

Aus der Klinik für Nuklearmedizin, Arbeitsbereich klinische Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben nach
Yttrium-90-Radioembolisation bei intrahepatischem cholangiozellulären Karzinom

Retrospective analysis of prognostic factors for overall survival after yttrium-90
radioembolization for intrahepatic cholangiocellular carcinoma

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hans Valentin Jochens

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abstract – deutsche Fassung	X
Abstract – english version	XI
1 Einleitung	12
1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom	12
1.1.1 Epidemiologie.....	12
1.1.2 Ätiologie	12
1.1.3 Die Entitäten des cholangiozellulären Karzinoms	13
1.1.4 Metastasierungswege	14
1.1.5 Klinik und Diagnostik des IHCCs	15
1.1.6 Therapieoptionen bei IHCC	18
1.2 Die Leber und das Gallengangs-System	22
1.2.1 Anatomie und funktionelle Einteilung.....	22
1.2.2 Laborparameter des Leberstoffwechsels und Tumormarker des CCCs.....	24
1.3 Hintergründe der Radioembolisation	26
1.3.1 Funktionsprinzip und Ablauf der Radioembolisation	26
1.3.2 Yttrium-90 Mikrosphären	27
1.4 Prä- und postinterventionelle Bildgebung	28
1.5 Procedere der Radioembolisation	29
1.5.1 Indikationen und Kontraindikationen der Radioembolisation.....	29
1.5.2 Prätherapeutische Bilddiagnostik (Tumorausbreitung/-last).....	30
1.5.3 Prätherapeutische Angiographie und SPECT/CT	31
1.5.4 Aktivitätsplanung der Radioembolisation (SIR-Spheres)	35
1.5.5 Durchführungsprinzipien der Radioembolisation	37
1.5.6 Begleitmedikation.....	37
1.5.7 Nebenwirkungen	38
1.5.8 Evaluation des Therapieerfolgs	39
1.6 Aktueller Status der Wissenschaft.....	40
1.7 Fragestellung sowie Intention der Dissertation	41
2 Material und Methodik.....	43
2.1 Studiendesign	43

2.1.1	Patientenkohorte	43
2.1.2	Datenakquisition.....	45
2.1.3	Prä- und peritherapeutisches Procedere	45
2.1.4	Posttherapeutische Nebenwirkungen und Ereignisse.....	47
2.1.5	Nachsorge und Folgeuntersuchungen.....	48
2.1.6	Bildauswertung nach RECIST 1.1 Kriterien	48
2.2	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status	49
2.3	Statistische Analyse	50
3	Ergebnisse	52
3.1	Patienten- und Therapieeigenschaften.....	52
3.1.1	Prätherapeutische Laborparameter und klinischer Status	52
3.1.2	Vortherapien	53
3.1.3	Tumorcharakteristika.....	54
3.1.4	Charakteristika von Leber- und Tumorgewebe	55
3.1.5	Therapiedaten	56
3.1.6	Verträglichkeit	57
3.2	Therapieerfolg und Überleben	58
3.2.1	Gesamtüberleben – Overall-Survival	58
3.2.2	Kontrollbildgebungen.....	59
3.2.3	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	59
3.2.4	Therapieerfolg nach RECIST-Kriterien	60
3.3	Prognostische Parameter	61
3.4	Prognostischer Score	65
3.4.1	Gesamtpopulation	65
3.4.2	Subpopulation	70
4	Diskussion	72
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	72
4.1.1	Therapiecharakteristika	72
4.1.2	Therapietoxizität.....	74
4.1.3	Therapieansprechen nach RECIST 1.1	76
4.1.4	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.....	77
4.1.5	Prognose bestimmende Faktoren.....	79
4.1.6	Prognostischer Score	83
4.2	Limitationen und Einschränkungen.....	86
4.3	Aussichten und weiterer Bedarf an Forschung	88
5	Literaturverzeichnis	90
	Eidesstattliche Versicherung	106

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	107
Lebenslauf	108
Publikationsliste.....	111
Danksagung	112
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	113

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden akzeptiert in:

I. Schatka*, **H.V. Jochens***, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, H. Amthauer, „*Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*“ **14**(21).

Received: 16 September 2022; Revised: 19 October 2022; Accepted: 24 October 2022;
Published: 29 October 2022

Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/21/5324>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomische Darstellung der unterschiedlichen Tumorentitäten des CCCs in ihrer entsprechenden Lage [3]	14
Abbildung 2:	Anatomische Darstellung der Leber [68]	24
Abbildung 3:	Prätherapeutische kontrastmittelgestützte MRT eines Patienten mit multiplen hepatischen Läsionen eines CCCs.	31
Abbildung 4:	Prätherapeutische Angiographie u.a. der A. hepatica dextra mit Kontrastierung eines CCCs im rechten Leberlappen	33
Abbildung 5:	Prätherapeutische planare Szintigraphie der Leber bei einem Patienten mit CCC inklusive ROI-Auswertung	34
Abbildung 6:	Prätherapeutische transversale [^{99m} Tc]Tc-MAA-SPECT/CT des Oberbauchs inklusive Leber bei einem Patienten mit CCC	35
Abbildung 7:	Flussdiagramm zum Einschluss des Patientenkollektivs.....	44
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurve für das OS der Gesamtpopulation	59
Abbildung 9:	Vergleich von Primovist-MRT Bildern in T1-Wichtung eines Patienten vor (1.1 und 1.2) und 6 Wochen nach (2.1 und 2.2) der Radioembolisation.....	61
Abbildung 10:	Darstellung der Zeitabhängigkeit des Hazards bezogen auf die Parameter gGT ≥ 750 U/l, DeRitis ≥ 3,11, Albumin ≤ 41,1 g/l und ECOG > 1 mit Hilfe der entsprechenden Schoenfeld-Residuen.....	66
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben jeweils einzeln bezogen auf die eingeschlossenen Variablen des finalen Modells aus der multivariablen Cox-Regression (gGT ≥ 750 [U/l], ECOG-Status > 1, Albumin ≤ 41,1 [g/l])	68
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Gesamtüberlebens nach Anwendung des Scores „gGT ≥ 750 U/l + ECOG > 1 + Albumin ≤ 41,1 g/l“ auf das gesamte Patientenkollektiv	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	8. Edition der TNM-Klassifikation der AJCC für das intrahepatische CCC [37]	17
Tabelle 2:	RECIST 1.1 Kriterien zur bildmorphologischen Evaluation des Therapieerfolgs [81]	40
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlusskriterien	43
Tabelle 4:	ECOG/WHO-Status Kriterien [85]	50
Tabelle 5:	Prätherapeutische Laborparameter sowie bekannte klinische Parameter der Patienten.	52
Tabelle 6:	Vorthérapien.....	54
Tabelle 7:	Tumorcharakteristika.....	55
Tabelle 8:	Tumor- und Lebercharakteristika.....	55
Tabelle 9:	Therapiedaten	57
Tabelle 10:	Ansprechrate gemäß RECIST 1.1.....	60
Tabelle 11:	Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen erhobenen metrischen Variablen und dem Gesamtüberleben nach der Radioembolisation.	62
Tabelle 12:	Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen ordinalen Variablen und dem Gesamtüberleben nach Radioembolisation.....	63
Tabelle 13:	Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen nominalen Variablen und dem Gesamtüberleben nach Radioembolisation.....	63
Tabelle 14:	Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression nach schrittweisem Einschluss (sog. „stepwise inclusion“).	67
Tabelle 15:	Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation.....	69
Tabelle 16:	Ergebnis der univariablen Cox-Regression für den Tumormarker CA19-9 in der Subpopulation.	71
Tabelle 17:	Vergleich der prognostischen Scores „CA19-9 \geq 500 U/ml + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/l“ und „ECOG $>$ 1 + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/l“ angewandt auf die Subpopulation.	71

Abkürzungsverzeichnis

$[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-MAA	<i>Technetium-99m-markierte Albuminpartikel</i>
$[^{18}\text{F}]$ FDG-PET	<i>Positronen-Emissions-Tomografie mit $[^{18}\text{F}]$Fluordesoxyglucose</i>
95%-KI	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
A.	<i>Arteria</i>
Ae.	<i>Arteriae</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALAT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
ASAT	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
AV-Fistel	<i>arteriovenöse Fistel</i>
BSA-Modell	<i>Körperoberfläche-Modell</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CA 19-9	<i>Carbohydrate-Antigen 19-9</i>
CCC	<i>cholangiozelluläres Karzinom</i>
CR	<i>complete remission</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
cTACE	<i>conventional TACE</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
dCCA	<i>distales cholangiozelluläres Karzinom</i>
debTACE	<i>drug-eluting bead TACE</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EHCC	<i>extrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom</i>
ERC	<i>Endoskopisch-Retrograde-Cholangiographie</i>
ERCP	<i>Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie</i>
EUS-FNA	<i>endoskopisch Ultraschall gestützte Feinnadel-Aspiration</i>
GBq	<i>Gigabecquerel</i>
gGT	<i>Gamma-Glutamyltransferase</i>
GLDH	<i>Glutamat-Dehydrogenase</i>
Gy	<i>Gray</i>
HCC	<i>hepatozelluläres Karzinom</i>
HCV	<i>Hepatitis C</i>
Her2/neu	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HR	<i>Hazard-Ratio</i>
IHCC	<i>intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	<i>Interquartilsabstand</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
L.	<i>Lobus</i>
LDH	<i>Laktatdehydrogenase</i>
LITT	<i>Laserinduzierte Thermotherapie</i>
MPG	<i>Medizinproduktegesetz</i>
MRCP	<i>Magnetresonanztomographie mit Cholangiopankreatikographie</i>
mRECIST	<i>modified RECIST</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
pCCA	<i>perhiläres cholangiozelluläres Karzinom</i>
PD	<i>progressive disease</i>
PFS	<i>progressionsfreies Überleben</i>

PSC	<i>primär-sklerosierende Cholangitis</i>
RE	<i>Radioembolisation</i>
REILD	<i>Radioembolisations-induzierte Lebererkrankung</i>
RF	<i>Risikofaktoren</i>
RFA	<i>Radiofrequenzablation</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiotherapy</i>
SIRT	<i>Selective Internal Radiation Therapie</i>
SPECT/CT	<i>Single-Photon-Emissions-Computertomographie</i>
TACE	<i>transarterielle Chemoembolisation</i>
TL	<i>target lesions</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>

Abstract – deutsche Fassung

Einleitung:

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) stellt die zweithäufigste bösartige Tumorentität der Leber dar. Bei Patienten mit CCC, welche unter leitliniengerechter Chemotherapie einen Progress zeigen, kann die Radioembolisation (RE) der Leber als lokoregionäre Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden. Eine Abwägung des Nutzens der RE mit ihren Risiken bei jedoch bislang fehlenden Prognosefaktoren führte zum Ziel dieser Studie. Es wurde ein prognostischer Score zur optimierten Identifikation von Patienten ausgearbeitet und geprüft, die im Hinblick auf ihr Gesamtüberleben (OS) in besonderem Maße durch diese Therapieoption einen Vorteil erhalten.

Methodik:

39 konsekutive Patienten (weiblich, 26; männlich, 13; medianes Alter, 61 [32-82] Jahre) mit CCC vor RE (mediane applizierte Aktivität, 1,7 [0,4-2,5] GBq) wurden in eine retrospektive Analyse einbezogen. Die univariable und multivariable Cox-Regression wurde im Hinblick auf klinische (Alter, ECOG-Status, hepatische Gesamtumorlast/pro Lappen, extrahepatische Läsionen, hepatopulmonaler Shunt, Pfortaderthrombose, Aszites) und laborchemische Faktoren (Gamma-Glutamyltransferase (gGT), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), De-Ritis-Quotient, Albumin, INR, Ammoniak, CA 19-9) durchgeführt sowie auf eine notwendige relative Dosisreduktion (DR: 0%, 20%, 40%) bei Vorliegen eines Lungenshunts von > 10 % oder > 15 %. Signifikante Faktoren wurden mit gleicher Gewichtung in einen Prognose-score aufgenommen.

Ergebnisse:

Das mediane OS nach RE lag bei 8,0 [1,3-33] Monaten (m), 37 Patienten verstarben. Eine hohe gGT (HR: 1,002; p=0,016), De-Ritis-Quotient (HR: 1,586; p=0,018), niedriges Albumin (HR: 0,927; p=0,045), ECOG > 1 (HR: 3,76; p=0,021) und eine relative DR um 40% (HR: 3,74; p=0,027) sowie ein hoher Tumormarker CA 19-9 für eine Subpopulation (n=21) (HR: 1,000; p=0,021) waren signifikante Prädiktoren für das OS in der univariablen Cox-Regression. In der multivariable Cox-Regression zeigte die Kombination aus gGT \geq 750 U/l (HR: 7,96; p < 0,001), ECOG > 1 (HR: 6,34; p=0,003) und Albumin \leq 41,1 g/l (HR: 2,8; p=0,013) die höchste Vorhersagegüte und wurde als finaler Prognose-score gewählt. Dieser konnte signifikant 3 Gruppen mit divergentem OS identifizieren (0 Risikofaktoren [RF], medianes OS: 15,3 m; 1 RF: 7,6 m; \geq 2 RF: 1,8 m; Log-Rank-Test: p < 0,001). Dieser Prognose-score zeigte ebenso für die Subpopulation mit bekanntem Tumormarker CA 19-9 die höchste Vorhersagegüte.

Fazit:

Vor einer RE kann der präsentierte, aus drei Risikofaktoren bestehende Prognose-score für CCC-Patienten helfen, solche zu ermitteln, die im Hinblick auf das OS von einer RE profitieren können. Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten, welche 2 oder mehr Risikofaktoren aufweisen, die Entscheidung zur RE streng geprüft werden.

Abstract – english version

Introduction:

Cholangiocellular carcinoma (CCC) is the second most frequent malignant tumor of the liver. In patients with CCC and chemotherapy-refractory disease, radioembolization (RE) of the liver is a locoregional therapy option. A weighing of the benefits of RE with its risks, but with no prognostic factors as yet, led to the aim of this study, to develop and evaluate a prognostic score for the optimized identification of patients who, with regard to their overall survival (OS), profit from this therapeutic option.

Methods:

39 consecutive patients (female, 26; male, 13; median age, 61 [32-82] years) with CCC before RE (median applied activity, 1.7 [0.4-2.5] GBq) were included in a retrospective analysis. The univariable and multivariable Cox regression were carried out with regard to clinical (age, ECOG-status, total hepatic tumor burden / per lobe, extrahepatic lesions, hepatopulmonary shunt, portal vein thrombosis, ascites) and laboratory factors (gGT, AP, bilirubin, ALAT, ASAT, De-Ritis ratio, albumin, INR, ammonia, CA 19-9) as well as a prescribed relative dose reduction (DR: 0%, 20%, 40%) due to a lung shunt of > 10 or > 15%. Significant factors were included in a prognosis score with equal weights.

Results:

Median OS after RE was 8.0 [1.3-33] months (m), 37 patients died. High gGT (HR: 1.002; $p = 0.016$), high De-Ritis ratio (HR: 1.586; $p = 0.018$), low albumin (HR: 0.927; $p = 0.045$) ECOG > 1 (HR: 3.76, $p = 0.021$), a relative DR of 40% (HR: 3.74; $p = 0.027$) and the tumor marker CA19-9 for a subpopulation ($n = 21$) (HR: 1.000; $p = 0.021$) were significant predictors of OS in univariable Cox regression. In multivariable Cox regression, the combination of the parameters $\text{gGT} \geq 750 \text{ U/l}$ (HR: 7.96; $p < 0.001$), ECOG > 1 (HR: 6.34; $p = 0.003$), and albumin $\leq 41.1 \text{ g/l}$ (HR: 2.8; $p = 0.013$) showed the highest accuracy of prediction and was chosen as the final prognostic score. It significantly separated 3 groups with different OS (0 risk factors [RF], median OS: 15.3 m; 1 RF: 7.6 m; ≥ 2 RF: 1.8 m; log-rank test: $p < 0.001$). This prognostic score also showed the highest predictive accuracy for a corresponding subpopulation with the known tumor marker CA 19-9.

Conclusion:

Prior to RE, the developed 3-stage prognosis score for CCC patients can help identify those who will benefit from RE. In contrast, for patients with 2 or more risk factors, the indication for RE should be strictly evaluated.

1 Einleitung

1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), auch Cholangiokarzinom, ist nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC), der zweithäufigste maligne primäre Tumor der Leber. Es entsteht aus den Cholangiozyten des Gallengangsepithels. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren weltweit gestiegen, wobei sie zwischen bestimmten Gebieten erheblich variiert. In Nord-Ost Thailand liegt die Zahl der Erkrankungen mit CCC bei $> 80/100.000$, während in Ländern der westlichen Welt, z.B. Kanada mit einer Zahl von $0,3/100.000$, deutlich weniger Menschen erkranken. Des Weiteren erkranken Männer 1,5mal häufiger an einem CCC als Frauen. [1] Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wobei der Großteil, der von einem CCC betroffenen Patienten (unter dem Begriff „Patient“ sind zur Vereinfachung des Verständnisses immer beide Geschlechter eingeschlossen), älter ist als 65 Jahre. [2] Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt dabei in Deutschland 18-19% und in den USA 9%. [3, 4]

1.1.2 Ätiologie

Für das CCC kommen laut aktueller Studienlage viele verschiedene Ursachen in Betracht, was deutlich darstellt, dass die genauen Entstehungsprozesse des CCCs noch Objekt der aktuellen Forschung sind.

Eine Hauptursache ist die Obliteration des Gallengangsystems (Choledocholithiasis) und die damit verbundene chronische Inflammation und Verletzung der Gallengänge (Cholangitis). Diese kann kongenitalen Ursprungs sein, wie z.B. bei Gallengangszysten (Caroli-Disease), durch Autoimmunerkrankungen entstehen, wie z.B. ausgelöst durch die primär-sklerosierende Cholangitis (PSC) oder aber auch idiopathisch hervorgerufen werden.

Andere Risikofaktoren sind infektiöser Genese, dazu zählen vor allem die Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C (HCV). Eine Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie gilt ebenfalls

als einer der Risikofaktoren. Ebenso kann aber auch ein parasitärer Befall der Gallenwege mit *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* in Frage kommen.

Ein Toxin, welches das Risiko für ein CCC erhöht, ist das radiologische Kontrastmittel „Thorotrast“, welches bis 1960 in der klinischen Praxis zur Bildgebung Anwendung fand. Des Weiteren gelten Nitrosamine, Dioxin, Asbest und Radon als mögliche Karzinogene für das CCC. Zu möglichen anderen Risikofaktoren gehören bestimmte genetische Polymorphismen, Gen-Mutationen, Übergewicht und Diabetes. [2, 5-8]

1.1.3 Die Entitäten des cholangiozellulären Karzinoms

Das CCC ist ein maligner Tumor, welcher zu 90% als Adenokarzinom von den hochprismatischen Cholangiozyten des Gallengangsystems ausgeht. [7, 9]

Es existieren auf Basis der anatomischen Lage des CCCs zwei verschiedene Entitäten des Karzinoms: Das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (IHCC), und das extrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (EHCC), welches sich in perihilär (auch als Klatskin-Tumore bezeichnet) und distal, d.h. distal des Zystikusabgangs lokalisiert, einteilen lässt (siehe Abbildung 1). Das IHCC ist dabei mit einer Inzidenz zwischen 0,92/100.000 und 1,6/100.000 etwas häufiger als das EHCC. Dabei ist zu erwähnen, dass die Inzidenz des IHCCs in den letzten 40 Jahren um 128% gestiegen ist und sich die Mortalität bei Frauen und Männern in den letzten 20 Jahren verdreifacht hat. Beim EHCC sind diese Zahlen hingegen stabil. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit CCC liegt in Deutschland bei 18-19%, in den USA bei 9%. Nach erfolgter R0-Resektion liegt sie laut DeOliveira et al. (2007) bei Patienten mit IHCC bei 63%, mit perihilärem EHCC bei 30% und mit distalem EHCC bei 27%. [10-13]

Diese unterschiedlichen Formen des CCCs lassen sich wiederum entsprechend ihres Wachstumsverhaltens in massebildend, periduktal-infiltrierend und intraduktal wachsend einteilen, wobei das IHCC nur als massebildend, periduktal-infiltrierend oder als Mischform aus beiden zu klassifizieren ist. [14] Diese Subklassifikation ist relevant für die empfohlene Therapie von resektablen CCCs. Der massebildende und intraduktal wachsende Typ sollten mit tumorfreiem Rand leberreseziert werden, während beim periduktal-infiltrierenden Typ eine ausgeweitete Leberteilektomie mit Lymphadenektomie und adjuvanter Chemotherapie das Ziel angestrebt wird. Des Weiteren lässt sich auch eine Aussage über die Prognose nach einer Resektion des

Tumors bezüglich seines jeweiligen Wachstumsverhaltens treffen, wobei der intraduktal wachsende Typ die beste Prognose der genannten Subtypen aufweist. [15]

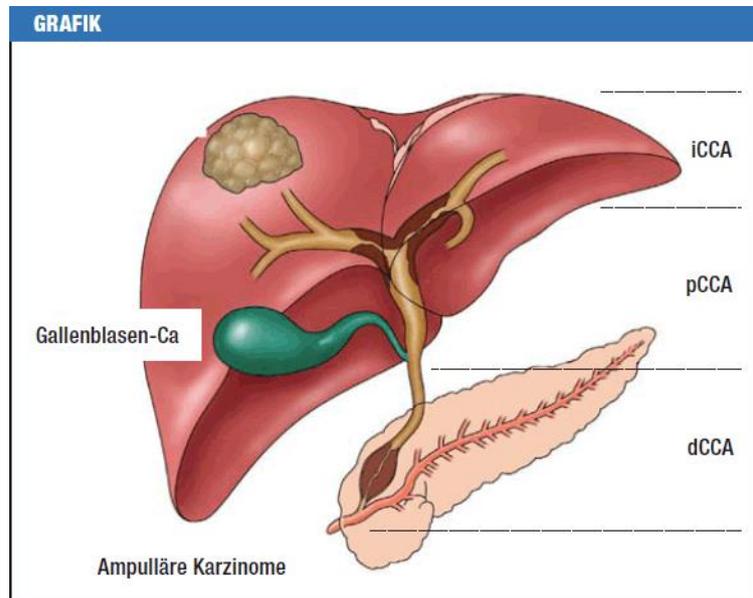


Abbildung 1: Anatomische Darstellung der unterschiedlichen Tumorentitäten des CCCs in ihrer entsprechenden Lage: intrahepatisches (iCCA), perihiläres (pCCA) und distales cholangiozelluläres Karzinom (dCCA) [3]

(Quelle: Vogel, A., et al., *The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma*. Dtsch Arztebl International, 2014. **111**(44): p. 748-754.)

1.1.4 Metastasierungswege

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen CCC-Entitäten ist die Form der Metastasierung. Dabei metastasiert das IHCC hauptsächlich in das umliegende Lebergewebe, sowie in die lokoregionären Lymphknoten, Fernmetastasen sind hingegen eher selten. Das EHCC bzw. Klatskin-Tumore metastasieren hingegen hauptsächlich lymphogen. [6, 16]

Die unterschiedlichen Metastasen der Subtypen weisen dabei eine verschieden ausgeprägte Expression von bestimmten Proteinen auf. So wird beim IHCC von intrahepatischen Metastasen typischerweise der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) überexprimiert. Beim EHCC wurde vor allem eine Überexpression des „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) in Lymphknotenmetastasen dokumentiert. [17]

1.1.5 Klinik und Diagnostik des IHCCs

Die Diagnostik des IHCCs ist ein komplexer Prozess und erfolgt meist erst, nachdem der Patient klinische Symptome aufgrund einer Obstruktion der Gallengänge aufweist, was wiederum häufig auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium zurückzuführen ist. Dabei klagen betroffene Patienten möglicherweise über Pruritus, ein allgemeines Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust und gastrointestinale Beschwerden, teilweise auch epigastrischen Schmerz. Bei der körperlichen Untersuchung können ein Ikterus, Hepatomegalie, Leberhautzeichen und ein palpabler abdomineller Tumor imponieren. [7, 8]

Bei Patienten mit CCC können Laborparameter, wie z.B. die Gamma-Glutamyltransferase (gGT) oder die alkalische Phosphatase (AP), als Hinweis auf eine Schädigung der Gallengänge erhöht sein. Liegt sogar eine Cholestase vor, ist sehr wahrscheinlich mit einer Erhöhung des (direkten) Bilirubins zu rechnen. Wird wiederum das Lebergewebe mitgeschädigt, können Werte, wie z.B. die Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) pathologisch erhöht sein.

Als Verlaufsparemeter für das cholangiozelluläre Karzinom wird meist der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) genutzt, wobei dieser wie die meisten Tumormarker nicht als Screening-Parameter genutzt wird, da er zur initialen Diagnosestellung des CCCs lediglich eine Sensitivität von 62%, sowie eine Spezifität von 63% aufweist. Allerdings zeigte sich, dass bei Patienten mit PSC ein regelmäßiges Screening bestehend aus Magnetresonanztomographie mit Cholangiopankreatikographie (MRCP) und CA 19-9-Bestimmung sinnvoll sein kann. Coelho et al. zeigten, dass ein Wert über 103 U/l mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung der Erkrankung einher geht und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen kurativen Therapieansatz. [18] Patel et al. zeigten, dass die CA 19-9 Werte bei Patienten mit inoperablem CCC signifikant höher sind als bei solchen, die ein operables CCC aufweisen. [18-20]

Ein weiterer essenzieller Bestandteil zur Diagnosestellung des CCCs (inklusive IHCC und EHCC) stellen Bildgebungsverfahren nach einem entsprechenden Algorithmus dar, wie es nach aktueller Leitlinie empfohlen ist. Demnach können initial in der Abdomensonographie gestaute Gallenwege detektiert werden und das CCC selbst als echoarme Läsion imponieren. Durch eine anschließende Farbdopplersonografie lassen

sich für das Staging unerlässliche Informationen gewinnen, wie z.B. ob ein portal-venöser Venenverschluss oder eine Infiltration der Leberarterien vorliegt und wie die vaskuläre Versorgung des Tumors zu beurteilen ist. Des Weiteren können in endoskopischen Verfahren wie z.B. der Endosonographie, der Endoskopisch-Retrograden-Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) bzw. Endoskopisch-Retrograden-Cholangiographie (ERC) oder aber der Cholangioskopie u.a. Zeichen einer Cholestase als indirekten Hinweis auf ein CCC imponieren. [21-23]

Wird der Verdacht eines CCCs in den oben genannten Bildgebungsverfahren gestellt, folgt die Durchführung einer Staging-Computertomographie (Staging-CT) von Thorax, Abdomen und Becken. In der nativen Computertomographie (CT) erscheint das CCC als hypodense Läsion der Leber mit unregelmäßigem Randareal. In der kontrastmittelgestützten CT fällt es in der arteriellen Phase durch ein randbetontes Enhancement auf. Tumoren, welche reich an fibrösem Stroma sind (typischerweise im Zentrum der Läsion), zeigen in der Spätphase, d.h. portalvenös bzw. venös, auch in diesen zentralen Anteilen ein Kontrastmittel-Enhancement. [24]

In der Magnetresonanztomographie (MRT) imponiert das IHCC in der T1-Wichtung als hypointense Struktur, während es in der T2-Wichtung hyperintens erscheint. In einer für Hepatozyten spezifischen kontrastmittelgestützten MRT-Aufnahme mit Gadolinium, welche die Bildgebung der Wahl zum Staging des IHCC darstellt, zeigt sich ein ähnlicher Verlauf der Kontrastmittelanreicherung, wie in der kontrastmittelgestützten CT. Eine MRCP kann zusätzliche Erkenntnis über die Lagebeziehung des IHCCs zum vaskulären System der Leber und der Gallengänge liefern. [25-28]

Als eine weitere bildgebende Diagnostik kommt die Positronen-Emissions-Tomografie mit [¹⁸F]Fluordesoxyglucose ([¹⁸F]FDG-PET) in Frage, durch die ein, mindestens 1 cm großes, solide geformtes IHCC mit einer Sensitivität von 85-95% dargestellt werden kann. Zudem können extrahepatische Metastasen detektiert werden. Die Sensitivität der FDG-PET für diffus und infiltrativ wachsende IHCCs ist hingegen gering mit ca. 18%. [29, 30] Die FDG-PET ist deshalb gemäß Leitlinienempfehlungen aktuell kein Standardverfahren. Zur definitiven Diagnose und Planung des systemischen Chemotherapieregimes ist die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes die erste Wahl, v.a. bei Patienten mit kleinen Leberläsionen und Leberzirrhose spielt sie eine wichtige Rolle, da hier die radiologische Bildgebung nur schwer eine Abgrenzung zum HCC ermöglicht. [31, 32]

Die histopathologische Einordnung basiert auf der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation für Gallengangskarzinome, wobei das Adenokarzinom hier am häufigsten

vorliegt. [33] Die Gewinnung der erforderlichen Gewebeproben kann dabei auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Nach S3-Leitlinien-Empfehlung ist die perkutane Feinnadelbiopsie die Methode der Wahl, hierbei liegt die Sensitivität bei ca. 70%. Diese ist u.a. abhängig von Größe und Lage der Läsion, dem die Biopsie durchführenden Arzt bzw. Ärztin und ob zentrale Anteile des Tumors im Biopsat enthalten sind. Eine neuere, aber weniger verbreitete Methode ist die durch endoskopischen Ultraschall gestützte Feinnadel-Aspiration (EUS-FNA). Entsprechend der ca. 70%-igen Sensitivität für Biopsien beim IHCC können falsch-negative Ergebnisse entstehen, weshalb eine tumor-negative Biopsie das Vorhandensein eines IHCCs nicht ausschließen kann. [23, 34, 35] Durch die bildgebende Diagnostik kann das IHCC nach der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) eingeteilt werden, um die Operabilität einzuschätzen (Tabelle 1). [36]

Tabelle 1: 8. Edition der TNM-Klassifikation der AJCC für das intrahepatische CCC. Modifiziert nach Lee et al. [37].

