

Aus dem
CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin (CC06)
Institut für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Die CT gesteuerte Brachytherapie zur Behandlung primärer hepatischer Malignome

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Dirk Schnapauff
aus Bonn-Duisdorf

Eingereicht: Juni / 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung und Fragestellungen	5
2. Eigene Arbeiten	16
2.1 Die CT-gesteuerte Brachytherapie zur Behandlung von Cholangiokarzinomen	16
2.1.1. Primär nicht resektable Cholangiokarzinome (Originalarbeit 1)	16
2.1.2. Rezidive primär resezierter Cholangiokarzinome (Originalarbeit 2)	25
2.2 Die CT-gesteuerte Brachytherapie zur Behandlung hepatozellulärer Karzinome	33
2.2.1. Überbrückungstherapie vor Lebertransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemoembolisation (Originalarbeit 3)	33
2.2.2. Rezidive primär resezierter hepatozellulärer Karzinome (Originalarbeit 4)	44
2.2.3. CT-HDRBT bei großen hepatozellulären Karzinomen über 5 cm Durchmesser (Originalarbeit 5)	51
3.3 Aktivitätsbasierte Kostenanalyse von CT-RFA und CT-HDRBT (Originalarbeit 6)	63
3. Diskussion	73
4. Zusammenfassung	84
5. Literaturverzeichnis	87
Danksagung	93
Erklärung	94

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AFP	Alphafetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer group
bzw	beziehungsweise
CC	Cholangiokarzinom
CT	Computertomografie
CT-HDRBT	CT gesteuerte High Dose Rate Brachytherapie
CTV	Clinical Target Volume (Bestrahlungs-Ziel-Volumen)
DEB	Drug Eluting Beads
ECC	Extrahepatische Cholangiokarzinome
Gy	Gray
HAI	Hepatische intraarterielle Infusionschemotherapie
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
ICC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
LTC	Lokale Tumorkontrolle
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT	Magnetresonanztomografie
OLT	Orthotope Lebertransplantation
OS	Gesamtüberleben – Overall survival
PCC	Perihiläre Cholangiokarzinome
PDT	Photodynamische Therapie
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RE	Intraarterielle Radioembolisation
RFA	Radio-Frequenz Ablation
RKI	Robert Koch Institut
SIR	Society of Interventional Radiology

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
Tsd	Tausend
TTP	Time to progression
vs	Versus
IRE	Irreversible Elektroporation
MWA	Mikrowellenablation
EASL	European Association for the Study of the Liver
WHO	World Health Organization
s.g.	so genannte

1. Einleitung und Fragestellungen

Die zwei bedeutendsten primären malignen Neoplasien der Leber sind das Cholangiokarzinom (CC) und das häufigere hepatozelluläre Karzinom (HCC). Zur Behandlung beider Erkrankungen spielt die interventionelle Radiologie eine bedeutende Rolle. Im Folgenden sollen beide Tumorentitäten zunächst bezüglich Epidemiologie und Ätiologie, Diagnostik und Therapieoptionen gegenübergestellt und der Stellenwert der lokalablativen Therapien beleuchtet werden.

Epidemiologie

Das CC ist eine maligne Neoplasie der epithelialen Zellen der intra- oder extrahepatischen Gallengänge. Histologisch handelt es sich meist um ein Adenokarzinom mit variabler desmoplastischer Reaktion [1]. Analog zu Ihrer anatomischen Lage werden Sie meist in intrahepatische (ICC, perihiläre oder extrahepatische (ECC) Karzinome unterteilt. Perihiläre Karzinome (PCC), die erstmals von Klatskin beschrieben und eingeteilt wurden, machen 60-70% aller CC aus, wohingegen ICC einen Anteil von 5-10% und ECC von 20-30% haben [2].

Der in der 9. Ausgabe 2013 vom Robert Koch Institut (RKI) herausgegebene Band „Krebs in Deutschland“ gibt 5300 Neuerkrankungen in Deutschland -gleichbedeutend einer Inzidenz von 3.8 je 100 Tsd. Einwohner- an[3]. Weltweit wird jedoch eine Zunahme der Inzidenz beobachtet [4]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 18-19 % [3]. In der Regel sind die Patienten bei Diagnosestellung älter als 65 Jahre [5].

Häufiger als das CC ist das HCC, eine maligne Entartung der primären Leberzellen. Diese entsteht in der Regel auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung [6]. Die Inzidenz in Deutschland lag 2010 für Männer bei 14.6 und für Frauen bei 5.9 je 100 Tsd. Einwohner. Die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen betrug 8300. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 11-18 Prozent. Nur etwa 4 Prozent der Betroffenen erkranken vor Ihrem 45. Lebensjahr [3]. Weltweit ist die Inzidenz jedoch sehr variabel, insbesondere in Afrika südlich der Sahara und in Asien ist sie aufgrund endemischer Hepatitis-B-Infektionen höher als in Europa oder Nordamerika[4].

Ätiologie

Beim CC kann in der Regel keine klare Ätiologie identifiziert werden. Dennoch wird eine Assoziation zwischen CC und einer chronischen Gallenwegsinflammation und Cholestase beschrieben, wie z.B. bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), bei Choledochus-Zysten oder dem Caroli-Syndrom. Auch eine Exposition durch das mittlerweile vom Markt genommene Kontrastmittel Thorotrast ist ein gesicherter Risikofaktor für die Ausbildung eines CC [1].

Die weltweit sehr heterogene Inzidenz des HCC ist ein Spiegelbild der weltweit unterschiedlichen Verteilung von Hauptrisikofaktoren[7]. So entstehen 80% der HCC in Ostasien oder Afrika südlich der Sahara, auf dem Boden einer Zirrhose die durch die endemische Verbreitung des Hepatitis B- Virus (HBV) und Aflatoxin B1-Exposition verursacht wird. Im Gegensatz dazu ist in Nordamerika, Europa und Japan das Hepatitis C-Virus (HCV) zusammen mit Alkoholabusus der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Zirrhose und nachfolgend eines HCC[8]. Insbesondere die Kombination mehrerer Risikofaktoren erhöht das Risiko zur Ausbildung eines HCC [7].

Diagnostik

Während ICC primär durch lokale Symptome oder Metastasen und damit spät klinisch auffällig werden, werden ECC und PCC meist durch einen schmerzlosen Ikterus symptomatisch[9]. Zunächst erfolgt ein Staging mittels Schnittbildgebung, wobei die Magnetresonanztomografie (MRT) zusammen mit der Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) eine Beurteilung der lokalen Resektabilität und eine Planung einer endoskopischen Histologiegewinnung und Stentversorgung ermöglicht [10]. Die Computertomografie weist eine hohe Sensitivität zur Beurteilung der Tumordinfiltration von Arterien und zum Ganzkörper-Staging auf [11]. Von hohem prädiktivem Wert sind die auf Resektabilitätskriterien aufbauenden MSKCC- und ICG-Klassifikationen[12, 13]. Tumormarker des CC ist CA 19-9, allerdings ist dieser durch erhöhte Werte bei Cholangitis, Choledocholithiasis und z.B. Pankreasneoplasien nicht spezifisch [9].

Bei ICC erfolgt in der Regel eine perkutane bioptische Sicherung, bei PCC und ECC sollte eine endoskopische Sicherung zum Ausschluss benignen Stenosen angestrebt werden.

Da dem HCC in der Regel eine chronische Lebererkrankung zugrunde liegt wurden Überwachungsprogramme für Risikopopulationen etabliert. Hierfür ist durch Ihre hohe Verbreitung und fehlende Strahlenexposition der Patienten insbesondere die Sonografie geeignet. Die Sensitivität der Sonografie beträgt 60-80 % und die Spezifität wird mit über 90 % angegeben [7]. Die Barcelona Clinic Liver Clinic Cancer Group (BCLC) empfiehlt bei Detektion eines Knotens über einem Zentimeter Größe die Durchführung einer Mehrphasen-CT oder MRT. Falls hierbei eine arterielle Hypervaskularisation des Herdes mit einem Wash-Out in der venösen Phase detektiert wird, gilt ein HCC bei Patienten in Leberzirrhose als bewiesen. Eine Biopsie ist somit nicht mehr zwingend erforderlich[7]. Der am häufigsten beim HCC bestimmte Tumormarker ist das Alpha-Fetoprotein (AFP). Zur korrekten Stadieneinteilung nach der BCLC Klassifikation ist neben der bildgebenden Information der Performance Status des Patienten und das Ausmaß der Leberdysfunktion (Child-Pugh Score) erforderlich. Dieser ermittelt sich aus dem Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert, Nachweis von Aszites und dem Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie[14].

Therapie & Prognose

Die vollständige chirurgische Resektion stellt nach wie vor den Goldstandard in der Therapie von CC dar. Die Sinnhaftigkeit wird bei vertretbarem perioperativem Risiko vor allem durch den erreichbaren Langzeitverlauf bestimmt [15].

Weitgehende Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, dass wenn durch den Eingriff eine R0-Situation erzielt werden kann und zugleich keine extrahepatischen Tumormanifestationen vorliegen (mit Ausnahme resezierbarer Lungenfiliae), eine potenzielle Chance zur Heilung besteht und die Indikation zur Resektion überprüft werden sollte [9, 15]. Jedoch kommen hierfür nur ca. 38% der Patienten mit CC und maximal 5–15% der Patienten mit neu diagnostiziertem hepatozellulärem Karzinom in Betracht[16].

Beim CC wurden 5-Jahres-Überlebensraten nach R0-Resektion zwischen 0 und 40% berichtet [17, 18]. Die Mehrheit der resezierten Patienten erleidet jedoch ein intrahepatisches Rezidiv, dies erklärt die enttäuschenden 5-Jahres-Überlebensraten [16]. Im Einzelfall kommt bei Irresektabilität auch eine Lebertransplantation in Betracht[19]. Falls keine Resektion möglich ist, stehen palliativ drainierende Maßnahmen wie interne und externe Gallenwegsdrainagen zur Ableitung der Cholestase im Vordergrund. Seit 2009 ist als systemische Therapie

Gemcitabin plus Cisplatin als Standardchemotherapie etabliert, diese Kombination zeigte gegenüber der zuvor durchgeführten Gemcitabin-Monotherapie ein von 8,1 auf 11,7 Monate signifikant verlängertes Überleben[20] .

Die Therapie des HCC ist komplex, da neben der eigentlichen Tumorerkrankung die zugrundeliegende Zirrhose erheblichen Einfluss auf das zu erwartende Überleben hat. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurden verschiedene Staging-Systeme entwickelt, von denen die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging Klassifikation die bekannteste und am häufigsten verwendete ist, da sie eine prognostische Einordnung mit einer Therapieentscheidung verbindet[21-23].

Das publizierte mediane Überleben von Patienten in Stadium BCLC 0 (Tumorherde <2 cm) beträgt 5 Jahre, hier sieht die Behandlungsstrategie eine Resektion oder lokale Tumorablation (s.u.) vor. Ebenso bei Patienten in einem frühen Stadium (BCLC A) mit bis zu 3 Knoten unter 3 cm wird eine Resektion oder Lokalablation empfohlen, das mediane Überleben liegt bei 24.4 Monaten [24].

Alle Patienten mit adäquater Leberfunktion und radiologisch resektablem Tumor werden zunächst für eine Resektion evaluiert. Falls Sie die Milan-Kriterien erfüllen (bis zu 3 Tumorknoten \leq 3cm oder ein Tumorknoten \leq 5 cm) erfolgt auch eine Listung zur Lebertransplantation[25].

Patienten in Stadium BCLC B haben bereits ein multifokales Tumorgeschehen oder Herde größer als 3 cm. Als palliative Therapie dieser Patientengruppe wird nach BCLC die transarterielle Chemoembolisation (TACE) [26] empfohlen. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe wird mit 16.9 Monaten angegeben[24].

Seit der Sharp-Studie ist bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, d.h. Patienten mit tumoröser Infiltration der Pfortader und/oder extrahepatischer Tumormanifestation (BCLC C) Sorafenib als orale Monotherapie Standard. Hierfür konnte ein verlängertes Überleben von 10.7 gegenüber 7.9 Monaten im Placebo-Arm gezeigt werden [27].

Lokalablative Therapie

Die weltweit am häufigsten und längsten eingesetzten Verfahren sind die perkutane Ethanol-Injektionen (PEI) und die Radiofrequenzablation (RFA)[28]. Beide Verfahren eignen sich

insbesondere zur Behandlung kleiner Tumoren bis zu einer Größe von 3 cm. Es konnte gezeigt werden, dass bei größeren Tumorherden das Risiko einer inkompletten Ablation und eines lokalen Rezidivs stark ansteigt [29, 30]. Bei thermischen Ablationsverfahren wie der RFA spielen zudem Kühleffekte durch benachbarte Gefäße eine große Rolle, die das Risiko einer inkompletten Ablation stark erhöhen („heat sink effect“) [31]. Zudem sind thermosensitive Strukturen wie benachbarte Gallengänge durch die Hitzeeinwirkung gefährdet und können eine Kontraindikation für die Ablation darstellen [32].

Durch die häufig späte Diagnosestellung und die dann bereits festzustellende erhebliche Größe von CC kommen aufgrund der Größenlimitation thermische Ablationsmethoden nur selten in Betracht. In einer kleinen Serie von Patienten mit nicht resektablen Tumoren unter einer Größe von 5 cm konnten Kim et al. ein medianes Überleben von 38,5 Monaten nach RFA beobachten [33].

Für die Therapie des HCC liegen deutlich mehr Studien zur Behandlung mit thermischen Ablationsmethoden vor. Eine Meta-Analyse von Tiong et al. fasste 43 Artikel zusammen, davon 12 prospektiv randomisierte Studien, die ein über die Jahre verbessertes Gesamtüberleben mit 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 81 Prozent bei primär nicht resektablen HCC aufzeigten. Die in dieser Arbeit zusammengefassten lokalen Progressionsraten lagen zwischen 5 und 35 % [34].

Lokale Tumorablation an der Charité

Alle Patienten zur CT-HDRBT der Leber bei HCC oder CC wurden zunächst durch das hepatobiliäre Tumorboard im Rahmen des Charité Comprehensive Cancer Centers beurteilt, wenn keine Möglichkeit zur Resektion bestand, erfolgte bei lokal begrenztem Tumorwachstum die Empfehlung zur lokalen Tumorablation.

