich zur CMILD beobachtet man bei der RILD keinen Ikterus und weniger rechtsseitige Oberbauchschmerzen, dafür aber häufiger Aszites (78). Einflussfaktoren für das Auftreten einer RILD sind die Strahlendosis, das bestrahlte Lebervolumen, Leberzirrhose und Leberfunktion sowie vorangegangene antineoplastische Therapien (93).

Weiterhin zu unterscheiden ist die nach Radioembolisation auftretende REILD. Im Jahre 2006 definierten Sangro et. al. die REILD als klinisches Syndrom, das ein bis zwei Monate nach Radioembolisation von Lebermalignomen auftritt. Sie ist klinisch charakterisiert durch Ikterus und Aszites in Abwesenheit eines Tumorprogresses in der Leber oder eines Gallengangverschlusses. Laboranalytisch ist das Bilirubin > 3 mg/dl (94). Die REILD ist zudem im Gegensatz zur RILD oder CMILD eher mit einem jüngeren Patientenalter assoziiert und trat häufiger nach vorangegangener Chemotherapie auf. Alle Patienten dieser Studie, die an einer REILD litten, erhielten ein „whole-liver-treatment“, bei der die gesamte Leber in einer Sitzung therapiert wurde (94). In einer Folgestudie aus dem Jahre 2013 der gleichen Arbeitsgruppe wurde schließlich das Auftreten einer REILD sowie deren Einflussfaktoren genauer untersucht. Zunächst einmal trat eine REILD nur bei Patienten auf, die

eine Leberzirrhose aufwiesen und bei Patienten, die zwar keine Leberzirrhose hatten, aber dafür vor Radioembolisation eine Chemotherapie erhielten. Nach 2006 wurden die Patienten dieser Studie nach erhaltener Radioembolisation zur Hepatoprotektion mit Ursodesoxycholsäure und niedrig dosierten Steroiden behandelt. Darunter konnte die Inzidenz der REILD von 22,7% auf 5,4 gesenkt werden und die Inzidenz einer schweren REILD (CTCAE ≥ 3) von 13,3% auf 2,2% reduziert werden. Anzumerken ist, dass die Patienten nach Möglichkeit nicht mehr einem „whole-liver-treatment“ zugeführt wurden. Wurde dennoch die gesamte Leber unselektiv radioembolisiert, wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. Bei Patienten ohne Leberzirrhose war eine vorangegangene Chemotherapie ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer REILD, bei Patienten mit Leberzirrhose war die REILD mit einem kleinen Lebervolumen und einem Bilirubin über 1,2 mg/dl unabhängig assoziiert (95).

Auch am Universitätsklinikum Magdeburg wiesen einige Patienten in den Anfängen der Anwendung des Therapieverfahrens strahlenbedingte Nebenwirkungen im Sinne einer REILD auf. Eine Reduktion der applizierten Dosis und somit der effektiven Bestrahlung führt jedoch auch zu einem abgeschwächten Strahleneffekt auf die Lebermalignome. Aus diesem Grund wurde die ursprünglich einzeitig unilobär durchgeführte SIRT nun sequenziell bilobär durchgeführt, das heißt der rechte und linke Leberlappen werden im Abstand von sechs Wochen nacheinander therapiert (96).

Analysen, ob Laborwertveränderungen bereits unter vorbereitender Technetium-Angiografie auftreten und diese einen prädiktiven Wert für das Auftreten einer postradioembolischen Hepatotoxizität aufweisen, existierten nach aktueller Studienlage nicht.

4.6 Zielstellung

Die selektiv interne Radiotherapie mit ^{90}Y -Mikrosphären kann als palliatives strahlentherapeutisches Verfahren die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit Lebermalignomen verlängern. Ein limitierender Faktor dieser Therapieform stellt die Strahlensensibilität der Leber dar. Zur Gewährleistung einer möglichst hohen funktionellen Reserve der Leber gibt es unterschiedliche Ansätze, wie zum Beispiel die sequentielle Radioembolisation des rechten und linken Leberlappens im Abstand von 4-6 Wochen, die Reduktion der Strahlendosis oder hepatoprotektive Begleitmedikation. Eine bessere Prädiktion für das Risiko einer postradioembolischen Hepatotoxizität wäre jedoch wünschenswert.

Es wurde am Universitätsklinikum Magdeburg anhand von Laborwerten beobachtet, dass sich die Leberwerte bei einzelnen Patienten schon nach Gabe von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA im Rahmen der Evaluation auf eine SIRT vorübergehend verschlechterten. Aus dieser Beobachtung entwickelte sich die Studienidee, den Verlauf der leberspezifischen Laborparameter (Bilirubin, ALAT, ASAT, GLDH) zu analysieren und diese hinsichtlich einer Prädiktion einer postradioembolischen Hepatotoxizität zu evaluieren.

Primärer Endpunkt ist, ob die intraarterielle Gabe von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA in Vorbereitung auf eine SIRT wie vermutet zu einer laborchemischen Verschlechterung der Leberfunktion führt. Weiter gilt es zu präzisieren, ob dieser Zustand reversibel ist und wie sich der Verlauf der Hepatotoxizität anhand der Leberfunktionsparameter während des zu untersuchenden Zeitraums – also vom Zeitpunkt der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe bis 6 Wochen nach Beendigung der SIRT – darstellt. Zudem soll ermittelt werden, welche Patienten betroffen sind und ob sich Risikofaktoren für eine Leberwerterhöhung nach $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe nachweisen lassen.

Als sekundärer Endpunkt wurde definiert, ob mögliche Laborwertveränderungen nach $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe einen prädiktiven Wert auf eine postradioembolische Hepatotoxizität im Sinne einer REILD darstellen. Es soll zudem evaluiert werden ob sich weitere Einflussfaktoren auf eine mögliche postradioembolische Verschlechterung der Leberfunktion finden und ob diese wiederum unabhängige Prädiktoren für eine postradioembolische Hepatotoxizität darstellen.

Weiterhin sollen Risikofaktoren für das Auftreten einer REILD nach SIRT ermittelt werden, um die therapeutische Sicherheit des Verfahrens zu optimieren.

5 Material und Methoden

5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden für die retrospektive Analyse folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und cholangiozellulärem Karzinom
- Patienten mit hepatisch metastasierten Karzinomen
- Patienten, die mittels ^{99m}Tc -MAA-Gabe evaluiert wurden und daraufhin eine SIRT erhielten (sequentiell unilobär, einzeitig bilobär (whole liver treatment) oder einzeitig unilobär)
- Bestimmung der Leberfunktionsparameter (Bilirubin, ALAT, ASAT, GLDH) zu folgenden Zeitpunkten: Vor ^{99m}Tc -MAA-Gabe, 1-3 Tage nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe, vor SIRT (2-4 Wochen nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe) und 4-8 Wochen nach SIRT

Ausschlusskriterien:

- Teilnahme an der sogenannten EXPLOSIVE-Studie
- Unvollständige Erfassung der Leberfunktionsparameter oder Patientendaten
- Das alleinige Fehlen der Leberfunktionsparameter 4-8 Wochen nach SIRT ist kein Ausschlusskriterium, da dies alleinig den sekundären Endpunkt betrifft.

5.2 Patientenkollektiv

An der Universitätsklinik Magdeburg wurden in den Jahren 2006 - 2010 insgesamt 342 Patienten in der Abteilung für Radiologie durch intraarterielle Gabe von ^{99m}Tc -MAA auf eine SIRT vorbereitet. Diese wurden zunächst auf die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

47 Patienten des Patientenkollektivs erhielten im Anschluss an die Evaluation keine SIRT und konnten deswegen nicht in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Bei weiteren 83 Patienten konnte keine suffiziente Datenmenge erhoben werden. So fehlte bei 74 der 83 Patienten die ausreichende Bestimmung der Leberfunktionsparameter nach Gabe der ^{99m}Tc -Technetium-Partikel, bei drei weiteren Patienten konnten keine Basislaborwerte vor Beginn der Evaluation mit ^{99m}Tc -Technetium ermittelt werden. Weitere vier Patienten wiesen eine nicht ausreichende Menge an Labordaten zum Zeitpunkt vor Durchführung der SIRT auf. Bei zwei weiteren Patienten fehlten ausreichende Informationen über deren weitere Nachsorge („lost in Follow-Up“) (Tab. 1).

Somit wurden insgesamt 130 Patienten von der retrospektiven Analyse ausgeschlossen, so dass letztendlich 202 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten.

Ausschlussgrund	Anzahl
Keine SIRT	n = 47
- schlechter AZ / Progress	n = 14
- Wechsel auf anderes Therapieverfahren	n = 10
- Technisch bedingte Risiken	n = 8
- Lungenshuntvolumen > 20 %	n = 6
- Keine / zu geringe Tumoranreicherung	n = 6
- Bilirubin praetherapeutisch erhöht	n = 3
Unvollständige Datenerhebung	n = 83
- fehlende Laborwerte nach ^{99m} Tc-MAA-Gabe	n = 74
- fehlender Basislaborwert	n = 3
- lost in Follow-Up	n = 2
- fehlende Laborwerte vor SIRT	n = 4

Tabelle 1 Gründe für einen Studienausschluss

5.2.1 Demografische Daten

In die Studie wurden insgesamt 202 Patienten eingeschlossen, die in der Zeit von 2006 - 2010 eine SIRT an der Universität Magdeburg erhielten und mittels ^{99m}Tc-MAA-Gabe für die Therapie evaluiert wurden. Darunter befanden sich 78 weibliche und 124 männliche Patienten im Alter von 31 - 83 Jahren zum Zeitpunkt des Beginns der Evaluation mit ^{99m}Technetium-MAA (medianes Alter: 66 Jahre).

5.2.2 Tumorentitäten

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die an hepatisch metastasierten Karzinomen oder an einem primären Leberkarzinom erkrankten. Den Großteil der Tumorentitäten stellen dabei das kolorektale Karzinom, das HCC sowie das Mamma-Karzinom dar. Auf die 202 Patienten teilen sich die verschiedenen Tumorentitäten wie folgt in Tab. 2 auf:

Tumorentität	Anzahl	Prozent
CRC	81	40,1
HCC	57	28,2
Mamma-Karzinom	28	13,9
CCC	5	2,5
Pankreaskarzinom	4	2,0
Aderhautmelanom	3	1,5
CUP-Syndrom	3	1,5
Ösophaguskarzinom	3	1,5
Harnblasenkarzinom	2	1,0
Magenkarzinom	2	1,0
Neuroendokrines Dünndarmkarzinom	2	1,0
Nierenzellkarzinom	2	1,0
Prostata-Karzinom	2	1,0
Adenoidzystisches Karzinom der Gl. Lacrimalis	1	0,5
Bronchial-Karzinom	1	0,5
Karzinoid der Lunge	1	0,5
Malignes Melanom	1	0,5
Neuroendokrines Karzinoid der Leber	1	0,5
Oropharynxkarzinom	1	0,5
Urothelkarzinom des Nierenbeckens	1	0,5
Zervix-Karzinom	1	0,5
Gesamtsumme	202	100,0

Tabelle 2 Tumorentitäten

5.3 ^{99m}Tc-Technetium-MAA-Gabe als Evaluationsverfahren

An der Universität Magdeburg wurden während eines dreitägigen stationären Aufenthalts die Vorbereitungen auf eine SIRT getroffen. Es erfolgte eine ausführliche Laborwertbestimmung, eine MRT der Leber zur Erhebung der hepatischen Tumorausdehnung und neben einer thorakalen und abdominalen Computertomographie zum Ausschluss weiteren Organbefalls auch eine Angiografie. Durch die Darstellung der Gefäße sollten vaskulär bedingte Kontraindikationen ausgeschlossen werden und anatomische Normvarianten dargestellt werden. Ein weiteres Ziel war es, das Risiko einer schwerwiegenden aber vermeidbaren Nebenwirkung der SIRT zu minimieren: Dabei handelt es sich um den Ab-

fluss von ^{90}Y -Partikeln in ein extrahepatisches Stromgebiet mit nachfolgender Induktion einer Strahlennekrose. Dies betrifft vor allem radiosensitive Organe wie den Magen oder das Duodenum. Aus diesem Grunde müssen Gefäße, die vom arteriellen Gefäßnetz der Leber ausgehen, aber extrahepatisches Gewebe versorgen mittels digitaler Subtraktionsangiographie dargestellt werden und durch thrombogene Coils verschlossen werden (97). Das Risiko einer Ischämie durch den Verschluss der Gefäße ist aufgrund der ausgeprägten Kollateralisierung des gastrointestinalen Gefäßnetzes sehr gering (98).

Schließlich ermöglicht die Angiografie zusätzlich die Applikation von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten-Albuminpartikeln, die in ihrer Größe den während der SIRT applizierten Kunstharz- oder Glasmikrosphären ähnlich sind, aber resorbierbar sind. In der Regel erfolgt die Applikation von ca. 150 MBq mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten makroaggregierten Albumin. So erfolgt nach erfolgreicher Coilembolisation der identifizierten Risikogefäße (z.B. der A. gastrica dextra) die Platzierung eines intraarteriellen Mikrokatheters an der Stelle im Gefäß, von der aus später mit ^{90}Y -Sphären therapiert werden soll. Neoplasien der Leber können arteriovenöse Anastomosen ausbilden und somit besteht die Gefahr von erhöhten Shuntverbindungen zur Lunge. Durch die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gabe können aber nicht nur vorhandene extrahepatische Anreicherungen mittels nachfolgender Bildgebung dargestellt bzw. ausgeschlossen werden (99), es kann auch das Ausmaß des Lungenshunts quantifiziert werden und das Verhältnis der Tumordosis zur Leberdosis genauer bestimmt werden (100,101).

Mittels planarer Bildgebung und als SPECT oder SPECT/CT kann in der nuklearmedizinischen Abteilung die zu erwartende Verteilung von ^{90}Y unter Therapie abgeschätzt werden. Zudem können – wie oben erwähnt – extrahepatische Anreicherungen detektiert werden, die auf eine noch nicht verschlossene Kollaterale hinweisen. In der Darstellung extrahepatischer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aufnahme zeigte sich die SPECT/CT der planaren Bildgebung überlegen (102). Liegt eine abdominelle Anreicherung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Partikeln vor, muss eine Wiederholung der präinterventionellen Angiografie erfolgen und das verantwortliche Gefäß embolisiert werden. Kann dieses nicht detektiert und verschlossen werden und liegt szintigrafisch nach wie vor ein Shunt vor, stellt dies eine absolute Kontraindikation für eine SIRT dar (98). Die Bestimmung des Shuntvolumens zur Lunge erfolgt ebenfalls mittels der SPECT oder SPECT/CT und wird als prozentualer Anteil der applizierten Gesamtaktivität berechnet. Ein Shuntanteil über 20% ist eine Kontraindikation für die Durchführung einer SIRT, bei einem Shuntvolumen von 10% bis 20% sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden (103).

5.3.1 ^{99m}Tc-Technetium makroaggregiertes Albumin

^{99m}Tc-Technetium ist das metastabile radioaktive Isotop des Übergangsmetalls Technetium und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV zu ⁹⁹Tc-Technetium. Es hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden und eine biologische Halbwertszeit von 7-20 Stunden. Die Eliminierung der makroaggregierten Partikel erfolgt durch mechanische Fragmentierung durch blutflussbedingte Druckimpulse in den Kapillaren und anschließend enzymatischen Abbau und Phagozytose. Die Ausscheidung erfolgt renal.

An der Universitätsklinik Magdeburg wird an makroaggregiertes Albumin gekoppeltes ^{99m}Tc-Technetium (TechneScan® LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau, Deutschland) verwendet. Die Größe der ^{99m}Tc-MAA-Partikel beträgt zwischen 10-50µm (Durchschnitt 35µm) und ist damit vergleichbar mit der Größe der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären (30-40µm) (104). Aufgrund der vergleichbaren Partikelgröße wird angenommen, dass die ^{99m}Tc-Verteilung die ⁹⁰Yttrium-Verteilung und dessen Tumoraufnahme simulieren könne, hierzu zeigt die Studienlage jedoch unterschiedliche Ergebnisse (104-106).

5.4 ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation (SIRT) zur Therapie von Lebermalignomen

Bei der ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation handelt es sich um ein strahlentherapeutisches interventionelles Therapieverfahren. Im Rahmen der Therapiesitzung wird über einen transfemorale Katheter ein Mikrokatheter an die gewünschte Therapieposition im arteriellen Gefäßsystem platziert. Denn während eine gesunde Leber zu 75% aus der Portalvene und zu 25% aus der Arteria hepatica versorgt wird, macht man sich bei diesem Therapieverfahren zunutze, dass Malignome der Leber zu über 95% aus dem Gefäßnetz der A. hepatica versorgt werden (107). Nach erfolgreicher Platzierung des Mikrokatheters – meist in die linke oder rechte Leberarterie – erfolgt die Applikation der ⁹⁰Y-Mikrosphären. Die Einspritzung des radioaktiven Nuklids erfolgt dabei langsam und portionsweise unter stetiger Kontrolle der Flussverhältnisse im Gefäß. Durch die größtenteils arterielle Versorgung des Tumorgewebes kann eine selektive Einbringung der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären erzielt werden und durch Zerfall des radioaktiven Nuklids ⁹⁰Yttrium unter Abgabe von Beta-Strahlung eine lokoregionäre Bestrahlung des Tumors erwirkt werden.

Die zu applizierende Menge und die damit verbundene Aktivität der mit ⁹⁰Yttrium gekoppelten Kunstharzmikrosphären wird vor Therapiebeginn anhand der BSA-Methode (body surface area method) berechnet. Die Formel berücksichtigt die Körperoberfläche und das Verhältnis von Tumolvolumen zu Gesamtlebervolumen und setzt sich folgendermaßen zusammen:

$$1) \text{ Körperoberfläche[m}^2\text{]} = 0,20247 * \text{ Körpergröße[m]}^{0,725} * \text{ Körpergewicht[kg]}^{0,425}$$

$$2) \text{ Aktivität[GBq]} = \text{ Körperoberfläche[m}^2\text{]} - 0,2 + (\text{ Tumorvolumen/Lebervolumen})$$

Bis zum Mai 2007 wurde am Universitätsklinikum Magdeburg die SIRT mit dem einzeitig bilobären Therapieansatz durchgeführt. Bei diesem Konzept werden je nach anatomischer Ausprägung die ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären in einer Therapiesitzung in die A. hepatica propria oder die A. hepatica communis appliziert. Somit werden beide Leberlappen in einer Therapiesitzung behandelt („whole-liver-treatment“). Aufgrund der beobachteten häufigeren leberassoziierten Nebenwirkungen dieses Therapieverfahrens (96) wurde ab Mai 2007 statt des einzeitig bilobären Therapieansatzes das sequentielle unilobäre Konzept angewandt. Dabei wird in zwei Therapiesitzungen im Abstand von 4 - 8 Wochen jeweils einer der beiden Leberlappen therapiert. Die Applikation der ⁹⁰Y-Mikrosphären erfolgt selektiv über die A. hepatica dextra oder die A. hepatica sinistra, die Gesamtdosis wird dabei nicht verändert. Der Leberlappen mit der höheren Tumorlast wird in der Regel zuerst therapiert, während der zweite Leberlappen im Zeitintervall von 4-8 Wochen behandelt wird. Die Auswahl des Zeitintervalls folgt dabei den Beobachtungen über die Strahlentoxizität der Leber. Nach 6-8 Wochen befindet sich der therapierte Leberlappen wieder in Regeneration, so dass bei Therapie des anderen Leberlappens zu diesem Zeitpunkt das Volumen des geschädigten Lebergewebes möglichst klein gehalten werden kann. (108) In einer weiteren Studie konnte zudem bestätigt werden, dass durch die sequentiell durchgeführte Radioembolisation die Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen hochsignifikant reduziert werden kann. Wichtig war, dass sich durch die verzögerte Therapie kein signifikanter Tumorprogress zeigte (99).