TNM-Stadium	Tumorausdehnung
T1	Solitärer Tumor ohne vaskuläre Invasion <ul style="list-style-type: none"> • T1a: ≤ 5 cm • T1b: > 5 cm
T2	Solitärer Tumor mit vaskulärer Invasion oder multiple Tumoren
T3	Tumor durchbricht das viszerale Peritoneum
T4	Direkte Infiltration extrahepatischer Strukturen
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionalen Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.1.6 Therapieoptionen bei IHCC

In diesem Kapitel wäre es nicht zielführend die Therapieoptionen aller verschiedenen Entitäten des CCCs aufzuschlüsseln. Daher wird im Folgenden, um erläuternd das Thema dieser Dissertation zu ergänzen, v.a. spezifisch auf die sowohl kurativen als auch palliativen Therapieansätze des IHCCs eingegangen.

1.1.6.1 Kurative Therapieoptionen des Primärtumors

Ein kurativer Therapieansatz für das intrahepatische Gallengangskarzinom impliziert einen operablen Befund. Als inoperabel gilt ein IHCC hingegen, wenn einer oder mehrere der folgenden Befunde zutreffen: Umschließen bzw. Infiltration von größeren Gefäßen durch den Tumor, Lebermetastasen, ausgedehnte regionale Lymphadenopathie oder Fernmetastasen. [38]

Wie bereits erwähnt, ist für die resektablen Formen des IHCCs, des perihilären EHCCs und des distalen EHCCs die chirurgische R0-Resektion die Therapie der Wahl, welche meist durch eine partielle Hepatektomie realisiert wird. [38-40] Dabei ist aufgrund des hohen Rezidivrisikos die adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin für alle drei Formen nach aktueller Leitlinie empfohlen. [23, 41, 42]

Gegenstand der aktuellen Forschung ist in diesem Zusammenhang u.a. die adjuvante Therapie aus systemischer Chemotherapie und externer Bestrahlung. Diese Vorgehensweise ist jedoch umstritten, da sie bisher keinen signifikanten positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival (OS)) nach Tumorresektion zeigen konnte. [38]

Darüber hinaus ist das Gesamtüberleben bei Patienten, welche durch eine Operation nicht R0 reseziert werden können, vergleichbar zu dem primär palliativ behandelten Patienten, bei denen auf eine operative Tumorresektion verzichtet wurde. [43] Des Weiteren kommt eine operative Resektion des CCCs ausschließlich für Patienten mit operablen Tumoren in Frage, und dies ist bei intrahepatischem CCC nur selten gegeben. [14]

Bei den nicht-resektablen Formen des CCCs sind bezüglich der Therapieansätze keine spezifischen Unterschiede zwischen den einzelnen Lokalisationstypen auszumachen, hierbei steht die palliative Therapie in Verbindung mit systemischer Chemotherapie im Vordergrund. [44, 45]

1.1.6.2 Palliative Therapieoptionen

Nach aktueller Definition der WHO spricht man von einer palliativen Therapie, wenn die Heilung der Erkrankung selbst nicht das Ziel ist, sondern die Linderung der durch sie verursachten Beschwerden. [46] Da der Großteil der IHCCs erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und damit inoperabel ist, spielt die Palliativtherapie eine große Rolle bei der adäquaten Therapie von Patienten mit IHCC. Prinzipiell zu unterscheiden sind dabei die systemische und die lokale palliative Therapie. Zur systemischen Therapie gehören die Chemotherapie und die „molecular targeted therapies“. Bei palliativer Chemotherapie stellt die Erstlinientherapie eine Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin dar. Mit dieser kombinierten Gabe von Zytostatika konnte ein Gesamtüberleben (OS) von durchschnittlich 11,7 Monaten erzielt werden. [47] Als Zweitlinientherapie gilt die Therapie mit FOLFOX. [23]

Einen weiteren Aspekt stellen die zielgerichteten Therapien (sog. „molecular targeted therapies“) dar, denen insbesondere bestimmte Rezeptorbesätze des IHCCs (wie z.B. der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und der Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Her2/neu) und Wachstumsfaktoren (wie z.B. der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) als Ziel dienen. Daher sollte nach aktueller Leitlinie eine molekularpathologische Diagnostik bei den betroffenen Patienten durchgeführt werden, um zu klären, ob diese Form der Therapie in Frage kommt. Die „molecular targeted therapies“ werden wie die obengenannten Chemotherapien ebenfalls intravenös appliziert. [23] Aufgrund von sehr inhomogenen Studienergebnissen und dem teilweise ungünstigen Nebenwirkungsprofil sind die „molecular targeted therapies“ allerdings weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. [38]

Ein weiterer Therapieansatz ist die lokoregionäre Behandlung des IHCCs und dessen Lebermetastasen, wobei eine selektive chirurgische Entfernung des Tumors bzw. eine Metastasektomie selten durchführbar ist. Zu den palliativen Interventionen gehören ebenso Eingriffe, bei denen Stents auf operativem, endoskopischem oder perkutanem Wege, in die vom IHCC okkludierten Gallenwege implantiert werden, um den Abfluss der Galle weiterhin zu sichern. [14]

Neben einer Operation bzw. Intervention stehen noch andere, auf das Tumorgewebe zielgerichtete Verfahren zur Verfügung. Hierzu zählen u.a. die Mikrowellen- und Radiofrequenzablation, die Kryotherapie und die Laserinduzierte Thermotherapie (LiTT). Diese Therapieformen kommen jedoch nur für Patienten mit limitierter Anzahl und Größe

der Läsionen in Frage. Hinzukommt, dass sie vor allem für Patienten mit HCC erprobt sind und die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit bei IHCC noch nicht eindeutig genug ist. [38]

Die Strahlentherapie in Form der Hochpräzisionsradiotherapie (auch „Stereotactic Body Radiotherapy“; SBRT) gehört ebenfalls zu den lokoregionären Therapieverfahren und kann nach aktueller Leitlinie in Betracht gezogen werden, wenn dies durch einen Mangel an anderen Therapiemöglichkeiten in einer Tumorkonferenz beschlossen wird. Diese hat sich bisher aber als nicht zielführend erwiesen, da resultierende Gallengangsstenosen, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen und eine Schädigung des Leberparenchyms auf eine schlechte Verträglichkeit hindeuten. [23, 48-50]

Hinzu kommen kombinierte Embolisierungstherapien der Leber, die einen immer größeren Stellenwert in der Palliation von Patienten mit IHCC einnehmen. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass durch die Embolisierungstherapien der Primärtumor und mögliche hepatische Metastasen, trotz Inoperabilität, zielgenau behandelt werden können, das Nebenwirkungsprofil verträglich ist und gute Ansprechraten erreicht werden können.

Zu den Therapieformen, welche sich die Embolisierung der arteriellen Gefäßversorgung des Tumors, in Verbindung mit lokalen Wirkstoffen, zu Nutze machen, zählen vor allem die transarterielle Chemoembolisierung (TACE) und die in dieser Arbeit thematisierte Radioembolisierung (RE), welche auch als „Selective Internal Radiation Therapie“ (SIRT) bezeichnet wird.

Es gibt zwei verschiedenen Formen der TACE, einerseits die „conventional TACE“ (cTACE) und die „drug-eluting bead TACE“ (debTACE). Das Behandlungsprinzip der cTACE beruht auf einer Applikation von Chemotherapeutika in die lebersorgenden Arterien, welche mit einer anschließenden Embolisierung der Tumorgefäße verbunden ist. Bei der debTACE handelt es sich um Chemotherapeutika freisetzende Mikroperlen, die gleichzeitig die tumorversorgenden Gefäße embolisieren. Dadurch wird durch beide Formen sowohl ein zytotoxischer als auch ein ischämischer Effekt auf das Tumorgewebe erzielt. [51] Die TACE wurde in der Vergangenheit vor allem bei Patienten mit inoperablem HCC angewandt und erzielte dort vielversprechende Ergebnisse. Somit stellt sie die meistangewandte Therapie bei nicht-resektablem HCC und die Erstlinientherapie bei Patienten im intermediären Stadium mit HCC dar. [52, 53] Auf das IHCC bezogen, zeigt die debTACE Vorteile gegenüber der cTACE in Form eines verlängerten progressionsfreien Überlebens (PFS) und OS. [54]

Bezogen auf das CCC konnten Gusani et al. im Jahr 2008 zeigen, dass die TACE mit einer Chemotherapie aus Gemcitabine und Cisplatin ein signifikant längeres Überleben von Patienten mit inoperablem CCC bewirkt und dabei ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweist. [55]

Die RE stellt ebenfalls eine etablierte Therapie des HCCs dar und wurde hier insbesondere als Zweitlinientherapie angewandt, wenn die TACE keinen Erfolg erzielte [56-58]. Zudem konnte bei Lebermetastasen anderer Entitäten, wie z.B. dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom ein gutes Ansprechen durch die RE realisiert werden. [59-61]

Sie wurde daher auch bei Patienten mit IHCC erprobt. Sie stellte sich als nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Therapie dar. Es zeigte sich, dass durch die RE bei Patienten mit IHCC bei einer Tumorkontrollrate von bis zu 79%, ein ähnlich langes Überleben wie nach systemischer Chemotherapie oder TACE und posttherapeutisch die Resektabilität des Tumors erreicht werden kann. [62-65]

Die RE weist zudem gegenüber der TACE einige Vorteile auf. Dazu zählt zum Beispiel, dass bei der RE, mit ein bis zwei Applikationen, eine deutlich geringere Anzahl an Behandlungen notwendig ist und die Patienten, im Vergleich zur TACE, postinterventionell eine höhere Lebensqualität angeben. [57] Darüber hinaus kann es durch die wiederholt durchgeführte TACE zu Schäden an den katheterisierten Blutgefäßen kommen. [66]

Intraarterielle Verfahren können, wie es in der vorläufigen Version der entsprechenden S3-Leitlinie empfohlen ist, als Zweitlinientherapie beim nicht-resektablen IHCC ohne extrahepatischen Befall oder gemeinsam mit einer systemischen Chemotherapie nach Beschluss eines Tumorboards angewandt werden. Daher könnte sie sich in Zukunft zu einer Erstlinientherapie bei nicht-resektablem IHCC, mindestens aber zu einer standardmäßigen Zweitlinientherapie entwickeln, um das OS der Patienten nebenwirkungsarm signifikant zu verlängern und gleichzeitig eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen. [23, 67]

1.2 Die Leber und das Gallengangs-System

Die in dieser Arbeit im Fokus stehende Therapie der Radioembolisation macht sich die vorliegenden anatomischen Beziehungen zwischen Leberparenchym und dem vaskulären System der Leber zu Nutze. Daher soll die Leber im anschließenden Abschnitt unter anatomischen, physiologischen und pathophysiologischen Aspekten dargestellt werden.

1.2.1 Anatomie und funktionelle Einteilung

Die Leber ist im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells lokalisiert, ragt bis ins linke Epigastrium hinein und bedeckt damit Teile des Magens. Mit durchschnittlich 1600 g bei Frauen und 1800 g bei Männern und ungefähren Maßen von 20 cm x 15 cm x 10 cm, ist sie die größte Drüse des menschlichen Organismus. Sie ist von einer Bindegewebskapsel, auch Tunica fibrosa oder „Glisson-Kapsel“ genannt, umgeben. Die von dieser Kapsel ausgehenden Bindegewebssepten unterteilen die Leber aus anatomischer Sicht in 4 Lappen: Den Lobus (L.) hepatis dexter, L. hepatis sinister, L. caudatus und L. quadratus. Aus klinischer Sicht ist die funktionelle Gliederung der Leber in 8 Lebersegmente deutlich gängiger und sinnvoller (Abbildung 2). Sie basiert auf der Versorgung jeweils eines Lebersegments durch einen Ast der portalen Trias, welche aus einer Arterie, einer (portalen) Vene und einem Gallengang besteht. Als Leitstruktur für diese Trias gilt bildmorphologisch die portale Vene, welche einen Ast der Pfortader darstellt. Histologisch ist die Leber in Leberläppchen eingeteilt, welche einen ungefähren Durchmesser von 1-2 mm besitzen. Ein Leberläppchen, auch Zentralvenenläppchen genannt, ist ein sechseckiges Gebilde, wobei jeder Eckpunkt von den gemeinsam verlaufenden Leitungsbahnen Arteria interlobulares, Vena interlobulares und Ductus biferi interlobularis (gemeinsam auch als „Glisson-Trias“ bezeichnet) gebildet wird. Im Zentrum eines jeden Leberläppchens befindet sich die Zentralvene, welche das venöse Blut der Leber im weiteren Verlauf über die Venae hepaticae in die Vena cava inferior ableitet.

Die Gallenwege transportieren die, in den Hepatozyten produzierte, Galle aus der Leber bis zur Papilla duodeni major in den Dünndarm und lassen sich in einen intrahepatischen und einen extrahepatischen Anteil gliedern. Der intrahepatische Anteil umfasst die Gallengänge innerhalb der Leber, welche aus den Canaliculi biferi entspringen, bis zur

Leberpforte. Der häufigste Entstehungsort des IHCC sind die Ductuli biliferi interlobulares oder größere Abschnitte, welche sich proximal der Bifurkation des Ductus hepaticus sinister oder dexter befinden. [14]

Die Blutversorgung der Leber stellt sich im Vergleich zu anderen Organen als besonders dar. Dies liegt daran, dass nicht nur die Gefäße des arterio-venösen Kreislaufs im klassischen Sinne von zuführenden arteriellen und abführenden venösen Gefäßen daran beteiligt sind. Denn zusätzlich verbindet die Vena portae hepatis (Pfortader) die Leber mit dem sogenannten Pfortaderkreislauf. In diesem wird sauerstoffarmes, aber nährstoffreiches Blut vom Magen-Darm-Trakt sowie venöses Blut von Pankreas und Milz zur Leber transportiert.

Tatsächlich existieren in der Realität diverse Varianten in der Anatomie der arteriellen Blutversorgung der Leber. In der normalen Variante entspringt aus dem Truncus coeliacus die Arteria (A.) hepatica communis, welche anschließend in die A. hepatica propria übergeht. Diese wiederum verzweigt sich nach Eintritt in die Leber in die A. hepatica dextra und sinister, aus welchen dann die Arteriae (Ae). segmenti hervorgehen, welche zu den jeweiligen Lebersegmenten ziehen und am Ende als Ae. interlobulares zu den Leberläppchen verlaufen.

Die funktionelle Gliederung der Leber in Verbindung mit der differenzierten arteriellen Versorgung der Lebersegmente ermöglichen es durch die RE eine lokoregionäre und selektive Therapie des IHCCs und potenzieller hepatischer Metastasen zu erzielen. Daher ist es obligat, dass die Gefäßversorgung der Leber eines jeden Patienten, welche individuell variieren kann, vor der Radioembolisation bekannt ist. Dies ist wichtig, um eine rein intrahepatische und ausreichend selektive Applikation der Yttrium-90 Mikrosphären sicherzustellen. Um dies zu gewährleisten, wird vor jeder RE die anatomische Variante der arteriellen Gefäßversorgung eines jeden Patienten mit Hilfe einer Angiographie dargestellt.

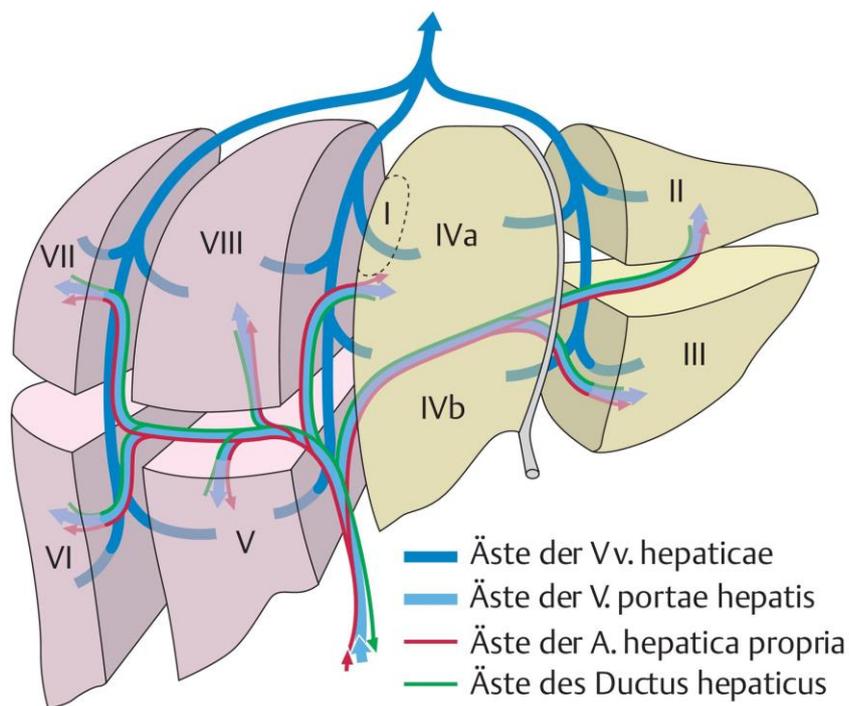


Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Leber mit Unterteilung in ihre einzelnen Segmente (I – VIII) und deren Gefäßversorgung inklusive Gallengangssystem [68]

(Quelle: Kirsch J. Feinbau und Funktion der Leber. In: Kirsch J, May C, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R, Hrsg. Taschenlehrbuch Anatomie. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. doi:10.1055/b-004-135641)

1.2.2 Laborparameter des Leberstoffwechsels und Tumormarker des CCCs

Eine Erhöhung bestimmter Laborparameter kann einerseits ein Hinweis auf eine Schädigung der Leber bzw. des Gallengangsystems sein, andererseits aber auch auf eine Synthesestörung der Leber hindeuten.

Bei einer Leberzellschädigung kann u.a. eine Erhöhung der Alanin-Amino-Transferase (ALAT, ALT, GPT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT, AST, GOT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Laktatdehydrogenase (LDH), Gamma-Glutamyltransferase (gGT) oder der Alkalischen Phosphatase (AP) auffallen. Die ALAT stellt ein leberspezifisches Enzym dar, das sich hauptsächlich im Zytoplasma der Hepatozyten befindet. Die ASAT findet sich ubiquitär in vielen Organsystem des Körpers, neben der Leber u.a. auch in Skelett- und Herzmuskelzellen, in der Niere, dem Gehirn und vielen weiteren. Sie ist intrazellulär v.a. in den Mitochondrien lokalisiert und wird daher, anders

als die ALAT, die auch schon bei leichteren Gewebsdestruktionen frei wird, hauptsächlich bei schweren Gewebeschäden ins Blut ausgeschwemmt. Aufgrund der unterschiedlichen intrazellulären Lokalisation dieser beiden Enzyme kann es daher sinnvoll sein den sogenannten De-Ritis-Quotienten (ASAT/ALAT) zu bilden, um den Schweregrad einer Leberschädigung besser beurteilen zu können. Die GLDH stellt ein Enzym dar, welches hauptsächlich in den Mitochondrien der Hepatozyten existiert und dessen Erhöhung auf eine Leberzellschädigung hinweist. Die LDH ist ein organunspezifisches Enzym, welches bei allgemeinem Zelluntergang frei wird und unter sich 5 Isoenzyme zusammenfasst, welche jeweils in Leber, Herz, Lunge, Skelettmuskel und Tumoren vorkommen. Bei der gGT handelt es sich um ein Enzym, welches einzig im Zytoplasma der Hepatozyten und membranständig in den Epithelzellen des Gallengangsystem vorkommt.

Von der AP existieren wiederum mehrere Isoformen, von denen zwei dominant sind: Eine in den Osteoblasten des Knochens befindlich und eine im Leberparenchym bzw. dem Gallengangsepithel. Ebenso kann die AP bei einem Verschluss der Gallengänge mit konsekutiver Cholestase erhöht sein. Weitere Cholestaseparameter sind die gGT und das Bilirubin, aber auch das CA 19-9 kann unter diesen Umständen verändert sein. Bilirubin entsteht als Abbauprodukt des Hämoglobinstoffwechsels und wird in der Leber in ein wasserlösliches Derivat, das konjugierte Bilirubin, umgewandelt, sodass es über das Gallengangssystem abtransportiert und über den Darm ausgeschieden werden kann. Kommt es nun zu einer Cholestase, zum Beispiel durch eine Cholelithiasis, Choledocholithiasis oder ein malignes Geschehen, staut sich das von der Leber konjugierte Bilirubin retrograd in Richtung der Leber auf und erscheint dann wiederum als erhöhtes Gesamt-Bilirubin bzw. konjugiertes Bilirubin im Blut.

Zu den Laborparametern, welche auf eine gestörte Lebersynthese hinweisen können, gehört u.a. ein erniedrigtes Gesamteiweiß, wobei Albumin mit 60% den größten Anteil der Plasmaproteine ausmacht und ausschließlich in der Leber gebildet wird. Eine Störung der Lebersyntheseleistung hat des Weiteren auch Einfluss auf die Hämostase und damit auch auf entsprechende Laborparameter der Blutgerinnung. Da die Leber für die Synthese der Gerinnungsfaktoren I, II, VII, IX und X zuständig ist, kann zum Beispiel bei einer Leberzirrhose oder einem malignen Geschehen der Leber die International Normalized Ratio (INR) erhöht bzw. der Quick-Wert erniedrigt sein.

Bei Malignomen der Leber und des hepatobiliären Traktes besteht die Möglichkeit, gewisse Tumormarker im Blut zu bestimmen, welche als Verlaufsparemeter einen Hinweis auf die Krankheitsaktivität nach entsprechenden Therapien geben können.

Bezogen auf das CCC steht vor allem das o.g. CA 19-9 im Vordergrund, welches im Serum erhöht sein kann. Aufgrund der physiologischen Sezernierung von CA 19-9 in u.a. Sekrete wie die Gallenflüssigkeit kann darüber hinaus eine vom CCC verursachte Raumforderung mit konsekutiver Cholestase zum Übertritt von CA 19-9 in das Blut führen. [69]

1.3 Hintergründe der Radioembolisation

Die RE stellt ein Therapieverfahren dar, welches sich sowohl nuklearmedizinischer als auch radiologischer Grundlagen bedient.

1.3.1 Funktionsprinzip und Ablauf der Radioembolisation

Zunächst wird in diesem Abschnitt der Arbeit ein kurzer Überblick über das Prinzip der Radioembolisation gegeben, anschließend wird ab Kapitel 1.3.2 auf die Details der einzelnen Aspekte des Verfahrens eingegangen.

Bei der RE handelt es sich um eine interventionelle Methode zur Therapie von nicht resektablen Lebertumoren und -metastasen angewandt wird. Eine weitere geläufige Nomenklatur ist die Selektive Interne Radiotherapie. In der begrifflichen Bezeichnung der Radioembolisation sind gleichzeitig die zwei verschiedenen zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen zusammengefasst. Denn einerseits wird durch die Applikation der mit Yttrium-90 beladenen RE-Mikrosphären eine Bestrahlung des Tumor- bzw. Metastasengewebes innerhalb der Leber mit Betastrahlung und andererseits eine Embolisation von zuführenden arteriellen Gefäßen des Tumorgewebes erreicht. Die Strahlungsreichweite des Yttrium-90 liegt im Gewebe durchschnittlich bei ca. 2,5 Millimetern, maximal aber bei 11 Millimetern, in Luft beträgt sie maximal 9 Meter. Die Halbwertszeit von Yttrium-90 beträgt 64,1 Stunden (entspricht ca. 2,67 Tagen).

Um die Applikation der RE-Mikrosphären an der korrekten Lokalisation zu garantieren, wird unter entsprechender angiographischer Bildkontrolle ein Katheter über die Arteria femoralis retrograd bis zur Arteria hepatica propria und weiter in die A. hepatica dextra und/oder sinistra (ggf. auch in nachgeschaltete Segmentarterien) vorgeschoben, sodass er im jeweiligen Zielgefäß entsprechend der hepatischen Tumor- bzw. Metastasenlokalisierung des CCCs platziert wird.

Die RE-Partikel verteilen sich in der Folge entlang des Blutflusses des jeweiligen Gefäßes bis sie aufgrund ihres Durchmessers (von durchschnittlich 30 Mikrometern) das nachgeschaltete Kapillarbett des entsprechenden Gefäßes embolisieren. Da neoplastisches Gewebe, wie u.a. das des CCCs, in der Regel aufgrund einer bevorzugt arteriellen Gefäßversorgung durch atypisch gebildete Tumorgefäße hyperperfundiert wird, reichert sich vor allem hier eine hohe Konzentration von Mikrosphären an. Dieser Sachverhalt lässt sich in der kontrastmittelgestützten MRT aufgrund der Mehranreicherung des Kontrastmittels im Tumorgewebe des CCCs im Vergleich zum gesunden Lebergewebe in der arteriellen Phase nachvollziehen. Dadurch, dass das Tumorgewebe überwiegend arteriell und das gesunde Leberparenchym vorrangig portalvenös perfundiert wird, steigt bei Applikation der Mikrosphären in die Leberarterien die Herddosis im neoplastischen Gewebe gegenüber dem gesunden Lebergewebe. Entsprechend wird daher gezielt das Tumorgewebe therapiert und gleichzeitig das gesunde Leberparenchym geschont. [70-74]

1.3.2 Yttrium-90 Mikrosphären

Zurzeit sind laut Medizinproduktegesetz (MPG) zwei verschiedene Mikrosphären-Produkte unter Verwendung von Yttrium-90 für die Behandlung des CCCs verfügbar, SIR-Spheres® (Sirtex Medical Limited, Sydney, Australien) und TheraSphere® (BTG International, Kanada). Beide Mikrosphären nutzen dasselbe Wirkungsprinzip von Bestrahlung und Embolisation des Tumorgewebes, einzelne Aspekte unterscheiden sich jedoch.

So bestehen die SIR-Spheres® aus einem Polymer-Harz und haben eine Dichte von 1,6 g/ml und einen Durchmesser von 20-60 µm, während die TheraSphere® Glas als Trägersubstanz enthalten bei einer Dichte von 3,2 g/ml und einem Durchmesser von 20-30 µm. Der Betastrahler Yttrium-90 ist bei den SIR-Spheres® von außen auf die Mikrosphären angebracht, bei den Therasphere® als Bestandteil des Glases innerhalb der Mikrosphären. Die Mikrosphären von SIR-Spheres® weisen mit ca. 50 Bq pro Sphäre eine deutlich niedrigere Aktivität auf als jene von TheraSphere® mit ca. 2500 Bq.

Während der Therapie kann es bei SIR-Spheres® zu einer Schmerzinduktion und posttherapeutisch zu einem Postembolisationssyndrom (Kombination aus Fieber, Abgeschlagenheit, Oberbauchschmerz im rechten oberen Quadranten, Übelkeit und

Erbrechen) kommen. Bei den TheraSphere® sind diese beiden Ereignisse eher untypisch. Ebenso wird bei der Durchführung einer RE mit SIR-Spheres® prätherapeutisch eine Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren, Steroiden und posttherapeutisch zusätzlich Antiemetika empfohlen. Für beide Mikrosphärentypen soll nach aktueller Leitlinie eine postinterventionelle Therapie mit Prednisolon zur Vorbeugung einer „Radioembolisations induzierten Lebererkrankung“ (REILD) durchgeführt werden. [70, 73, 75]

Bei den in dieser Arbeit verwendeten Mikrosphären handelt es sich ausschließlich um SIR-Spheres®.

1.4 Prä- und postinterventionelle Bildgebung

Für die erfolgreiche Planung, Durchführung und Kontrolle einer RE bei einem CCC ist eine entsprechende Bildgebung unerlässlich. Durch sie kann vor und nach der Therapie die intrahepatische und extrahepatische Tumorlast, die entsprechende Ausbreitung des CCCs sowie eine mögliche Metastasierung evaluiert werden. Dies geschieht in der Regel mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie oder einer Computertomographie, selten einer zusätzlichen FDG-PET/CT, welche a.e. bei unklaren Fällen einer Metastasierung zur Anwendung kommt. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs können postinterventionell im Verlauf die WHO- oder Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien auf die Kontrollbildgebung angewandt werden. Ein weiteres unverzichtbares Verfahren der Bildgebung ist die Angiographie der Leberarterien, mit deren Hilfe vor und während der RE die individuellen arteriellen Lebersversorgungstypen dargestellt werden können, sowie eine Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT/CT), um einer potenziellen extrahepatischen Aktivitätsanreicherung vorzubeugen und die Notwendigkeit einer teilweise erforderlichen Dosisreduktion zu evaluieren. [70]

Die genannten Bildgebungsverfahren werden zum Teil in den folgenden Kapiteln entsprechend detaillierter dargestellt.