Patienten konnten mittels CT-HDRBT behandelt werden wenn das Gesamtbilirubin ≤ 2.0 mg/dl betrug, es sich nur um vereinzelte Läsionen in der Leber handelte (maximal 5) und keine unkorrigierbare Gerinnungsstörung vorlag. Durch das erhöhte Nachblutungsrisiko wurde auch bei massivem, nicht korrigierbarem Aszites von einer CT-HDRBT abgesehen. Eine Tumordinfiltration der zu- oder abführenden Gefäße stellte keine Kontraindikation dar.

Im Falle von sehr großen Tumoren (z.B. über 100 ml Tumolvolumen) konnte auch ein zweizeitiges Vorgehen mit einem Intervall von 4-6 Wochen zwischen den Ablationsterminen

gewählt werden, ansonsten stellte die Tumorgroße keine Kontraindikation für die Behandlung dar [35, 36].

Es wurde eine CT-Ganzkörperbildgebung zum Ausschluss extrahepatischer Tumoren durchgeführt und, falls keine Kontraindikationen wie z.B. ein Herzschrittmacher vorlagen, eine Leber-MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel (Primovist, Bayer, Leverkusen, Deutschland). Diese Leber-MRT diente zum einen zur Therapieplanung, als auch als Ausgangsbefund zur weiteren Verlaufskontrolle nach der Ablation.

Vor dem Eingriff wurden die Patienten ausführlich über die Prozedur, potentielle Risiken und therapeutische Alternativen aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Durchführung der CT-gesteuerten Brachytherapie

Die CT-gesteuerte High Dose Rate Brachytherapie (CT-HDRBT) wurde in Analgosedierung mittels 3-5 mg Midazolam (Dormicum™, Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) und 75-200 µg Fentanyl (Rotexmedica™, Trittau, Deutschland) durchgeführt. Zunächst wurde ein Spiral-CT-Datensatz mittels 32-Schicht-CT angefertigt (Siemens Somatom Definition AS, Siemens Medical, Forchheim, Deutschland). Nach steriler Desinfektion und Abdeckung wurde die Punktionsstelle zusätzlich mit Prilocainhydrochlorid (Xylonest 1%, AstraZeneca, Wedel, Deutschland) lokal betäubt. Es erfolgte eine Stichinzision und nachfolgend die Punktion der zu behandelnden Leberläsion mit einer 17G Nadel (17 G CT Punktionsnadel, KLS Martin, Umkirch, Deutschland). Durch diese Punktionsnadel wurde schließlich in Seldinger Technik ein steifer Führungsdraht (Amplatz Super Stiff, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) für das Einbringen einer 6-French-Angiografieschleuse (Cordis Avanti+ 6F Sheath™, Cordis Cooperation, Bridgewater, NJ, USA) gelegt. Diese Schleuse diente als Stütze für den am Ende blind verschlossenen 6F-Brachytherapie-Katheter (Primed, Halberstadt, Deutschland), dessen Spitze die Angiografieschleuse etwa um einen Zentimeter überragte.

Nach Positionierung der Katheter wurde ein weiterer Spiral-CT-Datensatz des Oberbauchs, in der Regel kontrastmittelunterstützt, angefertigt. Anhand des akquirierten 3-dimensionalen Datensatzes erfolgte die weitere Therapieplanung auf einer Bestrahlungsplanungs-Workstation (Brachyvision™, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA;). Hierzu wurden die zu bestrahlenden Zielvolumina eingezeichnet und eine tumorumschließende Dosis von 20 Gy kalkuliert. In Ausnahmefällen, z.B. bei stark eingeschränkter Leberfunktion oder

strahlensensiblen Organen in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Zielläsionen (Magen, Duodenum, Rückenmark) erfolgte eine Dosisreduktion auf 15 Gy.

Die eigentliche Bestrahlung der Tumoren fand in Afterloadingtechnik mittels einer Iridium-192 Quelle (Gammamed 12i™, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) statt, wobei die Bestrahlungszeit nach den errechneten Bestrahlungsvolumina variierte.

Nach erfolgter Bestrahlung wurde der Punktionstrakt mittels über die Angiografieschleuse eingebrachten Gelatin-Torpedos (Gelfoam™, Pfizer Inc., NY, USA) zur Reduktion des Blutungsrisikos versiegelt. Nach einer abschließenden Beobachtung der Patienten im Überwachungsraum der Radiologie für etwa 90 Minuten erfolgte der Rücktransfer auf die Station.

Transarterielle Chemoembolisation und Lebertransplantation

Zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) erfolgte eine superselektive Katheterisierung der tumorzuführenden Arterie mittels Mikrokatheter, mit anschließender Embolisation durch eine Emulsion aus 50 mg Doxorubicin, 10 mg Cisplatin und 10 ml Lipiodol. Abschließend erfolgte eine Partikelembolisation mit Polyvinylalcohol-Partikeln der Größe 150 – 250 µm (150-250 µm, Contour, Boston Scientific, Natick, MA) bis zur Stase im Fall einer residuellen Perfusion. Die erfolgreiche Embolisateinlagerung wurde am Folgetag mittels nativem Oberbauch-CT dokumentiert. Falls erforderlich wurde die Embolisation im Abstand von 6-8 Wochen wiederholt. Die Lebertransplantationen wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie in Standardtechnik mittels Cavaersatz oder Piggy-Back Technik durchgeführt [25]. Die Aufarbeitung der Resektate erfolgte im Institut für Pathologie der Charité.

Postinterventionelle Bildgebung und klinische Verlaufskontrolle

Eine Verlaufsbildgebung der Patienten mittels Leber-MRT erfolgte nach 6 und 12 Wochen. Der erste Termin diente zur Dokumentation der vollständigen Tumorablation, zu erkennen an einer geminderten Hepatotozyten-Aufnahme des leberspezifischen Kontrastmittel (Primovist, Bayer, Leberkusen, Deutschland) um die behandelte Läsion darstellt. Noch bis zur 12. Woche kann durch Ödematisierung eine Anschwellung dieses Bereiches zu erkennen sein, danach setzt jedoch eine narbige Schrumpfung ein. Jede erneute Größenzunahme nach der 12. Woche postinterventionem ist als lokaler Tumorprogress bzw. lokales Rezidiv zu werten und ggf. einer erneuten Behandlung zu unterziehen.

Im Anschluss erfolgten in alle 3 Monate weitere Leber-MRT, nach 1,5 Jahren Rezidiv-freiem Überlebens wurde zu einem längeren Kontrollintervall von 6 Monaten übergegangen.

Durch die Hepatologie bzw. Onkologie erfolgten regelmäßige Kontrollen der Tumormarker AFP und CA-19-9.

Im Falle eines Tumorprogresses konnte, falls technisch durchführbar, eine erneute CT-HDRBT einer neuen Läsion bzw. eines lokale progredienten Tumors erfolgen. Andernfalls erhielten die Patienten palliative Therapien, z.B. im Falle eines HCC Sorafenib oral mit oder ohne zusätzlicher Radioembolisation (RE) oder beim CC eine Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabin sowie supportive Therapien.

Die Nachsorge der Patienten nach Lebertransplantation wurde durch die Transplantationsambulanz der Klinik für Chirurgie durchgeführt und bestand aus regelmäßigen Röntgen-Thorax Untersuchungen, Ultraschall des Abdomens, AFP-Bestimmung und falls erforderlich CT-Untersuchungen des Abdomens alle 6 bis 12 Monate.

Design der Studien und statistische Auswertung

Die Daten der in diesen Arbeiten untersuchten Patienten wurden in der Datenbank der Klinik für Radiologie prospektiv erfasst (Asena) als auch aus den Ambulanzakten der Klinik für Chirurgie der Charité identifiziert und nachfolgend retrospektiv ausgewertet. Für diese Auswertungen lagen Zustimmungen der Ethikkommission der Charité vor.

Ein Ansprechen auf die CT-HDRBT der Tumoren wurde analog der Reporting-Kriterien der Society of Interventional Radiology (SIR) beurteilt. Diese unterscheiden zwischen lokaler Tumorkontrolle (LTC) –dem Zeitraum bis zu dem eine behandelte Läsion einen Progress zeigt- und der Zeit bis zum Progress (time to progression, TTP) - dem Zeitraum an dem ein neuer Tumor an irgendeiner Stelle entdeckt wird - und dem Gesamtüberleben (overall survival, OS) [37].

Zur Ermittlung des Überlebens wurden Daten aus der radiologischen Datenbank Asena, dem Krankenhaus-Informationssystem der Charité (SAP), der Ambulanzdatenbank der Chirurgie und Informationen der mitbehandelnden Hausärzte ausgewertet. Eine direkte Kontaktaufnahme mit Patienten oder Angehörigen fand in Abstimmung mit der Ethikkommission im Falle eines längeren Nicht-Erscheinens nicht statt.

Aufgetretene Komplikationen, mit Unterscheidung in Minor-Komplikationen und Major-Komplikationen (letztere hätten eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts bewirkt), wurden ebenfalls analog der Kriterien der SIR dokumentiert [38].

Mittels Matched-Pair-Analyse wurden die histologisch anhand der Leberexplantate ermittelten Nekrose- und Tumorrezidivraten zwischen CT-HDRBT und TACE verglichen. Aufgrund der höheren Anzahl an TACE Patienten wurde hierzu ein 2:1 Verhältnis (TACE:CT-HDRBT) gewählt und Patienten mit nicht erwarteten HCC Knoten im Explantat exkludiert, um einen Einfluss durch radiologisch nicht sichtbare und daher unbehandelte Tumorknoten zu verhindern. Als Matching-Parameter dienten Anzahl und Größe der Tumoren in CT oder MRT vor Therapiebeginn. Weitere Parameter waren die zugrundeliegende Erkrankung und das Geschlecht.

Zur aktivitätsbasierten Kostenanalyse der CT-HDRBT im Vergleich zur CT-RFA wurden drei Kostenkategorien definiert: Investitions- und Personalkosten sowie Kosten für Verbrauchsmaterialien[39]. Hierzu wurden Prozessmodelle, die die zeitliche Beteiligung aller Einzelpersonen an den einzelnen Prozeduren erfassten entwickelt und in Minuten dokumentiert. Investitions- und Verbrauchsmaterialkosten ergaben sich aus Anschaffungskosten, dividiert durch die gesetzlichen Abschreibungszeiträume und jährliche Nutzungsmenge sowie den Materialpreisen deren Höhe von der Beschaffungsabteilung der Charité erfragt wurde. Um eine Allgemeingültigkeit der Daten auch für andere Krankenhäuser zu erreichen wurden fiktive Kosten in Abhängigkeit von 25, 50, 100 oder 200 behandelten Patienten je Jahr errechnet.

Alle Zahlenwerte werden als Mittelwerte mit Ihren Standardabweichungen angegeben. Mittels Kaplan-Meier-Analysenkurven wurden die medianen Zeiträume für LTC, TTP und OS sowie Tumorrezidivraten ermittelt.

Vergleiche zwischen kategorialen Variablen und kontinuierlichen Variablen wurden mittels X²-Test bzw. Wilcoxon-Test durchgeführt. P-Werte ≤ 0.05 wurden als signifikant erachtet. Statistische Analysen wurden mit den Softwarepaketen Graphpad Prism (Graphpad Software Inc, La Jolla, CA, USA) oder PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Grafische Darstellungen erfolgten mit Sigmaplot 8.0 (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA).

Herleitung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Fragestellungen

Um die oben beschriebenen Limitationen der thermischen Ablation oder Verödung durch Alkoholinjektion zu umgehen haben Ricke und Wust in den Jahren 2003/2004 die CT-gesteuerte Brachytherapie oder CT-High Dose Rate Brachytherapie (CT-HDRBT) an der Charité als eine Zusammenarbeit aus interventioneller Radiologie und Strahlentherapie entwickelt [35, 40]. Durch die Verwendung einer radiogenen Ablation anstatt einer thermischen Ablation ist hier keine Beeinflussung durch Kühleffekte möglich. Auch zentral oder in anatomisch schwierigen Positionen wie unmittelbar subdiaphragmal gelegene Tumore sind mittels CT-HDRBT gut zu erreichen[41]. Da durch Strahlung keine unmittelbare Karbonisation wie bei thermischen Verfahren stattfindet, ist die Tumorgöße nur insofern ein limitierender Faktor, als angrenzende Strukturen möglicherweise bei einseitiger Bestrahlung einer zu hohen Gamma-Strahlenexposition unterzogen werden könnten.

Die CT-HDRBT wird bislang nur an wenigen Zentren angewandt und aufgrund der geringen Verbreitung auch nicht in Behandlungsleitlinien erwähnt, hat jedoch an der Charité aufgrund der mittlerweile langjährigen Anwendungen einen festen Stellenwert in der Behandlung onkologischer Patienten eingenommen.

In dieser Habilitationsschrift sollen nunmehr publizierte klinische Studien von in Berlin mittels CT-HDRBT behandelter Patienten mit CC oder HCC zusammengefasst werden, die folgenden Fragestellungen nachgingen:

Patienten mit intrahepatischen CC stellen werden häufig erst bei fortgeschrittenem Tumorleiden symptomatisch, so dass sie in diesem Stadium bereits nicht mehr resektabel und die v.a. thermische Ablationsmethoden aufgrund der erheblichen Tumorgöße ausscheiden. Zudem erleidet nach Resektion eine erhebliche Anzahl an Patienten ein intrahepatisches Rezidiv des CC. Bei beiden Patientengruppen (primär nicht resektable und Patienten mit Rezidiv), werden nach interdisziplinärem Konsens an der Charité neben palliativ drainierenden Maßnahmen und Chemotherapie unter anderem mittels CT-HDRBT behandelt.

Die Ergebnisse zur technischen Sicherheit, lokalen Kontrollraten, Rezidivhäufigkeiten und beobachtetem Überleben werden in den Originalarbeiten 1 und 2 dargestellt.

Wie anhand des BCLC-Schemas dargestellt, werden Patienten für eine Lebertransplantation gelistet, wenn sie die Milan-Kriterien erfüllen (ein Tumorknoten < 5 cm oder bis zu 3 Tumorknoten < 3 cm)[25]. Aufgrund des Organmangels und der dadurch bedingten Wartezeit oder um dieses Stadium überhaupt zu erreichen ist häufig eine s.g. Bridging-Therapie zur Verkleinerung oder Eradikation vorhandener Tumorherde erforderlich [42]. Daher geht Originalarbeit 3 der Fragestellung nach, wie die Ergebnisse der CT-HDRBT im Vergleich zur klassischen TACE zum Bridging in Bezug auf Nekroseraten, Tumorrezidive nach Organtransplantation und Gesamtüberleben der Patienten sind.