5.4.1 ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären

In der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg kommt an Kunstharzmikrosphären gekoppeltes ⁹⁰Yttrium zur Anwendung (SIR-Spheres®, Sirtex Medical Europe, Bonn, Deutschland). Das radioaktive Element ⁹⁰Yttrium emittiert bei dessen Zerfall reine Betastrahlung mit einer durchschnittlichen Reichweite von 2,5 mm ab und einer maximalen Reichweite von 11 mm, also einer hohen lokalen Wirkung mit Schonung umliegender Organe. Die physikalische Halbwertszeit von ⁹⁰Yttrium beträgt 64 Stunden und die Partikel haben eine Größe von 20 - 60 µm. Sie sind also klein genug, die Leberarterien zu passieren, aber zu groß für einen Durchfluss durch die Tumorgefäße. Daher werden sie im Tumorgefäßbett eingeschlossen. Nach Applikation verbleiben die ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären in der Leber und werden weder metabolisiert noch ausgeschieden (109).

5.5 Magnetresonanztomografie der Leber

An der Universitätsklinik Magdeburg in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin werden die Patienten aktuell mit einem Magnetresonanztomographen mit einer magnetischen Flussdichte von 1,5 Tesla und einer 16-Kanal-Oberflächenspule (Achieva 1.5T A®, Philips Healthcare, Best, Niederlande) untersucht.

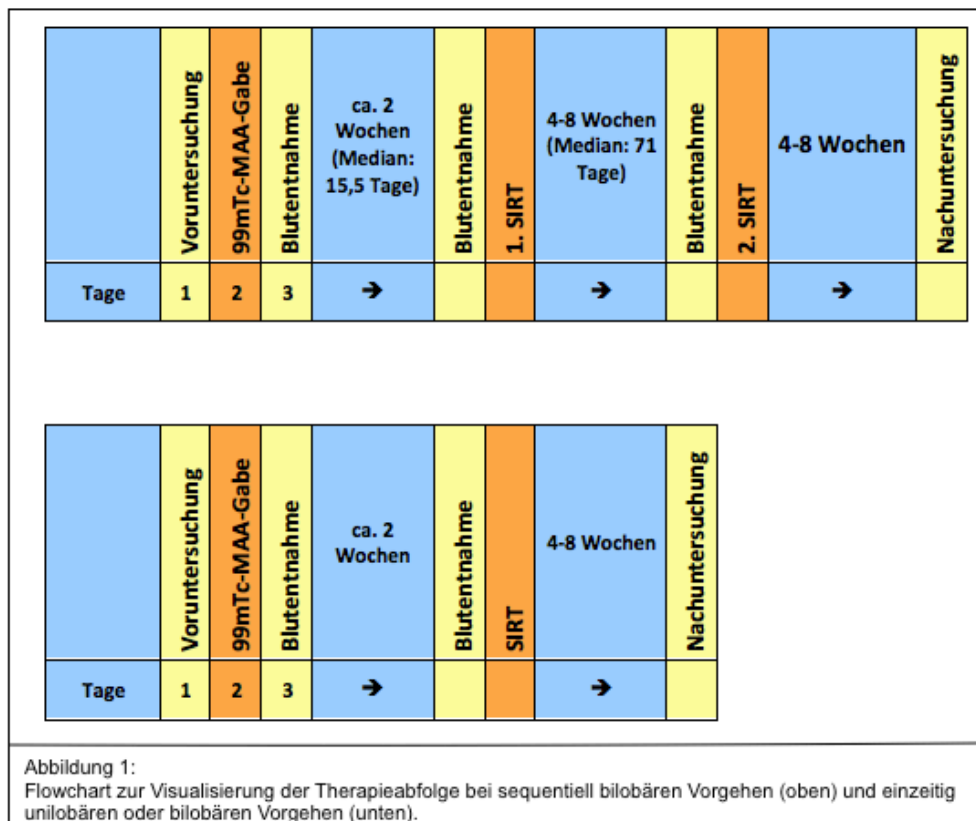
Standardmäßig wird dabei das hepatozytenspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer Schering Pharma Diagnostic Imaging, Leverkusen, Deutschland) verwendet. Dabei handelt es sich um ein paramagnetisches gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, das eine Verkürzung der T1-Zeit hervorruft und somit eine Verstärkung der Signalintensität kontrastmittelhaltiger Strukturen bewirkt. Die kontrastmittelhaltigen Gewebe stellen sich in der Folge heller im Kontrast zum umgebenden Gewebe dar (110). Pathologisch veränderte Hepatozyten oder Fremdgewebe wie Tumoren oder Metastasen nehmen hingegen kein Kontrastmittel auf und zeigen sich im Vergleich zum gesunden Gewebe hypointens (111,112). Dadurch können Läsionen mit einem kleinen Durchmesser von unter 1 cm sicher erkannt werden (113). Gd-EOB-DTPA zeichnet sich folglich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus und weist zudem eine gute Verträglichkeit auf (112,114).

5.5.1 Volumetrie der Leber

Die volumetrische Analyse der Leber- und Tumorumfänge erfolgte mit der Open-Source-Software OsiriX (OsiriX© Antoine Rosset 2008 - 2011) in der Version 1.3. Mit OsiriX können radiologische DICOM-Bilddaten dargestellt und verarbeitet werden. Zur volumetrischen Auswertung einer MRT-Untersuchung wurden die Bilddaten im DICOM-Format auf einen Macintosh-Computer mit dem Betriebssystem Mac OS X in der Version 10.7.3 übertragen. Nach Import der Dateien erfolgte mit Hilfe von OsiriX die Bestimmung der Volumina sowohl der gesamten Leber als auch des Tumors bzw. der Metastasen zum Zeitpunkt vor der Evaluation mittels ^{99m}Tc -MAA-Gabe. Dazu wird mit Hilfe des „ROI-Werkzeugs“ in allen axialen Schichten der jeweiligen MRT-Sequenz die Umrandung der Leber bzw. des Tumors oder der Metastasen farblich als ROI markiert. Nachdem alle ROIs gesetzt wurden, wird das Gesamtvolumen der Leber oder der Malignome anhand eines programminternen Rechenalgorithmus berechnet. Die Leber- und Tumorumfänge wurden in der axialen T1-gewichteten 3D-Gradientenechosequenz THRIVE in der hepatobiliären Kontrastmittelphase 20 Minuten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA ermittelt. THRIVE (T1W High Resolution Isotropic Volume Examination) bietet dabei einen sehr hohen Kontrast zwischen Tumor und umgebendem Lebergewebe.

5.6 Zeitlicher Untersuchungsablauf

Patienten, die in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg mittels SIRT behandelt werden, erhalten die Untersuchungen und Therapien anhand eines standardmäßig festgelegten zeitlichen Ablaufs (Abb. 1). Vor Beginn der Evaluation mit ^{99m}Tc -Technetium-Partikeln erfolgt eine klinische Untersuchung und Befragung der Patienten, eine MRT der Leber sowie die Entnahme von Blutproben. Während des dreitägigen stationären Aufenthalts nach ^{99m}Tc -Technetium-MAA-Gabe wird eine erneute Kontrolle der Laborwerte durchgeführt. Die eigentliche Therapie durch die ^{90}Y -Radioembolisation erfolgt im Median 15,5 Tage nach der ^{99m}Tc -Technetium-MAA-Gabe. Vor Durchführung der SIRT wird eine erneute klinische Untersuchung und Befragung der Patienten sowie eine erneute Blutentnahme vorgenommen. Bei sequentiell bilobärem Therapieansatz erfolgt die zweite SIRT etwa vier bis acht Wochen nach der ersten SIRT. Vor dieser werden die gleichen Voruntersuchungen wie vor der ersten SIRT durchgeführt. Die Nachsorgeuntersuchung findet – je nach Therapiekonzept – sechs Wochen nach der zweiten SIRT oder bei einzeitigem Vorgehen sechs Wochen nach der ersten SIRT statt. Erneut erhalten die Patienten eine klinische Untersuchung, eine Blutentnahme sowie eine MRT der Leber. Der Beobachtungsraum wurde als der Zeitraum zwischen Beendigung der SIRT und der Nachsorgeuntersuchung definiert.



5.6.1 Laborchemische Bestimmung der Leberwerte

Für die retrospektive Analyse wurden folgende leberspezifische Laborparameter zur Erfassung der Hepatotoxizität anhand des Wilcoxon Rangsummen-Tests ausgewertet: Bilirubin, ALAT, ASAT und GLDH. Diese wurden jeweils zu den Zeitpunkten 1-4 Tage vor ^{99m}Tc-MAA-Gabe (Basiswert, baseline), 1-4 Tage nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe („post-^{99m}Tc-MAA“), 1-4 Tage vor der ersten SIRT (ca. 2 Wochen nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe, „prae-SIRT“) und zum Zeitpunkt der Nachsorge etwa 4-8 Wochen nach erster SIRT abgenommen („post-SIRT“). Bei sequentiell unilobärer Therapieabfolge erfolgt eine weitere Laborwertbestimmung 4-8 Wochen nach der zweiten SIRT. Die Erfassung der Laborparameter erfolgte im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Universitätsklinikum Magdeburg.

Eine Übersicht über Referenzwerte und Maßeinheiten findet sich im Anhang 1.

Die Laborwerte von Bilirubin, ALAT und ASAT wurden zudem anhand der Nebenwirkungskriterien des National Cancer Institute nach CTCAE 4.02 (Common Terminology for Adverse Events Version 4.02) graduiert. Die Klassifizierung der Nebenwirkungen, auch adverse event (AE) genannt, wurde anhand der literarischen Angaben ermittelt.

In Anhang 2 sind die Toxizitätskriterien nach CTCAE des National Cancer Instituts anhand der Grenzwerte für die einzelnen bestimmten Laborparameter aufgeführt.

Es wurden alle Patienten während des Therapieverlaufs zu den oben genannten Zeitpunkten und im Beobachtungszeitraum bis 6 Wochen nach Therapieabschluss auf mögliche Nebenwirkungen im Sinne einer Hepatotoxizität anhand der leberspezifischen Laborparameter überprüft.

5.6.2 Definition und Evaluation der Hepatotoxizität

Sowohl während des Therapieverfahrens als auch nach Beendigung der Therapie wurden die Patienten neben laborchemischen Untersuchungen auch klinisch auf eine Hepatotoxizität in Sinne einer REILD beobachtet und untersucht. Die Diagnose einer REILD wurde anhand der von Sangro et al. (94) veröffentlichten Kriterien gestellt, sowie bildmorphologisch durch MRT der Leber überprüft und bestätigt. Die Bildgebung dient zudem zur Abgrenzung von Symptomen, die durch hepatischen Tumorprogress verursacht wurden. Es wurde folglich dokumentiert, ob die Patienten während des zu beobachtenden Zeitintervalls Ikterus und Aszites sowie ein Bilirubinwert > 3mg/dl aufwiesen und diese in einem zeitlichen Zusammenhang von 1-2 Monaten nach einer SIRT stehen. Der Zeitpunkt des

erstmalig nach SIRT aufgetretenen hepatischen Progresses wurde zur Differenzierung ebenfalls festgehalten. Als standardisiertes Bewertungsverfahren für das Ansprechen solider Tumoren wurden hier die RECIST-Kriterien für CT- und MRT-Bildgebungen angewandt. Unter Beurteilung von CT- und MRT-Schnittbildern zu verschiedenen Zeitpunkten sind diese wie folgt definiert (115):

- Complete Remission (CR): Radiologisch kein Tumor nachweisbar
- Partial Response (PR): Verringerung der Summe der Tumordiameter der Targetläsionen >30% zur Baseline
- Stable Disease (SD): weder PR noch PD Kriterien sind zutreffend
- Progressive Disease (PD): Vergrößerung der Summe der Tumordiameter der Targetläsionen um >20% zum Nadir ab Therapie
- Aufgrund des lokoregionären Charakters der SIRT mit der Möglichkeit der inhomogenen Embolisateinlagerungen mit Aussparungen von Lebersegmenten wurde auch die eigentlich nicht mehr benutzte Kategorie „mixed response“ (MR) geführt: Unterschiedliche Veränderungen der Diameter der einzelnen Target- und Non-Target-Läsionen hepatisch (z.B. teils PR, teils PD)

5.6.3 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf eine Hepatotoxizität

Durch ausführliche Befragungen der Patienten vor und während der Therapie wurden weitere Faktoren, die sich auf die Leberfunktion auswirken können, dokumentiert. Dabei wurden sowohl vorbestehende als auch während der Therapie und im Beobachtungszeitraum einwirkende Einflussfaktoren festgehalten. Untersuchte Faktoren, die bereits vor Beginn des Therapiezyklus bestanden, waren – neben Alter, Geschlecht und Primärtumor – vorangegangene chirurgische Therapien, interventionelle Therapien und Art und Anzahl von Chemotherapie-Linien. Weiterhin wurde erfasst ob eine Leberzirrhose vorliegt und der Grad der Dysfunktion nach CHILD Pugh (Anhang 3) klassifiziert (116). Als weiterer Faktor wurde das Vorliegen einer Pfortaderthrombose erfasst (117).

Als Therapie-assoziierte Einflüsse wurden die Aktivität von ^{99m}Tc-Technetium und Yttrium-90, Komplikationen während des Therapieverfahrens und das Auftreten von Stase im Blutgefäß während der Applikation dokumentiert.

Während des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen nach SIRT wurde festgehalten, ob bei den Patienten weitere Chemotherapien oder interventionelle Therapien durchgeführt wurden. Als sich auf die Leberfunktion günstig auswirkende Faktoren wurde schließlich erfasst, ob die Patienten nach SIRT mit den hepatoprotektiven Medikamenten Ursodesoxycholsäure und Methyl-Prednisolon behandelt wurden. Die Begleitmedikation wurde in

der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg standardmäßig im Jahre 2006 eingeführt.

5.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS® (SPSS IBM, Chicago, Illinois, USA). Die deskriptive Analyse wurde für kontinuierliche Daten unter Angabe von Median und Spannweite oder Mittelwert und Standardabweichung durchgeführt. Häufigkeiten wurden in absoluten Zahlen und in Prozent errechnet.

Zur Überprüfung eines signifikanten Anstiegs oder Abfalls eines Laborwerts (Bilirubin, ALAT, ASAT, GLDH) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (vor MAA-Gabe – nach MAA-Gabe; nach MAA-Gabe – vor SIRT; vor MAA-Gabe – vor SIRT) wurde der paarweise zweiseitige Wilcoxon Rangsummen-Test verwendet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Das Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (ab Beginn der ^{99m}Tc -MAA-Gabe) und im Median und mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Außerdem wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven unter Berücksichtigung von Zustandsvariablen (Primärtumor, Bilirubin-Anstieg nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe und nach SIRT, Anstieg von ASAT nach SIRT, Progress im Beobachtungszeitraum, Auftreten einer REILD, Therapieplan, Tumolvolumen und -last, Anamnese einer Chemotherapie und Pfortaderthrombose, sowie Gesamtaktivität von Y90) erstellt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Gegebenenfalls wurden Variablen, die im Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss auf das Überleben aufwiesen anhand von Kreuztabellen paarweise verglichen (Chi-Quadrat-Test).

Zur Bestimmung des Einflusses von diskreten Variablen auf Laborwertveränderungen (Bilirubin-Anstieg nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe und nach SIRT sowie Anstieg von ASAT nach SIRT) sowie auf das Auftreten einer Hepatotoxizität (Auftreten einer REILD im gesamten Verlauf) wurde die logistische Regressions-Analyse angewandt.

Die Korrelationsanalyse erfolgte metrisch nach Pearson.

6 Ergebnisse

6.1 Patientendaten

Zur genaueren Charakterisierung der Patientengruppe erfolgte zunächst die deskriptive Analyse des Geschlechts, des Alters und des Primärtumors der Patienten (Tab 3). Letzteres wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens in die Untergruppen CRC, HCC, Mamma-Karzinom und „Sonstige Tumorentitäten“ unterteilt (Tab. 4).

Patientenkollektiv	Anzahl		Prozent	
Patienten gesamt	202		100	
Geschlecht (w/m)	78	124	38,6	61,4
Alter \geq 70 vs. $<$ 70 Jahre	68	134	33,7	66,3
Medianes Alter in Jahren (range)	66 (33 – 83)			

Tabelle 3 Patientenkollektiv

Primärtumor	Anzahl	Prozent
CRC	81	40,1
HCC	57	28,2
Mamma-Karzinom	28	13,9
Sonstige	36	17,8

Tabelle 4 Tumorentitäten vereinfacht

Des Weiteren wurden bestehende Leberpathologien, wie eine Leberzirrhose (absolut und nach CHILD Pugh klassifiziert) und eine Pfortaderthrombose deskriptiv erfasst. So wiesen 57 der 202 Patienten eine Leberzirrhose auf, wovon der Großteil (51 von 57) als CHILD A einzuordnen war. Eine Leberzirrhose CHILD C zeigte keiner der Patienten. Alle Patienten mit einer Leberzirrhose litten auch an einem HCC, bzw. alle Patienten mit HCC wiesen eine Leberzirrhose auf. Zudem konnte bei 41 der 202 Patienten eine Pfortaderthrombose vor Beginn des Therapiezyklus detektiert werden (Tab. 5).

Leberpathologie	Anzahl	Prozent
Leberzirrhose	57	28,2
CHILD A	51	89,5
CHILD B	6	10,5
CHILD C	0	0
Pfortaderthrombose	41	20,3
Hauptstamm	11	26,8
Linke Portalvene	11	26,8
Rechte Portalvene	14	34,2
Teilthrombose Hauptstamm	5	12,2

Tabelle 5 Initiale Leberpathologie

6.2 Vorangegangene Therapien

Eine Chemotherapie vor Beginn der SIRT erhielten 149 der 202 Patienten (73,8%), im Median erhielten die Patienten 2 Chemotherapie-Linien. Unter den 149 mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten, erhielten 67 (33,2%) eine Chemotherapie mit dem potentiell hepatotoxischen Zytostatikum Irinotecan und 60 der 149 Patienten (29,7%) das Chemotherapeutikum Oxaliplatin als Bestandteil der Chemotherapie-Linie.

Eine chirurgische Behandlung hepatischer Tumoren oder Metastasen wurde bei 42 der 202 Patienten im Voraus durchgeführt (20,8%).