1.5 Procedere der Radioembolisation

1.5.1 Indikationen und Kontraindikationen der Radioembolisation

Es gibt verschiedene Indikationen, die gemäß aktueller S1-Handlungsempfehlung den Einsatz einer RE rechtfertigen. Dazu zählt bei inoperablen Lebertumoren in erster Linie der palliativmedizinische Ansatz, der eine Kontrolle von Tumorgröße und Symptomen, sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens anstrebt. Des Weiteren kann die RE bei einem sogenannten „Downstaging“ von Malignomen innerhalb der Leber zum Einsatz kommen, um nachfolgend eine Tumorresektion durchführen zu können, dies ist allerdings aktuell nur Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vorbehalten. [70]

Sollte eine der genannten Indikationen bei einem Patienten vorliegen, muss nach aktueller Handlungsempfehlung zudem der klinische Zustand des Patienten entsprechende Bedingungen erfüllen. So sollte im Gesamtbild des Tumorleidens der Tumorbefall der Leber der entscheidende Faktor in Bezug auf die Prognose des Patienten sein und das erwartete Gesamtüberleben mehr als drei Monate betragen. Darüber hinaus sollte der Patient einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-Status) von 0-2 aufweisen. Zudem muss gegeben sein, dass das restliche, nicht von Tumor befallene und von der RE mitbetroffene Gewebe der Leber funktionsfähig bzw. eine ausreichende Leberfunktion nach der Intervention gewährleistet ist. Anderenfalls besteht für Patienten mit entweder bereits eingeschränkter Leberfunktion, hoher Tumorlast oder schmalen gesunden Gewebsbrücken zwischen den Tumorkläsionen ein erhöhtes Risiko für ein Leberversagen nach der RE. [70]

Als absolute Kontraindikation nach S1-Leitlinie zählt unter anderem das Vorliegen von nicht verschließbaren Shuntgefäßen, welche Blut (und damit auch radioembolisierende Mikrosphären) von den Leberarterien in Richtung des Gastrointestinaltrakts transportieren würden. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose stellt eine Leberfunktionsstörung ab Child-Pugh-Klassifikation Grad C eine absolute Kontraindikation für einer RE dar, ebenso muss bei einem ECOG-Status > 2 von einer RE abgesehen werden. Darüber hinaus ist bei Vorliegen jeglicher Kontraindikationen gegen eine Angiographie ebenfalls von einer RE abzusehen.

Unter relativen Kontraindikationen sind eine zu hohe Strahlenexposition der Lunge (>30 Gray (Gy)), das Vorhandensein von Prognose bestimmenden Tumormanifestationen außerhalb der Leber, ein Bilirubin-Wert von > 2 mg/dl durch eine irreversible

Leberzellschädigung und im Falle von SIR-Spheres eine Vorbehandlung mit Capecitabin 2 Monate vor der RE zu verstehen.

Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen unter und nach der Radioembolisation ist gegeben, wenn im Vorfeld der Therapie bereits eine Radiatio der Leber oder der Lunge (bei erhöhtem Lungenschunt) durchgeführt wurde. Darüber hinaus kann bei einem Tumolvolumen von > 70% des gesamten Lebervolumens (über 50 % bei einem Albumin-Wert unter 0,03 g/L) von einer Therapie mit erhöhtem Risiko gesprochen werden. Bei Beeinträchtigungen in der Funktion der Ampulla Vateri besteht ein erhöhtes Risiko für aufsteigende Infektionen. [70]

1.5.2 Prätherapeutische Bilddiagnostik (Tumorausbreitung/-last)

Für die Ermittlung der Tumorausbreitung von lebereigenen Tumoren stellen die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT, siehe Abbildung 3), jeweils möglichst mit Kontrastmittel, die beste Möglichkeit der Bildgebung dar. Für die Evaluation der Tumormasse in der Leber ist die MRT der CT überlegen. Mit Hilfe dieser beiden Verfahren können gleichzeitig Informationen über die genaue Segmentzuordnung der Läsionen und die Evaluation der arteriellen Gefäßanatomie der Leber und des Tumorgewebes gewonnen werden. Darüber hinaus kann mittels prätherapeutischer Bildgebung eine Bestimmung des Leber- und Tumolvolumens erfolgen (Volumetrie). Dies dient dazu, die erforderliche Aktivität für die RE zu berechnen und das posttherapeutische Volumen des gesunden Lebergewebes und damit das Risiko einer posttherapeutischen Leberinsuffizienz abzuschätzen.

Wie in dem Abschnitt „Indikationen und Kontraindikationen der RE“ erwähnt, stellen prognosebestimmende extrahepatische Tumormanifestationen einen Widerspruch zur RE dar, diese können in der Regel vor der Therapie durch eine kontrastmittelgestützte Thorax- und Abdomen-CT ausgeschlossen werden. [70]

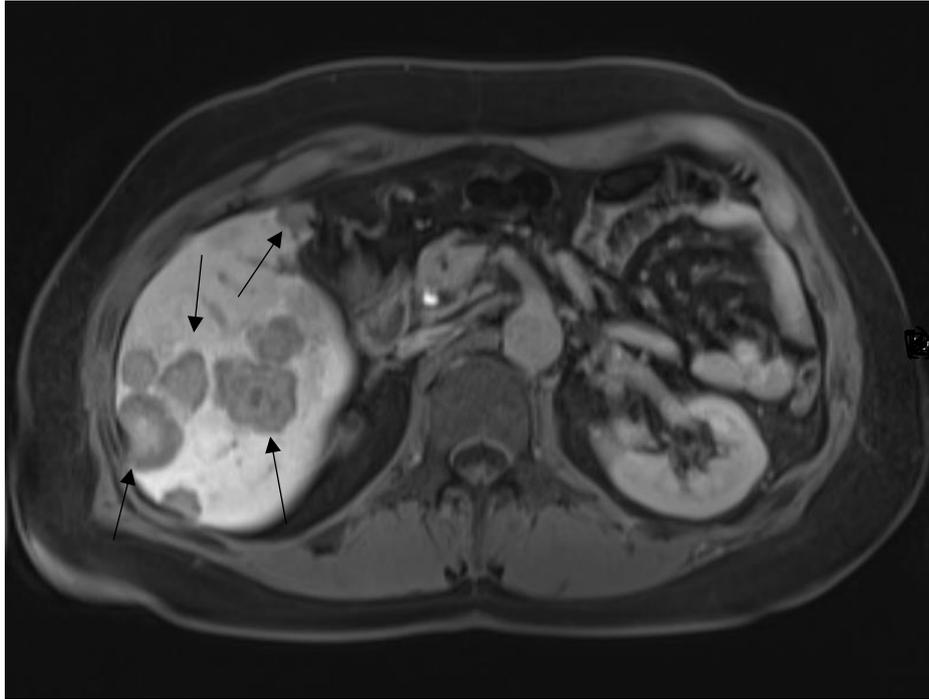


Abbildung 3: Prätherapeutische kontrastmittelgestützte MRT (T1-Wichtung, hepatobiliäre Phase, hepatozytenspezifisches KM (Primovist®)) eines Patienten mit multiplen hepatischen Läsionen eines CCCs in den Leber-Segmenten IVb/V/VI (schwarze Pfeile). Eigene Abbildung.

1.5.3 Prätherapeutische Angiographie und SPECT/CT

Nach aktuell geltender S1-Leitlinie wird vor jeder RE eine prätherapeutische Angiographie (siehe Abbildung 4) durchgeführt, sie ist unverzichtbar für das weitere Procedere. Durch sie soll das epigastrische arterielle Gefäßsystem abgebildet werden, mit besonderem Fokus auf die Arteria mesenterica superior, den Truncus coeliacus und zur Leber hinführende Arterien. Im Genaueren wird mit der Angiographie die arterielle Gefäßversorgung von Leber- und Tumorgewebe dargestellt, wobei die vielen verschiedenen Versorgungstypen der Leber deutlich werden. Denn neben den typischen Versorgungstypen, existieren auch atypische Versorgungsformen der Leber. So können zur Leber führende Gefäße sogenannte Kollateralen zu extrahepatischen Bauchorganen bilden und umgekehrt. Würden unter der RE Yttrium-90 Mikrosphären in das Endstromgebiet einer oder mehrerer solcher Kollateralen gelangen, könnten schwerwiegende Gewebeschäden die Folge sein. Daher werden bei Vorhandensein entsprechender Kollateralen bestimmte präventive Interventionen durchgeführt. Dazu gehört vor allem das Coiling der aberranten Gefäße. Die Entscheidung zu solch einem Vorgehen wird in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizinern

und Radiologen abgewogen und getroffen, da sich auch nach dem Coiling wiederum neue Umgehungskreisläufe bilden können.

Des Weiteren lässt sich mit Hilfe der Angiographie die bestmögliche Positionierung des Katheters ermitteln. Diese hängt maßgeblich von den Flusseigenschaften der Mikrosphären ab, welche unter der RE in langsamer Geschwindigkeit appliziert werden. Daher werden entsprechend zur tatsächlichen Radioembolisation auch während der Angiographie die Testapplikationen langsam verabreicht. So soll sichergestellt werden, dass sich die Mikrosphären aufgrund einer langsamen Flussgeschwindigkeit entlang der arteriellen Flussrichtung, in diesem Falle zur Leber, bewegen. Darüber hinaus muss in Zusammenarbeit von Radiologie und Nuklearmedizin sichergestellt werden, dass das tumortragende Lebergewebe durch die Summe der Katheterpositionen vollständig erreicht wird, ohne dass extrahepatische Anreicherungen auftreten. [70]

Es sind häufig mehrere Katheterpositionen erforderlich, um alle Zielareale für die RE zu erreichen. Eine unselektive Gabe der Mikrosphären würde bedeuten, dass man die notwendige zu applizierende Aktivitätsmenge nicht differenziert planen kann und die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, dass Risikogewebe, wie z.B. die Gallenblase, mit radioembolisiert werden. Unter Zusammenschau der aus der Angiographie gewonnenen Informationen wird mit Hilfe nuklearmedizinischer und radiologischer Fachkunde dann die entsprechende Katheterposition ausgewählt.



Abbildung 4: Prätherapeutische Angiographie u.a. der A. hepatica dextra mit Kontrastierung eines CCCs im rechten Leberlappen (schwarze Pfeile), durchgeführt durch die Klinik für Radiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Eigene Abbildung.

Als letzter Schritt werden am Ende der Angiographie über die an den gewünschten Positionen platzierten Katheter Technetium-99m-markierte Albuminpartikel (^{99m}Tc]Tc-MAA) appliziert, durch die die tatsächliche Verteilung und Anreicherung der Mikrosphären simuliert wird.

Die Darstellung des ^{99m}Tc]Tc-MAA wird zunächst mittels planarer Szintigraphie realisiert. Durch eine Region of interest (ROI)-Auswertung von Lunge und Leber (Abbildung 5) kann abgeschätzt werden, welcher Anteil der applizierten Aktivität bei der Therapie von der Leber in die Lunge gelangen wird, diese wird auch als „Shuntfraktion“ bezeichnet. Dies dient der Abschätzung der Strahlenexposition der Lunge.

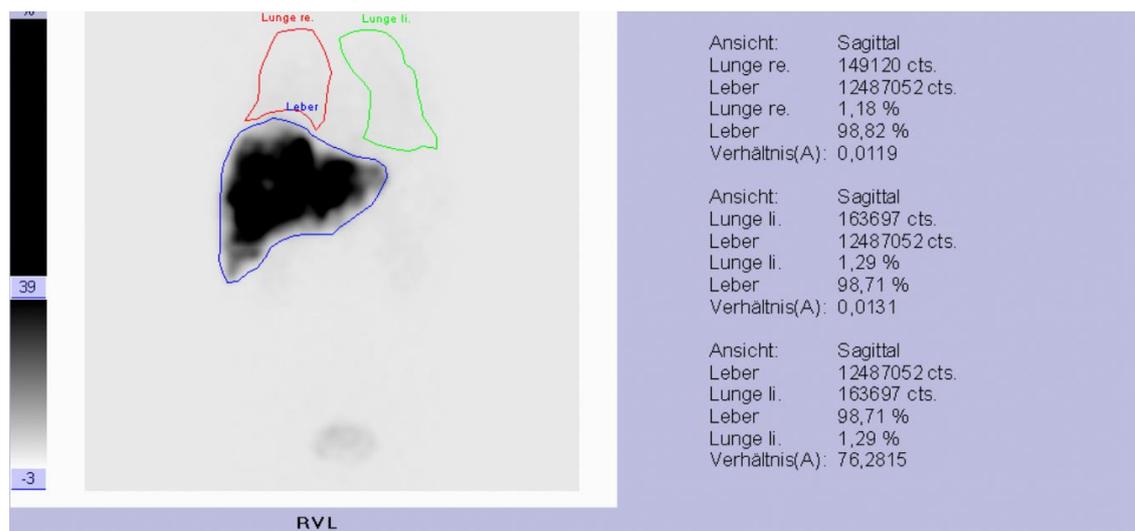


Abbildung 5: Prätherapeutische planare Szintigraphie der Leber bei einem Patienten mit CCC zur Detektion extrahepatischer Aktivitätsanreicherung inklusive ROI-Auswertung der Shuntfraktion zur Bestimmung des hepatopulmonalen Shuntvolumens. Eigene Abbildung.

Im Anschluss erfolgt eine SPECT/CT (Abbildung 6) des Oberbauchs mit Darstellung der Leber, um extrahepatische Anreicherungen zu detektieren und die intrahepatische Verteilung, inklusive der Darstellung von Tumorgewebe gegenüber gesundem Leberparenchym und ggf. ungewollten Aussparungen von Lebersegmenten, abzubilden. Bei diesem Bildgebungsverfahren wird das applizierte [^{99m}Tc]Tc-MAA mit Hilfe einer um den Körper des Patienten rotierenden Gammakamera entsprechend seiner Verteilung dargestellt und die entstandenen Bilder anschließend zur genauen Lokalisationsbestimmung der Aktivitätsverteilung mit einer low-dose CT fusioniert. Zeigen sich in der Bildauswertung Anreicherungen der markierten Albuminpartikel außerhalb der Leber, ist dies ein hochgradiger Hinweis auf aberrante Gefäße. Dies hätte zum Beispiel eine erneute Evaluation mit Coiling des verantwortlichen Gefäßes zur Folge, um das Risiko für extrahepatische Anreicherungen weiter zu minimieren. [70]

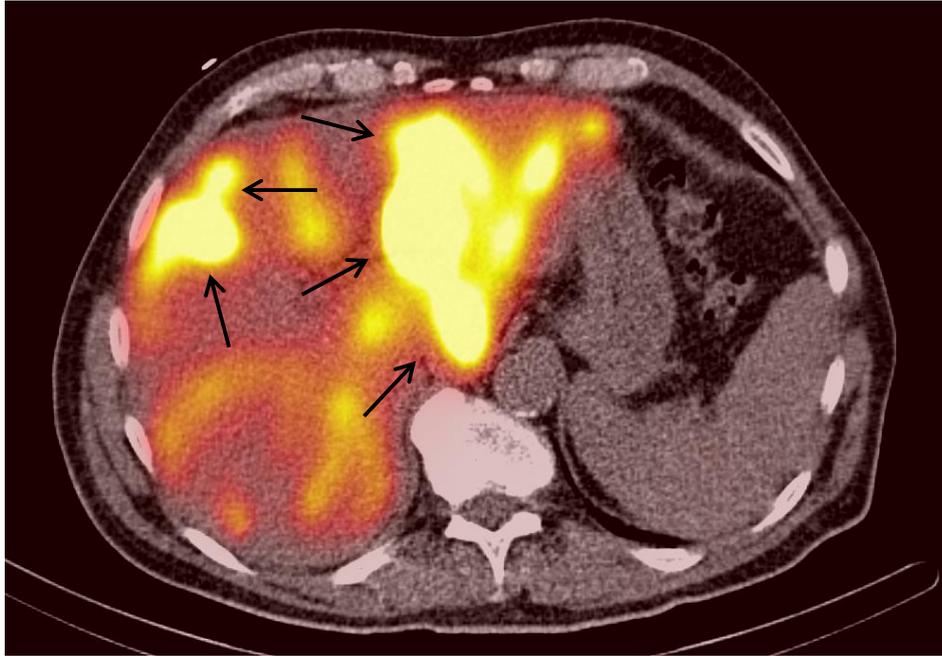


Abbildung 6: Prätherapeutische transversale $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MAA-SPECT/CT}$ des Oberbauchs inklusive Leber bei einem Patienten mit CCC. Die mit schwarzen Pfeilen exemplarisch gekennzeichneten Areale stellen hierbei das hypervaskularisierte Tumorgewebe mit vermehrtem Tracer-Uptake dar. Eigene Abbildung.

1.5.4 Aktivitätsplanung der Radioembolisation (SIR-Spheres)

Die Aktivitätsplanung vor einer RE dient dazu, diejenige Aktivitätsmenge zu ermitteln, welche nötig ist, um einen Therapieerfolg wahrscheinlich zu machen, bei gleichzeitig minimaler Toxizität für gesundes Gewebe. Aufgrund der in dieser Arbeit ausschließlich verwendeten SIR-Spheres von SIRTex wird im Folgenden auf die Aktivitätsplanung dieser beispielhaft eingegangen. Für die Mikrosphären von SIRTex wird eine zu applizierende Standarddosis von 1,5 bis 2 GBq angestrebt. [76]

Zur Ermittlung der optimalen Aktivität für die RE wird für die SIR-Spheres in der Regel das sogenannte „Körperoberfläche-Modell“, kurz „BSA (body surface area) - Modell“, angewandt, welches ebenfalls für die hier analysierte Patientengruppe genutzt wurde. Als Variablen fließen hier die Körperoberfläche KOF und das Tumolvolumen m_{Tumor} im Verhältnis zum Lebervolumen m_{Leber} ein. Die zu applizierende Aktivität $A_{Therapie}$ in Gigabecquerel (GBq) wird dann gemäß folgender Formel berechnet:

$$A_{Therapie} = (KOF - 0,2) + \frac{m_{Tumor}}{(m_{Leber} + m_{Tumor})} [70]$$

Dabei wird die Körperoberfläche folgendermaßen berechnet:

$$KOF [m^2] = 0,20247 \times Koerpergroesse[m]^{0,725} \times Koerpergewicht [kg]^{0,425} [70]$$

Das BSA-Modell, welches aufgrund seiner vereinfachten Struktur zwar das am häufigsten in der Klinik angewandte ist, stellt sich im Vergleich zu anderen Modellen wie zum Beispiel dem „Partition Model“ als undifferenzierter dar, da es u.a. nicht das Anreicherungsverhältnis von Tumorkläsionen und gesundem Gewebe berücksichtigt. Ein Nachteil des „Partition Model“ liegt allerdings darin, dass die Bestimmung des Anreicherungsverhältnisses methodisch bedingt fehleranfällig ist, insbesondere bei heterogener Tumoranreicherung und kleinen Kläsionen, was die reguläre klinische Anwendung limitiert.

Eine Reduzierung von der ermittelten zu applizierenden Aktivität im Sinne einer Dosisaufteilung wird beispielsweise im Falle einer segmentalen Behandlung der Leber bzw. eines einzelnen Leberlappens in proportionalem Maße empfohlen, um das gesunde Restgewebe der Leber zu schonen. Darüber hinaus sollte die Dosis auch bei Vorliegen einer verringerten Leberfunktion oder eines in der planaren Szintigraphie ermittelten erhöhten Lungenshuntvolumens, auch hepatopulmonaler Shunt genannt, angepasst werden.

Dabei gilt eine bestimmte Abstufung, laut der bei einem Lungenshunt von unter 10% keine Reduktion der therapeutischen Dosis erforderlich ist. Liegt das Shuntvolumen hingegen zwischen 10 und 15%, so ist eine Dosisreduktion um 20% erforderlich bzw. bei einem Shuntvolumen von 15 bis 20% eine Reduktion um 40%.

Wie bereits in dem Abschnitt Kontraindikationen erwähnt, sollte bei einem vorliegenden Lungenshunt von über 20% keine RE durchgeführt werden.

Teilweise werden die Therapien zweizeitig durchgeführt, sodass die beiden Leberlappen zeitlich getrennt voneinander behandelt werden. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn die Gefahr besteht, bei Vorliegen einer hohen Tumorlast und nur noch geringem Anteil gesunden Lebergewebes durch die Radioembolisation eine Schädigung in großem AusmaÙe des restlichen gesunden Gewebes hervorzurufen und damit eine entsprechende REILD zu induzieren. [70]

1.5.5 Durchführungsprinzipien der Radioembolisation

Um die Verabreichung der SIR-Spheres zu realisieren, wird die Katheterpositionierung mittels erneuter Angiographie gewählt, wie sie zuvor in der Evaluation festgelegt wurde. Die SIR-Spheres werden nach Sicherstellung der richtigen Position des Katheters mit 5-prozentiger Glucoselösung in sogenannter „Sandwich-Methode“ portioniert im Wechsel mit zwischenzeitlichen Kontrastmittelgaben zur regelmäßigen Verifizierung der korrekten Katheterposition und zum Ausschluss eines Mikrosphären-Rückstroms appliziert. Im Anschluss an die Intervention wird dem Patienten ein Druckverband über der Punktionsstelle angelegt und eine posttherapeutische Bremsstrahlungsbildgebung in Form einer SPECT/CT zur Bestätigung der korrekten Aktivitätsverteilung durchgeführt. Danach wird der Patient zur weiteren posttherapeutischen Überwachung und Betreuung zurück auf die nuklearmedizinische Station gebracht.

1.5.6 Begleitmedikation

Da es während und nach einer RE mit SIR-Spheres® zu entsprechenden Nebenwirkungen kommen kann, ist eine Begleitmedikation laut Leitlinien empfohlen. Es wird in diesem Abschnitt auf die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorherrschenden Standards eingegangen, welche sich an der aktuellen S1-Handlungsempfehlung und der 2013 veröffentlichten Publikation von Gil-Alzugaray et al. orientieren. [70, 77]

Bis 4 Wochen nach der Radioembolisation erhalten die Patienten Protonenpumpeninhibitoren und aufgrund des häufigen Auftretens von Nausea und Erbrechen nach der Therapie sollte der Patient entsprechende Antiemetika, wie z.B. Ondansetron, am Tag der Therapie einnehmen, bis die Symptome abklingen, hier gibt es keine zeitlichen Vorgaben. Liegen von Seiten des Patienten keine Hinweise auf eine Kontraindikation zur Steroidgabe vor, sollte nach der RE eine orale Steroid-Gabe mit Dexamethason bis zu 8 Wochen erfolgen. Darüber hinaus erhalten die Patienten posttherapeutisch ebenfalls für 8 Wochen Ursodeoxycholsäure per os und für 6 Wochen niedermolekulares Heparin subkutan. Unter der Therapie kann dem Patienten zur Anxiolyse und Analgesie fakultativ ein Opioid zur Verfügung gestellt werden.

Diese Maßnahmen zur Prophylaxe sind bei der Applikation der Mikrosphären von Theraspheres® in aller Regel nicht nötig, einzig die periinterventionelle Gabe von Steroiden kann von den Therapeuten in Erwägung gezogen werden. [70]

1.5.7 Nebenwirkungen

Die RE stellt eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme Therapievariante dar, bei der es selten zu schwereren unerwünschten Ereignissen kommt. Sehr häufig kommt es zu unkomplizierten passageren Symptomen, wie zum Beispiel Müdigkeit, Fieber und Krankheitsgefühl. Häufig berichten Patienten nach einer RE über Nausea oder Emesis. Ebenso wahrscheinlich ist das Auftreten eines Postembolisationssyndroms (PES), welches die Symptome Fieber, rechter Oberbauchschmerz und Übelkeit und/oder Erbrechen in sich vereint jedoch auch als vorübergehend anzusehen ist. Hingegen selten kommt es zu schwerwiegenden Komplikationen, welche vor allem auf der Fehlanreicherung von Mikrosphären außerhalb der Leber beruhen. So ist beschrieben, dass in den Gastrointestinaltrakt geratene Mikrosphären Ulzera, Blutungen, Perforationen und Inflammation, wie z.B. eine Cholezystitis, in den entsprechenden Organen hervorrufen können. Gelangt eine zu große Menge an Strahlung in die Lunge bzw. ist die Strahlentoleranz der Lunge überschritten, kann eine sogenannte Strahlenpneumonitis die Folge sein. Allerdings sollten eben diese beiden Ereignisse im Vorfeld durch die [^{99m}Tc]Tc-MAA Bildgebung verhindert bzw. ausgeschlossen werden. Auf die Leber selbst bezogen kann es in seltenen Fällen aufgrund der Strahlenwirkung zu einer Verschlechterung der Leberfunktion kommen, was auch als REILD bezeichnet wird. Unter anderem zeigt sich in dieser Konstellation zum Beispiel eine Bilirubinerhöhung, was aber bei zeitgleichem Vorliegen einer fortschreitenden Leberzirrhose oder eines Tumorprogresses differentialdiagnostisch einzuordnen ist. [70, 78]

Im Rahmen der intraarteriellen Katheteranlage und -positionierung kann es darüber hinaus nach der Intervention im Bereich der Punktionsstelle u.a. zu einer Ausbildung einer arteriovenösen-Fistel (AV-Fistel) oder eines Aneurysmas kommen. Daher sollte nach der Intervention als Prävention für bis zu 24 Stunden ein Druckverband angelegt und regelhaft zum Ausschluss einer der genannten Komplikationen am Tag nach der

Therapie eine Sonographie bzw. Doppler-Sonographie der Punktionsstelle erfolgen, ähnlich dem Procedere nach einer Herzkatheteruntersuchung. [79, 80]

1.5.8 Evaluation des Therapieerfolgs

Für die Einschätzung des Therapieerfolgs durch eine RE können unterschiedliche Beurteilungsmodelle angewandt werden, welche standardisiert bei allen onkologischen Therapien von soliden Tumoren im Einsatz sind. Vorrangig werden aktuell die RECIST 1.1 Kriterien von 2009 genutzt. [81] Es werden vor allem die CT oder MRT als Schnittbildverfahren verwendet, um die Tumorgöße prä- und postinterventionell zu vergleichen und eventuell neu aufgetretene Tumorkläsionen zu erkennen.

Über die genannten Klassifikationen hinaus, existieren noch weitere, in diesen Fällen aber sehr spezifische Versionen, wie z.B. die modified RECIST (mRECIST)-Kriterien, welche explizit für das primäre HCC entwickelt wurden. [82] Das Basisprinzip all dieser unterschiedlichen Modelle ist die Einteilung in „stable disease“ (SD), „progressive disease“ (PD), „partial response“ (PR) und „complete remission“ (CR). Die genauen Anwendungsdetails der RECIST 1.1 Kriterien, welche ebenfalls für diese Arbeit genutzt wurden, lassen sich in Tabelle 2 nachvollziehen.

Tabelle 2: RECIST 1.1 Kriterien zur bildmorphologischen Evaluation des Therapieerfolgs [81]

Klassifikation	Definition
Complete Remission (CR)	Verschwinden aller „target lesions“. Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder nicht-Ziel-Lymphknoten) müssen eine Verkleinerung in der Kurzachse auf <10 mm aufweisen.
Partial Response (PR)	Summe der „target lesions“ ist um mindestens 30% geringer, bezogen auf die Werte der „Baseline“ bzw. des „Nadir“ und keine neuen Läsionen sind hinzugekommen, „non-target lesions“ sind existent oder nicht mehr vorhanden
Progressive Disease (PD)	Summe der „target lesions“ ist um mindestens 20% größer sowie insgesamt mindestens 5 mm größer, bezogen auf die Werte des „Nadir“, „non-target lesions“ sind neu aufgetreten oder deutlich fortgeschritten
Stable Disease (SD)	Weder die Kriterien der PD oder PR treffen zu, bezogen auf die Werte des „Nadir“

1.6 Aktueller Status der Wissenschaft

Im Jahr 2017 verglichen Kis et. al in ihrer Arbeit u.a. sieben Studien, welche die Radioembolisation von CCCs zum Thema hatten. Hierbei lag das dokumentierte mediane OS mit einer großen Spannweite zwischen 6,1 bis 22 Monaten. [83] Hoffmann et al. thematisierten in ihrer Arbeit 2009 darüber hinaus Faktoren, die mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert sind, wie zum Beispiel ein niedriger ECOG-Status, eine geringe Tumorlast oder ein gutes Tumor-Ansprechen nach RECIST-Kriterien. [63] Dass ein prätherapeutisch niedriger ECOG-Status mit einem längeren OS einherzugehen scheint, konnte durch Studien von Rafi et al. und Swinburne et al. bestätigt werden. [62, 74]

Damm et al. konnten 2016 bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom nachweisen, dass sich auf Basis von prätherapeutisch ermittelten

Prognosefaktoren bezüglich des OS ein klinischer Prognose-Score zur Radioembolisation entwickeln lässt. [84]

1.7 Fragestellung sowie Intention der Dissertation

Im Rahmen dieser Arbeit werden die bisherigen Daten zur Wirksamkeit der RE bei Patienten mit CCC ergänzt.

Diese Arbeit hat zum Hauptziel, zwei verschiedene explorative Fragestellungen zu bearbeiten:

Erstens sollen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten mit CCC gefunden werden. Dies soll unter Einbeziehung von in vorhergegangenen Studien ermittelten Parametern, u.a. dem oben genannten prätherapeutisch ermittelten ECOG-Performance-Status und den vor der Radioembolisation bestimmten Laborparametern, geschehen und eine Bestätigung dieser bestehenden Ergebnisse erfolgen.