Falls die funktionelle Reserve es zulässt, werden Patienten mit HCC einer Resektion unterzogen. Diese Patienten haben durch die persistierende Zirrhose ein hohes Risiko ein neues, dann nicht mehr resektables HCC zu entwickeln. Originalarbeit 4 untersucht ein Kollektiv, das in der Rezidivsituation nach primärer Resektion eine CT-HDRBT erhielten und stellt die technischen und klinischen Ergebnisse in diesem Kollektiv mit sehr begrenzten Therapieoptionen dar.

Vor allem große Tumoren über 3 cm und sehr große Tumoren mit einem Durchmesser über 5 cm sind mit thermischen Methoden wie der RFA nur mit einem deutlich erhöhten Risiko ein lokales Rezidiv bzw. einen lokalen Progress nachfolgend zu entwickeln zu behandeln. Daher wurde der Verlauf und insbesondere die lokale Kontrollrate solch großer Tumoren die üblicherweise nicht mittels RFA behandelt werden in Originalarbeit 5 untersucht.

Die CT-HDRBT als auch die Radiofrequenzablation sind trotz unterschiedlicher technischer Vorgehensweisen konkurrierende Verfahren auf dem Feld der Lokalablation. Gesundheitsdienstleister und Kostenträger entscheiden sich bei (unterstellt) medizinisch gleichwertigen Verfahren für das Kostengünstigere. Daher wurde eine Prozesskostenanalyse erstellt um die Frage zu beantworten, welches Verfahren kostengünstiger an einem Universitätsklinikum wie der Charité anzubieten ist. (Originalarbeit 6)

2. Eigene Arbeiten

2.1 Die CT-gesteuerte Brachytherapie zur Behandlung von Cholangiokarzinomen

2.1.1. Primär nicht resektable Cholangiokarzinome (Originalarbeit 1)

Zielsetzung der ersten hier vorgestellten Arbeit war es, den klinischen Verlauf von Patienten mit primär nicht resektablen intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (ICC) nach CT-gesteuerter Brachytherapie zu untersuchen.

Da Patienten mit ICC häufig erst sehr spät symptomatisch werden, scheidet meist die einzig kurative Therapieoption – die vollständige chirurgische Resektion - aus [43]. In der Regel haben die Tumoren dann auch bereits eine so bedeutende Größe erreicht, dass Sie die Volumengrenze zur thermischen Tumorablation (maximaler Durchmesser 3 - 5 cm) [44] überschreiten.

Es wurden die Ergebnisse von 15 konsekutiven Patienten mit primär nicht resektablem ICC aus dem Behandlungszeitraum Januar 2006 und Juni 2009 ausgewertet. Primäre Endpunkte waren die lokale Tumorkontrolle und das Überleben der Patienten. Die mediane Tumorgröße dieser Patienten betrug 5.25 cm (absolute Durchmesser 1-12 cm). Insgesamt wurden 27 Brachytherapie-Sitzungen mit einer medianen tumorumschließenden Dosis von 20 Gy bei diesen Patienten durchgeführt. In 2 Fällen wurde die Dosis auf 15 Gy, in einem Fall auf 17 Gy zur Schonung umgebender Risikostrukturen (hier: Magenschleimhaut) reduziert.

2 Patienten entwickelten einen lokalen Progress am Rand des zuvor behandelten Tumors (lokale Progressionsrate: 13.3 %), 6 Patienten entwickelten Tumormanifestationen an anderer Stelle in der Leber, die in weiteren Sitzungen behandelt wurden.

Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten betrug 14 Monate und endete im Juni 2010. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 6 der 15 Patienten, hiervon wurden 4 als tumorfrei nach einer Ablation erachtet. Alle übrigen Patienten entwickelten einen Tumorprogress, wobei hiervon 4 bereits innerhalb der ersten 3 Monate einen massiven Progress mit multiplen neuen intrahepatischen Tumoren zeigten.

Der mediane Zeitraum bis zum hepatischen Progress (TTP) betrug 10 Monate (1-25 Monate), bis zu einem systemischen/extrahepatischen Progress 13 Monate (1-26 Monate). Diese Patienten

erhielten eine palliative systemische Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin.

Das mediane Überleben ermittelt mit der Kaplan-Meier-Methode betrug nach Ablation 14 Monate, der mediane Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Ablation 7 Monate. In diesem Zeitraum erhielten 3 Patienten eine intraarterielle Chemotherapie vor Durchführung der Brachytherapie.

Die hier ermittelten Überlebensdaten sind sehr vielversprechend, insbesondere im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen medianen Überlebenszeiträumen von 11.7 Monaten bei inoperablen ICC [20]. Mittels Brachytherapie konnte eine lokale Tumorkontrolle von bis zu 25 Monaten erzielt werden, ohne dass es zu relevanten Komplikationen in dem behandelten Kollektiv gekommen wäre. Lediglich 13.3% entwickelten einen lokalen Progress. Dies ist ein erheblicher Unterschied z.B. zur Radiofrequenzablation, hier zeigte eine Studie von Chiou et al. an 10 Patienten, dass Tumore größer als 3 cm bereits in einem Drittel der Fälle nur inkomplett behandelt werden konnten und bei Tumoren größer 5cm nur in 50% eine komplette Ablation erzielt werden konnte. Überlebensdaten wurden nicht berichtet[45]. Auch Kim et al. behandelten lediglich Patienten mit einer Tumgröße kleiner als 5 cm, konnten in Ihrem Kollektiv jedoch ein Überleben von 38.5 Monaten berichten[33].

Ein Vergleichskollektiv zu ermitteln erwies sich als nicht möglich, da die Anzahl möglicher Therapieoptionen beim ICC sehr limitiert ist und auch die Datenlage für andere lokalablative Therapien sehr begrenzt ist. Einzug und alleine zu nennen wäre die intraarterielle Chemotherapie, bei dieser konnte ein Überleben von bis zu 13.2 Monaten ermittelt werden [46, 47].

Computed tomography guided interstitial HDR-brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma

Dirk Schnapauff, Timm Denecke, Christian Grieser, Federico Colletini, Daniel Seehofer, Marianne Sinn, Jan Banzer, Enrique Lopez-Hänninen, Bernd Hamm, Peter Wust, Bernhard Gebauer

Purpose: To investigate the clinical outcome of patients with irresectable, intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC) treated with computed tomography (CT) guided HDR-brachytherapy (CT-HDRBT) for local tumor ablation.

Methods: 15 consecutive patients with histologically proven cholangiocarcinoma were selected for this retrospective study. Patients were treated by high-dose-rate internal brachytherapy (HDRBT) using an Iridium-192 source in afterloading technique through CT-guided percutaneous placed catheters. A total of 27 brachytherapy treatments were performed in these patients between 2006 and 2009. Median tumor enclosing target dose was 20 Gy, mean target volume of the radiated tumors was 131(\pm 90) ml (range, 10-257 ml). Follow-up consisted of clinical visits and magnetic resonance imaging of the liver every third month. Statistical evaluation included survival analysis using the Kaplan-Meier method.

Results: After a median follow-up of 18 (range, 1-27) months after local ablation 6 of the 15 patients are still alive, 4 of them did not get further chemotherapy and are regarded as disease free. The reached median local tumor control was 10 months; median local tumor control including repetitive local ablation was 11 months. Median survival after local ablation was 14 months, after primary diagnosis 21 months, respectively.

Conclusion: In view of current clinical data on the clinical outcome of cholangiocarcinoma, locally ablative treatment with CT-HDRBT represents a promising and safe technique in patients who are not eligible for tumor resection.

2.1.2 Rezidive primär resezierter Cholangiokarzinome (Originalarbeit 2)

Auch nach R0-Resektion eines Cholangiokarzinoms wird die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten nur mit bis zu 40% bei ICC und hilärem CC sowie 50% bei EHC angegeben[48-50]. Dies ist vor allem durch die hohe Anzahl intrahepatischer Rezidive begründet [51-53].

Für diese Patienten gibt es keine etablierte Standardtherapie, in der Regel wird eine palliative Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin gegeben [20]. Wir untersuchten in der hier vorgestellten Originalarbeit 2 die Effektivität der CT-HDRBT als lokale Therapieoption eines intrahepatischen Rezidivs von ICC oder eines hilären Cholangiokarzinoms. Endpunkt war hierbei das Überleben der Patienten.

Von den 265 zwischen 2000 und 2008 im Virchow-Klinikum bei ICC oder Klatskin-Tumor resezierten Patienten erlitten 65 Prozent ein intrahepatisches Tumorrezidiv. Allen diesen Patienten wurde eine Chemotherapie angeboten.

Der zeitliche Abstand zwischen Resektion und intrahepatischem Rezidiv betrug im Median 19 Monate (2-56 Monate). 6 Patienten erhielten die CT-HDRBT als erste Rezidivtherapie. Bei 2 Patienten wurde zunächst eine RFA durchgeführt, bei einem Patienten eine photodynamische Therapie und bei einem eine erneute Leberresektion.

Nach im Median weiteren 8 Monaten wurde ein zweites Tumorrezidiv entdeckt und 6 Fälle als behandelbar beurteilt. 5 dieser Patienten erhielten eine CT-HDRBT wohingegen ein Patient einer Wedge-Resektion unterzogen wurde. Während des weiteren Follow-Ups wurde die CT-HDRBT als Behandlung eines dritten Rezidivs gewählt. Bei einem Patienten fanden 4 lokale Behandlungen von Rezidiven statt, 2x mittels RFA und 2x mittel CT-HDRBT.

Insgesamt wurde die CT-HDRBT so 15 mal im betrachteten Kollektiv eingesetzt.

Die mit CT-HDRBT behandelten Tumoren waren im Mittel 31 ± 14 mm (11-54 mm), das Bestrahlungszielvolumen (CTV) betrug 23 ± 25 ml (4-85 ml) und wurde mit einer medianen tumorumschließenden Dosis von 20 Gy behandelt.

Insgesamt wurden in diesem Kollektiv von 10 Patienten 5 CT-HDRBT Sitzungen durchgeführt.

Nach einem medianen Follow-Up von 46 Monaten nach der primären Leberresektion leben noch 6 von Patienten, allesamt in lokaler Tumorkontrolle ohne ein erneutes zum Follow-Up-Ende unbehandeltes Rezidiv. Alle 4 verstorbenen Patienten entwickelten ein multifokales

Tumorgeschehen und verstarben nach kurzzeitiger palliativer Chemotherapie.

Das mediane Überleben ab Resektion betrug 85 Monate, die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate 100% bzw. 78%. Gerechnet ab Tumorrezidiv betrug die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate 77 bzw. 51%.

Diese in HPB, dem Journal der International Hepato Pancreato Biliary Association, veröffentlichte Arbeit war die erste veröffentlichte Arbeit zur Verwendung der CT-HDRBT beim intrahepatischen Rezidiv eines CC in 15 Sitzungen bei 10 Patienten ohne relevante Komplikationen. Dies unterstrich die Sicherheit der Methode. Zudem konnten wir zeigen, dass bei Einsatz der CT-HDRBT ein Langzeitüberleben auch beim Rezidiv des Cholangiokarzinoms möglich ist. Nur 2 der Patienten dieser Studie starben im ersten Jahr nach dem Tumorrezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate unseres Kollektivs betrug 78.7 % nach Resektion, dies ist ein höherer Wert als in der Mehrzahl der heranziehbaren Vergleichsstudien[48-50]. Zu unterstreichen ist hierbei die besondere Negativselektion mit einer Rezidivrate von 100% und einer R0-Resektionsquote von nur 60%.

Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass nur 30% der Patienten ihr Tumorrezidiv im ersten Jahr nach Resektion erlitten und durch die engmaschige Kontrolle der Patienten postoperativ die Tumorrezidive in einem frühen Stadium erkannt wurden. Hierdurch konnte -selbst nach Auftreten eines Tumorrezidivs als äußerst schlechtem prognostischem Marker- eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51.4% erzielt werden. Dies unterstreicht, dass in einem multidisziplinären Behandlungskonzept die CT-HDRBT eine vielversprechende Therapieoption sein kann.

HPB (Oxford). 2012 Dec; 14(12): 791–797.

<http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1477-2574.2012.00537.x>

CT-guided high-dose rate brachytherapy as an alternative treatment for hepatic recurrence of cholangiocarcinoma

Kamphues C, Seehofer D, Colletini F, Bahra M, Neuhaus P, Wust P, Denecke T, Gebauer B, Schnapauff

Background

Intrahepatic recurrence after resection of intrahepatic or hilar cholangiocarcinoma represents a main reason for the poor prognosis of bile duct cancer. As no standard treatment has been established so far, the aim of this study was to analyse the safety and efficacy of computed tomography-guided high-dose rate brachytherapy (CT-HDRBT) as an alternative treatment in those patients.

Methods

The outcomes of 10 patients, who had been treated at least once for recurrent cholangiocarcinoma by CT-HDRBT, were retrospectively analysed.

Results

The median survival of all patients after primary liver resection was 85 months [95% confidence interval (CI) 68.129-101.871] with overall 1- and 5-year survival rates of 100% and 78.7%, respectively. After the occurrence of intrahepatic tumour recurrence, a total of 15 CT-HDRBT procedures were performed, alone or combined with other recurrence treatments, without any major complications according to the Society of Interventional Radiology classification. The 1-year and 5-year survival rates after recurrence treatment were 77.1% and 51.4%, respectively.

Conclusions

CT-HDRBT represents a safe treatment option for patients with recurrent bile duct cancer. As a part of a multimodal concept, CT-HDRBT might lead to a prolongation of survival in selected patients but further studies are urgently needed to prove this concept.

2.2 Die CT-gesteuerte Brachytherapie zur Behandlung hepatozellulärer Karzinome

2.2.1 Überbrückungstherapie vor Lebertransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemoembolisation (Originalarbeit 3)

In der dritten hier vorgestellten Arbeit wurde der Effekt der CT-HDRBT als Überbrückungstherapie (Bridging) bei Patienten mit HCC die in der Folge lebertransplantiert wurden untersucht.

Die Lebertransplantation ist nach BCLC die etablierte kurative Behandlung in einem frühen Stadium der Leberzirrhose mit HCC [7]. Allerdings unterliegen Patienten mit HCC die zur Lebertransplantation gelistet sind dem permanenten Risiko, durch Tumorprogress die Milan-Kriterien nicht mehr zu erfüllen und somit für eine Transplantation nicht mehr in Frage zu kommen [54]. Dieses Risiko steigt mit wachsender Tumorgröße, daher verfolgt das Bridging-Konzept zwei wesentliche Ziele: Zum einen soll ein Tumorwachstum und damit eine Gefäßinfiltration mit möglicher Tumoraussaat verhindert werden und zum anderen sollen vorhandene HCCs stabilisiert werden, dass Sie nicht außerhalb der Milan Kriterien wachsen (ein Tumor ≤ 5 cm oder maximal 3 Tumoren ≤ 3 cm). Das bislang vorrangig verwendete Verfahren hierfür ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) [55]. Bei Tumoren größer als 3 cm ist jedoch der Grad an Tumornekrose nach Embolisation negativ mit der Tumorgröße korreliert, daher werden z.B. Kombinationsverfahren aus TACE und Radiofrequenzablation erforscht um höhere Nekroseraten zu erzielen [56].

Durch die fehlende Größenlimitation der CT-HDRBT stellt diese ein mögliches Alternativverfahren dar. In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen und histologischen Ergebnisse zweier gematchter Kohorten miteinander verglichen. Insgesamt konnten 12 Patienten identifiziert werden, die nach einer CT-HDRBT eine Lebertransplantation erhielten. Die Ergebnisse dieser Patienten wurden mit 24 Patienten anhand der Matching-Kriterien Geschlecht, Alter, Anzahl und Größe der Läsionen sowie der zugrundeliegenden Erkrankung verglichen. Endpunkte waren das Ausmaß der Nekrose nach Brachytherapie sowie Tumorrezidive in der transplantierten Leber.

Im Vergleich beider Methoden erzielte die CT-HDRBT höhere Tumornekroseraten als die TACE mit kompletter (33% versus 5%) oder partieller Tumornekrose (58% versus 36%) in den explantierten Organen. Die errechnete Gesamtnekroserate betrug 63 ($\pm 10\%$) bei der CT-HDRBT

vs. 22 (\pm 7%) bei der TACE ($p=0.002$). Die Tumorrezidivrate nach OLT war geringer in der Gruppe der Patienten nach CT-HDRBT, allerdings ohne statistisch signifikant zu sein ($p=0.309$). Die 1- und 3-Jahres-Rezidivraten betragen nach CT-HDRBT 10% und 10% bzw. 14.3% und 29.2% nach TACE.

Die beiden Patientengruppen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf TumorgroÙe ($p=0.853$), Anzahl der HCC-Knoten ($p=0.698$) oder Zeit auf der Warteliste ($p=0.659$). Die Patienten in der TACE Gruppe hatten einen tendenziell höheren, allerdings nicht statistisch signifikanten Anteil an Tumorgefäßinvasion ($p=0.146$). Die Gruppe der Patienten nach CT-HDRBT erfüllte die Milan-Kriterien bei der Transplantation zu 100% wohingegen dies in der TACE-Gruppe retrospektiv betrachtet nur in 75% der Fälle gegeben war. Lediglich in der CT-HDRBT Gruppe gab es eine postinterventionelle Komplikation- eine arterielle Blutung nach Entfernung der Katheter, die jedoch durch transarterielle Embolisation beherrscht werden konnte.

Dies war die erste veröffentlichte Arbeit, die TACE und CT- HDRBT anhand von explantierten Lebern histologisch verglich. Sie zeigte sehr augenfällig dass mit der CT-HDRBT eine interessante therapeutische Alternative zur TACE mit wie gewünscht hohen Tumornekrosen zur Verfügung steht. Zwar nicht statistisch signifikant, konnte aber auch eine geringere Rate an post-Transplantationsrezidiven beobachtet werden, was ein besseres Überleben dieser Patienten erwarten lässt.

Eine wesentliche Einschränkung zur Beurteilung der Daten ist, dass lediglich erfolgreich transplantierte Patienten (und deren Organe) untersucht werden konnten. Somit war keine Auswertung im Sinne eines Intention-to-treat-Ansatzes möglich. Dies hätte Patienten einschließen müssen, die zwar mit der Bridging-Intention eine TACE oder CT-HDRBT erhalten hatten, jedoch aufgrund eines Tumorprogresses oder eines anderen Grundes nicht transplantiert wurden.

CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization?

Denecke T, Stelter L, Schnapauff D, Steffen I, Sinn B, Schott E, Seidensticker R, Puhl G, Gebauer B; Lopez Hänninen E, Wust P, Neuhaus P, Seehofer D

Objectives:

Transarterial chemoembolization (TACE) is established as bridging therapy of HCC listed for transplantation (LT). CT-guided brachytherapy (CTB) has not been evaluated as a bridging concept. We compared CTB and TACE for bridging before LT in HCC patients.

Methods:

Twelve patients with HCC received LT after CTB (minimal tumour dose, 15–20 Gy). Patients were matched (CTB:TACE, 1:2) by sex, age, number and size of lesions, and underlying liver disease with patients who received TACE before transplantation. Study endpoints were extent of necrosis at histopathology and recurrence rate after OLT.

Results:

There were no significant differences between the CTB and TACE groups regarding Child-Pugh category ($p = 0.732$), AFP (0.765), time on waiting list ($p = 0.659$), number ($p = 0.698$) and size ($p = 0.853$) of HCC lesions, fulfilment of Milan-criteria ($p = 0.638$), or previous liver-specific treatments. CTB achieved higher tumour necrosis rates than TACE ($p = 0.018$). The 1- and 3-year recurrence rate in the CTB group was 10 and 10 % vs. TACE, 14 and 30 % ($p = 0.292$).

Conclusions:

Our data show comparable or even better response and post-LT recurrence rates of CTB compared to TACE for treating HCC in patients prior to LT. CTB should be further evaluated as an alternative bridging modality, especially for patients not suited for TACE

2.2.2 Rezidive primär resezierter hepatozellulärer Karzinome (Originalarbeit 4)

Durch die zugrundeliegende Leberzirrhose besteht bei allen Patienten auch nach R0-Resektion eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ein hohes Risiko erneut ein HCC zu entwickeln. Aufgrund der steigenden Anzahl durchgeführter Tumorresektionen und zunehmender Inzidenz steigt auch die Prävalenz von Patienten mit vorrangegangener Resektion weiter an. Da Zirrhose und vorangegangene Resektion die funktionelle Reserve vieler Patienten jedoch häufig weit einschränken sind oftmals weitere Resektionen obsolet und es bedarf zuverlässiger Alternativen um eine erneute Tumorfreiheit zu erreichen. Die hier vorliegende Arbeit untersuchte ein Kollektiv von 19 Patienten dass zwischen Januar 2008 und August 2012 an einem Rezidiv nach vorangegangener Resektion mittels CT-HDRBT behandelt wurde.

Der mediane Zeitraum zwischen Resektion und erstem Tumorrezidiv betrug 19,5 Monate. Bei Auftreten weiterer Rezidive und falls diese einer CT-HDRBT zugänglich waren, wurden diese erneut behandelt. Die mittlere Größe der behandelten Tumoren betrug 25 ± 12 mm (4-57 mm). Insgesamt 48 Läsionen wurden in 36 Sitzungen therapiert. Das mediane Follow-up nach Ablation betrug 33 Monate (6-82 Monate).

Von den 48 behandelten Tumoren entwickelten 2 Läsionen einen lokalen Progress (lokale Progressionsrate 4,1%). Beide Läsionen konnten mit erneuter CT-HDRBT erfolgreich behandelt werden. Insgesamt 16 der Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum einen Progress an anderer Stelle in der Leber, hiervon wurden 8 mittels CT-HDRBT therapiert. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 3 der 19 Patienten weiterhin in lokaler Tumorkontrolle, 5 hatten einen diffusen intra- und oder extrahepatischen Progress, 8 Patienten verstarben. 3 Patienten konnten nicht weiter verfolgt werden.

Der mediane Zeitraum bis zu einem diffusen, nicht mehr lokal therapierbaren Progress betrug 48 Monate. Nach Kaplan-Meier-Kalkulation betrug das mediane Überleben nach Ablation 50 Monate, ab Resektion gerechnet 87 Monate. Ein Patient entwickelt eine intrahepatische Hämorrhagie nach Ablation, die sich spontan selbst tamponierte und den Krankenhausaufenthalt durch die erforderliche Schmerztherapie um einen Tag verlängerte.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die CT-HDRBT einen wichtigen Baustein in der Behandlung von Patienten mit HCC darstellen kann. Herauszuheben ist hierbei vor allem die exzellente lokale

Tumorkontrolle mit der geringen lokalen Progressionsrate von 4,3%. Dieser Wert ist insbesondere im Vergleich mit thermischen Ablationsverfahren sehr gering, die publizierten lokalen Progressionsraten der RFA liegen bei 29-70 % [57] .

Resultierend aus diesen geringen Progressionsraten den engmaschigen Kontrollen welche die Patienten nach Tumorablation in der Charité erhalten, konnte auch in der Rezidivsituation ein medianes Überleben von 50 Monaten erzielt werden. Wenn man ab dem Zeitpunkt der Tumorresektion das Studienkollektiv betrachtet wurde sogar ein Überleben von 87 Monaten beobachtet. Dies unterstreicht das Potential des multimodalen Therapiekonzeptes - Operation wenn möglich und Tumorablation falls durch ein Rezidiv nötig, denn diese hohen Überlebensraten konnten trotz der ausgesprochenen Negativselektion (100% Tumorrezidivrate im Kollektiv) erzielt werden.

Die hier vorgestellte Arbeit ist die erste, die den Einsatz der CT-HDRBT beim hepatischen Rezidiv eines HCC untersuchte.

Chan et al. konnten unter Verwendung der Radiofrequenzablation ein Überleben von 60 Monaten feststellen, Eisele et al. fanden ein Überleben von 48 Monaten nach wiederholter Resektion und RFA bei höheren Lokalrezidivraten (31% bzw. 33%) [58, 59]

Verglichen mit der CT-HDRBT beim HCC bewegt sich die lokale Progressionsrate aber im Bereich anderer Studien zur Behandlung des HCC [36, 60] .

Anticancer Res. 2015 Jan;35(1):319-23.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550566>

CT-guided brachytherapy as salvage therapy for intrahepatic recurrence of HCC after surgical resection.

Schnapauff D, Colletini F, Hartwig K, Wieners G, Chopra S, Hamm B, Gebauer B.

Aim:

Prevalence of patients with unresectable recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after previous resection is rising. The purpose of this study was to determine survival of patients undergoing computed tomography-guided brachytherapy (CT-HDRBT).

Patients and Methods:

Altogether 19 patients with unresectable HCC recurrence were treated with CT-HDRBT at our Institution. Patients underwent single-fraction high-dose irradiation by an iridium-192 source after CT fluoroscopy-guided catheter placement. The median tumor-enclosing target dose was 20 Gy.

Results:

The median follow-up was 33 months. According to the Kaplan-Meier method, median overall survival after CT-HDRBT was 50 months, and median survival after first hepatic resection was 87 months. The median duration of local tumor control was 32 months and time to disease progression was 20 months. There were no serious complications after CT-HDRBT and no treatment-related deaths.

Conclusion:

CT-HDRBT is a safe, potentially life prolonging technique in patients with recurrence of HCC who have few therapeutic options.

2.2.3 CT-HDRBT bei großen hepatozellulären Karzinomen über 5 cm Durchmesser (Originalarbeit 5)

Thermische Ablationsmethoden wie die RFA sind etablierte Behandlungsmethoden bei Patienten in einem frühen HCC Stadium (BCLC 0). Retrospektive Arbeiten konnten zeigen, dass ablativ Methoden ein vergleichbares Überleben zur chirurgischen Resektion erreichen können[61]. Dennoch hat die RFA weiterhin Einschränkungen in Ihrer Anwendbarkeit. So beeinflussen Kühleffekte durch benachbarte Gefäße das Ablationsergebnis, die zu einer inkompletten Ablation von Tumoren in diesen Regionen führen. Ebenso schränken Risikostrukturen wie der Leberhilus, Gallenblase und Colon in unmittelbarer Nachbarschaft die Anwendbarkeit ein. Insbesondere große Tumoren über 5 cm Durchmesser haben ein stark erhöhtes Risiko einen lokalen Progress/ein lokales Rezidiv zu entwickeln. So wird der Anteil inkompletter Nekrosen die durch RFA erzielt wurden mit 29-70 % angegeben [57]. Dabei wurde insbesondere eine Tumorgöße bereits >2cm und eine subkapsuläre Lage als Risikofaktor für einen lokalen Progress identifiziert [62]. Daher wird aktuell die transarterielle Chemoembolisation bei Patienten in intermediärem Stadium (BCLC B) empfohlen[7].

Die CT-HDRBT wurde entwickelt um diesem Umstand zu begegnen, da Gamma-Strahlung keinen Kühleffekten unterliegt und auch in anatomisch schwierigen Lagen zur Anwendung kommen kann. Daher war die Zielsetzung dieser Arbeit, die lokale Tumorkontrolle gerade dieser Patienten zu evaluieren, die für die übrigen lokalablativen Verfahren in der Regel nicht in Betracht kommen.

Insgesamt 35 Patienten konnten identifiziert werden, die in einem zweijährigen Zeitraum an unserer Klinik mittels CT-HDRBT an einem HCC ≥ 5 cm im Durchmesser behandelt wurden. Hiervon waren 29 Männer und 6 Frauen. Der mittlere HCC-Durchmesser betrug 7,1 cm. 19 Patienten hatten eine HCC zwischen 5 und 7 cm Durchmesser und 16 Patienten der Patienten über 7 cm. 2 der Patienten hatten zuvor eine Leberteilresektion erhalten und wurden daher wegen eines Tumorzidivs behandelt, bei den übrigen 32 Patienten hatten bestand bei einer Patientin eine Kontraindikation zur Resektion und ein Patient lehnte die ihm angebotene Resektion ab.

Bei 32 Patienten wurden die Tumorherde in einer einzelnen Sitzung behandelt, bei 3 Patienten wurde die Behandlung in 2 Zyklen mit einem Abstand von 6 Wochen aufgespalten.

Bei zwei Patienten musste eine erneute Behandlung aufgrund einer lokalen Progression durchgeführt werden (lokale Progressionsrate 5,7%).

Die minimal tumorumschließende Dosis betrug 15Gy bei 33 Behandlungen, 20 Gy bei 5 Behandlungen und 16 Gy bzw. 18 Gy bei jeweils einer Behandlung.

Der Mittlere Follow-Up Zeitraum betrug 12.8 Monate (2-32 Monate). 2 (5.7%) der Patienten entwickelten ein lokales Rezidiv, jeweils einer aus der Gruppe 5-7 cm und einer aus der Gruppe >7 cm. Während des Follow-Ups entwickelten 9 Patienten (30%) einen neuen Tumor auf dem Boden Ihrer Leberzirrhose (70% progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten).

Diese Ergebnisse sind sehr vielversprechend, vor allem vor dem Hintergrund, dass bei thermischen Therapieverfahren, z.B. RFA, eine lokale Tumorprogression in 24 % der Fälle bei Patienten mit Tumoren zwischen 3 und 4 cm berichtet wurden[63] und 31% bei Tumoren die 5 bis 7 cm durchmaßen[64].

Insgesamt liegt die Lokalrezidivrate bei großen HCCs nicht höher als bei allen mittels CT-HDRBT behandelten HCC-Patienten, wie von Ricke und Mohnike publiziert [60]. Diese zeigten eine lokale Kontrollrate von 93% nach 12 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 79% nach 6 Monaten und 54% nach 12 Monaten. Somit scheint die Tumorgröße oder –durchmesser keine Limitation für die CT-HDRBT zu sein, im Gegensatz zu den thermischen Verfahren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die CT-HDRBT auch bei Patienten mit sehr großen Tumoren (im hier dargestellten Kollektiv bis 12 cm Durchmesser) mit vielversprechenden Ergebnissen durchführbar ist.

Daher erscheint es möglich dass die CT-HDRBT bei Patienten mit solitären großen Tumoren (BCLC B) den Platz der TACE einnehmen könnte.

Eur Radiol. 2012 May;22(5):1101-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2352-7>

Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours.

Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Schott E, Berg T, Wust P, Hamm B, Gebauer B.

Objectives

Evaluate the clinical outcome of CT-guided high-dose-rate-brachytherapy (CT-HDRBT) of hepatocellular carcinoma (HCC) larger than 5 cm in diameter with the goal of local tumour control (LTC).

Methods

Thirty-five patients with 35 unresectable HCCs ranging in size from 5 to 12 cm (mean: 7.1 cm) were treated with CT-HDRBT. Tumours were classified into two groups according to diameter: "large lesions" (5–7 cm) and "very large lesions" (>7 cm). Tumour response was evaluated by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging (MRI) performed before, 6 weeks after, and then every 3 months after treatment. Endpoints included local tumour control (LTC), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

Results

Nineteen tumours were classified as "large" and 16 as "very large". Complete tumour enclosure was achieved in all patients after the first CT-HDRBT session. Five patients were lost to follow-up. At a mean follow-up of 12.8 months, two patients had local progression (6.7%), one in each group. Nine patients (30%) experienced distant progression, five (26.3%) in the "large" and four (25%) in the "very large" group. No patients died during the follow-up period. No major complications were recorded.

Conclusions

CT-HDRBT is a promising therapy for HCCs that exceed indications for thermal ablation.

2.3 Aktivitätsbasierte Kostenanalyse von CT-RFA und CT-HDRBT (Originalarbeit 6)

Die CT-gesteuerte Brachytherapie steht im Wettbewerb mit zahlreichen anderen lokalablativen Verfahren zur Erzielung einer lokalen Tumorkontrolle, falls eine chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist. Prospektive Studien, die diese Verfahren direkt miteinander vergleichen sind bislang nicht publiziert. Die veröffentlichten Daten deuten darauf hin, dass die CT-HDRBT geringere lokale Progressionsraten als die CT-RFA aufweist, vor allem bei Tumoren größer als 3 cm im Durchmesser und bei Tumoren die einen Diameter von 5 cm überschreiten [36].

Bei klinisch vergleichbaren Methoden würde man sich allgemein für das kostengünstigere Verfahren entscheiden. Daher war das Ziel der hier vorgestellten Originalarbeit 6, die Behandlungskosten von CT-RFA und CT-HDRBT bei Patienten mit HCC zu untersuchen.

Hierzu wurde ein aktivitätsbasiertes Prozessmodell entwickelt, das die einzelnen Arbeitsschritte und die hierfür eingesetzten Materialien beider Ablationsmethoden erfasste. Zudem wurden anteilige Gerätekosten anhand von Anschaffungs- und Wartungskosten ermittelt und den jeweiligen Verfahren zugeordnet. Die zeitliche Beanspruchung der beteiligten Personen sowie der Geräte wurde jeweils anhand einer Gruppe von 10 Patienten bestimmt. Unter der Vorstellung, ein Krankenhaus spiele mit der Überlegung die CT-gesteuerte Brachytherapie als neue Modalität einzuführen, wurden die Kosten des für die Brachytherapie unabdingbaren stark abgeschirmten Bestrahlungsraumes in die Kalkulation mit einbezogen.

Da sich eine starke Abhängigkeit der Kosten von der Anzahl zu behandelnder Patienten herausstellte wurde mittels einer Sensitivitätsanalyse und einer Break-Even-Analyse diese Abhängigkeit anhand modellhafter Patientenzahlen durchgeführt.

Kosten für Energie, Raumreinigung, stationären Aufenthalt und übrige Gebäudekosten wurden nicht berücksichtigt.

Bei Betrachtung der Kosten der CT-RFA zeigte sich, dass die Gesamtkosten dieser Prozedur nahezu unabhängig von der Anzahl behandelter Patienten verblieben. So errechneten sich bei einer Zahl von 25, 50, 100 oder 200 Interventionen jährlich Kosten von 1909 €, 1847 €, 1816 € oder 1801 € pro Intervention. Demgegenüber betrugen die Kosten der CT-HDRBT bei gleichen Interventionszahlen 3442 €, 1962 €, 1222 € oder 852 € pro Intervention.

Dieser Effekt war hauptsächlich auf die sehr hohen Kosten für Verbrauchsmaterialien, namentlich der RFA-Elektrode zurückzuführen. Während die CT-HDRBT mit sehr preiswerten Einwegmaterialien (Angiografieschleuse, Brachytherapiekatheter, etc.) durchgeführt werden konnte und die eigentliche Ablation durch eine beliebig oft verwendbare Iridium-192 Quelle erfolgte, machte sich hier diese starke Abhängigkeit von der Anzahl behandelter Patienten bemerkbar.

Der Scheitelpunkt war bereits bei einer Zahl von 55 Patienten jährlich erreicht, eine Zahl die durchaus auch in kleineren Zentren erreicht werden könnte.

Diese Arbeit war die Erste, die diesen Unterschied zwischen beiden Methoden wissenschaftlich herausarbeitete. Dies ist vor allem von Bedeutung da gezeigt werden konnte, dass auch mit sehr preisgünstigen Materialien eine effektive Therapie durchgeführt werden kann. Gerade die hohen jährlichen Fixkosten der Brachytherapie bei geringen laufenden Kosten zeigen, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sehr lohnend ist um eine effiziente Verwendung der Ressourcen zu erzielen. Dies gilt vor allem für die Strahlenquelle, die zwar aufgrund des natürlichen radioaktiven Zerfalls des Iridium-Isotops 192 regelmäßig gewechselt werden muss, aber dennoch eine nahezu beliebige Anzahl an behandelten Patienten zulässt. Dies ist ein starker Gegensatz zu allen übrigen ablativen Verfahren der interventionellen Radiologie, die in der Regel durch Verwendung kostenintensiver Einwegmaterialien (hier die RFA-Sonde) funktionieren.

Schnapauff D, Colletini F, Steffen I, Wieners G, Hamm B, Gebauer B, Maurer MH

Activity-based cost analysis of hepatic tumor ablation using CT-guided High-Dose Rate Brachytherapy or CT-guided Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma

Purpose: To analyse and compare the costs of hepatic tumor ablation with computed tomography (CT)-guided high-dose rate brachytherapy (CT-HDRBT) and CT-guided radiofrequency ablation (CT-RFA) as two alternative minimally invasive treatment options of hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and Methods: An activity based process model was created determining working steps and required staff of CT-RFA and CT-HDRBT. Prorated costs of equipment use (purchase, depreciation, and maintenance), costs of staff, and expenditure for disposables were identified in a sample of 20 patients (10 treated by CT-RFA and 10 by CT-HDRBT) and compared. A sensitivity and break even analysis was performed to analyse the dependence of costs on the number of patients treated annually with both methods.

Results: Costs of CT-RFA were nearly stable with mean overall costs of approximately 1909 €, 1847 €, 1816 € and 1801 € per patient when treating 25, 50, 100 or 200 patients annually, as the main factor influencing the costs of this procedure was the single-use RFA probe. Mean costs of CT-HDRBT decreased significantly per patient ablation with a rising number of patients treated annually, with prorated costs of 3442 €, 1962 €, 1222 € and 852 € when treating 25, 50, 100 or 200 patients, due to low costs of single-use disposables compared to high annual fix-costs which proportionally decreased per patient with a higher number of patients treated annually. A break-even between both methods was reached when treating at least 55 patients annually.

Conclusion: Although CT-HDRBT is a more complex procedure with more staff involved, it can be performed at lower costs per patient from the perspective of the medical provider when treating more than 55 patients compared to CT-RFA, mainly due to lower costs for disposables and a decreasing percentage of fixed costs with an increasing number of treatments.

3. Diskussion

Das Erzielen einer lokalen Tumorkontrolle ist das erklärte Ziel sämtlicher lokaler und lokoregionärer onkologischer Behandlungskonzepte. Wie anhand der vorgestellten Arbeiten gezeigt werden konnte, gelingt dies mittels CT-gesteuerte Brachytherapie in hervorragender Art und Weise. Damit ist die an der Charité entwickelte CT-gesteuerte Brachytherapie eine vielseitig einsetzbare, sichere und kostengünstige Methode die das Behandlungsspektrum onkologischer Zentren ergänzen kann. Originalarbeit 1 und 2 waren die ersten Arbeiten, die den Einsatz der CT-HDRBT beim Cholangiokarzinom untersuchten, Originalarbeit 3 die erste histopathologische Aufarbeitung im Menschen und Originalarbeit 6 die erste Kostenanalyse der CT-HDRBT.

Kurative Verfahren stehen für beide betrachteten Tumorentitäten zur Verfügung: Beim Cholangiokarzinomals zweithäufigstem Tumor die radikale Resektion und beim primären hepatozellulären Karzinom die Lebertransplantation.

Allerdings kann nur eine Minderheit der Patienten diesen kurativen Verfahren zugeführt werden, da zum einen intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC) bei Diagnosestellung meist schon zu weit fortgeschritten sind, so dass eine Resektion nicht mehr möglich ist. Eine Organtransplantation ist nur bei einem HCC in Leberzirrhose möglich, jedoch muss das HCC zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Milan-Kriterien liegen, zum anderen ist diese Option durch den Mangel an Spenderorganen limitiert [55]. Diese Situation unterstreicht den großen Bedarf an multimodalen Therapiestrategien um das Überleben der Patienten zu verbessern [65, 66].

Nun ist das Hauptziel aller onkologischen Therapien eine Tumorfreiheit der Patienten zu erzielen. Gerade die primären hepatischen Tumoren bieten sich daher für eine möglichst effiziente lokale Behandlung an falls keine Resektion möglich sein sollte und um systemische Nebenwirkungen möglichst gering zu halten.

Anfang des 21. Jahrhunderts wurde für diesen Zweck die CT-gesteuerte Brachytherapie entwickelt, und wir konnten anhand der vorgestellten Arbeiten zeigen, dass Sie erhebliche Vorteile in Bezug auf behandelbare Tumorgrößen, Lokalisationen und lokale Tumorkontrollraten bzw. Nekroseraten gegenüber anderen lokalen Therapieformen aufweist.

Insbesondere die Möglichkeit auch sehr große Tumoren (inklusive solche angrenzend an Gefäße) zu behandeln und dabei sehr gute lokale Tumorkontrollraten von 86,7% beim ICC

und 92,3% bei sehr großen HCC erreichen. Diese sind mit thermische Ablationsmethoden nicht möglich. Hinzu kommt, dass diese Ergebnisse meist durch einmalige Behandlung erreicht wurden, in einzelnen Fällen wurde auch ein zweizeitiges Vorgehen gewählt. Dies unterscheidet sich augenfällig von der Chemoembolisation (TACE), die zur Behandlung von HCC in regelmäßigen Zyklen von 6-8 Wochen durchgeführt wird um lokale Tumorprogressionen aufgrund von Neovaskularisationen zu verhindern[67].

Im Folgenden soll nun die Rolle, die die CT-HDRBT aus meiner Sicht in der Behandlung von Patienten mit CC oder HCC einnehmen kann dargestellt werden, insbesondere im Vergleich zu anderen, auch an mehr Zentren etablierten lokalen Therapien.

Therapie des CC

Die höchste Evidenz zur Behandlung des CC liegt aus einer Phase III Studie mit der Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin vor [20]. Diese systemische Therapie stellt die Basis der palliativen Therapie dar und lokale Therapien werden als zusätzliche Maßnahme eingesetzt. Allerdings liegen keine großen randomisierten Studien vor, und auch unsere hier präsentierten Daten entstammen keiner randomisierten Studie, die einen Überlebensvorteil bei zusätzlich durchgeführter lokaler Therapie belegen würden. Dennoch halten wir das beobachtete mediane Überleben von 14 Monaten nach Ablation und 21 Monaten wenn man die Zeit zwischen Diagnosestellung und Ablation hinzurechnet für so vielversprechend, dass die an der Charité praktizierte klinische Praxis wenn immer möglich fortgesetzt werden sollte. Eine weitere wichtige Säule der palliativen Therapie des CC, vor allem des extrahepatischen CC, ist die Behandlung des Obstruktionsikterus mittels Stents auf die im Folgenden jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Andere lokale Therapieoptionen

Photodynamische Therapie

Als lokale Behandlungsoption des CC wurde die photodynamische Therapie (PDT) 1991 eingeführt. Deren Funktionsprinzip beruht auf der relativ spezifischen Anreicherung von Photosensitizern, z.B. Porphyrinen, in dysplastischen oder malignen Zellen [66]. Etwa 24-48h nach Gabe wird durch nicht thermisches Laserlicht der Photosensitizer aktiviert und Sauerstoff-Radikale gebildet. Diese verursachen mikrovaskuläre Veränderungen und Membrandegradation welche zum Absterben der malignen Zellen führt[68]. Aktuell liegen

Daten aus 3 randomisierten Studien, drei Meta-Analysen und retrospektive Single-Center-Berichte vor[69-72]. In der Pilotstudie von Ortner et al. führte die PDT zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und verlängerte das Überleben von 3,3 Monate auf 16,4 Monate bei 20 Patienten verglichen mit 19 Patienten der Kontrollgruppe die einzig mittels Stent behandelt wurden[70]. Diese Daten wurde in einer Anschlussstudie an 32 Patienten bestätigt [71]. In einer Meta-Analyse, die insgesamt 170 Patienten zusammenfasste, konnte die PDT ein statistisch signifikant verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Stentimplantation zeigen[73]. Die meisten Studien geben an, dass es nur eine geringe Anzahl an Nebenwirkungen durch die PDT gibt. Hierbei ist die Phototoxizität der Haut als häufigste Nebenwirkung genannt. In einzelnen Berichten wird jedoch von infektiösen Komplikationen in bis zu 50% der Fälle berichtet, ausgelöst durch Stenting-Komplikationen oder als Resultat von Nekrosen durch die PDT [74]. Diese mögen zwar keine unmittelbaren Auswirkungen auf das Überleben der Patienten haben, können jedoch die essentielle Gabe einer Chemotherapie erheblich verzögern. Solche systemischen Nebenwirkungen konnten wir bei der CT-HDRBT nicht beobachten, zudem sahen wir keine Abszesse oder ähnliches als Folge der CT-HDRBT die weitere mögliche Therapien verzögert oder verhindert hätten. Das beobachtete Überleben der photodynamischen Therapie liegt zwar im Bereich unserer Daten der CT-HDRBT, ein direkter Vergleich ist aber aufgrund verschiedener Selektionsparameter nicht statthaft.

In den kürzlich publizierten Guidelines zur Behandlung des CC durch die britische Gesellschaft für Gastroenterologie wird die PDT nicht für den routinemäßigen Einsatz empfohlen[75].

Radiofrequenz-Ablation

Durch hochfrequenten Wechselstrom wird bei der RFA Gewebe bis zur Koagulationsnekrose erhitzt. Dadurch ist die RFA zum einen durch Kühleffekte benachbarter Gefäße, als auch durch die Größe der Tumoren (aufgrund auftretender Karbonisation unmittelbar an der Nadel mit schlechterer Fortleitung in die Peripherie) in Ihrem Ergebnis beeinflussbar.

Bei einer Studie von Kim et al. an 13 Patienten mit 17 CC konnte eine lokale Tumorkontrolle in 88% der Fälle erzielt werden[33]. Auch hier zeigte sich, dass eine lokale Kontrolle nicht bei Tumoren die größer als 5 cm waren erreicht werden konnte. In einer Arbeit von Chiou et al.

an 10 Patienten wurde bei Tumoren größer als 3 cm bereits in einem Drittel der Fälle eine inkomplette Ablation und bei Tumoren größer 5cm sogar in 50% der Fälle erzielt [45].

Diesem Größenaspekt begegnet die CT-HDRBT wie wir anhand von Originalarbeit 1 und 2 zeigen konnten. Der mediane Tumordurchmesser der Patienten mit primär nicht reseziertem ICC betrug sogar 5,25 cm, wie es typisch für diese Tumorentität ist. Ein lokaler Progress stellte sich nur in 13,3% der Fälle im weiteren Follow-Up ein.

Weitere Verfahren sind die Mikrowellenablation (MWA)[76, 77], bei der Xu et al. bei Tumoren kleiner 5 cm zur RFA vergleichbare Ergebnisse erzielen konnten und bei größeren Tumoren keine ausreichende Ablation erzielte. Eine weitere neue Methode ist die irreversible Elektroporation (IRE) [78]. Die IRE unterliegt keinen Kühleffekten, Daten zum CC liegen hier bislang nicht vor. Melenhorst et al. haben lediglich einen Fallbericht einer einzelnen Patientin mit Klatskin-Tumor veröffentlicht[79].

Hepatische intrarterielle Infusionschemotherapie (HAI)

Bei der HAI wird das Chemotherapeutikum durch ein Portsystem mit Katheterspitze in der Leberarterie appliziert. Diese Methode reduziert Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und erhöht den chemotoxischen Effekt auf das hepatische Malignom [80].

Die größte hierzu publizierte Studie von [81] Melichar et al. an 32 Patienten mit einer Kombination aus 5-Fluoruracil, Cisplatin und Folinsäure zeigte ein Überleben von 22 vs. 17 Monaten im Vergleich zu Best Supportive Care. Diese Therapieform stellt aufgrund Ihrer Wirkung auf die ganze Leber einen anderen Therapieansatz als die Brachytherapie dar, kann potentiell auch visuell nicht erfassbare Tumoren erreichen und wurde in unserem Kollektiv im Falle nicht mehr lokal behandelbarer Tumore angewendet. Eine Studie, die Überlebensdaten der HAI im Vergleich zur Brachytherapie vergleicht wäre daher eine interessante Option.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE werden zwei therapeutische Effekte miteinander kombiniert: Die intraarterielle, lokale Applikation der therapeutischen Substanz und die Embolisation der versorgenden Arterie. Schwere systemische Nebenwirkungen sind dabei eingeschränkt, da nur 15 Prozent der wirksamen Substanz die Peripherie erreichen[66].

Bei einer kleinen Studie an 15 Patienten mit nicht resektablem CC wurde mit einer Kombination aus Lipiodol und Mitomycin C ein medianes Überleben von 16,3 Monaten berichtet [82]. Vogl et al. behandelten insgesamt 115 Patienten mit insgesamt 819 TACE und verschiedenen Medikamentenkombinationen (Mitomycin C, Gemcitabin, Gemcitabin und Mitomycin C, oder eine Kombination aus Mitomycin und Cisplatin) wodurch ein Überleben von 13 Monaten erreicht werden konnte [83]. Eine Weiterentwicklung der TACE stellt die Embolisation mit medikamenten-beladenen Partikeln (Drug-Eluting Bead TACE [DEB-TACE]) dar.

Bei einer Studie von Kuhlmann et al. wurden 26 Patienten mit Irinotecan-beladenen Beads behandelt. Diese Daten wurden retrospektiv verglichen mit Daten von Patienten die eine konventionelle TACE oder eine systemische Chemotherapie mit Oxaliplatin und Gemcitabin erhielten [84]. Bei der Gruppe der DEB-TACE wurde dabei ein Überleben von 11,7 Monaten beobachtet, bei der konventionellen TACE von 5,7 Monaten und bei systemischer Therapie von 11 Monaten. Die Autoren schlussfolgerten das die DEB-TACE sicher in der Durchführung ist und das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben verbessern kann, vergleichbar zur systemischen Therapie bei geringeren Nebenwirkungen.

In unserem Zentrum liegen keine Erfahrungen zur TACE beim cholangiozellulären Karzinom vor, da bedingt durch klinische Praxis die CT-HDRBT einen höheren Stellenwert einnimmt.

Yttrium-90-Radioembolisation (RE)

Bei der Radioembolisation werden Glas- oder Resinmikrosphären die mit radioaktivem Yttrium 90 beladen sind mittels Mikrokatheter in die Leberarterie appliziert und erreichen durch den Blutstrom das Kapillarbett der Tumoren. Hohe Bestrahlungsdosen der Tumoren können durch die bevorzugte Anreicherung in Tumorgewebe gegenüber gesundem Gewebe erzielt werden. Während das gesunde Lebergewebe den Großteil seiner Blutversorgung über die Lebervene erhält, erhalten Malignome Ihre Blutzufuhr hauptsächlich über die Leberarterie. So können die emittierten β -Elektronen unmittelbar im Tumor wirksam werden und Bestrahlungsdosen von bis zu 150 Gy sicher appliziert werden [85]. Zwei Vorstudien mit 24 und 25 Patienten zeigten ein Gesamtüberleben von 9,3 und 14,3 Monaten [86, 87]. Hoffmann et al. untersuchten 33 Patienten mit nicht resektablem ICC, die meisten dieser Patienten hatten bereits multiple Vortherapien erhalten [88]. Das mittlere Überleben dieser Patienten betrug 22 Monate. Nach 3 Monaten zeigten in dieser Studie 12 Patienten ein

partiell ansprechen, 17 eine stabile Erkrankungssituation und 5 eine progrediente Erkrankung. Die RE ist in Ihrer Durchführung deutlich aufwändiger und an unserem Zentrum vornehmlich Patienten mit multifokalen Tumoren vorbehalten, die dennoch eine leberzentrierte Therapie erhalten sollen. Daher betrachten wir diese Therapie als radiologische Ergänzung zur Brachytherapie, aber nicht als direkten Ersatz.

Schlussfolgernd kann in Bezug auf das insgesamt seltene CC gesagt werden, dass die systemische Chemotherapie Lebensqualität und Überleben der Patienten verbessert und aufgrund der höchsten Evidenzlage den Therapiestandard darstellt. Die lokalen Therapien zeigten eine gute Toleranz und Effektivität in der Behandlung des CC, dennoch muss Ihre genaue Rolle noch durch Phase III Studien ermittelt werden. Die Brachytherapie reiht sich letztlich in diese große Gruppe der lokalen Therapien ein mit dem großen Vorteil, durch einmalige Behandlung mit sehr geringen Nebenwirkungen eine längerfristige Tumorkontrolle bei etwa der Hälfte der Patienten mit primär nicht resektablem ICC erzielen zu können. Die Rezidivsituation nach primärer Resektion wie sie in Originalarbeit 2 beobachtet wurde ist aufgrund der geringen Anzahl an Therapieoptionen als schwierig zu betrachten. Aber auch hier kann die CT-HDRBT als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes einen wichtigen Baustein darstellen. So konnten wir im Kollektiv der Rezidivpatienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78,7% beobachten.

Lokale Therapie HCC

Lokale Therapien spielen eine Schlüsselrolle in der Behandlung des HCC. Denn obwohl Früherkennungsuntersuchungen für Risikopopulationen weit verbreitet sind, wird die Diagnose HCC häufig erst gestellt wenn kurative Ansätze bereits ausscheiden [89]. So empfehlen die BCLC Leitlinien in unterschiedlichen Tumorstadien bildgesteuerte Interventionen, zum einen bei kleineren Tumoren unter 3 cm die lokale Ablation und bei größeren Tumoren, die keine größere Pfortaderthrombose aufweisen, die transarterielle Chemoembolisation [22, 23]. In einzelnen Fällen von sehr kleinen Tumoren kann lokale Ablation die chirurgische Resektion sogar ersetzen [90].

In den hier vorgestellten Arbeiten sind wir vom BCLC Schema abgewichen, in dem auch größere Tumoren als solche mit 3 cm Durchmesser mittels CT-HDRBT statt TACE behandelt

wurden. Wie die Originalarbeiten 3, 4 und 5 aufzeigen, konnten dadurch vielversprechende lokale Kontrollraten, Überlebensdaten und Nekroseraten erzielt werden.

Dieser vom internationalen Standard abweichende Standard soll im Folgenden im Vergleich zu etablierteren Techniken diskutiert werden.

Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation ist die in der westlichen Welt verbreitetste, und am besten erforschte Methode zur Lokalablation von HCC. Es hat sich gezeigt, dass ideale Tumorkläsionen zur Behandlung mittels RFA solche sind, die kleiner als 2 cm im Durchmesser, nicht subkapsulär und nicht perivaskulär gelegen sind[90].

Die Sondenplatzierung erfolgt in der Regel unter Ultraschallkontrolle oder CT-Fluoroskopie. Bei solchen für die RFA idealen Kandidaten werden vollständige Ablationen (complete response) in bis zu 97% der Fälle und 5-Jahres-Überlebensraten von 68% berichtet [56]. Von diesen Größen- und Lagelimitationen sind wir in den von uns betrachteten Kollektiven deutlich abgewichen, insbesondere in Bezug auf die Größe der Tumoren, und konnten ähnliche hohe lokale Kontrollraten (95,7% bei den Rezidivtumoren [Originalarbeit 4] und 92,3% bei den sehr großen HCC [Originalarbeit 5] erreichen.

Durch die hohe Verbreitung der RFA liegen fünf randomisierte Studien vor, die RFA und die vor allem noch in Entwicklungsländern verbreitete perkutane Ethanol-Injektion vergleichen. Allesamt zeigen, dass die RFA zu einer besseren lokalen Kontrolle als die PEI führt [28, 63, 90]. Solche randomisierten Daten liegen für die CT-HDRBT noch nicht vor.

Problematisch zur Behandlung mittels RFA sind Tumoren in subkapsulärer Lage (durch die Schmerzhaftigkeit der Hitzeeinwirkung auf die Leber), in der Nähe der Gallenblase und insbesondere mit Kontakt zu großen Gefäßen wie der Pfortader oder der Hohlvene. In diesen Fällen besteht ein hohes Risiko für inkomplette Ablationen oder schwerwiegende Komplikationen [62, 89]. Diese Schwierigkeiten konnten wir bei der CT-HDRBT nicht beobachten.

In Originalarbeit 6 konnte ein erheblicher Kostenvorteil der CT-HDRBT gegenüber der CT-RFA zur Behandlung von HCC gezeigt werden: Da lediglich sehr preisgünstige Einwegmaterialien als Verbrauchsmaterial verwendet werden und für die CT-RFA eine sehr kostenintensive Einwegsonde benötigt wird, kann die CT-HDRBT trotz höheren Personalaufwandes und

höherer Fixkosten pro Jahr bereits ab einer Patientenanzahl von 55 Patienten jährlich die CT-HDRBT kostengünstiger betrieben werden.

Da die Iridiumquelle der Brachytherapie für eine Vielzahl von Tumorentitäten wiederverwendet werden kann ist diese Anzahl leicht zu erreichen, an der Charité beispielsweise werden jährlich 480 Patienten behandelt. Dieser Aspekt ist insbesondere vor dem Hintergrund nur begrenzt zur Verfügung stehender Ressourcen von besonderer Bedeutung.

Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Die perkutane Ethanolinjektion ist ein kostengünstiges und daher vor allem in Entwicklungsländern noch häufig verwandtes Verfahren zur Lokalablation von HCC. In den oben erwähnten randomisierten Studien erzielten sie vollständige Ablationen in 66-100% und die 3-Jahres-Überlebensraten blieben mit 50-73% gegenüber der RFA mit 59-81% zurück[90]. Daher wird dieses Verfahren in westlichen Ländern gegenüber den übrigen Methoden in den Hintergrund gerückt und an unserem Zentrum liegen keine aktuellen Erfahrungen vor.

Weitere Techniken die zum Einsatz kommen sind Mikrowellenablation (MWA)

[91] und die Laserablation (LITT, Laser-induzierte Thermo-Therapie)[92], die MWA stellt an unserem Zentrum nur eine Nischenanwendung dar und die LITT wurde zugunsten der CT-HDRBT verlassen.

Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation wird vor allem bei Patienten mit relativ gut erhaltener Leberfunktion, karzinom-assoziierten Symptomen und ohne Anhalt für eine Gefäßinfiltration oder extrahepatische Ausbreitung (BCLC Stadium B) empfohlen [7].

Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse von 7 randomisierten Studien die TACE mit best supportive care verglichen und einen Überlebensvorteil in der TACE Gruppe herausstellten [93].

Die TACE erfordert eine wiederholte Durchführung durch Neovaskularisation zuvor embolisierter Tumore in der Regel in einem Abstand von 6-8 Wochen. Zudem konnten Golfieri et al. Zeigen, dass auch bei der TACE die Tumorgöße eine erhebliche Rolle für den Behandlungserfolg spielt: So wurde eine lokale Progressionsrate von 67% bzw. eine

anhaltende komplette Remission der Tumoren nur von 25% in Tumoren größer als 5 cm beobachtet [94]. Die Ergebnisse unseres Kollektivs sind diesen Daten deutlich überlegen, wobei auf den methodischen Unterschied hinzuweisen ist, dass Patienten mit Aszites nur eingeschränkt mittels CT-HDRBT durch das erhebliche Blutungsrisiko nach Entfernung der Brachytherapiekatheter zu behandeln sind. Transarteriell ist die Behandlung dieser Tumoren problemlos möglich.

Auch in Originalarbeit 3, die anhand einer histopathologischen Aufarbeitung explantierter Lebern CT-HDRBT und TACE verglich konnte eine Überlegenheit der CT-HDRBT in Bezug auf Tumornekroseraten und (aufgrund einer zu geringen Fallanzahl statistisch nicht signifikanter) HCC Rezidive in den Transplantatlebern gezeigt werden. Dieser Aspekt ist von sehr großer klinischer Bedeutung da so das Potential besteht noch bessere Ergebnisse im einzig kurativen Ansatz des HCC zu erzielen. Eine vergleichbare Arbeit von Golfieri et al. untersuchte ebenfalls die erzielten Nekroseraten nach TACE, bei 67 Patienten konnten vollständige Nekrosen der Tumoren in 42,6% der Fälle erzielt werden und die mittlere Nekroserate wurde mit 64,7% angegeben [95]. In Originalarbeit 3 wurde die Nekroserate der CT-HDRBT mit $63\pm 10\%$ angegeben, der TACE allerdings nur mit $22\pm 7\%$. Golfieri et al. verwendeten zur TACE Epirubicin in Mischung mit Lipiodol, gefolgt von resorbierbaren Partikeln wohingegen an der Charité eine Mischung aus Doxorubicin und Cisplatin verwandt wurde. Ob sich diese erheblichen Differenzen in den Nekroseraten durch diese technisch/medikamentösen Aspekte erklären lassen oder in unterschiedlichen histopathologischen Methoden begründet lag ließ sich nicht abschließend klären. Diese Vielzahl an weltweit unterschiedlich verwandten TACE Protokollen, unter Verwendung von Lipiodol, Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Epirubicin etc. bleibt weiterhin ein Nachteil der TACE, so dass eine Standardisierung weiterhin wünschenswert bleibt [90].

Ein Ansatz zur Standardisierung der TACE liegt in der Verwendung von Medikamenten beladenen Partikeln, den Drug-Eluting-Beads (DEB). Die Precision V Studie zeigte bei Verwendung von DEB im Vergleich mit der Lipiodol-TACE eine Reduktion schwerer Lebertoxizität ($P < 0.001$), Doxorubicin-assoziiierter Nebenwirkungen ($P = 0.0001$) und eine verbesserte Ansprechrate ($P = 0.038$) [96]. Allerdings deuten jüngste Publikationen darauf hin, dass DEB-TACE und konventionelle TACE vergleichbar effektiv und sicher sind. Mit dem Unterschied von geringeren post-interventionellen Schmerzen im DEB-TACE Arm [97], was

angesichts der höheren Kosten der DEB-TACE zur einer Renaissance der konventionellen Lipiodol-TACE geführt hat.

Y90-Radioembolisation

Auch beim HCC wird die RE zur palliativen Therapie eingesetzt. In der bislang größten publizierten Studie von Salem et al. wurden die Langzeit-Daten von 291 Patient in Stadium BCLC B und C berichtet [98].

Die Ansprechrate betrug 42% nach Weltgesundheitsorganisations-Kriterien (WHO) und 57% nach den Kriterien der European Association for the Study of the liver (EASL). Die mediane Zeit bis zum Progress (TTP) betrug 7,9 Monate. Patienten in Stadium Child A profitierten mit einem medianen Überleben von 17,2 Monaten deutlich mehr von der Behandlung als Child B Patienten mit einem Überleben von 5,6 Monaten ($P= 0,002$). Diese Daten wurden von Hilgard et al. in einem europäischen Kollektiv mit einer Analyse von 108 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bestätigt [99]. Hilgard et al berichteten eine TTP von 10,0 Monaten und ein medianes Überleben von 16,4 Monaten [85].

In der klinischen Routine wird die RE aktuell bei Patienten in BCLC-Stadium B oder C angewendet, diesen Ansatz untersucht auch die multizentrische Soramic-Studie bei der die RE zusätzlich zur Sorafenib-Gabe angewendet wird. Die Daten dieser Studie liegen bislang noch nicht vor.

Hauptkritikpunkt an der Radioembolisation sind die erheblichen Kosten von etwa 20000 Euro je Therapie, die einer Verbreitung insbesondere in Entwicklungsländern mit endemischer Hepatitis-B-Infektion im Wege steht. Da die RE somit eher eine Therapie für Patienten in fortgeschrittenem HCC Stadium ist, stellt Sie aus unserer Sicht keine direkte Alternative zur CT-HDRBT dar, sondern ist vielmehr eine weitere Ergänzung des Portfolios an möglichen Therapieoptionen bei Patienten mit HCC.

Ausblick:

Gegenstand aktuell an unserem Zentrum laufender Studien ist die Frage ob durch eine Kombination der CT-HDRBT mit vorheriger transarterieller Embolisation radiosensibilisierenden Substanzen wie Cisplatin und Mitomycin die Rate an vollständigen Ablationen weiter erhöht werden kann[100]. Zudem werden auch Patienten mit Tumoreinbrüchen in die Vena cava inferior und den rechten Vorhof durch eine transvenöse

Sondenplatzierung behandelt, mit z.T. vielversprechenden Resultaten, die eine prospektive Untersuchung dieses Kollektivs mit geringen Therapieoptionen und begrenzter Lebenserwartung vielversprechend erscheint.

Limitationen:

Hauptlimitation der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten ist das retrospektive, überwiegend einarmige Studiendesign der Arbeiten, da lediglich eine prospektive Datenerfassung in der klinischen Routine mit retrospektiver Auswertung möglich war.

4. Zusammenfassung

Hauptziel lokaler Tumorthherapie ist eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen um damit eine weitere Ausbreitung des Krankheitsgeschehens zu verhindern. Die CT-gesteuerte Brachytherapie konnte hierbei herausragende Ergebnisse bei der Behandlung von primären hepatischen Malignomen erzielen. Bedeutsam hierbei ist, dass vor allem Patienten behandelt wurden die aufgrund Ihrer TumorgroÙe, meist über 5cm Durchmesser, kaum erfolgsversprechende thermische Therapieoptionen durch das stark gesteigerte Risiko einer inkompletten Ablation bzw. Nekrose haben.

In einer ersten Arbeit wurden 15 konsekutive Patienten mit primär nicht resektablem, intrahepatischem cholangiozellulären Karzinom deren medianer Tumordurchmesser 5,25 cm betrug wurde eine Lokalrezidivrate von 13,3% beobachtet. Dies ist bedeutend besser als publizierte Ergebnisse zur RFA, bei der bei Tumoren >5cm regelhaft eine lokale Progressionsrate von 50% berichtet wird. Das beobachtete mediane Überleben nach Ablation betrug 14 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 10 Monate. 26 % der Patienten entwickelten multiple neue Tumoren in den ersten Monaten nach der Therapie und verstarben rasch. Ebenso waren 26% der Patienten am Ende des Follow-Ups immer noch tumorfrei. Die übrigen Patienten entwickelten neue Tumoren, die mit lokaler Behandlung kontrolliert werden konnten und so lebten noch 6 der 15 Patienten am Ende des Follow-Ups.

Diese Daten sind für die wenig belastende Therapieoption CT-HDRBT sehr vielversprechend, da die Literatur eine mediane Lebenserwartung von 6-10 Monaten bei nicht resektablem ICC und begrenzten weiteren Therapieoptionen beschreibt.

Die einzig kurative Therapieoption beim CC stellt die Resektion dar. Dennoch erleidet die Mehrheit der Patienten ein hepatisches Rezidiv der Erkrankung und es werden 5-Jahres-Überlebensraten von 40-50% ab Tumordiagnose angegeben. Bei intrahepatischen Rezidiven ist keine Standardmethode etabliert und so haben wir in Originalarbeit 2 die Ergebnisse der CT-HDRBT bei nicht resektablem Rezidiv zusammengefasst.

Bei 10 Patienten wurde ein medianes Überleben von 85 Monaten nach Resektion, gleichbedeutend mit 5-Jahres-Überleben von 78% erzielt. Vom Zeitpunkt des Rezidivs aus betrachtet ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51.4%.

Weit häufiger als CC ist das primäre hepatozelluläre Karzinom (HCC). Dieses lässt sich kurativ mittels Lebertransplantation (LTx) behandeln. Allerdings ist aufgrund von Organknappheit und um einen Progress vor einer möglichen Transplantation zu verhindern eine Überbrückungstherapie erforderlich. Im Vergleich zur konventionellen transarteriellen Chemotherapie (TACE) als Überbrückungstherapie vor LTx erzielte die CT-HDRBT histologisch bessere Nekroseraten ($p=0.018$) und eine stabilere Tumorkontrolle als die TACE wie Originalarbeit 3 zeigt. Die 1- und 3-Jahres-Rezidivraten eines HCC nach erfolgter Transplantation betrug bei den mittels CT-HDRBT vorbehandelten Patienten 10% und 10%, in der TACE Gruppe 14 und 30%, wobei ein Signifikanzniveau ($p=0.292$) aufgrund der geringen Fallzahl ($n= 1$ vs 3) nicht erzielt werden konnte.

Aufgrund der zugrundeliegenden Leberzirrhose haben Patienten nach HCC-Resektion ein hohes Risiko ein erneutes HCC zu entwickeln. Originalarbeit 4 untersucht den Einsatz der CT-HDRBT bei dieser Gruppe von Patienten. Bei 19 konsekutiven Patienten wurde mittels CT-HDRBT im Median 19.5 Monate nach primärer Resektion ein nicht erneut resektables Rezidiv behandelt. Hierdurch konnte eine mediane lokale Tumorkontrolle von 32.1 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 20 Monaten erzielt werden. Die lokale Progressionsrate betrug lediglich 4,4%. Das so erzielte mediane Gesamtüberleben ab Ablation betrug 50 Monate, gerechnet vom Zeitpunkt der primären Resektion 87 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate ab Ablation war 40%.

Originalarbeit 5 untersuchte die CT-HDRBT zur Behandlung großer HCC über 5 cm Durchmesser. Standardtherapie nach den Leitlinien in dieser Patientengruppe ist die Chemoembolisation, da bei dieser Tumorgröße andere lokalablativ Verfahren ein sehr hohes Risiko haben nur zu einer unvollständigen Ablation zu kommen. Aber auch die Chemoembolisation erzielt nur selten vollständige Nekrosen und in die Tumoren sind in der Mehrheit der Fälle nicht lokal zu kontrollieren. Dem gegenüber gestellt erzielte die CT-

HDRBT lokale Kontrollraten von 94% bzw. lediglich 5,7% der Tumoren entwickelten ein lokales Rezidiv (maximale behandelte Tumorgroße 12 cm).

Da jedes Gesundheitswesen nur über begrenzte Ressourcen verfügt ist auch eine Kostenbetrachtung innovativer Behandlungsmethoden von großer gesellschaftlicher Relevanz. Daher wurde in Originalarbeit 6 eine vergleichende Kostenanalyse zwischen CT-HDRBT und CT-gesteuerter RFA durchgeführt. Hierfür wurde ein Prozessmodell entwickelt um die einzelnen Arbeitsschritte, das hierfür erforderliche Personal und Material sowie den Zeiteinsatz der Personen und Großgeräte zu erfassen. Es ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Kostenstruktur beider Verfahren. So waren aufgrund hoher Kosten für die nur einmal zu verwendende RFA-Sonde die Kosten der CT-RFA relativ unabhängig von der Anzahl der behandelten Patienten im Jahr und diese rechnete sich im Vergleich zur CT-HDRBT bis zu einer jährlich zu behandelnden Anzahl von 54 Patienten im Jahr. Bei der CT-HDRBT entstanden zwar durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit aus Strahlentherapie und interventioneller Radiologie höhere Personalkosten und es entstehen auch höhere Fixkosten durch das notwendige Vorhalten der Iridiumquelle und des Brachytherapieraumes. Diese Kosten konnten jedoch bereits ab einer Patientenanzahl von 55 im Jahr durch die deutlich geringen Kosten für Einwegmaterialien bei der CT-HDRBT aufgewogen werden. Da an einem Zentrum wie der Charité etwa 200 Patienten jährlich mittels CT-HDRBT und weitere 280 Patienten mit anderen Formen der Bestrahlungen in Afterloading-Technik behandelt werden stellen sich Kostenvorteile sehr leicht ein.

Die vorgelegten Arbeiten zeigen, dass die CT-HDRBT eine sichere, vielseitig einsetzbare und effektive Methode ist, um maligne und sekundäre Lebertumore mit einer hohen lokalen Kontrollrate zu behandeln. Dies gilt für alle untersuchten Erkrankungsstadien des Karzinoms. Bei einem Volumen von > 70 CT-HDRBT pro Jahr ist die CT-HDRBT gleichzeitig sehr kosteneffizient. Diese retrospektiven Ergebnisse sind sehr vielversprechend und sollten in prospektiv-randomisierten Studien validiert werden, da diese an einer Universitätsklinik unabhängig von der Industrie entwickelte Technik aus unserer Sicht großes Potential besitzt Patienten mit Lebermalignomen zu helfen.

5. Literaturverzeichnis

1. Charbel, H. and F. Al-Kawas, *Cholangiocarcinoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, and Diagnosis*. Current Gastroenterology Reports, 2011. **13**(2): p. 182-187.
2. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma: A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors*. 1996. p. 463-475.
3. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Vol. 9. Ausgabe. 2013, Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. .
4. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
5. Strom, B.L., et al., *International variations in epidemiology of cancers of the extrahepatic biliary tract*. Cancer Res, 1985. **45**(10): p. 5165-8.
6. Sherman, M., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 3-16.
7. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
8. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1118-27.
9. Vogel, A., et al., *The Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma*. Deutsches Ärzteblatt International, 2014. **111**(44): p. 748-754.
10. Park, H.S., et al., *Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(2): p. 396-405.
11. Ruys, A.T., et al., *Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Br J Radiol, 2012. **85**(1017): p. 1255-62.
12. Zaydfudim, V.M., et al., *Correlation of staging systems to survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma*. Am J Surg, 2013. **206**(2): p. 159-65.
13. Deoliveira, M.L., et al., *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **53**(4): p. 1363-71.
14. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
15. BIRTH, M., T.H. IITTEL, and P.L. PEREIRA, *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010: Springer Berlin Heidelberg New York.
16. Weber, S.M., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes*. J Am Coll Surg, 2001. **193**(4): p. 384-91.
17. Ramacciato, G., et al., *Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma*. Am Surg, 2010. **76**(11): p. 1260-8.
18. Nuzzo, G., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection*. Updates Surg, 2010. **62**(1): p. 11-9.
19. Darwish Murad, S., et al., *Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation, Followed by Liver Transplantation, for Perihilar Cholangiocarcinoma at 12 US Centers*. Gastroenterology, 2012. **143**(1): p. 88-98.e3.
20. Valle, J., et al., *Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer*. 2010. p. 1273-1281.

21. Yau, T., et al., *Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(7): p. 1691-700 e3.
22. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
23. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: An update*. *Hepatology*, 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
24. Sangro, B., et al., *Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation*. *Hepatology*, 2011. **54**(3): p. 868-878.
25. Mazzaferro, V., et al., *Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis*. 1996. p. 693-700.
26. Bruix, J., et al., *Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution*. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1578-1583.
27. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
28. Lencioni, R.A., et al., *Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection*. *Radiology*, 2003. **228**(1): p. 235-240.
29. van Duijnhoven, F., et al., *Factors Influencing the Local Failure Rate of Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases*. *Annals of Surgical Oncology*, 2006. **13**(5): p. 651-658.
30. Ayav, A., et al., *Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence*. *The American Journal of Surgery*, 2010. **200**(4): p. 435-439.
31. Goldberg, S.N., et al., *Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Does Perfusion-mediated Tissue Cooling Limit Coagulation Necrosis?* *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 1998. **9**(1): p. 101-111.
32. Curley, S.A., et al., *Early and Late Complications After Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors in 608 Patients*. *Annals of Surgery*, 2004. **239**(4): p. 450-458.
33. Kim, J.H., et al., *Radiofrequency Ablation for the Treatment of Primary Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. *American Journal of Roentgenology*, 2011. **196**(2): p. W205-W209.
34. Tiong, L. and G.J. Maddern, *Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma*. *British Journal of Surgery*, 2011. **98**(9): p. 1210-1224.
35. Ricke, J., et al., *Liver Malignancies: CT-Guided Interstitial Brachytherapy in Patients with Unfavorable Lesions for Thermal Ablation*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2004. **15**(11): p. 1279-1286.
36. Colletini, F., et al., *Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours*. *European Radiology*, 2012. **22**(5): p. 1101-1109.
37. Goldberg, S.N., et al., *Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria*. *Radiology*, 2005. **235**(3): p. 728-39.
38. Gervais, D.A., et al., *Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors*. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. **20**(7 Suppl): p. S342-7.

39. Maurer, M.H., et al., *Cost comparison of nerve root infiltration of the lumbar spine under MRI and CT guidance*. Eur Radiol, 2013. **23**(6): p. 1487-94.
40. Ricke, J., et al., *CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(5): p. 1496-505.
41. Collettini, F., et al., *Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum*. 2013, Elsevier. p. e509-e514.
42. Lesurtel, M., et al., *Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis*. 2006, Wiley Online Library. p. 2644-2650.
43. Jarnagin, W.R. and M. Shoup, *Surgical management of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 189-99.
44. Rhim, H., H.K. Lim, and D. Choi, *Current status of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma*. World Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. **2**(4): p. 128-136.
45. Chiou, Y.-Y., et al., *Percutaneous Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2005. **21**(7): p. 304-309.
46. Cantore, M., et al., *Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors*. Cancer, 2005. **103**(7): p. 1402-7.
47. Hong, K. and J.-F.H. Geschwind, *Locoregional Intra-arterial Therapies for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. Seminars in Oncology, 2010. **37**(2): p. 110-117.
48. Konstadoulakis, M.M., et al., *Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: Operative results and long-term outcome*. Surgery, 2008. **143**(3): p. 366-374.
49. Neuhaus, P., et al., *Extended Resections for Hilar Cholangiocarcinoma*. Annals of Surgery, 1999. **230**(6): p. 808-808.
50. Murakami, Y., et al., *Pancreatoduodenectomy for Distal Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact of Lymph Node Metastasis*. World Journal of Surgery, 2007. **31**(2): p. 337-342.
51. Weber, S.M., et al., *Intrahepatic Cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes*. Journal of the American College of Surgeons, 2001. **193**(4): p. 384-391.
52. Shimada, K., et al., *Surgical Outcomes of the Mass-Forming plus Periductal Infiltrating Types of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Comparative Study with the Typical Mass-Forming Type of Intrahepatic Cholangiocarcinoma*. World Journal of Surgery, 2007. **31**(10): p. 2016-2022.
53. Kamphues, C., et al., *Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: single-center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2010. **17**(4): p. 509-515.
54. Mazzaferro, V., et al., *Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(11): p. 693-700.
55. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.

56. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. **47**(1): p. 82-9.
57. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular Carcinoma: Radio-frequency Ablation of Medium and Large Lesions*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 761-768.
58. Chan, A.C., et al., *Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation?* Liver Transpl, 2013. **19**(4): p. 411-9.
59. Eisele, R.M., et al., *Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma confined to the liver with repeated resection and radiofrequency ablation: a single center experience*. Technol Health Care, 2013. **21**(1): p. 9-18.
60. Mohnike, K., et al., *Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **78**(1): p. 172-9.
61. Lencioni, R., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation*. Radiology, 2005. **234**(3): p. 961-7.
62. Komorizono, Y., et al., *Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation*. Cancer, 2003. **97**(5): p. 1253-1262.
63. Lin, S.M., et al., *Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1714-23.
64. Yin, X.Y., et al., *Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1914-23.
65. Horgan, A.M., et al., *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1934-40.
66. Vogel, A. and O. Dudeck, *Is There Any Evidence for a Role of Local Treatment in Cholangiocarcinoma?* Viszeralmedizin, 2014. **30**(4): p. 254-60.
67. Marelli, L., et al., *Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies*. CardioVascular and Interventional Radiology, 2006. **30**(1): p. 6-25.
68. Dougherty, T.J., et al., *Photodynamic Therapy*. Journal of the National Cancer Institute, 1998. **90**(12): p. 889-905.
69. Valle, J.W., et al., *Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials*. Annals of Oncology, 2014. **25**(2): p. 391-398.
70. Ortner, M.E.J., et al., *Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study*. Gastroenterology, 2003. **125**(5): p. 1355-1363.
71. Zoepf, T., et al., *Palliation of Nonresectable Bile Duct Cancer: Improved Survival After Photodynamic Therapy*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(11): p. 2426-2430.
72. Gao, F., et al., *Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2010. **17**(2): p. 125-131.
73. Leggett, C.L., et al., *Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A comparative effectiveness systematic review and meta-analyses*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. **9**(3): p. 189-195.

74. Witzigmann, H., et al., *Surgical and Palliative Management and Outcome in 184 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma: Palliative Photodynamic Therapy Plus Stenting Is Comparable to R1/R2 Resection*. *Annals of Surgery*, 2006. **244**(2): p. 230-239.
75. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update*. *Gut*, 2012. **61**(12): p. 1657-1669.
76. Xu, H.-X., et al., *Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma*. *The British Journal of Radiology*, 2012. **85**(1016): p. 1078-1084.
77. Martin, R.C.G., C.R. Scoggins, and K.M. McMasters, *Safety and Efficacy of Microwave Ablation of Hepatic Tumors: A Prospective Review of a 5-Year Experience*. *Annals of Surgical Oncology*, 2009. **17**(1): p. 171-178.
78. Kingham, T.P., et al., *Ablation of Perivascular Hepatic Malignant Tumors with Irreversible Electroporation*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2012. **215**(3): p. 379-387.
79. Melenhorst, M.C.A.M., et al., *Percutaneous Irreversible Electroporation of Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor): A Case Report*. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 2015. **39**(1): p. 117-121.
80. Cantore, M., et al., *Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors*. *Cancer*, 2005. **103**(7): p. 1402-1407.
81. Melichar, B., et al., *Regional chemotherapy in biliary tract cancers--a single institution experience*. *Hepatogastroenterology*, 2002. **49**(46): p. 900-6.
82. Herber, S., et al., *Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007. **30**(6): p. 1156-65.
83. Vogl, T.J., et al., *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.
84. Kuhlmann, J.B., et al., *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.
85. Hickey, R.M., R.J. Lewandowski, and R. Salem, *Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma*. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2016. **46**(2): p. 105-108.
86. Ibrahim, S.M., et al., *Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study*. *Cancer*, 2008. **113**(8): p. 2119-28.
87. Saxena, A., et al., *Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(2): p. 484-91.
88. Hoffmann, R.T., et al., *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.
89. Kim, W.R., et al., *Mortality and Hospital Utilization for Hepatocellular Carcinoma in the United States*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 486-493.
90. Lencioni, R. and L. Crocetti, *Local-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma*. *Radiology*, 2012. **262**(1): p. 43-58.
91. Simon, C.J., D.E. Dupuy, and W.W. Mayo-Smith, *Microwave Ablation: Principles and Applications*. *RadioGraphics*, 2005. **25**(suppl_1): p. S69-S83.

92. Vogl, T.J., et al., *Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging–guided Laser-induced Thermoablation: Experience with Complications in 899 Patients (2,520 lesions)*. *Radiology*, 2002. **225**(2): p. 367-377.
93. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. *Hepatology*, 2003. **37**(2): p. 429-42.
94. Golfieri, R., et al., *Hepatocellular Carcinoma Responding to Superselective Transarterial Chemoembolization: An Issue of Nodule Dimension?* *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. **24**(4): p. 509-517.
95. Golfieri, R., et al., *Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas*. *Hepatology*, 2011. **53**(5): p. 1580-1589.
96. Lammer, J., et al., *Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010. **33**(1): p. 41-52.
97. Golfieri, R., et al., *Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(2): p. 255-64.
98. Salem, R., et al., *Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(1): p. 52-64.
99. Hilgard, P., et al., *Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival*. *Hepatology*, 2010. **52**(5): p. 1741-1749.
100. Lawrence, T.S., A.W. Blackstock, and C. McGinn, *The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents*. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003. **13**(1): p. 13-21.

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele beigetragen so möchte ich all jenen danken, die mir auf dem Weg bis zu diesem Punkt mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

An erster Stelle möchte ich hierbei Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernd Hamm nennen, der mir durch großzügige Unterstützung und vielseitigen Rat ermöglichte diese Arbeit zu erstellen.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Gebauer möchte ich mich ebenso für den stets zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Rat, seine Eigenschaft als mein Lehrer in der interventionellen Radiologie und für die Behandlung eines erheblichen Teils der in dieser Arbeit untersuchten Patienten bedanken.

In Herrn Dr. med. Federico Colletini hatte ich einen hervorragenden Partner in der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe, der mich mit zahlreichen Ideen und Anregungen bei der wissenschaftlichen Arbeit unterstützte, dafür bin ich ihm sehr dankbar.

Zudem möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Timm Denecke dafür danken, dass er mich dazu gebracht hat mich frühzeitig mit der Brachytherapie des CC zu beschäftigen.

Herrn Prof. Dr. Marc Dewey bin ich bis heute dankbar für das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten und die vielen Grundlagen die er mir in der Arbeitsgruppe für Herzbildgebung beigebracht hat.

Für die gute Zusammenarbeit bei weiteren Projekten und auch viel Unterstützung außerhalb der wissenschaftlichen Arbeit danke ich darüber hinaus Herrn Prof. Dr. Oliver Dudeck, Priv.-Doz. Dr. Martin Maurer, Priv.-Doz. Dr. Alexander Pöllinger, Dr. med. Patrick Freyhardt, Priv.-Doz. Dr. Lars Stelter, Priv.-Doz. Dr. Christian Grieser, Dr. Petr Podrabky und Prof. Dr. Thomas Kröncke.

Ebenso bin ich allen MTRA und Schwestern sowie Anmeldekräften der Klinik für Radiologie sehr dankbar, ohne Euch wäre alles was wir an der Charité tun überhaupt nicht möglich!

Nicht zuletzt danken möchte ich meiner Frau Kerstin sowie unseren Kindern Felix und Clara für die Liebe, das Zuhören und die Geduld, die ebenso unabdingbar notwendig ist für das Entstehen einer solchen Habilitationsschrift.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 07.06.2016