Weitere 49 Patienten wurden zudem zuvor schon lokal therapiert durch ein radiologisch interventionelles Verfahren (24,3%)

Eine Übersicht über die vorangegangenen Therapien gibt Tabelle 6 wider:

Vorangegangene Therapien	Anzahl	Prozent
Chemotherapie erhalten	149	73,8
CTX-Linien > 1	95	47,0
CTX-Linien ≤ 1	107	53,0
Irinotecan Bestandteil	67	33,2
Oxaliplatin Bestandteil	60	29,7
Chirurgische Therapie erhalten	42	20,8
Leberteilresektion (1)	22	10,9
Lebersegment- /Lebermetastasenresektion (2)	18	8,9
(1) und (2)	2	1,0
Lokale Therapie	49	24,3
TACE	16	7,9
Brachytherapie	19	9,4
RFA	6	3,0
Thermoablation	1	0,5
Mehrfachtherapie	7	3,5

Tabelle 6 Vorangegangene Therapien

6.3 ^{99m}Tc-MAA-Gabe und Y90-Radioembolisation

Zur weiteren Differenzierung wurden die unterschiedlichen Therapieabfolgen deskriptiv analysiert (Tab. 7). Bei 141 Patienten (69,8%) wurde *sequentiell bilobär* therapiert, also in einer zeitlichen Abfolge von ca. 6 Wochen zunächst der eine Leberlappen und anschließend der andere. 53 Patienten (26,2%) wurden aufgrund eines nur auf einen Leberlappen begrenzten Tumors *unilobär* therapiert, wobei folglich einmalig der betroffene Leberlappen radioembolisiert wurde. Weitere 8 Patienten (4%) wurden *einzeitig bilobär* behandelt. Bei

28 Patienten (13,9%) konnte der ursprünglich *sequentiell bilobär* geplante Therapiezyklus nicht eingehalten werden, das heißt die zweite Radioembolisation wurde nicht mehr durchgeführt. Dies erfolgte bei 15 Patienten aus krankheitsassoziierten Gründen (13 der 15 Patienten wiesen einen Tumorprogress auf, bei zwei Patienten konnte aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands keine Therapie erfolgen). Fünf Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, davon drei an den Folgen der Tumorerkrankung, zwei an nicht direkt tumorassoziierter Ursache. Bei drei Patienten konnte die Therapie aus sonstigen Gründen nicht fortgeführt werden (z.B. Wohnortwechsel). Bei weiteren fünf Patienten konnte die geplante zweite SIRT aus therapieassoziierten Gründen nicht durchgeführt werden. Diese fünf Patienten, bei denen die geplante sequentiell bilobäre Therapieabfolge aus therapieassoziierten Gründen nicht eingehalten werden konnte, zeigten im MRT zwischen der ersten und geplanten zweiten SIRT im therapierten Leberlappen erhebliche Zeichen radiogen induzierter Parenchymschädigungen auf, bei allerdings unauffälliger Laborkonstellation. Zur Vermeidung weiterer Hepatotoxizität wurde auf die zweite SIRT verzichtet.

Therapieabfolge	Anzahl	Prozent
Sequentiell bilobär	141	69,8
Einzeitig unilobär	53	26,2
- davon geplant einzeitig unilobär	25	12,4
- davon nach Abbruch des sequentiell bilobär geplanten Vorgehens	28	13,9
Einzeitig bilobär (whole-liver-treatment)	8	4,0
Gesamt	202	100

Tabelle 7 Therapieabfolge

Betrachtet man die sich aus der Volumetrie ergebenden Leber- und Tumorumfänge, so ergibt sich ein medianes Lebervolumen von 1910,27 ml und ein medianes Tumorumfang von 282,15 ml, woraus eine mediane Tumorlast von 16,55% resultiert (Tab. 8).

	Lebervolumen in ml	Tumorumfang in ml	Tumoranteil in Prozent
Median	1910,27	282,15	16,55
Minimum	286,40	3,55	1,24
Maximum	6342,00	4935,00	78,00
IQR 25	1570,09	121,34	7,60
IQR 50	1910,27	282,15	16,55
IQR 75	2332,91	640,13	30,15

Tabelle 8 Lebervolumina mit Tumorumfängen und Tumoranteil

Im Median wurde zur Evaluierung ^{99m}Tc Technetium mit einer Dosis von 160 MBq verabreicht, die Radioembolisation mit Y90 erfolgte mit einer medianen Gesamtaktivität von 1505 MBq (Tab. 9).

	Median	Minimum	Maximum
Aktivität von ^{99m}Tc -MAA in MBq	160,00	33,00	216,00
Aktivität von ^{90}Y bei 1. SIRT in MBq	1100,00	200,00	2000,00
Aktivität von ^{90}Y bei 2. SIRT in MBq	700,00	280,00	1800,00
Gesamtaktivität aller ^{90}Y -Gaben in MBq	1505,00	200,00	2600,00

Tabelle 9 Applizierte Dosis in MBq bei ^{99m}Tc Technetium-MAA-Gabe bzw. SIRT

Angiografische Komplikationen waren in 6,4% der durchgeführten ^{99m}Tc -MAA-Gaben und in 1% der durchgeführten Y90-Radioembolisationen zu verzeichnen.

Im Rahmen der ^{99m}Tc -MAA-Gabe kam es insgesamt 12-mal zur Coildislokation, die entweder wieder entfernt werden konnten, nicht flusslimitierend waren oder nur kleine Äste betrafen. Vier Mal kam es zur Dissektion einer Arterie (eine kleine Dissektion des Truncus coeliacus, der A. hepatica media, der A. hepatica communis und einer Segmentarterie), nach Heparin-gabe legte sich die Dissektionsmembran jedes Mal wieder an. In einem Fall wurde die A. gastrica dextra akzidentiell perforiert, hier wurde mittels Coilimplantation erfolgreich interveniert.

Während der SIRT war eine Coildislokation und die Dissektion einer DHC-Kollaterale zu verzeichnen, auch hier konnte erfolgreich durch Heparin-gabe und Coilentfernung interveniert werden.

Zu einer Stase der Y90-Partikeln in den Blutgefäßen während der SIRT kam es in 18,8% der Fälle, wobei die hierdurch resultierende Differenz der geplanten und applizierten Menge von Y90 zu 85,1% unter 100 MBq betrug.

6.4 Ansprechrate und Datenanalyse im Beobachtungszeitraum

Im Beobachtungszeitraum nach SIRT und der Nachsorgeuntersuchung (im Median 71 Tage nach SIRT) wurde das hepatische Ansprechen auf die SIRT, klinische Verlaufsparemeter und mögliche zusätzliche Therapieformen analysiert.

MR-morphologisch nach RECIST-Kriterien konnte bei 66 Patienten (32,7%) eine partielle Remission des Tumors erreicht werden, bei 36 (17%) zeigte sich die hepatische Tumorsituation stabil. Bei 55 Patienten (27,2%) war ein Tumorprogress zu verzeichnen, bei weiteren 31 Patienten (15,3%) ergab sich hepatisch ein gemischtes Ansprechen. Bei 14 Patienten (7%) wurde keine Nachsorgeuntersuchung erhoben, 6 dieser Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum (Tab.10).

Ansprechen hepatisch	Anzahl	Prozent
Stable disease	36	17,8
Partial remission	66	32,7
Progressive disease	55	27,2
Mixed response	31	15,3
Kein FU, Pat. lebend	8	4,0
Kein FU, Pat. verstorben	6	3,0
Gesamt	202	100

Tabelle 10 Hepatisches Ansprechen

Aszites konnte MR-morphologisch bei 42 (20,8%) der Patienten im Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Eine Chemotherapie während des Beobachtungszeitraums erhielten 23 Patienten (11,4%). Eine anderweitige interventionelle lokale Therapie der Leber wurde bei acht Patienten (4%) im Beobachtungszeitraum durchgeführt. Dabei erhielten alle acht Patienten eine Brachytherapie, sechs der Patienten nach einzeitig unilobärer SIRT, zwei der acht Patienten nach einzeitig bilobärer SIRT.

Nahezu alle Patienten (n=197; 97,5%) wurden im Anschluss an die Radioembolisation passager mit Ursolfalk und Prednisolon zur Hepatoprotektion behandelt.

6.5 Verlauf der Laborwerte

Die statistische Analyse der einzelnen Laborwerte erfolgte für alle 202 Patienten und allen Tumorentitäten sowie unterteilt nach den unterschiedlichen Primärtumoren (CRC, HCC, Mamma-Karzinom und „Sonstige“). Die Laborwerte sind im Median mit Intervall und Interquartilsabstand (interquartil range = IQR) angegeben. Der zeitliche Ablauf ist in Tabelle 11 dargestellt.

Zeitlicher Abstand der Laborbestimmung in Tagen	Median	Minimum	Maximum	IQR 25	IQR 75
Basislabor – ^{99m} Tc-MAA-Gabe	1	0	8	1	1
^{99m} Tc-MAA-Gabe – 2. Labor	1	0	6	1	1
2. Labor – 3. Labor vor SIRT	15,5	3	147	9,3	25
SIRT – 4. Labor nach SIRT	71	20	160	43	89

Tabelle 11 Zeitlicher Verlauf der Laborwertbestimmungen in Tagen

6.5.1 Verlauf der ALAT

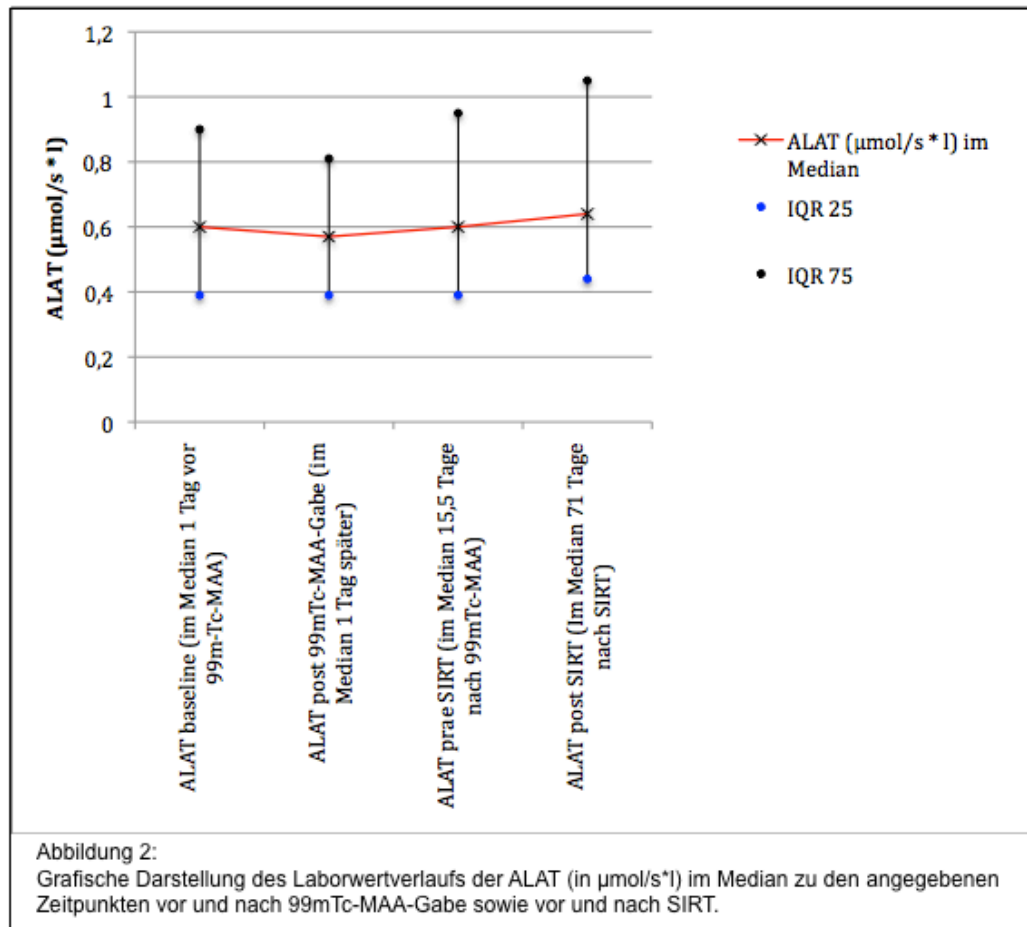
Veränderung der ALAT bei allen Primärtumoren

Betrachtet man die medianen Laborwerte der ALAT so ergibt sich zu keinem Zeitpunkt im Therapieverlauf ein signifikanter Anstieg. Im Gegenteil, nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe liegt im Vergleich zur Voruntersuchung ein signifikanter Abfall um 0,03 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ vor (p -Wert = 0,000) (Tabelle 12 und Abbildung 2).

ALAT ($\mu\text{mol/s}^*\text{l}$) ¹	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
ALAT baseline	0,60	0 - 17,3	0,39	0,60	0,90		
ALAT post MAA	0,57	0,11 - 18,26	0,39	0,57	0,81		
ALAT prae SIRT	0,60	0 - 13,69	0,39	0,60	0,95		
ALAT post SIRT	0,64	0 - 92	0,44	0,64	1,05		
ALAT baseline - ALAT post MAA						0,000	- 0,03
ALAT post MAA - ALAT prae SIRT						0,339	
ALAT baseline - ALAT prae SIRT						0,737	

Tabelle 12 Verlauf der ALAT bei allen Primärtumoren

¹ Norm: m: 0,17 – 0,83 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$; w: 0,17 – 0,58 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$



Veränderungen der ALAT bei CRC

In der Analyse der ALAT von Patienten mit CRC ergab sich eine minimale signifikante Erhöhung des Wertes zum Zeitpunkt vor SIRT im Vergleich zum Basislaborwert vor $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ -Gabe um $0,10 \mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$ (p -Wert = $0,046$).

Veränderungen der ALAT bei HCC

Es konnte keine signifikanten Veränderungen der ALAT festgestellt werden.

Veränderungen der ALAT bei Mamma-Karzinom

Es wurde ein geringer signifikanter Abfall der ALAT nach $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ -Gabe um $0,005 \mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$ (p -Wert $0,015$) im Vergleich zum Basislaborwert beobachtet.

Veränderungen der ALAT bei „Sonstigen Tumoren“

Im Vergleich zum Basislaborwert konnte nach $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ -Gabe ein diskreter signifikanter Anstieg des Wertes um $0,04 \mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$ verzeichnet werden (p -Wert = $0,027$). Zudem fiel der Wert für ALAT vor Durchführung der SIRT im Vergleich zum Basiswert signifikant gering um $0,04 \mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$ ab (p -Wert = $0,041$).

6.5.2 Verlauf der ASAT

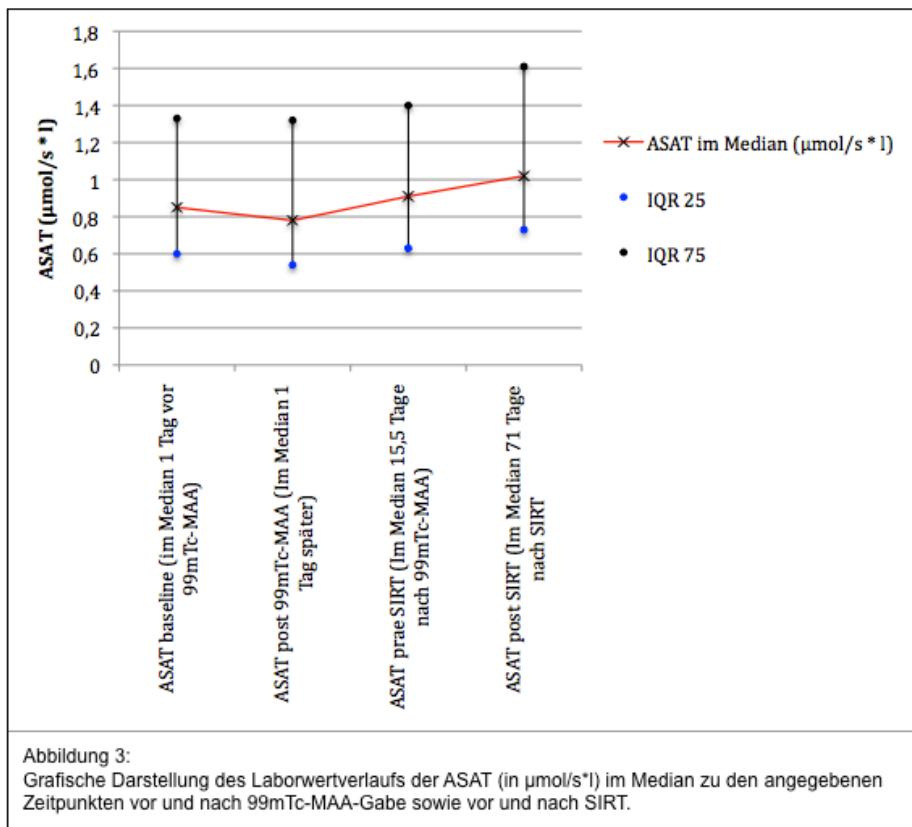
Veränderung der ASAT bei allen Primärtumoren

Im Verlauf der ASAT konnte ausgehend vom Basiswert vor ^{99m}Tc-MAA-Gabe ein diskreter signifikanter Anstieg von 0,06 µmol/s*I bei Bestimmung vor SIRT verzeichnet werden (p-Wert = 0,017). Weitere Veränderungen des Laborwerts waren nicht signifikant (Tabelle 13 und Abbildung 3).

ASAT (µmol/s*I) ²	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
ASAT baseline	0,85	0 - 5,27	0,60	0,85	1,33		
ASAT post MAA	0,78	0,27 - 9,71	0,54	0,78	1,32		
ASAT prae SIRT	0,91	0 - 6,1	0,63	0,91	1,40		
ASAT post SIRT	1,02	0 - 12,25	0,73	1,02	1,61		
ASAT baseline - ASAT post MAA						0,419	
ASAT post MAA - ASAT prae SIRT						0,059	
ASAT baseline - ASAT prae SIRT						0,017	+ 0,06

Tabelle 13 Verlauf der ASAT bei allen Primärtumoren

² Norm: m: 0,17 – 0,83 µmol/s*I; w: 0,17 – 0,58 µmol/s*I



Veränderungen der ASAT bei CRC

Es konnte eine geringe signifikante Erhöhung des Laborwerts vor SIRT sowohl im Vergleich zum Laborwert nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe um 0,29 µmol/s*l (p-Wert = 0,030) als auch im Vergleich zum Basislaborwert um 0,21 µmol/s*l (p-Wert = 0,020) festgestellt werden.

Veränderungen der ASAT bei HCC

Die Analyse ergab keine signifikanten Laborwertveränderungen.

Veränderungen der ASAT bei Mamma-Karzinom

Hier ergab sich ein minimaler signifikanter Anstieg der ASAT nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe um 0,01 µmol/s*l (p-Wert = 0,039) im Vergleich zum Basislaborwert.

Veränderungen der ASAT bei „Sonstigen Tumoren“

In der Gruppe der „sonstigen Tumoren“ konnten keine signifikanten Veränderungen der ASAT errechnet werden.