Primärhypothese:

Es können Parameter aus der Routineversorgung identifiziert werden, die eine Vorhersage des Gesamtüberlebens (OS) nach RE bei CCC erlauben.

Eine daraus abgeleitete zweite Fragestellung ist, ob eben diese Einflussfaktoren sich als Prädiktoren in einem klinisch anwendbaren Score zusammenfassen lassen. Dieser Score sollte eine mögliche Prognose über das zu erwartende OS von CCC-Patienten noch vor interventionellen Maßnahmen wie Angiographie und Evaluation vor Therapiebeginn mit einer RE liefern. Dieser Score sollte ein klinisch praktikables Instrument auf Basis von üblichen prätherapeutischen Parametern sein, um Patienten zu identifizieren, welche möglicherweise nicht von einer RE profitieren würden. Dies wiederum könnte nicht notwendige Krankenhausaufenthalte und interventionelle Behandlungen bei diesen Patienten vermeiden. Angesichts der palliativen Situation der Patienten könnte dies die Lebensqualität verbessern.

Sekundärhypothese:

Die Kombination einzelner prognostischer Parameter in Form eines Scores verbessert die Vorhersagegüte des Gesamtüberlebens (OS) nach RE beim CCC gegenüber den Einzelparametern.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, nicht verblindete Kohortenstudie konsekutiv behandelter Patienten. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor (Kennziffer EA1/288/16).

Es liegen außerdem für alle teilnehmenden Patienten schriftliche Einwilligungen bzw. Einverständniserklärungen bezüglich der durchgeführten Diagnostik und Therapie inklusive möglicher Verwendung personenbezogener Daten zu Studienzwecken vor.

2.1.1 Patientenkohorte

In Tabelle 3 sind die für diese Studie relevanten Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Histologisch gesichertes CCC- Kein Zweitmalignom für Lebermetastasen verantwortlich- Keine prognosebestimmenden Fernmetastasen- RE an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt	<ul style="list-style-type: none">- Kein Follow-Up vorliegend („lost to follow-up“)

Im Zeitraum von Dezember 2008 bis November 2016 wurden in der Klinik für Nuklearmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, bei 49 Patienten mit CCC eine Evaluation für eine RE mit anschließender Therapie durchgeführt. Gemäß Indikationen und Kontraindikationen für die Therapie waren 41 von diesen 49 Patienten für eine Radioembolisation geeignet. Wiederum waren bei zwei

Patienten keine Folgeuntersuchungen dokumentiert, weshalb diese von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Bei diesen 39 Patienten wurden, aufgrund von zweizeitig realisierten Therapien, insgesamt 42 Interventionen im Zeitraum von Februar 2009 bis Januar 2017 durchgeführt. In Abbildung 7 ist mittels Flussdiagramm das Einschussverfahren für diese Studie dargestellt.

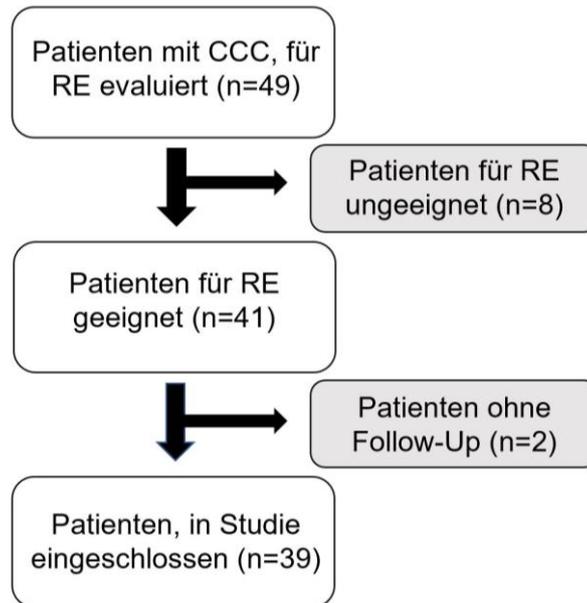


Abbildung 7: Flussdiagramm zum Einschuss des Patientenkollektivs. Eigene Abbildung.

2.1.2 Datenakquisition

Um die für diese retrospektive Studie erforderlichen Daten zu erheben, wurden in Zusammenarbeit mit der Stabsstelle des Strahlenschutzes der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, die Patienten mit CCC identifiziert, bei welchen bis zum einschließlich 03.11.2016 eine RE durchgeführt wurde. Hierbei wurde zu Beginn die Studiendatenbank der Charité-Universitätsmedizin Berlin „asena“ (LoeScap Technology GmbH, Berlin, Deutschland) genutzt, wobei Patientendaten wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, überweisender und mitbehandelnder Arzt, extern erhobene Laborwerte, Vortherapien, das Datum der Evaluation und der RE sowie das Todesdatum eruiert werden konnten. Weitere an der Charité-Universitätsmedizin Berlin erhobene patientenbezogene Daten im Zusammenhang der RE, wie zum Beispiel hepatopulmonaler Shunt, Tumolvolumen, Lebervolumen und Laborparameter sowie Informationen zur Durchführung der einzelnen REs wurden über die Kliniksoftware SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) erhoben. Bildgebungsdaten wurden mithilfe des Radiologie-Informationssystems (RIS; GE Centricity, General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) bzw. GE PACS ausgewertet. Bei nicht vorliegenden Informationen zu einzelnen Patienten wurden diese durch Kontaktaufnahme mit den in die Behandlung involvierten Ärzten bzw. Krankenhäusern ermittelt. Hierzu gehörte u.a. der Tumormarker CA 19-9, dessen letzter Wert maximal drei Monaten vor der Radioembolisation zurückliegen durfte, um für die statistische Auswertung verwendet werden zu dürfen. Dies erfolgte in erster Linie mit Hilfe einer telefonischen Anfrage und anschließend, aus datenschutzrechtlichen Gründen, durch Übersendung eines ausgefüllten Formulars. Die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Datenanfrage bei den genannten mitbehandelnden Einrichtungen lag jeweils vor.

2.1.3 Prä- und peritherapeutisches Procedere

Die Indikationen und Kontraindikationen zur RE wurden interdisziplinär geprüft. Alle Patienten gaben Ihre Einwilligung zur Therapie.

Initial erfolgte die Therapieevaluation, wie allgemein in 1.5.3 und 1.5.4 beschrieben. Hierzu wurden die Patienten stationär aufgenommen und in diesem Rahmen ärztlich untersucht. Es wurde entsprechend eine kontrastmittelgestützte Übersichts-Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken zur Ausbreitungsdiagnostik

vorgenommen. Am Folgetag wurde durch die Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie retrograd über die Arteria femoralis eine Angiografie von Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior vollzogen. In diesem Zuge festgestellte akzessorische Gefäße, welche von der Arteria hepatica propria abgehend nicht nur zur arteriellen Versorgung der Leber, sondern auch anderer Organe beitragen, wurden durch Coiling nachhaltig verschlossen. Im Anschluss wurde über denselben arteriellen Zugang eine Probeembolisation mit [^{99m}Tc]Tc-MAA durchgeführt, im Falle einer üblichen Leberanatomie und Gefäßversorgung mit einer Aktivität von ca. 50 MBq in die linke Leberarterie und ca. 100 MBq in die rechte Leberarterie. Bei abweichender Gefäßanatomie wurden daraus resultierende volumenproportionale Aktivitäten appliziert. Des Weiteren wurde im Anschluss eine statische Teilkörper-Szintigraphie des Thorax und Abdomens in Kombination mit einer Abdomen SPECT/low-dose-CT durchgeführt. Ergänzend wurde mittels der planaren Szintigraphie der hepatopulmonale Shunt als Quotient aus beidseitigen Lungencounts und Lebercounts ermittelt. Zur Vervollständigung der prätherapeutischen Diagnostik wurden relevante Laborparameter ermittelt, wie z.B. gGT, AP, ALAT, ASAT, Bilirubin und Albumin. Es wurde des Weiteren ein Röntgen-Thorax und ein Elektrokardiogramm (EKG) angefertigt und der individuelle ECOG-Performance-Status (siehe 2.3) der Patienten identifiziert.

Sofern keine Kontraindikationen vorlagen, erfolgte zusätzlich eine kontrastmittelgestützte MRT der Leber mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel (Primovist, 0,25 mmol/ml, Bolus mit 0,2 ml/s, Bayer) zum Staging. Auf Basis dieser MRT-Bildgebung (alternativ mithilfe einer kontrastmittelgestützten CT) wurden bereits im Rahmen der Routineversorgung durch Ärzte der Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit der Abteilung der Medizinphysik ergänzend die Volumina von Leber und hepatischer Tumormasse bestimmt. Damit wurde anhand des BSA-Modells die geplante Therapieaktivität der RE ermittelt.

Die Aktivitäten wurden für jede geplante Katheterposition getrennt ermittelt und im Rahmen der RE mit Hilfe einzelner SIR-Spheres-Vials appliziert. Die Leberlappen eines Patienten wurden grundsätzlich getrennt voneinander behandelt, unabhängig davon, ob die gesamte Leber oder nur ein einzelner Leberlappen therapiert wurde.

Eine sequenzielle bzw. zweizeitige Therapie wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer hohen Tumorlast durchgeführt. Fälle, in denen planmäßig insgesamt nur ein einzelner Leberlappen therapiert wurde, beruhten u.a. auf einem

Zustand nach Hemihepatektomie, einem unilobär vorliegenden Tumor oder einem isolierten Tumorprogress in einem einzelnen Leberlappen.

Lag ein Lungenschunt von $\geq 10\%$ vor, wurde die entsprechende Aktivitätsdosis, wie in 1.5.5 nach Dosimetrie um 20% bzw. bei einem Lungenschunt von $\geq 15\%$ um 40% verringert.

Um die Verträglichkeit und eine möglichst komplikationsarme Durchführung der RE zu realisieren, erhielten alle Patienten zeitnah vor der Therapie eine Prämedikation nach festem Schema durch die Fachabteilung der Radiologie. Dazu gehörte u.a. die Gabe von 20 mg Dexamethason, 8 mg Ondansetron, 1 g Metamizol und 15 mg Piritramid.

Traten bei der Katheterisierung der Leberarterien Gefäßspasmen auf, wurden Lidocain und Nitroglycerin über denselben Zugang appliziert, um diesen entgegenzuwirken.

Für die Radioembolisation selbst erfolgte zuerst die erneute retrograde Punktion der Arteria femoralis. Als nächstes wurde über diesen Zugang die Gefäßversorgungssituation angiografisch dargestellt, um die zuvor in Zusammenschau aus Angiografie, CT/MRT und [^{99m}Tc]Tc-MAA-SPECT/CT identifizierte optimale Katheter-Lage aufzusuchen. Dazu wurde das entsprechende arterielle Gefäß mittels eines SosOmni- bzw. Cobrakatheters aufgesucht und anschließend ein Mikrokatheter, mit einem noch geringeren Durchmesser, platziert.

Nach Kontrolle der korrekten Lage wurde durch einen Facharzt bzw. eine Fachärztin für Nuklearmedizin die zuvor errechnete Aktivität der Yttrium-90-Mikrosphären (SIRTEX Medical, Sydney, Australien) über die vorgesehenen Katheterpositionen mittels Sandwich-Technik nach Coldwell verabreicht, bei welcher 5-prozentige Glucoselösung als Infusionslösung genutzt wird.

2.1.4 Posttherapeutische Nebenwirkungen und Ereignisse

Am selben Tag der Radioembolisation, oder um die Strahlenexposition des Personals zu minimieren am Folgetag, wurde eine Yttrium-90-SPECT/CT zur Überprüfung der korrekten Anreicherung der Spheres und zum Ausschluss extrahepatischer Anreicherungen erstellt. Des Weiteren befanden sich alle Patienten standardmäßig für mindestens 2 weitere Tage in stationärer Beobachtung. Am Tag nach der RE wurden sonographisch Komplikationen an der Injektionsstelle ausgeschlossen. Bis zur Entlassung folgten zudem klinische und laborchemische Kontrollen zum Ausschluss von akuten Komplikationen. Um einer REILD vorzubeugen, erhielten die Patienten

posttherapeutisch über 8 Wochen eine REILD-Prophylaxe mit 40 mg Pantoprazol, 4 mg Methylprednisolon und 3 x 250 mg Ursodeoxycholsäure p.o. täglich sowie über 6 Wochen Enoxaparin natrium 40 mg s.c. täglich.

2.1.5 Nachsorge und Folgeuntersuchungen

Um den posttherapeutischen Krankheitsverlauf bezüglich eines Ansprechens, Progresses oder einer Kontrolle des Tumors zu evaluieren, wurde bei jedem Patienten, wie bereits in anderen Studien zum Thema Radioembolisation bei CCC, die erste Wiedervorstellung zur Follow-Up Bildgebung nach 6 bis 12 Wochen durchgeführt. Dies geschah, abhängig von der prätherapeutischen Bildgebung, mittels Abdomen-MRT oder Abdomen-CT. [63, 74]

Konnte die Bildgebung nicht vor Ort an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt werden, z.B. aufgrund eines zu weiten Anfahrtsweges, wurden die auswärtig aufgenommenen Bilder über einen Datenträger in die elektronische Patientenakten der Charité transferiert.

2.1.6 Bildauswertung nach RECIST 1.1 Kriterien

Der Therapieerfolg und Krankheitsverlauf nach der Radioembolisation wurden für den Zweck dieser Analyse im Rahmen einer retrospektiven Bildauswertung mit dem hausinternen PACS-Viewer (GE PACS, General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) unter Anwendung der RECIST 1.1 Kriterien durch 2 Reader im Konsensus (ein Student der Humanmedizin und ein Facharzt für Nuklearmedizin) evaluiert.

In der prätherapeutischen MRT bzw. CT („Baseline“) wurde bei Patienten mit solitärer, hepatisch lokalisierter Tumorkläsion eine, und bei Patienten mit multiplen hepatischen Tumorkläsionen höchstens zwei Kläsionen als Zielläsionen („target lesions“ = TL) identifiziert. Es kamen nur Kläsionen als Zielläsionen für die Baseline in Frage, die sich in dem zu therapierenden Leberareal befanden. Die Maximaldurchmesser der Zielläsionen in der Transversalebene wurden summiert. Für jede der Follow-up-Untersuchungen wurden diese Messungen wiederholt und die summierten Durchmesser mit dem Wert der Baseline bzw. mit dem kleinsten im Follow-up ermittelten Wert („Nadir“) verglichen. Die

Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie bzw. eines Krankheitsprogresses erfolgte dann gemäß RECIST 1.1-Kriterien (Tabelle 2, Kapitel 1.5.8).

Man kann von einem Therapieansprechen ausgehen, wenn nach Beurteilung mittels RECIST 1.1 Kriterien eine Verringerung der Tumorgröße bzw. -last im Vergleich zur „Base-line“ dokumentiert wurde, also entsprechend eine „komplette Remission“ (CR) oder „partielle Remission“ (PR) vorliegt. Von einer Kontrolle des Tumorwachstums bzw. Tumorkontrolle kann wiederum gesprochen werden, wenn eine CR, PR oder „stabile Erkrankung“ (SD) vorliegt. Eine Zunahme der Tumorlast stellt eine Tumorprogression dar und ist durch den Begriff „progressive Erkrankung“ (PD) definiert.

Mit Hilfe der Größen Tumorreduktion, -kontrolle und -progression konnte darüber hinaus das hepatische „progressionsfreie Überleben“ (PFS) bestimmt werden, da nur hepatische Läsionen für die Beurteilung des PFS berücksichtigt wurden. Dieses war definiert als Zeitraum vom Datum der RE bis zum Auftreten einer hepatischen PD gemäß RECIST 1.1 bzw. bis zum Tod des Patienten, falls zuvor kein Progress dokumentiert worden war.

2.2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

Der Eastern ECOG-Status wird auch ECOG/WHO-Score genannt und dient zur objektiven Einschätzung des physischen Allgemeinzustandes von v.a. onkologischen Patienten mit genauerer Betrachtung von durchführbaren Fähigkeiten, Aktivitäten im Alltag und Abhängigkeiten von z.B. Hilfsmitteln um den Erkrankungsprozess, Therapieanpassungen und eine Verlaufsprognose abzuschätzen.

Der ECOG-Status wurde entwickelt, um die Idee des Performance-Status zu simplifizieren und stellt eine Skala aus 6 Punkten von 0 bis 5 dar (Tabelle 4). [85]

Für diese Studie wurde der im Krankenhausinformationssystem (KIS) dokumentierte ECOG-Status der Patienten genutzt.

Tabelle 4: ECOG/WHO-Status Kriterien. Modifiziert nach Oken et al. [85].

ECOG/WHO Status	Beschreibung
Grad 0	Vollständig aktiv, in der Lage, alle vor der Erkrankung ausgeübten Tätigkeiten uneingeschränkt auszuüben
Grad 1	Bei körperlich anstrengender Tätigkeit eingeschränkt, aber gehfähig und in der Lage, leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten, z. B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit
Grad 2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber nicht in der Lage, Arbeitstätigkeiten auszuführen; mehr als 50% der Wachzeit auf den Beinen
Grad 3	Nur begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen; mehr als 50% der Wachzeit an das Bett oder den Stuhl gefesselt
Grad 4	Vollständig handlungsunfähig; kann sich nicht selbst versorgen; vollständig an das Bett oder den Stuhl gefesselt
Grad 5	Tod

2.3 Statistische Analyse

Es wurden vorrangig die Software IBM® SPSS Statistics 22 und 25 für Mac OS X und Windows (Version 22 und 25, SPSS Inc., Chicago, USA) sowie die Software R (Version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) zur statistischen Auswertung des vorliegenden Datensatzes und Erstellung jeglicher daraus resultierender Graphiken genutzt.

Die Untersuchung aller metrischen Variablen auf Normalverteilung geschah unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests. Die Deskription der normalverteilten Variablen erfolgte anhand des Mittelwertes, der Standardabweichung sowie der Spannweite und die der nicht normalverteilten Variablen anhand des Medians und des entsprechenden Interquartilsabstandes (IQR). Zu allen Variablen wurde die absolute und relative Häufigkeit im Gesamtkollektiv und den entsprechenden Untergruppen angeführt.

Die Assoziation zwischen einzelnen Variablen und dem Gesamtüberleben wurde durch eine univariable Cox-Regression einschließlich der Hazard Ratio (HR) und des jeweiligen

95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) untersucht. Jegliche Laborwerte wurden als kontinuierliche Variablen einbezogen. Variablen mit einem p-Wert $<0,05$ in der univariablen Analyse waren Kandidaten für die multivariable Cox-Regression, wobei die finale Konstellation durch einen schrittweisen Einschluss (stepwise inclusion) dieser Kandidatenvariablen erfolgte. Alle Variablen wurden anhand des optimalen Schwellwertes zuvor binarisiert. Für den DeRitis-Quotienten, gGT und CA19-9 wurde dieser Schwellwert mithilfe von Streudiagrammen ermittelt, für den Albumin-Wert basierend auf dem Charité CutoffFinder und dem geringsten p-Wert im Log-Rank-Test. [86]

Die multivariable Cox-Regression wurde mittels *rms* Package in R (Version 4.1.0) durchgeführt. Die proportional hazards assumption wurde für alle Variablen mithilfe des *survival* Packages in R getestet (Funktion *cox.zph*). Die Darstellung der Zeitabhängigkeit des Hazards bezogen auf die signifikanten prognostischen Parameter erfolgte mit Hilfe von Schoenfeld-Residuen. Die optimale Kombination der Einzelvariablen wurde dabei anhand der Prognosegüte des Gesamtmodells ermittelt. Diese Vorhersagegüte wurde als Somers' D und Harrell's C-Index ($C = (D + 1) / 2$) berechnet. Die Indices werden in einer absoluten Zahl mit einer Spannweite zwischen -1 und +1 für den Somers' D-Index und zwischen 0 und +1 für den Harrell's C-Index wiedergegeben. Beide Parameter sind Maße für die Diskriminanz eines Cox-Regression-Modells. Zusätzlich wurde der partial likelihood Test verwendet, um die Modelle (sogenannte „non-nested models“) zu vergleichen (R Package *nonnestcox* basierend auf Fine 2002). [87]

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde das OS bezogen auf den ausgewählten kombinierten Score und die zuvor binarisierten Einzelvariablen geschätzt. Anschließend wurde das Ergebnis mittels einer Kaplan-Meier-Kurve visualisiert. Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen Beginn der RE bis zum Tod jeglicher Ursache.

Jene Patienten, welche bei Abschluss des Nachbetrachtungszeitfensters noch nicht als verstorben dokumentiert waren, wurden zensiert.

Bei Patienten, für die prätherapeutisch der Tumormarker CA 19-9 bekannt war, wurde eine entsprechende Subanalyse durchgeführt. Die prognostische Wertigkeit des Tumormarkers CA 19-9 wurde mittels univariabler Cox-Regression untersucht. Der prädiktive Zusatznutzen dieses Parameters verglichen mit den Variablen der Hauptanalyse wurde dann anhand des Harrell's C und Somers' D von kombinierten Prognosemodellen beurteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Therapieeigenschaften

Es wurden 39 Patienten, davon 26 Frauen und 13 Männer, in die Auswertung eingeschlossen, bei denen zwischen Februar 2009 und Januar 2017 insgesamt 42 Radioembolisationen durchgeführt wurden. Grund für die Zahlendifferenz ist, dass bei drei Patienten (n=3) die Leber sequenziell an zwei verschiedenen Terminen, mit einem Abstand von jeweils zwei bzw. vier Monaten, behandelt wurde.

3.1.1 Prätherapeutische Laborparameter und klinischer Status

Im Durchschnitt betrug das Alter aller in die Studie eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Radioembolisation $61 \pm 10,6$ Jahre (Spannweite: 32-82 Jahre).

Die deskriptive Statistik der prätherapeutisch erhobenen metrischen und nominalen Größen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Prätherapeutische Laborparameter sowie bekannte klinische Parameter der Patienten. Einzelne Variablen lagen nicht für alle Patienten vor, die entsprechende Häufigkeit ist in Klammern hinter diesen Variablen angegeben.

Parameter	Median (IQR; Spannweite) bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite) bzw. Häufigkeit (%)
Gesamt	39 (100)
Alter [Jahre]	$61 \pm 10,6$ (32-82)
gGT [U/l]	222 (91-383; 24-1210)
AP [U/l]	161 (114-207; 53-858)
ALAT [U/l]	25 (17-38; 12-128)
ASAT [U/l]	41 (35-65; 25-394)
DeRitis	1,8 (1,4-2,5; 0,73-5,13)
Bilirubin [mg/dl]	0,5 (0,4-0,7; 0,1-1,4)

Albumin [g/l]	40,6 (37,2-42,9; 31-47)
INR (n=30)	1,06 (1,0-1,1; 0,92-1,9)
Ammoniak $\mu\text{mol/l}$ (n=23)	36,2 (28,9-52,6; 20,2-83,1)
CA 19-9 [U/ml] (n=21)	72 (8,7-259,8; 1,9-36249)
ECOG	
0	19 (48,7)
1	16 (41,0)
2	4 (10,3)
Pfortaderthrombose	
nein	31 (79,5)
ja	8 (20,5)
Aszites (n=35)	
nein	29 (74,4)
ja	6 (15,4)

3.1.2 Vortherapien

In Tabelle 6 lässt sich nachvollziehen, wie viele Patienten, welche Vortherapien vor der Radioembolisation erhielten. Hierunter zählten u.a. eine Chemotherapie, eine OP der Leber, eine lokale Therapie oder eine intraarterielle Therapie.

Bei allen Patienten, bei denen vor der RE eine Chemotherapie als Therapieansatz gewählt wurde, wurde im Verlauf unter der entsprechenden Chemotherapie ein Progress dokumentiert. Zu den durchgeführten lokalen Therapien der Leber zählten u.a. eine Stenteinlage, T-Drainageeinlage, intraduktale Radiofrequenzablation (RFA), Brachytherapie oder LITT. Zu den transarteriellen Therapieverfahren gehörte u.a. eine TACE oder debTACE. Bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zuvor eine andere Radioembolisation realisiert.

Tabelle 6: Vortherapien

Parameter	Häufigkeit (%)
Vortherapie	
ja	36 (92,3)
nein	3 (7,7)
Art der Vortherapie (n=36)	
Chemotherapie	29 (74,4)
OP der Leber	21 (53,8)
lokal	8 (20,5)
intraarterielle Therapie	3 (7,7)

3.1.3 Tumorcharakteristika

Bei allen 39 Patienten lag ein hepatisch metastasiertes cholangiozelluläres Karzinom vor. 20 der 39 Patienten (51 % des Gesamtkollektivs) wiesen extrahepatische Tumormanifestationen in der prätherapeutischen Diagnostik auf. Genauer zeigte sich, dass u.a. Metastasen in den abdominellen Lymphknoten, den Knochen oder der Lunge dokumentiert waren. Die entsprechenden Häufigkeiten der jeweiligen extrahepatischen Manifestationen lassen sich der Tabelle 7 entnehmen.

Tabelle 7: Tumorcharakteristika

Parameter	Häufigkeit (%)
Cholangiozelluläres Karzinom	39 (100)
extrahepatische Manifestation	
ja	20 (51,3)
nein	19 (48,7)
Lokalisation extrahepatische Manifestation (n=20)	20 (51,3)
Lymphknoten	19 (48,7)
Knochen	2 (5,1)
Lunge	2 (5,1)

3.1.4 Charakteristika von Leber- und Tumorgewebe

Bei 19 der 39 Patienten (49%) lag in der prätherapeutischen Bilddiagnostik ein beidseitiger Tumorbefall der Leber durch das CCC vor (unilobär links: n=9; unilobär rechts: n=11).

In Tabelle 8 sind die entsprechenden in der Therapieevaluation erhobenen Daten zu den Tumor- und Lebercharakteristika wie Lebervolumen, Tumolvolumen und Tumorlast sowie der hepatopulmonale Shunt im Detail dargestellt. Diese Volumina wurden im Rahmen der Routineversorgung bestimmt und basierten bei 9 Patienten (23%) auf einer CT- und bei 30 Patienten (77%) auf einer MRT-Bildgebung.

Tabelle 8: Tumor- und Lebercharakteristika

Parameter	Median (IQR; Spannweite) bzw. Häufigkeit (%)
Tumorausbreitung	
bilobär	19 (48,7)
unilobär links	9 (23,1)
unilobär rechts	11 (28,2)
Lebervolumen [ml]	1804 (1477-2229; 947-3560)

Tumorzvolumen [ml]	316 (75-590; 22-1838)
Tumorlast total [%]	14,5 (4,5-29,9; 1,9-51,6)
≤ 25 %	27 (69,2)
26-50 %	10 (25,6)
> 50 %	2 (5,1)
hepatopulmonaler Shunt [%]	9,8 (6,6-12,3; 2,6-18,7)

3.1.5 Therapiedaten

Bei 36 Patienten (92% des Gesamtkollektivs) erfolgte die Radioembolisation in einer Sitzung, also einzeitig. Bei 15 dieser 36 Patienten (42 %) wurden der linke und rechte Leberlappen behandelt. Bei 21 Patienten der 36 Patienten (58 %) wurde nur ein Leberlappen therapiert. Davon wurde bei 14 Patienten mit Z.n. Operation der Leber der verbliebene Leberlappen mittels RE behandelt, bei 5 Patienten erfolgte die RE lediglich eines Leberlappens aufgrund eines unilobären Tumorbefalls der Leber. Bei einem Patienten konnte die geplante sequenzielle RE des zweiten Leberlappens aufgrund einer klinischen Zustandsverschlechterung des Patienten nicht durchgeführt werden und ein weiterer Patient, bei dem ebenfalls eine sequenzielle RE geplant war, verstarb vor der zweiten RE.

Bei 3 Patienten (8 % des Gesamtkollektivs) erfolgte die RE zweizeitig, d.h. es wurde sequenziell jeweils nur einer der beiden Leberlappen behandelt. Es wurde bei geplanter bilobärer RE zunächst derjenige Leberlappen therapiert, welcher die höhere Tumorlast aufwies, bevor der andere berücksichtigt wurde. Bei einem Patienten wurde derselbe Leberlappen aufgrund einer hohen Tumorlast in zwei Sitzungen therapiert. Bei zwei Patienten lag eine eingeschränkte Leberfunktion vor, weshalb hier in der ersten Sitzung der eine und in der zweiten Sitzung der andere Leberlappen behandelt wurde.

Insgesamt wurden auf die Lokalisation der RE bezogen 17 Therapien im rechten und linken Leberlappen simultan (44 % des Gesamtkollektivs), 9 singulär im linken Leberlappen (23 % des Gesamtkollektivs) und 13 im rechten Leberlappen (33 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt.

Ergänzend sind die entsprechenden Daten zur Tumorlast pro therapiertem Lappen, den durchgeführten Dosisreduktionen sowie der berechneten und applizierten Aktivität für die Leber gesamt und pro Leberlappen in Tabelle 9 detailliert dargestellt.

