

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

**Volumenänderungen des linken Leberlappens (Segment II/III) nach  
CT-gesteuerter interstitieller HDR-Brachytherapie des rechten Leberlappens**

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

von

Amadeo Touet

aus Troisdorf

Magdeburg 2020

# **Dokumentationsblatt**

## **Bibliographische Beschreibung:**

Touet, Amadeo

Volumenänderungen des linken Leberlappens (Segment II/III) nach CT-gesteuerter interstitieller HDR-Brachytherapie des rechten Leberlappens – 2020 –77 Bl., 13 Abb., 16 Tab., 1 Anl.

## **Kurzreferat:**

Bei der Therapie von Lebermalignomen wird in der Regel eine chirurgische Resektion angestrebt. Ist das hierfür erforderliche Leberrestvolumen (FLR) nicht gegeben, kann durch die Anwendung von hypertrophieinduzierenden Verfahren eine Erhöhung des FLR erzielt und so ggf. eine Resektabilität erreicht werden. Das Ziel der Dissertation ist die Analyse von Volumenänderungen der Lebersegmente II/III nach Durchführung einer rechtshepatischen CT-gesteuerten interstitiellen HDR-Brachytherapie. Hierfür wurden Daten von insgesamt 61 Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen analysiert und auf Basis von MRT-Datensätzen (prä- und postinterventionell) volumetrisch ausgewertet. Insgesamt konnte eine signifikante Volumenzunahme der Segmente II/III mit einer relativen FLR-Änderung von 24,77 % gezeigt werden. Eine vorliegende Leberzirrhose sowie ein erhöhtes Patientenalter wirkten sich negativ auf die rel. FLR-Änderung aus. Unter Berücksichtigung der individuellen Mindestresektionsgrenzen hätten die nachgewiesenen Volumenänderungen bei einem Teil der Patienten mit einem initial zu kleinen FLR die volumenbezogenen Voraussetzungen für eine sekundäre Resektion geschaffen. Die Bewertung und Einordnung der CT-HDRBT im Kontext etablierter hypertrophieinduzierender Verfahren muss insbesondere vor dem Hintergrund der Wirkungsaspekte Volumenänderung und Tumorkontrolle diskutiert werden.

## **Schlüsselwörter:**

interventionelle Radiologie, lokale Ablation, Brachytherapie, CT-gesteuerte Brachytherapie, CT-HDRBT, Afterloading, <sup>192</sup>Iridium, Leber, Segment II/III, Lebertumore, Hypertrophieinduktion, Resektion, FLR

# Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Leberrestvolumen (FLR).....	7
1.1.1. Leberanatomie – FLR.....	7
1.1.2. FLR im Resektionszusammenhang.....	9
1.2. Hypertrophieinduktion.....	10
1.2.1. Pfortaderembolisation (PVE) und Pfortaderligatur (PVL).....	11
1.2.2. Zweizeitige Leberresektion (TSH) und ALPPS.....	13
1.2.3. Radioembolisation (SIRT).....	14
1.3. CT-gesteuerte HDR-Brachytherapie.....	15
1.4. Zielstellung.....	18
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>19</b>
2.1. Generierung der Stichprobe.....	19
2.1.1. Datenbasis.....	19
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3. Patientenkollektiv.....	21
2.2. Durchführung der CT-HDRBT.....	21
2.3. Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber.....	23
2.4. Volumetrie.....	25
2.5. Statistische Auswertung.....	27
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1. Patientengruppen.....	28
3.2. Volumetrie.....	30
3.2.1. Verbleibendes Leberrestvolumen/„future liver remnant“ (FLR).....	30
3.2.2. Tumor- und gesamtes Ausfallvolumen (TV/AV).....	35
3.2.3. Gesamt funktionelles Lebervolumen (TFL).....	37

3.2.4.	„Future liver remnant - ratio“ (FLR-ratio).....	38
3.3.	Prädiktorenanalyse .....	40
3.3.1.	Leberzirrhose als potentieller Prädiktor .....	41
3.3.2.	Weitere potentielle Prädiktoren .....	42
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
4.1.	Diskussion der Methoden/Studiendesign.....	43
4.1.1.	Stichprobe.....	43
4.1.2.	Nachsorgeuntersuchungen.....	45
4.1.3.	Volumetrie und Volumenparameter .....	46
4.2.	Diskussion der Ergebnisse .....	49
4.2.1.	FLR/ FLR-Änderung .....	49
4.2.1.1.	Leberzirrhose.....	50
4.2.1.2.	Alter .....	51
4.2.1.3.	Chemotherapie.....	52
4.2.1.4.	Weitere Stichprobencharakteristika .....	53
4.2.2.	Kinetik.....	54
4.2.3.	Diskrepanz Volumen und Funktionalität .....	55
4.2.4.	Tumorprogression.....	56
4.2.5.	FLR-ratio – als Kriterium für Resektabilität .....	58
4.3.	Schlussfolgerung .....	61
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>72</b>
	<b>Ehrenerklärung .....</b>	<b>73</b>
	<b>Darstellung des Bildungsweges .....</b>	<b>74</b>
	<b>Anlage .....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
AV	Ausfallvolumen
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
Ci	Curie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-HDRBT	Computertomographie-gesteuerte High dosis rate Brachytherapie
CTV	Klinisches Ziel-Volumen
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FLR	Future liver remnant/Leberrestvolumen
FU	Follow-up/Nachsorgeuntersuchung
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
G	Gauge
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-pentaessigsäure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDR	High dose rate
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
iBT	Interstitielle Brachytherapie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL-6	Interleukin-6
IQR	Interquartilsabstand
LiMAx	Leberfunktionskapazitätstest
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie

LLV	Linkes Lebervolumen
M.	Monate
MW	Mittelwert/arithmetisches Mittel
MWA	Mikrowellenablation
MRT	Magnetresonanztomographie
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
NO	Stickstoffmonoxid
OATP	Organo-Anionen-Transporter
pTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVE	Pfortaderembolisation
PVL	Pfortaderligatur
R0	Kein Residualtumor (Klassifikation)
RE	Radioembolisation
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
Seg.	Segment
sFLR	Standardisiertes Future liver remnant/Leberrestvolumen
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SLV	Standardisiertes Lebervolumen
TFL	Total functional liver/Gesamt funktionelles Lebervolumen
TGF- $\alpha$	Transforming growth factor alpha
TLV	Total liver volume/Lebervolumen gesamt
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TSH	two-stage hepatectomy/zweizeitige Leberresektion
TV	Tumorzvolumen
V5	Volumendose 5 Gray
W.	Wochen
WRS	Mann-Whitney-U-Test
WSR	Wilcoxon-Test

# 1. Einleitung

Lebermalignome zählen weltweit zu den häufigsten Tumorerkrankungen, wobei grundsätzlich zwischen primären und sekundären Lebertumoren unterschieden werden muss.

Mit einer Inzidenz von ca. 854.000 und einer Mortalität von ca. 810.000 stellten primäre Lebermalignome im Jahr 2015 weltweit die sechsthäufigste Krebserkrankung und vierthäufigste karzinomassoziierte Todesursache dar (1). Darüber hinaus handelt es sich um eine der wenigen Tumorerkrankungen, die in Deutschland eine steigende Inzidenz und Mortalität aufweisen (2). Hervorzuheben sind hierbei insbesondere das hepatozelluläre Karzinom (HCC), welches nach allgemeiner Einschätzung rund 80 % der primären Malignome ausmacht und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Während sich hepatozelluläre Karzinome aus den Hepatozyten entwickeln und in 70 %–90 % der Fälle auf Grundlage einer Leberzirrhose entstehen, geht das cholangiozelluläre Karzinom von den intrahepatischen Gallengängen aus. (3–5)

Bei dem Großteil der auftretenden Lebermalignome handelt es sich jedoch um sekundäre Lebertumore, die durch Absiedlungen von Tumorzellen extrahepatischer Primarien entstehen. Diese können solitär oder multipel auftreten. In der Regel erfolgt dies durch eine hämatogene Metastasierung über das Abflussgebiet der Pfortader (V. portae). Am häufigsten finden sich Metastasen kolorektaler Karzinome, gefolgt von solchen aus Pankreas-, Lungen-, Mamma- und Magenkarzinomen (6). Bei sekundären Lebertumoren sind Verlauf und Prognose insbesondere von der Entität des Primärtumors, Zeitpunkt der Metastasierung und Therapie abhängig. (6–8)

Die Wahl des Therapieverfahrens bei Lebertumoren erfolgt in Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren wie bspw. Tumorentität, Staging, Komorbiditäten, Leberfunktion und funktioneller Reserve. Dabei muss zwischen palliativen und kurativen Therapieformen unterschieden werden. Bei einer kurativ ausgerichteten Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen ist i. d. R. die chirurgische Tumoresektion bis heute das Mittel der ersten Wahl. (5, 9–11) So können bei einer erfolgreichen R0-Resektion von Lebermetastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 55 % erreicht werden (10), wohingegen die ausschließliche Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie zu einem 5 Jahres-Überleben von lediglich 10,8 % führt (12). In einer HCC-Studie von Huang et al. zeigten Patienten, die eine komplette chirurgische Resektion er-

hielten, ein signifikant größeres 5-Jahres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einer alleinigen lokal ablativen RFA-Therapie (75,7 % vs. 54,8 %) (13). Auch beim CCC, welches i. d. R. eine sehr schlechte Prognose aufweist, kann durch die chirurgische Tumorentfernung ein 5-Jahres Überleben von 23 % erreicht werden (11).

Allerdings sind zum Diagnosezeitpunkt lediglich 15 %–30 % der Patienten einer chirurgischen Resektion zugänglich (14, 15). Dabei hat sich die Definition der Resektabilität von Lebermalignomen in den letzten Jahren durch eine stärkere interdisziplinäre Herangehensweise sowie durch Fortschritte im Bereich der Operationstechniken und systemischen Therapien gewandelt (16). Traditionelle Auswahlkriterien, wie bspw. Anzahl und Größe der Läsionen, treten zunehmend in den Hintergrund und das Hauptaugenmerk liegt vornehmlich auf der Frage, ob eine Läsion unter Bewahrung eines funktionell ausreichenden Leberrestvolumens (FLR) komplett reseziert werden kann. Denn Eingriffe, die ein zu kleines FLR in situ belassen, führen unweigerlich zu einem postoperativen Leberversagen (PLV) (17–19). Hierbei handelt es sich nach Rahbari et al. um die „beeinträchtigte Fähigkeit der Leber, ihre Synthetische-, Exkretorische- und Entgiftungsfunktion aufrecht zu erhalten“, was ab dem fünften postoperativen Tag durch eine Erhöhung des INR (international normalized ratio) und eine begleitende Hyperbilirubinämie erkennbar ist (19). Das PLV ist eine bedeutsame Komplikation nach erweiterten Resektionen und geht insgesamt mit einer hohen Mortalität einher (18).

Zusammenfassend kennzeichnet dies die zentrale Bedeutung des Leberrestvolumens (FLR) als Kriterium für anstehende Resektionsentscheidungen.

## **1.1. Leberrestvolumen (FLR)**

### **1.1.1. Leberanatomie – FLR**

Die Bestimmung des FLR orientiert sich an der Leberanatomie und deren funktioneller Segmentierung. Hierbei hat sich insbesondere die Klassifikation nach Couinaud aus dem Jahre 1957 durchgesetzt (20). Sie orientiert sich an der Blutversorgung und dem Galleabfluss, wodurch insgesamt acht hämodynamisch unabhängige Parenchymbezirke voneinander abgegrenzt werden.

Deren autonome Versorgung ermöglicht entsprechende Segmentresektionen ohne funktionelle Beeinträchtigungen verbleibender Lebersegmente. Vor diesem Hintergrund wird eine funktionelle Unterteilung der Leber in einen rechten Leberlappen, der sich aus den Segmenten V–VIII zusammensetzt und einem linken Leberlappen mit den Segmenten I–IV vorgenommen.

Das FLR ergibt sich immer in Abhängigkeit von der durchzuführenden Resektion. Demnach wurden in der vorliegenden Arbeit, mit Blick auf die in Kapitel 1.1.2 skizzierten Resektionsverfahren und unter Annahme einer erweiterten Hemihepatektomie rechts, die linkslateralen Lebersegmente (Seg. II/III) als FLR definiert. Eine Kennzeichnung, die vornehmlich Anwendung in der Transplantationschirurgie findet. Hierbei stellt das Segment II den kranialen Teil und das Segment III den kaudalen Teil des lateralen Lebersegmentes dar. Unter Verwendung der Klassifikation nach Couinaud zeigten Abdalla et al. in einer an 102 Patienten durchgeführten Analyse, dass der linke Leberlappen (Seg. II–IV) im Mittel 33 % (17 %–49 %) des gesamten Lebervolumens (TLV) einnimmt. Im Vergleich dazu weist der linkslaterale Sektor (Seg. II/III) im Durchschnitt lediglich 16 % (5 %–27 %) des TLV auf, wobei der Anteil der Segmente II/III in 75 % der Fälle unter 20 % liegt. (21)

Diese Ergebnisse verdeutlichen eine mitunter große interindividuelle Variabilität der Leberanatomie, was die Notwendigkeit einer exakten Volumenbestimmung hervorhebt. In diesem Zusammenhang ist in erster Linie die volumetrische Messung auf der Basis von CT oder MRT Datensätzen zu nennen, die realitätsnahe und reproduzierbare Volumina liefert und deren routinemäßige präoperative Durchführung empfohlen wird (22, 23). Darüber hinaus haben sich in den letzten Jahren, u. a. mit dem standardisierten Lebervolumen (SLV), alternative Konzepte zur Volumenbestimmung der Leber entwickelt und teilweise im klinischen Alltag etabliert. Basierend auf einem japanischen Patientenkollektiv und Ergebnissen, die einen Zusammenhang zwischen dem Lebervolumen und der Körperoberfläche (BSA) zeigten, entwickelte Urata et al. eine Formel zur Schätzung des standardisierten Lebervolumens (24). Diese Modell fand jedoch nur eine geringe Anwendung in der westlichen Bevölkerung, sodass Vauthey et al. eine überarbeitete Formel  $[\text{TLV} = -794.41 + 1267,28 \times \text{BSA}]$  konzipierten (25). Eine ausführliche Gegenüberstellung und Diskussion der verschiedenen Methoden erfolgt unter Punkt 4.1.3.

### 1.1.2. FLR im Resektionszusammenhang

Die Wahl des Resektionsverfahrens entscheidet sich vornehmlich in Abhängigkeit von der Lage bzw. Größe der zu resezierenden Läsion, dem FLR sowie dem Erhalt sicherer Resektionsränder, die sowohl bei primären als auch bei sekundären Lebermalignomen einen wichtigen prognostischen Faktor für das Überleben darstellen (26–28).

Grundsätzlich kann man zwischen atypischen und anatomischen Leberteilresektionen unterscheiden. Bei atypischen Resektionen, wie bspw. der Wedge-Resektion, werden keine funktionellen Segmentgrenzen berücksichtigt. Dadurch lässt sich bspw. bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Parenchym einsparen. Auf der anderen Seite geht die atypische Resektion mit einer erhöhten Komplikationsrate und einem schlechteren Outcome einher. (28) Dahingegen orientieren sich die anatomischen Resektionen an den von Couinaud (20) beschriebenen autonomen Parenchymbezirken. Entsprechend lassen sich in Abhängigkeit davon, welche Segmente entfernt werden, verschiedene Resektionstechniken unterscheiden, von denen nachstehend einige exemplarisch aufgeführt werden. (28)

- Hemihepatektomie rechts (Lobektomie) → Segmente V-VIII
- Erweiterte Hemihepatektomie rechts → Segmente IV-VIII
- Links mediale Sektorektomie → Segmente IV
- Rechts posteriore Sektorektomie → Segmente VI, VII
- Rechts anteriore Sektorektomie → Segmente V, VIII
- Segmentektomie/Bisegmentektomie → 1/2 Segment/e

Bezüglich des postoperativ zu verbleibenden Mindestvolumens als Kriterium für Resektionsentscheidung existieren keine einheitlich umgesetzten Cut-Off Werte. Die empirisch erhobenen Sicherheitsgrenzen schwanken, abhängig vom Funktionszustand des Leberparenchyms, zwischen 20 % und 40 %. Mit zunehmendem Fortschritt in der chirurgischen Versorgung, ist jedoch ein Trend zu niedrigeren Cut-Off Werten festzustellen. Insgesamt wird für Patienten mit einem funktionsfähigen Leberparenchym ein Mindest-FLR von 20 %–25 % angestrebt. Demgegenüber wird bei Patienten mit einer teilweise eingeschränkten Leberfunktion, wie bspw. bei einer vorliegenden Steatohepatitis oder einer umfangreichen präinterventionellen Chemotherapie, ein Mindest-FLR von 30 % empfohlen. Für Patienten mit einer vorliegenden Leberzirrhose ist in

Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil ein FLR-Volumen von mindestens 40 % für eine sichere Resektion erforderlich. (17, 29–32). Diese abweichenden Grenzwerte verdeutlichen eine mögliche Diskrepanz zwischen dem volumetrisch ermittelten FLR-Volumen und der tatsächlichen Leberfunktion. Eine Problematik, auf die im Rahmen der Ergebnisdiskussion (s. Punkt 4.2.3) noch vertiefend eingegangen wird.

Grundsätzlich lässt sich unter Berücksichtigung der volumenbezogenen Ergebnisse von Abdalla et al. (s. Punkt 1.1.1) und einer angestrebten R0 Resektion feststellen, dass unter Einbeziehung oben genannter Cut-off Werte eine rechte Hemihepatektomie (Seg. V–VIII) i. d. R. rein quantitativ möglich ist. Dahingegen ist eine erweiterte Hemihepatektomie rechts (Seg. IV–VIII), in Abhängigkeit von der individuellen Funktionalität des Leberparenchyms und den daraus resultierenden FLR-Grenzwerten, bei einem Großteil der Patienten nicht realisierbar.

## **1.2. Hypertrophieinduktion**

Liegt das präoperativ ermittelte FLR unterhalb der oben beschriebenen Grenzwerte, ist dies als Kontraindikation für eine potentiell kurative Resektion zu werten. In solchen Fällen kann die Durchführung eines volumeninduzierenden Verfahrens bei bestimmten Patienten eine sekundäre Resektion ermöglichen und das Risiko eines postoperativen Leberversagens minimieren (33–35). Als ein in diesem Zusammenhang etabliertes und routinemäßig eingesetztes Verfahren ist insbesondere die minimalinvasive perkutane Pfortaderembolisation zu nennen (36). Daneben gibt es mit der Pfortaderligatur (PVL), der zweizeitigen Leberresektion (TSH), der ALPPS („Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation“) und der Radioembolisation zahlreiche weitere Verfahren, die im Zuge multimodaler Behandlungskonzepte zur Vergrößerung des FLR genutzt werden können (35, 37, 38). Im Folgenden werden die einzelnen Verfahren in Ihren Grundzügen skizziert, wobei mit Blick auf die Ergebnisdiskussion der Schwerpunkt vornehmlich auf der PVE als klassischem hypertrophieinduzierenden Verfahren und der Radioembolisation als strahlentherapeutischem Verfahren liegt.

Alle diese Verfahren nutzen die gute Regenerationsfähigkeit der Leber. Diese stellt sich als ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen dar, die sowohl eine Volumenzunahme

der einzelnen Leberzellen (Hypertrophie) als auch eine Leberzellproliferation (Hyperplasie) umfassen (39). In Anlehnung an die einschlägige Literatur (35, 40) und den klinischen Alltag wird auch in der vorliegenden Arbeit nicht weiter zwischen diesen Mechanismen differenziert und die Volumenzunahme allgemein als „Hypertrophie“ bezeichnet.

### **1.2.1. Pfortaderembolisation (PVE) und Pfortaderligatur (PVL)**

Die Pfortaderembolisation („portal vein embolisation“; PVE) ist ein etabliertes Verfahren zur Vergrößerung des FLR im Vorfeld größerer Resektionen primärer und sekundärer Lebermalignome. Die Anwendung am Menschen wurde in diesem Zusammenhang erstmalig im Jahre 1990 von Makuuchi et al. beschrieben (41). Das Ziel dieses minimalinvasiven elektiven Verfahrens ist die komplette Okklusion des rechten bzw. linken Pfortaderastes, was entsprechend der Segmenteinteilung nach Couinaud (20) zu einer Umverteilung des Blutflusses in den kontralateralen Leberlappen führt. In der Folge atrophieren die embolisierten Segmente und innerhalb eines Zeitfensters von 4 Wochen kommt es zu einer Volumenzunahme des FLR von ungefähr 38 %, sodass i. d. R. eine sekundäre Resektion durchgeführt werden kann (42). Allerdings liegen auch Studien vor, die deutlich höhere Hypertrophieraten beschreiben (33, 40). Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigen aufgrund einer verminderten Regenerationskapazität ein geringeres Ausmaß an Volumenänderung (33, 43).