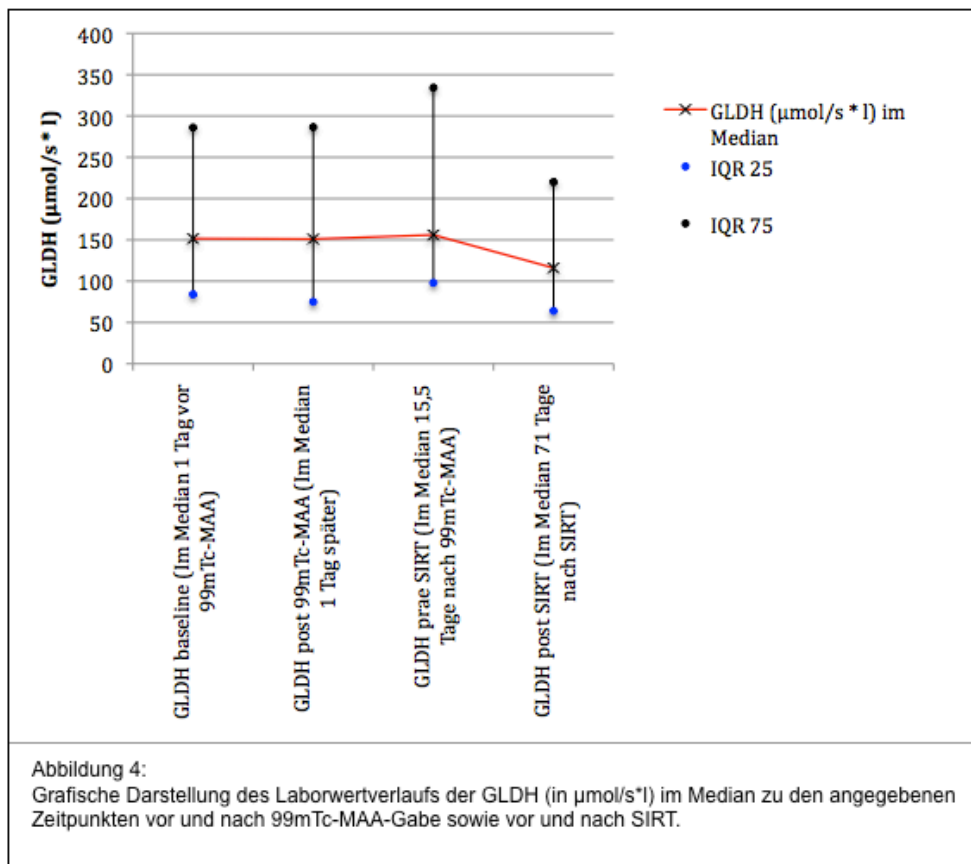
6.5.3 Verlauf der GLDH

Veränderungen der GLDH bei allen Primärtumoren

Im Vergleich der Laborwerte konnte zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen detektiert werden (Tabelle 14 und Abbildung 4).

GLDH ($\mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$) ³	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
GLDH baseline	151,50	31 - 2185	84,00	151,50	286,00		
GLDH post MAA	151,00	28 - 8760	75,00	151,00	286,50		
GLDH prae SIRT	156,00	0 - 1028	98,00	156,00	334,25		
GLDH post SIRT	116,00	0 - 5250	64,00	116,00	220,00		
GLDH baseline - GLDH post MAA						0,586	
GLDH post MAA - GLDH prae SIRT						0,710	
GLDH baseline - GLDH prae SIRT						0,101	

Tabelle 14 Verlauf der GLDH bei allen Primärtumoren



³ Norm: $m < 120 \mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$; $w < 80 \mu\text{mol/s}\cdot\text{l}$

Veränderungen der GLDH bei CRC

Der Wert der GLDH erhöhte sich signifikant zum Zeitpunkt vor SIRT sowohl im Vergleich zum Basislaborwert um 23,00 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ (p-Wert = 0,026) als auch im Vergleich zum Zeitpunkt nach $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe um 28,00 $\mu\text{mol/s}^*\text{l}$ (p- Wert = 0,000).

Veränderungen der GLDH bei HCC

Im Verlauf des Therapiezyklus fanden sich keine signifikanten Veränderungen der GLDH.

Veränderungen der GLDH bei Mamma-Karzinom

Auch in der Gruppe der Mamma-Karzinome war keine Laborwertveränderung signifikant.

Veränderungen der GLDH bei „Sonstigen Tumoren“

Schließlich ergaben sich auch für die GLDH in der Gruppe der „sonstigen Tumoren“ keine signifikanten Veränderungen.

6.5.4 Verlauf des Bilirubinwerts

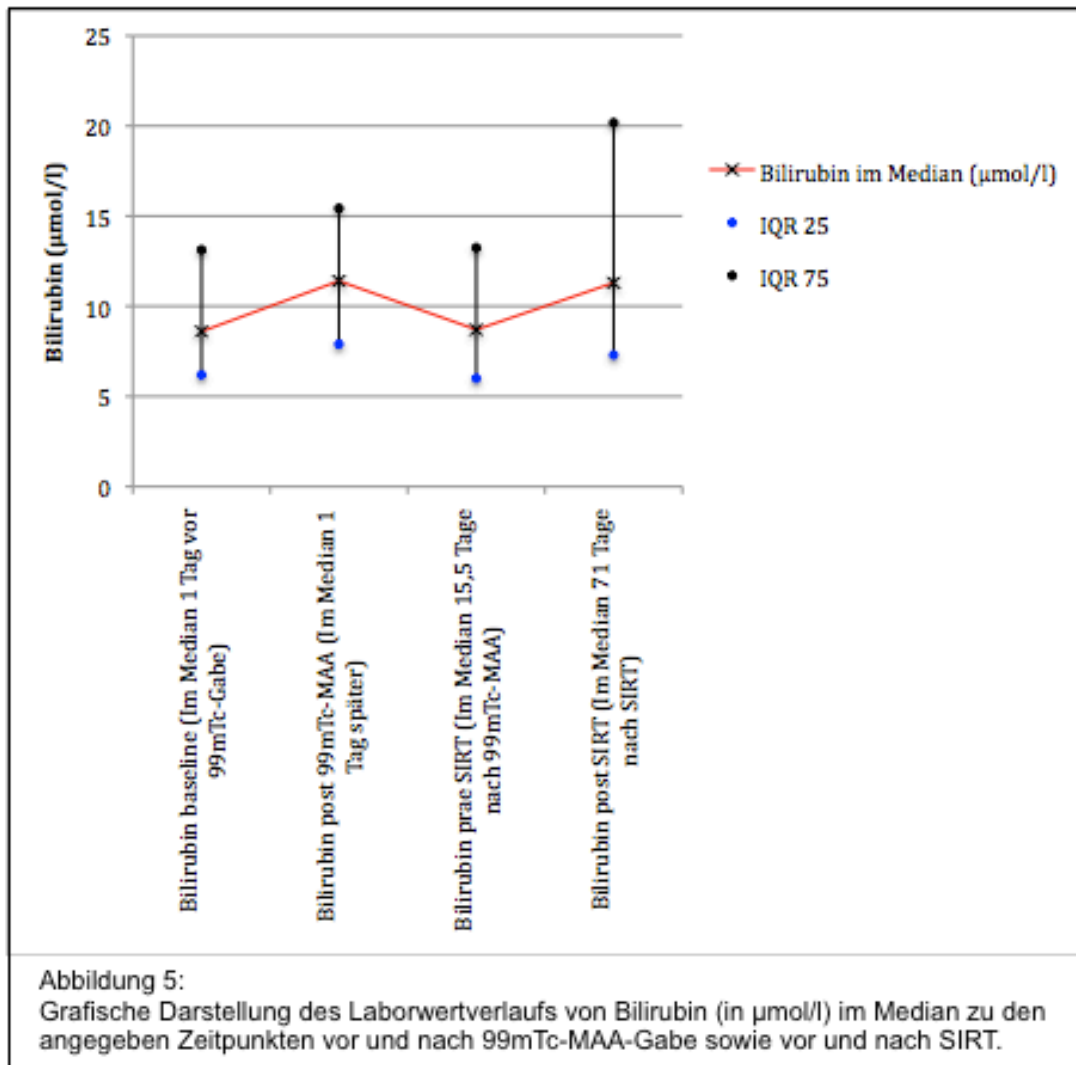
Der Verlauf des Bilirubinwerts zeigte während des Therapiezyklus für die Gruppe der Patienten aller Primärtumoren sowie der nach unterschiedlichen Primärtumoren sortierten Gruppen Gemeinsamkeiten. Nach $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe stieg der Bilirubinwert leicht – und im Median noch im Rahmen der Normalwerte – aber signifikant an, um danach zum Zeitpunkt vor SIRT wieder signifikant fast auf den Ausgangswert abzufallen.

Verlauf des Bilirubinwerts bei allen Primärtumoren

Nach $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Gabe stieg der Bilirubinwert im Median von 8,60 $\mu\text{mol/l}$ um 2,80 $\mu\text{mol/l}$ auf 11,40 $\mu\text{mol/l}$ an (p-Wert = 0,000) und fiel zum Zeitpunkt vor SIRT wieder um 2,70 $\mu\text{mol/l}$ auf 8,70 $\mu\text{mol/l}$ ab (p-Wert = 0,000) (Tabelle 15 und Abbildung 5).

Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) ⁴	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
Bilirubin baseline	8,60	2,4 - 67,6	6,20	8,60	13,13		
Bilirubin post MAA	11,40	3,4 - 74,3	7,90	11,40	15,43		
Bilirubin prae SIRT	8,70	3,2 - 45,8	6,00	8,70	13,25		
Bilirubin post SIRT	11,30	4 - 591,3	7,30	11,30	20,18		
Bilirubin baseline - Bilirubin post MAA						0,000	+ 2,80
Bilirubin post MAA - Bilirubin prae SIRT						0,000	- 2,70
Bilirubin baseline - Bilirubin prae SIRT						0,800	

Tabelle 15 Verlauf des Bilirubinwerts bei allen Primärtumoren



⁴ Norm: $m < 21 \mu\text{mol/l}$; $w < 21 \mu\text{mol/l}$

Verlauf des Bilirubinwerts bei CRC

Auch bei den Patienten mit CRC als Primärtumor konnte ein Anstieg des Bilirubinwerts nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe um 2,80 $\mu\text{mol/l}$ verzeichnet werden (p-Wert = 0,000). Dieser fiel bei der Bestimmung vor SIRT um 2,00 $\mu\text{mol/l}$ ab (p-Wert = 0,009) (Tab. 16).

Bilirubin CRC ($\mu\text{mol/l}$) ⁵	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
Bilirubin baseline	7,30	3,2 - 67,60	5,50	7,30	11,90		
Bilirubin post MAA	10,20	3,40 - 74,30	7,25	10,20	14,10		
Bilirubin prae SIRT	8,20	3,7 - 45,80	5,55	8,20	13,65		
Bilirubin post SIRT							
Bilirubin baseline - Bilirubin post MAA						0,000	+ 2,90
Bilirubin post MAA - Bilirubin prae SIRT						0,009	- 2,00
Bilirubin baseline - Bilirubin prae SIRT						0,800	

Tabelle 16 Verlauf des Bilirubinwerts bei CRC

Verlauf des Bilirubinwerts bei HCC

Die Analyse des Verlaufs des Bilirubinwerts ergab ebenfalls einen Anstieg von 2,40 $\mu\text{mol/l}$ nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe (p-Wert = 0,000) und einen anschließenden Abfall von 2,20 $\mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt vor SIRT (p-Wert = 0,000) (Tab. 17).

Bilirubin HCC ($\mu\text{mol/l}$) ⁶	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
Bilirubin baseline	10,80	4,10 - 44,50	8,45	10,80	17,90		
Bilirubin post MAA	13,20	5,10 - 46,00	10,35	13,20	21,30		
Bilirubin prae SIRT	11,00	4,00 - 31,00	7,60	11,00	15,30		
Bilirubin post SIRT							
Bilirubin baseline - Bilirubin post MAA						0,000	+ 2,40
Bilirubin post MAA - Bilirubin prae SIRT						0,000	- 2,20
Bilirubin baseline - Bilirubin prae SIRT						0,059	

Tabelle 17 Verlauf des Bilirubinwerts bei HCC

⁵ Norm: m < 21 $\mu\text{mol/l}$; w < 21 $\mu\text{mol/l}$

⁶ Norm: m < 21 $\mu\text{mol/l}$; w < 21 $\mu\text{mol/l}$

Verlauf des Bilirubinwerts bei Mamma-Karzinom

Betrachtet man den Verlauf des Bilirubinwerts bei Patienten mit Mamma-Karzinom so zeigt sich ein Anstieg um 1,35 $\mu\text{mol/l}$ nach $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ -Gabe (p-Wert = 0,001), der zum Zeitpunkt vor SIRT um 1,25 $\mu\text{mol/l}$ wieder abfällt (p-Wert = 0,015) (Tab. 18).

Bilirubin Mamma-Karzinom ($\mu\text{mol/l}$) ⁷	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
Bilirubin baseline	7,00	4,20 - 13,90	5,70	7,00	10,23		
Bilirubin post MAA	8,35	5,00 - 17,50	6,05	8,35	12,98		
Bilirubin prae SIRT	7,10	3,20 - 23,20	5,55	7,10	9,30		
Bilirubin post SIRT							
Bilirubin baseline - Bilirubin post MAA						0,001	+ 1,35
Bilirubin post MAA - Bilirubin prae SIRT						0,015	- 1,25
Bilirubin baseline - Bilirubin prae SIRT						0,407	

Tabelle 18 Verlauf des Bilirubinwerts bei Mamma-Karzinom

Verlauf des Bilirubinwerts bei „Sonstigen Tumoren“

Analog zu den anderen Entitäten war auch bei den „sonstigen Tumoren“ ein Anstieg des Bilirubinwerts nach $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ -Gabe um 2,75 $\mu\text{mol/l}$ zu sehen (p-Wert = 0,017), der bis zur Bestimmung vor SIRT wieder um 2,70 $\mu\text{mol/l}$ abfiel (p-Wert = 0,000) (Tab. 19).

Bilirubin „Sonstige“ ($\mu\text{mol/l}$) ⁸	Median	Intervall	IQR 25	IQR 50	IQR 75	p-Wert	Differenz
Bilirubin baseline	8,65	2,40 - 25,50	6,53	8,65	14,23		
Bilirubin post MAA	11,40	3,60 - 23,80	8,55	11,40	14,20		
Bilirubin prae SIRT	8,70	3,50 - 15,00	6,00	8,70	10,90		
Bilirubin post SIRT							
Bilirubin baseline - Bilirubin post MAA						0,017	+ 2,75
Bilirubin post MAA - Bilirubin prae SIRT						0,000	- 2,70
Bilirubin baseline - Bilirubin prae SIRT						0,213	

Tabelle 19 Verlauf des Bilirubinwerts bei „Sonstigen Tumoren“

⁷ Norm: m < 21 $\mu\text{mol/l}$; w < 21 $\mu\text{mol/l}$

⁸ Norm: m < 21 $\mu\text{mol/l}$; w < 21 $\mu\text{mol/l}$

6.6 Einflussfaktoren auf Bilirubinwertveränderungen

Aufgrund der signifikanten Laborwertveränderungen des Bilirubins bei allen Tumorentitäten wurden diese in der logistischen Regression hinsichtlich Einflussfaktoren weiter statistisch analysiert. Folgende Einflussfaktoren wurden in die Analyse einbezogen:

- Geschlecht
- Alter > 70 Jahre
- Primärtumor
- Komplikationen bei ^{99m}Tc -MAA-Gabe
- Lebervolumen, Tumolvolumen und Tumoranteil
- Leberzirrhose und CHILD-Stadium
- Pfortaderthrombose
- stattgefundene Chemotherapien
- lokale und chirurgische Therapien vor Beginn der Therapie

Hinsichtlich des Bilirubinwertanstiegs erfolgte zunächst eine Dichotomisierung mit Analyse möglicher Einflussfaktoren auf einen Anstieg des Bilirubinwerts um mehr als 5 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 10 $\mu\text{mol/l}$. Die Gradierung mit 5 bzw. 10 $\mu\text{mol/l}$ wurde willkürlich festgelegt, sollte jedoch außerhalb des Rahmens einer normalen intraindividuellen (zirkadianen) Schwankung liegen.

Bilirubinwertanstieg um mehr als 10 $\mu\text{mol/l}$ nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe

Es konnten keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren – neben der ^{99m}Tc -MAA-Gabe selbst – ermittelt werden.

Bilirubinwertanstieg um mehr als 5 $\mu\text{mol/l}$ nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe

Signifikante Einflussfaktoren konnten hingegen für einen Anstieg des Bilirubinwerts um mehr als 5 $\mu\text{mol/l}$ nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe nachgewiesen werden. So ist ein Tumolvolumen von ≥ 500 ccm ein signifikanter Einflussfaktor für einen Bilirubinwertanstieg (p -Wert = 0,013). Ebenso stellt das Vorliegen einer Pfortaderthrombose einen signifikanten Einfluss dar (p -Wert = 0,033). Nicht signifikante Einflüsse, jedoch mit einer Tendenz dazu, ergaben sich für das Vorliegen eines CHILD-Stadiums A vs. B (p -Wert = 0,063) und für vorangegangene lokale Therapien der Leber (p -Wert 0,062).

Korrelationen hinsichtlich eines Bilirubinwertanstiegs

In der Korrelationsanalyse nach Pearson konnte eine Korrelation zwischen Komplikationen während der ^{99m}Tc -MAA-Gabe und einem Bilirubinwertanstieg von $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe nachgewiesen werden (p -Wert = 0,029).

6.7 Analyse der postradioembolischen Hepatotoxizität

Im Folgenden wurde untersucht, ob oben genannte Faktoren – nun auch inklusive der Bilirubinwertschwankungen nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe – einen Einfluss auf eine mögliche postradioembolische Hepatotoxizität (also Wochen nach SIRT) haben und somit einen Prädiktor für eine Toxizität darstellen.

Dabei wurden (neben den von Sangro et al. publizierten Kriterien) folgende Konstellationen als Deskriptoren einer Hepatotoxizität in der logistischen Regression auf die oben bereits genannten Einflussfaktoren (siehe auch 5.6), nun aber auch unter Berücksichtigung des Bilirubinanstiegs nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe (≥ 5 oder $10 \mu\text{mol/l}$) untersucht: Anstieg des Bilirubins über das 1,5-fache des Normwerts nach SIRT, Bilirubin nach SIRT gradiert nach CTCAE Grad 3 und/oder Grad 4, Anstieg des Bilirubinwerts über $10 \mu\text{mol/l}$ zum Basiswert, Anstieg der ASAT über das 3-fache des Normwerts nach SIRT, REILD nach den Kriterien von Sangro et al. diagnostiziert und REILD bei Leberdysfunktion (s.u.) nach SIRT (aber nicht nach den Kriterien von Sangro et al.).

6.7.1 Bilirubinwertveränderungen nach SIRT

Bilirubin nach SIRT $\geq 1,5$ -fache des Normwerts

Für eine Bilirubinwerterhöhung über das 1,5-fache des Normwerts nach SIRT konnte ein signifikanter Einfluss des Vorliegens einer Leberzirrhose (p -Wert = 0,021) und des initialen (Baseline) CHILD-Stadiums (A und B, p -Wert = 0,009) nachgewiesen werden. Zudem wirkt sich eine vor SIRT applizierte Chemotherapie signifikant auf eine Bilirubinwerterhöhung nach SIRT aus (p -Wert = 0,042). Ist weiterhin der Basiswert von Bilirubin vor Beginn der Therapie über der Norm erhöht, so korreliert dies signifikant mit einem Anstieg des Bilirubins nach SIRT (p -Wert = 0,007). Auch ein hepatischer Progress im Beobachtungszeitraum zeigt eine signifikante Korrelation zu einem Bilirubinwertanstieg nach SIRT (p -Wert = 0,000).

Bilirubinwert nach SIRT gradiert nach CTCAE Grad 3/4

Gradiert man den Bilirubinwert nach SIRT gemäß CTCAE und wertet die Grade 3 und 4 als Toxizitätskriterien, so ergeben sich für das Baseline-CHILD-Stadium (A und B, p-Wert = 0,025), die Erhöhung des Basiswerts für Bilirubin über dem Normwert (p-Wert = 0,017) und für einen hepatischen Progress im Beobachtungszeitraum (p-Wert = 0,038) signifikante Einflüsse auf die Toxizitätsgrade 3 und 4 nach SIRT für Bilirubin im Serum.

Bilirubinwertanstieg nach SIRT um mehr als 10 µmol/l verglichen zum Basiswert

Signifikante Korrelationen ergaben sich auf das Vorliegen einer Pfortaderthrombose (p-Wert = 0,046), eine Chemotherapie in der Anamnese (p-Wert = 0,014) und für einen hepatischen Progress im Beobachtungszeitraum (p-Wert = 0,001).

6.7.2 Erhöhung der ASAT über das 3-fache der Norm nach SIRT

Betrachtet man die Erhöhung der ASAT über das Dreifache des Normwerts nach SIRT, so zeigten sich ebenfalls signifikante Einflussfaktoren. So korrelieren mit einer nachfolgenden ASAT-Erhöpfung signifikant das Vorliegen einer initialen Pfortaderthrombose (p-Wert = 0,048), einem initial hepatischen Tumoranteil über 25% (p-Wert = 0,050) sowie einem initialen Tumolvolumen über 500 ccm (p-Wert = 0,010) und ein hepatischer Progress im Beobachtungszeitraum (p-Wert 0,004).

6.7.3 REILD

Für die Analyse der REILD-Fälle und deren Einflussfaktoren wurden zum einen die nach den Kriterien von Sangro et al. gesicherten REILD-Fälle, sowie zum anderen die REILD-Fälle, die nach SIRT Zeichen einer Leberdysfunktion aufwiesen, aber gemäß Sangro et al. nicht sicher diagnostiziert werden können (z.B. ausgeprägter Leberparenchymschaden in der MRT nach SIRT ohne Bilirubinanstieg auf über 3 mg/dl oder Aszites), eingeschlossen. Zudem wurden die REILD-Fälle derjenigen Patienten gesondert analysiert, die definitiv keinen hepatischen Progress aufwiesen.

Insgesamt wiesen 5 Patienten eine gesicherte REILD auf (2,5%, gemäß Kriterien nach Sangro et al.), bei 21 Patienten ist eine REILD bildmorphologisch retrospektiv möglich (nicht aber gemäß den Kriterien von Sangro et al.; 10,4%), so dass diese beiden Gruppen zusammengefasst 26 Patienten ergeben (12,9%).

Auch ein begleitender Tumorprogress kann der Symptomatik einer REILD ähneln und es kann klinisch nicht sicher unterschieden werden ob nun ein Tumorprogress oder eine REILD führend ist. Daher erfolgte innerhalb der Gruppe von 26 Patienten mit einer gesicherten REILD und einer bildmorphologisch möglichen REILD eine gesonderte Analyse der Patienten, die hepatisch einen Tumorprogress aufwiesen. Es konnten dabei von den 26 Patienten 15 mit einem hepatischen Progress detektiert werden. Abschließend ergaben sich folglich 11 Patienten, die eine REILD aufzeigten (sowohl bildmorphologisch als auch nach Sangro et al. gesichert) und definitiv hepatisch keinen Tumorprogress aufwiesen (5,4%).

REILD nach Sangro et al. gesichert und mögliche REILD durch postradioembolische Leberdysfunktion (26 Patienten)

Signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten einer REILD nach SIRT ergaben sich für Patienten mit Leberzirrhose (p-Wert = 0,002) und auch dem initialen CHILD-Stadium (A und B, p-Wert = 0,006). Hierbei handelt es sich bis auf einen Patienten ausschließlich um Patienten mit HCC als Primärtumor.

REILD-Fälle ohne hepatischen Progress (11 Patienten)

Schließt man die Patienten aus der Analyse aus, die neben einer REILD einen hepatischen Progress aufwiesen, so konnte erneut eine signifikante Korrelation für das Vorliegen einer Leberzirrhose (p-Wert = 0,008) und dem initialen CHILD-Stadium (A und B, p-Wert = 0,002) nachgewiesen werden. Zudem zeigte ein initiales Tumolvolumen ≥ 500 ccm einen signifikanten Einfluss auf das spätere Auftreten einer REILD (p-Wert = 0,012).

Eine Erhöhung des Bilirubinwerts direkt nach $^{99m}\text{Tc-MAA}$ -Gabe zeigte für keine der hepatotoxischen Kriterien nach SIRT eine Assoziation.

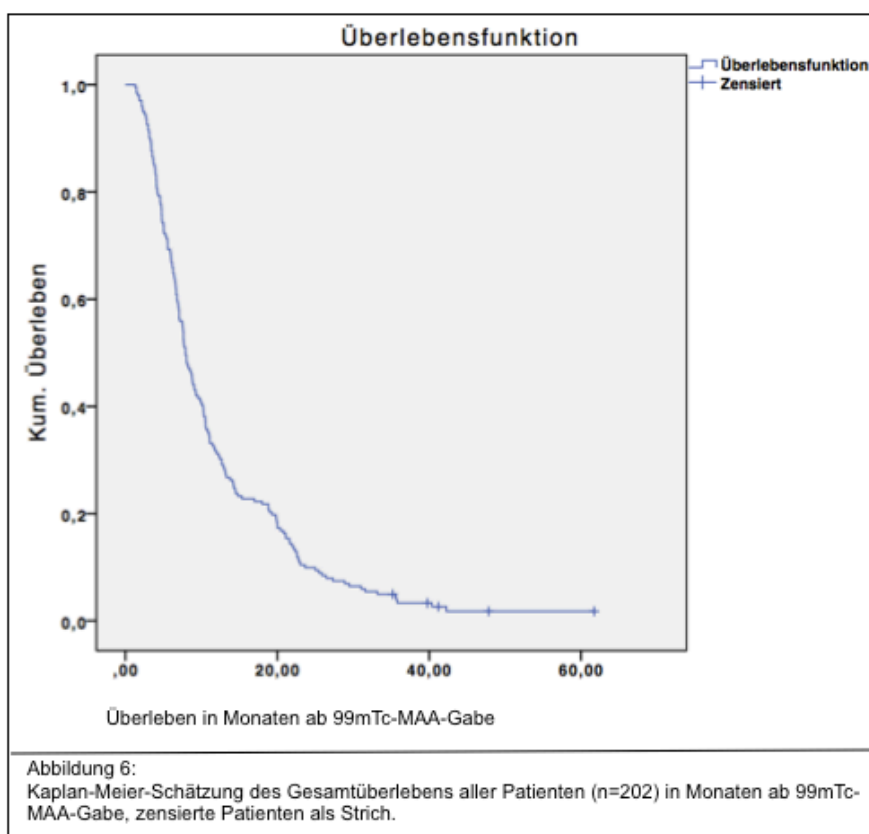
6.8 Überleben

6.8.1 Gesamtüberleben

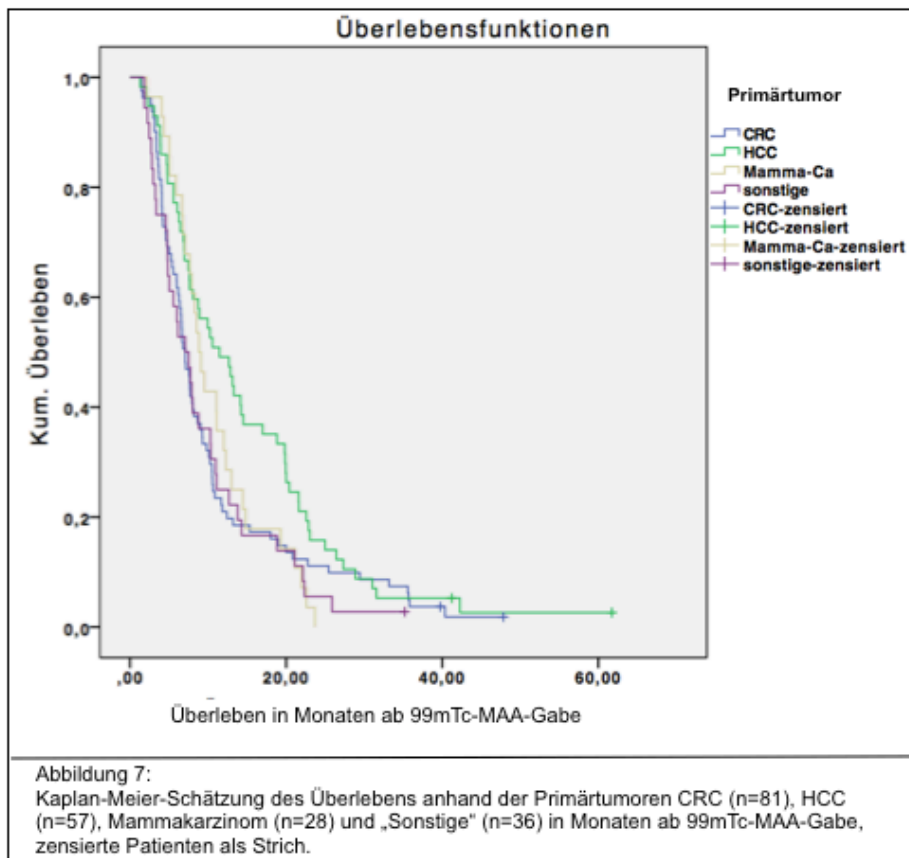
Ab dem Zeitpunkt der ^{99m}Tc -MAA-Gabe lebten die Patienten im Median noch 7,90 Monate. Betrachtet man das mediane Überleben der Patienten für die einzelnen Primärtumore, so ergibt sich für Patienten mit CRC ein Überleben von 7,07 Monaten, für das HCC ein Überleben von 11,45 Monaten, für das Mamma-Karzinom 8,82 Monate und für die sonstigen Tumore 7,07 Monate (Tab. 20 sowie Abb. 6 und 7).

	Median (Monate)	95%-KI
Gesamtüberleben	7,90	7,04 – 8,75
CRC	7,07	6,04 – 8,10
HCC	11,45	6,96 – 15,93
Mamma-Karzinom	8,82	7,24 – 10,39
Sonstige	7,07	4,56 – 9,59

Tabelle 20 Gesamtüberleben und Überleben der einzelnen Tumorentitäten im Median



Im paarweisen Vergleich (Qui-Quadrat-Test) zeigten dabei Patienten mit HCC als Primärtumor ein signifikant längeres Überleben gegenüber Patienten mit den Tumorentitäten CRC ($p = 0,042$) und „sonstigen Tumoren“ ($p = 0,022$).



6.8.2 Überleben nach Einflussfaktoren

Im Folgenden wird das mediane Überleben der Patienten anhand verschiedener Einflussfaktoren analysiert. Signifikante Einflüsse auf das Überleben sind zudem grafisch anhand Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

Überleben nach initialer Tumorlast und Tumolvolumen

Sowohl eine hohe Tumorlast als auch ein großes Tumolvolumen stellen signifikante Einflussgrößen auf das Überleben nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe dar. Patienten mit einer Tumorlast $\geq 25\%$ und einem Tumolvolumen ≥ 500 ccm überleben signifikant kürzer als Patienten mit einer Tumorlast $< 25\%$ und einem Tumolvolumen < 500 ccm (Tab. 24).

	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
Tumorlast $< 25\%$	9,05	7,19 – 10,90	0,003
Tumorlast $> 25\%$	6,05	4,25 – 7,85	
Tumolvolumen < 500 ccm	9,08	7,22 – 10,94	0,002
Tumolvolumen > 500 ccm	6,15	5,27 – 7,03	

Tabelle 21 Medianes Überleben nach initialer Tumorlast und Tumolvolumen in Monaten

Überleben nach Pfortaderthrombose

Eine bestehende Pfortaderthrombose zeigte in der statistischen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Mit einem p-Wert von 0,072 kann man von einer Tendenz ausgehen. Das mediane Überleben mit Pfortaderthrombose betrug 6,97 Monate, das ohne Pfortaderthrombose 8,03 Monate.

Überleben nach Chemotherapie in der Anamnese

Es konnte für den Einflussfaktor einer Chemotherapie vor Beginn der Radioembolisation kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden (p-Wert = 0,098). Dies gilt auch unter Ausschluss der Patienten mit HCC, die in der Regel zuvor keine Systemtherapie erhielten (p=0,39).

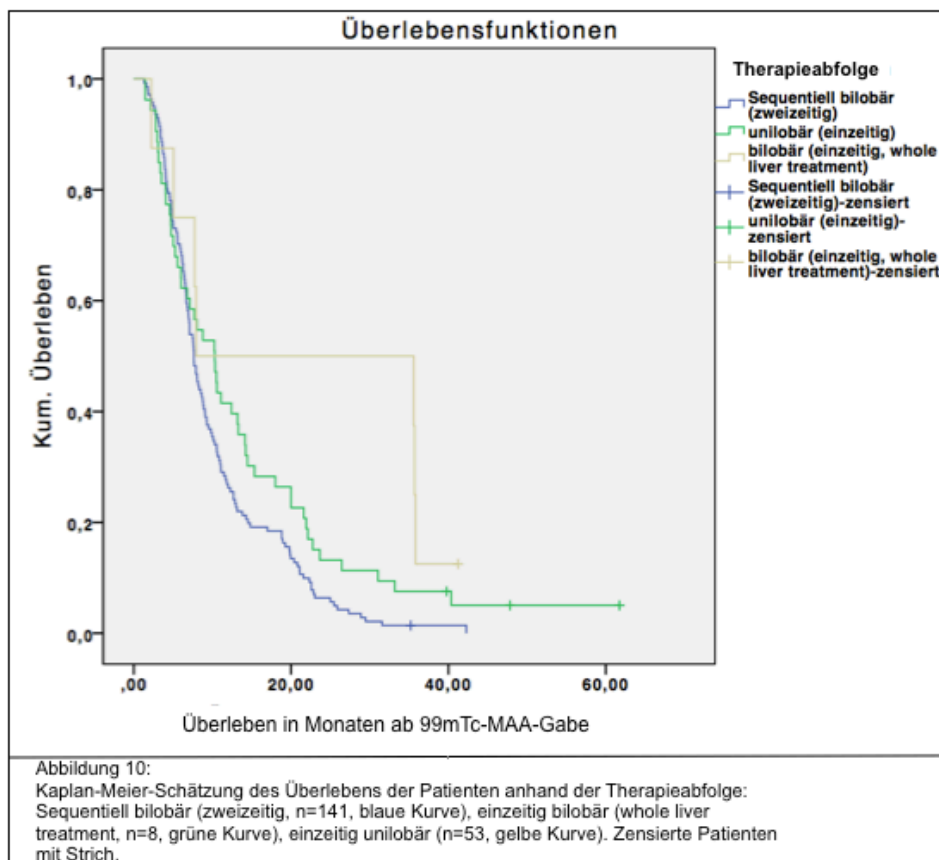
Überleben nach Art der Therapieabfolge

Vergleicht man das mediane Überleben anhand des Therapieplans, so stellt man fest, dass Patienten, die einzeitig bilobär therapiert wurden, signifikant länger überleben (35,26 Monate) als einzeitig unilobär behandelte Patienten (10,30 Monate) und sequentiell bilobär therapierte Patienten (7,63 Monate) (p= 0,008). Auch im paarweisen Vergleich (Qui-Quadrat) zeigten sowohl die einzeitig bilobär (p = 0,002) als auch die einzeitig unilobär (p = 0,023) therapierten Patienten ein signifikant längeres Überleben gegenüber den sequentiell bilobär behandelten Patienten (Tab. 23 und Abb. 10). Anzumerken ist, dass es sich bei den einzeitig bilobär behandelten Patienten mit signifikant längsten Überleben um

eine kleine Kohorte (n=9), mit chemotherapienaiven Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom handelt, die im Rahmen einer Studie als firstline-Therapie mit einer SIRT behandelt worden sind.

	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
Sequentiell bilobär	7,63	6,79 – 8,48	0,008
Einzeitig unilobär	10,30	7,26 – 13,34	
Einzeitig bilobär ⁹	35,26	0 – 115,13	

Tabelle 22 Medianes Überleben nach Therapieabfolge in Monaten;



Überleben nach Bilirubin-Anstieg nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe

Sowohl der Anstieg von Bilirubin um $\geq 5 \mu\text{mol/l}$ gegenüber $< 5 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,838$) nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe als auch der Bilirubin-Anstieg um $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ gegenüber $< 10 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0,944$) ergaben keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

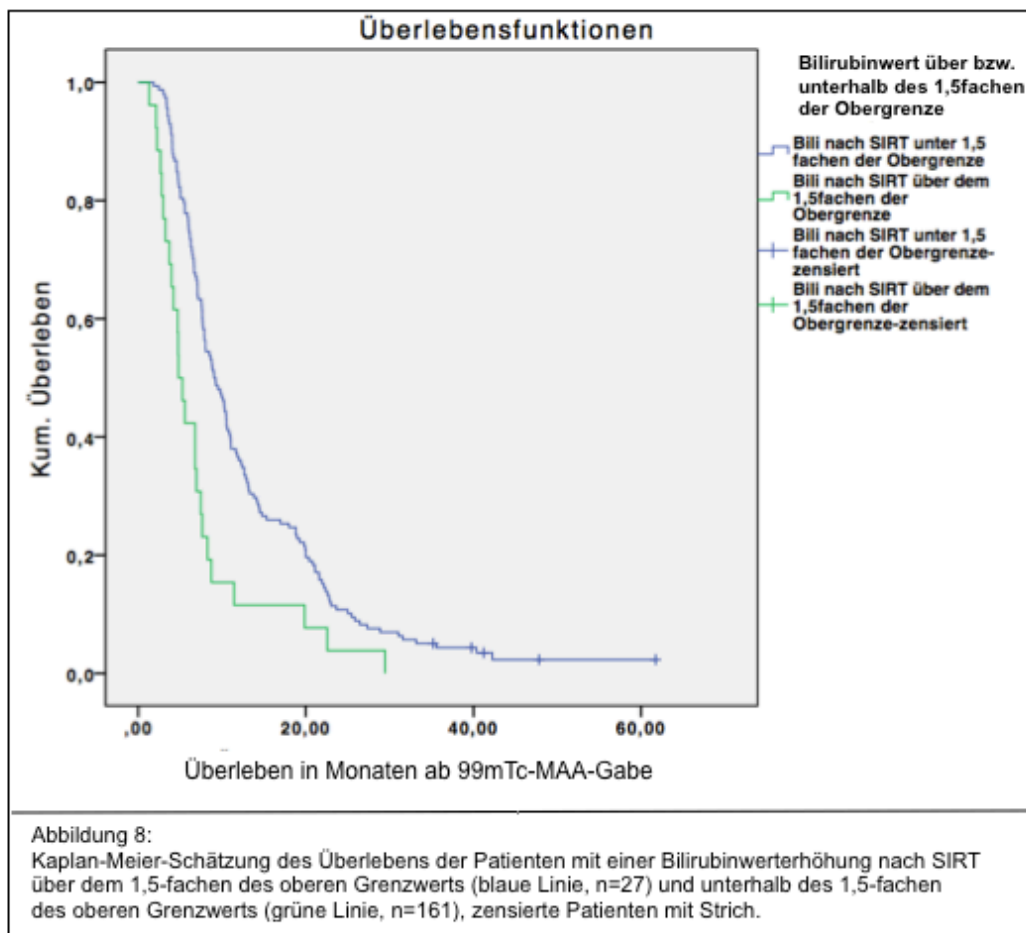
⁹ nur hepatisch metastasiertes kolorektales Karzinom, Firstline-Therapie

Überleben nach Bilirubin-Anstieg nach SIRT

Findet sich eine Erhöhung des Bilirubinwerts hingegen 6-8 Wochen nach SIRT über das 1,5-fache des Normwerts, so zeigen diese Patienten ein signifikant geringeres Überleben ($p = 0,000$) gegenüber Patienten, deren Bilirubinwert unterhalb des 1,5-fachen des Normwerts lagen (Tab. 21 und Abb. 8).

	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
Bilirubin >1,5fach des Normwerts nach SIRT	4,80	3,73 – 5,87	0,000
Bilirubin <1,5fach des Normwerts nach SIRT	9,08	7,33 – 10,83	

Tabelle 23 Überleben nach Bilirubin-Anstieg nach SIRT in Monaten im Median

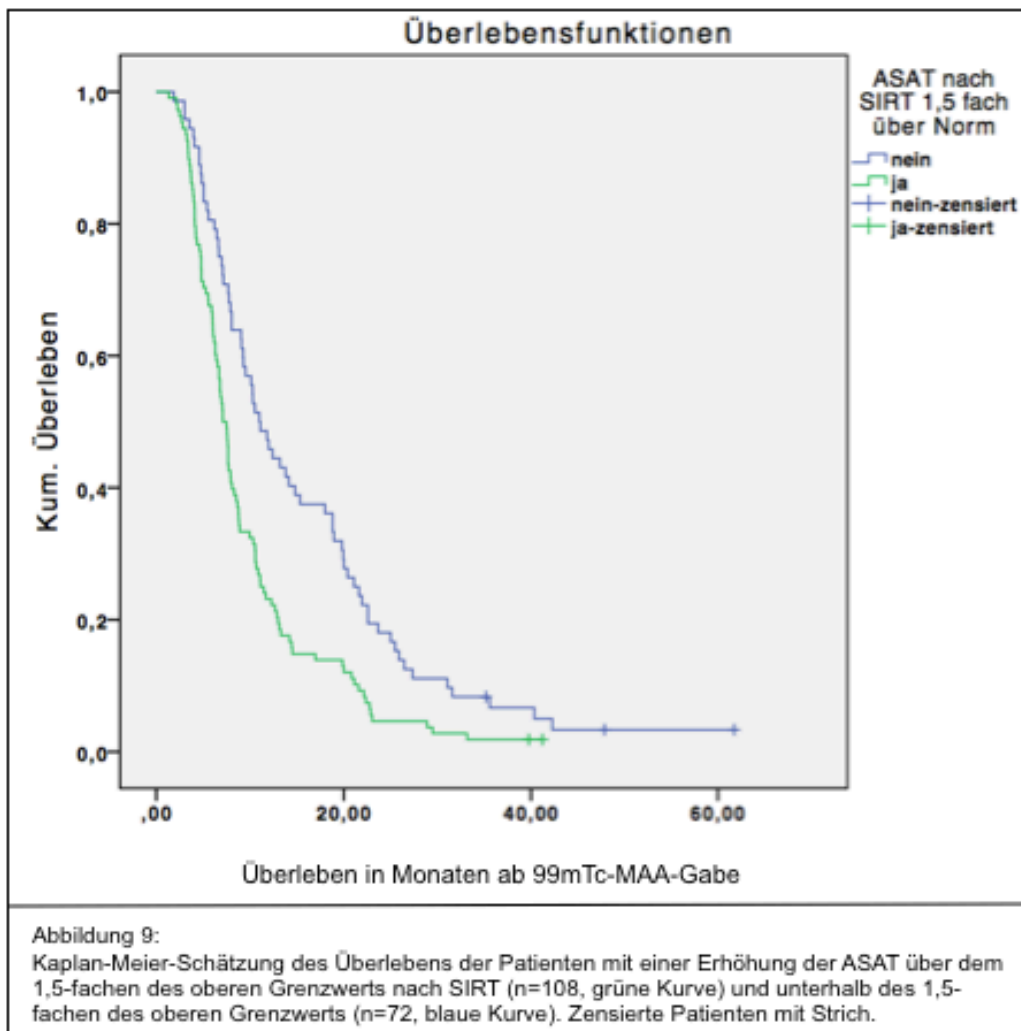


Überleben nach ASAT-Anstieg nach SIRT

Ein Anstieg des Wertes der ASAT 6-8 Wochen nach SIRT über das 1,5-fache der Norm zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten (p-Wert = 0,000) (Tab. 22 und Abb. 9).

	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
ASAT <1,5fach des Normwerts nach SIRT	10,99	8,59 – 13,38	0,000
ASAT >1,5fach des Normwerts nach SIRT	7,07	6,38 – 7,77	

Tabelle 24 Überleben nach ASAT-Anstieg nach SIRT in Monaten im Median

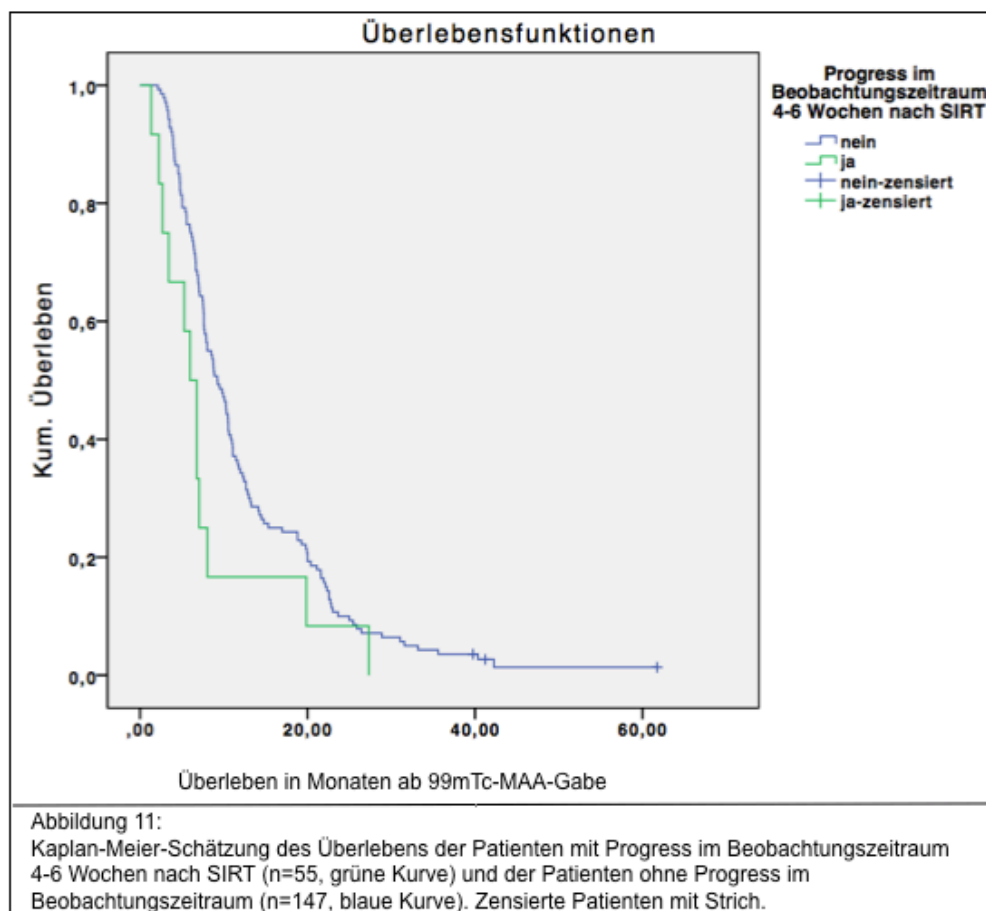


Überleben nach Progress im Beobachtungszeitraum

Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen Tumorprogress erlitten, überlebten signifikant kürzer als Patienten ohne Tumorprogress ($p = 0,046$) (Tab 25 und Abb. 11).

Progress	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
Nein	9,24	7,36 – 11,12	0,046
Ja	5,88	4,28 – 7,70	

Tabelle 25 Medianes Überleben nach Progress im Beobachtungszeitraum in Monaten

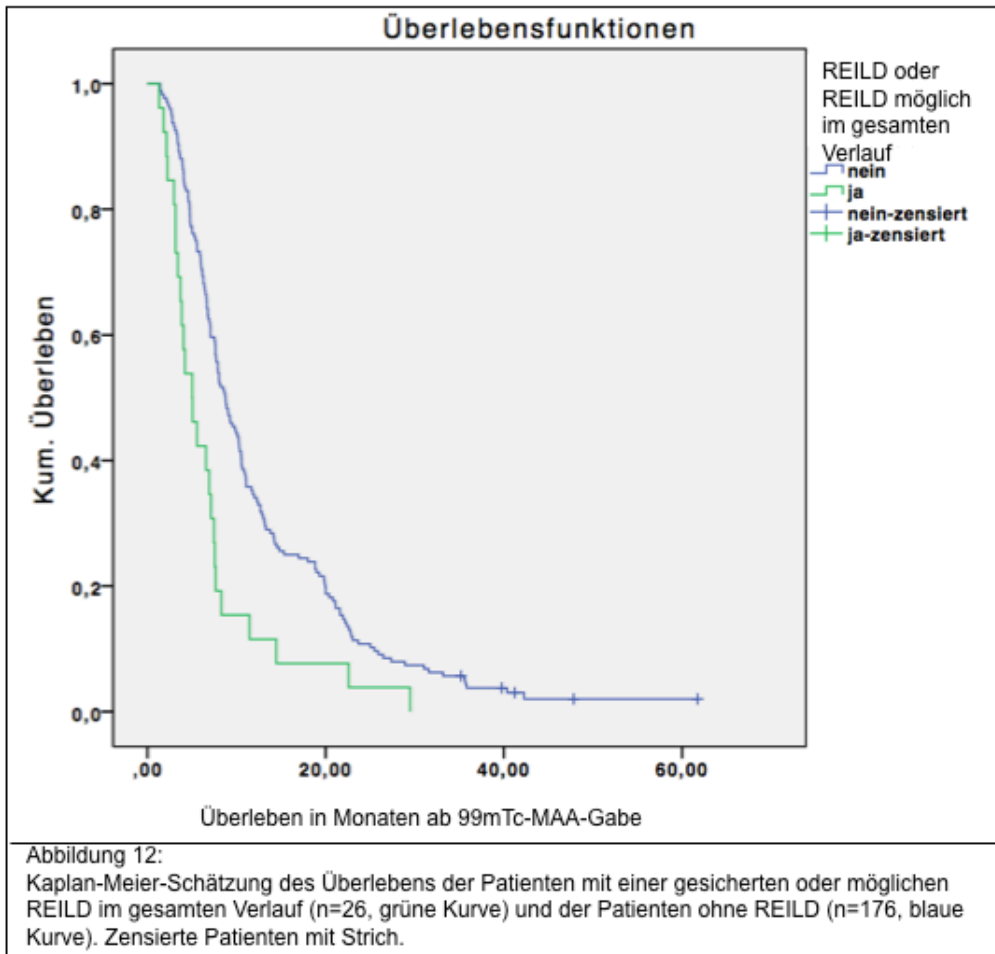


Überleben nach REILD und möglicher REILD

Vergleicht man das mediane Überleben der Patienten, die im gesamten dokumentierten Verlauf eine gesicherte REILD oder eine bildmorphologisch mögliche REILD aufweisen mit Patienten, die keine REILD zeigten, konnte ein signifikant kürzeres Überleben der Patienten ermittelt werden, die eine gesicherte REILD oder bildmorphologisch mögliche REILD erlitten ($p = 0,001$) (Tab. 26 und Abb 12).

REILD oder REILD möglich	Medianes Überleben (Monate)	95%-KI	p-Wert
Nein	8,75	7,33 – 10,17	0,001
Ja	5,03	3,13 – 6,92	

Tabelle 26 Medianes Überleben nach REILD oder möglicher REILD in Monaten



Innerhalb der Patientengruppe mit nach Sangro et al. gesicherter REILD sowie der retrospektiv bildmorphologisch möglichen REILD wurden erneut die Patienten detektiert, die einen hepatischen Progress aufzeigten. In der Analyse innerhalb dieser Gruppe ausgeschlossen der Patienten mit hepatischem Progress (also gesicherte REILD, bildmorphologisch REILD und definitiv kein hepatischer Progress) ergibt sich wiederum kein signifikanter Einfluss auf das Überleben für diese Patienten (p-Wert = 0,410).

7 Diskussion

7.1 Evaluation leberspezifischer Laborparameter vor und nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe

In der Analyse der Leberparameter vor und nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe konnte nachgewiesen werden, dass es nach Applikation von ^{99m}Tc-MAA zu einem im Median dezenten und im Rahmen der Normwerte befindlichen, aber signifikanten, vorübergehenden Anstieg des Bilirubin-Werts kommt, dieser jedoch bis zur Laborwertbestimmung unmittelbar vor SIRT (ca. 2 Wochen später) wieder auf den Ausgangswert abfällt. Dies gilt für alle analysierten Tumorentitäten. Aufgrund des signifikanten und für alle Tumorentitäten gleichermaßen geltenden Bilirubinwertverlaufs ist dieser nicht durch eine rein intraindividuelle oder zirkadiane Schwankung erklärbar, denen der Bilirubinwert physiologischerweise unterliegt.

Die übrigen leberspezifischen Laborparameter (ALAT, ASAT, GLDH) zeigten keine einheitlichen signifikanten Veränderungen. Die Erhöhung des Werts für die ALAT um 0,10 µmol/s *l bei Patienten mit CRC vor SIRT sowie nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe um 0,04 µmol/s*l in der Gruppe der „sonstigen Tumoren“ sind aufgrund der uneinheitlichen und nur geringen Erhöhung als klinisch nicht relevant einzustufen. Genauso ist für die Veränderungen der ASAT (geringer Anstieg vor SIRT bei CRC-Patienten, geringer Anstieg nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe bei Patienten mit Mamma-Karzinom), wenngleich statistisch signifikant, keine klinische Relevanz zu erkennen.

Nicht eindeutig differenzieren lässt sich, ob die Bilirubinwerterhöhung alleinig durch die ^{99m}Tc-MAA-Gabe hervorgerufen ist, oder bereits durch die zuvor durchgeführte Angiografie durch Manipulation und damit z.B. einhergehender Mikroemboli von Luft oder kleinen Thromben verursacht wurde. So konnte in der Korrelationsanalyse nach Pearson eine Korrelation zwischen Komplikationen während der ^{99m}Tc-MAA-Gabe und einem Bilirubinwertanstieg von ≥ 10 µmol/l nach ^{99m}Tc-MAA-Gabe nachgewiesen werden (p-Wert = 0,029). Die dann folgende Normalisierung des Blutflusses zur SIRT (angiografisch verifiziert) und die Normalisierung des Bilirubinwerts zur SIRT sind ebenfalls kongruent und lassen einen Einfluss der initialen iatrogenen Perfusionsveränderungen zumindest realistisch erscheinen.

Weitere Risikofaktoren für eine Bilirubinwert-Erhöpfung nach ^{99m}Technetium-MAA-Gabe sind ein hohes Tumolvolumen (>500ccm) und eine Pfortaderthrombose. Dies korreliert mit den Risikofaktoren für eine postradioembolische Bilirubinwert-Erhöpfung (s.u.). Die Risikofaktoren sind – nach Dichotomisierung des Bilirubinwertanstiegs um mehr als 5 µmol/l bzw. 10 µmol/ - lediglich für eine Bilirubinwerterhöhung um mehr als 5 µmol/l stati-

stisch signifikant. Dies unterstreicht den doch milden Bilirubinwertanstieg nach ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Gabe. Zu bedenken ist, dass alle Patienten dieser Studie eine Leberpathologie aufweisen und – sei es durch die Grunderkrankung oder durch vorherige Therapien (Chemotherapie, chirurgische Therapien, interventionelle Therapien) – in ihrer Leberfunktion eingeschränkt sind. Somit ist anzumerken, dass sich eine Aussage über eine mögliche Hepatotoxizität einer gesunden Leber durch ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Gabe nicht treffen lässt. Wie für eine retrospektive Studie charakteristisch, existiert keine randomisierte Vergleichsgruppe. Ein Selektionsbias kann dahingehend vorliegen, dass sowohl Patienten mit einer Leberzirrhose - also bereits mit einer primären Leberpathologie, auf deren Boden die maligne Grunderkrankung entstand - als auch Patienten ohne Leberzirrhose in dieser Kohorte eingeschlossen wurden. Möglicherweise könnte dieser Bias dadurch nivelliert werden, dass Patienten ohne Leberzirrhose größtenteils vor SIRT eine Chemotherapie erhielten, wohingegen Patienten mit Leberzirrhose in der Regel keiner Systemtherapie zugeführt wurden.

Ein direkter Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien, die Laborwertveränderungen durch die Evaluation mit ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA untersuchen ist nicht möglich, da zum jetzigen Kenntnisstand keine weiteren Publikationen zu diesem Thema vorliegen. In der Informationsbroschüre der Firma Covidien über das am Universitätsklinikum Magdeburg verwendete Produkt TechneScan LyoMAA (TechneScan® LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau, Deutschland) liegen ebenfalls keine Informationen über eine potentielle Hepatotoxizität der ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Partikel vor. Die Größe der ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Partikel ähnelt mit im Durchschnitt 35 μm Durchmesser der Größe der ^{90}Y -Sphären. Da diese bekanntermaßen zu groß für einen Durchfluss durch die Tumorgefäße sind und somit im Tumorbett verbleiben, ist auch für die ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Partikel eine embolisierende Wirkung möglich. Allerdings ist die Menge der ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Partikel deutlich geringer und werden – im Gegensatz zu den ^{90}Y -Sphären – mit einer biologischen Halbwertszeit von 7-20 Stunden abgebaut. Somit ist allenfalls von einer geringen, passageren Embolisation auszugehen, die aber die nachgewiesene Bilirubinwerterhöhung erklären kann.

Die ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Gabe stellt also auch weiterhin ein risikoarmes Evaluationsverfahren in Vorbereitung auf eine SIRT dar, insbesondere auch für Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer REILD, und hat keine Auswirkung auf die spätere ^{90}Y -Gabe. Die therapeutische Sicherheit ist durch die ^{99m}Tc -Methylenbisphosphonate-MAA-Gabe offenbar nicht gefährdet.

7.2 Analyse der postradioembolischen Hepatotoxizität

Ein klinisch bedeutsamer limitierender Faktor der SIRT stellt eine strahleninduzierte postradioembolische Leberdekompensation dar. Aus diesem Grund wurde am Universitätsklinikum Magdeburg bereits ab Mai 2007 die ursprünglich einzeitig bilobär durchgeführte SIRT („whole liver treatment“) sequentiell unilobär durchgeführt. Dabei werden im Abstand von 6-8 Wochen zunächst der eine und dann der andere Leberlappen therapiert. So befindet sich der zuerst therapierte Leberlappen bereits in Regeneration und das strahengeschädigte Leberparenchym kann möglichst klein gehalten werden. Dennoch geht bei jeder SIRT Lebergewebe zugrunde, ob dies sich auch klinisch zeigt, hängt nicht zuletzt von der Beschaffenheit des Leberparenchyms, der funktionellen Parenchymreserve und des „future liver remnant“ ab. Hervorzuheben ist, dass Patienten mit bereits vorgeschädigten oder weniger toleranten Leberparenchym – sei es durch eine Leberzirrhose, eine Pfortaderthrombose, ein hohes Tumolvolumen oder bereits zuvor durchgeführte Therapien wie eine Chemotherapie oder interventionelle Therapien – ein höheres Risiko für eine postradioembolische Hepatotoxizität aufweisen. Umso wichtiger und klinisch bedeutsam ist – wie in dieser Studie versucht herauszuarbeiten – eine sorgfältige Patientenselektion anhand von Risikoprofilen, um die therapeutische Sicherheit der SIRT auch weiterhin zu gewährleisten.

Sangro et al. legten als Diagnosekriterien für eine REILD das Auftreten einer Hyperbilirubinämie ($> 3\text{mg/dl}$), Aszites und Ikterus 1-2 Monate nach Radioembolisation in Abwesenheit von hepatischem Progress oder Gallengangsobstruktion fest (94). In dem untersuchten Patientenkollektiv konnten anhand der Diagnosekriterien 5 Patienten (2,5%) mit einer REILD detektiert werden. Retrospektiv konnten anhand bildmorphologischer Kriterien, die sich aufgrund der klinischen Erfahrung ergeben, weitere 21 Patienten mit einer potentiellen REILD erfasst werden. Diese Patienten sind demnach nicht anhand der Diagnosekriterien von Sangro et al. diagnostiziert, sondern aufgrund bildmorphologischer und anderer klinischer Kriterien, wie dezenter Aszites und ein leichter Bilirubinwertanstieg ($<3\text{mg/dl}$). Bildmorphologisch wiesen die Patienten Zeichen der postinterventionellen Leberdysfunktion (z.B. verminderte Aufnahme des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels im therapierten Leberabschnitt) auf, aber eben mit gleichzeitig vorliegendem diskreten Aszites und geringer Bilirubinwerterhöhung nicht im Rahmen der Kriterien nach Sangro et al. Eine histologische Sicherung der REILD-Verdachtsfälle erfolgte bei keinem der Patienten. Die Symptome waren eher unspezifischer Art und nicht genau von therapieassoziierten und krankheitsassoziierten Beschwerden zu differenzieren. Anzumerken ist hier, dass diese Patienten durch klinische Erfahrung anhand retrospektiver Durchsicht der Bildgebung detektiert wurden. Somit unterliegen diese REILD-Fälle dem untersucherabhängigen

Interpretationsspielraum. An harten Diagnosekriterien – wie durch Sangro et. al definiert – sind diese Fälle nicht auszumachen. Da bei diesen Patienten dennoch der Verdacht auf eine postradioembolische Leberdysfunktion bestand, wurden diese – wenn initial geplant – zur Sicherheit keiner weiteren SIRT zugeführt, um die Patientensicherheit nicht zu gefährden. Vergleicht man jedoch die Bildgebung der gesicherten REILD-Fälle und die der möglichen REILD-Fälle, so ergeben sich bildmorphologisch eindeutige Gemeinsamkeiten. Demnach wären die Diagnosekriterien von Sangro et. al zumindest dahingehend zu hinterfragen, ob bildmorphologische Kriterien als weiteres Diagnostikum aufzunehmen wären. Wie bei Sangro et. al wurde auch in dieser Studie festgehalten, ob 6-8 Wochen nach SIRT Aszites vorliegt. Wenn die übrigen Diagnosekriterien für eine REILD, Hyperbilirubinämie (>3mg/dl) und Ikterus – oder eben bildmorphologisch – in Abwesenheit von Progress oder Gallenwegsobstruktion zutrafen, wurde Aszites als klinisches Zeichen einer REILD gewertet. Eindeutig differenzieren, ob es sich hierbei nicht um paraneoplastischen Aszites oder Aszites als Folge der portalvenösen Hypertension und Proteinsynthesestörung bei Leberzirrhose handelt, lässt sich nicht.

Nach Korrektur der Patienten mit einer möglichen REILD um die Patienten, die zudem einen eindeutigen hepatischen Progress aufwiesen, ergibt sich ein Anteil an REILD-Fällen von 5,4%. Die Zahl deckt sich größtenteils mit der aktuellen Studienlage. Kennedy et al. untersuchten in einer multizentrischen retrospektiven Studie die Nebenwirkungen einer Radioembolisation. Von 515 Patienten erlitten 28 Patienten (5,4%) eine REILD (118). Die bereits erwähnte Studie von Sangro et al. erfasste eine Häufigkeit von 20% (9 von 45 Patienten), in der Folgestudie der gleichen Arbeitsgruppe gar 22,7% (94,95). Es muss jedoch beachtet werden, dass in der ersten Studie von Sangro et al. alle Patienten ein einzeitig bilobäres Behandlungsverfahren erhielten. In der Folgestudie konnte in der Patientengruppe mit modifiziertem Therapieverfahren (Hepatoprotektion mit Ursodesoxycholsäure und niedrig dosiertem Prednisolon) eine Reduktion der REILD-Fälle von 22,7% auf 5,4% erzielt werden (95). Auch in der untersuchten Kohorte der vorliegenden Studie wurden nahezu alle Patienten (97,5%) mit Ursodesoxycholsäure und niedrig dosiertem Prednisolon behandelt, die Anzahl der REILD-Fälle ist hierunter mit 5,4% identisch. Diese identischen Ergebnisse unterstreichen die Validität der vorliegenden Studie und die oben beschriebene und festgelegte Definition der REILD (klassisch nach Sangro et al. plus erweiterte Definition) in der untersuchten Kohorte.

Bei jeder Radioembolisation geht Lebergewebe zugrunde, ob dies klinisch offensichtlich wird, hängt nicht zuletzt von der Beschaffenheit des Restgewebes der Leber und des „future liver remnant“ ab. Eine zirrhotisch veränderte Leber bietet sowohl qualitativ als auch quantitativ vermindert funktionstüchtiges Leberparenchym, welches die Restfunktion der

Leber übernehmen kann. Ähnlich verhält es sich bei großen Tumorumfängen, die mehr gesundes Leberrestgewebe verdrängen.

Die ermittelten Risikofaktoren für eine REILD - Leberzirrhose, ein initiales CHILD-Stadium A und B und ein hohes Tumorumfang - decken sich ebenfalls mit den aktuellen Forschungsergebnissen. Bei Gil-Alzugaray et al. wiesen nur Patienten mit einer Leberzirrhose oder (in einer Subgruppe mit Patienten ohne Leberzirrhose) Patienten mit einer präinterventionellen Chemotherapie eine REILD auf (95). Auch hier handelt es sich wie in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Leberzirrhose und damit dem Vorliegen eines CHILD-Stadiums um eine vorgeschädigte Leber mit zu erwartenden geringen „future liver remnant“. Gleiches gilt für das Vorliegen einer Pfortaderthrombose (siehe auch Memon et al.). Sangro et al. ermittelten in der multivariaten Analyse eine hohe Strahlendosis als Risikofaktor und ein Alter < 55 Jahren. Hier ist jedoch wieder zu bedenken, dass ausschließlich einseitig bilobär therapiert wurde und somit höhere Strahlendosen appliziert wurden. Auch Memon et al. konnten in einer Studie von 2013 die Bedeutung der Leberfunktion vor SIRT unterstreichen. In der Analyse wurden 63 Patienten mit auf die Leber beschränktem HCC und Leberzirrhose CHILD A und B (max. 7 Punkte nach CHILD Pugh) sowie zusätzlicher Pfortaderthrombose mittels SIRT behandelt. Dabei zeigten die Patienten mit Pfortaderthrombose und Leberzirrhose CHILD A ein medianes Überleben von 13,8 Monaten und mit Leberzirrhose CHILD B von 6,5 Monaten. Auch hier konnte demnach bei schlechter präinterventioneller Leberfunktion ein deutlich vermindertes Überleben nach SIRT aufgezeigt werden. Zudem konnten Memon et al. nachweisen, dass bei einem Großteil der progredienten Patienten sich die Leberfunktion mit Zeichen der Dekompensation verschlechterte und diese Patienten keiner systemischen Therapie mehr zugeführt werden konnten (71). Auch in einer Langzeitstudie von Salem et al. mit 1000 Patienten mit HCC, die über 15 Jahre hinweg eine SIRT erhielten, ließ sich bei vorliegender Leberzirrhose stadienabhängig ein geringeres Überleben nachweisen. Patienten mit Leberzirrhose CHILD Pugh A zeigten ein medianes Überleben von 47,3 Monaten (BCLC A) und 25 Monaten (BCLC B) auf, hingegen überlebten Patienten mit Leberzirrhose CHILD B im Median 27 Monate (BCLC A) und 15 Monate (BCLC B) (72).

Beide Studien unterstreichen somit erneut die Wichtigkeit einer Patientenselektion anhand eines Risikoprofils, wie es auch in der vorliegenden Analyse versucht wird herauszuarbeiten.

Da eine Bilirubinwerterhöhung ein Toxizitätskriterium darstellt und ein Teilaspekt der Diagnosekriterien nach Sangro et al. ist, wurden Risikofaktoren für eine Bilirubinwerterhöhung absolut sowie graduiert nach CTCAE (Toxizitätsgrad 3 und 4) 6-8 Wochen nach SIRT

analysiert. Analog konnte hier ebenfalls die Leberzirrhose als Risikofaktor ermittelt werden. Weiterhin stellen die Chemotherapie vor SIRT und ein erhöhter Anfangswert von Bilirubin ein signifikanter Risikofaktor dar. Ein erhöhter Ausgangswert von Bilirubin deutet auf eine bereits verminderte Funktion des Lebergewebes hin, wodurch postradioembolisch weniger funktionelles Leberparenchym zur Kompensation des embolisierten Gewebes zur Verfügung steht. Praeinterventionelle Chemotherapie-Gaben als Risikofaktor für eine Bilirubinwerterhöhung – und somit auch auf eine REILD – erklärt sich durch das durch die Chemotherapie geschädigte und weniger tolerante Leberparenchym. Vergleichbar hierzu konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass mit steigender Anzahl der präoperativen Chemotherapiezyklen vor Leberteilresektion die postoperative Morbidität zunimmt ($p=0,03$). Die postoperative Mortalität wird hierdurch nicht beeinflusst. Zudem war eine präoperative Chemotherapie histopathologisch signifikant mit sinusoidaler Dilatation, Hepatozytenatrophie und/oder Hepatozytennekrose assoziiert ($p=0,005$) (119).

Die oben beschriebenen Bilirubinwertveränderungen durch ^{99m}Tc -MAA-Gabe zeigen aber interessanterweise keine Assoziation mit einer späteren postradioembolischen Hepatotoxizität und stellen somit kein alleiniges prädiktives diagnostisches Tool für die Ausbildung einer REILD dar. Vielmehr können die Bilirubinwertveränderungen nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe wie oben genannt durch seltene Komplikationen während der initialen Angiografie, einem großen Tumolvolumen ($>500\text{ccm}$) oder einer initialen Pfortaderthrombose hervorgerufen sein.

Prinzipiell lässt sich dennoch sagen, dass der in der Studie nachgewiesene einheitliche und signifikante Verlauf des Bilirubinwerts nach ^{99m}Tc -MAA-Gabe erkennen lässt, dass der Bilirubin-Wert als Labor-Parameter für den Nachweis einer Hepatotoxizität in unserer Kohorte wie auch in anderen Studien die höchste Aussagekraft darstellt. Das spiegelt sich in den Seattle-Kriterien (Diagnosekriterien für eine RILD) und den Diagnosekriterien nach Sangro et al. für eine REILD mit Bilirubin als einzigem Laborparameter wider (94). Zumindest im Rahmen einer REILD zeigen sich die Parameter ALAT und ASAT postradioembolisch in der Regel ebenfalls nicht erhöht, die AP und GGT weisen allenfalls die Tendenz zur Erhöhung auf (94,95). Die beiden letztgenannten Werte wurden in dieser Studie jedoch nicht analysiert. Auch in den *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* des National Cancer Instituts (CTCAE 4.02) stellt der Bilirubinwert den wichtigsten laborchemischen Toxizitätsparameter für therapieassoziierte Nebenwirkungen in der Onkologie dar (120).

Hinsichtlich des Überlebens der Patienten, die eine gesicherte oder retrospektiv mögliche REILD aufwiesen gegenüber den Patienten, die keine REILD erlitten, zeigte sich ein signi-

signifikant geringeres Überleben für Patienten mit einer REILD oder möglichen REILD (nicht nach den Kriterien nach Sangro et al.). Nach Korrektur um die Patientengruppe, die zusätzlich einen simultanen hepatischen Progress aufwies, konnte kein signifikant geringeres Überleben mehr nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass die Patienten mit einer REILD (und ohne hepatischen Progress) kein geringeres Überleben aufweisen, was sich mit der Reversibilität der REILD als temporäre Komplikation erklären lässt. Das signifikant geringere Überleben der unkorrigierten Patientengruppe ist durch die Patienten mit hepatischem Progress verursacht. Vorausgesetzt ist allerdings, dass die Patienten mit einer REILD mit einer Therapie bestehend aus therapeutischer Antikoagulation und optimierter diuretischer Therapie – oder bei therapierefraktärem Aszites sogar durch Anlage eines TIPSS – behandelt wurden. Klinisch bedeutsam ist also die korrekte Differenzierung zwischen einem Tumorprogress und einer REILD, da die Therapie einer REILD effektiv zu sein scheint. Eine Fehlinterpretation als Tumorprogress wäre bei temporärer und offenbar gut behandelbarer Komplikation einer REILD für den Patienten von Nachteil.

Die Ergebnisse der Analyse hinsichtlich des Überlebens anhand der Therapieabfolge widersprechen dem aktuellen Stand der Forschung (Überleben nach einzeitig bilobärer Abfolge 35,26 Monate, einzeitig unilobär 10,3 Monate und sequentiell bilobär 7,63 Monate). Patienten, die einzeitig bilobär behandelt werden, weisen in der Literatur ein viel geringeres Überleben auf, was daran liegt, dass es sich in der Regel um ältere Publikationen mit chemotherapierefraktären Patienten mit dadurch erheblich vorbelasteter Leber und in weit fortgeschrittenen Tumorstadien (mit hohem Tumolvolumen) oder Patienten mit Leberzirrhose handelt. Die Patienten, die in der vorliegenden Studie einzeitig bilobär therapiert wurden, sind größtenteils Patienten, die bei leberdominant metastasierten CRC in der first-line mittels SIRT und gegebenenfalls zusätzlich mit Chemotherapie behandelt wurden. Da es sich um die erste Therapielinie handelt, ist bei therapienaiver Leber von einer guten Leberfunktion auszugehen. Das Gesamtüberleben der SIFLOX-Studie (23,3 Monate im Chemotherapiearm und 22,6 Monate im Therapiearm mit Chemotherapie und SIRT) ähnelt den hier ermittelten Daten (52). Die sequentiell bilobäre Embolisation ist – im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie – bei Vorliegen einer Leberzirrhose oder erheblich vortherapierten Patienten der prognostisch günstigste Weg, da bei sequentieller Radioembolisation der Leberlappen im Abstand von 4-6 Wochen, der zuvor behandelte Leberlappen sich bereits in Regeneration befindet und somit mehr vitales und funktionstüchtiges Lebergewebe zur Verfügung steht (99). Das längere Überleben der einzeitig unilobär therapierten Patienten erklärt sich aus der auf einen Leberlappen beschränkten Tumorausdehnung und somit einer insgesamt geringeren Tumorlast.

Zusammenfassend stellt die SIRT auch weiterhin ein effektives und sicheres Therapieverfahren dar, dennoch stellt die postradioembolische Hepatotoxizität auch weiterhin eine Limitierung dar. Aus diesem Grunde ist eine Selektion der Patienten zur Risiko-Nutzen-Einschätzung anhand von Risikoprofilen sehr wichtig. Die ermittelten Risikofaktoren für die Ausbildung einer REILD – Leberzirrhose und hohes Tumolvolumen – lassen sich zwar nicht für allgemeingültige Vorhersagemodelle verwenden, müssen aber als Risikofaktor berücksichtigt werden. Der Bilirubinwert eignet sich auch weiterhin als valider Surrogatmarker für eine Hepatotoxizität. Die Risikofaktoren für eine postradioembolische Bilirubinwerterhöhung stellen eine initiale Leberzirrhose sowie eine praeinterventionelle Bilirubinwerterhöhung dar. Somit ist bei einer Bilirubinwerterhöhung vor SIRT – als Marker für eine verminderte Leberfunktion - auch von einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer postradioembolischen Hepatotoxizität auszugehen. Dem Bilirubinwert lässt sich somit ein prädiktiver Wert zuschreiben.

7.3 Limitationen einer retrospektiven Studie

Die Limitationen dieser retrospektiven Studie sind die Fehlerquellen, die sich dadurch ergeben, dass es sich bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten um ein inhomogenes Patientenkollektiv handelt. Zwar weisen alle Patienten in einer Form eine initiale Leberpathologie auf, jedoch ist die Ursache sehr unterschiedlich. Allein die verschiedenen Primärtumoren zeigen hepatisch eine unterschiedliche Verteilung und wirken sich somit charakteristisch auf die Leberfunktion aus. Hervorzuheben seien hier Patienten mit HCC, deren Leberfunktion durch die zugrundeliegende Leberzirrhose per se bereits eingeschränkt ist, so dass hier ein Selektionsbias vorliegen mag. Dieser könnte allerdings dadurch nivelliert werden, dass Patienten ohne Leberzirrhose größtenteils vor SIRT eine Chemotherapie erhielten, wohingegen Patienten mit Leberzirrhose meist keiner Systemtherapie zugeführt wurden. Auch erhielten die untersuchten Patienten unterschiedliche Therapien vor und nach Durchführung von ^{99m}Tc-Angiografie und SIRT, deren Einfluss auf die Leberfunktion keine spezifische Wichtung gegeben wurde. So erhielten 149 Patienten vor Therapie mit SIRT eine Chemotherapie und 23 Patienten im Anschluss an die SIRT. 42 Patienten waren bereits vor SIRT an der Leber operiert und 49 Patienten erhielten zuvor eine interventionelle Therapie, 8 Patienten nach SIRT (Brachytherapie). Welches Verfahren nun welchen Einfluss auf die Leberfunktion bewirkt lässt sich nicht differenzieren, zumal auch Kombinationstherapien angewandt wurden.

Festzuhalten bleibt dennoch, dass trotz des inhomogenen Patientenkollektivs, die analysierten Bilirubinwertveränderungen für alle Tumorentitäten gleichermaßen gelten und damit valide zu verwerthen sind.

Nahezu alle Patienten dieser Studie wurden mit Ursodesoxycholsäure und niedrig dosiertem Prednisolon zur Hepatoprotektion behandelt (97,5%), worunter die Häufigkeit einer REILD mit 5,4% dokumentiert werden konnte. Auch hier fehlt zum neutralen Vergleich eine Kontrollgruppe. Die Medikation mit Ursodesoxycholsäure und Prednisolon hat sich jedoch bereits durch vorherige Studien mit signifikanter Reduktion des Auftretens einer REILD bewährt. Der REILD-Anteil von 5,4% ist unter hepatoprotektiver Medikation mit der Studienlage identisch (95). Ein Vorenthalten der Medikation in einer Kontrollgruppe wäre ethisch nicht vertretbar und sollte demnach weiterhin fortgeführt werden. Zu diskutieren wäre eine Ausweitung der hepatoprotektiven Medikation um Pentoxifyllin und Enoxaparin in thromboseprophylaktischer Dosierung. In einer Studie, bei der Patienten eine Brachytherapie der Leber erhielten und postinterventionell mit Pentoxifyllin, Enoxaparin und Ursodesoxycholsäure behandelt wurden, konnte die Inzidenz und das Ausmaß strahlenbedingter Leberparenchymschädigung in der Therapiegruppe zumindest 4 Wochen nach Brachytherapie deutlich reduziert werden (121). Daten für eine SIRT liegen diesbezüglich nicht vor.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde der Verlauf der leberspezifischen Laborparameter (ALAT, ASAT, GLDH und Bilirubin) vor und nach der potentiell passager embolisch wirkenden intraarteriellen 99m -Technetium-MAA-Gabe in Vorbereitung auf eine SIRT bei hepatisch metastasierten Karzinomen und primären Lebertumoren statistisch analysiert. Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Bilirubinwerts nach intraarterieller 99m -Technetium-MAA-Gabe, wenngleich sich der Median weiterhin im Rahmen der Norm befand. Bis zu Therapiebeginn mittels SIRT (im Median 15,5 Tage später) fiel der Bilirubinwert wieder auf den Ausgangswert ab. Es konnte also eine temporäre Bilirubinwerterhöhung durch die 99m -Technetium-MAA-Gabe aufgezeigt werden, die durch alleinige intraindividuelle Schwankungen nicht erklärbar wäre. Dies gilt für alle untersuchten Primärtumoren (CRC, HCC, Mamma-Karzinom und „Sonstige“) in gleichem Maße. Risikofaktoren für eine Bilirubinwerterhöhung nach 99m -Technetium-MAA-Gabe stellen ein großes initiales Tumolvolumen ($>500\text{ccm}$; $p\text{-Wert}=0,013$), Komplikationen während der 99m -Technetium-MAA-Gabe ($p\text{-Wert} = 0,029$) sowie das initiale Vorliegen einer Pfortaderthrombose ($p\text{-Wert}=0,033$) dar.

Eine Assoziation der Bilirubinwerterhöhung nach 99m -Technetium-MAA-Gabe mit einer späteren postradioembolischen Hepatotoxizität im Sinne einer REILD zeigte sich nicht. Somit kann der Bilirubinwert nicht als Patientenselektionskriterium oder Risikostratifier verwendet werden.

In Anschluss an die SIRT erlitten 11 Patienten (5,4%) eine REILD. Ein vermindertes Gesamtüberleben wiesen diese Patienten nicht auf, es sei denn es lag ein gleichzeitig bestehender Progress vor. Risikofaktoren für eine REILD stellen das Vorliegen einer Leberzirrhose ($p\text{-Wert} = 0,008$) sowie ein hohes Tumolvolumen ($>500\text{ccm}$; $p\text{-Wert}=0,012$) dar.

Prinzipiell lässt sich sagen, dass ein praeinterventionell qualitativ und quantitativ vermindert funktionstüchtiges Leberparenchym sich negativ auf die Leberfunktion sowohl nach 99m -Technetium-MAA-Gabe (hohes Tumolvolumen, Pfortaderthrombose) als auch nach SIRT (Leberzirrhose, hohes Tumolvolumen) auswirkt.

Allgemeingültige Vorhersagemodelle für eine postinterventionelle Hepatotoxizität lassen sich hieraus nicht erstellen, die ermittelten Risikofaktoren müssen für eine Risiko-Nutzen-Abwägung jedoch berücksichtigt werden. Die therapeutische Sicherheit der SIRT ist durch die 99m -Technetium-MAA-Gabe nicht eingeschränkt.

9 Literaturangaben

- (1) Kasper H-U, Drebber U, Dries V, Dienes HP. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Z Gastroenterol.* 2005 Oct;43(10):1149–57.
- (2) Krebsregisterdaten ZF, Koch-Institut R. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012 Feb 8;:1–136.
- (3) Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst. Oxford University Press*; 2011 Nov 16;103(22):1686–95.
- (4) Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Mack M, Hammerstingl R. [Hepatocellular carcinoma: Role of imaging diagnostics in detection, intervention and follow-up]. *Rofo.* 2002 Nov;174(11):1358–68.
- (5) Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MRB, Barbosa PNV, Bitencourt AGV. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. *World J Surg Oncol. BioMed Central Ltd*; 2013;11(1):138.
- (6) Onishi H, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Kuwabara M, et al. Hepatic metastases: detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging, and both techniques combined. *Radiology.* 2006 Apr;239(1):131–8.
- (7) Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology.* 1999 Feb;210(2):459–66.
- (8) Oliva MR, Saini S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging.* 2004;4 Spec No A(Special Issue A):S42–6.
- (9) Ba-Ssalamah A, Happel B, Kettenbach J, Dirisamer A, Wrba F, Längle F, et al. [MRT of the liver. Clinical significance of nonspecific and liver-specific MRT contrast agents]. *Radiologe. Springer-Verlag*; 2004 Dec;44(12):1170–84.
- (10) Haimerl M, Wächtler M, Platzek I, Müller-Wille R, Niessen C, Hoffstetter P, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med Imaging. BioMed Central Ltd*; 2013;13(1):41.
- (11) Iwatsuki S, Sheahan DG, Starzl TE. The changing face of hepatic resection. *Curr Probl Surg.* 1989 May;26(5):281–379.
- (12) Morrow CE, Grage TB, Sutherland DE, Najarian JS. Hepatic resection for secondary neoplasms. *Surgery.* 1982 Oct;92(4):610–4.
- (13) Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999 Sep;230(3):309–18–discussion318–21.
- (14) Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005 May;241(5):715–22–discussion722–4.

- (15) Bova R, Kamphues C, Neuhaus P, Puhl G. [Impact of Time of Occurrence of Liver Metastases (Synchronous vs. Metachronous) on Early Postoperative Outcome and Long-Term Survival of Colorectal Cancer Patients.]. *Zentralbl Chir.* 2013 Jul 11.
- (16) Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer--competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol.* 1990 Aug;16(4):360-5.
- (17) Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):295-300.
- (18) Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hofmann A. [Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis]. *Chirurg.* 1995 Oct;66(10):965-73.
- (19) Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology.* 1994 Apr;106(4):899-906.
- (20) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995 Apr 15;345(8955):939-44.
- (21) *Onkologie L. Inhaltsverzeichnis.* 2013 Jun 13;:1-241.
- (22) André T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, et al. [Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results]. *Bull Cancer.* 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S5-9.
- (23) André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology;* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
- (24) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
- (25) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology;* 2004 Jan 1;22(1):23-30.
- (26) *Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.* 2009 Mar 19;:1-10.
- (27) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *Journal of Clinical Oncology.* 2011 May 18;29(15):2011-9.

- (28) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
- (29) Heinemann V, Weikersthal von LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065–75.
- (30) Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, Weikersthal von LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1426–34.
- (31) Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. American Medical Association; 2016 Oct 10;3(2):194–201.
- (32) Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2016 May 20;34(15_suppl):3504–4.
- (33) Drischmann. Statement der AIO_update Oktober 2016. 2016 Oct 31;:1–3.
- (34) Takahashi T, Shibata Y, Tojima Y, Tsuboi K, Sakamoto E, Kunieda K, et al. Multi-center phase II study of modified FOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer in Japan: ROOF study. *Int J Clin Oncol*. Springer Japan; 2013 Apr;18(2):335–42.
- (35) Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001 May;8(4):347–53.
- (36) Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials*. 2009 Jan;4(1):56–62.
- (37) Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. European Association for the Study of the Liver; 2018 Apr 5;:1–55.
- (38) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2008 Jul 24;359(4):378–90.
- (39) Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist*. AlphaMed Press; 2009 Jan;14(1):70–6.
- (40) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus

sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163–73.

- (41) Leitlinie-RFA. 2004 Apr 19;:1–5.
- (42) Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer*. 2014 Jan 7.
- (43) Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jul;81(1):25–34.
- (44) Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8 Suppl):S214–22.
- (45) Ruers T, Punt C, van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2012 Oct;23(10):2619–26.
- (46) Theo Ruers. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC).
- (47) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016 Jul 25;27(8):1386–422.
- (48) Bretschneider T, Peters N, Hass P, Ricke J. [Update on interstitial brachytherapy]. *Radiologe*. 2012 Jan;52(1):70–3.
- (49) Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wieners G, et al. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):479–85.
- (50) Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010 Jul 27;103(3):324–31.
- (51) Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, Barot TC, Suthar RR, Hall M, et al. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2013 Oct;36(5):455–60.
- (52) van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Can-

cer. *J Clin Oncol*. 2016 May 11;34(15):1723–31.

- (53) Peter Gibbs MFM, Volker Heinemann MP, Navesh K Sharma PD, Julien Taieb MP, Jens Ricke MP, Peeters M, et al. Impact of primary tumor side on survival outcomes in untreated patients with metastatic colorectal cancer when selective internal radiation therapy is added to chemotherapy: combined analysis of two randomized controlled studies. *Clinical Colorectal Cancer*. Elsevier Inc; 2018 Jun 12;;1–37.
- (54) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–700.
- (55) European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Vol. 48, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012. pp. 599–641.
- (56) Cabibbo G, Maida M, Genco C, Alessi N, Peralta M, Butera G, et al. Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated by Percutaneous Radio-Frequency Ablation (RFA) Is Affected by Complete Radiological Response. Avila MA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jul 29;8(7):e70016–7.
- (57) Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Elsevier; 2013 Aug;59(2):300–7.
- (58) Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. Hoshida Y, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84484.
- (59) Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. Blackwell Publishing Asia; 2011 Sep;26(9):1354–60.
- (60) Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Springer-Verlag; 2007 Jan;30(1):6–25.
- (61) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier; 2002 May 18;359(9319):1734–9.
- (62) Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. W.B. Saunders; 2002 May;35(5):1164–71.
- (63) Hu HT, Kim JH, Lee L-S, Kim K-A, Ko G-Y, Yoon H-K, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of predicting factors for tumor response and survival in a 362-patient cohort. *J Vasc Interv Radiol*. Elsevier;

2011 Jul;22(7):917–23.

- (64) Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, 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.* Elsevier; 2012 Jun;56(6):1330–5.
- (65) Wang J-H, Changchien C-S, Hu T-H, Lee C-M, Kee K-M, Lin C-Y, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer.* Elsevier; 2008 May;44(7):1000–6.
- (66) Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, Riaz A, Ryu RK, Baker TB, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort. *Radiology.* 2010 Jun;255(3):955–65.
- (67) Chen C-H, Hu F-C, Huang G-T, Lee P-H, Tsang Y-M, Cheng A-L, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method--analysis of 2010 Taiwanese patients. *Eur J Cancer.* Elsevier; 2009 Jun;45(9):1630–9.
- (68) Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, 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.* 2017 Dec;18(12):1624–36.
- (69) Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Jul 1;36(19):1913–21.
- (70) Ricke J, Sangro B, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni E, et al. The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The Soramic trial palliative cohort. *J Hepatol.* 2018 Apr;68:S102.
- (71) Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Benson AB, Ganger D, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):73–80.
- (72) Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology.* 2017 Dec 1;65:87.
- (73) Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966 Apr;48(4):597–611.
- (74) Poussin-Rosillo H, Nisce LZ, D'Angio GJ. Hepatic radiation tolerance in Hodgkin's disease patients. *Radiology.* 1976 Nov;121(2):461–4.
- (75) Kim TH, Panahon AM, Friedman M, Webster JH. Acute transient radiation hepatitis following whole abdominal irradiation. *Clin Radiol.* 1976 Oct;27(4):449–54.

- (76) Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992 Sep;10(3):197-214.
- (77) Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukaemia. *S Afr Med J.* 1979 Jan 6;55(1):5-10.
- (78) Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1237-48.
- (79) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation.* 1985 Jun;39(6):603-8.
- (80) Farthing MJ, Clark ML, Sloane JP, Powles RL, McElwain TJ. Liver disease after bone marrow transplantation. *Gut. BMJ Group;* 1982 Jun;23(6):465-74.
- (81) Mornex F, Gérard F, Ramuz O, Van Houtte P. [Late effects of radiations on the liver]. *Cancer Radiother.* 1997;1(6):753-9.
- (82) DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002 Feb;22(1):27-42.
- (83) *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.*
- (84) Heying R, Nürnberger W, Spiekerkötter U, Göbel U. Hepatic veno-occlusive disease with severe capillary leakage after peripheral stem cell transplantation: treatment with recombinant plasminogen activator and C1-esterase inhibitor concentrate. *Bone Marrow Transplant.* 1998 May;21(9):947-9.
- (85) Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003 May;78(5):589-98.
- (86) Ito Y. A novel therapeutic strategy for liver sinusoidal obstruction syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;24(6):933-4.
- (87) Senzolo M, Riggio O, Primignani M, Italian Association for the Study of the Liver. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee. *Dig Liver Dis.* 2011 Jul;43(7):503-14.
- (88) Carreras E, Grañena A, Rozman C. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplant. *Blood Rev.* 1993 Mar;7(1):43-51.
- (89) Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, Burra P, Burroughs A-K. Veno occlusive disease: update on clinical management. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 7;13(29):3918-24.
- (90) Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Trans-*

plantation. 1987 Dec;44(6):778–83.

- (91) Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998 Nov 15;92(10):3599–604.
- (92) Skotnicki AB, Krawczyk J. [Veno-occlusive disease--an important complication in hematopoietic cells transplantation]. *Prz Lek*. 2001;58(11):995–9.
- (93) Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S94–100.
- (94) Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008 Apr 1;112(7):1538–46.
- (95) Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1078–87.
- (96) Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Springer-Verlag; 2012 Oct;35(5):1109–18.
- (97) Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Jul;16(7):911–35.
- (98) Antoch G, Mueller SP, Hamami M, Heusner TA, Ertle J, Hilgard P, et al. [Selective internal radiotherapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma]. *Rofo*. 2010 Aug;182(8):660–70.
- (99) Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct;35(5):1109–18.
- (100) Hamami ME, Poeppel TD, Müller S, Heusner T, Bockisch A, Hilgard P, et al. SPECT/CT with 99mTc-MAA in radioembolization with 90Y microspheres in patients with hepatocellular cancer. *J Nucl Med*. 2009 May;50(5):688–92.
- (101) Jha AKA, Zade AA, Rangarajan V, Purandare N, Shah SA, Agrawal A, et al. Comparative analysis of hepatopulmonary shunt obtained from pretherapy 99mTc MAA scintigraphy and post-therapy 90Y Bremsstrahlung imaging in 90Y microsphere therapy. *Nucl Med Commun*. 2012 May;33(5):486–90.
- (102) Lenoir L, Edeline J, Rolland Y, Pracht M, Raoul J-L, Ardisson V, et al. Usefulness and pitfalls of MAA SPECT/CT in identifying digestive extrahepatic uptake when planning liver radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Springer-Verlag; 2012 May;39(5):872–80.

- (103) Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, 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.* 2008 May;18(5):892–902.
- (104) Ulrich G, Dudeck O, Furth C, Ruf J, Grosser OS, Adolf D, et al. Predictive value of intratumoral ^{99m}Tc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with ⁹⁰Y-microspheres. *J Nucl Med. Society of Nuclear Medicine*; 2013 Apr;54(4):516–22.
- (105) Dhabuwala A, Lamerton P, Stubbs RS. Relationship of ^{99m}technetium labelled macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) uptake by colorectal liver metastases to response following Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). *BMC Nucl Med. BioMed Central Ltd*; 2005;5(1):7.
- (106) Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, Ghanem G, Ameye L, Van Den Eynde M, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol. IOP Publishing*; 2008 Nov 21;53(22):6591–603.
- (107) Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, Richli WR, Wright K, Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990 Jun;13(3):153–60.
- (108) Seidensticker M, Seidensticker R, Mohnike K, Wybranski C, Kalinski T, Luess S, et al. Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes. *Radiat Oncol. BioMed Central Ltd*; 2011;6(1):40.
- (109) Predictive value of intratumoral ^{99m}Tc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with ⁹⁰Y-microspheres. *J Nucl Med. Society of Nuclear Medicine*; 2013 Apr;54(4):516–22.
- (110) Reimer P, Parizel PM, Meaney JFM, Stichnoth F-A. *Clinical MR Imaging.* Reimer P, Parizel PM, Meaney JFM, Stichnoth FA, editors. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. 1 p.
- (111) Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci.* 2007;6(1):43–52.
- (112) Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology.* 1995 Jun;195(3):785–92.
- (113) Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoteric acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology.* 2004 Jan;230(1):266–75.
- (114) Kraus A. MRT-Leberdiagnostik mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA. 2014 Mar 25;:1–125.
- (115) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et

- al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Vol. 92, Journal of the National Cancer Institute. 2000. pp. 205–16.
- (116) Liang S-X, Zhu X-D, Xu Z-Y, Zhu J, Zhao J-D, Lu H-J, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2006 Jun 1;65(2):426–34.
- (117) Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1;55(2):329–36.
- (118) Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2009 Aug 1;74(5):1494–500.
- (119) Nordlinger B, Benoist S, Penna C. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):835.
- (120) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009 Oct 15;:1–195.
- (121) Seidensticker M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Pech M, Sangro B, et al. Prospective randomized trial of enoxaparin, pentoxifylline and ursodeoxycholic acid for prevention of radiation-induced liver toxicity. Wong V, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2014;9(11):e112731.

10 Danksagungen

Danken möchte ich zuerst meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Brigitte und Joachim Hartmann für ihre Geduld und Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Max Seidensticker, dessen Betreuung und unermüdliche Unterstützung zu jeder Zeit während der Erstellung der Dissertation mir sowohl wissenschaftlich als auch menschlich eine große Bereicherung war.

11 Ehrenerklärung

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

„Analyse der Leberwerte nach intraarterieller Gabe von ^{99m}Technetium-markierten Albuminpartikeln vor selektiv interner Radiotherapie der Leber und Evaluierung dieser Werte für die Prädiktion einer Toxizität.“

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg selbst verfasst und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Quellen und 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 13.12.2018

Fabian Hartmann

12 Lebenslauf

Fabian Hartmann

Geboren am: 05.11.1986

Geboren in: Stuttgart

Familienstand: ledig

SCHULAUSBILDUNG

1994 – 1997 Grundschule Pfaffenwald, Stuttgart

1997 – 2006 Fanny-Leicht-Gymnasium, Stuttgart

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

10/2007 – 11/2013 Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

BERUFLICHE LAUFBAHN

Seit 7/2014 Assistenzarzt an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie am Städtischen Klinikum München Bogenhausen (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schepp)

Magdeburg, den 13.12.2018

Fabian Hartmann

13 Anhang

Anhang 1 Referenzbereich und Maßeinheiten für Laborparameter

Quelle: Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie Universitätsklinikum Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Parameter	Einheit	Referenzbereich
ALAT	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	M: 0,17 – 0,83 W: 0,17 – 0,58
ASAT	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	M: 0,17 – 0,83 W: 0,17 – 0,58
Bilirubin	$\mu\text{mol/l}$	M < 21 W < 21
GLDH	$\mu\text{mol/s}^*\text{l}$	M < 120 W < 80

Anhang 2 Ausgewählte Toxizitätskriterien nach NCI CTCAE

Quelle: National Cancer Institute, US Department of Health and Human Services
Common Terminology Criteria for Adverse Events
Version 4.02, 10. September 2009

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
ALAT increased	> ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with ALAT >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; > 5 x ULN for >2 weeks	>20.0 x ULN	.
ASAT increased	> ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with AST >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; >5 x ULN > 2 weeks	>20.0 x ULN	.
Blood bilirubin increased	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN	.

Anhang 3: Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrads einer Leberzirrhose.

Quelle: Herold, G et al.: Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2010. p. 529

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (µmol/l)	< 35	35 – 50	>50
Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
Aszites (sonographisch)	0	Leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	0	I – II	III - IV
Addition der Punkte:			
Child A = 5 – 6			
Child B = 7 - 9			
Child C = 10 - 15			