Tabelle 9: Therapiedaten

Parameter	Median (IQR; Spannweite) bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite) bzw. Häufigkeit (%)
Tumorlast therapierter Lappen [%]	16,29 (4,5-31,6; 1,9-89,7)
Dosisreduktion	
0 %	20 (51,3)
20 %	14 (35,9)
40 %	5 (12,8)
errechnete Aktivität [GBq]	1,83 (1,6-2,0; 0,4-2,5)
applizierte Aktivität gesamt [GBq]	1,7 (1,4-2,0; 0,9-2,9)
applizierte Aktivität pro Lappen [GBq]	1,28 (0,9-1,7; 0,5-2,2)

3.1.6 Verträglichkeit

Periinterventionell zeigte sich in der angiographischen Durchleuchtung während der Applikation bei einem Patienten (3 % des Gesamtkollektivs) ein Reflux der applizierten Mikrosphären, wobei in der posttherapeutischen Bremsstrahlungs-Bildgebung nach der Radioembolisation keine extrahepatische Aktivitätsanreicherung nachweisbar war.

Des Weiteren wurden bei einem Patienten (3 % des Gesamtkollektivs) Angina pectoris Beschwerden dokumentiert, welche medikamentös behandelt werden konnten. Bei einem Patienten (3 % des Gesamtkollektivs) trat eine Kontrastmittel-assoziierte Anaphylaxie auf, welche ebenfalls durch medikamentöse Intervention therapiert wurde. In beiden Fällen konnte im weiteren Verlauf dennoch die Radioembolisation erfolgreich durchgeführt werden.

Im posttherapeutischen Zeitraum wurde bei zwei Patienten (5 % des Gesamtkollektivs) Fieber dokumentiert. Fünf Patienten (13 % des Gesamtkollektivs) klagten über

Oberbauchschmerzen nach der Radioembolisation und 4 Patienten (10 %) berichteten von Übelkeit.

Darüber hinaus kam es an der Lokalisation der Punktionsstelle bei einem Patienten (3 %) zur Entstehung eines Aneurysma spurium der Arteria femoralis und bei einem Patienten (3 %) zu einer Pannikulitis.

3.2 Therapieerfolg und Überleben

3.2.1 Gesamtüberleben – Overall-Survival

Es waren 37 der 39 eingeschlossenen Patienten (95 % des Gesamtkollektivs) nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes als verstorben dokumentiert. Das Gesamtüberleben (OS) lag im Median bei 8,0 Monaten (95 %-KI = 4,6-11,3; Spannweite: 1,3-33,1). Das Follow-Up der beiden zensierten Fälle lag bei 30,1 bzw. 5,0 Monate. Drei Patienten (8 % des Gesamtkollektivs) verstarben innerhalb des zweiten Monats nach der Radioembolisation und zwei Patienten (5 % des Gesamtkollektivs) innerhalb des dritten Monats. Das Gesamtüberleben der Gesamtpopulation ist in Abbildung 8 in der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

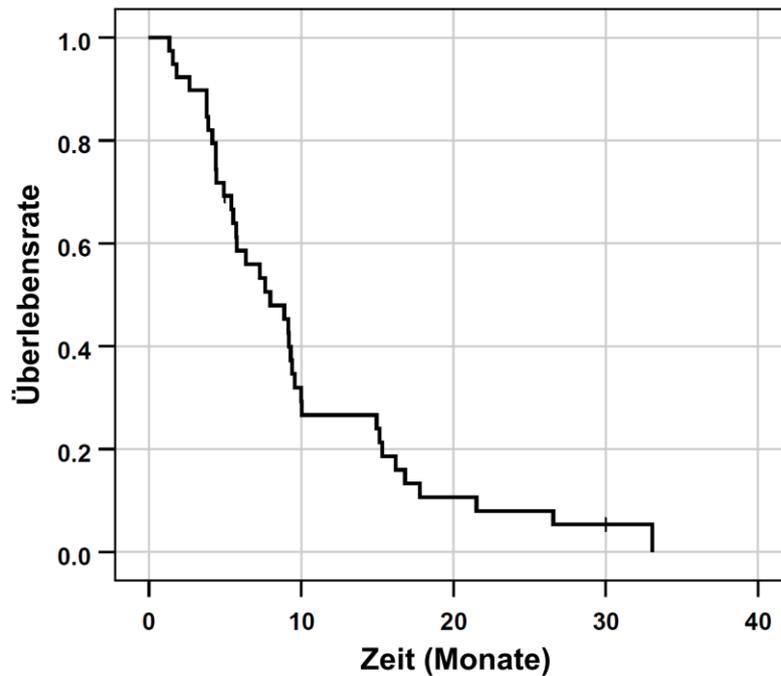


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das OS der Gesamtpopulation. Modifiziert nach Schatka et al. [88].

(Quelle: I. Schatka, H.V. Jochens, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, H. Amthauer, *Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(21).)

3.2.2 Kontrollbildgebungen

Kontrollbildgebungen lagen in Form einer CT (n=2) oder MRT (n=28) bei insgesamt 30 Patienten (77 % des Gesamtkollektivs) vor, 29 hiervon erfolgten innerhalb von 6 bis 12 Wochen nach der Therapie. Die Dauer bis zur ersten bildgebenden Folgeuntersuchung lag im Median bei 8,5 Wochen (IQR: 7,2-9,8; Spannweite: 5,8-18,2).

3.2.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS lag im Median bei 5,8 Monaten (95%-KI: 3,1-8,5; Spannweite: 1,3-29,2). Eine zweite Kontrollbildgebung wurde bei 20 Patienten (51 % des Gesamtkollektivs) durchgeführt. Die Dauer bis zu diesem Termin betrug im Median 5,2 Monate ab der RE (95%-KI: 4,4-6,2; Spannweite: 2,9-11,4).

3.2.4 Therapieerfolg nach RECIST-Kriterien

Mit Hilfe der RECIST-Kriterien wurde der Therapieerfolg bei den 30 Patienten, bei welchen ein erstes Follow-Up in Form einer Bildgebung durch CT oder MRT nach der Therapie vorlag, bestimmt. Hierbei zeigte sich bei einem Patienten ein „partial response“ (3 % des Gesamtkollektivs), bei 28 Patienten eine „stable disease“ (72 % des Gesamtkollektivs) und bei einem Patienten eine „progressive disease“ (3 % des Gesamtkollektivs). Der Patient mit „progressive disease“ zeigte im Follow-Up keinen Progress der bestehenden Läsionen, jedoch neu aufgetretene Läsionen im therapierten Areal. Nach Einbeziehung des zweiten Follow-Ups war das beste Therapieergebnis bei 7 Patienten ein „partial response“ (18 % des Gesamtkollektivs), bei 22 Patienten „stable disease“ (57 % des Gesamtkollektivs) und bei einem Patienten „progressive disease“ (3 % des Gesamtkollektivs). Die entsprechende Tumorkontrollrate der Patienten lag nach Einbeziehung beider Follow-Ups demnach bei 97 %, und die Ansprechrate betrug 23 %. In Abbildung 9 lässt sich nachvollziehen, wie sich der Größenverlauf entsprechender Zielläsionen bei einem exemplarischen Patienten mit „stable disease“ im Follow-Up, in diesem Fall eine Primovist-MRT in T1-Wichtung, nach erfolgter Radioembolisation darstellte.

Tabelle 10: Ansprechrate gemäß RECIST 1.1

Parameter	Häufigkeit (%)
Bestes Ansprechen nach RECIST (n=30)	
CR	0
PR	7 (17,9)
SD	22 (56,4)
PD	1 (2,6)

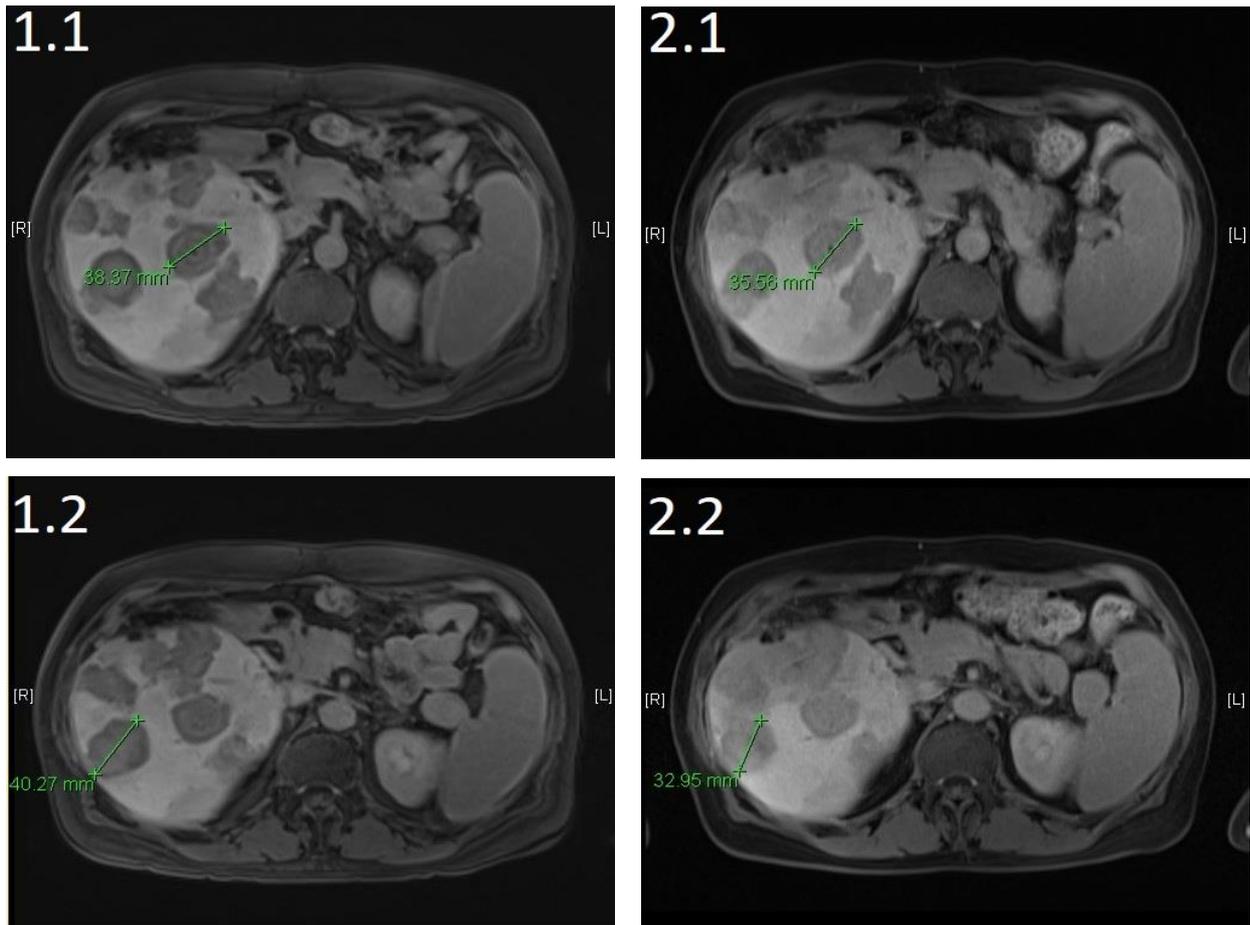


Abbildung 9: Vergleich von Primovist-MRT Bildern in T1-Wichtung eines Patienten vor (1.1 und 1.2) und 6 Wochen nach (2.1 und 2.2) der Radioembolisation. Markierungen und Ausmessungen der sog. target lesions (TL) zur Evaluation der Therapiewirkung nach RECIST 1.1. Die Summe der TL (1.1 + 1.2) vor der RE ergibt 79 mm, nach der RE (2.1 + 2.2) beträgt diese 69 mm. Entsprechend liegt eine Größenreduktion von 13 % vor, also eine „stable disease“ (SD). Eigene Abbildung.

3.3 Prognostische Parameter

Bezogen auf die metrischen Variablen gGT (HR:1,00; 95 %-KI: 1,00-1,003; $p = 0,016$), DeRitis-Quotient (HR:1,59; 95 %-KI: 1,08-2,33; $p = 0,018$) und CA19-9 (HR:1,00; 95 %-KI: 1,00-1,00; $p = 0,021$) zeigte die univariable Cox-Regression einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen kürzerem Gesamtüberleben und erhöhten Werten in der prätherapeutischen Diagnostik (Tabelle 11). Zudem war ein höherer Albumin-Wert mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (HR: 0,927; 95 %-KI: 0,86-1,00; $p = 0,045$). Für die weiteren Variablen wie Alter, Tumorlast, Tumorlast des

therapierten Lappens, hepatopulmonaler Shunt, Bilirubin, ASAT, ALAT, AP, INR und Ammoniak zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum OS (Tabelle 11).

Tabelle 11: Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen erhobenen metrischen Variablen und dem Gesamtüberleben nach der Radioembolisation, mit „n“ wird die Anzahl der auswertbaren Patienten angegeben, die signifikanten p-Werte sind fett markiert.

Parameter	n	HR	95 %-KI für HR	p-Wert
Alter [Jahre]	39	1,005	0,97-1,04	0,755
Tumorlast [%]	39	1,011	0,99-1,03	0,370
Tumorlast therapierter Lappen [%]	39	1,010	0,99-1,03	0,284
Hepatopulmonaler Shunt [%]	39	1,081	0,99-1,19	0,098
Bilirubin [mg/dl]	39	0,632	0,19-2,09	0,453
ASAT [U/l]	39	1,003	1,00-1,01	0,332
ALAT [U/l]	39	0,999	0,98-1,02	0,879
DeRitis-Quotient	39	1,586	1,08-2,33	0,018
gGT [U/l]	39	1,002	1,000-1,003	0,016
AP [U/l]	39	1,002	1,000-1,004	0,076
Albumin [g/l]	37	0,927	0,86-1,00	0,045
INR	30	1,487	0,21-10,77	0,695
Ammoniak [μmol/l]	23	1,005	0,98-1,04	0,763
CA 19-9 [U/ml]	21	1,000	1,00-1,00	0,021

Bei beiden ordinalen Variablen Dosisreduktion (um 20% bzw. 40%) und ECOG-Status zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben in der univariablen Cox-Regression (Tabelle 12).

Tabelle 12: Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen ordinalen Variablen und dem Gesamtüberleben nach Radioembolisation, mit „n“ wird die Anzahl der auswertbaren Patienten angegeben, die signifikanten p-Werte sind fett markiert.

Parameter	n	HR	95 %-KI für HR	p-Wert
Dosisreduktion	39			0,073
20 % vs. 0 %		1,26	0,6-2,6	0,53
40 % vs. 0 %		4,12	1,2-13,9	0,022
40 % vs. 0-20 %		3,74	1,2-12,1	0,027
ECOG-Status	39			0,053
1 vs. 0		1,30	0,7-2,7	0,44
2 vs. 0		4,27	1,3-13,8	0,015
2 vs. < 2		3,76	1,2-11,6	0,021

Nach der univariablen Cox-Regression der nominalen Variablen von Tumorlokalisierung, extrahepatischer Tumormanifestation, Vorliegen einer Pfortaderthrombose, Vorliegen eines Aszites, zweizeitiger Therapie, systemischer Chemotherapie als Vortherapie, Operation der Leber als Vortherapie, lokale Therapien der Leber als Vortherapie und intraarterielle Vortherapien, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Univariable Cox-Regression bezüglich eines Zusammenhangs zwischen nominalen Variablen und dem Gesamtüberleben nach Radioembolisation, mit „n“ wird die Anzahl der Patienten angegeben.

Parameter	n	HR	95 %-KI für HR	p-Wert
Tumorlokalisierung	39			
bilobär		1,116	0,554-2,075	0,836
extrahepatische Tumormanifestation	39			
ja		1,449	0,739-2,844	0,287
Pfortaderthrombose	39			
ja		1,081	0,488-2,395	0,847
Aszites	39			

ja	1,991	0,803-4,937	0,137
zweizeitige Therapie	39		
ja	0,606	0,185-1,991	0,409
Chemotherapie systemisch	39		
ja	0,915	0,489-2,222	0,915
Operation Leber	39		
ja	0,720	0,372-1,391	0,328
lokale Therapie Leber	39		
ja	0,856	0,373-1,965	0,713
intraarterielle Therapie	39		
ja	0,396	0,093-1,677	0,208

3.4 Prognostischer Score

3.4.1 Gesamtpopulation

Der optimale Schwellwert für die gGT betrug ≥ 750 U/l. Für den DeRitis-Quotienten betrug dieser $\geq 3,11$. Der optimale Cut-Off für den Albumin-Wert lag bei $\leq 41,1$ g/l. Bezüglich des ECOG-Status wurde die Binarisierung mittels der zwei Gruppen durchgeführt, welche in der univariablen Cox-Regression den geringsten p-Wert aufwiesen (ECOG > 1 vs. ≤ 1). Die Cox proportional hazards assumption wurde durch alle vier Variablen erfüllt (gGT ≥ 750 U/l: $p = 0,25$; DeRitis $\geq 3,11$: $p = 0,49$; Albumin $\leq 41,1$ g/l: $p = 0,73$; ECOG > 1 : $p = 0,4$).

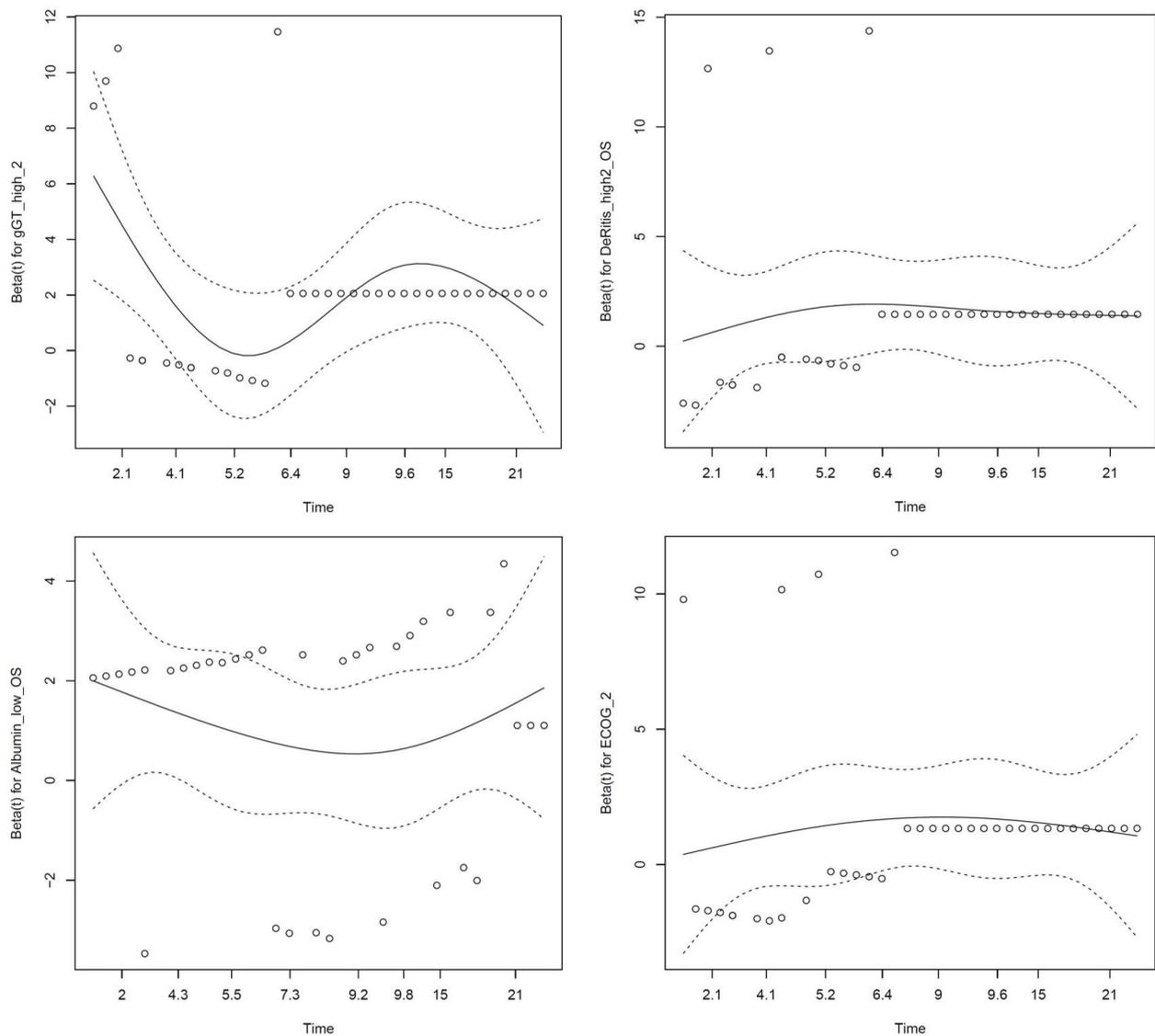


Abbildung 10: Darstellung der Zeitabhängigkeit des Hazards bezogen auf die Parameter $gGT \geq 750$ U/l, $DeRitis \geq 3,11$, $Albumin \leq 41,1$ g/l und $ECOG > 1$ mit Hilfe der entsprechenden Schoenfeld-Residuen. Waagrecht verlaufende Kurvenftis (durchgezogene Linien) zeigen, dass für die jeweilige Variable keine Zeitabhängigkeit des Hazards besteht. Der Kurvenverlauf ist für die gGT am deutlichsten davon abweichend, gemäß statistischem Test jedoch nicht signifikant. Eigene Abbildung.

Die Variablen, die in der univariablen Cox-Regression signifikant mit dem OS assoziiert waren ($DeRitis$ -Quotient $\geq 3,11$, $gGT \geq 750$ [U/l], $ECOG$ -Status, $Albumin \leq 41,1$ [g/l]), waren Kandidaten für die multivariable Cox-Regression zur Überprüfung ihres unabhängigen prognostischen Stellenwertes. Der Tumormarker CA 19-9 wurde für das Gesamtkollektiv nicht berücksichtigt, da er nur für 21 Patienten vorlag. Des Weiteren kam die Dosisreduktion bei Vorliegen eines hepatopulmonalen Shunts nicht für einen prognostischen Score in Frage, da die Bestimmung dieses Parameters im Rahmen eines

invasiven Verfahrens erfolgen würde. Unter Anwendung des schrittweisen Einschusses (sog. „stepwise inclusion“) bildeten die Variablen gGT \geq 750 [U/l], ECOG $>$ 1, und Albumin \leq 41,1 [g/l] das endgültige multivariable Modell mit der höchsten Vorhersagegüte (Somers' D: 0,414; Harrell's C: 0,707, Tabelle 14).

Alle eingeschlossenen Variablen des finalen Modells waren in der multivariablen Cox-Regression signifikant unabhängige Prädiktoren des Gesamtüberlebens (Abbildung 11).

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression nach schrittweisem Einschluss (sog. „stepwise inclusion“), „n“ beschreibt dabei die Anzahl der Patienten mit entsprechendem Risikofaktor, die signifikanten p-Werte sind fett markiert.

Parameter	n	HR	95 %-KI für HR	p-Wert	Somers D	Harrell's C
Score-Modell 1					0,414	0,707
gGT \geq 750 U/l	4	7,96	2,3-28,1	0,001		
ECOG $>$ 1	4	6,34	1,8-21,8	0,003		
Albumin \leq 41,1 g/l	23	2,8	1,2-6,3	0,013		

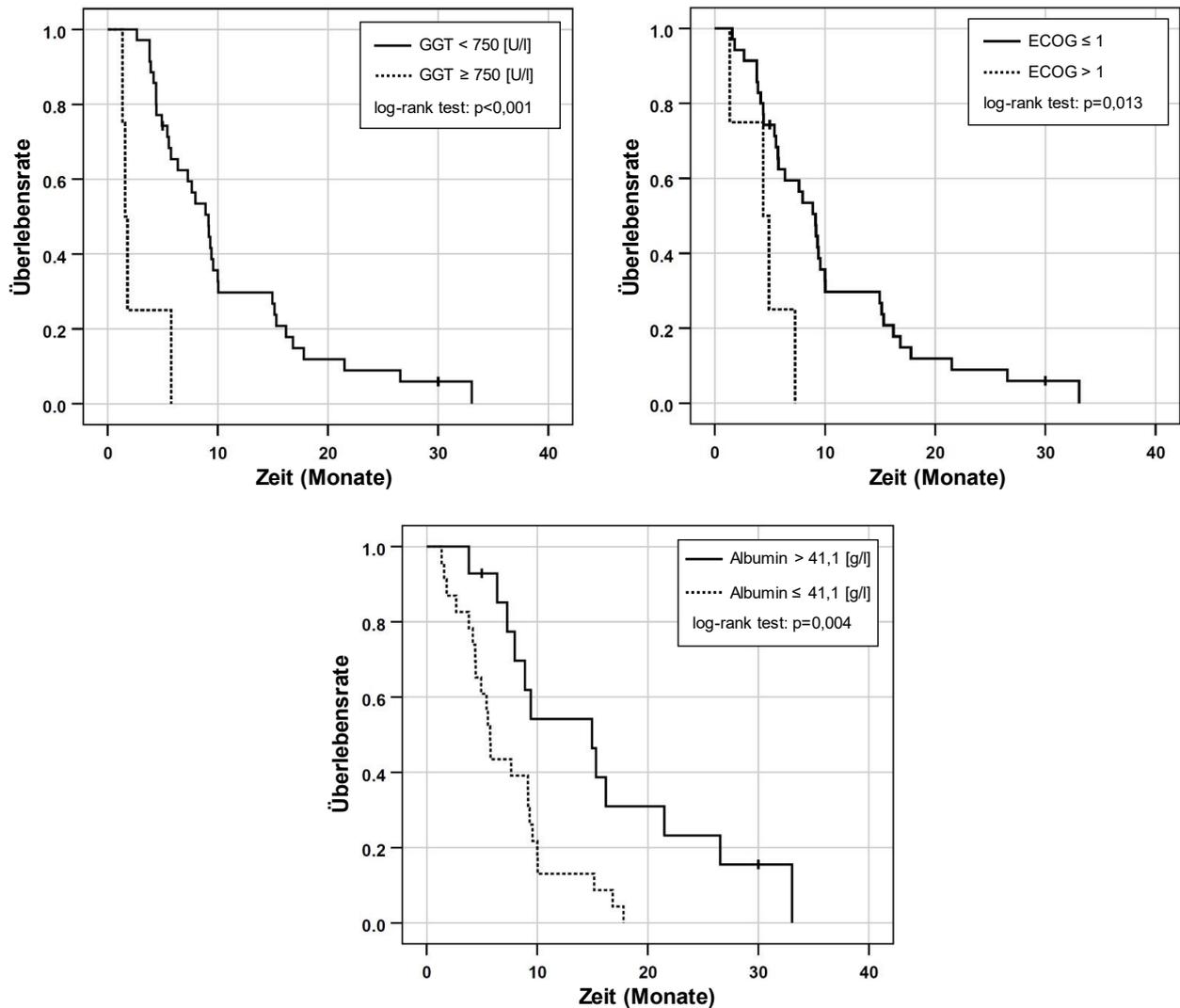


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben jeweils einzeln bezogen auf die eingeschlossenen Variablen des finalen Modells aus der multivariablen Cox-Regression (gGT \geq 750 [U/l], ECOG-Status $>$ 1, Albumin \leq 41,1 [g/l]). Modifiziert nach Schatka et al. [88].

(Quelle: I. Schatka, H.V. Jochens, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, H. Amthauer, *Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(21).)

Für jeden erfüllten Risikofaktor (gGT \geq 750 U/l; ECOG $>$ 1; Albumin \leq 41,1 g/l) erhält der jeweilige Patient einen Punkt entsprechend dem prognostischen Score, demnach können 0-3 Punkte vergeben werden. Für 37 von 39 Patienten lagen alle Variablen einschließlich Albumin vor. Von diesen 37 Patienten waren 13 ohne jeglichen dieser drei Risikofaktoren. Das mediane OS lag in dieser Gruppe bei 15,3 Monaten. Achtzehn von 37 Patienten wiesen einen Risikofaktor auf (medianes OS: 7,6 Monate). Bei 6 von 37 Patienten identifizierte der Score 2 oder mehr Risikofaktoren, diese überlebten im Median 1,8 Monate (Tabelle 15; Abbildung 12).

Tabelle 15: Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation (n=37 Patienten auswertbar) getrennt anhand des Scores „gGT \geq 750 U/l + ECOG $>$ 1 + Albumin \leq 41,1 g/l“, „n“ beschreibt dabei die Anzahl der Patienten mit entsprechendem Risikofaktor.