Bei der Pfortaderligatur (PVL) erfolgt, ähnlich der PVE, eine Okklusion des linken oder meist rechtsseitigen portalvenösen Gefäßastes. Das Verfahren geht auf Rous und Larrimore aus dem Jahre 1920 zurück, die nach einem Verschluss von Portalvenenästen im Tierversuch eine Atrophie des unterbundenen Leberparenchyms und eine Hypertrophie des restlichen Gewebes beobachten konnten (44). Im Gegensatz zur PVE handelt sich bei der PVL um ein offenes chirurgisches Verfahren, welches auch intraoperativ im Rahmen einer explorativen Laparotomie erfolgen kann. Im direkten Vergleich zeigen die PVE und PVL, neben ähnlichen Morbiditäts- und Mortalitätsraten, ein vergleichbares Maß an Hypertrophie (37, 45). Aufgrund des minimalinvasiven Charakters wird die PVE insbesondere bei einseitigen Läsionen bevorzugt eingesetzt. Bei fehlender interventionell-radiologischer Expertise/Ausstattung kann aber eine PVL in Erwä-

gung gezogen werden. Auch bei einem multiplen, bilobären Befall stellt die PVL in Kombination mit einer zweizeitigen Hepatektomie eine erfolgsversprechende Therapieoption dar (37).

Die Volumenzunahme der Pfortaderembolisation und Pfortaderligatur beruht vornehmlich auf einer Änderung der Hämodynamik mit einer Erhöhung der Scherkräfte, was zu einer vermehrten Freisetzung von Wachstumsfaktoren und weiterer Mediatoren führt. Hierbei sind insbesondere Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), Transforming growth factor alpha (TGF-  $\alpha$ ) und Stickstoffmonoxid (NO) zu nennen. (46, 47)

Zusammenfassend handelt es sich bei der PVE um ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren, das sich zugleich durch eine hohe klinische Erfolgsrate (suffizientes FLR) von 96 %–98 % auszeichnet (36, 42). Allerdings berichten zahlreiche Forschungsgruppen auch von der Problematik einer Tumorprogression während der Regenerationsphase. So können nach studienübergreifender Betrachtung ca. 6 %–33 % der Patienten nach durchgeführter PVE aufgrund einer intra- bzw. extrahepatischen Tumorprogression keiner Resektion mehr unterzogen werden (42, 48, 49). Mit Blick auf den intrahepatischen Tumorprogress sind zwei mögliche Pathomechanismen in Erwägung zu ziehen. Auf der einen Seite kann es sich um einen natürlichen Tumorprogress handeln, da die PVE zu keiner lokalen Tumorkontrolle führt und während der Regenerationsphase für gewöhnlich keine weitere tumorgerichtete Therapie durchgeführt wird. Demzufolge wäre im Zusammenhang möglicher Resektionsentscheidungen der Faktor Zeit und Tumorkontrolle von zentraler Bedeutung. Auf der anderen Seite legen diverse Forschungsergebnisse den Verdacht nahe, dass die PVE neben einer Hypertrophie auch das Tumorwachstum stimuliert (50, 51). In diesem Kontext konnten Elias et al. erhöhte Wachstumsraten von Metastasen im FLR nach rechtsseitig durchgeführter PVE beobachten (52).

Obgleich die PVE in Sachen Hypertrophieinduktion nach wie vor den Goldstandard darstellt, besteht aufgrund der oben beschriebenen Problematik die Notwendigkeit einer Evaluierung alternativer Verfahren. Entsprechend haben sich in den letzten Jahren neben der ALPPS oder der Kombinationen etablierter hypertrophieinduzierender Verfahren mit systemischen Therapien auch grundlegend andere Therapiekonzepte, wie bspw. die Radioembolisation aufgetan.

### **1.2.2. Zweizeitige Leberresektion (TSH) und ALPPS**

Bei einer zweizeitigen Leberresektion („two-stage hepatectomy“; TSH) wird in zwei getrennten chirurgischen Eingriffen eine komplette Tumorentfernung angestrebt, die aufgrund eines zu geringen FLR nicht mit einer Resektion hätte durchgeführt werden können. Dadurch ergibt sich ein potentiell kuratives Therapiekonzept für bilobäre und multiple Lebermalignome (53). In einem ersten Schritt werden Läsionen, die sich in den Segmenten des zukünftigen FLR befinden, unter Einhaltung der erforderlichen Sicherheitsabstände reseziert. Nach einer Regenerationsphase von ungefähr 4–6 Wochen erfolgt anschließend eine erweiterte Segmentresektion der Gegenseite. Für eine Steigerung der Hypertrophie kann zusätzlich eine intraoperative Pfortaderligatur oder Pfortaderembolisation (s. Punkt 1.2.1) durchgeführt werden (53–56). Basierend auf dem Prinzip eines zweistufigen Therapieverfahrens haben sich zahlreiche Modifikationen und neue Verfahren entwickelt, wie bspw. die „Associating Portal Embolization and Artery Ligation“ (APEAL) (57) und die „Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy“ (ALPPS).

Bei der ALPPS handelt es sich um ein vergleichsweise neues Therapiekonzept, das einen in situ Lebersplit (ISS) mit kombiniertem operativen Pfortaderverschluss (PVL) und einer nach kurzer Hypertrophiephase abschließenden Leberresektion umfasst. Das erstmalig im Jahre 2012 von Schnitzbauer et al. beschriebene Verfahren kann bei Patienten mit initial schlecht oder nicht resezierbaren bilobären primären und sekundären Lebermalignomen eingesetzt werden (38). Der in situ-Split entlang des Lig. falciforme und die Portalvenenligatur sorgen für eine deutliche Hypertrophie des FLR und einer Atrophie des später zu resezierenden Leberlappens, der in der kritischen Anfangsphase das FLR in seiner Funktion noch unterstützt. Im Zusammenhang möglicher Resektionsentscheidungen kann dadurch das Risiko eines postoperativen Leberversagens drastisch reduziert werden und führt im Vergleich zur PVE zu einer deutlich verkürzten Regenerationsphase (38). So zeigten Schnitzbauer et al. eine Volumenänderung des FLR von 76 % nach nur 12 Tagen. Aber auch andere Studien berichten von vergleichbar hohen Hypertrophieraten zwischen 61 %–93 % (38, 58, 59). Insgesamt wird das Verfahren jedoch aufgrund seiner hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten kontrovers diskutiert. So finden sich in der Literatur stark abweichende Angaben hinsichtlich der 90-Tages Mortalität, die von Schnitzbauer et al. mit 12 %

und von anderen Studien mit 0 %–29 % angegeben wird (58, 60, 61). Für eine sich daraus ableitende Beurteilung zur Patientenselektion fehlen bis heute geeignete randomisiert kontrollierte Studien.

### **1.2.3. Radioembolisation (SIRT)**

Die Radioembolisation (RE, Synonym: Selektive Interne Radiotherapie/SIRT) mit Yttrium-90 ( $Y^{90}$ ) ist ein minimalinvasives strahlentherapeutisches Verfahren zur palliativen Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen. Das Verfahren kommt in klinischen Situationen zur Anwendung, wenn weder die chirurgische Resektion noch die systemische Therapie zielführende Behandlungsoptionen darstellen. Hierbei sind aber, in Abhängigkeit vom Primärtumor und der Verfügbarkeit alternativer Verfahren, abweichende Therapieempfehlungen zu berücksichtigen (62, 63). Ihre Anfänge hatte die RE in den 1980er Jahren, entwickelte sich im Laufe der Zeit weiter und erlangte im Jahr 2002 nach einer Studienreihe u.a. von Gray et al. (64) die Zulassung für Europa und Amerika.

Das Prinzip der RE nutzt die leberspezifische „doppelte“ Gefäßversorgung und den Sachverhalt, dass Lebertumore i. d. R. arteriell versorgt werden. Entsprechend wird über einen transfemorale Zugang mit einem Katheter die A. hepatica sondiert und Yttrium-90 appliziert. Hierbei handelt es sich um ein an Glas- oder Kunstharzmikrosphären gebundenes, Betastrahlen emittierendes Radioisotop. Daneben steht mit Holmium-66 seit kurzem eine alternative radioaktive Substanz zur Verfügung, die sich momentan aber noch in der klinischen Erprobungsphase befindet (65). Durch die direkte Applikation in die hepatischen und tumorversorgenden Gefäße erreicht man eine hohe lokale Strahlendosis und reduziert das Risiko einer Schädigung von umliegendem Gewebe und wichtigen Organstrukturen. (64) Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik ist zur Evaluierung der Gefäßsituation, Festlegung der Katheterposition und ggf. Embolisierung gastrointestinaler Kollateralen, eine angiographische Darstellung der aortalen Äste des Oberbauchs und der lebersversorgenden Gefäße notwendig. Ansprechraten zwischen 44 % und 91 % machen die Radioembolisation zu einer attraktiven Therapieoption bei primären und sekundären Lebermalignomen (64, 66).

Über den primär angestrebten Aspekt der Tumorkontrolle hinaus berichten zahlreiche Autoren von einer Volumenzunahme des kontralateralen Leberlappens nach rechtsseitig durchgeführter Radioembolisation (35, 67–71). Hierbei werden Hypertrophieraten von 26 %–47 % erreicht (72). Allerdings konnten Garlipp et al. in einer multizentrischen Studie eine im Vergleich zur PVE signifikant niedrigere und langsamere Volumenänderung bei Patienten mit rechtshepatischen sekundären Lebermalignomen ausmachen (PVE 61,5 %; SIRT 29 %) (35). Der einer Volumenzunahme unter Radioembolisation zu Grunde liegende Mechanismus ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht hinreichend geklärt.

### **1.3. CT-gesteuerte HDR-Brachytherapie**

Bei der CT-gesteuerten interstitiellen <sup>192</sup>Iridium-Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) handelt es sich um ein minimalinvasives, lokal ablatives strahlentherapeutisches Verfahren zur palliativen Therapie von primären und sekundären Lebermalignomen. Hierbei wird die Strahlenquelle direkt über einen bildgestützt eingebrachten Brachytherapiekatheter in das betroffene Gebiet appliziert und der Tumor mittels Afterloading („Nachlade“-) Technik bestrahlt. Eine entsprechende Anwendung in diesem klinischen Zusammenhang wurde erstmalig im Jahre 2004 von Ricke et al. (73) beschrieben. Bei der CT-HDRBT handelt es sich um eine Weiterentwicklung der intraoperativen Radiotherapie, die sich durch einen invasiven Charakter mit entsprechender Komplikationsrate und einer, aufgrund palpatorisch bzw. sonographiegesteuerten Katheter-Positionierung, ungenauen Dosimetrie kennzeichnet (73, 74). Dahingegen ermöglicht die CT-HDRBT durch das bildgestützte Einbringen der Katheter eine zielgenaue Bestrahlung mit dem hochaktiven Radionuklid <sup>192</sup>Iridium. Das Konzept der Afterloading-Technik geht auf Ulrich Henschke zurück und sorgt für eine deutlich geringe Strahlenbelastung für Personal und Patienten (75). Die Zieldosis ist abhängig von der Tumorentität, liegt aber i. d. R. bei einer tumorumschließenden Dosis von 15–20 Gray. Innerhalb des Tumorumfanges wird keine maximale Dosis festgelegt und Dosisspitzen werden akzeptiert. Außerhalb des klinischen Zielvolumens (CTV) kommt es jedoch zu einem steilen Dosisabfall, wodurch das umliegende Gewebe weitestgehend geschont wird. Des Weiteren konnten Brinkhaus et al. in einer an 69 Patienten durchgeführten Studie zeigen, dass die CT-HDRBT die Leberfunktion kaum beeinflusst. So

normalisierten sich die laborchemischen Parameter bereits nach 6 Wochen und die postinterventionell durchgeführten Leberfunktionskapazitätstests (LiMAx-Test) zeigten keinerlei Veränderungen (76).

Insgesamt zeichnet sich die CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie durch eine hohe Tumorkontrollrate aus. So berichten bspw. Ricke et al. oder Mohnike et al. von Tumorkontrollraten über 90 % nach einem Jahr. Damit ist die CT-HDRBT ein effektives Verfahren auch für die im palliativen Verwendungszusammenhang typischen Patientengruppen mit einem entsprechenden Anteil von älteren Patienten und solchen mit erhöhter Komorbidität. (77, 78)

Darüber hinaus lässt sich die CT-HDRBT auch in solchen klinischen Szenarien einsetzen, in denen andere ablative Therapieoptionen aufgrund verfahrensbedingter Limitationen nicht verwendet werden können. Im Gegensatz zu thermischen Ablationsverfahren (RFA, MWA, LITT) lassen sich mit der CT-HDRBT bspw. auch großvolumige Läsionen mit einem Durchmesser von > 10 cm und in unmittelbarer Nähe von sensitiven Risikostrukturen, wie dem Leberhilum, effektiv und sicher therapieren (77–80). Eine Fixierung der Applikatoren erlaubt eine bewegungsunabhängige und damit zielgenaue Bestrahlung. Zudem spielen bei der CT-HDRBT perfusionsbedingte Kühleffekte benachbarter Gefäße keine Rolle und erweitern dementsprechend das Anwendungsspektrum.

Im Grundsatz kann die Durchführung der CT-gesteuerten interstitiellen HDR-Brachytherapie in folgende Arbeitsschritte unterteilt werden (77, 81).

- 1) CT-gesteuerte Einbringen der Brachytherapiekatheter
- 2) Individuelle computergestützte Bestrahlungsplanung
- 3) Hochdosis Bestrahlung („high-dose-rate“; HDR) in Afterloading-Technik
- 4) Entfernung der Brachytherapiekatheter

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Punkte ist dem Kapitel „Durchführung der CT-HDRBT“ (s. Punkt 2.2) zu entnehmen. Bei multiplen oder progredienten Läsionen ist eine mehrmalige CT-HDRBT problemlos möglich.

Grundsätzlich zeichnet sich die CT-HDRBT durch eine geringe Komplikationsrate und eine 30-Tages-Mortalität von lediglich 0,6 % aus (82). Mohnike et al. beschreiben in einer Analyse von

343 Brachytherapie-Interventionen Major-Komplikationen in weniger als 5 % der Fälle, was in etwa der Komplikationsrate einer Radiofrequenzablation entspricht (82, 83). Vornehmlich sind Komplikationen der Katheterplatzierung wie bspw. Blutung und Verletzung der umliegenden Organe zu nennen. Durch das CT-gesteuerte Einbringen können risikoreiche Strukturen jedoch effektiv umgangen und das Risiko von Komplikationen bedeutend vermindert werden. Eine Applikation von Gelfoam während der Katheterentfernung reduziert das Risiko von Nachblutungen im Bereich des Stichkanals.

Strahlenbedingte Komplikationen wie bspw. gastrointestinale Entzündungen und Ulzerationen lassen sich im Rahmen der Bestrahlungsplanung durch die Berücksichtigung der Risikoorgane (u.a. Darmanteile, Magen, Rückenmark, Lunge) in der Dosimetrie reduzieren. Kommt es dennoch zu einer kritischen Exposition (> 14 Gray) des Gastrointestinal Traktes, wird die prophylaktische Gabe eines Protonenpumpen-Inhibitoren empfohlen (82). Nach der Bestrahlung großer Tumorkläsionen kann es durch den Zerfall von Tumorgewebe zu einer inflammatorischen Reaktion mit i. d. R. zeitlich begrenzten Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber und Übelkeit kommen.

Die Durchführung einer CT-HDRBT stellt spezifische Anforderungen an das jeweilige Zentrum in puncto Logistik und interdisziplinärer Zusammenarbeit. Zusammenfassend handelt es sich, entsprechende Expertise vorausgesetzt, jedoch um eine einfache, effiziente, sichere und kostengünstige Therapieoption bei Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen (73, 77, 81, 82, 84).

## 1.4. Zielstellung

Wie in den vorstehenden Kapiteln dargestellt, wird bei der Therapie von primären und sekundären Lebermalignomen i. d. R. eine chirurgische Resektion angestrebt. Ist das hierfür erforderliche Leberrestvolumen (FLR) nicht gegeben, kann durch die Anwendung von hypertrophieinduzierenden Verfahren, wie bspw. der PVE eine Erhöhung des FLR erzielt und so ggf. eine Resektabilität erreicht werden.

Der dieser Vorgehensweise zu Grunde liegende Effekt der kontralateralen Volumenzunahme konnte am Universitätsklinikum Magdeburg auch für die im palliativen Therapiesetting eingesetzte CT-HDRBT wiederholt beobachtet werden. Das Universitätsklinikum Magdeburg ist ein in diesem Zusammenhang überregional anerkanntes Zentrum und führt die CT-HDRBT seit 2006 mit hohen Fallzahlen und in enger disziplinärer Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Radiologie/Nuklearmedizin und der Klinik für Strahlentherapie durch. Die im Rahmen der CT-HDRBT Nachsorge beobachteten Volumenänderungen werden trotz einer Vielzahl der zu diesem Verfahren vorliegenden Studien überraschenderweise nicht thematisiert.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit Volumenänderungen der Leber nach CT-HDRBT. Konkret wird im Rahmen eines retrospektiven Studiendesigns die FLR-Änderung (Segment II/III) nach Durchführung einer rechtshepatischen CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie untersucht. Für die Arbeit wurden folgende Endpunkte formuliert:

- **Primärer Endpunkt:** Relative FLR-Volumenänderung (Segmente II/III)
- **Sekundärer Endpunkt:** Weitere Volumenänderungen der Leber (TV/AV, FLR-ratio)

Über diese zentrale Zielsetzung hinaus erfolgt eine Prädiktorenanalyse mit dem Ziel der Identifikation möglicher Prädiktoren für die relative Volumenänderung der Segmente II/III nach CT-HDRBT.

Bei Bestätigung der Hypothese stünde zukünftigen Patienten mit der CT-HDRBT eine mögliche Alternative zu den klassischen hypertrophieinduzierenden Verfahren zur Verfügung, die auch den Aspekt der Tumorkontrolle bedienen kann. Damit würden sich für die CT-HDRBT neue Anwendungsmöglichkeiten außerhalb des palliativen Therapiesettings ergeben.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Generierung der Stichprobe**

#### **2.1.1. Datenbasis**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 1558 Patienten aus der digitalen Datenbank der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg (Asena-Mikrotherapien) ausgewertet. Hierbei handelt es sich um Patienten, bei denen im Zeitraum vom 08/2006–05/2014 eine CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie vorgenommen wurde. Die Durchführung des lokalen Ablationsverfahrens erfolgte aufgrund fehlender chirurgischer Resektabilität oder Ablehnung eines operativen Eingriffes durch die Patienten. Die schriftlichen Einverständniserklärungen der Patienten zur anonymisierten Auswertung ihrer in der klinischen Routine erhobenen Daten liegen vor, ebenso wie das positive Votum der lokalen Ethikkommission (Zeichen 162/16).

#### **2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Hinblick auf die Zielstellung bzw. den primären und sekundären Endpunkt der Arbeit sind an die auszuwertenden Fälle folgende Anforderungen (Einschlusskriterien) zu stellen:

- Einzeitige CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie (CT-HDRBT) mit <sup>192</sup>Iridium beschränkt auf Segment IV–VIII
- Lebermalignome beschränkt auf Segmente IV–VIII (primäre und sekundäre)
- Volumendose 5 Gray (V5: Volumen der Leber, welches mit  $\geq 5$  Gray exponiert wird)  $\geq 30$  % des gesamten Lebervolumens
- Datenerfassung durch Planungs-CT und MRT vor durchgeführter CT-HDRBT sowie mindestens ein FU-MRT (Follow-up MRT) im zeitlichen Abstand von mindestens 3, 6, 9 oder 12 Monaten nach durchgeführter CT-HDRBT

Daraus ergeben sich folgende Ausschlusskriterien zur Ermittlung des Patientenkollektivs.

- Patienten mit Lebermalignomen in den Lebersegmenten I/II/III oder einer CT-HDRBT der Lebersegmente I/II/III
- Weitere Brachytherapien oder Leberresektionen präinterventionell bzw. postinterventionell ohne mindestens ein FU (Follow-up) nach 3, 6, 9 oder 12 Monaten
- V5 (Volumen der Leber, welches mit  $\geq 5$  Gray exponiert wird)  $< 30\%$  des gesamten Lebervolumens
- Patienten mit unzureichender Datenerfassung (Planungs-CT/MRT, FU-MRT)
- Weitere lebergerichtete Ablationstherapien im Zeitraum von drei Monaten prä- und postinterventionell

Unter Verwendung der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die vorliegenden Patientenakten gesichtet. Die Anwendung der einzelnen Ausschlusskriterien erfolgten entsprechend der in Tabelle 1 aufgeführten Sequenz. Im positiven Fall wurde die jeweilige Akte aussortiert, ohne diese noch hinsichtlich der weiteren Ausschlusskriterien zu überprüfen. Durch diesen Sichtungsprozess wurden 1497 Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen und es verblieb ein Patientenkollektiv von  $n = 61$ .

Tabelle 1: Anwendungssequenz der Ausschlusskriterien

Schritt 1: Volumendose 5 Gray (V5) $< 30\%$ des gesamten Lebervolumens	n = 719
Schritt 2: Mehrfache Brachytherapie (ohne FU)	n = 511
Schritt 3: CT-HDRBT und Lebermalignome der Seg. I/II/III	n = 84
Schritt 4: Andere lebergerichtete Therapie prä-/post CT-HDRBT $< 3$ Monate	n = 109
Schritt 5: Unzureichende Datenerfassung	n = 74

### 2.1.3. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv mit 61 Patienten setzt sich zusammen aus 41 Männern und 20 Frauen. Das mittlere Alter liegt bei 67 Jahren (SD 11,8). Hinsichtlich der Ätiologie lassen sich die in Tabelle 2 aufgeführten Tumorentitäten unterscheiden.

Tabelle 2: Tumorentitäten nach der ICD-10-GM

kolorektales Karzinom	C18–C20	n = 18
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	C22.0	n = 17
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)	C22.1	n = 9
Mammakarzinom	C50	n = 9
Gallenwegs-Karzinom	C24	n = 4
Pankreaskarzinom	C25	n = 2
Ösophaguskarzinom	C15.5	n = 1
Analkarzinom	C21	n = 1

## 2.2. Durchführung der CT-HDRBT

Bei der CT-gesteuerten <sup>192</sup>Ir-HDR-Brachytherapie der Leber handelt es sich um ein am Universitätsklinikum Magdeburg etabliertes Verfahren. Die in der folgenden Studie berücksichtigten CT-HDRBT-Interventionen wurden entsprechend eines Standardprotokolls umgesetzt, welches im Folgenden in den zentralen Eckpunkten beschrieben wird.

Im Rahmen einer ausführlichen präinterventionellen Diagnostik wurden eine allgemeine körperliche Untersuchung sowie eine umfassende Labordiagnostik (Blutbild, Bilirubin, AP,  $\gamma$ -GT, ASAT, ALAT, NH<sub>3</sub>, Albumin, CRP, Elektrolyte, Kreatinin, TSH) durchgeführt. Hervorzuheben ist hierbei die Notwendigkeit eines suffizienten Gerinnungsstatus (Quick > 50 %, Thrombozyten > 50000/ $\mu$ l, pTT < 50 s). Chemotherapien wurden 14 Tage prä- und postinterventionell pausiert.

Unter intravenöser Analgosedierung mit 2 mg Midazolam (Dormicum®, Roche®, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 75 µg Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag®, Neuss, Deutschland), mit der Möglichkeit einer individuellen Anpassung, erfolgte die bildgestützte Platzierung der „Brachytherapiekatheter“ mittels CT-Fluoroskopie (Toshiba Aquilion®, Tokio, Japan). Die zu therapierende Leberläsion wurde unter Lokalanästhesie der Einstichstelle (Xylocain® 1 %, AstraZeneca®, Wedel Deutschland) mit einer coaxialen Nadel (14–18 G) punktiert. Über einen angiographischen Führungsdraht (Amplatz SuperStiff™, Boston Scientific, Marlborough, USA) wurde mittels Seldinger-Technik eine 25 cm 6F Angiographie Schleuse (Terumo Radiofocus® Introducer II, Terumo Europe, Leuven, Belgien) eingebracht. Anschließend wurde über die durch Hautnaht fixierte Schleuse ein 6F Afterloading-Katheter (Primed®, Medizintechnik GmbH, Halberstadt, Deutschland) eingeführt. Abhängig von Größe und Lokalisation der zu therapierenden Tumorkläsionen variierte die Anzahl der Brachytherapiekatheter. (73, 77) Zur Kontrolle und als Grundlage für die weitere Bestrahlungsplanung erfolgte im Anschluss die Erstellung einer kontrastmittelgestützten Spiral-CT (Ultravist 370, Dosierung KG abh., Flussrate 1 ml/s, Startverzögerung 80 s; Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) in Atemanhaltetechnik mit einer Schichtdicke von  $\leq 5$  mm. Die Bestrahlungsplanung erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit von interventionellen Radiologen, Strahlentherapeuten und Physikern unter Verwendung der Bestrahlungssoftware Oncetra® (Nucletron, Elekta AB, Stockholm, Schweden).

Die zu therapierende Läsion wurde als klinisches Zielvolumen (CTV) beschrieben und setzt sich zusammen aus dem makroskopischen Tumolvolumen (GTV) und dem umgebenden Gewebe mit subklinischer Beteiligung (85). Die Bestimmung der Dosimetrie erfolgte über eine dreidimensionale Darstellung der Leber bzw. des CTV mit Berücksichtigung der exakten Katheter-Koordinaten sowie relevanter Risikostrukturen. Für die HDR-Brachytherapie wurde eine Iridium-192 Strahlenquelle mit einer Aktivität von 10 Ci eingesetzt, welche mittels Nachlade-Verfahren (Afterloading) an einem Stahldraht in die zuvor eingebrachten Applikatoren eingefahren wurde. Entsprechend des berechneten Bestrahlungsplans fährt die Strahlenquelle das CTV in definierten Abständen computergesteuert ab. Der strahlenbiologische Effekt ergibt sich aus der Gesamtdosis sowie der Haltezeit der Strahlenquelle im Applikator. Die Bestrahlungsdauer wurde in Abhängigkeit vom CTV festgelegt und betrug für gewöhnlich zwischen 10 und 40

Minuten. Nach abgeschlossener Bestrahlung erfolgte die Entfernung sämtlicher Katheter unter Verschluss des Punktionkanals mit Gelfoam (Gelfoam®, Pfizer Inc., NY) und anschließend die stationäre Aufnahme zur Überwachung. Während der gesamten Intervention erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter. (73, 77) Präinterventionell erhobene Leberfunktions- und Laborparameter wurden im Verlauf der Nachsorge regelmäßig kontrolliert.

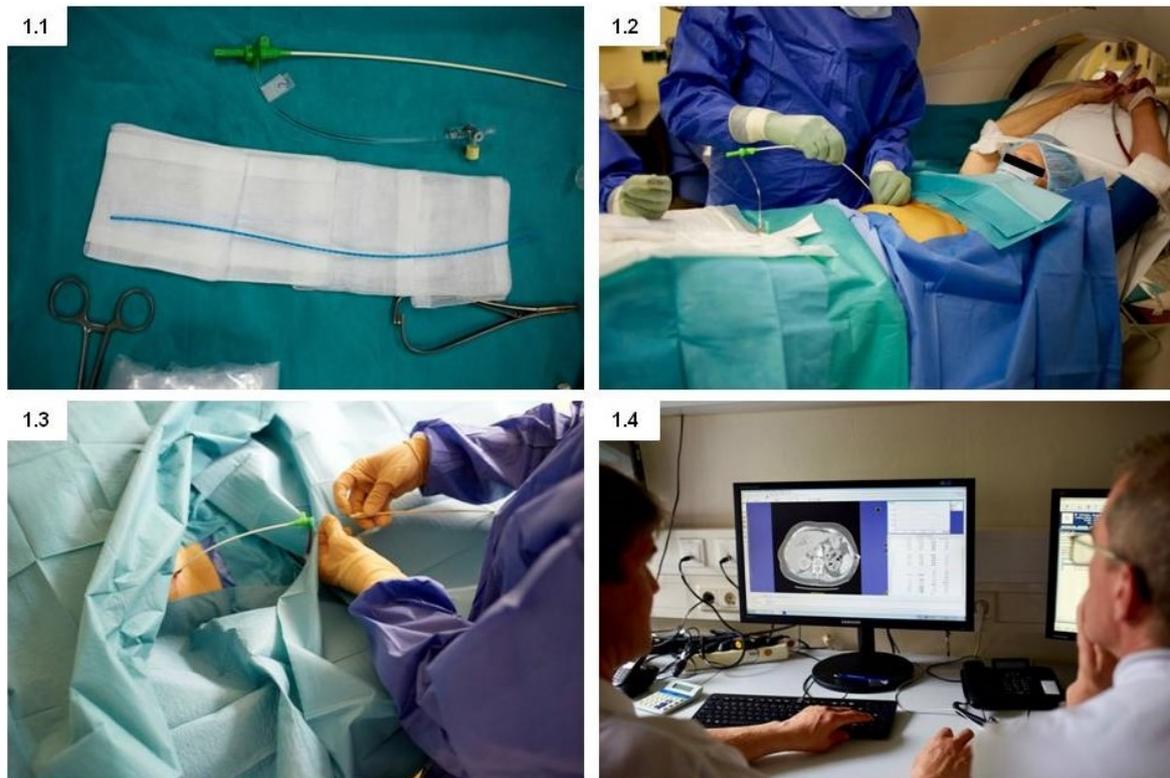


Abbildung 1: [1.1] Angiographie-Schleuse (weiß/grün) und Afterloading-Katheter (blau); [1.2] Einbringen der Schleuse über den Führungsdraht mittels Seldinger-Technik; [1.3] fixierte Schleuse mit einliegendem Brachytherapiekatheter und Anschluss des Afterloading-Gerätes; [1.4] interdisziplinäre Bestrahlungsplanung unter Verwendung der Bestrahlungssoftware Oncetra®

### 2.3. Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bei allen Patienten unter Verwendung eines 1,5 Tesla-Gerätes (Achieva 1,5 T A®, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Hierbei erfolgte die diagnostische Bildgebung der Leber entsprechend eines standardisierten Protokolls (s. Anlage Punkt 0) nach Applikation des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA

(Primovist® Bayer Schering Pharma Diagnostic, Imaging, Leverkusen, Deutschland) mit einer Dosierung von 0,025 mmol/kg KG. Die Schichtdicke betrug 3 mm bzw. 6 mm.

Bei Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA) handelt es sich um ein Derivat des Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA; Magnevist®) unter Zusatz einer Ethoxybenzyl-Gruppe. Als wasserlösliches hepatozytenspezifisches Kontrastmittel zeichnet sich Gd-EOB-DTPA durch paramagnetische Eigenschaften und eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit aus, wodurch eine entsprechende Kontrastverstärkung erreicht wird. (86, 87) Kennzeichnend für Gd-EOB-DTPA ist außerdem, dass neben einer extrazellulären Anreicherung ähnlich anderer Gadolinium-haltiger Kontrastmittel eine intrazelluläre Aufnahme in die Hepatozyten mittels organischer Anionentransporterproteine OATP1 erfolgt (88). Entsprechend kommt es neben der dynamischen Phase zu einer hepatischen Akkumulation innerhalb von 20 min nach Applikation des Kontrastmittels.

Bei pathologischen Prozessen/Lebermalignomen kommt es zu einer verminderten bis fehlenden Kontrastmittelaufnahme. Daraus resultiert eine abweichende Signalintensität zum funktionalen Leberparenchym, was eine präzise Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen ermöglicht. Darüber hinaus kann das strahlenbedingte Ausfallvolumen durch eine verminderte Gd-EOB-DTPA-Aufnahme erfasst und als hypointenser Randsaum in der T1-Wichtung dargestellt werden. Entsprechend dient die verminderte KM-Aufnahme u. a. in Hinblick auf die volumetrische Auswertung als Parameter zur Beurteilung des Funktionszustandes des Leberparenchyms. Gd-EOB-DTPA zeigt neben einer geringen enterohepatischen Rezirkulation eine hepatobiliäre und renale Elimination von jeweils bis zu 50 %. (86–88)

Im Rahmen der standardisierten Nachsorge am Universitätsklinikum Magdeburg wurden in regelmäßigen Abständen (6 W., 3 M., 6 M., 9 M., 12 M.) Untersuchungen mit entsprechender Bildgebung durchgeführt. Eine Zuordnung der Patienten zu den einzelnen definierten Untersuchungszeitpunkten erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch die in nachstehender Tabelle abgebildeten Zeiträume.

Tabelle 3: Zuordnungsschema Untersuchungszeitpunkte

<b>Tage nach CT-HDRBT</b>	<b>Untersuchungszeitpunkt</b>
0–67 d	6 Wochen (6 W.)
68–135 d	3 Monate (3 M.)
136–225 d	6 Monate (6 M.)
226–315 d	9 Monate (9 M.)
316–405 d	12 Monate (12 M.)

## 2.4. Volumetrie

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit erforderte eine Bestimmung folgender Volumina

- **TLV** (Lebervolumen gesamt/“total liver volume”)
- **FLR** (Verbleibendes Leberrestvolumen/„future liver remnant“)  
[FLR (ml)= Volumen Segment II + Volumen Segment III]
- **TV** (Tumolvolumen) bzw. **TV/AV** (Tumolvolumen/Ausfallvolumen)

Die Volumetrie erfolgte auf Basis von axialen T1w 3D-Sequenzen (THRIVE: T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation; 1,5 T Philips) in der hepatobiliären Phase 20 min nach Applikation von GD-EOB-DTPA. Die Schichtdicke betrug 3 mm. Die Messungen wurden mit der Software OsiriX © (Version 9.2, 64-bit, Pixmeo SARL, Bern, Schweiz), unter der Verwendung von DICOM-Datensätzen und dem Betriebssystem Mac OS X (Version 10.9.5) durchgeführt (89).

Orientierend an anatomischen Landmarken, abweichender Signalintensität und entsprechender segmentaler Einteilung nach Couinaud (s. Punkt 1.1.1), erfolgte eine manuelle Kennzeichnung der relevanten Strukturen und Segmente als ROI („region of interest“). Zur Abgrenzung des linkslateralen Segmentes (Seg II/III) dienten unter anderem die Fissura umbilicalis, Lig. falciforme sowie die Projektion der V. hepatica sinistra. Zur genaueren Volumenbestimmung wurden Strukturen wie die Gallenblase (Vesica biliaris), großkalibrige Leberfissuren und hepatische Gefäße sowie die untere Hohlvene (Vena cava inferior) von der manuellen Kennzeichnung

als ROI ausgenommen. Bei der Bestimmung des TLV wurde Segment I (Lobus caudatus) immer in die Volumetrie mit eingeschlossen. Die Volumenausgabe erfolgte in Millilitern und wurde nach Markierung aller axialen Schichten automatisch in OsiriX berechnet. Insgesamt wurden 207 Scans volumetrisch ausgewertet.

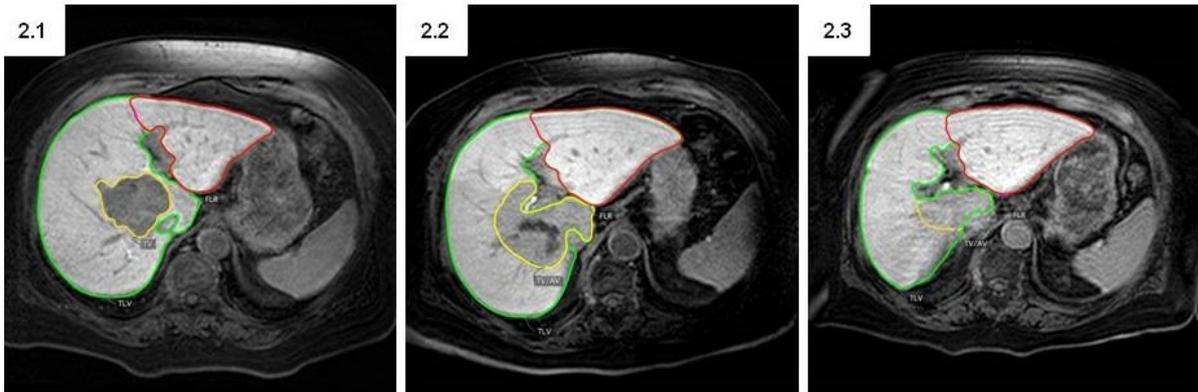


Abbildung 2: MRT hepatobiliäre Phase (THRIVE) präinterventionell [2.1] und postinterventionell nach 3 Monaten [2.2] sowie nach 9 Monaten [2.3] mit Kennzeichnung des gesamten Lebervolumens (TLV; grün), Tumorumfang bzw. Tumor- und Ausfallvolumens (TV bzw. TV/AV; gelb) und der linkslaterale Lebersegmente II/III (FLR; rot)

Basierend auf den ermittelten Volumina wurden folgende weitere Parameter berechnet:

- **TFL** (gesamt funktionelles Lebervolumen/„total functional liver“). Hierbei handelt es sich um das funktionelle Leberparenchym, das sich aus dem gesamten Lebervolumen abzüglich des Tumorumfangs (TV) ergibt [TFL (ml) = gesamtes Lebervolumen (ml) - Tumorumfang (ml)].

Die Bestimmung des TFL ist Voraussetzung für die Berechnung der FLR-ratio.

- **FLR-ratio** („future liver remnant ratio“). Hierbei handelt es sich um den prozentualen Anteil des FLR (Seg. II/III) am präinterventionell ermittelten TFL (gesamt funktionelles Lebervolumen) [FLR-ratio = FLR / praeTFL]. Über die Notwendigkeit der Verwendung des präinterventionellen TFL wird vertiefend in Punkt 4.1.3 diskutiert. Insgesamt handelt es sich bei der FLR-ratio um ein zentrales Kriterium für die Beurteilung der Resektionsfähigkeit von Patienten.

## 2.5. Statistische Auswertung

Bei der Auswertung der erhobenen Daten erfolgte eingangs eine Beurteilung der Verteilungsform anhand graphischer Überprüfung mit Histogrammen, Boxplots, Quantile-Quantile-Plots (Q-Q Plot) und dem statistischen Signifikanztest nach Shapiro-Wilk. Zusammenfassend konnte für die Daten und insbesondere für die relativen FLR-Änderungen keine Normalverteilung gezeigt werden. Entsprechend wurde der Median als Lageparameter mit Angabe der 25 % und 75 % Perzentile sowie eine Darstellung mittels Boxplots gewählt.

Zum Vergleich zweier verbundener Stichproben (u. a. prä- und postinterventionelle Volumenentwicklung von FLR, TVL, TFL, TV/AV) wurde aufgrund der nicht parametrischen Verteilung der Wilcoxon-Test (WSR) herangezogen. Für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben (u. a. Gegenüberstellung der Hypertrophieinduktion von Patienten mit und ohne Leberzirrhose) kam der Mann-Whitney-U-Test (WRS) zur Anwendung. Änderungen in den volumetrischen Messungen (TFL, TLV, TV, FLR) beziehen sich jeweils auf den Wert vor durchgeführter interstieller Brachytherapie.

Um den Zusammenhang zweier Variablen (v. a. zwischen der relativen FLR-Änderung und weiteren volumetrischen Parametern) zu messen, wurde aufgrund der oben beschriebenen Verteilung die bivariate Korrelation nach Spearman verwendet. Hierbei diente der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) als Maßzahl für die Effektstärke.

Über das eigentliche Ziel der Arbeit (primärer und sekundärer Endpunkt) hinaus wurde eine univariate Analyse zur Identifikation möglicher Prädiktoren für eine Hypertrophie nach CT-HDRBT durchgeführt. Auf eine multivariate Analyse wurde in Anbetracht der unzureichenden Stichprobengröße (vgl. Punkt 3.1) verzichtet. Zudem wurde aufgrund des explorativen Charakters keine Alphafehlerkorrektur vorgenommen.

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant bewertet. Alle statistischen Analysen, Berechnungen und grafischen Darstellungen erfolgten mittels SPSS® (Version 23.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patientengruppen**

Die im Anschluss an die interstitielle Brachytherapie geplante Nachsorge sah für jeden Patienten 5 MRT-Kontrolluntersuchungen vor. Damit ergeben sich bei einer Stichprobe von 61 Patienten einschließlich der präinterventionellen Diagnostik maximal 366 verwertbare Messungen (Scans). Allerdings nahmen nicht alle Patienten an allen planmäßig vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen teil. So wurden z. T. einzelne Termine ausgelassen und 24 Patienten (39,3 %) brachen die Nachsorgeuntersuchungen vorzeitig ab. Darüber hinaus konnte ein Teil der vorliegenden Scans nicht verwertet werden, da im Verlauf der Behandlung weitere Brachytherapien (n = 15; 24,6 %) oder andere lebergerichtete Therapien (n = 3; 4,9 %) durchgeführt worden waren. Auch unzureichendes Bildmaterial (n = 8; 13,1 %) führte dazu, dass vorliegende Messungen nicht berücksichtigt werden konnten. Der verwertbare Datensatz reduzierte sich so auf insgesamt 207 Scans, die sich in der Stichprobe wie folgt verteilen:

- 16 Patienten mit einer Messung post-iBT,
- 17 Patienten mit zwei Messungen post-iBT,
- 18 Patienten mit drei Messungen post-iBT,
- 8 Patienten mit vier Messungen post-iBT,
- 2 Patienten mit fünf Messungen post-iBT.

Über die einzelnen Untersuchungszeitpunkte hinweg ergab sich die in Tabelle 4 (s. Seite 29) aufgeführte Verteilung. In den Unterpunkten zu Kapitel 3.2 werden die Ergebnisse zu den einzelnen Patientengruppen/Untersuchungszeitpunkten jeweils einleitend auf deskriptiver Ebene dargestellt.

Tabelle 4: Patienten/Scans zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

Untersuchungszeitpunkt	n	
prae-iBT	61	100,00 %
post-iBT 6 W.	24	39,34 %
post-iBT 3 M.	47	77,05 %
post-iBT 6 M.	38	62,30 %
post-iBT 9 M.	26	42,62 %
post-iBT 12 M.	11	18,03 %

Aufgrund der nicht vollständigen Datenmatrix und um eine Alphafehler-Kumulierung durch verbundene Paarvergleiche zu vermeiden, wurde für die statistischen Auswertungen zum primären und sekundären Endpunkt ausschließlich ein Messpaar pro Patient berücksichtigt. Dieses setzte sich für jeden Patienten aus der präinterventionellen Messung und der Messung zum letzten wahrgenommenen Untersuchungszeitpunkt („post-iBT final“) zusammen. Um in speziellen Erklärungszusammenhängen nach dem Zeitpunkt der jeweils letzten Messung differenzieren zu können, erfolgte bei Bedarf eine entsprechend erweiterte Kennzeichnung bspw. als „post-iBT final 3M.“ für Patienten mit finaler Messung zum Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten. Insgesamt ergab sich die in Tabelle 5 dargestellte Verteilung.

Tabelle 5: Verteilung der Patienten/Scans über die finalen Untersuchungszeitpunkte

Untersuchungszeitpunkt	Zeit in Tagen MD (25/75 Perz)	n	
post-iBT final 3 M.	90 (74/104)	17	27,87 %
post-iBT final 6 M.	178 (149/193)	16	26,23 %
post-iBT final 9 M.	263 (237/289)	17	27,87 %
post-iBT final 12 M.	371 (355/401)	11	18,03 %
post-iBT final	196 (112/289)	61	100,00 %

## 3.2. Volumetrie

Mit Blick auf den primären und sekundären Endpunkt wurden im ersten Schritt die unter Punkt 2.4 definierten präinterventionellen Volumina bestimmt (Tabelle 6) und daraus die in Tabelle 7 abgebildeten Volumenparameter berechnet.

Tabelle 6: Präinterventionelle gemessene Volumina (prae-iBT)

TLV	1591,25 ml	(1421,05/1908,93)
FLR	317,91 ml	(233,42/397,49)
TV	48,64 ml	(22,17/124,58)

Tabelle 7: Präinterventionelle berechnete Volumenparameter (prae-iBT)

TFL	1539,66 ml	(1362,79/1862,94)
FLR-ratio	20,12 %	(15,93/24,73)
Tumorlast	3,18 %	(1,49/7,89)

### 3.2.1. Verbleibendes Leberrestvolumen/„future liver remnant“ (FLR)

In der untersuchten Stichprobe lag das mediane Volumen der Segmente II/III vor Durchführung der CT-HDRBT (prae-iBT) bei 317,91 ml (233,42/397,49). Diesem Wert wurden die in Tabelle 8 angeführten Messwerte der Nachsorgeuntersuchung gegenübergestellt. Dabei zeigte sich bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt nach 6 Wochen (post-iBT 6W.) eine Steigerung des medianen Volumens der Segmente II/III auf 353,59 ml (n = 24). Im weiteren Verlauf konnte eine sukzessive Zunahme des medianen FLR bis auf 382,04 ml (n = 11) nach 12 Monaten (post-iBT 12M.) beobachtet werden. Eine entsprechende Darstellung der unverbundenen FLR-Volumina findet sich in Abbildung 3. Darüber hinaus erfolgte die Berechnung der relativen FLR-Änderung [rel. FLR  $\Delta$  = (postFLR – praeFLR) / praeFLR x 100] und deren unverbundene Darstellung in Tabelle 8 und Abbildung 4. Hierbei zeigte sich bereits innerhalb der ersten beiden postinterventionellen Untersuchungszeitpunkte ein Anstieg der medianen FLR-Änderung von 7,35 % (post-

iBT 6W.) und 17,65 % (post-iBT 3M.). Auffällig ist die zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten (post-iBT 12M) erfasste mediane relative FLR-Änderung von 30,51 %.

Tabelle 8: FLR, absolute FLR-Änderung und relative FLR-Änderung zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

<b>Zeit</b>	<b>n</b>	<b>FLR (ml)</b> MD (25/75 Perz.)	<b>abs. FLR Δ (ml)</b> MD (25/75 Perz.)	<b>rel. FLR Δ (%)</b> MD (25/75 Perz.)
prae	61	317,91 (223,42/397,49)	-	-
+ 6 W.	24	353,59 (267,63/444,65)	25,13 (-4,47/50,83)	7,35 (-1,9/14,4)
+ 3 M.	47	365,39 (286,82/467,87)	54,72 (10,24/104,37)	17,65 (2,5/25,8)
+ 6 M.	38	354,58 (272,17/485,97)	53,02 (16,75/112,15)	19,94 (8,9/39,1)
+ 9 M.	26	381,91 (307,42/500,61)	56,82 (-10,27/129,10)	19,53 (-2,5/36,1)
+ 12 M.	11	382,04 (318,12/538,67)	104,16 (26,13/172,08)	30,51 (8,3/46,9)

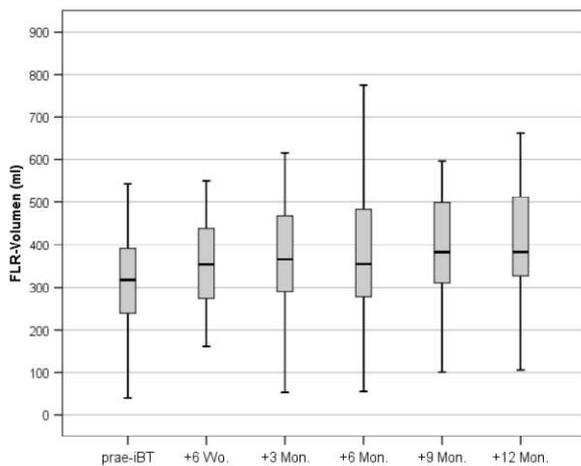


Abbildung 3: Unverbundene Darstellung des FLR (ml) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (prae-iBT n = 61; +6W. n = 24; +3M. n = 47; +6M. n = 38; +9M. n = 26; +12M. n = 11)

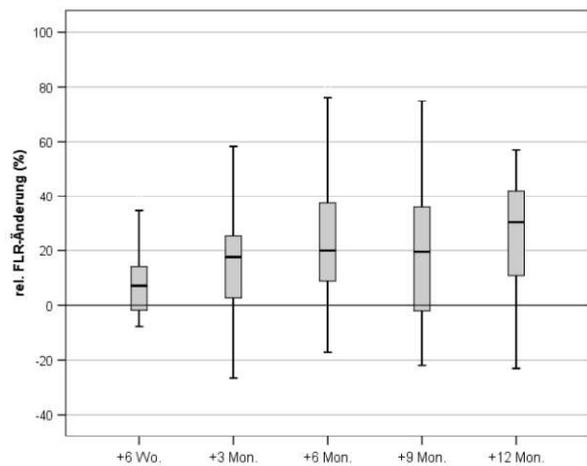


Abbildung 4: Unverbundene Darstellung der rel. FLR-Änderung (%) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (+6W. n = 24; +3M. n = 47; +6M. n = 38; +9M. n = 26; +12M. n = 11)

Zur statistischen Auswertung der im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt relevanten Volumenänderungen der Segment II/III nach CT-HDRBT wurde eine verbundene Testung zwischen den präinterventionellen (prae-iBT) und den finalen postinterventionellen (post-iBT final) FLR-Messungen durchgeführt. Dabei zeigte sich unter Verwendung des Wilcoxon-Tests eine signifikante Zunahme des FLR auf mediane 375,11 ml (post-iBT final) bei einer medianen

relativen Änderung von 24,77 % ( $p = 0,001$ ;  $n = 61$ ; Tabelle 9, Abbildung 5/Abbildung 6). Die graphische Darstellung der finalen relativen FLR-Änderung (post-iBT final) ist Abbildung 6 zu entnehmen.

Tabelle 9: Verbundene Testung (WSR) der prä- und finalen postinterventionellen FLR Messungen inkl. der absoluten und relativen FLR-Änderungen ( $n = 61$ )

	<b>prae-iBT</b>	<b>post-iBT final</b>	<b>p-Wert</b>
<b>FLR (ml)</b> MD (25/75 Perz.)	317,91 (233,42/397,49)	375,11 (289,14/487,47)	0,001
<b>rel. FLR <math>\Delta</math> (%)</b> MD (25/75 Perz.)		24,77 (2,82/37,21)	
<b>abs. FLR <math>\Delta</math> (ml)</b> MD (25/75 Perz.)		57,38 (10,99/116,08)	

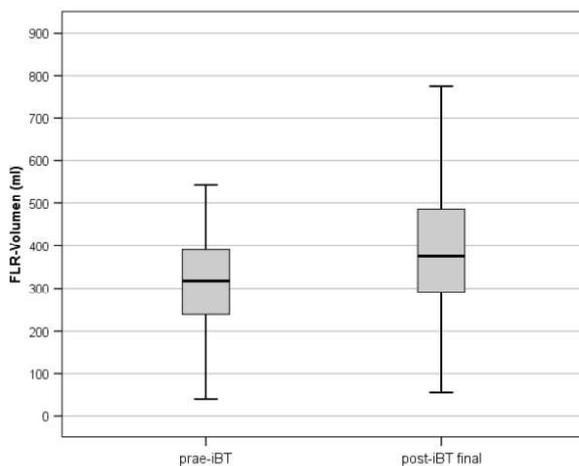


Abbildung 5: Verbundene Darstellung des FLR (ml) zu den Zeitpunkten prae-iBT und post-iBT final ( $p = 0,001$ ;  $n = 61$ )

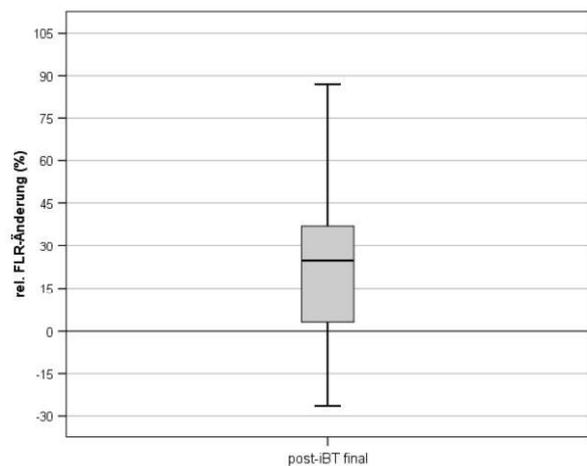


Abbildung 6: Darstellung der relativen FLR-Änderung (%) aller finalen postinterventionellen Messungen (post-iBT final;  $n = 61$ )

Über die zusammenfassende Betrachtung aller finalen Messzeitpunkte hinaus erfolgte eine differenzierte Darstellung des FLR bzw. der FLR-Änderung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der jeweils letzten durch die einzelnen Patienten wahrgenommenen Nachsorgeuntersuchung (post-iBT final 3/6/9/12M.). Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests zeigte sich zu allen finalen Messzeitpunkten ein im Vergleich zum präinterventionellen Ausgangswert (prae-iBT) signifikant größeres Volumen der Segmente II/III. Eine detaillierte Darstellung ist Tabelle 10 und Abbildungen 7.1–7.4 zu entnehmen.

Tabelle 10: FLR , absolute FLR-Änderung, relative FLR-Änderung zu den unterschiedlichen finalen Untersuchungszeitpunkten nach Testung mit WSR

Zeit	n	FLR (ml) MD (25/75 Perz.)	rel. FLR Δ (%) MD (25/75 Perz.)	p-Wert
post-iBT final 3M.	17	378,15 (286,0/461,33)	14,55 (0,09/25,17)	0,015
post-iBT final 6M.	16	360,42 (263,06/511,41)	27,42 (16,73/50,62)	0,001
post-iBT final 9M.	17	374,89 (294,36/483,62)	31,06 (-2,97/45,77)	0,009
post-iBT final 12M.	11	382,04 (318,12/538,67)	30,51 (8,29/46,94)	0,026

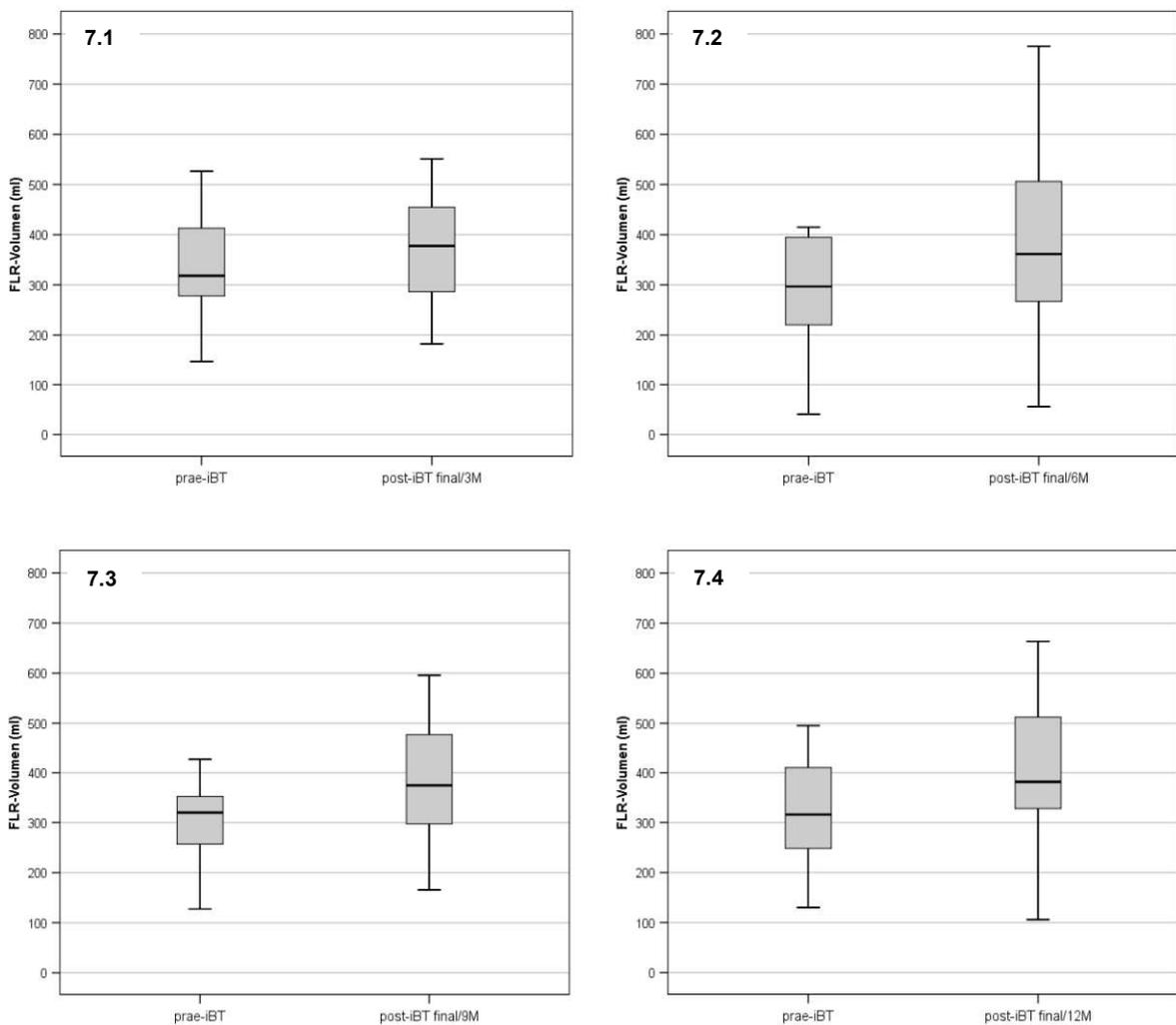


Abbildung 7: Verbundene Darstellung des FLR zu den Zeitpunkten präinterventionell (prae-iBT final) und postinterventionell nach [7.1] 3 Monaten (post-iBT final 3 M., n = 17, p = 0,015); [7.2] 6 Monaten (post-iBT final 6 M., n = 16, p = 0,001); [7.3] 9 Monaten (post-iBT final 9 M., n = 17, p = 0,009); [7.4] 12 Monaten (post-iBT final 12 M., n = 11, p = 0,026)

Bei den in Tabelle 10 dargestellten Volumenänderungen handelt es sich um eine verbundene Darstellung, die sich aus der getrennten Betrachtung von vier Teilgruppen innerhalb der Stichprobe mit unterschiedlichen finalen Messzeitpunkten ergab (post-iBT final 3/6/9/12M.). Entsprechend war es methodisch nicht zulässig aus dem direkten Vergleich der zu den einzelnen postinterventionellen Untersuchungszeitpunkten vorgenommenen Messungen, eine Aussage über die Volumenänderungen im zeitlichen Verlauf abzuleiten.

Aufgrund dessen wurde eine unverbundene Testung unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Dabei zeigten die Messungen nach 6 Monaten (post-iBT final 6M.) eine im Vergleich zur 3-Monats-Messung (post-iBT final 3M.) signifikant größere relative FLR-Änderung (s. Abbildung 8, Seite 35). Zwischen den Messungen der Monate 6 (post-iBT final 6M.) und 9 (post-iBT final 9M.) sowie der Monate 9 (post-iBT final 9M.) und 12 (post-iBT final 12M.) konnten keine signifikanten Unterschiede der relativen FLR-Änderungen ermittelt werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Relative FLR-Änderungen zu den patientenbezogenen finalen Untersuchungszeitpunkten, u.a. nach unverbundener Testung mit WRS

<b>Zeit I</b>	<b>n</b>	<b>rel. FLR <math>\Delta</math> (%)</b> MD (25/75 Perz.)	<b>Zeit II</b>	<b>n</b>	<b>rel. FLR <math>\Delta</math> (%)</b> MD (25/75 Perz.)	<b>p-Wert</b>
post-iBT final 3M.	17	14,55 (0,09/25,17)	post-iBT final 6M.	16	27,42 (16,73/50,62)	0,034
post-iBT final 6M.	16	27,42 (16,73/50,62)	post-iBT final 9M.	17	31,06 (-2,97/45,77)	0,736
post-iBT final 9M.	17	31,06 (-2,97/45,77)	post-iBT final 12M.	11	30,51 (8,29/46,94)	0,963

Darüber hinaus konnte unter Verwendung der Spearman-Rangkorrelation ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem initialen FLR-Volumen (prae-iBT) und der relativen FLR-Änderung zum finalen Untersuchungszeitpunkt (post-iBT final) gezeigt werden ( $r_s = -0,264$ ;  $p = 0,04$ ;  $n = 61$ ).

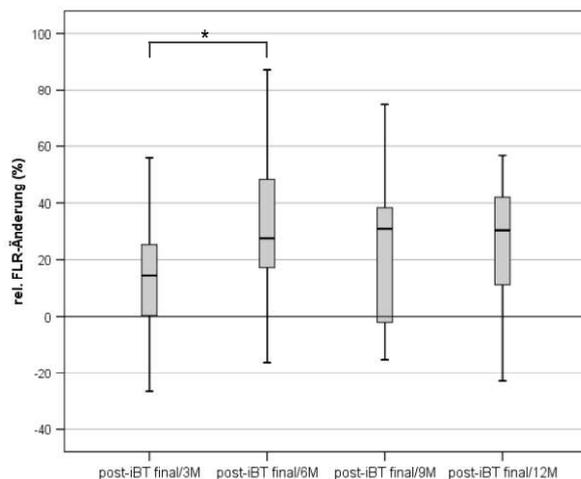


Abbildung 8: Unverbundene Darstellung der relativen FLR-Änderungen (%) zu den finalen Untersuchungszeitpunkten nach 3 Monaten (post-iBT final/3M.; n = 17) und 6 Monaten (post-iBT final/6M.; n = 16) (WRS, p = 0,034\*), sowie nach 9 Monaten (post-iBT final 9M.; n = 17) und 12 Monaten (post-iBT final 12M.; n = 11) (Vgl. Tabelle 11)

### 3.2.2. Tumor- und gesamtes Ausfallvolumen (TV/AV)

Mit Blick auf den sekundären Endpunkt der vorliegenden Arbeit interessierte insbesondere die Entwicklung des Tumolvolumens und des strahleninduzierten Ausfallvolumens (TV/AV) sowie die jeweiligen Zusammenhänge zwischen der präinterventionellen Tumorlast und dem Anteil des strahlenbedingten Ausfallvolumens mit der Volumenänderung in Segment II/III. In der vorliegenden Stichprobe lag das mediane präinterventionelle Tumolvolumen (prae-iBT) bei 48,64 ml (22,17/124,58). In den ersten beiden postinterventionellen Nachsorgeuntersuchungen zeigte sich jeweils ein Anstieg des medianen TV/AV bis auf 187,80 ml nach 3 Monaten (post-iBT 3M.). In den darauf folgenden Messungen reduzierten sich die medianen Tumor/Ausfallvolumina kontinuierlich bis auf 61,70 ml nach 12 Monaten (post-iBT 12M.). (s. Tabelle 12, Abbildung 9)

Tabelle 12: TV/AV zu allen postinterventionellen Untersuchungszeitpunkten

Zeit	n	TV/AV (ml) MD (25/75 Perz.)
post-iBT 6W	24	118,74 (56,57/214,56)
post-iBT 3M	47	187,80 (89,76/275,45)
post-iBT 6M	38	108,00 (66,28/163,71)
post-iBT 9M	26	66,89 (37,08/100,37)
post-iBT 12M	11	61,70 (38,00/80,51)

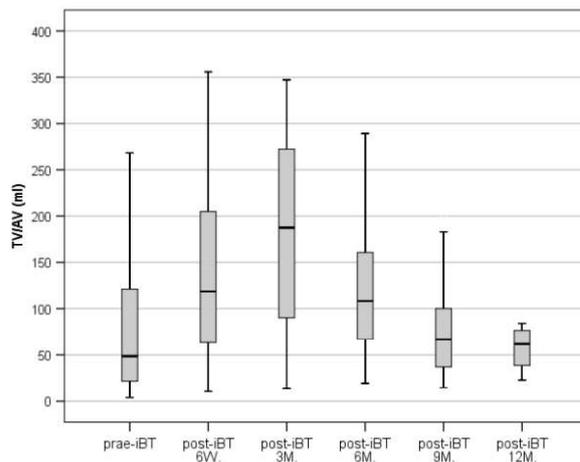


Abbildung 9: Unverbundene Darstellung des TV bzw. TV/AV (ml) zu den Untersuchungszeitpunkten  
 - präinterventionell (prae-iBT; n = 61),  
 - 6 Wochen (post-iBT 6W.; n = 24),  
 - 3 Monaten (post-iBT 3M.; n = 47),  
 - 6 Monaten (post-iBT 6M.; n = 38),  
 - 9 Monaten (post-iBT 9M.; n = 26),  
 - 12 Monaten (post-iBT 12M; n = 11).

Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests zeigte das finale postinterventionelle TV/AV (post-iBT final) mit median 95,26 ml (51,58/206,50) ein im Vergleich zum präinterventionellen TV (prae-iBT; MD 48,64 ml (22,17/124,58) signifikant höheres Volumen ( $p < 0,0001$ ;  $n = 61$ ). Im weiteren Verlauf erfolgte eine differenziertere Betrachtung des TV/AV zu den unterschiedlichen finalen Messzeitpunkten (post-iBT final 3/6/9/12M.). Eine Darstellung der Volumina sowie deren verbundene Testung gegen den präinterventionellen Ausgangswert ist Tabelle 13 zu entnehmen. Insgesamt entsprachen die Ergebnisse dem auf deskriptiver Ebene gewonnen Eindruck eines anfänglichen Anstiegs des TV/AV mit einer im zeitlichen Verlauf rückläufigen Tendenz.

Tabelle 13: TV/AV (ml) zu den unterschiedlichen finalen Untersuchungszeitpunkten nach Testung mit WSR

Zeit	n	TV/AV (ml) MD (25/75 Perz.)	p-Wert
post-iBT final 3M.	17	213,20 (89,39/295,0)	0,004
post-iBT final 6M.	16	155,24 (104,31/216,32)	0,034
post-iBT final 9M.	17	62,43 (33,39/110,09)	0,193
post-iBT final 12M.	11	61,72 (38,0/80,51)	0,050
post-iBT final	61	95,26 (51,58/206,50)	< 0,0001

Mittels Rangkorrelation nach Spearman konnte weder zwischen der initialen Tumorlast [Tumorlast (%) =  $TV (ml) / TLV (ml)$ ; MD 3,18 % (1,49 / 7,89)], noch dem Anteil des Tumolvolumens/strahlenbedingten Ausfallvolumens (TV/AV) am gesamten Lebertumoren ein

Zusammenhang mit der relativen FLR-Änderung (post-iBT final) festgestellt werden. Bei isolierter Betrachtung des strahlenbedingten Ausfallvolumens zeigte sich hingegen eine positive Korrelation mit der relativen FLR-Änderung zum ersten finalen Messzeitpunkt ( $r_s = 0,544$ ;  $p = 0,024$ ;  $n = 17$ ). Darüber hinaus zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der initialen Tumormass und dem prozentualen Anteil der Segmente II/III am TLV ( $p = 0,195$ ;  $n = 61$ ). An dieser Stelle ist anzumerken, dass bei 32 Patienten (52,4 %) im postinterventionellen Verlauf neue radiologisch nachweisbare Tumorerkrankungen auftraten. Bei 14 Patienten (22,95 %) manifestierten sich die Läsionen in den Segmenten II/III.

### 3.2.3. Gesamt funktionelles Lebertvolumen (TFL)

Wie unter Punkt 2.4 beschrieben, ergibt sich das gesamt funktionelle Lebertvolumen (TFL) aus dem gesamten Lebertvolumen (TLV) abzüglich des Tumortvolumens (TV). Auf deskriptiver Ebene zeigte sich ein medianes präinterventionelles TFL (prae-iBT) von 1539,66 ml (1362,79/1862,94). Unter Verwendung der Rangkorrelation nach Spearman konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Größe des initialen TFL und der endgültigen relativen FLR-Änderung (post-iBT final) festgestellt werden. Über die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methodik hinaus, erfolgte mit Blick auf die studienübergreifende Einordnung der Ergebnisse, eine Berechnung des postinterventionellen TFL. Hierbei zeigten die finalen postinterventionellen Messungen (post-iBT final) mit medianen 1429,58 ml (1167,21/1634,58) ein im Vergleich zu den präinterventionellen Ausgangswerten signifikant niedrigeres TFL (WSR  $p < ,0001$ ;  $n = 61$ ). Die entsprechende Testung ist in Abbildung 10 dargestellt.

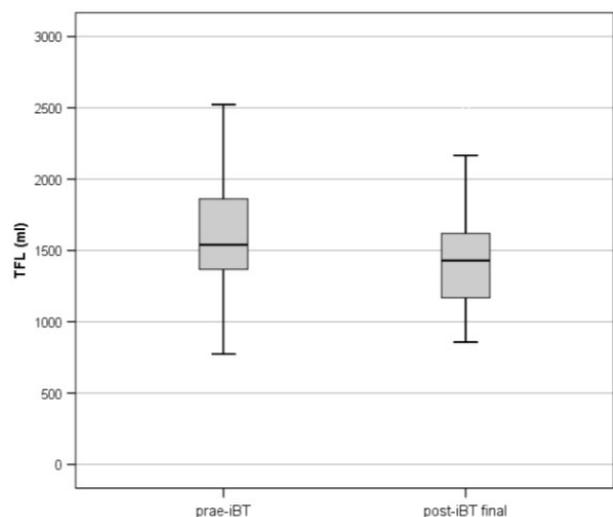


Abbildung 10: Verbundene Darstellung des TFL zu den Zeitpunkten: präinterventionell (prae) und postinterventionell (post final) ( $p < 0,0001$ ;  $n = 61$ )

### 3.2.4. „Future liver remnant - ratio“ (FLR-ratio)

Die im Zusammenhang mit einer möglichen Resektion wichtige FLR-ratio beschreibt den prozentualen Anteil der Segmente II/III am totalen funktionalen Lebert Volumen und wurden präinterventionell mit 20,12 % (15,93/24,73) bestimmt. Die zusammenfassende, unverbundene Darstellung der FLR-ratio ist Tabelle 14 und Abbildung 11 zu entnehmen.

Tabelle 14: FLR-ratio zu den einzelnen postinterventionellen Untersuchungszeitpunkten.

Zeit	n	FLR ratio (%) MD (25/75 Perzentile)
post-iBT 6W.	24	22,63 (16,42/27,50)
post-iBT 3M.	47	23,25 (16,87/30,35)
post-iBT 6M.	38	23,38 (15,12/32,93)
post-iBT 9M.	26	24,48 (16,07/33,27)
post-iBT 12M.	11	23,15 (15,53/26,70)

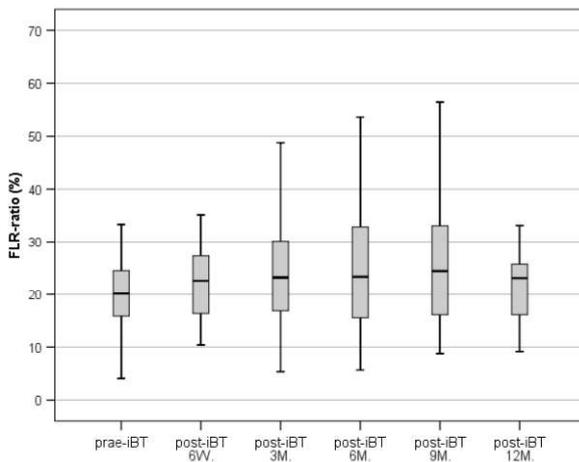


Abbildung 11: Unverbundene Darstellung der FLR-ratio (%) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten entsprechend Tabelle 14

- präinterventionell (prae-iBT; n = 61)
- 6 Wochen (post-iBT 6W.; n = 24)
- 3 Monaten (post-iBT 3M.; n = 47)
- 6 Monaten (post-iBT 6M.; n = 38)
- 9 Monaten (post-iBT 9M.; n = 26)
- 12 Monaten (post-iBT 12M.; n = 11)

Die statistische Auswertung zeigt unter Anwendung des Wilcoxon-Tests eine signifikante Zunahme der FLR-ratio zwischen den präinterventionellen (prae-iBT; 20,12 %) und final postinterventionellen Messungen (post-iBT final; 23,92 %) ( $p = 0,001$ ;  $n = 61$ ; siehe Abbildung 12). Insgesamt kann eine mediane relative Änderung der FLR-ratio von 24,74 % (2,82/37,29) verzeichnet werden. Auch bei differenzierter Betrachtung der unterschiedlichen finalen Untersu-

chungszeitpunkte (post-iBT final 3/6/9/12M.) zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied der FLR-ratio zu den präinterventionellen Ausgangswerten (prae-iBT). (s. Tabelle 15)

Tabelle 15: FLR-ratio (%) zu den finalen Untersuchungszeitpunkten, u.a. nach Testung mit WSR

Zeit	n	FLR-ratio (%) MD (25/75 Perz.)	p-Wert
post-iBT final 3M.	17	24,14 (20,17/30,13)	0,015
post-iBT final 6M.	16	23,60 (17,17/32,22)	0,001
post-iBT final 9M.	17	25,91 (17,53/34,47)	0,009
post-iBT final 12M.	11	23,15 (15,53/26,70)	0,041
post-iBT final	61	23,92 (17,88/31,57)	0,001

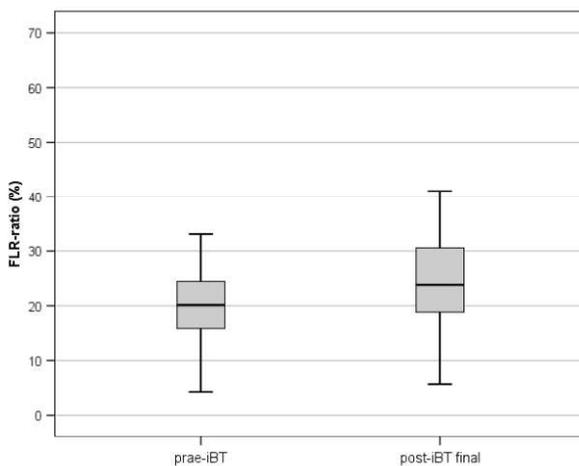


Abbildung 12: Verbundene Darstellung der FLR-ratio (%) zu den Zeitpunkten: präinterventionell (prae-iBT) und postinterventionell (post-iBT final) ( $p = 0,001$ ;  $n = 61$ )

Entsprechend der in Kapitel 3.2.1 diskutierten Vorgehensweise wurde eine unverbundene Testung mittels Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede der FLR-ratio zwischen den aufeinanderfolgenden finalen Messzeitpunkten nachgewiesen werden (post-iBT final 3/6M., post-iBT final 6/9M. post-iBT final 9/12M.). Darüber hinaus ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der initialen FLR-ratio (prae-iBT) und der relativen FLR-Änderung (post-iBT final) feststellen ( $r_s = -0,243$ ;  $p = 0,059$ ).

### 3.3. Prädiktorenanalyse

Über die Auswertung zum primären und sekundären Endpunkt hinaus erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine Analyse des vorliegenden Datenmaterials zur Identifikation möglicher Prädiktoren für die relative FLR-Änderung nach interstitieller Brachytherapie. Hierfür wurden die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Variablen als potenzielle Prädiktoren für das Kriterium „rel. FLR-Änderung“ getestet. Im Ergebnis konnte nur für die Variablen „Alter“ und „Leberzirrhose“ ein signifikanter Effekt bzgl. des definierten Kriteriums aufgezeigt werden.

Tabelle 16: Deskriptive Darstellung und Ergebnisse der univariaten Analyse potentieller Prädiktoren verbunden mit der relativen FLR-Änderung nach CT-HDRBT. Die Schätzung/Effekt versteht sich als prozentuale Abweichung pro definierter Skaleneinheit. So nimmt bspw. mit jedem Lebensjahr die relative FLR-Änderung um 0,71 % ab (\* p < 0,05)

Variable	Anzahl/Verteilung	Schätzung/Effekt	p-Wert
Alter	MW = 67 (SD 11,8)	-0,71	0,024*
Geschlecht		-6,96	0,385
weiblich	n = 20 (32,79 %)		
männlich	n = 41 (67,21 %)		
Lebermalignom		8,76	0,245
primär	n = 26 (42,62 %)		
sekundär	n = 35 (57,38 %)		
Leberzirrhose	n = 20 (32,79 %)	18,10	0,022*
Pfortaderthrombose	n = 5 (8,20 %)	-18,04	0,188
Einschluss Segment 4	n = 19 (31,15 %)	-0,42	0,959
Anzahl Läsionen	MW = 1,8 (SD 1,39)	2,21	0,424
Chemotherapie			
prä-iBT gesamt	n = 32 (52,46 %)	-10,50	0,163
prä-iBT platinhaltig	n = 14 (23,0 %)	-10,53	0,251
post-iBT gesamt	n = 15 (24,6 %)	-18,55	0,173
post-iBT platinhaltig	n = 8 (53,3 %)	-40,22	0,087
V5 (rel. V5 am TLV)	MD = 43,82 (35,61/57,79)	0,418	-0,183
BMI	MD = 27,03 (24,28/31,70)	-0,96	0,194

### 3.3.1. Leberzirrhose als potentieller Prädiktor

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden auch Patienten mit vorliegendem hepatozellulärem Karzinom (HCC; n = 17) in die Stichprobe aufgenommen. Mit Blick auf die weitere Analyse und Bewertung ist die häufig zirrhotische Ätiologie des HCC zu berücksichtigen. So lag in der untersuchten Stichprobe bei 82,35 % der Patienten mit HCC eine dokumentierte Leberzirrhose vor. In der Gesamtstichprobe betrug der Anteil der Patienten mit Leberzirrhose 32,79 % (n = 20).

Über alle Messungen der relativen FLR-Änderung hinweg, konnte für den Prädiktor „Leberzirrhose“ ein in der univariaten Analyse signifikanter Effekt ermittelt werden. Demnach zeigten Patienten ohne Leberzirrhose eine im Vergleich zu zirrhotischen Patienten 18,10 % höhere relative FLR-Änderung. Einen vergleichbaren Effekt zeigte die Auswertung der rel. FLR-Änderung zu den finalen Messungen (post-iBT final) mittels Mann-Whitney-U-Test. Hierbei zeigten Patienten ohne Leberzirrhose eine höhere relative FLR-Änderung (MD 25,84 % (7,75/45,60)) als Patienten mit vorhandener Zirrhose (MD 16,04 % (-7,04/27,42)) (p = 0,047; U = 281,0; Abbildung 13). Die Effektstärke nach Cohen entspricht einem mittleren Effekt.

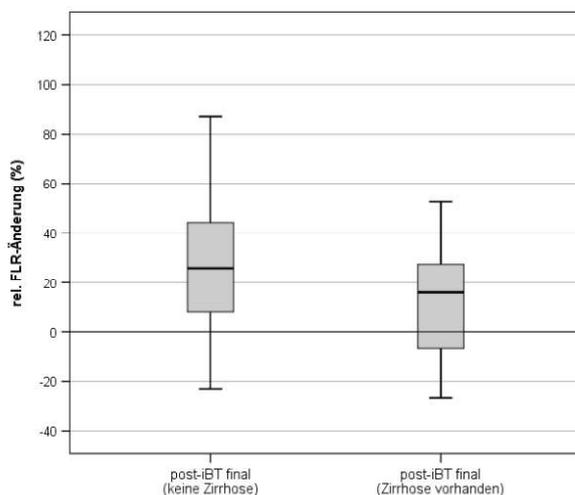


Abbildung 13: Darstellung der relativen FLR-Änderung (%) aller finalen Messzeitpunkte (post-iBT final) unter getrennter Betrachtung von Patienten ohne (n = 41) und mit (n = 20) Leberzirrhose (p = 0,047)

Mit Blick auf hypothetische Resektionsentscheidungen und eine Evaluierung entsprechender Mindestvolumina erfolgte eine separierte Betrachtung der FLR-ratio. Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich hierbei kein Unterschied der finalen FLR-ratio zwischen Patienten ohne Leberzirrhose (24,14 % (18,39/31,57) n = 41) und solchen mit Leberzirrhose

(23,26 % (16,72/32,37) n = 21). In diesem Zusammenhang darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass Patienten mit Leberzirrhose ein in den präinterventionellen Messungen signifikant größeres TLV (MD 1842,44 ml vs. 1531,75 ml; p = 0,001), ein größeres FLR (MD 383,36 ml vs. 315,35 ml; p = 0,017) sowie ein größeres TV (MD 125,60 ml vs. 29,25 ml; p < 0,001) aufwiesen.

### **3.3.2. Weitere potentielle Prädiktoren**

Über die Variablen „Alter“ und „Leberzirrhose“ hinaus, zeigte die statistische Auswertung keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen den in Tabelle 16 dargestellten potentiellen Prädiktoren und der relativen FLR-Änderung. Mit Blick auf die weitere Diskussion liefert dieses Ergebnis durchaus interessante Ansatzpunkte. So wurde bei 32 Patienten (52,46 %) eine Chemotherapie im Vorfeld der CT-HDRBT durchgeführt. Vierzehn dieser Patienten (23,0 %) erhielten ein platinhaltiges Therapieregime. Im postinterventionellen Verlauf durchliefen 15 Patienten (24,6 %) eine Chemotherapie, von denen 8 Patienten (53,3 %) mit platinhaltigen Therapeutika behandelt wurden. Die verbleibenden 46 Patienten (75,4 %) erhielten innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine weitere tumorgerichtete Therapie. Im Rahmen der univariaten Analyse zeigte sich weder für die prä-, noch für die postinterventionell durchgeführte Chemotherapie eine signifikante Auswirkung auf die rel. FLR-Änderung. Auch die Variablen primäres/sekundäres Lebermalignom, Pfortaderthrombose sowie Einschluss des vierten Lebersegmentes in die Bestrahlungsplanung zeigten keinen signifikanten Effekt auf die relative FLR-Änderung. Allerdings muss die Diskussion bzw. Bewertung dieser Ergebnisse auch vor dem Hintergrund des Stichprobenumfangs und der lückenhaften Datenerfassung erfolgen (vgl. Punkt 4.2.1).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methoden/Studiendesign**

#### **4.1.1. Stichprobe**

Um die Ergebnisse der Arbeit im Kontext des aktuellen Wissensstandes zu interpretieren, ist einleitend eine kritische Betrachtung und Bewertung der Stichprobe erforderlich. Durch die Anwendung der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten im Ergebnis 61 der ursprünglich vorliegenden 1558 patientenbezogenen Datensätze in die Analyse eingeschlossen werden. Demnach ergibt sich eine Stichprobengröße, deren Umfang vergleichbaren Studien entspricht (67, 90, 91).

Die starke Reduzierung der Stichprobe ist insbesondere auf zwei Kriterien zurückzuführen. Zum einen handelt es sich dabei um die als Ausschlusskriterium definierte Volumendose von 5 Gray < 30 % des gesamten Lebervolumens. Ausgehend von der Annahme, dass eine interventionsbedingte Atrophie eine Volumenänderung der Gegenseite verursacht (39, 92), sollte ein ausreichend großer Leberanteil von  $\geq 30\%$  einer strahlenbiologisch wirksamen Dosis ausgesetzt sein. Der Cut-Off-Wert von 5 Gray wurde bereits von Ricke et al. in einer der ersten Studien zur CT-gesteuerte interstitiellen Brachytherapie verwendet (77). Insgesamt führte das Kriterium „V5 < 30 %“ zum Ausschluss von 719 Patienten. Allerdings zeigte die im Verlauf der statistischen Auswertung vorgenommene Prädiktorenanalyse keinen Zusammenhang zwischen der Größe von V5 und der relativen FLR-Änderung.

Zum anderen führte das Ausschlusskriterium „Mehrfach-iBT“ zu einer starken Reduzierung der Stichprobengröße. Eine mehrfache und auch in kurzen Abständen durchgeführte Brachytherapie ist bei Nichtansprechen oder multiplen Läsionen ohne Probleme möglich und wird im klinischen Alltag häufig durchgeführt. Bei Aufnahme von Patienten mit wiederholt durchgeführten Brachytherapien hätte in der vorliegenden Studie jedoch nicht ausgeschlossen werden können, dass es zu einer Kumulierung der Volumeneffekte mit entsprechendem Einfluss auf die FLR-Änderung kommt. Darüber hinaus würde dies die Vergleichbarkeit mit anderen vorliegenden Studien erschweren. Letztlich wurden 511 Patienten aufgrund einer mehrfachen Brachytherapie nicht in die Stichprobe mit eingeschlossen.

Mit Blick auf die Interpretation der Ergebnisse muss neben der Stichprobengröße auch die Heterogenität der Patientengruppe berücksichtigt werden. Zu nennen sind hier insbesondere Unterschiede hinsichtlich der Leberfunktion, Tumorentität mit jeweils entsprechender Therapieplanung, Altersstruktur und vorliegender Komorbidität.

Im Rahmen der Analyse hypertrophieinduzierender Maßnahmen wird häufig auf Patienten ohne chronische Lebererkrankungen zurückgegriffen, da diese in Abhängigkeit vom jeweiligen Schweregrad zu einer relevanten Beeinträchtigung der Leberfunktion führen können (35, 40, 93). Vergleichbaren Studien (33, 68) sowie dem klinischen Verwendungszusammenhang der CT-HDRBT entsprechend, wurde in der vorliegenden Arbeit neben Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten auch Patienten mit Leberzirrhose in die Analyse eingeschlossen. Die teils gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Funktionalität des Leberparenchyms stellen Herausforderungen an die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Auf der anderen Seite ermöglicht die Betrachtung der in diesem Punkt heterogenen Stichprobe einen ersten orientierenden Überblick über die Möglichkeiten der Hypertrophieinduktion durch CT- gesteuerte interstitielle Brachytherapie in einem dem Klinikalltag entsprechenden Patientenkollektiv. Eine nach Leberzirrhose getrennte Analyse erfolgt in den jeweiligen Kapiteln der Ergebnisdiskussion.

Darüber hinaus erhielten einige Patienten der untersuchten Stichprobe, abhängig von der Tumorcharakteristik/-entität und formulierten Behandlungsziel, eine systemische Chemotherapie als integralen Bestandteil des Therapieplans. Im Zusammenhang mit der Anwendung hypertrophieinduzierender Maßnahmen werden die Auswirkungen von Chemotherapien kontrovers diskutiert und sind damit ein bedeutsamer Aspekt bei der Beurteilung der Stichprobe hinsichtlich ihrer Homogenität. Eine dahingehend vertiefende Diskussion erfolgt unter Punkt 4.2.1.3.

An dieser Stelle muss explizit darauf hingewiesen werden, dass die CT-HDRBT typischerweise im Rahmen eines multimodalen palliativen Therapiekonzeptes durchgeführt wird. Hierbei präsentiert sich eine komplexe Gesamtsituation, in der eine Resektion aufgrund des Tumorprogresses, Tumorlokalisation oder der Gesamtkonstitution des Patienten nicht mehr möglich ist. Diese Ausgangssituation mit einer tendenziell schlechten Prognose gilt es bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen – insbesondere im Vergleich zur PVE, die als potentiell kuratives Verfahren immer mit dem Ziel einer sekundären Resektion durchgeführt wird. Dem „CT-

HDRBT-typischen“ Therapiesetting entspricht auch das hohe mittlere Patientenalter von 67 Jahren (SD 11,8), welches deutlich über dem Durchschnittsalter vergleichbarer Arbeiten (54–59 Jahre) liegt (33, 35, 40, 53, 60). Mit Blick auf den primären Endpunkt der Arbeit ist dieser Aspekt von erheblicher Bedeutung, da das Lebervolumen und die Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms im Alter abnehmen (94, 95). Eine ergänzende Darstellung erfolgt im Rahmen der Ergebnisdiskussion unter Punkt 4.2.1.2.

#### **4.1.2. Nachsorgeuntersuchungen**

Die meisten PVE-bezogenen Studien beurteilen die FLR-Volumenänderung lediglich in einer postinterventionellen Kontrolluntersuchung nach 3–8 Wochen (16, 33, 40, 96, 97). Dahingegen erstreckte sich in vorliegender Arbeit der Beobachtungszeitraum über 12 Monate mit insgesamt fünf Nachsorgeuntersuchungen. Im Rahmen der deskriptiven Auswertung ermöglichte dies eine erste Beurteilung der Änderung über die Zeit. Andererseits erschwerten die unterschiedlichen Messzeitpunkte einen studienübergreifenden Vergleich der Ergebnisse. Für die statistische Analyse wurde aufgrund des Sachverhaltes, dass nicht alle Patienten der Stichprobe zu jedem Messzeitpunkt untersucht wurden und um eine mögliche Alphafehler-Kumulierung zu verhindern (vgl. Punkt 3.1), auf die jeweils finalen Messungen und damit auf nur ein Messwertpaar pro Patient zurückgegriffen. Somit konnten im Rahmen der umfassenden prä- und postinterventionellen (post-iBT final) Betrachtung alle Patienten in der Analyse berücksichtigt werden. Die Verteilung der Patienten auf unterschiedliche finale Messzeitpunkte (vgl. Tabelle 5) führt dazu, dass sich die Ergebnisse der kumulativen Auswertung aller finalen Messzeitpunkte (post-iBT final) als Ausdruck eines grundsätzlichen Trends interpretieren lassen, aber keine differenzierte Aussagen zu zeitlichen Entwicklungsverläufen ermöglichen. Aufgrund dessen erfolgte zusätzlich eine nach den unterschiedlichen finalen Messzeitpunkten (post-iBT final 3/6/9/12M.) getrennte Auswertung. Hierbei müssen jedoch die teilweise geringen Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen berücksichtigt werden.

### **4.1.3. Volumetrie und Volumenparameter**

Für die Zielstellung der Arbeit ist eine exakte Volumetrie von zentraler Bedeutung. Im Folgenden sollen die bildgestützte Volumetrie und die Verwendung spezifischer Volumenparameter wie z.B. TFL vor dem Hintergrund der in der Literatur uneinheitlich verwendeten Methodik diskutiert werden.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Segmentierung und volumetrische Auswertung auf Basis von MRT Datensätzen, die im Rahmen der Nachsorge angefertigt wurden. Die MRT-Volumetrie zeigt im Vergleich zu der als Goldstandard gewerteten und in der Literatur häufiger verwendeten CT-Volumetrie vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse und zeichnet sich darüber hinaus u.a. durch eine fehlende Strahlenexposition und eine insgesamt gute Verträglichkeit des Kontrastmittels aus (98, 99). Im Rahmen der MRT-gestützten volumetrischen Auswertung kann es allerdings zu Fehleinschätzungen bspw. durch Atmungsartefakte oder Änderungen des intrahepatischen Blutvolumens kommen. Um einer systematischen Überschätzung des Lebervolumens und den damit verbundenen Risiken entgegenzuwirken, empfehlen Karlo et al. die Einberechnung eines Korrekturfaktors (22). Dieser hat sich im klinischen Alltag jedoch bislang nicht durchgesetzt und wurde auch in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Über die Frage der Qualität von MRT- oder CT-gestützten Messungen hinaus, wird in der Literatur diskutiert, inwieweit das zur Bestimmung der im Resektionszusammenhang relevanten FLR-ratio notwendige Gesamtlebervolumen grundsätzlich bildgestützt gemessen (TFL) oder als standardisiertes Lebervolumen (sTLV) rechnerisch ermittelt werden soll. Dieser Diskussion kommt eine entscheidende Bedeutung zu, da insbesondere eine Unterschätzung des Lebervolumens und die sich daraus ableitende falsch hohe FLR-ratio eine faktisch nicht bestehende Resektabilität suggeriert, was in der Folge zu fatalen Konsequenzen durch falsche Therapieentscheidungen führen kann.

In der Literatur findet sich keine einheitliche Empfehlung hinsichtlich der zur präoperativen Volumen-Evaluierung zu verwendenden Methodik (25, 98, 100, 101). Viele Autoren befürworten den Einsatz des standardisierten Lebervolumens (sTLV) unter Verweis auf bestimmte Limitationen der volumetrischen TFL-Messung. Insbesondere wird hier das Risiko einer verzerrten Darstellung u.a. durch große Tumorumfänge sowie durch kumulative Fehler bei multiplen oder

sehr kleinen Läsionen angeführt (21, 25, 99). Zur Ermittlung des standardisierten TLV existieren neben der unter Punkt 1.1.1 beschriebenen Formel von Vauthey et al. unterschiedliche, in Abhängigkeit vom jeweiligen Patientenkollektiv einsetzbare mathematische Modelle (25, 98). Die Vielfalt an verschiedenen Formeln unterstreicht die Schwierigkeit, die physiologische Variabilität der Lebergröße mit einem einfachen Näherungsmodell zu erfassen. So konnten Vauthey et al. lediglich 46 % der Varianz im TLV durch die Körpergröße erklären, die neben dem Gewicht ein zentraler Kernbestandteil der zur Ermittlung des sTLV verwendeten Formel war (25). Darüber hinaus werden in den Modellen zur Berechnung des sTLV zahlreiche Faktoren nicht berücksichtigt. Unter anderem das Alter der Patienten, welches trotz einer negativen Korrelation mit dem TLV in der von Vauthey et al. propagierten Formel vernachlässigt wird (25, 94). Eine Reihe von Studien stellen das standardisierte Lebervolumen (sTLV) dem gesamt funktionalen Lebervolumen (TFL) gegenüber und kommen dabei zu teils abweichenden Ergebnissen (100, 101). Entsprechend befürworten Ribero et al., mit Bezug auf das im Vergleich zum sTLV signifikant kleinere TFL, die Verwendung der standardisierten Berechnung, ohne hierfür jedoch eine uneingeschränkte Empfehlung abzugeben.

Im Gegensatz dazu sprechen sich Martel et al. (101) unter Verweis auf Ihre Ergebnisse grundsätzlich für die Verwendung des volumetrisch ermittelten TFL aus. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gilt es zu berücksichtigen, dass die Formel von Vauthey et al. auf einem Patientenkollektiv ohne chronische Lebererkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Fibrose, Steatosis) basiert. Demzufolge wäre eine Verwendung im Zusammenhang mit dem vorliegenden heterogenen Patientenkollektiv, das u.a. 20 Patienten mit Leberzirrhose beinhaltet, ohnehin nicht zulässig gewesen. Mit Blick auf die angesprochenen kumulierenden Messungenauigkeiten ist anzumerken, dass die Verwendung eines MRT mit Gd-EOB-DTPA (Primovist) als Kontrastmittel eine präzise Abgrenzung zwischen Malignom und funktionalem Leberparenchym erlaubt (86). In Kombination mit einer manuellen Messung ergibt sich dadurch ein möglichst genaues patientenindividuelles Abbild der Leber. Unter Berücksichtigung genannter Aspekte wurde in vorliegender Arbeit die bildgestützte volumetrische Messung verwendet. Das steht im Einklang mit zahlreichen anderen Veröffentlichungen (34, 35, 45, 68, 91, 93, 96, 101), wie auch einer systematischen Übersichtsarbeit von van Lienden et al., in der sich 68 % der Studien der volumetrischen Messung bedienen (42).

Dieser Vorgehensweise entsprechend ergibt sich die Darstellung der FLR-ratio als Quotient der volumetrisch gemessenen Segmente II/III und dem gesamt funktionellen Lebertvolumen (TFL). Bei der Anwendung dieser Formel ist darauf zu achten, dass eine interventionsbedingte Atrophie im therapierten Lappen das postinterventionelle TFL beeinflusst und zu einer falsch hohen FLR-ratio führen kann. Um dem entgegenzuwirken wurden in Anlehnung an die Methodik von Graaf et al. sämtliche postinterventionellen FLR-ratio Berechnungen unter Verwendung des präinterventionellen TFL durchgeführt. Dadurch konnten falsch hohe Werte im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen verhindert werden (93).

Wie einleitend bereits beschrieben, finden sich in der Literatur verschiedene Darstellungen und Verwendungen der Begriffe FLR und FLR-ratio (vgl. Punkt 1.1.1). Unter Annahme einer erweiterten Hemihepatektomie rechts, wurden in vorliegender Arbeit die Segmente II und III als Leberrestvolumen definiert. Im Gegensatz zu Studien, die zusätzlich das Segment I (102) oder die Segmente I und IV mit einbeziehen (33, 40), ergibt sich daraus ein konservativeres Modell, da von einer maximalen Resektion ausgegangen wird. Abhängig von der Lokalisation und Größe des zu therapierenden Malignoms könnte auch auf andere segmentsparendere Resektionstechniken zurückgegriffen werden. Dadurch würde sich das FLR vergrößern und eine maximal angestrebte Volumenzunahme wäre bei einem Großteil der Patienten nicht mehr nötig um eine sichere Resektion durchzuführen. Zusammenfassend ergibt sich aus der uneinheitlichen Darstellung ein Grund für die große Variabilität der Ergebnisse und erschwert einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Studien.

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1. FLR/ FLR-Änderung

Als zentrales Ergebnis der Arbeit ist der Nachweis einer signifikanten Volumenzunahme der Segmente II/III (post-iBT final) mit einer relativen FLR-Änderung von 24,77 % hervorzuheben. Das bestätigt die Hypothese, dass eine rechtshepatisch durchgeführte CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie zu einer Volumenänderung des kontralateralen Leberlappens führt.

Im Vergleich zum etablierten Standard der Pfortaderembolisation ist die durch CT-HDRBT induzierte FLR-Änderung jedoch deutlich geringer einzustufen. So werteten van Lienden et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit 44 Studien zur PVE aus und zeigten eine mittlere rel. FLR-Änderung von 37,9 % (20,5–69,4) (42). Neben der großen Variabilität der Ergebnisse, auf die im Folgenden noch vertiefend eingegangen wird, ist die zeitliche Komponente zu berücksichtigen. So erfolgte die Reevaluation des FLR bei van Lienden et al. (42) nach durchschnittlich 26 Tagen, wohingegen die finalen Messungen (post-iBT final 3/6/9/12M.) in der vorliegenden Arbeit erst nach 196 Tagen (MD) erhoben wurden (vgl. Tabelle 5). Auch im Vergleich zur Radioembolisation scheint die CT-HDRBT geringere Hypertrophieraten zu erzielen. So benennen Teo et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit zur Radioembolisation FLR-Änderungen von 26 %–47 % innerhalb eines Zeitraumes von 44 Tagen bis 9 Monaten (72). Zwar gibt es Studien wie die von Vouche et al. (68), die eine nach Radioembolisation maximale mediane FLR-Änderung von 26 % nach 9 Monaten beschreiben und damit unterhalb der in dieser Arbeit vorliegenden finalen monatspezifischen FLR-Änderung (post-iBT final 9M.) von 31 % liegen. Dennoch zeigen sich bei einer studienübergreifenden Betrachtung mehrere Arbeiten, die innerhalb eines kürzeren Regenerationsintervalls eine größere FLR-Änderung erreichen. So auch die Forschungsgruppe um Garlipp et al. (35), die bereits zu einem Zeitpunkt nach durchschnittlich 46 Tagen von einer 29 %igen FLR-Änderung berichten. Neben der Radioembolisation hat auch die externe Strahlentherapie in einer aktuellen Studie von Rim et al. Volumenänderungen der Segmente II/III gezeigt (91). Ähnlich der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Darstellung der FLR-Änderung über den zeitlichen Verlauf. So beschreiben die Autoren eine nach 123 Tagen (67–220 d) erreichte FLR-Änderung von 29 %. Aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte ist ein direkter Vergleich nur bedingt möglich, sodass am ehesten die finale FLR-Änderung von 27,42 % zum Zeitpunkt

nach 6 Monaten (post-iBT final 6M.; MD 178 Tage) für einen Vergleich herangezogen werden kann. Bei Betrachtung über sämtliche Untersuchungszeitpunkte zeigt die externe Strahlentherapie eine im Vergleich zur CT-HDRBT tendenziell höhere FLR-Änderung.

Wie die oben angeführten systematischen Übersichtsarbeiten exemplarisch zeigen, liegen für die einzelnen hypertrophieinduzierenden Maßnahmen Studien vor, die z.T. stark variierende Hypertrophieraten zeigen. Dies erschwert den Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse und ist insbesondere auf unterschiedliche methodische Vorgehensweisen zurück zu führen. Im Speziellen sind hier verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien mit unterschiedlichen Untersuchungsgruppen, abweichende Messzeitpunkte und uneinheitliche Definitionen des FLR/FLR-ratio zu nennen. Letztlich müssen aber auch Unterschiede in der klinischen Durchführung und den jeweiligen Rahmenbedingungen berücksichtigt werden.

Über den Median der FLR-Änderung als Lageparameter hinaus, ist im Rahmen dieser Ergebnisdiskussion auch die Streuung der gemessenen Volumenänderungen in der untersuchten Patientengruppe von zentralem Interesse. Mit einem Interquartilarabstand von 34,4 ist die Streuung der induzierten FLR-Änderungen (post-iBT final) relativ hoch, was grundsätzlich auf die unter Punkt 4.1.1 skizzierte Heterogenität der Stichprobe zurückgeführt werden kann. Auf zentrale, diesbezüglich relevante Stichprobenmerkmale, wird im Folgenden vertiefend eingegangen.

#### **4.2.1.1. Leberzirrhose**

Nach den Ergebnissen der Prädiktorenanalyse zeigten Patienten mit Leberzirrhose eine geringere Volumenzunahme der Segmente II/III als solche ohne Leberzirrhose. Aufgrund der geringen Stichprobengröße musste auf eine differenzierte Betrachtung anhand der Child-Pugh Klassifikation verzichtet werden. Entsprechend ist hier keine Aussage über den Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Zirrhose und der verminderten FLR-Änderung möglich. Grundsätzlich entspricht der negative Zusammenhang zwischen vorliegender Leberzirrhose und FLR-Volumenänderung den Ergebnissen vergleichbarer Studien. So fassten van Lienden et al. (26) mehrere Arbeiten zur PVE zusammen, deren volumetrische Auswertungen eine eingeschränkte Volumenzunahme bei Patienten mit Leberzirrhose nahelegen. Dieser Effekt kann u.a. durch eine

verminderte Regenerationskapazität des Leberparenchyms bei Leberzirrhose erklärt werden (43). Im direkten Vergleich der hier diskutierten hypertrophieinduzierenden Maßnahmen zeigt die PVE in einer Studie von Farges et al. (33) mit 35 %, wie auch die Radioembolisation in einer Arbeit von Edeline et al. (67) mit 29 %, tendenziell größere Volumenänderungen für Patienten mit Leberzirrhose als die in vorliegender Studie ermittelte relative FLR-Änderung von 16 % (post-iBT final). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist aber zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmern mit hohen FLR-Änderungen immer auch Gruppen von Patienten gegenüberstehen, die keine oder nur eine sehr geringe Volumenänderung aufweisen. So zeigten in der oben angeführten Studie von Edeline et al. 38 % der Patienten und in der vorliegenden Arbeit 45 % der Patienten eine FLR-Änderung von < 10 % (67).

Zusammenfassend zeigt die Diskussion, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose eine geringere, aber in Summe doch signifikante Volumenzunahme der Segmente II/III aufweisen. Im Vergleich zu etablierten hypertrophieinduzierenden Methoden fällt diese jedoch geringer aus.

#### **4.2.1.2. Alter**

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Prädiktorenanalyse zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der relativen FLR-Änderung. Dieser Effekt lässt sich durch die in der Literatur beschriebenen altersbedingten physiologischen Veränderungen des Leberparenchyms erklären (94, 95).

Zwar liegt mit Baere et al. (40) eine zur PVE durchgeführte Studie vor, in der keine Auswirkung des Alters auf die FLR-Änderung festgestellt werden konnte. Allerdings liegt nahe, dass diese widersprüchlichen Ergebnisse auf einen Stichprobeneffekt zurückgeführt werden können. So liegt das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie um 11 Jahre höher und weist zusätzlich eine linksschiefe Altersverteilung mit einem Maximum von 87 Jahren (im Vergleich zu 77 Jahren bei Baere et al.) auf. Der Annahme einer mit dem Alter abnehmenden Regenerationskapazität des Leberparenchyms folgend, wird ein erhöhtes Patientenalter von bspw. > 75 Jahre in vielen Studien als Ausschlusskriterium definiert (33). In der untersuchten Stichprobe hätte dies zum Aus-

schluss von 20 Patienten (32,8 %) geführt. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die in der vorliegenden Arbeit ermittelten und im Vergleich zu anderen Studien eher geringeren FLR-Änderungen unter anderem auf die im Studienvergleich nach oben abweichende Altersstruktur der untersuchten Stichprobe zurück geführt werden können.

#### **4.2.1.3. Chemotherapie**

Wie eingangs bereits erwähnt, wird die Verwendung von systemischen Chemotherapien im Kontext hypertrophieinduzierender Maßnahmen kontrovers diskutiert. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, inwieweit sich die für einige Chemotherapeutika nachgewiesenen substanzspezifischen hepatotoxischen Veränderungen auf die Möglichkeiten der Hypertrophieinduktion auswirken. Hervorzuheben sind hierbei insbesondere Irinotecan und platinhaltige Chemotherapeutika. So birgt die Anwendung von Irinotecan ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Steatosis hepatis bzw. einer Steatohepatitis (32). Platinhaltige Therapeutika können zu histologischen Veränderungen in Form eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms führen (32, 103). Die sich daraus theoretisch ableitende Annahme, dass die Verwendung platinhaltiger Chemotherapeutika sich negativ auf die FLR-Änderung auswirkt, konnte jedoch weder in vorliegender Studie noch in anderen Arbeiten bestätigt werden (35). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der häufig zitierten Studie von Baere et al., in der für Patienten die vor PVE eine platinhaltige Chemotherapie erhielten, eine signifikant niedrigere Volumenänderung ausgemacht werden konnte. Nach Korrektur der initialen FLR-Volumina konnte dieser Zusammenhang aber nicht mehr repliziert werden (40). Aufgrund kleiner Fallzahlen der einzelnen Subgruppen wurde in vorliegender Arbeit, abgesehen von der platinhaltigen Therapie, keine weitere substanzspezifische Differenzierung vorgenommen.

Insgesamt muss zwischen einer präinterventionellen und einer postinterventionellen Chemotherapie unterschieden werden. Die präinterventionelle Chemotherapie zeigte in vorliegender Arbeit keine Auswirkungen auf die relative FLR-Änderung, was im Einklang mit zahlreichen anderen Studien steht (35, 40, 42, 104). Um die Regeneration der Leber nach PVE nicht zu gefährden, verzichteten einige Autoren auf die Durchführung einer Chemotherapie im Intervall zwischen Intervention und postinterventioneller Reevaluierung (35, 40). Eine der wenigen Arbeiten,

die für solch eine postinterventionelle Chemotherapie eine signifikant niedrigere Volumenzunahme beobachten konnten, ist die von Beal et al. (105). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und weiterer Studien, die keine signifikanten Auswirkungen einer postinterventionellen Chemotherapie auf die relative FLR-Änderung feststellen konnten (104, 106). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und mit Blick auf eine Tumorprogression empfehlen mehrere Forschungsgruppen die Fortführung einer Chemotherapie nach PVE (104, 107).

#### **4.2.1.4. Weitere Stichprobencharakteristika**

Neben den in den letzten Kapiteln diskutierten Aspekten gibt es zahlreiche weitere Faktoren, die Einfluss auf die Leberregeneration und Volumenänderung der Segmente II/III nehmen. So beschreibt die Forschungsgruppe um Baere et al. einen negativen Zusammenhang zwischen der präinterventionellen FLR-ratio und den unterschiedlichen Hypertrophieraten (40). Dieser Effekt konnte in vorliegender Arbeit nicht bestätigt werden. Insgesamt zeigte sich jedoch eine negative Korrelation zwischen dem initialen FLR-Volumen und der finalen FLR-Änderung (post-iBT final). Auch wenn es sich hierbei nur um einen schwachen Effekt handelt ( $p = 0,04$ ;  $r_s = -0,264$ ), steht das Ergebnis im Einklang mit dem der Forschungsgruppe um Baere et al. und bekräftigt die Aussage, dass insbesondere Patienten mit einem kleinen FLR von einer hypertrophieinduzierenden Maßnahme profitieren können (40).

Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Prädiktorenanalyse weder für das Geschlecht, Größe, Gewicht, Primärtumor noch die Anzahl der präinterventionellen Thrombozyten ein statistischer Zusammenhang mit der relativen FLR-Änderung festgestellt werden. Das entspricht den Forschungsergebnissen von Baere et al., die im Rahmen einer PVE prädiktive Faktoren untersuchten (40). Im Zuge der durchgeführten Prädiktorenanalyse wurde die Variable „Einschluss Segment 4“ mit aufgenommen, da sie im Rahmen zahlreicher PVE-bezogener Studien routinemäßig evaluiert und kontrovers diskutiert wird. So zeigten Kishi et al. eine signifikant größere Volumenzunahme der Segmente II/III, wenn bei einer rechtsseitigen PVE eine zusätzliche Embolisation des vierten Lebersegmentes erfolgte (108). Dahingegen konnten andere Studien keinen Einfluss der Einbeziehung des Segmentes 4 in die jeweilige Behandlung auf die relative Volumenänderung feststellen, was auch den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht

(40). Hierbei müssen aber auch die verfahrensspezifischen Wirkmechanismen berücksichtigt werden. Dadurch, dass bei der Brachytherapie der okklusive Mechanismus vermutlich eher im Hintergrund steht, war die Einbeziehung des Lebersegmentes 4 in die Bestrahlungsplanung erwartungsgemäß zu vernachlässigen.

Über die in vorliegender Arbeit untersuchten Prädiktoren hinaus gibt es zahlreiche weitere Faktoren wie bspw. Diabetes, Gallengangsobstruktion, Alkohol oder Unterernährung, die sich zusätzlich auf die Leberregeneration auswirken und damit Einfluss auf das Maß der Volumenänderung nach Brachytherapie nehmen können (34). Eine dahingehend differenzierte Analyse wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt, könnte aber über die bereits diskutierten Aspekte hinaus ein Grund für die Streuung der Ergebnisse darstellen. Letzten Endes veranschaulichen die zahlreichen, auf die Leberregeneration und Volumenänderung einwirkenden Faktoren, die Komplexität und Vielschichtigkeit dieser Thematik.

#### **4.2.2. Kinetik**

Neben der durchschnittlich erzielten Volumenänderung unterscheiden sich die verschiedenen hypertrophieinduzierenden Maßnahmen auch hinsichtlich des Verlaufs dieser Veränderungsprozesse. So beschreiben Ribero et al. im Zusammenhang mit PVE-Interventionen einen schnellen Anstieg des standardisierten FLR [ $sFLR = FLR / sTLV$ ] und die Ausbildung einer Plateauphase nach 3 Wochen, in der keine signifikante Änderung des sFLR mehr festzustellen war (97). Auf Basis dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren ein Intervall von mindestens 21 Tagen bis zur FLR-Reevaluation einzuhalten, sodass eine maximale Regeneration gewährleistet werden kann.

Dem gegenüber zeichnen sich die strahlentherapeutischen Verfahren durch eine geringere Dynamik der Volumenzunahme von Segment II/III aus. So beschreiben Vouche et al. unter Verwendung der FLR-ratio die Ausbildung einer Plateauphase nach ungefähr 3 bis 6 Monaten nach Radioembolisation (68).

Für die externe Strahlentherapie beschreiben Rim et al. (91) eine langsame aber kontinuierliche Zunahme der FLR-ratio. Allerdings nahm das TFL in dieser Studie kontinuierlich ab, sodass von

falsch hohen Werten bezüglich der FLR-ratio auszugehen ist. Aufgrund dessen ist die von Rim et al. beschriebene Kinetik in diesem Erklärungszusammenhang wenig aussagekräftig. In der vorliegenden Studie zeigte die interstitielle Brachytherapie unter Auswertung der FLR-ratio (post-iBT final 3/6/9/12 M.) die Ausbildung einer Plateauphase zum ersten finalen Messzeitpunkt nach 3 Monaten. Mit Bezug auf Tabelle 11 konnte ein entsprechender Trend auch bei der Betrachtung der finalen FLR-Änderung festgestellt werden.

Insgesamt ist eine Beurteilung der Kinetik strahleninduzierter Volumenänderungen aufgrund der zurzeit noch unzureichenden Studienlage schwierig. Grundsätzlich erscheint die Kinetik jedoch deutlich langsamer verglichen mit der PVE oder der ALPPS, die innerhalb kürzester Zeit eine drastische Volumenzunahme erzielt (38).

#### **4.2.3. Diskrepanz Volumen und Funktionalität**

Die unter Punkt 4.1.3 beschriebene Kontroverse über die Verwendung des volumetrisch gemessenen TFL und des geschätzten sTLV ist letztlich Ausdruck einer Diskrepanz zwischen Volumen und Funktionalität.

Insbesondere bei Patienten mit chronisch geschädigter Leber liefert das Volumen nur eine bedingte Aussagekraft über die Funktion des Leberparenchyms. Diese Problematik spiegelt sich letztlich auch in den stark abweichenden FLR-Mindestresektionsgrenzen von 20 %–40 % wider, und verdeutlicht die Notwendigkeit einer differenzierten Bewertung volumenbezogener Ergebnisse. In diesem Zusammenhang veröffentlichte die Forschungsgruppe um Graaf et al. im Jahre 2011 eine Studie, die unter Anwendung der hepatobiliären Funktionsszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-Mebrofenin eine im Vergleich zum Volumen stärkere Zunahme der FLR-Funktion nach einer PVE zeigte. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies zu einer Verkürzung des Intervalls zwischen Intervention und sekundärer Resektion führen könne (93), was folglich auch einer niedrigeren Resektionsgrenze entsprechen würde. Mit Blick auf die vorliegende Studie wirft das die Frage auf, inwieweit sich die verschiedenen hypertrophieinduzierenden Maßnahmen neben der quantitativen Volumenänderung auch hinsichtlich der Funktionalität des generierten Volumens un-

terscheiden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen jedoch noch keine Arbeiten vor, die hierzu relevante Aussagen liefern.

Aufgrund der interindividuellen Unterschiede in puncto Funktionalität des Leberparenchyms, sprechen sich mittlerweile einige Autoren für eine routinemäßige Durchführung von Leberfunktionstests im Rahmen der FLR-Evaluierung aus (99). Abgesehen von den im Behandlungsprozess erhobenen Lebersyntheseparametern wurden bei den Patienten der in vorliegender Studie untersuchten Stichprobe, aufgrund einer fehlenden chirurgischen Indikation, keine weiteren Leberfunktionstests durchgeführt. Da die zielgenaue lokale Bestrahlung der interstitiellen Brachytherapie eine Schonung des umliegenden Lebergewebes ohne relevante Beeinträchtigung der Leberfunktion ermöglicht, diente in vorliegender Studie das TFL als Parameter des funktionellen Leberparenchyms (73, 76).

Bezogen auf die PVE konnte in mehreren Studien nur eine unwesentliche Veränderung des TFL festgestellt werden (40, 100). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse zur externen Strahlentherapie von Rim et al. und der vorliegenden Arbeit zur Brachytherapie, die eine im Verlauf signifikante Abnahme des TFL zeigen. Dieser Rückgang kann vornehmlich durch die strahlenbedingte Atrophie erklärt werden. Mit Bezug auf Punkt 4.1.3 rechtfertigt und bestätigt das die Verwendung des präinterventionellen TFL für die Berechnung aller postinterventionellen FLR-ratio.

#### **4.2.4. Tumorprogression**

Die Tumorprogression ist im Kontext volumeninduzierender Verfahren von zentraler Bedeutung. Hierbei gilt es insbesondere auf die unter Punkt 1.2.1 skizzierte Tumorprogression unter PVE im embolisierten als auch im nicht embolisierten Leberlappen hinzuweisen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 32 Patienten (52,4 %), über die präinterventionellen beschriebenen Tumore hinaus, weitere intrahepatische Tumorkläsionen festgestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei diesen Kläsionen zum Teil auch um solche handelte, die bereits präinterventionell vorlagen, in der Bestrahlungsplanung aber nicht berücksichtigt wurden. Dies entspricht im Grundsatz den Ergebnissen von

Ricke et al. und Mohnike et al. die für 30 %–50 % der Patienten ein progressionsfreies Ein-Jahres-Überleben nach CT-HDRBT zeigen konnten (73, 78).

Da in vorliegender Arbeit vor allem die Segmente II/III Gegenstand der Betrachtung waren, ist insbesondere auf die im Verlauf bei 14 Patienten (22,95 %) neu beschriebenen Läsionen im FLR hinzuweisen. Bei diesen Patienten war das FLR entsprechend der Ausschlusskriterien (vgl. Punkt 2.1.2) zum Zeitpunkt der CT-HDRBT frei von radiologisch nachweisbaren Läsionen. Vergleichbare Ergebnisse zeigen Studien zur PVE. So konnte Hoekstra et al. nach Durchführung einer PVE bei 25 % der Patienten neue Läsionen im FLR ausmachen (50). Auch für die Radioembolisation zeigte sich im Zuge der Nachsorgeuntersuchungen bei 20,5 % der Patienten neue Tumorkläsionen im FLR (68). Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Verfahren verdeutlicht ein auf den ersten Blick ähnliches Ausmaß an Tumorprogression im Lebersegment II/III. Allerdings erschweren die unterschiedlichen Messzeitpunkte der einzelnen Studien eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse. So wurden die bei Hoekstra et al. dokumentierten neuen Läsionen innerhalb von 3 Wochen nach PVE erhoben, wohingegen sich die Untersuchungszeitpunkte der vorliegenden Studie über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten nach CT-HDRBT verteilten (50). Darüber hinaus erschwert das typische Patientenspektrum bzw. das palliative Therapiesetting der Brachytherapie-Anwendung einen direkten Vergleich der in den beiden Studien dokumentierten Tumorprogressionen.

Mit Blick auf die in Kapitel 1.2.1 dargestellten Pathomechanismen ergibt sich die Frage, inwieweit es sich bei den beschriebenen Läsionen tatsächlich um neu entstandene Malignome handelt, oder um Mikrometastasen, die bereits während der CT-HDRBT vorhanden waren und durch Wachstumsanreize stimuliert wurden. Die Veränderungen der Tumor- bzw. strahlenbedingten Ausfallvolumina entsprechen hinsichtlich Ihrer Dynamik den Ergebnissen von Ricke et al. (73). So ist der Anstieg des TV/AV bis zum dritten Monat hauptsächlich durch eine strahlenbedingte Hepatozytenreaktion zu erklären, die in der bearbeiteten MRT-Wichtung nicht vom eigentlichen Tumolvolumen zu differenzieren ist. Die darauf folgende sukzessive Verkleinerung des TV/AV ist maßgeblich durch eine Rückbildung der Ödeme und Nekrosen zu erklären. Dahingegen zeigte sich unter Anwendung der externen Strahlentherapie ein kontinuierlicher Abfall des Tumolvolumens ohne die Ausbildung einer prominenten Hepatozytenreaktion (91). Darüber

hinaus beschrieben Rim et al. eine signifikant größere relative FLR-Änderung, wenn die Ausdehnung des bestrahlten Malignoms sich über den oberen und unteren rechten Leberlappen erstreckte (91). Aufgrund des vergleichbaren strahlenbiologischen Pathomechanismus könnte man für die CT-HDRBT ein ähnliches Ergebnis bzw. einen Zusammenhang zwischen dem initialen TV/AV und der relativen FLR-Änderung erwarten. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigt werden. Hingegen zeigte die zuvor beschriebene strahlenbedingte Hepatozytenreaktion einen zum ersten finalen Messzeitpunkt nach 3 Monaten (post-iBT final 3M) signifikanten Zusammenhang mit der entsprechenden relativen FLR-Änderung. Dies würde auch mit Blick auf den Mechanismus der Volumenänderung für die Gültigkeit des Atrophie-Hypertrophie-Komplexes sprechen (39, 92).

#### **4.2.5. FLR-ratio – als Kriterium für Resektabilität**

Das explizite Ziel der klassischen hypertrophieinduzierenden Maßnahmen ist die Generierung eines suffizienten FLR zur Ermöglichung einer sekundären Resektion. Die Evaluation des Therapieerfolges erfolgt i. d. R. über das Kriterium der „FLR-ratio“. Für die in diesem Zusammenhang als Goldstandard definierte PVE beschrieben Baere et al. (40) einen signifikanten Anstieg der FLR-ratio von 24 % auf 37 %. In der vorliegenden Analyse konnte für die CT-HDRBT ebenfalls eine signifikante Zunahme der FLR-ratio festgestellt werden, wenngleich die absoluten Werte mit präinterventionell 20,12 % und postinterventionell 23,92 % (post-iBT final) deutlich niedriger ausfallen. Für die Radioembolisation konnten Vouche et al. einen höheren Anstieg der FLR-ratio von 22 % auf 32 % beobachten (68). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Autoren die Berechnung der FLR-ratio auf Basis des postinterventionellen TFL vornahmen, was grundsätzlich mit dem Risiko einer falsch hohen FLR-ratio verbunden ist (vgl. Punkt 4.1.3). Unter Anwendung der von Vouche et al. genutzten Formel würde sich in vorliegender Arbeit eine mediane postinterventionelle FLR-ratio von 27,34 % ergeben.

Wie bereits in Kapitel 4.2.1 im Zusammenhang mit der relativen FLR-Änderung ausgeführt, ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse die relative hohe Streuung der ermittelten FLR-ratio sowohl innerhalb der einzelnen Studien bzw. der dort untersuchten Patientengruppen, als auch im Studienvergleich zu berücksichtigen. Darüber hinaus stellt sich im Rahmen der vorliegenden

Arbeit die Frage, inwieweit der im Vergleich zu anderen Studien geringere Ausgangswert vor CT-HDRBT (48, 91) durch besondere Stichprobenmerkmale wie bspw. das palliative Patientenspektrum und die Altersstruktur erklärt werden kann.

Grundsätzlich sind bei der Entscheidung hinsichtlich einer möglichen Resektion neben der FLR-ratio eine Vielzahl weiterer Kriterien zu berücksichtigen. Vor dem Hintergrund des primären Endpunktes der Arbeit wird im Folgenden jedoch ausschließlich auf Basis des Kriteriums „FLR-ratio“ diskutiert, inwieweit eine Resektabilität für einzelne Patientengruppen theoretisch gegeben wäre. Abhängig von der Funktionalität des Leberparenchyms gilt es dabei die unter Punkt 1.1.2 beschriebenen Mindestresektionsgrenzen zu berücksichtigen. Unter der Annahme eines Cut-Offs von 20 % für Patienten mit funktionsfähigem Leberparenchym (29) zeigten in vorliegender Studie 60 % der Patienten (n = 6) ein initial zu kleines FLR-ratio. Unter Volumeninduktion der CT-HDRBT konnten 50 % dieser Patienten (n = 3) ein postinterventionelles FLR-ratio > 20 % und damit die theoretische Mindestresektionsgrenze erreichen. Allerdings muss hierbei auf die kleinen Fallzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen hingewiesen werden. Außerdem liegt dieser Aussage die Hypothese zu Grunde, dass Patienten ohne periinterventionelle Chemotherapie und ohne vorliegende Leberzirrhose ein funktionsfähiges Leberparenchym aufweisen, was aufgrund fehlender Leberfunktionstests nicht verifiziert werden konnte.

Für Patienten mit periinterventioneller Chemotherapie wird aufgrund der unter Punkt 4.2.1.3 skizzierten Problematiken eine Mindestresektionsgrenze von 30 % empfohlen (32). Im postinterventionellen Verlauf hätten 40 % der Patienten mit periinterventioneller Chemotherapie (n = 4) und initial zu kleiner FLR-ratio ein suffizientes FLR erreicht. In diesem Zusammenhang ist auf die Studie von Garlipp et al. (35) zur Radioembolisation hinzuweisen, in der zum präinterventionellen Zeitpunkt 18 Patienten (51 %) ein FLR-ratio < 25 % aufwiesen. In der postinterventionellen Kontrolle erreichten 9 der 18 Patienten (50 %) ein FLR-ratio von > 25 % und wären damit nach Aussage der Autoren einer Resektion prinzipiell zugänglich. Bei der Einordnung dieser Ergebnisse gilt es zu wiederholt zu berücksichtigen, dass für die Berechnung der FLR-ratio das postinterventionelle TFL verwendet wurde (vgl. Punkt 4.1.3). Außerdem erhielten alle Patienten eine präinterventionelle Chemotherapie, für die in der Literatur mehrheitlich ein Cut-Off-Wert von 30 % gefordert wird (32). Bei entsprechender Methodik hätten in vorliegender Arbeit

54,5 % der Patienten (n = 18) mit initial zu kleiner FLR-ratio nach Durchführung der CT-HDRBT ein suffizientes FLR erreicht. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Brachytherapie ähnlich der Radiombolisation für bestimmten Patientengruppen durch Volumengenerierung der Segmente II/III eine sekundäre Resektion ermöglichen kann.

Der für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen empfohlenen Mindestresektionsgrenze von 40 % steht in der vorliegenden Studie eine mediane postinterventionelle FLR-ratio (post-iBT final) von 23 % gegenüber. Lediglich drei der 20 Patienten (15 %) mit Leberzirrhose würden nach Datenlage die für eine erweiterte Hemihepatektomie rechts erforderliche FLR-ratio aufweisen (30, 33, 34, 109). Im Vergleich dazu erreichen in einer Studie von Vouche et al. 28 % der Patienten mit Leberzirrhose nach Radioembolisation ein FLR-ratio größer 40 %. Unter Angleichung der FLR-ratio Berechnung (s. o.) hätten in vorliegender Studie 20 % der Patienten eine Mindestresektionsgrenze von > 40 % erreicht.

### 4.3. Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass eine rechtshepatisch durchgeführte CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie zu einer signifikanten Volumenzunahme der Segmente II/III führt. Das entspricht den Ergebnissen anderer strahlentherapeutischer Verfahren (vgl. Radioembolisation und externe Strahlentherapie), denen vermutlich ein ähnlicher verfahrensspezifischer Wirkmechanismus zu Grunde liegt und für die bereits in zahlreichen Studien eine Hypertrophieinduktion gezeigt werden konnte. Dementsprechend war die Tendenz der Volumenzunahme zu erwarten und bestätigte die Beobachtungen aus dem klinischen Alltag. Mit Blick auf potentielle Anwendungsoptionen kann die CT-HDRBT als hypertrophieinduzierende Maßnahme grundsätzlich vor dem Hintergrund von zwei angestrebten Wirkungsaspekten diskutiert werden.

- Zum einen die Volumenänderung. Hierbei zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine signifikante, im Vergleich zur PVE jedoch geringere Volumenänderung der Segmente II/III. Letztere wird in diesem Kontext zurzeit als Goldstandard gewertet.
- Zum anderen die Tumorthherapie/-kontrolle. Bei der Brachytherapie steht ähnlich den anderen strahlentherapeutischen Verfahren die tumorgerichtete Therapie mit einer hohen lokalen Tumorkontrolle im Vordergrund (77, 78). Dem gegenüber stehen die klassischen hypertrophieinduzierenden Verfahren wie bspw. die PVE, die ausschließlich zur Generierung eines suffizienten FLR eingesetzt werden und keine Tumorthherapie/-kontrolle ermöglichen.

Demnach kann die Durchführung der CT-HDRBT insbesondere für klinische Szenarien diskutiert werden, in denen eine Volumenzunahme des FLR erzielt werden soll, gleichzeitig aber der Aspekt der Tumorkontrolle von zentraler Bedeutung ist. Dies ist bspw. der Fall, wenn bei Patienten aufgrund eines insuffizienten FLR eine hypertrophieinduzierende Maßnahme durchgeführt werden muss und gleichzeitig das Risiko einer drohenden Irresektabilität, z.B. durch eine Invasion wichtiger Strukturen, gegeben ist. Aufgrund der fehlenden tumorgerichteten Therapie und des nicht unerheblichen Zeitintervalls zwischen Intervention und Resektion, würde die Anwendung der PVE mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Irresektabilität führen. Deshalb wäre die

PVE als etabliertes hypertrophieinduzierendes Verfahren in diesem Zusammenhang letztlich nicht geeignet, auch wenn damit bei einem Großteil der Patienten ein suffizientes FLR erreicht werden könnte. Dahingegen empfiehlt sich die CT-HDRBT für derlei Tumorlokalisationen, da durch das bildgestützte Einbringen der Brachytherapiekatheter eine zielgenaue Bestrahlung auch im Bereich kritischer Strukturen möglich ist (77, 80).

Potentielle klinische Szenarien für eine Anwendung der CT-HDRBT bestehen bspw. auch dann, wenn der klinische Zustand des Patienten oder andere Gründe eine Resektion erst nach einem längeren Zeitintervall ermöglichen und eine Resektabilität durch entsprechende Tumorkontrolle erhalten bleiben soll. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass die CT-HDRBT auch bei Patienten mit erhöhter Komorbidität eingesetzt werden kann und sich durch eine geringe Komplikationsrate auszeichnet (82).

Im klinischen Alltag wird die CT-HDRBT insbesondere im Rahmen eines palliativen Therapie-settings mit dem klar formulierten Ziel der Tumorkontrolle eingesetzt. Mit Blick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann die Anwendung der Brachytherapie bei einem Teil der Patienten ein suffizient großes FLR generieren. Unter Ausschluss aller anderen diesbezüglich relevanten Kriterien würde für diese Patienten damit wieder ein potentiell kurativer Therapieansatz zur Verfügung stehen. Bei Nichtansprechen oder Nichterreichen eines suffizienten FLR verbleiben diese auf der palliativen Ausgangsebene.

Darüber hinaus wird in der Literatur die durch hypertrophieinduzierende Maßnahmen erzeugte Volumenzunahme als ein mögliches Kriterium zur Beurteilung der Regenerationskapazität des Leberparenchyms diskutiert. So empfiehlt die Forschungsgruppe um Farges et al. bei allen Patienten mit Leberzirrhose die routinemäßige Durchführung einer PVE zur Einschätzung der Regenerationskapazität vor größeren Resektionen, um durch eine entsprechende Anpassung der Therapieentscheidung die Komplikationsrate zu vermindern (33). Vor dem Hintergrund der in vorliegender Arbeit ermittelten Ergebnisse wäre auch für die CT-HDRBT eine entsprechende Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose denkbar. Über die Beurteilung der Regenerationskapazität hinaus, ermöglicht der Aspekt der Tumorkontrolle bei Anwendung der CT-HDRBT ggf. eine Vergrößerung des für therapeutische Maßnahmen zur Verfügung stehenden Zeitfensters.

Grundsätzlich muss die Bewertung der CT-HDRBT als hypertrophieinduzierende Maßnahme unter Berücksichtigung der komplexen klinischen Gesamtsituation und therapiespezifischen Aspekte der Patienten erfolgen. Dabei kann man sich nicht ausschließlich auf das Kriterium der maximal zu erzielenden Volumenänderung reduzieren. Mit Blick auf potentielle Anwendungsoptionen geht es letztlich immer um eine situationsgerechte Beurteilung der verschiedenen Wirkungsaspekte.

Im Grundsatz gelten die theoretischen Überlegungen zur Brachytherapie und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen auch für die Radioembolisation und die externe Strahlentherapie. Bei all diesen Verfahren steht die Tumorthherapie/-kontrolle im Vordergrund und die Volumenänderung wird als positiver Sekundäreffekt hingenommen. Eine vergleichende Bewertung dieser strahlentherapeutischen Verfahren hinsichtlich des oben skizzierten Anwendungsspektrums ist zurzeit aufgrund der unzureichenden Studienlage zur CT-HDRBT und zur externen Strahlentherapie nur bedingt möglich.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich nach Durchsicht der einschlägigen Datenbanken um die erste Studie zur Lebervolumenänderung unter CT-gesteuerter interstitieller HDR-Brachytherapie. Entsprechend ergaben sich im Zuge der Ausarbeitung immer wieder Fragestellungen, die außerhalb des primären und sekundären Endpunktes der Arbeit lagen und in weitergehenden Studien behandelt werden müssen. Dies gilt bspw. auch für die Frage, ob der für die PVE nachgewiesene tumorstimulierende Effekt auch mit der CT-HDRBT Anwendung einhergeht. Vor allem aber wäre zu prüfen, inwieweit sich die dem typischen Verwendungszusammenhang strahlentherapeutischer Verfahren entsprechenden Stichprobencharakteristika negativ auf die Volumenänderung der Segmente II/III auswirken. Im Speziellen sind hier die Leberzirrhose und das Alter zu nennen, die in vorliegender Arbeit mit einer reduzierten FLR-Änderung einhergehen.

Entsprechend wäre eine tiefergehende Beurteilung der CT-HDRBT im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie mit homogenem Patientenkollektiv wünschenswert, was einen besseren Vergleich zur PVE und anderen hypertrophieinduzierenden Verfahren ermöglichen würde.

## 5. Zusammenfassung

Eine chirurgische Resektion von Lebermalignomen ist aufgrund eines unzureichenden Leberrestvolumens (FLR) bei vielen Patienten initial nicht durchführbar. Um dennoch eine Resektion zu ermöglichen, werden unterschiedliche hypertrophieinduzierende Verfahren eingesetzt. Die CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie (CT-HDRBT) findet in diesem Zusammenhang bislang keine Verwendung. Allerdings konnten im klinischen Alltag am Universitätsklinikum Magdeburg wiederholt Volumenänderungen der Leber nach CT-HDRBT beobachtet werden. Derartige Effekte wurden in der umfangreichen Literatur zur CT-HDRBT bisher jedoch nicht beschrieben. Vor diesem Hintergrund analysiert die vorliegende Arbeit Volumenänderung der Segmente II/III (FLR) nach CT-gesteuerter interstitieller HDR-Brachytherapie. Hierfür wurden die Daten von 61 Patienten mit inoperablen primären und sekundären Lebermalignomen in den Segmenten IV-VIII analysiert. Die MRT-gestützte volumetrische Auswertung erfolgte präinterventionell sowie in mehreren postinterventionellen Messungen über 12 Monate hinweg. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten eine signifikante Volumenzunahme der Segmente II/III zwischen dem ersten und letzten Messzeitpunkt mit einer relativen FLR-Änderung von 24,77 % ( $p = 0,001$ ). Dabei wirkten sich eine vorliegende Leberzirrhose sowie ein erhöhtes Patientenalter negativ auf die relative FLR-Änderung aus. Eine periinterventionelle Chemotherapie zeigte dahingegen keinen volumenbezogenen Effekt. Unter Berücksichtigung der etablierten Mindestresektionsgrenzen, die je nach Funktionszustand des Leberparenchyms bei 20 %–40 % liegen, hätten die nachgewiesenen Volumenänderungen für einen Teil der Patienten mit initial zu geringem FLR die volumenbezogenen Voraussetzungen für eine Resektion geschaffen. Insgesamt konnte die zentrale Hypothese der Arbeit bestätigt werden. Im Vergleich zur PVE, als dem im klinischen Alltag gängigsten hypertrophieinduzierenden Verfahren, fallen die für die CT-HDRBT nachgewiesenen FLR-Änderungen jedoch deutlich geringer aus. Als strahlentherapeutisches Verfahren zeichnet sich die CT-HDRBT im Gegensatz zur PVE allerdings durch eine hohe Tumorkontrollrate aus. Damit ergeben sich für die bislang in palliativen Therapiesettings eingesetzte CT-HDRBT mögliche alternative Anwendungsszenarien – insbesondere dann, wenn eine FLR-Steigerung erzielt werden soll und gleichzeitig ein hohes Maß an Tumorkontrolle erforderlich ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4):524–48.
2. Robert Koch-Institut. Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7):2557–76.
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, Taylor-Robinson SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6:VI1-9.
5. Orcutt ST, Anaya DA. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer. *Cancer Control* 2018; 25(1):1073274817744621.
6. Kasper H-U, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Z Gastroenterol* 2005; 43(10):1149–57.
7. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surgical Clinics of North America* 2002; 82(5):1075–90.
8. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery* 2006; 244(2):254–9.
9. BIRTH M, Ittel TH, Pereira PL, editors. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
10. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmiti G, Maru DM et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Annals of Surgery* 2013; 257(6):1079–88.
11. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33(6):1247–54.
12. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10(3):178–82.
13. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Annals of Surgery* 2010; 252(6):903–12.
14. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(3):519–24.
15. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (6):CD006317.
16. Ribero D, Chun YS, Vauthey J-N. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25(2):104–9.

17. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012; 29(1):6–17.
18. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of Surgery* 2005; 242(6):824-8, discussion 828-9.
19. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149(5):713–24.
20. Couinaud C. *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*; 1957 [cited 2016 Nov 29].
21. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey J-N. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004; 135(4):404–10.
22. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol* 2010; 75(1):e107-11.
23. Gotra A, Sivakumaran L, Chartrand G, Vu K-N, Vandenbroucke-Menu F, Kauffmann C et al. Liver segmentation: indications, techniques and future directions. *Insights Imaging* 2017; 8(4):377–92.
24. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21(5):1317–21.
25. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002; 8(3):233–40.
26. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12):4020–8.
27. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, JR, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Annals of Surgery* 1998; 227(4):566–71.
28. Birth M, Hildebrand P. Klassifikation und Technik der Leberresektion. In: Birth M, Ittel TH, Pereira PL, editors. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 156–65.
29. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10):1271–80.
30. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of Surgery* 2003; 237(5):686-91; discussion 691-3.
31. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* 2006; 243(1):1–7.
32. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-N, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94(3):274–86.
33. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of Surgery* 2003; 237(2):208–17.

34. Le Roy B, Dupré A, Gallon A, Chabrot P, Gagnière J, Buc E. Liver hypertrophy: Underlying mechanisms and promoting procedures before major hepatectomy. *J Visc Surg* 2018; 155(5):393–401.
35. Garlipp B, Baere T de, Damm R, Irmscher R, van Buskirk M, Stübs P et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* 2014; 59(5):1864–73.
36. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Annals of Surgery* 2008; 247(1):49–57.
37. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015; 157(4):690–8.
38. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of Surgery* 2012; 255(3):405–14.
39. Kim RD, Kim JS, Watanabe G, Mohuczy D, Behrns KE. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25(2):92–103.
40. Baere T de, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(8):2081–9.
41. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107(5):521–7.
42. van Lienden KP, van den Esschert JW, Graaf W de, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM et al. Portal Vein Embolization Before Liver Resection: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 36(1):25–34.
43. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 1993; 17(1):109–15.
44. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE: A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J Exp Med* 1920; 31(5):609–32.
45. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 2008; 143(10):978–82; discussion 982.
46. Michalopoulos GK. Liver Regeneration. *Science* 1997; 276(5309):60–6.
47. Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lauth WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide* 2001; 5(5):453–64.
48. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Annals of Surgery* 2000; 231(4):480–6.
49. Di Stefano DR, Baere T de, Denys A, Hakime A, Gorin G, Gillet M et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005; 234(2):625–30.
50. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Annals of Surgery* 2012; 256(5):812–7; discussion 817–8.

51. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34(2):267–72.
52. Elias D, Baere T de, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999; 86(6):784–8.
53. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of Surgery* 2000; 232(6):777–85.
54. Wicherts DA, Miller R, Haas RJ de, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Annals of Surgery* 2008; 248(6):994–1005.
55. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* 2004; 240(6):1037-49; discussion 1049-51.
56. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: A new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):164–70.
57. Dupré A, Hitier M, Peyrat P, Chen Y, Meeus P, Rivoire M. Associating portal embolization and artery ligation to induce rapid liver regeneration in staged hepatectomy. *Br J Surg* 2015; 102(12):1541–50.
58. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: challenging the concept of unresectability--a systematic review. *Int J Surg* 2015; 13:280–7.
59. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien P-A. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg* 2016; 103(13):1768–82.
60. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, Santibanes E de. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(4):814–21.
61. Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Konigsrainer I, Konigsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). Lessons Learned from 15 cases at a single centre. *Z Gastroenterol* 2014; 52(1):35–42.
62. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54(3):868–78.
63. Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price TJ. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:148–54.
64. Gray B, van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(12):1711–20.
65. Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MA, Lam MG, Vente MAD, Mali WP et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *The Lancet Oncology* 2012; 13(10):1025–34.

66. van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88(2):78–85.
67. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K, Rolland Y, Boulic A, Le Du F et al. Volumetric changes after (90)Y radioembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: an option to portal vein embolization in a preoperative setting? *Ann Surg Oncol* 2013; 20(8):2518–25.
68. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK et al. Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013; 59(5):1029–36.
69. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(6):1587–96.
70. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghmai V et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. *Dig Dis Sci* 2008; 53(9):2556–63.
71. Ahmadzadehfar H, Meyer C, Ezziddin S, Sabet A, Hoff-Meyer A, Muckle M et al. Hepatic volume changes induced by radioembolization with 90Y resin microspheres. A single-centre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(1):80–90.
72. Teo J-Y, Allen JC, Ng DC, Choo S-P, Tai DWM, Chang JPE et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. *HPB* 2016; 18(1):7–12.
73. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5):1496–505.
74. Dritschilo A, Harter KW, d. Thomas, Nauta R, Holt R, Lee TC et al. Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: Technical aspects and report of a pilot study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 1988; 14(5):1007–11.
75. HENSCHKE UK. "Afterloading" applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. *Radiology* 1960; 74:834.
76. Brinkhaus G, Lock JF, Malinowski M, Denecke T, Neuhaus P, Hamm B et al. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of liver tumours does not impair hepatic function and shows high overall safety and favourable survival rates. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13):4284–92.
77. Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(11):1279–86.
78. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(1):172–9.
79. Ricke J, Wust P. Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2011; 21(4):287–93.

80. Colletini F, Singh A, Schnapauff D, Powerski MJ, Denecke T, Wust P et al. Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum. *Eur J Radiol* 2013; 82(10):e509-14.
81. Bretschneider T, Ricke J, Gebauer B, Streitparth F. Image-guided high-dose-rate brachytherapy of malignancies in various inner organs - technique, indications, and perspectives. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8(3):251-61.
82. Mohnike K, Wolf S, Damm R, Seidensticker M, Seidensticker R, Fischbach F et al. Radioablation von Lebermalignomen mit interstitieller High-dose-rate-Brachytherapie: Komplikationen und Risikofaktoren. *Strahlenther Onkol* 2016.
83. Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21(12):2584-96.
84. Schnapauff D, Colletini F, Steffen I, Wieners G, Hamm B, Gebauer B et al. Activity-based cost analysis of hepatic tumor ablation using CT-guided high-dose rate brachytherapy or CT-guided radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11:26.
85. 4. Definition of volumes. *J ICRU* 2010; 10(1):41-53.
86. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199(1):177-83.
87. Hamm B, Staks T, Muhler 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; 195(3):785-92.
88. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kuhn J, Jia J, Grube M et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(7):1024-8.
89. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004; 17(3):205-16.
90. Makuuchi M, Kosuge T, Lygidakis NJ. New possibilities for major liver surgery in patients with Klatskin tumors or primary hepatocellular carcinoma--an old problem revisited. *Hepatogastroenterology* 1991; 38(4):329-36.
91. Rim CH, Park S, Woo JY, Seong J. Kompensatorische Hypertrophie der Leber nach externer Strahlentherapie bei primärem Leberkrebs. *Strahlenther Onkol* 2018; 194(11):1017-29.
92. Lorigan JG, Charnsangavej C, Carrasco CH, Richli WR, Wallace S. Atrophy with compensatory hypertrophy of the liver in hepatic neoplasms: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150(6):1291-5.
93. Graaf W de, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011; 98(6):825-34.
94. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40(8-9):650-9.
95. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011; 2011:526379.

96. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Marin Hargreaves G, Lemoine A et al. Percutaneous Portal Vein Embolization Increases the Feasibility and Safety of Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Injured Liver. *Annals of Surgery* 2000; 232(5):665–72.
97. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94(11):1386–94.
98. D'Onofrio M, Robertis R de, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014; 6(4):62–71.
99. Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg* 2014; 31(4-5):255–68.
100. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Lo Tesoriere R, Ferrero A et al. Measured versus Estimated Total Liver Volume to Preoperatively Assess the Adequacy of the Future Liver Remnant. *Annals of Surgery* 2013; 258(5):801–7.
101. Martel G, Cieslak KP, Huang R, van Lienden KP, Wiggers JK, Belblidia A et al. Comparison of techniques for volumetric analysis of the future liver remnant: implications for major hepatic resections. *HPB (Oxford)* 2015; 17(12):1051–7.
102. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey J-N, Charnsangavej C, Morello FA, JR, Ahrar K et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics* 2002; 22(5):1063–76.
103. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(3):460–6.
104. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(3):365–70.
105. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R et al. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol* 2006; 79(942):473–8.
106. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Annals of Surgery* 2008; 247(3):451–5.
107. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, Jarnagin W, Brown K, D'Angelica M et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg* 2013; 148(12):1103–8.
108. Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, Palavecino M, Ribero D, Vauthey J-N. Is embolization of segment 4 portal veins prior to extended right hepatectomy justified? *Surgery* 2008; 144(5):744–51.
109. Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999; 188(3):304–9.

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

## **Ehrenerklärung**

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

**„Volumenänderungen des linken Leberlappens (Segment II/III) nach  
CT-gesteuerter interstitieller HDR-Brachytherapie des rechten Leberlappens“**

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

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

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

Magdeburg den 15.02.2020

Amadeo Touet

## **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten



## Anlage

MRT-Protokoll (Leber) mit Gd-EOB-DTPA (Primovist®)

- Dosierung 0,025 mmol/kg KG
- Achieva 1,5T A®, Philips Healthcare, Best, Niederlande
- Darstellung der Kontrastmittel-Phase, Typ/Wichtung, Fettsättigung, Schichtdicke

Nativ		T2w ssh cor	nein	6 mm
		T1w IP/OP tra		
		T2w ssh tra		
		T1w3D		
Dynamische Bildgebung	Arterielle P.	T1w3D THRIVE	ja	3 mm
	Portalvenöse P. (60–70 s p. i.)	T1w3D THRIVE		
	Spätphase (120–180 s p. i.)	T1w3D THRIVE		
(atemgetriggert)		T2w tra	ja nein	6 mm
		DWI		
		bTFE tra.		
		bTFE cor.		
Hepatobiliäre Phase (20 min p.i.)		T1w 3D THRIVE	ja	3 mm
(Atemanhaltetechnik)		T1w 2D WATS		6 mm
		T1w 3D THRIVE		3 mm

cor. : coronar

tra. : transversal/axial

DWI : Diffusionsgewichtete Bildgebung