Risikofaktoren	n	Medianes OS (Monate)	95 %-KI
0	13	15,3	5,5-25,1
1	18	7,6	3,8-11,5
≥ 2	6	1,8	0-5,2

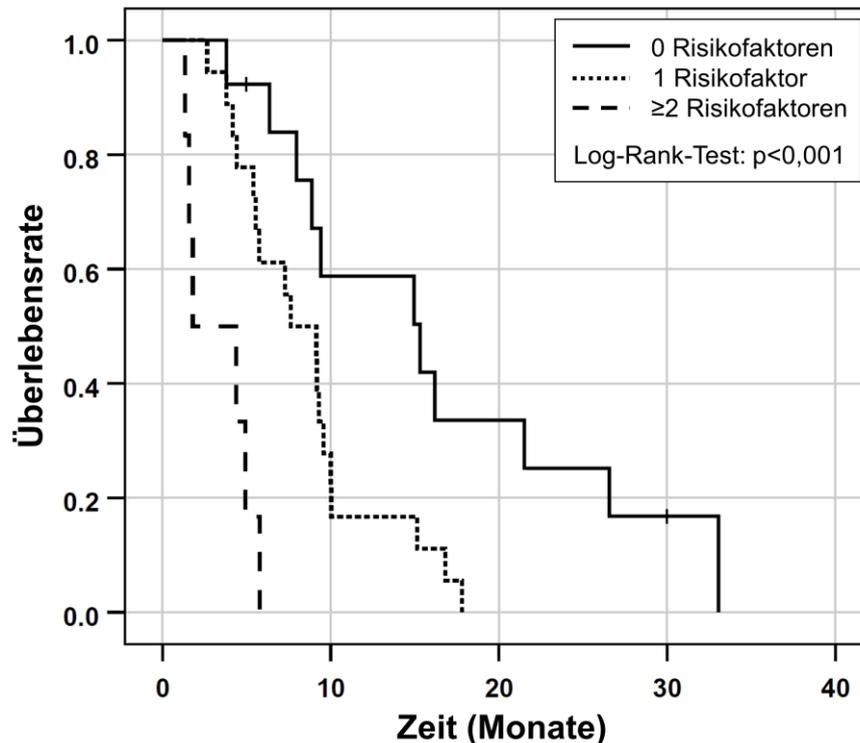


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven bezüglich des Gesamtüberlebens nach Anwendung des Scores „gGT \geq 750 U/l + ECOG $>$ 1 + Albumin \leq 41,1 g/l“ auf das gesamte Patientenkollektiv, unterteilt in keinen Risikofaktor (durchgezogene Linie), einen Risikofaktor (gepunktete Linie) und \geq 2 Risikofaktoren (gestrichelte Linie). Modifiziert nach Schatka et al. [88].

(Quelle: I. Schatka, H.V. Jochens, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, H. Amthauer, *Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(21).)

3.4.2 Subpopulation

Da nicht für alle Patienten der Gesamtpopulation der Tumormarker CA 19-9 in der prätherapeutischen Diagnostik erhoben wurde, wurde eine Subanalyse mit Patienten durchgeführt, für die dieser Parameter vorhanden war (n=21). Der optimale Cut-Off-Wert für eine Binarisierung lag für CA 19-9 in dieser Subpopulation bei \geq 500 U/ml.

Die proportional hazards assumption wurde für die binarisierte Variable erfüllt (p = 0,48).

Tabelle 16: Ergebnis der univariablen Cox-Regression für den Tumormarker CA19-9 in der Subpopulation, „n“ beschreibt dabei die Anzahl der Patienten mit entsprechendem Risikofaktor, die signifikanten p-Werte sind fett markiert.

Parameter	n	HR	95 %-KI für HR	p-Wert
CA 19-9 \geq 500 U/ml	4	11,1	2,4-51,3	0,002

In dieser Subpopulation zeigt die Kombination aus den Faktoren „gGT \geq 750 U/l + ECOG $>$ 1 + Albumin \leq 41,1 g/l“ eine vergleichbare Vorhersagegüte wie das Modell aus „CA19-9 \geq 500 U/ml + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/L ($p = 0,1$, Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der prognostischen Scores „CA19-9 \geq 500 U/ml + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/l“ und „ECOG $>$ 1 + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/l“ angewandt auf die Subpopulation.

Parameter	Somers' D	Harrell's C
CA19-9 \geq 500 U/ml + gGT \geq 750 U/l + Albumin \leq 41,1 g/l	0,599	0,799
gGT \geq 750 U/l + ECOG $>$ 1 + Albumin \leq 41,1 g/l	0,604	0,802

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse von 39 Patienten und Patientinnen, welche ein CCC als Primärtumor aufwiesen und bei welchen im Rahmen der palliativen Therapie dieser Erkrankung eine RE durchgeführt wurde, war es, eine Aussage über das posttherapeutische Gesamtüberleben, das Therapieansprechen und die therapieassoziierte Toxizität treffen zu können. Das übergeordnete Ziel war es, auf Grundlage dieser Ergebnisse einen prognostischen Score zu entwickeln, welcher es ermöglicht, jene Patienten vor einer möglichen Radioembolisation und vor einer entsprechenden interventionellen prätherapeutischen Diagnostik zu identifizieren, welche besonders von dieser Therapie profitieren können und wiederum solche, für die in Anbetracht der schlechten Überlebensprognose des CCCs und des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung kein Vorteil zu erwarten ist. Die für die Erfüllung der Zielsetzung erforderlichen Daten hatten Laborparameter, klinische Untersuchungen und Bildgebungsdaten aus der klinischen Routineversorgung zur Grundlage.

In Anbetracht der aktuellen Studienlage, bezogen auf die Radioembolisation bei cholangiozellulärem Karzinom, wird in dieser Diskussion vergleichend und einordnend auf jene Studien Bezug genommen, welche bereits Daten zu ebendieser Patientengruppe und Therapie berichtet haben.

4.1.1 Therapiecharakteristika

Bei den insgesamt 39 Patienten mit CCC wurden 42 Therapiesitzungen durchgeführt. Bei 17 Patienten wurde eine Ganzleberbehandlung vollzogen, bei 22 Patienten mit einseitigem Tumorbefall konnte eine Einzellappenbehandlung erfolgen.

Entsprechend dem Standard der aktuell geltenden S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zum Thema Radioembolisation bei malignen Lebertumoren wurde in dieser, sowie in vergleichbaren Studien, auf eine bestmögliche Selektivität der Therapiedurchführung geachtet. Dies bedeutet, dass, sofern die Möglichkeit bestand, eine Einzellappenbehandlung gegenüber der einer Ganzleberbehandlung vorgezogen wurde, um die applizierte Menge und damit

verbundene Strahlendosis der SIRT-Spheres® für die Patienten so gering wie möglich zu halten. Des Weiteren kann somit eine Schonung des gesunden Lebergewebes maximiert und das Risiko einer REILD minimiert werden. [62, 63, 67, 74, 89-93]

Im Median wurden den Patienten im Rahmen dieser Studie eine Aktivität von 1,7 GBq durch die Radioembolisation appliziert. Dies ist übereinstimmend mit bisherigen Publikationen zur RE beim CCC mit 1,2 bis 2,3 GBq. [62, 63, 67, 74, 90, 91, 93, 94] Es lässt sich vermuten, dass eine im Median noch höhere applizierte Aktivität hätte erreicht werden können, wenn nicht bei 19 von diesen (48,7 % des Gesamtkollektivs) eine Dosisanpassung in Form einer Reduktion von 40 % (n=5) bzw. 20 % (n=14), aufgrund eines hepatopulmonalen Shunts vorgenommen worden wäre. In lediglich fünf der genannten Studien wurde Bezug auf die Dosisreduktionen genommen, in allen fünf Studien wurde keine Dosisreduktion vorgenommen. Die Arbeitsgruppe von Soydal et al. gab an, als Bildgebungsverfahren die planare Szintigraphie zur Dosimetrie genutzt zu haben, Swinburne et al. und Edeline et al. verwendeten die SPECT/CT. Für Rafi et al. und Hoffmann et al. wurde nicht angegeben, welches Bildgebungsverfahren zur prätherapeutischen Therapieplanung herangezogen wurde. [62, 63, 67, 74, 94]

Für die durchgeführten RE-Therapien dieser Studie wurden ausnahmslos Harz-Mikrosphären (Resin-Mikrosphären) genutzt. In der Vergleichsliteratur wurden in 5 Studien Glas- und in 7 Studien Harz-Mikrosphären verwendet. Obwohl das spezifische Gewicht von Glas-Mikrosphären mehr als doppelt so hoch wie das der Harz-Mikrosphären ist, konnten Ibrahim et al. in einer klinischen Studie zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen dem Tumoransprechen von anterioren und posterioren Lebersegmenten nach Radioembolisation mit Glas-Mikrosphären gibt. [95, 96] Allerdings weisen in arteriellen Flussmodellen durchgeführte Experimente darauf hin, dass die Eindringtiefe in das Tumorgewebe für die 20-60 µm großen Harz-Mikrosphären signifikant höher ist als für Glas-Mikrosphären mit einem Durchmesser von 20-30 µm. [97] Es liegen aktuell keine Studien vor, welche einen Vergleich von Glas- und Harz-Mikrosphären bezogen auf die RE bei CCC-Patienten thematisieren, weshalb eine Einordnung dieser Studie in einen solchen Kontext nicht möglich ist. Lediglich eine Studie zu Patienten mit HCC deutete auf eine Überlegenheit von Glas-Mikrosphären bei Toxizität und Gesamtüberleben gegenüber der Variante aus Harz hin, wobei eine Limitation dieser Studie in der niedrigen Fallzahl in der Resin-Mikrosphären-Gruppe (n=69 Glas-Mikrosphären; n=21 Resin-Mikrosphären) liegt. [98, 99] Hingegen beobachteten van der Gucht et al. in einer prospektiven Vergleichsstudie mit 77 Patienten

mit HCC keinen signifikanten Unterschied im PFS und OS nach RE mit Harz- bzw. Glas-Mikrosphären (41 vs. 36 Patienten) ebenso wie Chen et al. in einer multizentrischen retrospektiven Studie zu Patienten mit hepatisch metastasiertem neuroendokrinen Tumor (43 vs. 21 Patienten). [99, 100] In der Zusammenschau der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass weitere Forschungsprojekte in diesem Gebiet notwendig sein werden, um den Kenntnisstand diesbezüglich zu erweitern.

4.1.2 Therapietoxizität

Die Dokumentation der therapieassoziierten Ereignisse erfolgte durch eine Patientenanamnese im Rahmen des posttherapeutischen Stationsaufenthaltes und während der anschließenden Folgeuntersuchungen. Hierfür lag kein festes Schema bzw. kein standardisierter Fragebogen vor.

Periinterventionelle Komplikationen wurden lediglich in zwei Fällen dokumentiert: In einem Fall in Form einer Angina pectoris Symptomatik und in einem anderen eine Kontrastmittel-Anaphylaxie (KM-Anaphylaxie). Beide Male konnte eine entsprechende medikamentöse Therapie die Nebenwirkung erfolgreich behandeln, sodass die Radioembolisation im weiteren Verlauf im geplanten Umfang durchgeführt wurde. Bei nur einem Patienten kam es unter der Radioembolisation zu einem Reflux von Mikrosphären, wobei in der Kontrollbildgebung keine extrahepatische Anreicherung festgestellt werden konnte. Als postinterventionelle Nebenwirkungen wurden innerhalb des stationären Aufenthaltes der Patienten bei 5 Prozent Fieber, 10 Prozent Übelkeit und 13 Prozent Bauchschmerzen angegeben. Diese Symptome waren im Verlauf alle rückläufig, und alle Patienten konnten im Anschluss im klinisch stabilen Zustand entlassen werden. Als postinterventionelle Komplikation trat jeweils am Ort der Punktionstelle bei einem Patienten ein Aneurysma der A. femoralis und bei einem anderen eine Pannikulitis auf. Bei keinem der Patienten kam es in Folge der Therapie zu einer REILD oder einem Aszites.

In 8 der 12 vergleichbaren Studien wurde zur Dokumentation und Klassifikation der therapieassoziierten Nebenwirkungen die vom „National Cancer Institute“ (NCI) herausgegebene „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ (CTCAE) verwendet. Die von Hoffmann et al. publizierte Studie gab als einzige an, keinerlei klinisch relevante Toxizität nach der Radioembolisation beobachtet zu haben. [63] Für die übrigen vergleichbaren Studien dominierten ähnliche Nebenwirkungen wie Bauchschmerz,

Übelkeit, Erbrechen und Fieber, jedoch in einem teilweise deutlich höheren Anteil des Patientenkollektivs. So kam es in den zuvor genannten Studien bei 7,5 bis 58,3 % der Patienten zu Bauchschmerzen nach der Therapie, wobei die Studie von Shridhar et al. die einzige war, welche mit 7,5% unter einem Anteil von 20 % lag. [62, 89-93, 101] Bei 9 bis 17 % kam es im Verlauf zu Emesis und Jia et al. sowie Mosconi et al. gaben für 12,5 bzw. 13 % der therapierten Patienten Fieber an. [89-92] Nebenwirkungen, welche sich in der einschlägigen Literatur häuften, allerdings nicht in dieser Studie beobachtet werden konnten, waren unter anderem eine Fatigue-Symptomatik in fast allen Studien, bei 7 bis zu 87,5 % der Patienten und eine Anorexie von 4 bis zu 79 % der Patienten. Dieser Sachverhalt lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass diese beiden Nebenwirkungen eher subakut nach der Therapie auftreten, wenn die Entlassung des Patienten bereits erfolgt ist. In der aktuellen Auswertung wurde dieser Zeitraum nach der Radioembolisation nicht dokumentiert. Durch laborchemische Untersuchungen konnte in einem Großteil der Studien darüber hinaus ein Anstieg des Bilirubins im posttherapeutischen Verlauf nachgewiesen werden. [62, 74, 90-93, 96, 101] Als einzige Studie gaben Edeline et al. eine REILD bei einem Patienten als Nebenwirkung im Anschluss an die Therapie an, dies wurde nach CTCAE in eine Nebenwirkung Grad 3 kategorisiert. [67]

Insgesamt ist die Therapietoxizität dieser Studie, verglichen zu den oben angeführten Ergebnissen anderer Studien, ebenfalls als gering einzuschätzen. Daher lässt sich schlussfolgern, dass die RE auch in diesem Fall als eine sichere und verträgliche Therapie bezeichnet werden kann.

Die Intervalle der Follow-Up Untersuchungen unterschieden sich zwischen den einzelnen Studien von einem Monat bis hin zu drei Monaten nach der Radioembolisation. In der aktuellen Studie lag das erste Follow-Up zwischen ungefähr 1,5 und 4 Monaten und, wenn vorhanden, das zweite zwischen 3 und 11,5 Monaten. Diese große Spannweite der Zeitabstände lässt sich höchstwahrscheinlich darauf zurückführen, dass an der Einrichtung erst ab dem Jahr 2012 die standardisierten Zeitabstände für das Follow-Up nach Radioembolisation etabliert wurden. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Analyse, in der durch die fehlende Planung des Studiendesigns vor der Intervention ein festes Follow-Up Schema nicht etabliert werden kann. Lediglich drei der vergleichbaren Studien waren von prospektivem Charakter. [62, 89, 93]

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser und vergleichbarer Studien lässt sich ableiten, dass es als sinnvoll zu erachten ist, zukünftige wissenschaftliche Arbeiten zu diesem

Thema als prospektiv designte Studien anzulegen, in welchen posttherapeutische Verlaufskontrollen nach festem Schema, in bildmorphologischer, klinischer und laborchemischer Form etabliert werden. Somit könnte unter anderem garantiert werden, auch bei Patienten mit initial unauffälliger Klinik Nebenwirkungen, wie z.B. eine Erhöhung bestimmter Laborparameter zu detektieren und entsprechend das Toxizitätsprofil der RE um erkenntnisreiche Aspekte zu erweitern oder standardisiert zu bestätigen.

4.1.3 Therapieansprechen nach RECIST 1.1

Nach den aktuell geltenden RECIST 1.1 Kriterien zeigten 7 von den 30 Patienten (23 %) mit CT/MRT-Bildgebung nach RE eine „partial response“. Durch die Tatsache, dass sich bei 22 Patienten (73 %) eine „stable disease“ nachweisen lässt, kann in dieser Studie auf eine Tumorkontrollrate von 97 % geschlossen werden. Bei einem Patienten (3 %) zeigte sich eine „progressive disease“ und kein Patient erreichte eine vollständige Tumorremission („complete remission“).

In den vergleichbaren Studien, welche ähnliche zeitliche Abstände zwischen Radioembolisation und bildmorphologischer Evaluation des Therapieerfolgs aufweisen, zeigt sich eine Tumoransprechrates bzw. ein PR-Anteil von 11 % der therapierten Patienten bei Rafi et al., bis zu 36,4 % bei Jia et al. und der Forschungsgruppe um Hoffmann. [62, 63, 90] Die Tumorkontrollraten reichen von 45 % der Patienten in der Studie von Mosconi et al. bis zu 98 % bei Mouli et al. Die entsprechende Quote an Tumorprogressen liegt bei 2 bis 55%. [91, 92] Wie auch in dieser Studie konnte in der einschlägigen Literatur zum Thema Radioembolisation bei CCC bisher keine komplette Remission dokumentiert werden.

Die Radioembolisation stellt nicht den einzigen lokalen Therapieansatz für das CCC dar. Für die TACE konnte nach RECIST 1.1 Kriterien eine Tumorkontrollrate von 55 bis 91 Prozent erreicht werden, wobei in der Studie von Aliberti et al. sogar ein Fall mit kompletter Remission dokumentiert wurde. [12, 54, 102, 103] Für die debTACE zeigt sich vor allem eine Studie von Kuhlmann et al. als vergleichbar, in welcher eine Tumorkontrollrate von 66 Prozent vorliegt. [54]

Dementsprechend scheint die Radioembolisation im Verhältnis zur TACE eine ebenfalls wirkungsvolle Therapie mit einer vergleichbaren Ansprechrates zu sein.

4.1.4 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

In dieser Studie lag das Gesamtüberleben der Patienten im Median bei 8,0 Monaten (95 %-KI: 4,6-11,3; Spannweite: 1,3-33). Im Vergleich zum Durchschnitt anderer Studien zur RE beim CCC ist dieses OS etwas kürzer; einzig die Arbeit von Shridhar et al. aus dem Jahr 2012 zeigte ein geringeres medianes Gesamtüberleben von 7,4 Monaten bei 40 Patienten. [101] Betrachtet man die vergleichbaren Studien, in denen eine Radioembolisation bei CCC durchgeführt wurde, zeigen vier Studien, darunter Jia et al., Saxena et al., Soydal et al. und Swinburne et al., ein medianes OS von 9 bis 9,6 Monaten. [74, 90, 93, 94] Die längsten Zeiten für das mediane Gesamtüberleben zeigten die Studien von Ibrahim et al. von 2008 mit 14,9 Monaten, die Studie von Mosconi et al. von 2016 mit 17,9 Monaten und die Studie von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2012 mit 22 Monaten. [63, 89, 91]

Für Hyder et al. zeigte sich ein medianes OS von 11,3 Monaten. Mouli et al. berichteten das mediane Gesamtüberleben nicht für die Gesamtpopulation, sondern für verschiedene Subpopulationen, unterteilt in Tumorlokalisierung, -infiltration und -last, was den Vergleich dieser Ergebnisse erschwert. [92, 104]

Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der aktuellen Studie im Median 5,1 Monate (Spannweite: 1,4-29,3; 95%-KI: 5,1-8,5). Rafi et al. und Swinburne et al. gaben mit einem PFS von 4,8 bzw. 5,6 Monaten ähnliche Werte an, ein nahezu doppelt so langes PFS gaben Hoffmann et al. mit 9,8 und Edeline et al. mit 10,3 Monaten an. [62, 63, 67, 74]

Ein Erklärungsansatz wäre, dass alle dem Patientenkollektiv angehörigen Patienten bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufwiesen und die Radioembolisation in diesem Fall eine sogenannte Zweitlinientherapie darstellte, der meist Operationen und Chemotherapien vorausgingen. Studien, in denen ein längeres OS auffiel, hatten darüber hinaus unter anderem einen höheren Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 0, wie zum Beispiel 78 % der Patienten bei Mosconi und seiner Arbeitsgruppe. Des Weiteren zeigte sich bei Hoffmann et al., dass Patienten ohne Vortherapien in Form einer Chemotherapie im Median länger überlebten als jene mit einer Chemotherapie als Vortherapie (medianes OS: 22,7 vs. 11,9 Monate). Dies wäre auch eine Erklärung für die Ergebnisse von Ibrahim et al., da hier ein Großteil des Patientenkollektivs (70,1 %) zum Zeitpunkt der Radioembolisation noch Chemotherapie-naiv gewesen ist und diese

Patienten im Median signifikant länger überlebten als jene mit Chemotherapie in der Vorgeschichte (medianes OS: 31,8 vs. 4,4 Monate, $p = 0,0274$). [63, 89, 91]

Diese Tatsachen weisen darauf hin, dass es nötig ist weitere Studien zur Radioembolisation bei Patienten mit CCC durchzuführen, möglicherweise auch zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs und damit zu evaluieren, ob der RE als Therapiemöglichkeit des CCCs in Zukunft eine wichtigere Rolle zugeschrieben werden kann, so wie bereits von Mosconi et al. geschlussfolgert. [91]

Das PFS dieser Studie reiht sich somit in ähnliche Ergebnisse anderer Arbeiten ein und unterstreicht die Wirksamkeit der Therapie. Dass sich jedoch u.a. bei Edeline et al. längere Zeiten für das PFS finden, könnte damit zusammenhängen, dass die Radioembolisation hier als Erstlinientherapie angewandt wurde. [67]

Auch bezogen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erscheint ein vergleichender Blick auf die alternativen lokalen Therapieansätze der TACE und debTACE als sinnvoll.

Die Studien von Kiefer et al., Kim et al. und Vogl et al. zur TACE zeigten mit einem medianen OS von 12 bis 15 Monaten höhere Werte, allerdings wies die Arbeit um Kuhlmann et al. ein kürzeres Gesamtüberleben mit einem Ergebnis von 5,7 Monaten aus. Es sollte bedacht werden, dass ein vergleichsweise niedriger Anteil der Patienten, welche in diese Studien eingeschlossen wurden, bereits eine Vortherapie mittels z.B. Chemotherapie erhalten hatten oder diese, wie im Fall von Kim et al. lediglich adjuvant nach der TACE verabreicht bekamen. So waren es bei Kiefer et al. 29% der Patienten, welche zuvor eine Chemotherapie erhielten, bei Vogl et al. wurde für keinen Patienten angegeben, dass eine vorgeschaltete Chemotherapie durchgeführt wurde. Entsprechend lässt sich feststellen, dass die TACE in den genannten Studien hauptsächlich nicht als Zweitlinientherapie nach einer Chemotherapie durchgeführt wurde, sich die Patienten dementsprechend in einem weniger fortgeschrittenen Stadium (mit einer entsprechend besseren Prognose) befanden als jene Patienten dieser Auswertung und der oben zitierten Studien zur RE. Das PFS war nur für die Studien von Kiefer et al. sowie Kuhlmann et al. bekannt, dieses belief sich auf jeweils 1,8 bzw. 8 Monate. [12, 54, 103, 105] Die Studie zur debTACE von Kuhlmann et al. gab ein medianes OS von 11,7 Monaten an und ein eher kurzes PFS von 3,9 Monaten. [54]

4.1.5 Prognose bestimmende Faktoren

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war es, jene prognostischen Faktoren zu identifizieren, welche statistisch signifikant mit dem Gesamtüberleben der CCC-Patienten nach RE assoziiert waren. Dadurch sollte es wiederum ermöglicht werden, entsprechende Patienten zu ermitteln, welche voraussichtlich von einer Radioembolisation profitieren und welche nicht, um diese Patienten individuell einer wirkungsvollen und verträglichen Behandlung zuzuführen. Entsprechend soll eine ausgewogene und überlegte Therapie die Folge sein, welche sowohl eine Verbesserung der Prognose als auch einen Erhalt der Lebensqualität ermöglicht. Das abschließende Ziel war es, aus den prognostischen Faktoren einen Score zu entwickeln, welcher bereits vor interventionellen diagnostischen Maßnahmen wie der Angiographie und Evaluation sowie der eigentlichen Radioembolisation für die Beurteilung der Patienten angewandt werden kann.

Die univariable Cox-Regression ergab, dass die Laborwerte gGT und Albumin, der DeRitis-Quotient aus ASAT und ALAT, der ECOG-Performance-Status und die Dosisreduktion prognostische Faktoren mit statistischer Signifikanz für das Gesamtüberleben darstellen.

Die Dosisreduktion wurde jedoch nicht in den prätherapeutischen Score eingeschlossen, da sie erst über eine interventionelle Diagnostik einschließlich ^{99m}Tc -MAA-SPECT/CT ermittelt werden kann, welche zudem bereits mit einer Strahlenexposition einhergeht. Somit ist dieser Parameter für einen prognostischen Score, welcher als eine Art Screeningmethode möglichst unkompliziert und non-invasiv erhoben werden sollte, ungeeignet. Eine mögliche Ursache, weshalb die Dosisreduktion einen prognostischen Parameter für das Gesamtüberleben darstellt, könnte sein, dass eine geringere Applikationsdosis von Resin-Sphären auch eine proportional geringere therapeutische Dosis im radioembolisierten Tumorgewebe bewirkt, wodurch wiederum die Wirksamkeit der Therapie unzureichend werden könnte. Dieser Zusammenhang zwischen Dosisreduktion und Therapieansprechen sowie dem Gesamtüberleben wurde bereits in Studien von Ward et al., Lam et al. und Garin et al. dargestellt. [106-108]

Deshalb ist es wichtig zu bemerken, dass mit 19 von 39 Patienten bei fast der Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten eine solche Dosisreduktion von mindestens 20% erforderlich war. Aufgrund der verhältnismäßig hohen Anzahl an Patienten in dieser Studie, bei denen eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, sollte bei Patienten, bei

denen eine Dosisreduktion um 40% erforderlich ist, die Indikation zur RE generell infrage gestellt werden bzw. besonders kritisch geprüft werden.

Ein weiterer Grund für die hohe Anzahl an vorgenommenen Dosisreduktionen könnte sein, dass die SPECT/CT als Instrument zur Bestimmung des hepatopulmonalen Shunts, aufgrund der durch die CT zuverlässigeren räumlichen Zuordnung der Aktivitätsanreicherung, gegenüber der planaren Szintigraphie und der einfachen SPECT überlegen ist. Die Ursache hierfür liegt darin, dass unter anderem durch die planaren Aufnahmen eine räumliche Überlagerung von hepatischer Aktivität mit dem eigentlichen Lungenvolumen möglich ist, was wiederum dazu führen kann, dass ein Teil der hepatischen Aktivität fälschlicherweise der Lunge zugeschrieben und somit der entsprechende hepatopulmonale Shunt falsch hoch berechnet wird. Hingegen erlauben die SPECT und SPECT/CT eine überlagerungsfreie Darstellung der hepatischen und pulmonalen Aktivitätsanreicherung mit entsprechender Differenzierung dieser beiden Werte. [109-114] In der aktuellen Studie wurden wahrscheinlich häufiger höhere Fraktionen für den hepatopulmonalen Shunt durch die planare Szintigraphie detektiert als tatsächlich vorlagen und entsprechend öfter Dosisreduktionen bei den betreffenden Patienten vorgenommen. Dabei ist zu erwähnen, dass laut aktuell geltender S1-Leitlinie weiterhin die planare Szintigraphie das Mittel der Wahl zur Bestimmung des hepatopulmonalen Shuntvolumens ist. [70] Es erscheint daher sinnvoll in Zukunft der SPECT/CT bei der Ermittlung des Lungenshunts eine wichtigere Rolle zukommen zu lassen. Für drei der vergleichbaren Studien wurde angegeben mit Hilfe welcher Diagnostik das hepatopulmonale Shuntvolumen bestimmt wurde, für Edeline et al. und Swinburne die SPECT/CT und für Soydal et al. die planare Szintigraphie. [67, 74, 94] Die übrigen Studien scheinen aufgrund fehlender expliziter Angaben die planare Szintigraphie verwendet zu haben.

Ferner stellte sich der Laborparameter gGT als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben heraus. In der einschlägigen Literatur ist der gGT-Wert unter anderem in der Studie von Zhang et al. als Prognose bestimmender Parameter für das CCC in Erscheinung getreten ($p=0,005$; $HR=1,64$; 95 %-KI: 1,2–2,3). [115] Die Korrelation der gGT mit dem Gesamtüberleben könnte vermutlich Ausdruck eines kausalen Zusammenhangs sein, da die gGT ein wichtiges Leberenzym innerhalb des Glutathionstoffwechsels darstellt, welches sich bereits bei anderen Tumorentitäten wie z.B. dem Gallenblasenkarzinom, dem HCC und dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als prognostisch relevanter Parameter erwies. [116-118] Tatsächlich zeigte

die Studie von Yin et al., dass die gGT auf ein aggressives Tumorwachstum und ein schwächeres klinisches Outcome bei CCC-Patienten hinweisen kann ($p = 0,001$). [13] Darüber hinaus war das Ergebnis weiterer Studien, dass es bei Zellen mit DNA-Schäden zu einer Überexpression von gGT kommt, was wiederum zur Inflammation des umliegenden Gewebes beitragen kann. Daher stellt die Erhöhung der gGT einen Hinweis auf einen, auch durch ein malignes Geschehen verursachten Leberzellschaden dar. Des Weiteren wird die gGT in der Labormedizin auch als einer der Cholestaseparameter bezeichnet, zu denen auch das Bilirubin und die AP gehören. Wie in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt, kann im Prozess der Diagnosestellung, aufgrund der Pathogenese des CCCs, eine Cholestase sowohl in der Labor- als auch in der bildgebenden Diagnostik auffallen und unter Umständen sogar der erste Indikator für diese maligne Erkrankung sein. Nicht selten spricht eine ebensolche detektierte Gallengangsobstruktion dann für ein bereits fortgeschrittenes Stadium des CCCs. [8] Somit könnte sich schlussfolgern lassen, dass erhöhte gGT-Werte als Surrogat-Parameter bei Patienten in der prätherapeutischen Diagnostik auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen und ein damit einhergehendes geringeres Gesamtüberleben dieser Patienten prognostizieren können.

Als weiterer Laborparameter war der DeRitis-Quotient aus ASAT und ALAT ein signifikanter prognostischer Wert für das Gesamtüberleben. Der Quotient dient dazu, das Ausmaß einer Leberzellschädigung abzuschätzen. Dementsprechend könnte eine möglicherweise durch das Wachstum des Tumorgewebes hervorgerufene Schädigung des Lebergewebes auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen. Einen Zusammenhang zwischen einem hohen DeRitis-Quotienten und einem verkürzten OS bei verschiedenen soliden Tumoren konnten bereits mehrere Forschungsgruppen nachweisen. [119-123]

Des Weiteren zeigte sich der prätherapeutische Albumin-Wert als statistisch signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der therapierten Patienten. Die Bestimmung des Albumin-Wertes dient u.a. der Einschätzung der Syntheseleistung der Leber und stellt mit weiteren Parametern, wie Quick-Wert, Bilirubin und Vorliegen eines Aszites und/oder einer hepatischen Enzephalopathie, einen Teil der Child-Pugh-Klassifikation zur Prognoseeinschätzung bei Leberzirrhose dar. [124] Hauptsächlich kann das Serum-Albumin durch eine verminderte Proteinaufnahme, verringerte Synthese oder erhöhten Verlust erniedrigt sein. Bereits in anderen Studien zu unterschiedlichen soliden Tumorentitäten, wie z.B. dem Lungenkarzinom, Mammakarzinom und kolorektalen

Karzinom zeigte sich, dass niedrigere prätherapeutische Albumin-Werte mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten assoziiert sind. [125-127] Darüber hinaus beschrieben u.a. Waghray et al. ($p < 0,001$) und Ramacciato et al. ($p = 0,006$) in ihren Studien, dass das prätherapeutische Serum-Albumin einen Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem hilären CCC darstellt. [128, 129] Ein niedrigerer Albumin-Wert könnte Ausdruck einer schlechteren Lebersyntheseleistung sein, also im Falle einer malignen Erkrankung wie dem CCC auch auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweisen. Zusätzlich können niedrigere Albumin-Werte im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion auftreten, wie es bei malignen Erkrankungen möglich ist und auch die verringerte Nahrungsaufnahme, wie sie in einem fortgeschrittenen Tumorstadium vorliegen kann, kann einen Abfall des Albumin-Wertes bewirken. [130, 131] Des Weiteren ließe sich auch durch lebertoxische Vortherapien, wie zum Beispiel eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabine oder FOLFOX oder einer Radiatio der Leber, eine mögliche Leberschädigung mit resultierendem erniedrigten Albumin-Wert erklären. [132, 133]

Bereits in anderen vergleichbaren Studien zur RE bei CCC-Patienten, darunter unter anderem die von Hoffmann et al., Jia et al., Ibrahim et al. und Saxena et al., stellte sich der ECOG-Performance-Status als signifikant prädiktiver Parameter für das Gesamtüberleben heraus. Genauer waren in den Arbeiten von Hoffmann et al. ($p < 0,001$), Jia et al. ($p = 0,002$) und Saxena et al. ($p < 0,001$) die Ergebnisse signifikant für ECOG > 0 , bei Ibrahim et al. ($p < 0,001$) wurde der Unterschied zwischen den Gruppen ECOG 0 vs. 1 vs. 2 herausgestellt. [63, 89, 90, 93] Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass Patienten mit CCC, welche aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums einen reduzierten klinischen Allgemeinzustand aufweisen, auch mit höherer Wahrscheinlichkeit ein kürzeres Gesamtüberleben zu erwarten haben.

Der Tumormarker CA 19-9 war für 21 der 39 Patienten vor der Radioembolisation bekannt. Für diese Subpopulation zeigte sich, dass dieser Laborwert mit statistischer Signifikanz einen prognostischen Parameter darstellt. Die Bestimmung von CA 19-9 dient, wie viele andere Tumormarker auch, vor allem der Verlaufsdagnostik, um nach erfolgter Therapie mit einem erneuten Anstieg dieses Wertes im Labor ein mögliches Rezidiv der malignen Erkrankung zu identifizieren. [134, 135] Die Studien von Coelho et al. und Juntermann et al. wiesen auf einen statistischen Zusammenhang zwischen prätherapeutischem CA 19-9-Wert und einem kürzeren OS bei Patienten mit CCC hin. [18, 136] Die Forschungsgruppe um Juntermann et al. konnte darüber hinaus zeigen,

dass der CA 19-9 Wert mit dem Tumorstadium der Patienten assoziiert ist und eine Studie um Patel et al. stellte dar, dass ein Zusammenhang zwischen hepatischer Tumorlast und dem CA 19-9 Wert besteht. Dieser Sachverhalt macht wiederum die Schlussfolgerung wahrscheinlich, dass auch in der aktuellen Auswertung ein höherer CA 19-9 Wert auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, sowie eine höhere hepatische Tumorlast hinweisen könnte. [136] Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine anderen vergleichbaren Ergebnisse zum CA19-9 Wert als prognostischer Parameter bei Patienten mit CCC und RE vor. Allerdings zeigte sich in der Forschungsgruppe um Damm et al. bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, welche eine RE erhielten, der CA 19-9 Wert als signifikanter prognostischer Parameter (HR: 1,0; 95 %-KI: 1,0–1,0; $p < 0.001$). [137]

Insgesamt lässt sich in Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie schlussfolgern, dass sie sich in den aktuellen Wissensstand der Forschung einreicht und in der Lage ist, diesen zu festigen. Weisen die zu therapierenden Patienten vor einer Radioembolisation Risikofaktoren wie einen erhöhten Performance-Status von mindestens 2, erhöhte Cholestase-Werte in Form der gGT, eine eingeschränkte Lebersyntheseleistung in Form eines niedrigen Albumin-Wertes, eine Schädigung des Leberparenchyms in Form eines erhöhten DeRitis-Quotienten und/oder erhöhte Tumormarker-Werte auf, kann von einem fortgeschrittenen Tumorstadium ausgegangen werden und damit auch von einem verkürzten Gesamtüberleben.

4.1.6 Prognostischer Score

In der durchgeführten Studie konnte ein prognostischer Score entwickelt werden, welcher, bestehend aus drei prätherapeutisch erhebbaren Parametern, es ermöglicht, auf möglichst einfachem Wege jene Patienten mit CCC zu identifizieren, die wahrscheinlicher von einer Radioembolisation profitieren und jene, die dieses eher nicht tun. Die Bestandteile des Scores sind: $gGT \geq 750$ U/l; ECOG > 1 und Albumin $\leq 41,1$ g/L. Die für den Score relevanten Werte können dabei mit Hilfe einer sorgfältigen Anamnese, körperlichen Untersuchung und anschließenden Labordiagnostik ermittelt werden. Damit kann dieser prognostische Score ein praktisches Hilfsmittel für die klinische Arbeit mit CCC-Patienten und der damit verbundenen interdisziplinären Therapieplanung sein.

In vergleichbaren Studien lässt sich bisher kein Beispiel eines solchen prognostischen Scores finden, vielmehr galten die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien für eine Radioembolisation als richtungsweisend, wie es initial für die Patienten dieser Studie

auch der Fall war. Allerdings konnten in anderen Studien unabhängige Parameter identifiziert werden, welche in statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem OS standen. So zeigte sich der ECOG-Performance-Status auch bei Hoffmann et al. ($p < 0,001$), Jia et al. ($p = 0,002$), Ibrahim et al. ($p < 0,001$) sowie Saxena et al. ($p < 0,001$) als ein prognostischer Faktor. [63, 90, 93]

Für den Cholestaseparameter gGT konnten nur Yin et al. einen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und einer schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten nachweisen ($p = 0,001$). Allerdings war für diese Studie keine Radioembolisation als Therapie von Relevanz, sondern u.a. eine Hepatektomie, Chemotherapie oder TACE. [13]

Der Albumin-Wert als prognostischer Parameter für das OS wurde im Kontext einer Radioembolisation bei Patienten mit CCC bislang nicht untersucht. Ohne Bezug auf eine Radioembolisation konnten u.a. die Studien von Waghray et al. ($p < 0,01$) und Ramacciato et al. ($p = 0,006$) diesen Zusammenhang für den präoperativen Albuminwert bei Patienten mit hilärem CCC zeigen. [128, 129]

Zu den Faktoren, welche in anderen Studien, als prognostische Faktoren identifiziert wurden, gehörte u.a. das Therapieansprechen nach RECIST 1.1-Kriterien, welches in der aktuellen Auswertung nicht als Prädiktor des OS untersucht wurde. Dies zeigte sich bei Hoffmann et al. ($p < 0,001$), Jia et al. ($p < 0,001$), Soydal et al. ($p = 0,01$) und Swinburne et al. ($p = 0,02$). Bei Mosconi et al. galt der statistisch signifikante Zusammenhang für die mRECIST-Kriterien ($p = 0,013$). Hierzu sei aber entscheidend zu erwähnen, dass es sich beim Therapieansprechen, im Gegensatz zu den in der aktuellen Studie untersuchten Variablen, nicht um einen prätherapeutischen Parameter handelt und damit nicht für einen prätherapeutischen Evaluationsscore geeignet wäre. Des Weiteren war die prätherapeutisch bestimmte Tumorlast ein prognostischer Faktor, welcher sich nicht in der aktuellen Studie, jedoch in vergleichbaren Arbeiten von u.a. Hoffmann et al. ($p < 0,001$), Mouli et al. ($p = 0,028$) und Soydal et al. ($p = 0,02$) als signifikant herausstellte. Eine mögliche Erklärung für diese Divergenz könnte ein Unterschied in der Verteilung der Tumorlast-Werte sein. In der aktuellen Studie hatten 69 Prozent der Patienten eine Tumorlast von 25 Prozent und kleiner, während in den Studien von Hoffmann et al. und Mouli et al. dieser Anteil mit 76 bzw. 78 Prozent der Patienten deutlich höher war. Gegen diese Erklärung spricht allerdings, dass der Anteil von Patienten mit einer Tumorlast von kleiner gleich 25 Prozent bei Soydal et. al nur bei 25 Prozent liegt, die Aussagekraft dieser

Studie mit einer Kohorten-Größe von 16 Patienten ist allerdings im Vergleich zu Hoffmann et al. und Mouli et al. als geringer einzuschätzen. [63, 92, 138]

Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit beschrieben, lag das mediane Gesamtüberleben der Gesamtpopulation bei 8,0 Monaten. Für Patienten ohne Risikofaktor betrug das mediane OS 15,3 Monate und für Patienten mit einem Risikofaktor 7,6 Monate. Jene Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren überlebten im Median 1,8 Monate.

Vergleichend zeigte die palliative Erstlinientherapie für Patienten mit CCC nach aktuell geltender Leitlinie, bestehend aus einer Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin, in den Studien von Valle et al. und Okusaka et al. ein medianes OS von 11,7 bzw. 11,2 Monaten. [139, 140]

Eine palliative Zweitlinientherapie Therapie wie z.B. die Chemotherapie mit Folinsäure plus 5-Fluoruracil plus Oxaliplatin (FOLFOX) zeigt in der Studie von Lamarca et al. ein medianes OS von 6,2 Monaten und jene aus einer Monotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) in einer Studie von Brieu et al. ein medianes OS von 5,6 Monaten. [141, 142]

In den vergleichbaren Studien, in welchen als palliative Zweitlinientherapie bei Patienten mit CCC eine TACE durchgeführt wurde reichen die Zeiten für das mediane Gesamtüberleben von 5,7 Monaten bei Kuhlmann et al. bis zu 15 Monaten bei Kiefer et al. [12, 54, 103, 105]

Für einen „Best Supportive Care“ (BSC) sind Überlebenszeiten von 2,5 bis 4,5 Monate dokumentiert. [143, 144]

Auf Basis dieser Ergebnisse wäre eine mögliche Schlussfolgerung, dass jene Patienten der aktuellen Studie, welche keine der genannten Risikofaktoren aufwiesen, im Durchschnitt über den zu erwartenden Überlebenszeiten verglichen mit den Daten der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie (sowohl in Form der Chemotherapie als auch der TACE) liegen würden. Diese Patienten profitieren somit am ehesten von einer RE, was in der interdisziplinären Diskussion der Therapieoptionen berücksichtigt werden sollte.

Patienten mit einem Risikofaktor könnten im Durchschnitt etwas kürzer als die erwarteten Überlebenszeiten nach palliativer Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie mittels TACE überleben, jedoch länger als unter den oben genannten Chemotherapien als Zweitlinientherapie. Somit stellt auch hier die RE zumindest in der Zweitlinienbehandlung eine relevante Therapieoption dar.

Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren haben eine kürzere zu erwartende Überlebenszeit als jegliche Erst- und Zweitlinientherapien und sind allenfalls mit den Daten für BSC vergleichbar. Bei diesen Patienten sollte die Entscheidung für eine

mögliche Radioembolisation deshalb besonders kritisch überprüft und diskutiert werden, auch im Kontext mit möglichen Therapiealternativen und der jeweils zu erwartenden Lebensqualität.

4.2 Limitationen und Einschränkungen

Zu den Limitationen dieser Arbeit zählt das retrospektive Studiendesign, welches es nicht ermöglichte in der Analyse auf ein fest strukturiertes, für alle Patienten geltendes Schema zurückzugreifen, wie zum Beispiel einer einheitlichen Evaluation von Laborparametern, sowohl prä- als auch posttherapeutisch. Eine Ursache hierfür ist der Tatsache geschuldet, dass die erhobenen Daten initial einzig der klinischen Beurteilung der Patienten und nicht erstrangig einer Analyse im wissenschaftlichen Kontext dienen sollten. Hierdurch entstanden teilweise Defizite in der Auswertung, welche die Beurteilung eines Verlaufs der entsprechenden Parameter erschwerte oder nicht möglich machte. Entsprechende fehlende Informationen mussten daher außerhalb der Charité u.a. bei Ärzten in der Niederlassung, welche die Patienten ambulant betreuten, eingeholt werden, und nicht alle Datenlücken konnten auf diese Weise geschlossen werden. Diese Problematik zeigte sich u.a. beim Tumormarker CA 19-9, welcher nur für 21 Patienten bekannt war, sodass dieser Parameter lediglich in einer Subpopulation untersucht werden konnte.

Eine weitere Limitation dieser retrospektiven Studie ist, dass es nicht möglich ist, im Vorhinein die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren, diese werden erst nachträglich festgelegt und überprüft, was wiederum dazu führen kann, dass diese aufgrund von Datenlücken falsch beurteilt werden. Darüber hinaus kann bei retrospektiven Auswertungen ein Bias entstehen, falls z.B. diese gewählten Kriterien erst anhand der vorhandenen Daten definiert und möglicherweise angepasst werden. Entsprechend ist die Homogenität des Patientenkollektivs einer prospektiven Studie höher als die einer retrospektiven Studie einzuschätzen.

Darüber hinaus handelt es sich bei der aktuellen Studie um eine unizentrische Studie, weshalb eventuelle Unterschiede im klinischen Management der Patienten, sowohl bezogen auf die individuelle Indikationsstellung zur RE, aber auch in der konkreten Therapievorbereitung, Evaluation und Durchführung zwischen verschiedenen Zentren nicht abgebildet werden.

Es konnte nicht garantiert werden, dass alle in die Auswertung eingeschlossenen Patienten in gleichmäßigen zeitlichen Abständen postinterventionell demselben Bildgebungsverfahren zugeführt werden konnten bzw. dass dieses auch an der Charité durchgeführt wurde. Dies hatte zur Folge, dass – bezogen auf die PFS-Analyse – nicht für alle Patienten ein lückenloses Follow-Up vorlag. Ein eingeschlossener Patient hatte ein kurzes auswertbares Follow-up bezogen auf das Gesamtüberleben von nur 5 Monaten (zensierter Fall).

Eine weitere Limitation der Arbeit stellt die Ermittlung des hepatopulmonalen Shuntvolumens mittels planarer Szintigraphie dar, die momentan die erste Wahl in der geltenden S1-Leitlinie zur Radioembolisation darstellt, jedoch nach aktuellem Kenntnisstand der SPECT/CT aufgrund einer möglichen Überschätzung der Shuntfraktion unterlegen ist. Entsprechend wurden teilweise größere hepatopulmonale Shuntvolumina durch die planare Szintigraphie detektiert und hieraus folgend öfter eine Dosisreduktionen bei den betreffenden Patienten vorgenommen, was wiederum mit einem kürzeren durchschnittlichen Gesamtüberleben dieser Patienten assoziiert war.

Des Weiteren wurden im posttherapeutischen Verlauf im Rahmen der klinischen Routine keine einheitlichen Kriterien wie zum Beispiel die CTCAE-Kriterien zur Dokumentation der Toxizität angewandt, was eine Vergleichbarkeit in diesem Aspekt zu anderen Studien erschwert. Auch könnten eventuelle verzögerte Nebenwirkungen bzw. Komplikationen unterrepräsentiert sein, die außerhalb der eigenen Einrichtung dokumentiert wurden.

Des Weiteren ist als eine der Hauptlimitationen aller rein prognostischen Untersuchungen das Fehlen einer – idealerweise randomisierten – Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe zu nennen. Damit ist in der Regel nur die Untersuchung des prognostischen Wertes des Parameters möglich, nicht aber die des prädiktiven Wertes. Dies bedeutet, dass anhand des prognostischen Scores keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob der Patient möglicherweise mit einer anderen Therapie länger überleben würde.

Die Studie wurde, im Gegensatz zu prospektiv designten Studien, ohne eine vorherige Fallzahlabeschätzung durchgeführt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei einer eher kleinen Stichprobengröße von 39 Patienten eine geringere Power der Studie vorliegt und entsprechend ein erhöhtes Risiko für einen Fehler zweiter Art vorliegt. Somit besteht wiederum eine erhöhte Gefahr, potenziell relevante Prognosefaktoren in ihrem (unabhängigen) prognostischen Wert zu unterschätzen. Entsprechend ist der explorative Charakter dieser Untersuchung von Daten zu unterstreichen, der sich auf eine kleine Gruppe bezieht.

Es ist allerdings zu erwähnen, dass sich die Anzahl der Patienten in der Größenordnung vergleichbarer Studien zum Thema RE bei CCC befindet. So haben lediglich die Studien von Hyder et al. (n=46), Mouli et al. (n=46) und Shridhar et al. (n=40) ein größeres Patientenkollektiv aufzuweisen als die aktuelle Studie. [92, 101, 104] Andere vergleichbare Studie wiesen eine Patientenanzahl von 16 bis 33 Patienten auf. [62, 63, 67, 74, 89-91, 93, 138]

4.3 Aussichten und weiterer Bedarf an Forschung

Diese Studie konnte zeigen, dass es möglich ist, einen prognostischen Score zu entwickeln, der in der Lage ist, Patienten mit CCC zu identifizieren, welche nach einer Radioembolisation ein vergleichsweise langes bzw. kurzes OS aufweisen. Dadurch kann bei Patienten mit CCC, die für eine palliative Zweitlinientherapie in Frage kommen, evaluiert werden, ob eine invasive Evaluation und Therapie mit einer Radioembolisation unter Berücksichtigung der Lebensqualität Vorteile verspricht. Entsprechend kann bei Patienten mit einem niedrigen Risikoscore die Radioembolisation als vielversprechende Therapiemöglichkeit betrachtet werden, die das Gesamtüberleben verglichen mit anderen palliativen Zweitlinientherapien bzw. der BSC durchschnittlich verlängern könnte und im Allgemeinen sicher ist. Darüber hinaus kann bei Patienten mit einem hohen Risikoscore verhindert werden, dass diese in einer meist palliativen Therapiesituation einer voraussichtlich nicht vorteilhaften Behandlung zugeführt werden. Da laut dem angewandten Risikoscore vor allem Patienten mit geringer körperlicher Einschränkung, intaktem Leberstoffwechsel und ohne Beeinträchtigung des Gallenabflusses ein günstiges Outcome nach der Radioembolisation aufwiesen, scheint es folgerichtig, in Zukunft über die Einbindung der Radioembolisation in das Therapieschema für CCC-Patienten zu einem früheren Zeitpunkt als bisher zu diskutieren. Hierzu wäre jedoch die Durchführung adäquater Vergleichsstudien der Radioembolisation zu alternativen Therapien in Zukunft unumgänglich. Ebenfalls ist es essenziell, da es sich bei der aktuellen Studie um eine explorative Analyse handelt, den hier entwickelten Score in zukünftigen Studien mit externen Daten anderer Zentren zu validieren, um eine mögliche Verbesserung oder Erweiterung des Scores bezüglich wichtiger Aspekte, wie z.B. dem Risikofaktor „CA 19-9“, zu ermöglichen.

Insgesamt lassen die aktuellen Ergebnisse dieser Studie relevante Schlussfolgerungen für die klinische Anwendung zu. Diese liegen u.a. in der Erkenntnis, dass im Rahmen einer RE bei Patienten mit CCC eine erforderliche Dosisreduktion um 40% mit einem erheblich kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist, sowie darin, dass prätherapeutisch klinische Routineparameter, wie der ECOG-Status oder Leberfunktionsparameter, gewisse Orientierungshilfen für die Entscheidung über die Eignung zur Radioembolisation bieten können, auch wenn diese bis zur Validierung der Ergebnisse vorsichtig gehandhabt werden sollten.

5 Literaturverzeichnis

1. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2004. **24**(2): p. 115-25.
2. Mosconi, S., G.D. Beretta, R. Labianca, M.G. Zampino, G. Gatta, and V. Heinemann, *Cholangiocarcinoma*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. **69**(3): p. 259-70.
3. Vogel, A., H. Wege, K. Caca, B.r. Nashan, and U. Neumann, *The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma*. *Dtsch Arztebl International*, 2014. **111**(44): p. 748-754.
4. Society, A.C. *Survival Rates for Bile Duct Cancer*. January 27, 2021; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.
5. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk Factors of Cholangiocarcinoma*. *Hepatology*, 2011. **54**(1): p. 173-84.
6. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. *Lancet*, 2014. **383**(9935): p. 2168-79.
7. Gatto, M., M.C. Bragazzi, R. Semeraro, C. Napoli, R. Gentile, A. Torrice, E. Gaudio, and D. Alvaro, *Cholangiocarcinoma: update and future perspectives*. *Dig Liver Dis*, 2010. **42**(4): p. 253-60.
8. Bridgewater, J., P.R. Galle, S.A. Khan, J.M. Llovet, J.W. Park, T. Patel, T.M. Pawlik, and G.J. Gores, *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *J Hepatol*, 2014. **60**(6): p. 1268-89.
9. Zechlinski, J.J. and W.S. Rilling, *Transarterial therapies for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Semin Intervent Radiol*, 2013. **30**(1): p. 21-7.
10. DeOliveira, M.L., S.C. Cunningham, J.L. Cameron, F. Kamangar, J.M. Winter, K.D. Lillemoe, M.A. Choti, C.J. Yeo, and R.D. Schulick, *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. *Ann Surg*, 2007. **245**(5): p. 755-62.
11. Kirstein, M.M. and A. Vogel, *Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma*. *Visceral Medicine*, 2016. **32**(6): p. 395-400.
12. Kiefer, M.V., M. Albert, M. McNally, M. Robertson, W. Sun, D. Fraker, K. Olthoff, K. Christians, S. Pappas, W. Rilling, and M.C. Soulen, *Chemoembolization of*

- intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study.* *Cancer*, 2011. **117**(7): p. 1498-505.
13. Yin, X., S.S. Zheng, B.H. Zhang, Y. Zhou, X.H. Chen, Z.G. Ren, S.J. Qiu, and J. Fan, *Elevation of serum γ -glutamyltransferase as a predictor of aggressive tumor behaviors and unfavorable prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of a large monocenter study.* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013. **25**(12): p. 1408-14.
 14. Board, P.D.Q.A.T.E., *Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version*, in *PDQ Cancer Information Summaries*. 2002, National Cancer Institute (US): Bethesda (MD).
 15. Lim, J.H., *Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings.* *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **181**(3): p. 819-27.
 16. Shirabe, K., M. Shimada, N. Harimoto, K. Sugimachi, Y. Yamashita, E. Tsujita, and S. Aishima, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: its mode of spreading and therapeutic modalities.* *Surgery*, 2002. **131**(1 Suppl): p. S159-64.
 17. Yoshikawa, D., H. Ojima, M. Iwasaki, N. Hiraoka, T. Kosuge, S. Kasai, S. Hirohashi, and T. Shibata, *Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma.* *British Journal of Cancer*, 2008. **98**(2): p. 418-425.
 18. Coelho, R., M. Silva, E. Rodrigues-Pinto, H. Cardoso, S. Lopes, P. Pereira, F. Vilas-Boas, J. Santos-Antunes, J. Costa-Maia, and G. Macedo, *CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma.* *GE Port J Gastroenterol*, 2017. **24**(3): p. 114-121.
 19. Patel, A.H., D.M. Harnois, G.G. Klee, N.F. LaRusso, and G.J. Gores, *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis.* *The American Journal of Gastroenterology*, 2000. **95**(1): p. 204-207.
 20. Charatchoenwitthaya, P., F.B. Enders, K.C. Halling, and K.D. Lindor, *Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis.* *Hepatology*, 2008. **48**(4): p. 1106-17.
 21. Xu, H.-X., L.-D. Chen, L.-N. Liu, Y.-F. Zhang, L.-H. Guo, and C. Liu, *Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with*

- pathological examination*. The British Journal of Radiology, 2012. **85**(1016): p. 1029-1037.
22. Bach, A.M., L.E. Hann, K.T. Brown, G.I. Getrajdman, S.K. Herman, Y. Fong, and L.H. Blumgart, *Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography*. Radiology, 1996. **201**(1): p. 149-154.
 23. Onkologie, L. *Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*. 2021; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_Hepatozellul%C3%A4re_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.01.pdf.
 24. Valls, C., A. Gumà, I. Puig, A. Sanchez, E. Andía, T. Serrano, and J. Figueras, *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation*. Abdominal Imaging, 2000. **25**(5): p. 490-496.
 25. Fan, Z.M., Y. Yamashita, M. Harada, Y. Baba, H. Yamamoto, T. Matsukawa, A. Arakawa, T. Miyazaki, and M. Takahashi, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging*. American Journal of Roentgenology, 1993. **161**(2): p. 313-317.
 26. Hamrick-Turner, J., P.L. Abbitt, and P.R. Ros, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: MR appearance*. American Journal of Roentgenology, 1992. **158**(1): p. 77-79.
 27. Manfredi, R., B. Barbaro, G. Masselli, A. Vecchioli, and P. Marano, *Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 155-64.
 28. Schwartz, L.H., F.V. Coakley, Y. Sun, L.H. Blumgart, Y. Fong, and D.M. Panicek, *Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(6): p. 1491-5.
 29. Kim, Y.-J., M. Yun, W.J. Lee, K.S. Kim, and J.D. Lee, *Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003. **30**(11): p. 1467-1472.
 30. Anderson, C.D., M.H. Rice, C.W. Pinson, W.C. Chapman, R.S. Chari, and D. Delbeke, *Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2004. **8**(1): p. 90-97.
 31. Rimola, J., A. Forner, M. Reig, R. Vilana, C.R. de Lope, C. Ayuso, and J. Bruix, *Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases*

- by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma.* Hepatology, 2009. **50**(3): p. 791-8.
32. Vilana, R., A. Forner, L. Bianchi, A. Garcia-Criado, J. Rimola, C.R. de Lope, M. Reig, C. Ayuso, C. Bru, and J. Bruix, *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound.* Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2020-9.
33. Bosman, F.T., W.H. Organization, and I.A.f.R.o. Cancer, *WHO classification of tumours of the digestive system / edited by Fred T. Bosman ... [et al.]*. Lyon : IARC Press, 2010., 2010: p. 173-180.
34. Byrne, M.F., H. Gerke, R.M. Mitchell, H.L. Stiffler, K. McGrath, M.S. Branch, J. Baillie, and P.S. Jowell, *Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions.* Endoscopy, 2004. **36**(8): p. 715-9.
35. Vogel, A., H. Wege, K. Caca, B. Nashan, and U. Neumann, *The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.* Deutsches Arzteblatt international, 2014. **111**(44): p. 748-754.
36. Groot Koerkamp, B., J.K. Wiggers, P.J. Allen, O.R.C. Busch, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, Y. Fong, M. Gonen, D.J. Gouma, T.P. Kingham, T.M. van Gulik, and W.R. Jarnagin, *American Joint Committee on Cancer staging for resected perihilar cholangiocarcinoma: a comparison of the 6th and 7th editions.* HPB (Oxford), 2014. **16**(12): p. 1074-82.
37. Lee, A.J. and Y.S. Chun, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates.* Chin Clin Oncol, 2018. **7**(5): p. 52.
38. Dodson, R.M., M.J. Weiss, D. Cosgrove, J.M. Herman, I. Kamel, R. Anders, J.-F.H. Geschwind, and T.M. Pawlik, *Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Management Options and Emerging Therapies.* Journal of the American College of Surgeons, 2013. **217**(4): p. 736-750.e4.
39. Burke, E.C., W.R. Jarnagin, S.N. Hochwald, P.W. Pisters, Y. Fong, and L.H. Blumgart, *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system.* Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 385-94.
40. Loehrer, A.P., M.G. House, A. Nakeeb, E.M. Kilbane, and H.A. Pitt, *Cholangiocarcinoma: are North American surgical outcomes optimal?* J Am Coll Surg, 2013. **216**(2): p. 192-200.

41. Todoroki, T., *Chemotherapy for bile duct carcinoma in the light of adjuvant chemotherapy to surgery*. Hepatogastroenterology, 2000. **47**(33): p. 644-9.
42. Murakami, Y., K. Uemura, T. Sudo, Y. Hayashidani, Y. Hashimoto, H. Nakamura, A. Nakashima, and T. Sueda, *Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy improves survival after aggressive surgical resection for advanced biliary carcinoma*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 950-6.
43. Lang, H., G.C. Sotiropoulos, N.R. Frühauf, M. Dömland, A. Paul, E.M. Kind, M. Malagó, and C.E. Broelsch, *Extended Hepatectomy for Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma (ICC): When Is It Worthwhile? Single Center Experience With 27 Resections in 50 Patients Over a 5-Year Period*. Ann Surg, 2005. **241**(1): p. 134-43.
44. Nordback, I.H., H.A. Pitt, J. Coleman, A.C. Venbrux, W.C. Dooley, N.N. Yeu, and J.L. Cameron, *Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation*. Surgery, 1994. **115**(5): p. 597-603.
45. Levy, M.J., T.H. Baron, C.J. Gostout, B.T. Petersen, and M.B. Farnell, *Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(4): p. 273-85.
46. Sepúlveda, C., A. Marlin, T. Yoshida, and A. Ullrich, *Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective*. Journal of Pain and Symptom Management, 2002. **24**(2): p. 91-96.
47. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Combination of gemcitabine and cisplatin for biliary tract cancer: a platform to build on*. J Hepatol, 2011. **54**(3): p. 577-8.
48. Kopek, N., M.I. Holt, A.T. Hansen, and M. Hoyer, *Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma*. Radiother Oncol, 2010. **94**(1): p. 47-52.
49. Polistina, F.A., R. Guglielmi, C. Baiocchi, P. Francescon, P. Scalchi, A. Febbraro, G. Costantin, and G. Ambrosino, *Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience*. Radiother Oncol, 2011. **99**(2): p. 120-3.
50. Barney, B.M., K.R. Olivier, R.C. Miller, and M.G. Haddock, *Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma*. Radiat Oncol, 2012. **7**: p. 67.

51. European Association for the Study of the Liver, R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Treatment of, *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2012. **56**(4): p. 908-943.
52. Arii, S., Y. Yamaoka, S. Futagawa, K. Inoue, K. Kobayashi, M. Kojiro, M. Makuuchi, Y. Nakamura, K. Okita, and R. Yamada, *Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan*. Hepatology, 2000. **32**(6): p. 1224-1229.
53. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: An update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
54. Kuhlmann, J.B., W. Euringer, H.C. Spangenberg, M. Breidert, H.E. Blum, J. Harder, and R. Fischer, *Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(4): p. 437-43.
55. Gusani, N.J., F.K. Balaa, J.L. Steel, D.A. Geller, J.W. Marsh, A.B. Zajko, B.I. Carr, and T.C. Gamblin, *Treatment of Unresectable Cholangiocarcinoma with Gemcitabine-Based Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE): A Single-Institution Experience*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. **12**(1): p. 129-137.
56. Salem, R., R.J. Lewandowski, M.F. Mulcahy, A. Riaz, R.K. Ryu, S. Ibrahim, B. Atassi, T. Baker, V. Gates, F.H. Miller, K.T. Sato, E. Wang, R. Gupta, A.B. Benson, S.B. Newman, R.A. Omary, M. Abecassis, and L. Kulik, *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 52-64.
57. Salem, R., M. Gilbertsen, Z. Butt, K. Memon, M. Vouche, R. Hickey, T. Baker, M.M. Abecassis, R. Atassi, A. Riaz, D. Cella, J.L. Burns, D. Ganger, A.B. Benson, 3rd, M.F. Mulcahy, L. Kulik, and R. Lewandowski, *Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(10): p. 1358-1365.e1.
58. Salem, R., V. Mazzaferro, and B. Sangro, *Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges, and clinical perspectives*. Hepatology, 2013. **58**(6): p. 2188-2197.
59. Kennedy, A.S., D. Coldwell, C. Nutting, R. Murthy, D.E. Wertman, Jr., S.P. Loehr, C. Overton, S. Meranze, J. Niedzwiecki, and S. Sailer, *Resin 90Y-microsphere*

- brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(2): p. 412-25.
60. Khodjibekova, M., T. Szyszko, S. Khan, K. Nijran, P. Tait, and A. Al-Nahhas, *Selective internal radiation therapy with Yttrium-90 for unresectable liver tumours.* Rev Recent Clin Trials, 2007. **2**(3): p. 212-6.
 61. Cianni, R., G. Pelle, E. Notarianni, A. Saltarelli, P. Rabuffi, O. Bagni, L. Filippi, and E. Cortesi, *Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer.* Eur Radiol, 2013. **23**(1): p. 182-9.
 62. Rafi, S., S.M. Piduru, B. El-Rayes, J.S. Kauh, D.A. Kooby, J.M. Sarmiento, and H.S. Kim, *Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. **36**(2): p. 440-8.
 63. Hoffmann, R.T., P.M. Paprottka, A. Schon, F. Bamberg, A. Haug, E.M. Durr, B. Rauch, C.T. Trumm, T.F. Jakobs, T.K. Helmberger, M.F. Reiser, and F.T. Kolligs, *Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(1): p. 105-16.
 64. Al-Adra, D.P., R.S. Gill, S.J. Axford, X. Shi, N. Kneteman, and S.S. Liau, *Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis.* Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(1): p. 120-7.
 65. Mouli, S., K. Memon, T. Baker, A.B. Benson, M.F. Mulcahy, R. Gupta, R.K. Ryu, R. Salem, and R.J. Lewandowski, *Yttrium-90 Radioembolization for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Safety, Response, and Survival Analysis.* Journal of vascular and interventional radiology : JVIR, 2013. **24**(8): p. 1227-1234.
 66. Kloeckner, R., C. Ruckes, K. Kronfeld, M.A. Worns, A. Weinmann, P.R. Galle, H. Lang, G. Otto, W. Eichhorn, M. Schreckenberger, C. Dueber, and M.B. Pitton, *Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2014. **15**: p. 311.
 67. Edeline, J., F.L. Du, M. Rayar, Y. Rolland, L. Beuzit, K. Boudjema, T. Rohou, M. Latournerie, B. Campillo-Gimenez, E. Garin, and E. Boucher, *Glass Microspheres 90Y Selective Internal Radiation Therapy and Chemotherapy as First-Line*

- Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Clin Nucl Med, 2015. **40**(11): p. 851-5.
68. Kirsch J, M.C., Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R, *Feinbau und Funktion der Leber*. Vol. 2. Auflage. 2017, Stuttgart: Taschenlehrbuch Anatomie.
 69. Halwachs-Baumann, G. and H.-P. Brezinschek, *Labormedizin Klinik - Praxis - Fallbeispiele*. 2., aktualisierte und erw. Aufl. ed. 2011, Wien [u.a.]: Springer. 501.
 70. Muller, S.P., S. Ezziddin, G. Antoch, T. Lauenstein, H. Amthauer, A.R. Haug, and A. Bockisch, *Selective intraarterial radiotherapy (SIRT) of malignant liver tumors*. Nuklearmedizin, 2017. **56**(5): p. 162-170.
 71. Wang, E.A., S.R. Broadwell, R.J. Bellavia, and J.P. Stein, *Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma*. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2017. **8**(2): p. 266-278.
 72. Stubbs, R.S. and S.K. Wickremesekera, *Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases*. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2004. **6**(3): p. 133-139.
 73. Ltd., S.S.-S.P. *About SIR-Spheres microspheres*. Available from: <http://www.sirtex.com/au/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/>.
 74. Swinburne, N.C., D.M. Biederman, C. Besa, N.E. Tabori, A.M. Fischman, R.S. Patel, F.S. Nowakowski, G. Gunasekaran, M.E. Schwartz, R.A. Lookstein, and E. Kim, *Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Review of Safety, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 Imaging Response and Survival*. Cancer Biother Radiopharm, 2017. **32**(5): p. 161-168.
 75. Lima, M., S. Dutra, F.V. Gomes, T. Bilhim, and E. Coimbra, *Risk Factors for the Development of Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Treatment*. Acta Med Port, 2018. **31**(1): p. 22-29.
 76. Paprottka, P.M., *Radioembolisation*. Der Nuklearmediziner, 2019. **42**(01): p. 21-26.
 77. Gil-Alzugaray, B., A. Chopitea, M. Iñarrairaegui, J.I. Bilbao, M. Rodriguez-Fraile, J. Rodriguez, A. Benito, I. Dominguez, D. D'Avola, J.I. Herrero, J. Quiroga, J. Prieto, and B. Sangro, *Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease*. Hepatology, 2013. **57**(3): p. 1078-87.

78. Kennedy, A., S. Nag, R. Salem, R. Murthy, A.J. McEwan, C. Nutting, A. Benson, 3rd, J. Espat, J.I. Bilbao, R.A. Sharma, J.P. Thomas, and D. Coldwell, *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 13-23.
79. Walensi, M. and A. Elsner, *Arterieller Zugang*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(22): p. 1630-1635.
80. Hamm, C.W., A. Albrecht, T. Bonzel, M. Kelm, H. Lange, V. Schächinger, W. Terres, and W. Voelker, *[Diagnostic heart catheterization]*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 475-512.
81. Eisenhauer, E.A., P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij, *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
82. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 52-60.
83. Kis, B., G. El-Haddad, R.A. Sheth, N.S. Parikh, S. Ganguli, P.B. Shyn, J. Choi, and K.T. Brown, *Liver-Directed Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Cancer Control, 2017. **24**(3): p. 1073274817729244.
84. Damm, R., R. Seidensticker, G. Ulrich, L. Breier, I.G. Steffen, M. Seidensticker, B. Garlipp, K. Mohnike, M. Pech, H. Amthauer, and J. Ricke, *Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system*. BMC cancer, 2016. **16**: p. 509-509.
85. Oken, M.M., R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, and P.P. Carbone, *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
86. Budczies, J., F. Klauschen, B.V. Sinn, B. Györfy, W.D. Schmitt, S. Darb-Esfahani, and C. Denkert, *Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e51862.

87. Fine, J.P., *Comparing nonnested Cox models*. Biometrika, 2002. **89**(3): p. 635-648.
88. Schatka, I., H.V. Jochens, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, and H. Amthauer, *Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*. Cancers (Basel), 2022. **14**(21).
89. Ibrahim, S.M., M.F. Mulcahy, R.J. Lewandowski, K.T. Sato, R.K. Ryu, E.J. Masterson, S.B. Newman, A. Benson, 3rd, R.A. Omary, and R. Salem, *Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study*. Cancer, 2008. **113**(8): p. 2119-28.
90. Jia, Z., R. Paz-Fumagalli, G. Frey, D.M. Sella, J.M. McKinney, and W. Wang, *Resin-based Yttrium-90 microspheres for unresectable and failed first-line chemotherapy intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary results*. J Cancer Res Clin Oncol, 2017. **143**(3): p. 481-489.
91. Mosconi, C., A. Gramenzi, S. Ascanio, A. Cappelli, M. Renzulli, C. Pettinato, G. Brandi, F. Monari, A. Cucchetti, F. Trevisani, and R. Golfieri, *Yttrium-90 radioembolization for unresectable/recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: a survival, efficacy and safety study*. Br J Cancer, 2016. **115**(3): p. 297-302.
92. Mouli, S., K. Memon, T. Baker, A.B. Benson, 3rd, M.F. Mulcahy, R. Gupta, R.K. Ryu, R. Salem, and R.J. Lewandowski, *Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis*. J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(8): p. 1227-34.
93. Saxena, A., L. Bester, T.C. Chua, F.C. Chu, and D.L. Morris, *Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(2): p. 484-91.
94. Soydal, C., O.N. Kucuk, S. Bilgic, and E. Ibis, *Radioembolization with 90Y resin microspheres for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: prognostic factors*. Annals of Nuclear Medicine, 2016. **30**(1): p. 29-34.
95. Bouvry, C., X. Palard, J. Edeline, V. Ardisson, P. Loyer, E. Garin, and N. Lepareur, *Transarterial Radioembolization (TARE) Agents beyond (90)Y-Microspheres*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 1435302.

96. Ibrahim, S.M., R.J. Lewandowski, R.K. Ryu, K.T. Sato, V.L. Gates, M.F. Mulcahy, L. Kulik, A.C. Larson, R.A. Omary, and R. Salem, *Radiographic Response to Yttrium-90 Radioembolization in Anterior Versus Posterior Liver Segments*. CardioVascular and Interventional Radiology, 2008. **31**(6): p. 1124-1132.
97. Jernigan, S.R., J.A. Osborne, C.J. Mirek, and G. Buckner, *Selective internal radiation therapy: quantifying distal penetration and distribution of resin and glass microspheres in a surrogate arterial model*. J Vasc Interv Radiol, 2015. **26**(6): p. 897-904.e2.
98. Abi-Jaoudeh, N., *Resin versus Glass Microspheres*. J Vasc Interv Radiol, 2016. **27**(6): p. 822-3.
99. Van Der Gucht, A., M. Jreige, A. Denys, P. Blanc-Durand, A. Boubaker, A. Pomoni, P. Mitsakis, M. Silva-Monteiro, S. Gnesin, M.N. Lalonde, R. Duran, J.O. Prior, and N. Schaefer, *Resin Versus Glass Microspheres for (90)Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry*. J Nucl Med, 2017. **58**(8): p. 1334-1340.
100. Chen, J.X., S. Rose, S.B. White, G. El-Haddad, N. Fidelman, H. Yarmohammadi, W. Hwang, D.Y. Sze, N. Kothary, K. Stashek, E.P. Wileyto, R. Salem, D.C. Metz, and M.C. Soulen, *Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017. **40**(1): p. 69-80.
101. Shridhar, R., J. Sweeney, B. Biebel, S.E. Hoffe, J. Choi, and B. Arslan, *Abstract No. 205: Short-term outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma treated with glass based yttrium 90 microspheres*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2012. **23**(3, Supplement): p. S84-S85.
102. Aliberti, C., G. Benea, M. Tilli, and G. Fiorentini, *Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008. **31**(5): p. 883-8.
103. Vogl, T.J., N.N. Naguib, N.E. Nour-Eldin, W.O. Bechstein, S. Zeuzem, J. Trojan, and T. Gruber-Rouh, *Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success*. Int J Cancer, 2012. **131**(3): p. 733-40.

104. Hyder, O., J.W. Marsh, R. Salem, E.N. Petre, S. Kalva, E. Liapi, D. Cosgrove, D. Neal, I. Kamel, A.X. Zhu, C.T. Sofocleous, J.F. Geschwind, and T.M. Pawlik, *Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(12): p. 3779-86.
105. Kim, J.H., H.-K. Yoon, K.-B. Sung, G.-Y. Ko, D.I. Gwon, J.H. Shin, and H.-Y. Song, *Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Cancer*, 2008. **113**(7): p. 1614-1622.
106. Ward, T.J., A. Tamrazi, M.G. Lam, J.D. Louie, P.N. Kao, R.P. Shah, M.A. Kadoch, and D.Y. Sze, *Management of High Hepatopulmonary Shunting in Patients Undergoing Hepatic Radioembolization*. *J Vasc Interv Radiol*, 2015. **26**(12): p. 1751-60.
107. Lam, M.G.E.H., A. Banerjee, M.L. Goris, A.H. Iagaru, E.S. Mittra, J.D. Louie, and D.Y. Sze, *Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015. **42**(8): p. 1192-1201.
108. Garin, E., Y. Rolland, J. Edeline, N. Icard, L. Lenoir, S. Laffont, H. Mesbah, M. Breton, L. Sulpice, K. Boudjema, T. Rohou, J.-L. Raoul, B. Clement, and E. Boucher, *Personalized Dosimetry with Intensification Using ⁹⁰Y-Loaded Glass Microsphere Radioembolization Induces Prolonged Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Thrombosis*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. **56**(3): p. 339-346.
109. Ahmadzadehfar, H., H.J. Biersack, and S. Ezziddin, *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. *Semin Nucl Med*, 2010. **40**(2): p. 105-21.
110. Ahmadzadehfar, H., A. Sabet, K. Biermann, M. Muckle, H. Brockmann, C. Kuhl, K. Wilhelm, H.-J. Biersack, and S. Ezziddin, *The Significance of Tc-MAA SPECT/CT Liver Perfusion Imaging in Treatment Planning for ⁹⁰Y-Microsphere Selective Internal Radiation Treatment*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010. **51**(8): p. 1206.
111. Boán, J.F., M. Valero, and J. Arbizu, *Improving Treatment Design by Image Fusion Techniques*, in *Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres*, J.I. Bilbao and M.F. Reiser, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 61-73.
112. Denecke, T., R. Rühl, B. Hildebrandt, L. Stelter, C. Grieser, H. Stiepani, M. Werk, P. Podrabsky, M. Plotkin, H. Amthauer, J. Ricke, and E. Lopez Hänninen, *Planning*

- transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.* Eur Radiol, 2008. **18**(5): p. 892-902.
113. Hamami, M.E., T.D. Poeppel, S. Müller, T. Heusner, A. Bockisch, P. Hilgard, and G. Antoch, *SPECT/CT with ^{99m}Tc-MAA in Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres in Patients with Hepatocellular Cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2009. **50**(5): p. 688.
 114. Elsayed, M., B. Cheng, M. Xing, I. Sethi, D. Brandon, D.M. Schuster, Z. Bercu, J. Galt, B. Barron, and N. Kokabi, *Comparison of Tc-99m MAA Planar Versus SPECT/CT Imaging for Lung Shunt Fraction Evaluation Prior to Y-90 Radioembolization: Are We Overestimating Lung Shunt Fraction?* Cardiovasc Intervent Radiol, 2021. **44**(2): p. 254-260.
 115. Zhang, C., H. Wang, Z. Ning, L. Xu, L. Zhuang, P. Wang, and Z. Meng, *Serum liver enzymes serve as prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.* Onco Targets Ther, 2017. **10**: p. 1441-1449.
 116. Xu, X.S., R.C. Miao, L.Q. Zhang, R.T. Wang, K. Qu, Q. Pang, and C. Liu, *Model Based on Alkaline Phosphatase and Gamma-Glutamyltransferase for Gallbladder Cancer Prognosis.* Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(15): p. 6255-9.
 117. Yang, F., S. Zhang, H. Yang, K. Luo, J. Wen, Y. Hu, R. Hu, Q. Huang, J. Chen, and J. Fu, *Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma.* Dis Esophagus, 2015. **28**(5): p. 496-504.
 118. Yao, D.F. and Z.Z. Dong, *Hepatoma-related gamma-glutamyl transferase in laboratory or clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma.* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007. **6**(1): p. 9-11.
 119. Wu, J., L. Chen, Y. Wang, W. Tan, and Z. Huang, *Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients.* OncoTargets and therapy, 2019. **12**: p. 5201-5213.
 120. Scheipner, L., M.A. Smolle, D. Barth, F. Posch, M. Stotz, M. Pichler, H. Stöger, A. Gerger, and J.M. Riedl, *The AST/ALT Ratio Is an Independent Prognostic Marker for Disease-free Survival in Stage II and III Colorectal Carcinoma.* Anticancer Res, 2021. **41**(1): p. 429-436.
 121. Knittelfelder, O., D. Delago, G. Jakse, S. Reinisch, R. Partl, H. Stranzl-Lawatsch, W. Renner, and T. Langsenlehner, *The AST/ALT (De Ritis) Ratio Predicts Survival*

- in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(11).
122. Lee, H., Y.H. Choi, H.H. Sung, D.H. Han, H.G. Jeon, B. Chang Jeong, S.I. Seo, S.S. Jeon, H.M. Lee, and H.Y. Choi, *De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(3): p. e379-e385.
 123. Bezan, A., E. Mrcic, D. Krieger, T. Stojakovic, K. Pummer, R. Zigeuner, G.C. Hutterer, and M. Pichler, *The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma*. J Urol, 2015. **194**(1): p. 30-5.
 124. Pugh, R.N., I.M. Murray-Lyon, J.L. Dawson, M.C. Pietroni, and R. Williams, *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
 125. Gupta, D. and C.G. Lis, *Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature*. Nutr J, 2010. **9**: p. 69.
 126. Lai, C.C., J.F. You, C.Y. Yeh, J.S. Chen, R. Tang, J.Y. Wang, and C.C. Chin, *Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(4): p. 473-81.
 127. Tanriverdi, O., N. Avci, E. Oktay, S. Kalemci, K.N. Pilanci, S. Cokmert, S. Menekse, M. Kocar, C.A. Sen, T. Akman, C. Ordu, G. Goksel, N. Meydan, and S. Barutca, *Pretreatment Serum Albumin Level is an Independent Prognostic Factor in Patients with Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(14): p. 5971-6.
 128. Waghray, A., A. Sobotka, C.R. Marrero, B. Estfan, F. Aucejo, and K.V. Narayanan Menon, *Serum albumin predicts survival in patients with hilar cholangiocarcinoma*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2017. **5**(1): p. 62-66.
 129. Ramacciato, G., F. Di Benedetto, N. Cautero, M. Masetti, P. Mercantini, N. Corigliano, G. Nigri, A. Lauro, G. Ercolani, M. Del Gaudio, N. De Ruvo, and A.D. Pinna, *[Prognostic factors and long term outcome after surgery for hilar cholangiocarcinoma. Univariate and multivariate analysis]*. Chir Ital, 2004. **56**(6): p. 749-59.

130. Al-Shaiba, R., D.C. McMillan, W.J. Angerson, E. Leen, C.S. McArdle, and P. Horgan, *The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases*. Br J Cancer, 2004. **91**(2): p. 205-7.
131. Scott, H.R., D.C. McMillan, L.M. Forrest, D.J. Brown, C.S. McArdle, and R. Milroy, *The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer*. Br J Cancer, 2002. **87**(3): p. 264-7.
132. Koay, E.J., D. Owen, and P. Das, *Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy*. Semin Radiat Oncol, 2018. **28**(4): p. 321-331.
133. Grigorian, A. and C.B. O'Brien, *Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy*. J Clin Transl Hepatol, 2014. **2**(2): p. 95-102.
134. Cravo, M., *Is CA 19-9 of Any Help in the Management of Cholangiocarcinoma?* GE Port J Gastroenterol, 2017. **24**(3): p. 108-109.
135. Wang, Y.Y., J.H. Zhong, Z. Lu, H.G. Qin, and L.Q. Li, *Does the elevation of serum carbohydrate antigen 19-9 level predict poor overall survival in patients with hepatocellular carcinoma?* Tumour Biol, 2015. **36**(11): p. 8273-4.
136. Juntermanns, B., S. Radunz, M. Heuer, S. Hertel, H. Reis, J.P. Neuhaus, S. Vernadakis, T. Trarbach, A. Paul, and G.M. Kaiser, *Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma*. Eur J Med Res, 2010. **15**(8): p. 357-61.
137. Damm, R., R. Seidensticker, G. Ulrich, L. Breier, I.G. Steffen, M. Seidensticker, B. Garlipp, K. Mohnike, M. Pech, H. Amthauer, and J. Ricke, *Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 509.
138. Soydal, C., O.N. Kucuk, S. Bilgic, and E. Ibis, *Radioembolization with (90)Y resin microspheres for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: prognostic factors*. Ann Nucl Med, 2016. **30**(1): p. 29-34.
139. Valle, J., H. Wasan, D.H. Palmer, D. Cunningham, A. Anthoney, A. Maraveyas, S. Madhusudan, T. Iveson, S. Hughes, S.P. Pereira, M. Roughton, and J. Bridgewater, *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
140. Okusaka, T., K. Nakachi, A. Fukutomi, N. Mizuno, S. Ohkawa, A. Funakoshi, M. Nagino, S. Kondo, S. Nagaoka, J. Funai, M. Koshiji, Y. Nambu, J. Furuse, M.

- Miyazaki, and Y. Nimura, *Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan*. Br J Cancer, 2010. **103**(4): p. 469-74.
141. Lamarca, A., D.H. Palmer, H.S. Wasan, P.J. Ross, Y.T. Ma, A. Arora, S. Falk, R. Gillmore, J. Wadsley, K. Patel, A. Anthoney, A. Maraveyas, T. Iveson, J.S. Waters, C. Hobbs, S. Barber, W.D. Ryder, J. Ramage, L.M. Davies, J.A. Bridgewater, and J.W. Valle, *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 690-701.
142. Brieu, B., L. Dahan, Y. De Rycke, T. Boussaha, P. Vasseur, D. Tougeron, T. Lecomte, R. Coriat, J.B. Bachet, P. Claudez, A. Zaanani, P. Soibinet, J. Desrame, A. Thirot-Bidault, I. Trouilloud, F. Mary, L. Marthey, J. Taieb, W. Cacheux, and A. Lièvre, *Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues*. Cancer, 2015. **121**(18): p. 3290-7.
143. Glimelius, B., K. Hoffman, P.O. Sjöden, G. Jacobsson, H. Sellström, L.K. Enander, T. Linné, and C. Svensson, *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. Annals of Oncology, 1996. **7**(6): p. 593-600.
144. Sharma, A., A.D. Dwary, B.K. Mohanti, S.V. Deo, S. Pal, V. Sreenivas, V. Raina, N.K. Shukla, S. Thulkar, P. Garg, and S.P. Chaudhary, *Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4581-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hans Valentin Jochens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Analyse prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben nach Yttrium-90-Radioembolisation bei intrahepatischem cholangiozellulären Karzinom (englisch: Retrospective analysis of prognostic factors for overall survival after yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocellular carcinoma) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Hans Valentin Jochens hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren und Autorinnen:

Imke Schatka*, Hans V. Jochens*, Julian M. M. Rogasch, Thula C. Walter-Rittel, Uwe Pelzer, Julia Benckert, Josefine Graef, Felix W. Feldhaus, Bernhard Gebauer and Holger Amthauer

Titel: Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score.

Zeitschrift: MDPI Cancers

Erscheinungsjahr: 2022

Beitrag im Einzelnen:

An der oben genannten Publikation, an welcher ich eine geteilte Erstautorenschaft halte, habe ich die Datenakquise selbstständig vorgenommen sowie die entsprechende deskriptive statistische Auswertung der gewonnenen Daten und die Überlebensanalyse in zentralen Anteilen unter Supervision durchgeführt. Darüber hinaus habe ich die Tabellen 1 bis 3 sowie die Abbildungen 1 bis 3 konzipiert und entworfen. Des Weiteren hatte ich maßgeblichen Anteil an der Erstellung des Methodik- und Ergebnisteils des Manuskripts und an der internen Durchsicht des Manuskripttextes. Ich habe die entsprechenden Gutachterkommentare unter Supervision durch meine Betreuenden umgesetzt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalpublikationen in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren:

I. Schatka*, **H.V. Jochens***, J.M.M. Rogasch, T.C. Walter-Rittel, U. Pelzer, J. Benckert, J. Graef, F.W. Feldhaus, B. Gebauer, H. Amthauer, *Transarterial Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients: Outcome Assessment Applying a Prognostic Score*. *Cancers* (Basel), 2022. **14**(21).

* geteilte Erstautorenschaft

Kongressbeiträge:

1. I. Schatka, **H. Jochens**, J. Rogasch, K. Huang, F. Wedel, U. Heimann, C. Bartel, C. Furth, W. Brenner, B. Gebauer, H. Amthauer, *Radioembolization in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma - a prognostic risk stratification model*, Abstract 459, SNMMI Annual Meeting, Denver, CO, USA, 2017
2. **H. V. Jochens**, J. M. Rogasch, I. Schatka, K. Huang, U. Heimann, F. Wedel, C. Furth, W. Brenner, M. Sinn, B. Gebauer, H. Amthauer, *Radioembolisation der Leber mit Y-90-Resin-Mikrosphären bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom: Läsionsbezogene Prädiktion des Gesamtüberlebens*, Vortrag V52, 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Bremen, 2018

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer für die Zuteilung des anregenden und ergiebigen Dissertationsthemas danken, sowie für die stetig hilfreichen Empfehlungen und die differenzierten Hinweise.

Vor allem möchte ich Herrn PD Dr. med. Julian Rogasch danken, welcher mir zu jeder Zeit uneingeschränkt seine professionelle und geduldige Hilfe für die Konzeption, Realisierung und statistischen sowie inhaltlichen Analyse dieser Arbeit zur Verfügung stellte.

Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Imke Schatka mit ihrer umfangreichen klinischen Erfahrung für die vielen inspirierenden und konstruktiven Ratschläge bezüglich dieser Arbeit danken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow für die Bereitstellung und Hilfe zur Erhebung der Datenakquise.

Ein großer Dank geht an meine Familie, welche es mir umfänglich ermöglichte, mich fokussiert auf die erfolgreiche Absolvierung des Humanmedizinstudiums und die Erstellung dieser Arbeit zu konzentrieren.

Auch möchte ich meiner Partnerin für die ständige Unterstützung und den steten Zuspruch an Mut und Rückhalt danken, mit dem sie mich über die letzten Jahre begleitete.



Name, Vorname: Jochens, Hans Valentin
Emailadresse: hans.jochens@charite.de
Matrikelnummer: 219489
PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Imke Schatka
Promotionsinstitution / Klinik: Nuklearmedizin
Campus Virchow

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Valentin Jochens innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 07.12.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Statistik entspricht den Anforderungen einer medizinischen Promotion.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 07.12.2021

Name des Beraters/der Beraterin: Jochen Kruppa



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel