

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

# Kurzfristige Veränderungen der Leberfunktion nach lokaler Strahlentherapie bei der Behandlung intrahepatischer Malignome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Nadine Kalthoff

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

# ZUSAMMENFASSUNG

## **Kurzfristige Veränderungen der Leberfunktion nach lokaler Strahlentherapie bei der Behandlung intrahepatischer Malignome**

**Ziel:** Primäre und sekundäre Lebermalignome zählen weltweit zu den häufigsten Tumorentitäten. Die lokale Strahlentherapie etabliert sich zunehmend in der Therapie inoperabler intrahepatischer Malignome. Ziel dieser Studie war es die kurzfristigen Veränderungen der Leberfunktion nach lokaler Strahlentherapie quantitativ zu erfassen und mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen. **Methodik:** 40 Patienten mit Lebermalignomen wurden mittels CT-gestützter High-dose-rate Brachytherapie (n=31) oder Yttrium-90 Radioembolisation (n=9) behandelt. Die Veränderungen der Leberfunktion wurden mittels Standardlaborparameter, Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR), maximaler Leberfunktionskapazität (LiMAX) und klinischer Nebenwirkungen 1 Tag vor und 1 Tag, sowie 6 Wochen nach der Bestrahlung erfasst. Zusätzlich wurden Einflussfaktoren wie Strahlendosis bzw. mit 7Gy bestrahltes Volumen und die basale Leberfunktion in Bezug auf die Hepatotoxizität untersucht. **Ergebnisse:** Die Laborparameter zeigten postinterventionell keine oder allenfalls leichte Abweichungen. Auch die dynamischen Messmethoden zeigten allenfalls milde Änderungen, die statistisch nicht signifikant waren. Klinische Nebenwirkungen meist in Form von Übelkeit, Erbrechen und Leistungsschwäche waren größtenteils erst- bis zweitgradig und im Verlauf reversibel. Spezifische Nebenwirkungen wie gastrointestinale Ulzerationen, Aszites und Pleuraergüsse traten geringfügig häufiger nach Radioembolisation auf. Der präinterventionelle LiMAX-Wert sowie die Strahlendosis bzw. das mit 7 Gy bestrahlte Volumen scheinen keinen Einfluss auf das Ausmaß der Schädigung zu haben. **Schlussfolgerung:** Die lokale Strahlentherapie ist eine nebenwirkungsarme Therapieoption, die selbst bei präinterventionell eingeschränkter Leberfunktion und fortgeschrittenem Tumorstadium gut anwendbar ist. Lediglich bei sehr stark eingeschränkter Leberfunktion (LiMAX < 100µg/h/kg) ist eine sorgfältige Abwägung des möglichen Benefits erforderlich.

## ABSTRACT

### **Short-term changes of liver function after local radiotherapy in hepatic malignancies**

Primary and secondary liver tumors represent one of the most frequent cancer types worldwide. Local radiotherapy is an established alternative treatment for irresectable lesions. The aim of this study was to explore the impact of local radiotherapy on liver function. **Materials and methods:** 40 patients were treated by high-dose-rate brachytherapy (n=31) or by radioembolization (n=9). Changes of liver function were identified the day before and one day, as well as 6 weeks after the intervention by biochemical parameters, indocyanine green plasma disappearance rate, maximal liver function capacity and adverse events. Furthermore the impact of radiation doses and preinterventional liver function on hepatotoxicity were evaluated. **Results:** Laboratory parameters showed a slight and reversible elevation after radiation. Same was seen in dynamic tests like LiMAx and ICG-PDR. Both showed mild changes shortly after irradiation. However, these changes were not significant. Side effects like nausea, emesis or loss of power were mild and almost reversible. Specific adverse effects like ascites, pleural effusion or gastrointestinal ulcerations were more frequently after radioembolization. Preinterventional LiMAx or doses seems to have no influence to changes of liver function. **Conclusion:** Local radiation represents a safely alternative for patients with irresectable liver cancer. Only patients with very limited liver function (LiMAx < 100 $\mu$ g/h/kg) may have no benefit from radiation.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Lebermalignome.....</b>	<b>7</b>
1.1.1. Primäre Leberneoplasien.....	7
1.1.2. Sekundäre Leberneoplasien.....	12
1.1.3. Einteilung der Tumorprogression.....	14
<b>1.2. Strahlentherapie .....</b>	<b>14</b>
1.2.1. Grundlagen .....	14
1.2.2. Wirkungen .....	18
1.2.3. Nebenwirkungen .....	19
<b>1.3. Methoden zur Untersuchung der Leberfunktion .....</b>	<b>20</b>
1.3.1. Standardlaborparameter.....	21
1.3.2. Dynamische Messmethoden.....	22
<b>2. FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>23</b>
<b>3. METHODEN .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1. Studiendesign .....</b>	<b>24</b>
3.1.1. Ethikkommission.....	24
3.1.2. Studienablauf.....	24
<b>3.2. Patientenkollektiv.....</b>	<b>24</b>
3.2.1. Einschlusskriterien .....	25
3.2.2. Ausschlusskriterien .....	25
<b>3.3. HDR-Brachytherapie (HDR-BT) .....</b>	<b>25</b>
3.3.1. Intervention .....	25
<b>3.4. Radioembolisation (SIRT).....</b>	<b>28</b>
3.4.1. Indikationen.....	28
3.4.2. Relative Kontraindikationen.....	28
3.4.3. Planung der Intervention .....	29
3.4.4. Strahlenquelle.....	30
3.4.5. Dosimetrie .....	31
3.4.6. Durchführung der Intervention.....	31
3.4.7. Postinterventionelles Procedere .....	32

<b>3.5. LiMAx Test .....</b>	<b>33</b>
3.5.1. Testdurchführung .....	33
3.5.2. Biologische Grundlagen .....	34
3.5.3. Technische Grundlagen .....	35
3.5.4. Berechnung.....	35
<b>3.6. Indocyaningrün Test .....</b>	<b>37</b>
3.6.1. Testdurchführung .....	37
3.6.2. Messprinzip .....	38
<b>3.7. Leber- und Tumolvolumetrie .....</b>	<b>39</b>
3.7.1. Einteilung der Tumorprogression.....	40
<b>3.8. Nebenwirkungen.....</b>	<b>41</b>
<b>3.9. Statistische Auswertung.....</b>	<b>42</b>
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1. Deskriptive Auswertung .....</b>	<b>43</b>
4.1.1. Patientencharakteristika.....	43
4.1.2. Charakteristika der lokalen Strahlentherapie .....	46
4.1.2.1. HDR-Brachytherapie.....	46
4.1.2.2. Radioembolisation (SIRT).....	47
4.1.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	47
4.1.4. Lokale Tumorkontrolle nach Bestrahlung.....	49
4.1.5. Tumorprogress Gesamtleber .....	50
4.1.6. Patientenüberleben .....	50
<b>4.2. Veränderungen der Leberfunktion nach Bestrahlung .....</b>	<b>52</b>
4.2.1. Veränderungen der Leberfunktion nach HDR-BT .....	53
4.2.1.1. Laborparameter .....	53
4.2.1.2. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR.....	58
4.2.1.3. Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx .....	59
4.2.2. Veränderungen der Leberfunktion nach Radioembolisation.....	67
4.2.2.1. Laborparameter .....	67
4.2.2.2. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR.....	72
4.2.2.3. Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx .....	72
<b>4.3. Einflussfaktoren.....</b>	<b>79</b>
4.3.1. Anteil des bestrahlten Lebervolumens (HDR-BT-Gruppe) .....	79
4.3.2. Strahlendosis (Radioembolisation) .....	80

4.3.3.	Präinterventionelle Leberfunktionskapazität.....	80
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>82</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diskussion der Methode .....</b>	<b>82</b>
5.1.1.	Patientenauswahl.....	82
5.1.2.	Therapiemethoden.....	82
5.1.3.	Methoden zur Messung der Leberfunktion .....	83
5.1.4.	Auswahl der Messzeitpunkte .....	83
<b>5.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>83</b>
5.2.1.	Deskriptive Ergebnisse.....	84
5.2.2.	Laborparameter .....	85
5.2.3.	Klinische Nebenwirkungen .....	86
5.2.4.	ICG-PDR.....	88
5.2.5.	LiMAx.....	90
5.2.6.	Betrachtung der gesamten Veränderungen.....	92
<b>5.3.</b>	<b>Klinische Bedeutung der Ergebnisse.....</b>	<b>93</b>
<b>5.4.</b>	<b>Limitationen der Studie.....</b>	<b>94</b>
<b>5.5.</b>	<b>Abschließende Schlussfolgerungen .....</b>	<b>95</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>
7.1.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....	109
7.2.	Abbildungsverzeichnis.....	111
7.3.	Normwerttabelle.....	112
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>113</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>114</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>116</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Lebermalignome

### 1.1.1. Primäre Leberneoplasien

Zu den primären Lebermalignomen zählen das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), das seinen Ursprung in der malignen Transformation der Hepatozyten hat und das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das von den intra- und/oder extrahepatischen Gallengangepithelien ausgeht. Mit ca. 85-90% der primären Leberneoplasien ist das HCC weitaus häufiger als das CCC. Bösartige primäre Leberkarzinome gehören mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 10,8/100 000 Einwohner pro Jahr weltweit zu der 5. (männliche Bevölkerung) bzw. 7. (weibliche Bevölkerung) häufigsten Tumorentität mit großen regionalen Unterschieden [1].

Regionen mit hoher Inzidenz sind Ost- und Südostasien und Mittel- und Westafrika mit durchschnittlich 21,5/100 000 Einwohner pro Jahr. Europa, Nord- und Südamerika und Russland gehören mit 4,1/100 000/Jahr zu den Regionen mit niedriger Inzidenz. In den Regionen mit niedriger Inzidenz liegt die höchste altersspezifische Erkrankungsrate bei  $\geq 75$  Jahren. Männer erkranken im Durchschnitt 2-3 mal häufiger als Frauen [1].

Die häufigste Präkanzerose des HCCs ist der progrediente Umbau der Leberarchitektur auf dem Boden einer chronischen Hepatitis, Fibrose bis zur Zirrhose. Die Ätiologie der Hepatopathien ist vielschichtig. In der westlichen Welt gehören alkoholtoxische Leberschäden zu den häufigsten Ursachen, während in Asien und Afrika chronische Hepatitiden durch das onkogene Hepadna - Virus B (HBV) und das einzelsträngige RNA-Virus C (HCV) und der Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln mit Aflatoxin B1 des *Aspergillus flavus* zu den wichtigsten Präkanzerosen zählen. Zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung einer Leberzirrhose spielen Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatosen oder  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel [2],[3].

Die definitive Ätiologie des CCC ist nicht ganz so eindeutig wie beim HCC. Folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines CCC konnten aus epidemiologischen Studien extrahiert werden: Biliäre Papillomatose, Hepatolithiasis, Parasitenbefall der Gallengänge und Malformationen der Gallengänge [2].

Trotz umfangreicher Therapiemöglichkeiten stehen bösartige primäre Lebertumore weltweit an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen. Das Mortalitäts-/Inzidenzverhältnis, das die Gefährlichkeit einer Erkrankung anzeigt, liegt bei 0,93 [1]; d.h. die Inzidenz ist in etwa so hoch wie die Mortalität, die meisten Menschen versterben an ihrer Erkrankung. Dies zeigt die Notwendigkeit bestehende Behandlungsansätze zu verbessern und neue Therapieformen zu entwickeln.

Aufgrund der Häufigkeitsverteilung wird im Weiteren ausschließlich auf die Klassifikationsmöglichkeiten und Therapieoptionen des HCCs eingegangen.

Die Prognose des HCCs richtet sich nach Tumorstadium und Leberfunktion. Verschiedene Systeme zur Stadienklassifikation des HCCs bzw. der Leberfunktion stehen derzeit zur Verfügung. Die gebräuchlichsten sind u.a. das Okuda-Stadium, das „Cancer of the Liver Italian Program“ (CLIP) Stagingssystem, das Mayo Model for End-Stage Liver Disease (MELD), die Child-Pugh Klassifikation, die Einteilung nach TNM/UICC und das „Barcelona-Clinic-Liver-Cancer“ (BCLC) System [4].

Die Child-Pugh-Klassifikation wurde entwickelt um das operative Risiko einer portosystemischen Shuntanlage von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Varizenblutung zu beurteilen. Das Mortalitätsrisiko wird entscheidend von der präoperativen Leberfunktion bestimmt, so dass die Klassifikation zur Einschätzung der Leberfunktion benutzt werden kann. In die Bewertung gehen klinische Aspekte wie Aszites, Enzephalopathie und Laborparameter wie Albumin, Bilirubin und INR mit ein [5].

**Table 1:** Child-Pugh-Kriterien [5]

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2	2,0-3,0	> 3
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Aszites (sonografisch)	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I-II	III-IV

Child A = 5-6 Punkte, Child B = 7-9 Punkte, Child C = 10-15 Punkte; i.S. = im Serum



Der MELD-Score wurde entwickelt, um einen prognostischen Wert des kurzfristigen Überlebens für Patienten mit Leberzirrhose nach operativer Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zu erhalten. Aufgrund der Annahme, dass das Überleben hauptsächlich von der Schwere der Leberzirrhose bestimmt wird, wird der MELD-Score auch zur Einschätzung der Schwere einer Lebererkrankung und damit der Dringlichkeit für den Erhalt eines Spenderorgans genutzt. Anhand der Laborparameter Kreatinin, Bilirubin und INR wird eine Punktzahl errechnet, die indirekt die Leberfunktion repräsentiert [6],[7].

Formel zur Berechnung des MELD-Scores:

$$10 \times [0,957 \times \text{Log}_e(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{Gesamtbilirubin}) + 1,12 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0,643]$$

Die TNM bzw. UICC-Klassifikation beinhaltet das Ausmaß der lokalen Ausbreitung des Tumors, den regionalen Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung [8].

**Tabelle 2:** TNM-Einteilung

<b>Primärtumor T</b>			
T1	Solitärer Tumor < 2 cm ohne Gefäßeinbrüche		
T2	Solitärer Tumor < 2 cm mit Gefäßeinbrüchen, oder ein solitärer Tumor > 2 cm ohne Gefäßeinbrüche		
T3	Solitärer Tumor > 2 cm mit Gefäßeinbrüchen oder multiple Tumoren in einem Leberlappen, keiner > 2cm mit Gefäßeinbrüchen oder multiple Tumoren in einem Leberlappen, einige > 2cm mit oder ohne Gefäßeinbrüche		
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Leberlappen oder Einbruch in die Hauptäste-oder Pfortader oder hepatische Venen		
<b>Regionale Lymphknoten N</b>		<b>Fernmetastasen M</b>	
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen	M1	Fernmetastasen

**Tabelle 3:** UICC-Einteilung

<b>Stadien Einteilung</b>	
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium II	T2, N0, M0
Stadium IIIA	T3, N0, M0
Stadium IIIB	T1-T3, N1, M0
Stadium IVA	T4, jedes N, M0
Stadium IVB	Jedes T, jedes N, M1

Die Okuda-Stadien berücksichtigen neben klinischen Kriterien wie Aszites und Laborparametern auch den Tumorbefall [9]. Aufgrund der sehr groben Unterteilung zwischen über bzw. unter 50% Tumorbefall des Gesamtlebervolumens, eignen sich die Okuda-Stadien jedoch nicht zur Klassifikation des frühen HCC. Zusätzlich wird der Bilirubin-Cutoff-Wert von über 3mg/dl von einigen Autoren als zu hoch beurteilt, um einen prognostischen Wert zu haben [10].

Jeweils einen Punkt für:

- 50% Tumorbefall des Gesamtlebervolumens
- Aszites
- Bilirubin > 3 mg/dl
- Albumin < 3 g/dl

0 Punkte = Stadium I, 1-2 Punkte = Stadium II, 3-4 Punkte = Stadium III

Das CLIP Stagingssystem nutzt Tumormorphologie, Gefäßinvasion, Höhe des  $\alpha$ -Fetoproteins und die Child-Pugh Klassifikation zur Prognosestellung [11].

**Tabelle 4: CLIP-Kriterien [11]**

	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
Child-Pugh	A	B	C
Tumormorphologie	Uninodular und $\leq 50\%$ Tumorlast	Multinodular und $\leq 50\%$ Tumorlast	Massive oder $> 50\%$ Tumorlast
$\alpha$ - Fetoprotein (AFP)	< 400 ng/ml	$\geq 400$ ng/ml	
Pfortaderthrombose	Nein	Ja	

CLIP 0= 0 Punkte, CLIP 1 = 1 Punkt, CLIP 2 = 2 Punkte, CLIP 3 = 3 Punkte, etc. bis CLIP 6

Seit 1999 existieren die Kriterien der BCLC, die neben der Klassifikation des Erkrankungsstadiums auch Therapieoptionen und prognostische Faktoren enthalten [12],[13]. Durch neue Behandlungsmethoden, die sich in den letzten 10 Jahren entscheidend weiter entwickelten, erweitern sich die dort genannten Therapiemöglichkeiten, so dass 2010 eine überarbeitete Fassung entstand [13]. Die Kriterien der BCLC Klassifikation beinhalten den ECOG PST (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) [14], das Okuda-Stadium, das Vorhandensein von portaler Hypertension und erhöhtem Bilirubin ( $> 1$ mg/dl), Child-Pugh-Stadium und Größe und Anzahl der Läsionen.

**ECOG PST [14]:**

0 = keine Einschränkungen

1 = Symptome ohne wesentliche Einschränkung der täglichen körperlichen Aktivitäten

2 = < 50% der wachen Zeit im Bett oder Stuhl

3 = > 50% der wachen Zeit im Bett oder Stuhl

4 = vollständig invalide

5 = Tod

**BCLC-Klassifikation [12],[13]:****STAGE 0: Sehr frühes HCC (entspricht Carcinoma in situ)**

1 Läsion < 2cm, PST 0, Child A, ohne portale Hypertension und mit normwertigen Bilirubin

Die eindeutige Diagnose des sehr frühen HCC ist weiterhin sehr schwierig. Die perkutane Ablation und die Resektion sind mögliche Therapieverfahren.

**STAGE A: Frühes HCC**

PST 0, 1-3 Läsionen bis zu 3 cm, Child-Pugh A-B

Bei einer einzelnen Läsion und normwertigem Pfortaderdruck und Bilirubin stellt die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl dar. Bei mehr als einer Läsion mit maximalem Durchmesser von 3 cm, einem erhöhten Bilirubinwert, oder erhöhtem operativen Risiko durch bestehenden Pfortaderhochdruck kommen alternativ, die orthotope Lebertransplantation oder perkutane Verfahren in Frage. Als perkutane Verfahren werden die Radiofrequenzablation (RFA) und die lokale Ethanolinjektion genannt. Relativ neu ist die perkutane Bestrahlung der Läsionen. Aufgrund fehlender randomisierter Studien zählt die Strahlentherapie jedoch nicht zur Standardtherapie. Bei Tumoren > 3 cm oder mehr als 2 Läsionen nimmt die Effektivität der Thermoablation deutlich ab. Liegen schon mikroskopische Gefäßinvasionen und/oder Satelliten vor, ist die Überlebensrate nach orthotoper Lebertransplantation deutlich höher. Limitierend für die Lebertransplantation sind der Organmangel und damit verbundene lange Wartezeiten, in denen die Tumorerkrankung weiter fortschreitet.

**STAGE B: Mittleres HCC**

PST 0, großer nodulärer Tumor oder multifokale Ausbreitung, keine Gefäßinvasion, keine extrahepatische Ausbreitung, Okuda I-II, Child-Pugh A-B

Hier sind aufgrund der Größe oder der Multifokalität keine Resektion, Lebertransplantation oder Ablation möglich. Aufgrund randomisierter Studien ist die transarterielle Chemoembolisation aktuell die Standardtherapie [15-17]. Die mediane Überlebenszeit variiert und hängt unter anderem von vorausgegangenen Behandlungen und der Nierenfunktion ab. Bei Patienten mit vaskulärer Invasion oder dekompensierter Zirrhose bzw. fortgeschrittenem Child B Stadium erhöht sich durch die Therapie das Risiko schwerer Nebenwirkungen und des Leberversagens. Erfolgversprechende Ergebnisse zeigen sich für die Radioembolisation. Trotz zahlreicher Studien [18-22] fehlen Ergebnisse randomisierter Studien, so dass der endgültige Stellenwert der Radioembolisation noch nicht

abschließend beurteilt werden kann. Die TRACE-Studie soll dies ändern. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische randomisierte Studie, die das Outcome der beiden Therapieverfahren in der Behandlung des mittelgradig fortgeschrittenen HCCs miteinander vergleicht [23].

### **STAGE C: Fortgeschrittenes HCC**

PST 1-2 oder vaskuläre Infiltration bzw. extrahepatische Streuung, Okuda I-II, Child-Pugh A-B

Die Standardtherapie im fortgeschrittenen Stadium ist die orale Gabe von Sorafenib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, der die Angiogenese hemmt. In randomisierten Studien konnte der eindeutige Vorteil von Sorafenib gegenüber einem Placebo bewiesen werden [24],[25].

### **STAGE D: HCC Endstadium**

jedes Tumorstadium, mindestens ein Kriterium: PST 3-4, Okuda III oder Child-Pugh C

Im Endstadium steht die symptomatische Behandlung im Vordergrund.

Folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der einzelnen Stagingssysteme mit Klassifikationskriterien und den jeweiligen Nachteilen.

**Tabelle 5:** Auswahl einiger Stagingssysteme der Leberfunktion bzw. des HCC-Erkrankungsstadiums

<i>Staging</i>	<i>Kriterien</i>	<i>Nachteil</i>
Child-Pugh	Aszites, Enzephalopathie, Laborparameter (Bilirubin, Albumin, INR)	Tumorausbreitung wird nicht berücksichtigt
MELD	Bilirubin, Kreatinin, INR	Tumorausbreitung wird nicht berücksichtigt
Okuda	Aszites, Laborparameter (Bilirubin, Albumin), Tumorausmaß	Frühe HCC-Formen werden nicht berücksichtigt
TNM/UICC	Lokale Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen	Leberfunktion wird nicht berücksichtigt
CLIP	Tumormorphologie, Gefäßinvasion, $\alpha$ -Fetoprotein, Child-Pugh	Therapieempfehlung fehlt
BCLC	ECOG-Performance Status, Okuda-Stadium, portale Hypertension, Bilirubin, Child-Pugh, Größe und Anzahl der Läsionen	Aufwändige Klassifikation, bestimmte Stadien benachteiligt

### **1.1.2. Sekundäre Leberneoplasien**

Mit Zufluss des venösen Blutes aus dem Gastrointestinaltrakt über das Pfortadersystem, ist die Leber prädisponiert in ihrem kapillären Gefäßnetz bösartige Tumorzellabsiedlungen anderer

Gewebe abzufangen. Lebermetastasen v.a. des kolorektalen Karzinoms sind daher die häufigsten malignen Lebertumore. Nach den regionalen Lymphknoten ist die Leber zweithäufigstes Metastasenorgan.

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 17,3/100.000 Einwohner im Jahr weltweit der 3. häufigste maligne Tumor. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2008 über 70.000 Neuerkrankungen registriert [26]. Das CRC steht bei der männlichen Bevölkerung mit einer jährlichen Inzidenz von 20,4/100.000 in der Häufigkeit direkt hinter dem Prostata- (28,4/100.000) und dem Bronchialkarzinom (34/100.000). Bei Frauen sind weltweit nur das Mammakarzinom mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 39/100.000 Einwohner pro Jahr und das Zervixkarzinom mit 15,3/100.000/Jahr häufiger als das kolorektale Karzinom (14,6/100.000/Jahr) [1]. Circa  $\frac{1}{3}$  der Patienten mit kolorektalem Karzinom weisen schon bei Diagnosestellung Metastasen auf. Diese sind zu einem Großteil (rund 75 %) in der Leber lokalisiert sind. Die Therapie der Wahl ist die R0-Resektion der Metastasen. Dies ist jedoch nur möglich, wenn es sich um wenige solitäre Metastasen handelt und eine ausreichend suffiziente Leberfunktion postoperativ gewährleistet ist. In der S3-Leitlinie von 2008 werden als Kontraindikationen der chirurgischen Resektion weitere inoperable extrahepatische Tumormanifestationen und schwerwiegende Begleiterkrankungen genannt [27]. Nur 15-20% der Lebermetastasen werden als primär kurativ resektabel eingeschätzt. Derzeit wird bei primär irresektablen Lebermetastasen eine möglichst intensive Kombinationschemotherapie ( $\pm$  Antikörpertherapie) und eine regelmäßige Reevaluation der Resektabilität empfohlen. Lokale und lokoregionale Verfahren, zu denen auch die Strahlentherapie gehört, werden in den Leitlinien von 2008 nur im Rahmen von Studien empfohlen, da aktuell keine Phase III Studien vorhanden sind. Es gibt jedoch eine Reihe von Studien, die gute Ergebnisse der Strahlentherapie bei relativ geringen Nebenwirkungen zeigen [28-31]

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit einer Inzidenz von 23% das häufigste Malignom der Frau und steht mit 12,7% an 1. Stelle der tumorbedingten Mortalität [1]. Im Jahr 2006 wurden alleine in Deutschland annähernd 58.000 Erstdiagnosen gestellt mit einem Altersgipfel zwischen dem 65.-69. Lebensjahr [26]. Beim metastasierten Mammakarzinom richtet sich die Therapie der Wahl nach Ausbreitung der Fernmetastasen, Hormonrezeptorstatus und Alter der Patientin (Prä- bzw. Postmenopause). Bei gleichzeitiger Diagnose von Primärtumor und lediglich einer isolierten Fernmetastase kann die lokale Entfernung der Fernmetastase und

anschließende Resektion des Primärtumors erwogen werden. Eine lokale Behandlung viszeraler Fernmetastasen kann weiterhin in Betracht gezogen werden, wenn es sich um solitäre Metastasen handelt, die über ein Jahr nach Primärbehandlung auftreten. Weitere Voraussetzung lokaler Therapieoptionen ist die Limitation auf einen Leber- bzw. Lungenlappen und die Abwesenheit eines Lokalrezidivs oder Zweitkarzinoms. Die S3-Leitlinie von 2008 empfiehlt in Bezug auf Lebermetastasen die operative Resektion oder die Radiofrequenzablation und anschließende systemische Chemotherapie [32]. Die lokale und lokoregionäre Bestrahlung der Lebermetastasen wird in den Leitlinien von 2008 nicht erwähnt, da aktuell nur wenige Studien existieren [33-38].

### **1.1.3. Einteilung der Tumorprogression**

Um eine internationale Vergleichbarkeit des Therapieeffektes der antikanzerogenen Behandlung zu gewährleisten, können Tumorkläsionen anhand der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Kriterien beurteilt werden [39],[40]. Eine kontrastmittelverstärkte (Gadoxetsäure - Primovist®) MRT-Aufnahme dient der Darstellung der Leberherde. Für die objektive Beurteilung der Ausgangstumormlast wird mindestens eine Läsion, maximal jedoch 5 pro Organ bzw. 10 pro Patient als Zielläsion festgelegt. Je nach Anzahl der Zielläsionen wird der längste Durchmesser bzw. die Summe der längsten Durchmesser als Ausgangswert bestimmt. Alle anderen Läsionen werden als Nicht-Zielläsionen ausschließlich anhand ihrer An- oder Abwesenheit beurteilt. Die Tumorentwicklung wird laut RECIST-Kriterien in vier Stadien eingeteilt:

*Complete response (CR)* = Verschwinden aller Zielläsionen

*Partial response (PR)* =  $\geq 30\%$  Abnahme der Summe der längsten Durchmesser

*Progressive disease (PD)* =  $\geq 20\%$  bzw. mindestens 5 mm Zunahme der Summe der längsten Durchmesser oder  $\geq 1$  neue Läsion

*Stable disease (SD)* = keine ausreichende Zu- oder Abnahme der Läsionen für eine eindeutige Einordnung in PR oder PD

## **1.2. Strahlentherapie**

### **1.2.1. Grundlagen**

Die Strahlentherapie nutzt energiereiche ionisierende Strahlen zur Behandlung maligner Tumore. Die Strahlung kann Zellen so stark schädigen, dass sie absterben bzw. ihre Klonalität verlieren.

Ziel der Strahlentherapie ist die möglichst vollständige Zerstörung des Tumorgewebes bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Schwierigkeiten bei der Behandlung von Lebermalignomen bereiten die relativ geringe Strahlentoleranzdosis der Gesamtleber und die relativ hohen benötigten Dosen um solide intrahepatische Tumore zu schädigen. So liegt die Toleranzdosis für die gesamte Leber bei ca. 35 Gy, während die notwendige schädigende Dosis bei soliden Tumoren auf  $> 70$  Gy geschätzt wird [41]. Die Strahlentoleranz eines Organs ist gewebespezifisch und unter anderem abhängig von Bestrahlungsdosis, -zeit und -volumen. Je nach Struktur des Zielorgans spielen diese Faktoren eine unterschiedlich große Rolle.

Källman et al. definierten 1992 den sogenannten relativen Serialitätsparameter  $S$  [42]. Dieser bezieht sich auf den strukturellen Aufbau von Organen und die Relevanz von Strahlenschäden. So hat zum Beispiel das Rückenmark als hochserielle Struktur einen relativen Serialitätsparameter  $S$  von 1, d.h. die Verletzung eines relativ kleinen Volumenanteils hat hochsignifikante Auswirkungen auf die Funktion des Gesamtorgans. Strahlenschäden des Rückenmarkes sind somit dosisabhängig. Die Leber mit ihrer parallelen Struktur hat einen relativen Serialitätsparameter  $S$  von 0,0003, d.h. Strahlenschäden sind vor allem volumenabhängig. Auch wenn das Modell des Serialitätsparameters von Källman aufgrund seiner inkonsistenten Entwicklung und seiner Verallgemeinerung singulärer Annahmen kritisiert wurde [43], kamen klinische Beobachtungsstudien zur Strahlenempfindlichkeit verschiedener Tumor- und Normalgewebe zu ähnlichen Ergebnissen. Brahme et al. nennen als weiteren Faktor, der die Strahlenempfindlichkeit beeinflusst, den Anteil bzw. die Dichte der strahlenresistenten Tumorzellen [44].

Die höhere partielle Strahlentoleranz der Leber macht man sich bei der Radioablation zu Nutze. So erreicht man über einen perkutan in den Tumor eingeführten Katheter eine hohe lokale Strahlendosis, während das gesunde Leberparenchym geschont wird. Dieses Verfahren wird auch als High-Dose-Rate Brachytherapie (HDR-BT) bezeichnet und überwiegend in Afterloadingtechnik (Nachladetechnik) durchgeführt. High-Dose Rate (Hochdosis) ist definiert als eine Strahlendosis von über 12 Gy/h. Als Strahlenquelle wird Iridium 192 verwendet. Weiterer Vorteil ist die geringe Strahlenbelastung benachbarter strahlensensibler Organe wie Darm oder Lunge.

Auch benachbarte große Gefäße, die aufgrund des schnellen Wärmeabtransportes einen limitierenden Faktor bei der lokalen Thermotherapie darstellen, beeinträchtigen die Strahlenwirkung nicht. Weiterer Vorteil der Ablation mittels radioaktiver Strahlen im Vergleich zu thermoablativen Verfahren, ist die Anwendbarkeit in deutlich größeren Tumoren. Thermoablativen Verfahren haben eine Größenlimitation, die bei einem Tumordurchmesser von ca. 4-5 cm liegt. Übersteigt der Durchmesser diesen Grenzwert, so steigt das Tumorprogressions- bzw. Rezidivrisiko deutlich an, so dass die Intervention aufgrund des mangelnden Therapieerfolges kontraindiziert ist. Colletini et al. publizierten 2012 die Daten von 30 HCC-Patienten mit großen (5-7cm) bzw. sehr großen (>7cm) Tumoren, die gut ein Jahr nach HDR-BT nur in knapp 7% der Fälle einen lokalen Tumorprogress aufwiesen [45]. Dies sind erfolgversprechende Werte für die Behandlung großer Tumoren.

Bei der Radioembolisation nutzt man gleich zwei Besonderheiten der Leber bzw. der Neoplasien:

Die Leber ist ein Organ mit dualer Blutversorgung über Pfortader und A. hepatica. Primäre und sekundäre Lebermalignome werden zu 80-100 % durch die A. hepatica mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, während das gesunde Parenchym überwiegend durch portales Blut versorgt wird [46].

Gleichzeitig besteht eine Hypervaskularisation primärer und sekundärer Lebermalignome. So konnte Gyves et al. 1984 in einer Studie mit 24 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren mittels SPECT und arteriell injizierten Technetium-99 markierten makroaggregierten Albuminpartikeln (Tc-99m MAA) eine deutlich höhere Anreicherung der Partikel im Tumorrand nachweisen. Die Tc-99m MAA Partikel hatten einen Durchmesser von 30-40µm, so dass sie nach arterieller Infusion im arteriokapillären Gefäßbett verblieben und dort anhand ihrer relativen Aktivität die relative Dichte der mikrovaskulären Strukturen repräsentierten. Gyves et al. untersuchten insgesamt 43 Tumorkläsionen. Je nach Durchmesser der Läsion konnte ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Tc-99m MAA Partikel beobachtet werden. Große Läsionen besitzen einen relativ zentralen hypovaskularisierten Kern umgeben von Bereichen erhöhter Dichtemessungen, während kleine Läsionen gleichmäßig hypervaskularisiert sind. Je nach Tumorentität variiert das Verhältnis der maximal gemessenen Dichte im Tumorbereich verglichen mit der Dichte im gesunden Leberparenchym. So zeigten Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms im Median ein Aktivitätsverhältnis von Tumor zu



gesundem Parenchym von 2,7; Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren sogar einen Quotienten von 4,4. Im HCC war die Tc-99m MAA Aktivität sogar 20-30 fach höher als im umgebenden Lebergewebe [47].

Unter anderem führten diese Tatsachen zu dem Konzept der intra-arteriellen Therapien. Über einen transfemorale Zugang können Partikel, die radioaktive Substanzen enthalten direkt über die tumorversorgende A. hepatica in den Tumor verbracht werden. Die Verteilung erfolgt anhand des Perfusionsgebietes, d.h. vor allem in dem gut vaskularisierten Tumorsaum reichern sich die Mikrosphären an, während umgebendes gesundes Lebergewebe und das nekrotische Innere relativ geringe Dosen erhalten [48]. Die Wirkung der Radioembolisation kommt einerseits durch die hohe lokale Freisetzung von Beta-Strahlen zustande, die das Gewebe direkt und indirekt schädigen und andererseits durch die nicht-kapillargängigen Partikel, die zu einer Embolisation der tumorversorgenden arteriolo-kapillären Gefäße führen.

Um eine optimale Schonung des umliegenden Leberparenchyms zu erreichen, verwendet man sowohl bei der HDR-BT als auch bei der Radioembolisation Strahlenquellen mit kurzer Reichweite im Gewebe. So liegt die mittlere Gewebereichweite von Yttrium-90 bei 2,5-3,5 mm. Der starke Dosisabfall von Iridium 192 bei der HDR-BT kann mittels 3D-Planungsprogramm direkt verfolgt werden.

Trotz relativ kurzer Bestrahlungszeiten bei der HDR-BT zeigte Ricke et al. 2005 in einer prospektiven Studie, dass der Effekt der Strahlentherapie in Form eines reversiblen Ödems bzw. eines Funktionsverlustes der Hepatozyten über mehrere Wochen anhält. Insgesamt untersuchten sie 25 Patienten mit je einer Leberläsion unterschiedlicher Primaria einen Tag vor und 3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen nach HDR-Brachytherapie mittels MRT. Die MRT Aufnahme beinhaltet eine native Aufnahme zur Beurteilung einer Hyperintensität in der T2-Wichtung im Sinne eines Ödems und eine kontrastmittelverstärkte Aufnahme mit Gd-BOPTA zur Darstellung eines eventuellen Funktionsverlustes. Gd-BOPTA wird selektiv von intakten Hepatozyten aufgenommen, so dass eine Hypointensität in T1-gewichteten Aufnahmen als Hepatozytenfunktionsverlust gewertet werden kann. Diese wurden mit den periinterventionellen CT-Bildern fusioniert und für Ödem und Funktionsverlust die Schwellendosis als D90 (Dosis, die 90% der Pseudoläsion umgibt, dies entspricht einer angenommenen Fehlerrate von 10%) angegeben. Die größten betroffenen Volumina sowohl im Sinne eines Ödems als auch im Sinne eines Funktionsverlustes zeigten sich erst 6-12 Wochen nach Bestrahlung. 24 Wochen

postinterventionell sind diese rückläufig. Erstellte Dosis-Volumen-Histogramme zeigten einen irreversiblen Funktionsverlust bei Bestrahlungen mit  $>15\text{Gy}$ , zwischen 10 und  $15\text{Gy}$  kommt es zu einer reversiblen Dysfunktion und  $<10\text{Gy}$  war keine funktionelle Degradierung im MRT sichtbar [49]. Ähnliche Ergebnisse konnte auch Pech et al. 2008 in einer prospektiven Studie mit 21 Patienten aufweisen. 25 primäre und sekundäre Leberläsionen wurden mittels Brachytherapie mit 15-25 Gy als Einzeitdosis bestrahlt. Die MRT-Kontrollen erfolgten 3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen nach Intervention und beinhalteten neben der nativen Aufnahme T2-gewichtete mit superparamagnetischem Eisenoxid (Standard Superparamagnetic Iron Oxide-SSPIO) verstärkte Sequenzen zur Darstellung eines eventuellen Funktionsverlustes des Retikuloendothelialen Systems (RES). Es zeigte sich eine signifikante Größenzunahme sowohl des Ödems als auch des RES Funktionsverlustes bis 6 Wochen nach der Bestrahlung. Im weiteren Verlauf ist die Dysfunktion des Lebervolumens deutlich rückläufig [50]. Langanhaltende fokale Strahlenreaktionen konnten auch in anderen Studien nachgewiesen werden [51, 52].

### **1.2.2. Wirkungen**

Die allgemeine Strahlenwirkung auf Zellen besteht in einer Schädigung der DNA z.B. durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche, die nicht oder nur fehlerhaft repariert werden. Dies führt zu Zellzyklusverlängerungen oder zum Zelltod in Form von Apoptose, Nekrose oder klonogenem Zelltod.

Die Zellzyklusverlängerungen entstehen durch einen temporären G2-Block der Zellen nach der Bestrahlung. Während des Zellzyklus gibt es Kontrollsysteme, die zur Überprüfung der DNA bzw. ihrer Replikation nötig sind. Kommt es zu fehlerhaften Schritten im Zellzyklus, ist dann Zeit zur Bestandsaufnahme bzw. Reparatur. Der G2-Checkpoint befindet sich nach der Synthesephase und verhindert bei DNA-Schäden ein Eintreten der Zelle in die Mitose.

Die wichtigste Form des Zelltodes in der Strahlenbiologie ist der funktionelle Zelltod. Dies bedeutet den Verlust der unbegrenzten Teilungsfähigkeit der Zellen und damit einen klonogenen Zelltod. Es gibt verschiedene Mechanismen, die zum Proliferationsverlust der Zellen führen. Als der Wichtigste ist hier der Mitosetod zu nennen, der erst nach einiger Zeit zum Absterben der Zelle führt. Die Zelle bleibt nach der Bestrahlung morphologisch intakt und kann sich eventuell sogar noch einige Male teilen, bevor sie aufgrund des Verlustes von genetischem Material und dadurch bedingten Mangel an essentiellen Proteinen ihre Proliferationsfähigkeit verliert. Einige Zellen sterben auch direkt nach der Bestrahlung durch Apoptosemechanismen. Weiterer Effekt

der Strahlentherapie kann die Induktion zur Differenzierung sein. Dieser Mechanismus könnte eine Rolle bei der Entstehung der postradiogenen Fibrose spielen. Ziel der Strahlentherapie ist die Tumorreduktion bzw. eine Einschränkung des Tumorwachstums, so dass eine möglichst lange lokale Tumorkontrolle erreicht wird [53].

### **1.2.3. Nebenwirkungen**

Obwohl die gesunden Hepatozyten, die sich in der R0-Phase des Zellzyklus befinden, nicht das primäre Ziel der Strahlentherapie sind, können sie sekundär als Folge einer postradiogenen venösen Okklusion im Sinne der veno-okklusiven Erkrankung (VOD) geschädigt werden. Dies kann bis zu Nekrose, Atrophie und Fibrose der Hepatozyten führen [54].

Meist gefürchtetste Komplikation der Strahlentherapie ist die Entwicklung einer Strahlenhepatitis, auch unter dem Namen RILD (Radiation-induced-Liver-Disease) bzw. RE-ILD (Radioembolisation-induced-Liver-Disease) bekannt. Erstmals beschrieben in den frühen 1960er Jahren, äußert sich die RILD ca. 2-8 Wochen postradiogen klinisch in Form von anikterischem Aszites mit Gewichtszunahme und Hepatomegalie [55]. Laborchemisch fällt ein Anstieg der Leberenzyme, vor allem der Alkalischen Phosphatase auf. Die Strahlenhepatitis kann in schweren Fällen bis zum Leberversagen und damit bis zum Tod führen. Makroskopisch imponiert eine deutlich gestaute blutgefüllte Leber. Histopathologisch liegt der Strahlenhepatitis eine venookklusive Erkrankung zugrunde, die zu einem Blutandrang vor allem in den zentralen Läppchenbereichen führt [56]. Als Ursache wurde unter anderem eine Aktivierung der Sternzellen diskutiert, die zu einer erhöhten Expression einer  $\alpha$ -Isoform des glatten Muskelzellaktins führt [57]. Auch erhöhte TGF- $\beta$  Level konnten beobachtet werden, die zu den vermehrt vorhandenen Retikulinfasern in den Lumina der Gefäße passen. Fajardo et al. vermuten, dass die endothelialen Zellen in den Venen und Sinusoiden Ursache für die Entwicklung der postradiogenen VOD sind [58]. In den meisten Fällen heilt die Leber nach solchen subakuten Schäden innerhalb weniger Monate aus, aber die Leberarchitektur bleibt in diesen Bereichen zumeist verändert. Es zeigen sich vermehrt fibröse Septen zwischen zentralen und portalen Bereichen und eine teilweise Obliteration der Zentralvenen [56].

Solch schwerwiegende Strahlenfolgen wie die RILD sind aufgrund des besseren Verständnisses der tolerablen Strahlendosen, Bestrahlungszeiten und -volumina in den letzten Jahren sehr selten beobachtet worden.

Im Allgemeinen hat die HDR-BT nur geringfügige Nebenwirkungen wie postinterventionelle Übelkeit, Erbrechen und vermehrtes Müdigkeitsgefühl oder einen transienten asymptomatischen Transaminasen- und Bilirubinanstieg.

Die Nebenwirkungen der Radioembolisation sind ähnlich denen der HDR-BT, wobei zusätzlich Symptome der Embolisation wie Übelkeit/Erbrechen oder Schmerzen im rechten Oberbauch auftreten können. Aufgrund des embolisierenden Effektes kann es in seltenen Fällen während der Applikation zum Abstrom der Partikel ins pulmonale oder gastrointestinale Stromgebiet kommen, mit nachfolgender Strahlenpneumonie bzw. gastrointestinalen Ulzerationen oder Stenosen [59]. Dies kann durch adäquate Patientenselektion und sorgfältige angiografische Vorbereitungen verhindert werden.

Die Nebenwirkungen können anhand der Toxizitätskriterien des National Cancer Institute [60] beurteilt werden. Die Einteilung erfolgt klinisch und laborchemisch. Die Toxizität einer Therapie wird in 5 Grade eingeteilt, wobei 1 asymptomatische/milde, 2 moderate, 3 ernste, 4 lebensbedrohliche und 5 tödliche Nebenwirkungen bedeuten.

### **1.3. Methoden zur Untersuchung der Leberfunktion**

Einer der wichtigsten Faktoren bei der Behandlung von Leberläsionen ist die möglichst exakte Beurteilung der präinterventionellen Leberfunktion und die Abschätzung des Ausmaßes der interventionellen Gewebeschädigung. Bis vor kurzem war eine direkte Messung der Leberfunktion nicht möglich. Zumeist werden Laborparameter, die verschiedene Funktionen der Leber wie Syntheseleistung, Zellintegrität oder Sekretion messen, beurteilt, um ein Gesamtbild der Leberfunktion zu erhalten. Problematisch ist, dass es sich um Messungen von Konzentrationen oder Enzymaktivitäten handelt, die das Ergebnis aus Verteilungsvolumen, Produktion und Elimination darstellen. Verteilungsvolumen und Produktion oder Elimination sind jedoch meistens nicht bekannte Größen [61]. Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor bei der Beurteilung der Laborparameter ist, dass die meisten „Leberwerte“ nicht exklusiv hepatisch und somit auch von anderen Organsystemen beeinflussbar sind. Beispiel hierfür ist die AST, die auch im Herz- und Skelettmuskel lokalisiert ist. Auch eine erhöhte AP ist unspezifisch und kann neben einer Cholestase auch Erkrankungen des Knochenstoffwechsels anzeigen [62]. Bei Änderungen der Laborparameter muss immer der zeitliche Verlauf und das Ausmaß der beeinträchtigten Funktion berücksichtigt werden. So kommt es, je nach Parameter erst nach

einiger Zeit (Stunden bis Tage oder sogar Wochen) und erst mit einem gewissen Grad der Schädigung zu einer Veränderung der Laborwerte. Aufgrund der verschiedenen Halbwertszeiten der gemessenen Parameter, repräsentieren diese jedoch nie die aktuelle Leberfunktion. Im Folgenden werden einige Laborparameter, die der Einschätzung der Leberfunktion dienen kurz beschrieben:

### **1.3.1. Standardlaborparameter**

#### Bilirubin:

Bilirubin stammt aus dem Abbau von Hämoglobin der Erythrozyten und anderer hämhaltiger Proteine wie z.B. Cytochrom P-450. Im Blut liegt es an Albumin (indirektes Bilirubin) oder an Glucuronsäure (direktes Bilirubin) gebunden vor und wird über die Galle ausgeschieden. Bei Cholestase oder Verletzung der Gallenkanalikuli gelangt Bilirubin vermehrt in die Blutbahn.

#### Aspartataminotransferase AST:

AST ist ein ubiquitäres Enzym, das sich im Zytoplasma und den Mitochondrien vor allem von Herzmuskel-, Skelettmuskel- und Leberzellen befindet. Bei Zellschädigung oder Nekrotisierung wird es in den Extrazellularraum freigesetzt und steigt im Plasma messbar an.

#### Alkalische Phosphatase AP:

Alkalische Phosphatasen sind zellmembrangebundene Enzyme, die sich hauptsächlich im Knochen, im Leberparenchym und in den Gallenepithelien befinden. Bei Leberzellschädigung, aber vor allem bei Cholestase bzw. bei Gallenepithelschädigung finden sich erhöhte Werte.

#### $\gamma$ -Glutamyltransferase GGT:

Die GGT kommt vor allem in Niere und Leber vor und ist eine zellmembrangebundene Transpeptidase. In der Leber ist sie hauptsächlich an die Epithelien der Gallengänge gebunden und somit ein sensitiver Marker einer Schädigung der Leber, vor allem des Gallengangsystems.

#### Pseudocholinesterase PCHE:

PCHE stellt ein Syntheseprodukt der Leber dar, welches die Leistung der Biosynthese der Proteine in der Leber gut repräsentiert. Erniedrigte Serumspiegel lassen auf funktionelle Leberschäden schließen.

Dynamische Messmethoden haben den Vorteil, dass sie den aktuellen Zustand anzeigen. Zur Beurteilung der Leberfunktion stehen derzeit zwei Verfahren zur Verfügung. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt.

### **1.3.2. Dynamische Messmethoden**

#### Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR:

Die ICG-PDR als nichtinvasives Verfahren gibt Aufschluss über die Perfusion und Architektur der Leber und beruht auf der photometrischen Konzentrationsbestimmung von Indocyaningrün im arteriellen und venösen Blut. Erniedrigte Plasmaverschwinderaten deuten auf strukturelle Veränderungen oder verminderte Durchblutung der Leber hin.

#### Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx:

Die neueste Methode zur Bestimmung der Leberfunktion ist der LiMAx-Test. Der LiMAx ist die dynamische Messung des enzymatischen Abbaus von Methacetin durch das Cytochrom P450 1A2 (CYP 1A2). CYP 1A2 ist ausschließlich intrahepatisch lokalisiert, so dass die Abbaugeschwindigkeit die aktuelle Leberfunktionskapazität repräsentiert. Der LiMAx-Test zur Messung der maximalen Leberfunktionskapazität wurde erstmals 2009 von Stockmann et al. als Prognosewert für das postoperative Outcome in der Leberchirurgie vorgestellt [63]. Stockmann et al. zeigten anhand von 64 Patienten, die aufgrund primärer und sekundärer Lebermalignome Leberteil-reseziert wurden, eine lineare Korrelation zwischen residuellem LiMAx-Wert und residuellem Lebervolumen ( $r=0,94$ ;  $P<0,001$ ). Die Kombination von präoperativem LiMAx-Wert und Volumetrie mittels CT erlaubt eine genaue Abschätzung der postoperativ verbleibenden Leberfunktionskapazität. In weiteren Studien konnte der Nutzen des LiMAx-Wertes zur Beurteilung der aktuellen Leberfunktion bestätigt werden [64-66].

Die Behandlung intrahepatischer Malignome stellt weiterhin eine Herausforderung dar. So muss sorgfältig abgewogen werden zwischen dem onkologischen Anspruch der Radikalität einer Therapie und dem Erhalt einer ausreichend suffizienten Leberfunktion. Hieraus ergibt sich unsere Fragestellung nach den Veränderungen der Leberfunktion nach lokaler Bestrahlung intrahepatischer Malignome.

## 2. FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die kurz- und mittelfristigen Effekte lokaler bzw. lokoregionärer Strahlentherapie intrahepatischer Malignome auf die Leberfunktion prospektiv zu untersuchen und mögliche Veränderungen quantitativ zu bestimmen. Darüber hinaus sollte die Bedeutung der applizierten Strahlendosis (Radioembolisation) bzw. die Größe des bestrahlten Lebervolumens (HDR-BT) genau bestimmt werden. Als Studienendpunkt wurde die Leberfunktion mittels unterschiedlicher Testmethoden zu vorher definierten Zeitpunkten gemessen. Als Parameter der Leberfunktion wurden Standardlaborparameter der Leberfunktion, die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) und die maximale Leberfunktionskapazität (LiMAX-Test) gewählt. Ausgehend von bekannter Literatur wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Zeigt sich unmittelbar nach lokaler bzw. lokoregionärer Strahlentherapie eine messbare Störung der Leberfunktion?
2. Besteht 6 Wochen nach einer Strahlentherapie eine messbare Änderung der Leberfunktion? Ist eine mögliche vorhergehende Schädigung der Leberfunktion durch die Strahlentherapie innerhalb von 6 Wochen reversibel?

Zusätzlich sollten mögliche Einflussfaktoren auf den Verlauf der Leberfunktion explorativ untersucht werden, darunter:

3. Bestehen Unterschiede in den Auswirkungen auf die Leberfunktion zwischen lokaler und lokoregionärer Strahlentherapie?
4. Ist eine mögliche Leberfunktionsänderung proportional zur applizierten Strahlendosis bzw. zum bestrahlten funktionellem Lebergewebe? Ist eine mögliche Leberfunktionsstörung nach 6 Wochen proportional zur Strahlendosis bzw. zum bestrahlten Lebervolumen?
5. Hat die präinterventionelle Leberfunktion einen Einfluss auf das Ausmaß der Schädigung?

## **3. METHODEN**

### **3.1. Studiendesign**

#### **3.1.1. Ethikkommission**

Die Durchführung der klinischen Studie wurde vor Einschluss des ersten Patienten anhand des Studienprotokolls und der Patienteninformation und des Einwilligungsbogens durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA2/065/09). Alle Maßnahmen der Studie stehen im Einklang mit der guten klinischen Praxis entsprechend der Erklärung von Helsinki.

#### **3.1.2. Studienablauf**

Die Durchführung der Studie erfolgte prospektiv beobachtend. Die Patienten, die zur geplanten lokalen Strahlentherapie stationär aufgenommen wurden, wurden von den Nuklearmedizinern des Virchow-Klinikums nach den nachfolgenden Studienkriterien für die Studie akquiriert. Wichtig hierbei war ein kliniknaher (Berlin und Umgebung) Wohnort und die Bereitschaft der Patienten, die Nachkontrollen im Virchow-Klinikum (MRT bzw. CT und Studienmessungen) wahrzunehmen. Die durchgeführten MRT und CT-Untersuchungen wurden im Rahmen der üblichen klinischen Routine durchgeführt und waren nicht Teil der Studienuntersuchungen. Die Studienmessungen wurden teilweise entsprechend der klinischen Routine-Nachuntersuchungen eingeplant. Um mögliche kurz- und mittelfristige Leberfunktionsänderungen zu erfassen, fanden die Messungen einen Tag präinterventionell, am 1. postinterventionellen Tag (1.Termin) und 6 Wochen (2.Termin) nach Bestrahlung statt. Die ersten zwei Messungen erfolgten im Rahmen des stationären Aufenthaltes, die zweite postinterventionelle Messung (6 Wochen nach Bestrahlung) im Anschluss an das MRT. Folgende Messungen wurden zu jedem Termin durchgeführt: Fragebogen zu Nebenwirkungen, Standardlaboruntersuchungen, Indocyaningrün (ICG)-Test und LiMAX-Test.

### **3.2. Patientenkollektiv**

Von Juli 2009 bis März 2010 wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen, die zu einer lokalen bzw. lokoregionären Strahlentherapie geplant waren. Studieneinschluss erfolgte anhand der folgenden Kriterien:



### **3.2.1. Einschlusskriterien**

1. Patienten mit primären oder sekundären Lebermalignomen, die zur lokalen bzw. lokoregionären Strahlentherapie vorgesehen waren
2. Patienten ab 18 Jahre
3. Patienten, die schriftlich zur Studienteilnahme einwilligen konnten

### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

1. Patienten, die < 6 Monate vor Studienbeginn eine Strahlenbehandlung der Leber erhielten
2. Patienten, die innerhalb der beobachteten 6 Wochen eine weitere invasive lokale Therapie der Leberneoplasie wie z.B. TACE, RFA erhielten
3. Patienten, die nicht in der Lage waren, ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben

## **3.3. HDR-Brachytherapie (HDR-BT)**

Im Folgenden wird die allgemein übliche Standardprozedur der HDR-Brachytherapie in Afterloadingtechnik beschrieben. Zur Vorbereitung der Intervention werden alle Patienten aufgeklärt und geben ihr schriftliches Einverständnis zur Punktion der Leberläsion mit anschließender Bestrahlung. Ferner findet vor der Intervention eine Kontrolle der Gerinnungssituation und der Leberfunktion mittels laborchemischen Parametern und der kardiopulmonalen Situation mittels Röntgenthorax und Elektrokardiogramm statt.

### **3.3.1. Intervention**

Vorbereitend wird ein natives CT des Abdomens (Somatom Definition AS, Siemens, Deutschland, Schicht: 5mm) angefertigt, welches, zusammen mit dem präinterventionellen MRT, der genauen Lokalisation der Leberläsion dient. Die Punktion der Zielläsion findet unter sterilen Bedingungen mit einer 17G Punktionsnadel (Firma KLS Martin) unter intermittierender CT-Kontrolle statt. Ziel ist es eine möglichst optimale Positionierung der Punktionsnadel in der Zielläsion zu erreichen. Über einen steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz Super Stiff der Firma Boston Scientific) wird anschließend in Seldinger-Technik eine 6-French Schleuse (Radifocus introducer II, Terumo, Japan) eingebracht. Über diese kann nun der vorne geschlossene Afterloadingtherapiekatheter (Primed Halberstadt Medizintechnik GmbH, 6 CH,

Länge: 35cm) platziert und mit einer Hautnaht fixiert werden. Ein abschließendes kontrastmittelgestütztes 3-Phasen-CT des Abdomen dient als Planungsgrundlage für die Bestrahlung (100ml Iopromid [Ultravist-370] Flussrate 4ml/s; Startverzögerung 80s).



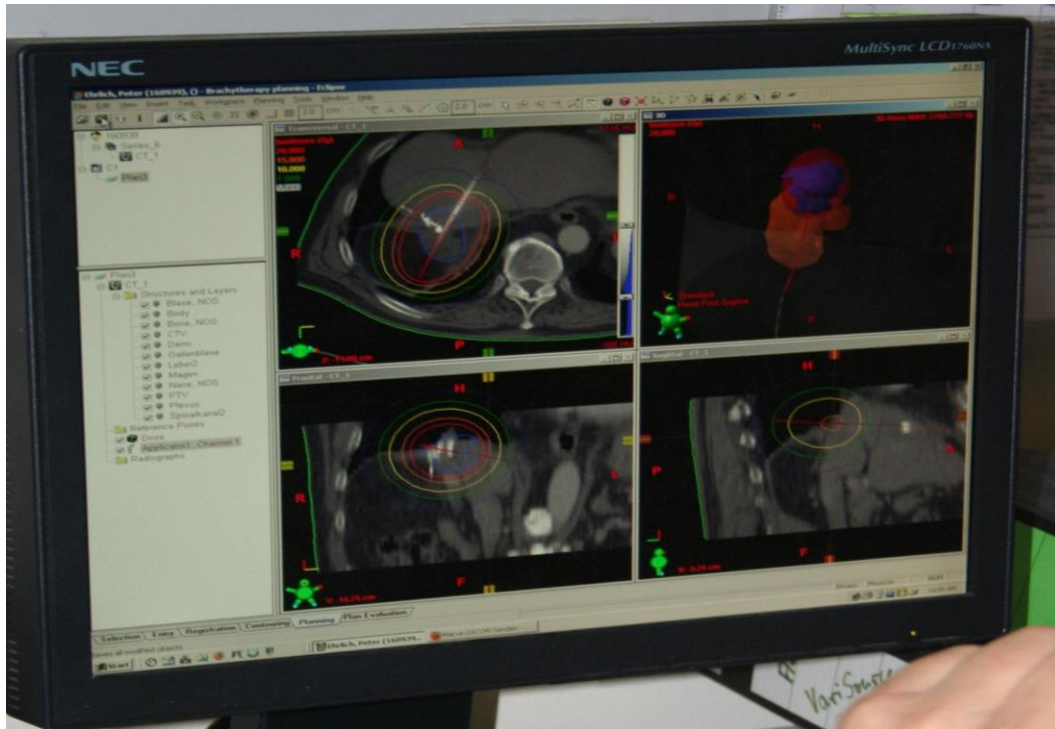
**Abbildung 1:** CT-gesteuerte Punktion der Leberläsion

Die Intervention findet in Analgosedierung mit Fentanyl und Dormicum statt. Zusätzlich erfolgt eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle bis zur Leberkapsel mit Xylonest 1%. Die Vitalparameter des Patienten werden von Beginn der Intervention bis ca. 4 Stunden nach der Bestrahlung kontinuierlich überwacht. Nach steriler Abdeckung des Afterloadingkatheters wird der Patient in den Strahlen-OP gebracht. In interdisziplinärer Zusammenarbeit von Radiologen und Physikern wird mittels des Planungsprogramms BrachyVision (GammaMed12i, Varian, USA) auf Grundlage der periinterventionellen 3-Phasen-CT eine 3D-Dosis-Volumen Analyse angefertigt, anhand derer die Bestrahlung erfolgt. Die Position der Katheterspitze wird anhand des CT-Bildes als Koordinaten (x, y, z) in das Planungsprogramm übertragen.



**Abbildung 2:** Anschluss der Iridium-192 Strahlenquelle

Es wird eine Abdeckung des gesamten Tumervolumens mit 20 Gy angestrebt. Je nach Allgemeinzustand des Patienten und der Nähe strahlensensibler Organe kann eine Reduktion der Strahlendosis bzw. eine mehrzeitige Behandlung notwendig werden. Anhand der 3D-Planung wird die Position der Strahlenquelle innerhalb des Afterloadingkatheters und die korrespondierende Dauer der Strahlung berechnet. Als Strahlenquelle dient Iridium-192.



*Abbildung 3: Brachyvision Planungsprogramm*

### **3.4. Radioembolisation (SIRT)**

Bei inoperablen, chemorefraktären Lebertumoren, bei denen andere lokal ablativ Verfahren nicht wirksam sind, ist unter Einhaltung der nachstehenden Bedingungen eine Radioembolisation indiziert [67]:

#### **3.4.1. Indikationen**

1. Verifizierte Tumordiagnose mittels Histologie oder Bildgebung (CT/MRT)
2. Adäquate Leberfunktion
3. Leber-Lungen-Shunt < 20% bzw. Shunt-bedingte Lungendosis < 30 Gy
4. Kein oder korrigierbarer viszeraler Shunt

#### **3.4.2. Relative Kontraindikationen**

1. Dominante extrahepatische Tumorbelastung
2. Pfortaderthrombose (PVT)
3. Aszites und klinisches Leberversagen

#### 4. Schwere Komorbiditäten

##### **3.4.3. Planung der Intervention**

Die Planung der SIRT beinhaltet die Verifizierung der Voraussetzungen und den Ausschluss der Kontraindikationen und findet in der Regel 1-2 Wochen vor der eigentlichen Intervention stationär statt. Folgende Untersuchungen bzw. Interventionen finden präinterventionell statt:

##### Standardlaborparameter:

Zur grob orientierenden Einschätzung der Leber- und Nierenfunktion findet die Bestimmung folgender Laborparameter statt: Bilirubin, AP, GGT, Transaminasen, GLDH, Albumin, Protein, PCHE, Quick/INR, aPTT, Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff. Zusätzlich wird ein Blutbild angefertigt und die Elektrolyte, Glukose und CRP bestimmt.

##### Bildgebung:

Die präinterventionelle Bildgebung dient zur/zum:

- Beurteilung der Gefäßsituation mit Fokus auf die arterielle Vaskularisation
- Beurteilung der intrahepatischen Tumorausdehnung
- Ausschluss einer signifikanten extrahepatischen Tumormanifestation

Genutzt werden hier vor allem die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie.

##### Angiographie:

Die Angiographie wird diagnostisch und interventionell genutzt. Beurteilt werden die anatomische Gefäßsituation und eventuelle vaskuläre Kontraindikationen. In ca. 50% der Fälle wird die Leber in der sogenannten Normvariante perfundiert, d.h. die A. hepatica propria entspringt der A. hepatica communis aus dem Truncus coeliacus und teilt sich in einen Ramus dexter und einen Ramus sinister, die den jeweiligen Leberlappen mit arteriellem Blut versorgen. Weitere Hauptvarianten der arteriellen Versorgung sind frühzeitig getrennte Rami dexter et sinister, die direkt dem Truncus coeliacus entspringen. Auch akzessorische oder abberante Gefäßäste insbesondere aus der A. gastrica sinistra oder der A. mesenterica superior kommen vor. Als weitere vaskuläre Kontraindikationen gelten tumorassoziierte arterioportalvenöse Shunts, durch die Partikel in das portalvenöse Gefäßnetz gelangen könnten. Die Angiographie beinhaltet die umfassende Beurteilung der A. mesenterica superior und des Truncus coeliacus mit seinen jeweiligen Abgängen und hier vor allem der hepatischen Gefäße. Ziel der

Angiographie ist es, das Risiko Mikrosphären ins pulmonale und intestinale Strombett zu verschleppen zu minimieren, um strahlenassoziierte Nebenwirkungen wie Lungenfibrosen oder gastrointestinale Ulzerationen zu verhindern. Das REBOC-Consensus Panel empfiehlt hierfür die prophylaktische Embolisation aller extrahepatischer Gefäße wie z.B. der A. gastroduodenalis, A. gastrica dextra und A. cystica [68]. Gelingt die Embolisation nicht ausreichend oder besteht weiterhin ein angiographisch messbarer antegrader Fluss, kann die SIRT nicht durchgeführt werden. In gleicher Sitzung wird ein Testdurchlauf mit Technetium-99 markierten Albuminpartikeln ( $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ) durchgeführt, die in die jeweilige Leberarterie injiziert werden. Die markierten Albuminpartikel haben eine Größe von 10-90  $\mu\text{m}$  und verteilen sich wie die SIRT Mikrosphären im geplanten Strombett. Sie werden mit dem arteriellen Blutfluss im Perfusionsgebiet verteilt und können in einer direkt anschließenden Szintigraphie detektiert werden. Um die Anreicherung in der Schilddrüse zu vermeiden, erhalten die Patienten 2 Stunden vor der Angiographie Natriumperchlorat. Die Lungenshuntfraktion kann anhand des Verhältnisses der gamma-Emission der Lunge, im Vergleich zur Leber beurteilt werden. Dies geschieht mittels manueller Umrandung der jeweiligen interessierenden Bereiche als Region-of-interest (ROI) und anschließender Berechnung der Impulsraten und des Impulsverhältnisses. Zusätzlich wird auf extrahepatische Anreicherungen geachtet, um eventuell noch nicht verschlossene gastrointestinale Shunts zu detektieren und diese gegebenenfalls präinterventionell in einer weiteren Angiographie zu embolisieren. Direkt vor der Radioembolisation muss der ausreichende Gefäßverschluss erneut überprüft werden, da gastrointestinale Gefäße mitunter sehr schnell revaskularisieren.

#### **3.4.4. Strahlenquelle**

Bei den SIRTEX-Mikrosphären handelt es sich um Kunstharzpartikel (Resin), die Yttrium-90 enthalten. Yttrium-90 entsteht durch den Neutronenbeschuss von Yttrium-89 in Kernreaktoren. Die Partikel haben eine Größe von 20-60 $\mu\text{m}$  (durchschnittlich 32 $\mu\text{m}$ ) und eine spezifische Aktivität von ca. 50Bq/Mikrosphäre. Yttrium-90 ist ein reiner Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von ca. 64 h und einer relativ kurzen durchschnittlichen Reichweite von 2,5-3,5mm (max. 11mm) im Gewebe. Yttrium-90 zerfällt zu stabilem Zirkonium-90 und setzt bei therapeutischer Nutzung 94% der Strahlung innerhalb der ersten 11 Tage frei [69].

### 3.4.5. Dosimetrie

Seit 2007 empfiehlt das Consensus Panel des „Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium (REBOC)“ die körperoberflächenbasierte Aktivitätsberechnung für die Resinmikrosphären [68].

Die zu applizierende Dosis wird folgendermaßen berechnet:

Aktivität (GBq)<sub>Yttrium-90</sub> = (KOF – 0,2) + Tumorvolumen/Gesamtlebervolumen

mit KOF (m<sup>2</sup>) = 0,20247 x Körpergröße (m)<sup>0,725</sup> x Körpergewicht (kg)<sup>0,425</sup>

Um strahleninduzierte Pneumonien/Lungenfibrosen zu verhindern, wird die Aktivität in Abhängigkeit von der Lungenshuntfraktion reduziert:

Lungenshunt: 10-14% → 0,8 x Aktivität

15-19% → 0,6 x Aktivität

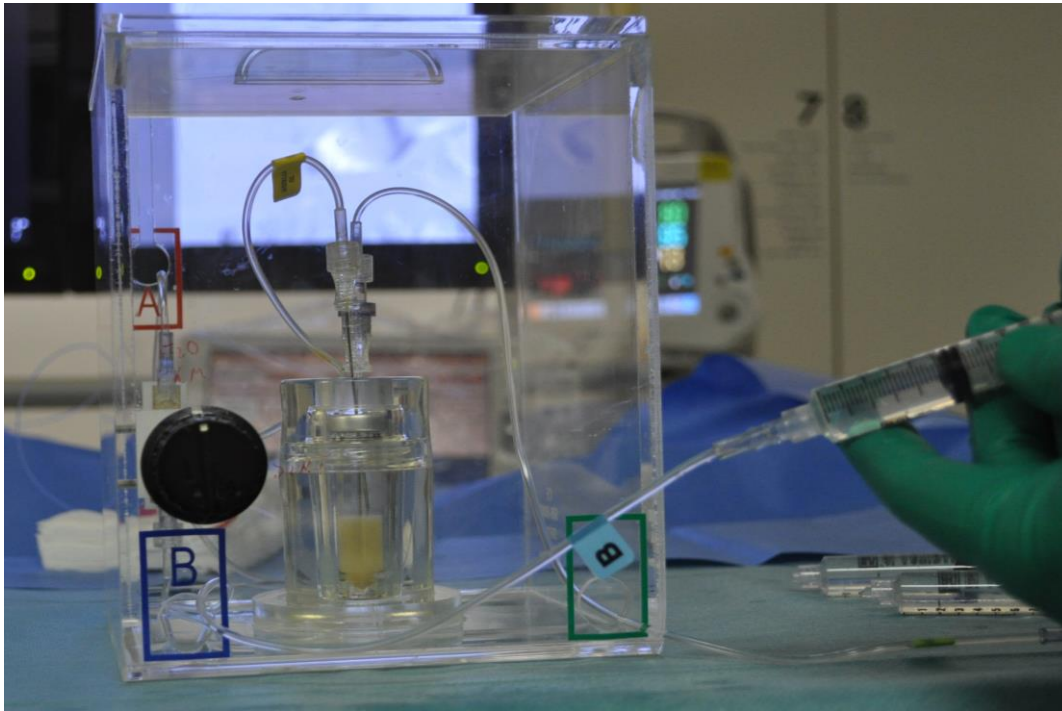
> 20% → SIRT nicht möglich

### 3.4.6. Durchführung der Intervention

Die Applikation der Mikrosphären erfolgt intraarteriell über einen transfemorale Zugang. Unter Analgosedierung des Patienten und lokaler Anästhesie wird die A. femoralis punktiert (18G Punktionsnadel der Firma Cook Medical-Percutaneous Entry Thinwall Needle) und mittels steifem angiographischen Führungsdraht (Fixed Core Wire Guide Safe-T-J Curved der Firma Cook Medical) in Seldingertechnik eine 5-French Angiographieschleuse (Radifocus introducer II, Terumo) in die Femoralarterie eingelegt. Ein 5-French Angiographiekatheter (Angiographic catheter „Femoral-visceral Cobra“, Terumo Radifocus, Länge: 65cm) in Cobra-Konfiguration wird genutzt, um in den tumorversorgenden Gefäßast zu gelangen. Die Katheterspitze wird möglichst in die gleiche Position wie bei der vorbereitenden Angiographie verbracht. Bei korrekter Lage wird ein Micro Ferret Infusionskatheter (Cook, Länge: 135cm; 2,7 French) über den Angiographiekatheter eingeführt, über den die Partikel appliziert werden. Durch den geringen Durchmesser werden seltener Gefäßspasmen ausgelöst und die Injektionsgeschwindigkeit ist verlangsamt. Die SIRTEX-Partikel werden mit einem speziellen Applikatorsystem geliefert, das 3 Zu- bzw. Abgänge (A, B, D) besitzt. Abgang (A) wird über den Infusionskatheter mit dem Patienten verbunden. Über den Zugang (B) wird steriles Aqua dest. in den Acrylbehälter injiziert, um die Partikel aufzulösen. Der Zugang (D) dient der



Applikation der Partikel und des Kontrastmittels und ist über einen 3-Wege-Hahn mit Abgang A verbunden.



**Abbildung 4:** Resinmikrosphären im Applikatorsystem

Die Applikation muss intermittierend für angiographische Kontrollen unterbrochen werden, um einerseits die korrekte Lage der Katheterspitze zu überprüfen und um andererseits einen möglichen Reflux der Partikel zu erkennen. Der Reflux kann durch die gleichzeitige Embolisation der Gefäße durch die SIRTEX-Partikel bedingt sein. Bei sichtbarem retrogradem Fluss muss die Applikationsgeschwindigkeit reduziert werden bzw. die Intervention gegebenenfalls frühzeitig beendet werden, um einen eventuellen Abstrom der Partikel in den Gastrointestinaltrakt oder die Lunge zu verhindern. Die Verteilung der Partikel erfolgt nach Injektion anhand der arteriellen Perfusion.

#### **3.4.7. Postinterventionelles Procedere**

Die Verteilung der Mikrosphären wird anhand der sekundären Bremsstrahlen des Beta-Strahlers innerhalb von 2-24 h nach Applikation szintigraphisch mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Kamera (Firma Siemens) detektiert. Hierfür werden Aufnahmen von ventral und dorsal angefertigt, die die Deponierung der Mikrosphären innerhalb der Leberherde und einen eventuellen Abstrom in andere Organe bildlich darstellen. Alle



Patienten erhalten postinterventionell einen Protonenpumpeninhibitor (Pantozol) als prophylaktischen Magenschutz, ein Kortikosteroid (Prednisolon) um Schmerzen, die durch eine eventuelle Leberschwellung und damit verbundene Kapselspannung entstehen vorzubeugen und Ursodeoxycholsäure (Ursofalk), um eine postinterventionelle Cholestase zu verhindern. Je nach Bedarf erhielten die Patienten Schmerzmedikamente (NSAR bzw. Opiate) und Antiemetika (z.B. Metoclopramid). Die Messung der Vitalparameter und Beobachtung der Punktionsstelle erfolgte zur Überwachung der Patienten engmaschig innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Radiotherapie. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Radioembolisation wurden die Patienten auf einer nuklearmedizinischen Station gemäß der nationalen Strahlenschutzbestimmungen untergebracht. Die Entlassung erfolgte bei komplikationslosem Verlauf am 3. Tag.

### **3.5. LiMAx Test**

#### **3.5.1. Testdurchführung**

Die Messung der Leberfunktion erfolgt am liegenden nüchternen Patienten, um mögliche hämodynamische bzw. resorptive Schwankungen zu minimieren. In die Kubitalvene wird eine 20G Flexüle gelegt, die auch für die Blutentnahme genutzt wird. Nach Eingabe der Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht) in den Computer, bekommt der Patient die mit dem speziellen Messgerät (FANci2, Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig bzw. FLIP, Humedics GmbH, Berlin) verbundene Atemmaske über Nase und Mund und die Messung wird gestartet. Innerhalb der ersten 10 Minuten wird anhand von 6 Atemproben ein Basiswert des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in der Atemluft erhoben. Nach ca. 10 Minuten wird  $^{13}\text{C}$ -Methacetin gewichtsadaptiert (2mg/kg Körpergewicht) im Bolus, d.h. innerhalb von maximal 30 Sekunden, injiziert. Um das Methacetin möglichst rasch in die zentralen Kompartimente zu bringen, wird der Zugang direkt im Anschluss mit mindestens 20ml NaCl 0,9% gespült. In weiteren maximal 60 Minuten wird die Ausatemluft analysiert und online direkt während der Messung als Delta-over-Baseline (DOB)-Werte (siehe S. 37/38, Abbildung 6 und 7.) in einer Kurve dargestellt. Ist im Verlauf eine Peak-Kinetik erkennbar, kann die Messung nach Erreichen des höchsten Wertes vorzeitig beendet werden, da für die Berechnung des LiMAx-Wertes der maximale DOB-Wert wichtig ist. Bei eingeschränkter Leberfunktion steigen die DOB-Werte kontinuierlich an und der höchste Wert wird nach 60 Minuten erreicht.

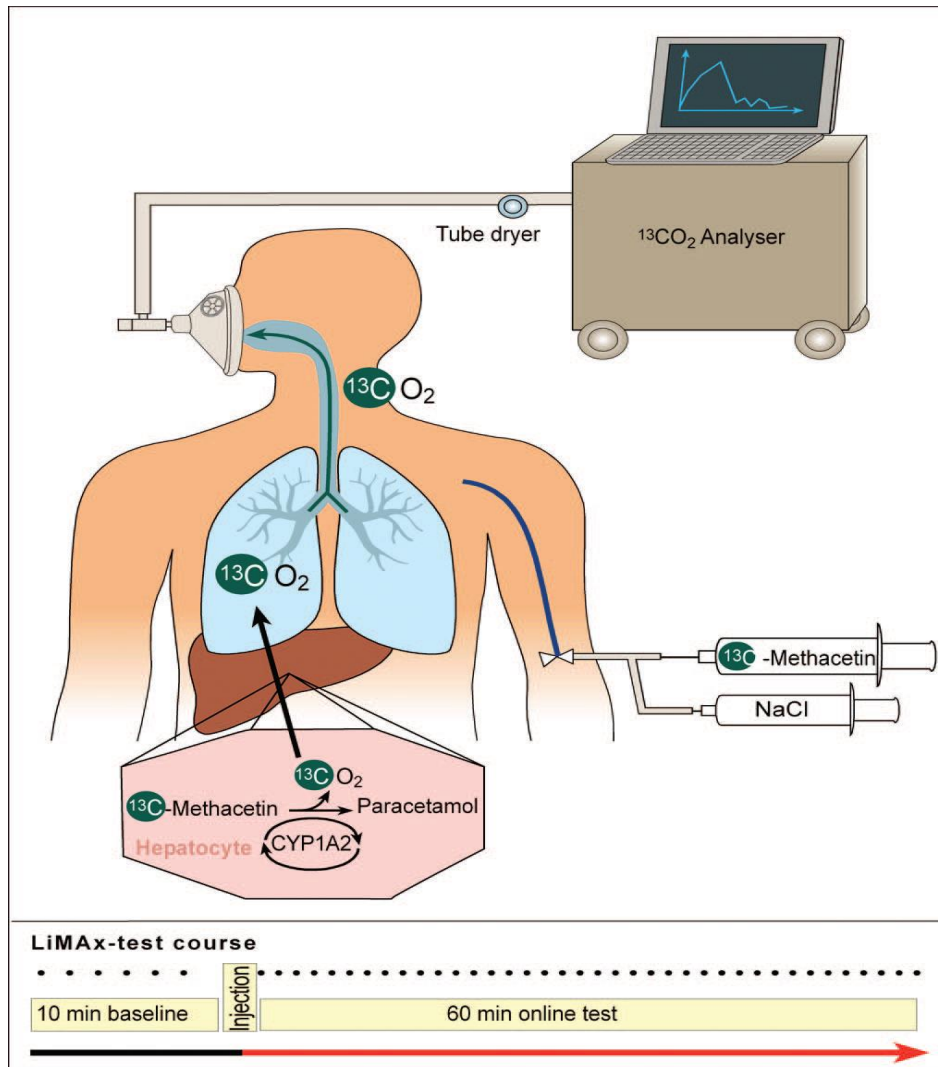


Abbildung 5: Schematische Darstellung der LiMAX-Messung (Stockmann et al. 2009 [63])

### 3.5.2. Biologische Grundlagen

Methacetin ist ein Derivat des Phenacetins und enthält eine mit  $^{13}\text{C}$  markierte Methyl-Gruppe. Das Enzym CYP 1A2 ist ausschließlich in den Hepatozyten lokalisiert und am oxidativen Metabolismus vieler Xenobiotika unter anderem auch Methacetin beteiligt. Kirby GM et al. [70] untersuchten insgesamt 11 gesunde, mit HBV oder HCV infizierte und zirrhotische menschliche Leberproben mittels in situ Hybridisation auf Expression und Verteilung verschiedener Isoformen des Cytochrom P-450. Die Studie zeigte eine gleichmäßige Verteilung von CYP 1A2 in den Leberazini und bestätigte damit vorangegangene Studien [71]. Die Expression blieb im Gegensatz zu anderen Subfamilien des Cytochroms P-450 unbeeinflusst von Inflammation,

Fibrose oder Zirrhose. CYP 1A2 demethyliert in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt Methacetin zu Paracetamol und  $^{13}\text{C}$ -Formaldehyd. Das  $^{13}\text{C}$ -Formaldehyd wird in weiteren sehr schnellen enzymatischen Schritten zu  $^{13}\text{CO}_2$  metabolisiert und gelangt in die Ausatemluft. Da der enzymatische Umsatz des CYP 1A2 in der Reaktion von Methacetin zu  $\text{CO}_2$  geschwindigkeitsbestimmend ist, kann aus dem Konzentrationsanstieg des ausgeatmeten  $^{13}\text{CO}_2$  direkt auf die Umsatzrate des CYP 1A2 und damit auf die Leberfunktion rückgeschlossen werden [63].



### 3.5.3. Technische Grundlagen

Die Messung der Leberfunktion beruht auf der Bestimmung des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in der Ausatemluft. Dafür müssen die Konzentrationen von  $^{12}\text{CO}_2$  bzw. von  $^{13}\text{CO}_2$  zu festen Zeitpunkten in Atemproben des Patienten gemessen werden. Dies geschieht mittels Nicht-dispersiver Infrarotspektroskopie (NDIRS) oder direkter Infrarot-Spektroskopie (FLIP-Gerät). Bei der NDIRS nutzt man die Eigenschaft von Gasen, sich bei Energieabsorption proportional zur Temperaturerhöhung auszudehnen und damit in definiertem Volumen einen erhöhten Druck zu erzeugen. Kernstück des FANci2-Gerätes ist ein optoakustischer Detektor. Zu festgelegten Zeitpunkten werden Atemproben des Patienten in das Gerät in jeweils zwei Messküvetten eingelassen. Messküvette 1 dient der Bestimmung von  $^{12}\text{CO}_2$ , Messküvette 2 der Bestimmung von  $^{13}\text{CO}_2$ . Die Infrarotlichtlampe durchstrahlt diese. Die isotopenspezifische Infrarot-Absorption der  $\text{CO}_2$ -Moleküle der Atemprobe führt zu einer charakteristischen Intensitätsabschwächung des Infrarotlichtes. [72].

### 3.5.4. Berechnung

Grundlage für die Berechnung des LiMAX-Wertes ist das  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnis in den Atemproben:

$$R_s (\text{Ratio}) = ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$$

Als Standard des natürlichen  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses gilt international das Kalziumkarbonat des Fossils Belemnitella aus der Pee-Dee-Gesteinsformation in South Carolina mit  $R(\text{PDB}) = 0,01123686$ , das einen relativ konstanten  $^{13}\text{CO}_2$ -Anteil von 1,1% besitzt. Um einen vergleichbaren Wert zu erhalten, wird das  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis der Atemprobe  $R_s$  als relative Abweichung vom PDB-Standard Wert in Promille angegeben:

$$\delta = ((R_S - R_{PDB}) / R_{PDB}) \times 1000 [\text{‰}]$$

Die durchschnittliche  $^{13}\text{C}$ -Isotopenhäufigkeit in der Atemluft eines Europäers liegt bei 1,0892-1,0842%, was  $\delta$ -Werten von -19,8 bis -24,3 entspricht.

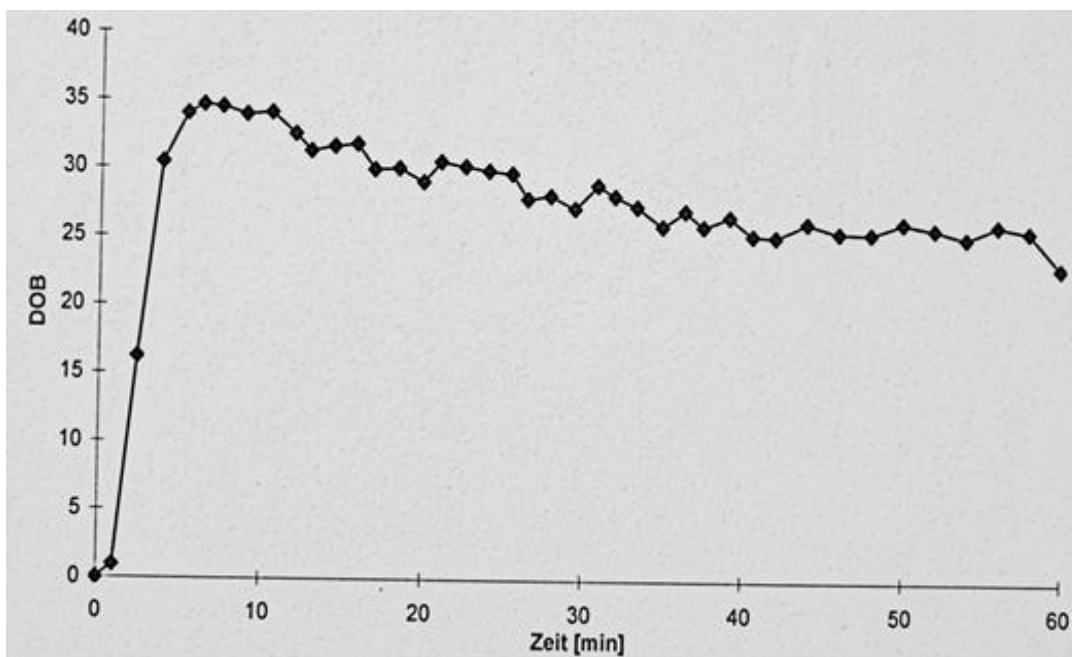
Zur besseren Darstellung werden die  $\delta$ -Werte jeder Atemprobe während der Messung als relative Abweichungen von dem vor der Applikation bestimmten Basalwert als Delta Over Baseline (DOB) angegeben:

$$\text{DOB} = \delta_s - \delta_{\text{basal}}$$

Der LiMAX-Wert berechnet sich wie folgt:

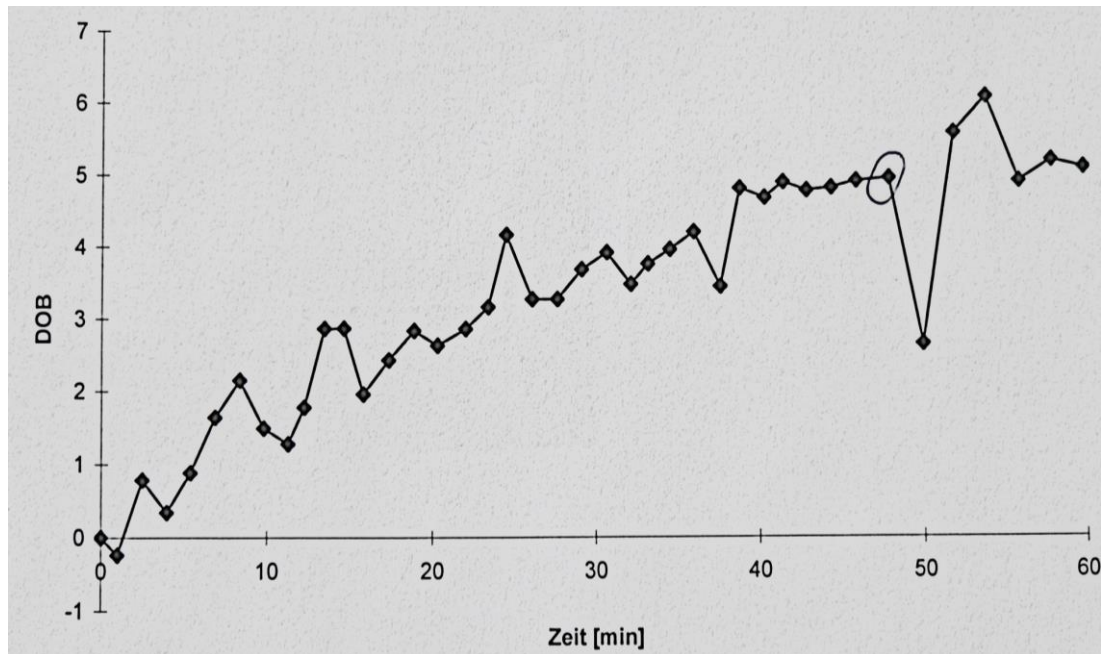
$$\text{LiMAX} = \text{DOB}_{\text{max}} \times R_{PDB} \times P \times M / \text{KG}$$

mit P = geschätzte  $\text{CO}_2$ -Produktionsrate ( $300 \text{ mmol/h} \times \text{Körperoberfläche in m}^2$ ), M = molare Masse von Methacetin, KG = Körpergewicht des Patienten



**Abbildung 6:** DOB-Beispielkurve bei normwertigem ( $541 \mu\text{g/h/kg KG}$ ) LiMAX-Wert

Man sieht einen deutlichen Anstieg des DOB-Wertes unmittelbar nach Injektion des Methacetins. Die maximale Umsatzrate ist nach ca. 5 Minuten erreicht und liegt bei knapp 35 DOB.



**Abbildung 7:** DOB-Beispielkurve bei deutlich erniedrigtem ( $67\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ ) LiMAx-Wert

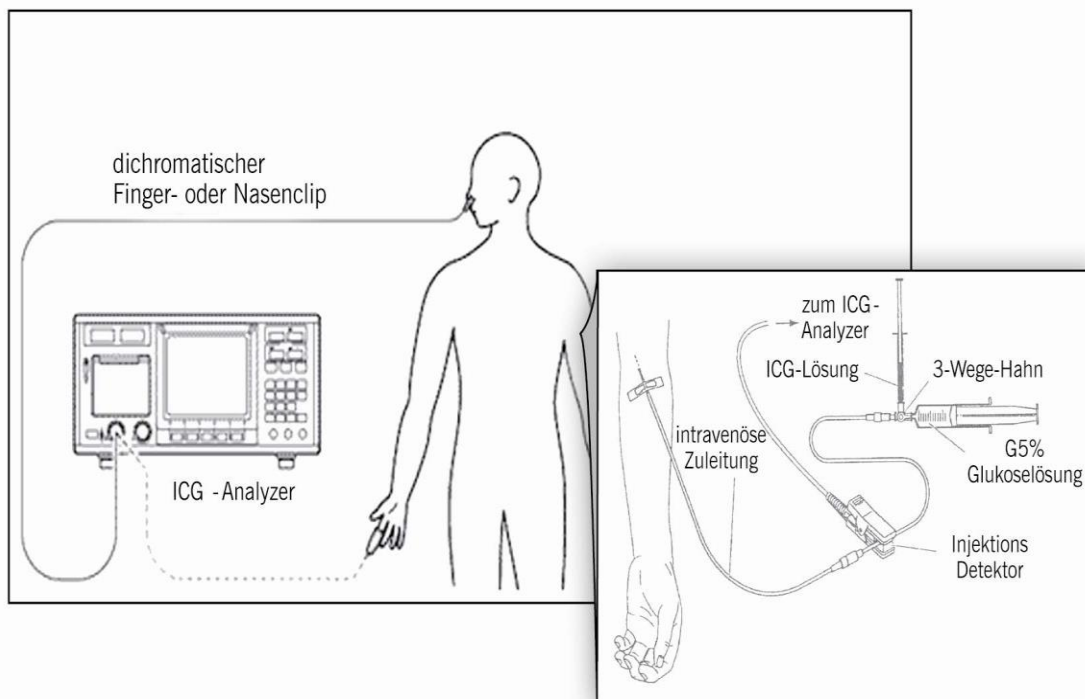
Nach Injektion des Methacetins steigt der DOB-Wert innerhalb der gesamten Messzeit kontinuierlich an. Die relativ starken Schwankungen der Messwerte kommen aufgrund der geringen  $\text{CO}_2$ -Konzentration zustande. Der maximale manuell korrigierte DOB-Wert liegt hier bei ca. 5.

### 3.6. Indocyaningrün Test

#### 3.6.1. Testdurchführung

Die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) wird am liegenden Patienten bestimmt, um hämodynamische Schwankungen mit Umverteilungen des Blutvolumens zu minimieren. Die Messung erfolgt über einen Fingerclip, ähnlich der Pulsoxymetrie, an der kontralateralen Seite zum venösen Zugang. Am venösen Zugang wird vor Beginn der Messung eine Heidelberger-Verlängerung mit 3-Wege-Hahn angebracht. An die Heidelberger-Verlängerung wird ein Detektor geklemmt, der den genauen Zeitpunkt der Injektion und die Injektionsgeschwindigkeit erfasst. Am 3-Wege-Hahn sind Rückschlagventile und jeweils eine 10ml Spritze mit ICG-Lösung und eine 20ml Spritze mit destilliertem Wasser (Aqua dest.). Die ICG-Lösung wird aus Trockensubstanz (ICG-Pulsion®, Pulsion Medical Systems, München) und Aqua dest. direkt vor der Messung hergestellt. Nach Eingabe der Patientendaten (Körpergewicht, Körpergröße, Hämoglobinwert und ICG-Dosis) in das ICG-Densitometrie-Meßgerät (DDG-2001, Dye

Densitogram Analyzer, Nihon Kohden, Japan) und Starten des Gerätes wird die ICG-Lösung gewichtsadaptiert (0,5mg/kg KG) im Bolus injiziert. Im direkten Anschluss wird der Zugang mit 20 ml Aqua dest. und 20ml NaCl 0,9% gespült. Innerhalb von 15 Minuten wird über den Fingerclip die ICG-PDR gemessen und in %/min angezeigt.



**Abbildung 8:** Schematischer Aufbau der ICG-PDR Messung

### 3.6.2. Messprinzip

ICG ist ein stabiler, wasserlöslicher und nicht-toxischer Farbstoff, der sich nach intravenöser Injektion vollständig an Plasmaproteine bindet und sich somit ausschließlich intravasal verteilt. Die Bindung erfolgt zu 95% an Albumin und zu 2,4% an alpha-1 Globuline [73]. In der Leber wird ICG über einen ATP-unabhängigen basalen Transporter in die Hepatozyten aufgenommen und zu 97% über einen ATP-abhängigen Transporter primär-aktiv in die Gallenkanälchen transportiert. ICG wird exklusiv und endgültig hepatisch eliminiert, folgt also nicht dem enterohepatischen Kreislauf.

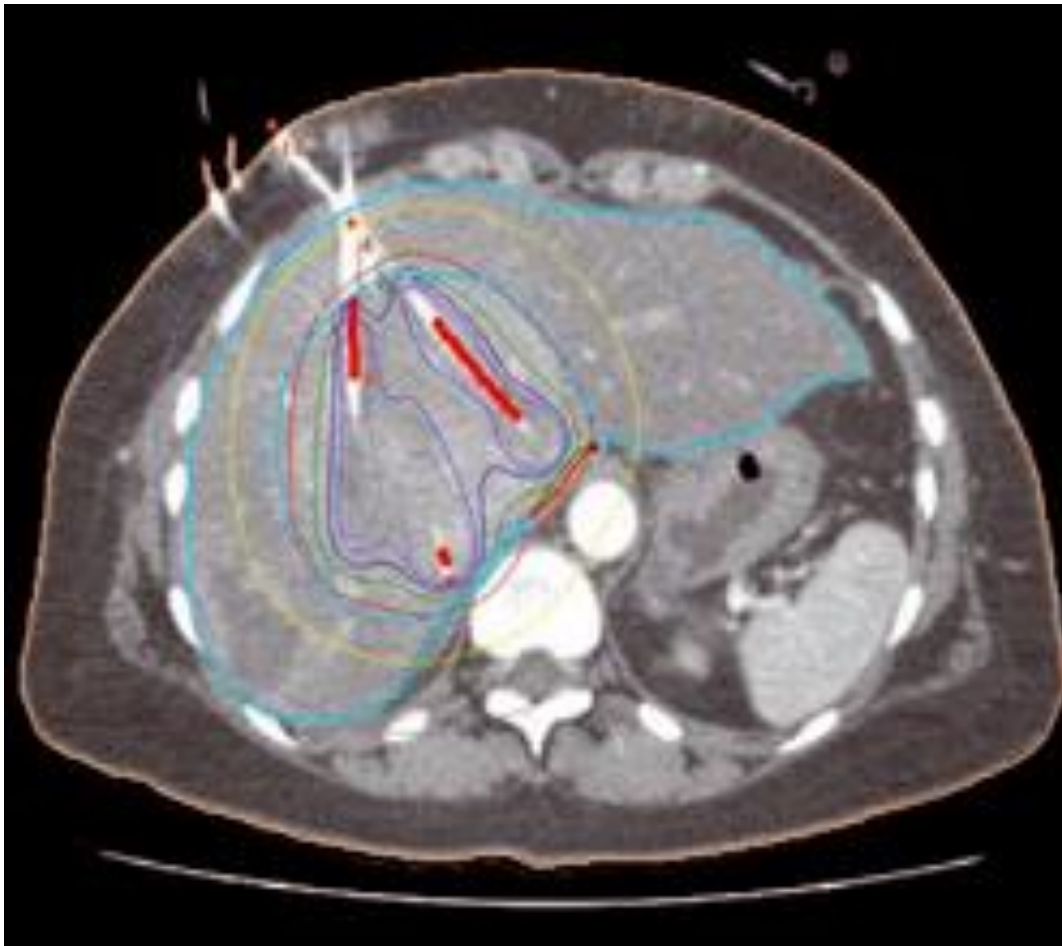
Das Messverfahren beruht auf den unterschiedlichen Absorptionsmaxima von ICG und Hämoglobin und dem photometrischen Prinzip, d.h. die Extinktion, der zu messenden Substanz wie z.B. ICG wird im substratspezifischen Absorptionsmaximum bestimmt.

Ähnlich der Pulsoxymetrie wird mittels Pulse Dye Densitometrie die Konzentration des Farbstoffes bei einer Wellenlänge von 805nm bestimmt [74, 75].

Zur besseren Darstellung, wird die ICG-Konzentration kontinuierlich logarithmisch über eine lineare Zeitregression aufgetragen. Anhand der bekannten verabreichten Dosis und der Eliminationsgeschwindigkeit des Farbstoffes kann die „Plasmaverschwinderate (PDR)“ von ICG in %/min berechnet werden. Die ICG-PDR gibt Aufschluss über die Perfusion und Architektur der Leber und beträgt normalerweise bei lebergesunden Patienten 18-33%/min.

### **3.7. Leber- und Tumervolumetrie**

Von allen Patienten wurden anhand der periinterventionellen CT-Aufnahmen folgende Volumina bestimmt: das Gesamlebertvolumen, das klinische Zielvolumen (CTV) und bei den HDR-BT-Patienten zusätzlich das mit 7 Gy bestrahlte Lebertvolumen. Hierfür wurden die Datensätze auf ein externes Programm (BrachyVision) übertragen. Die Umrandung des jeweiligen Zielvolumens erfolgte manuell in jeder Schichtaufnahme. Das Zielvolumen konnte dann aus der dreidimensionalen Rekonstruktion der Schichten ermittelt werden. Als funktionelles Lebertvolumen wird das Gesamlebertvolumen ohne klinisches Zielvolumen (CTV), d.h. das tumorfreie Lebergewebe bezeichnet.



*Abbildung 9: Beispiel eines periinterventionellen CT-Bildes mit Kathetern (rot) und Isodosen (farbige Ringe) nach Wybranski C et al. 2009[76]*

### **3.7.1. Einteilung der Tumorprogression**

Die Einteilung der Tumorprogression erfolgte anhand der modifizierten RECIST Kriterien. Da es sich bei den zu bewertenden Strahlentherapiearten um lokale bzw. lokoregionäre Therapieverfahren handelt, wurden nur die behandelten Leberläsionen anhand ihrer Durchmesser beurteilt. Extrahepatische Läsionen wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich zur Beurteilung der behandelten Läsionen, wurde in einem weiteren Schritt der Tumorprogress der gesamten Leber evaluiert. Hierfür wurden auch unbehandelte Leberläsionen, die progredient waren oder neu aufgetretene Herde in die Beurteilung des Tumorprogresses miteinbezogen.



### 3.8. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden anhand der zutreffenden Toxizitätskriterien des National Cancer Institute [60] beurteilt. Die Einteilung erfolgt klinisch und laborchemisch. Die Toxizität einer Therapie wird in Grad 1-5 eingeteilt, wobei 1 asymptomatische/milde, 2 moderate, 3 ernste, 4 lebensbedrohliche und 5 tödliche Nebenwirkungen bedeuten.

*Tabelle 6: Laborchemische Gradeinteilung der Toxizität*

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Bilirubin</b>	< 1,5 x Norm	> 1,5-3 x Norm	> 3-10 x Norm	> 10 x Norm	---
<b>AST</b>	< 3 x Norm	> 3-5 x Norm	> 5-20 x Norm	> 20 x Norm	---
<b>AP</b>	< 2,5 x Norm	> 2,5-5 x Norm	> 5-20 x Norm	> 20 x Norm	---
<b>GGT</b>	< 2,5 x Norm	> 2,5-5 x Norm	> 5-20 x Norm	> 20 x Norm	---

AST = Aspartataminotransferase, AP = Alkalische Phosphatasen, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase

**Table 7: Klinische Gradeinteilung der Toxizität**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Aszites</b>	Asymptomatisch	Symptomatisch, medikamentöse Intervention nötig	Schwere Symptome, invasive Intervention nötig	Lebensbedrohlich	Tod
<b>Erbrechen</b>	1-2 Episoden in 24h	3-5 Episoden in 24h	> 6 Episoden in 24h, Sondennahrung nötig	Lebensbedrohlich	Tod
<b>Übelkeit</b>	Appetitverlust, ohne Änderung des Essverhaltens	Geringere Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydratation oder Mangelernährung	Inadäquate Nahrungsaufnahme, Sondennahrung nötig		
<b>Pleuraerguss</b>	Asymptomatisch	Symptomatisch, medikamentöse Intervention nötig	Schwere Symptome mit Atemnot und Hypoxie	Lebensbedrohlich	
<b>Gewichtsverlust</b>	5 bis <10% vom Ausgangswert	10 bis < 20% des Ausgangswertes	> 20% des Ausgangswertes		
<b>GI-Stenose</b>	Asymptomatisch	Symptomatisch, eingeschränkte GI-Funktion, geringe Einschränkungen im täglichen Leben	Hospitalisation, elektive Operation, limitierte Selbstversorgung	Lebensbedrohlich	

### 3.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS 18 Software (SPSS, version 18; SPSS, Chicago, Illinois). Der t-Test wurde für verbundene normalverteilte Werte verwendet, während nicht-normalverteilte verbundene Wertepaare mit dem Wilcoxon-Test überprüft wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden aufgrund der geringen Eventzahl mit dem exakten Fisher-Test verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert < 0,05 gewertet. Die Ergebnisse wurden als Box und Whiskers, Balkendiagramme oder Streudiagramme dargestellt.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Deskriptive Auswertung

#### 4.1.1. Patientencharakteristika

Vom 01.03.2009 - 16.03.2010 wurden insgesamt 50 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon konnten 10 Patienten aus den folgenden Gründen nicht ausgewertet werden: fehlende Follow-up Visiten post-interventionem (n=5), verspätete (>12 Wochen) Kontrollmesswerte (n=2), TACE innerhalb von 6 Wochen (n=1), systemische Chemotherapie statt SIRT (n=1) und vorangegangene Bestrahlung (n=1).

Das evaluierte Patientenkollektiv bestand aus 19 Frauen und 21 Männern. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 64 Jahren mit einer Spanne von 25 bis 82 Jahren.

Das mediane Tumolvolumen betrug rund 38,5 ml (Range 2,4-884 ml).

**Table 3:** Verteilung der Tumolvolumina

<b>Tumolvolumen</b>	<b>Patienten</b>
< 50	23 (57,5)
50-100	3 (7,5)
101-200	6 (15)
201-300	4 (10)
301-400	1 (2,5)
501-600	1 (2,5)
701-800	1 (2,5)
801-900	1 (2,5)

Tumolvolumen in ml, n = Anzahl der Patienten, Wert in Klammern = prozentualer Anteil (%),

Die Mehrzahl der Patienten, die einer Strahlentherapie zugeführt werden, wurde vorbehandelt.

**Table 11:** Anzahl und Art der Vorbehandlungen

<b>Vorangegangene Therapien</b>	<b>Anzahl</b>
Operation des Primarius	24
Operation der Leber	5
Systemische Chemotherapie	25
Lokale Verfahren ( <i>RFA, LITT, HDR-BT, Kryotherapie</i> )	4
Andere Verfahren z.B. <i>Interferon, Sandostatin, TGF-<math>\beta</math>, lokale Radiatio des Primarius, Immuntherapie</i>	11
Keine onkologischen Therapien	7

n = Anzahl der Patienten, Operationen primärer Lebertumoren zählen als Operation der Leber nicht als Operation des Primarius

Bei den hepatischen Operationen handelt es sich bei 3 Patienten um die Resektion von Lebermetastasen und bei jeweils einem Patienten um die Resektion eines HCC bzw. eines Gallenblasenkarzinoms.

Es wird deutlich, dass der Großteil der Patienten mehrfach vorbehandelt ist. Die chirurgische Resektion (72%) und systemische Chemotherapie (63%) stehen bei der onkologischen Behandlung im Vordergrund. Bei 7 Patienten (17%) war die perkutane Radioablation Ersttherapie.

Es fällt auf, dass die Laborparameter innerhalb des Patientenkollektivs schon vor der Intervention eine große Streubreite aufweisen. So liegen die arithmetischen Mittelwerte für AST (56U/l), Bilirubin (0,8mg/dl), AP (143U/l) und GGT (185U/l) deutlich über den medianen Werten (AST: 34U/l; Bilirubin: 0,45mg/dl; AP: 93U/l und GGT: 77U/l).

**Tabelle 5: Patientencharakteristika**

	<b>Gesamt</b>	<b>HDR-BT</b>	<b>SIRT</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Alter (Jahre) ± StAbw</b>	63±11	65±10	60±14	0,466
<b>Weibliches Geschlecht (%)</b>	19 (48)	16 (52)	3 (33)	0,34
<b>Gewicht (kg)</b>	75,8±14,2	75,1±14,4	78,2±13,9	0,549
<b>BMI</b>	25,8±3,3	25,8±3,4	26±2,9	0,871
<b>Child-Pugh (A/B/C)</b>	37/2/1	28/2/1	9/0/0	0,625
<b>MELD-Score</b>	8,7±3,7	8,9±4,2	8,0±1,2	0,704
<b>Ätiologie (%)</b>				0,812
• HCC	12 (30)	10 (32)	2 (22)	
• CCC	3 (7,5)	2 (6)	1 (11)	
• Lebermetastasen	25 (60)	19 (58)	6 (67)	
*CRC	7 (17)	5 (15)	2 (22)	
*Mammakarzinom	5 (12)	5 (15)		
*NET	5 (12)	1 (3)	4 (44)	
*Pankreaskarzinom	3 (7)	3 (9)		
*Sonstige	5 (12)	5(15)		

Daten des Gesamtkollektives (n = 40), der HDR-BT-Gruppe (n = 31) und der SIRT-Gruppe (n = 9). n = Anzahl der Patienten, Wert in Klammern = prozentualer Anteil (%), StAbw = Standardabweichung, Gewicht als Mittelwert ± StAbw, BMI = Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m)\*Körpergröße (m) als Mittelwert± StAbw, HCC = Hepatocelluläres Karzinom, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, CRC = Kolorektales Karzinom, NET = Neuroendokriner Tumor

**Tabelle 6: Leber- und Tumorumina**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>HDR-BT</b>	<b>SIRT</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Gesamtlebervolumen</b>	1582 (1380/1800)	1536 (1375/1742)	2136 (1665/2322)	0,002
<b>Tumorumen</b>	39 (21/141)	32 (19/82)	140 (73/552)	0,006
<b>Funktionelles Lebervolumen</b>	1470 (1315/1700)	1464 (1303/1694)	1672 (1378/2057)	0,067

Volumina in [ml]. Ergebnisse als Median (25. und 75. Perzentile). Funktionelles Lebervolumen = Gesamtlebervolumen - Tumorumen.

Um Unterschiede in der Körperstatur mit zu berücksichtigen, wurden sämtliche Volumina auf das Körpergewicht bezogen berechnet (Volumina in [ml] / Körpergewicht in [kg]).

**Tabelle 7: Prozentuale Leber- und Tumorumina bezogen auf das Körpergewicht (liver body weight ratio[77])**

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>HDR-BT</b>	<b>SIRT</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Gesamtlebervolumen</b>	2,13 (1,88/2,4)	2,08 (1,8/2,23)	2,29 (2,13/3,06)	0,009
<b>Tumorumen</b>	0,05 (0,03/0,2)	0,04 (0,03/0,15)	0,15 (0,09/0,68)	0,006
<b>Funktionelles Leber- volumen</b>	1,97 (1,75/2,14)	1,95 (1,75/2,13)	2,01 (1,83/2,3)	0,264

Werte als liver body weight ratio(%) = 100 x Leber- bzw. Tumorumen/Körpergewicht. Ergebnisse als Median (25. und 75. Perzentile). Funktionelles Lebervolumen = Gesamtlebervolumen - Tumorumen.

#### 4.1.2. Charakteristika der lokalen Strahlentherapie

##### 4.1.2.1. HDR-Brachytherapie

Die minimale Dosis innerhalb des Tumorumens betrug bei 14 Patienten 20Gy, bei 15 Patienten 15Gy und bei jeweils einem Patienten 12Gy und 10Gy. Die Zieldosis am Tumorrund liegt für die lokale Tumorumablation bei 15-20Gy. Eine Reduktion der Zieldosis kann aufgrund benachbarter strahlensensibler Strukturen wie zum Beispiel Darm, Magen, Spinalkanal oder Niere nötig sein. Es gelang eine durchschnittliche Abdeckung des Tumorumens zu 96%, bei einem mittleren CTV von 82ml ± 126ml (Range: 2,4-596ml; Median: 32ml). Die Exposition des gesunden Leberparenchyms mit 7Gy lag im arithmetischen Mittel bei 248ml ± 167ml (Range:

17-580ml, Median: 211ml), das entspricht einem durchschnittlichen Anteil von  $17,5\% \pm 12\%$  (Range: 1-40%, Median: 14,7%) des gesamten Lebervolumens.

**Table 7: Minimale Dosisabdeckung des Tumolvolumens**

<b>Minimale Dosis Innerhalb des Tumors</b>	<b>Abdeckung 100%</b>	<b>Abdeckung 98-99,9%</b>	<b>Abdeckung 91-97,9%</b>	<b>Abdeckung 80-90%</b>	<b>Abdeckung &lt; 80%</b>
<b>20 Gy</b>	3 (10)	7 (23)	3 (10)	1 (3)	
<b>15 Gy</b>	2 (6,5)	6 (19)	4 (13)	2 (6,5)	1 (3)
<b>12 Gy</b>				1 (3)	
<b>10 Gy</b>		1 (3)			

n = Anzahl der Patienten, Wert in Klammern = prozentualer Anteil [%], Gy = Gray

#### 4.1.2.2. Radioembolisation (SIRT)

Den 9 behandelten Patienten wurde eine mittlere Aktivität von 1,72GBq appliziert. Bei 5 Patienten wurde ausschließlich der rechte Leberlappen behandelt, wobei ein Patient sechs Jahre zuvor eine Hemihepatektomie links hatte. Vier Patienten erhielten die SIRTEX-Mikrosphären direkt über die A. hepatica propria in das gesamte Lebervolumen. Das mittlere CTV betrug rund  $283\text{ml} \pm 321\text{ml}$  (Range: 27-884ml; Median 140,3ml).

#### 4.1.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Der Toxizitätsgrad sollte die Nebenwirkungen der Therapie darstellen, deshalb wurde versucht zwischen krankheitsbedingten und postradiogenen Symptomen zu unterscheiden. Ein Teil der Patienten hatte schon vor der Intervention erhöhte Laborparameter bzw. klinische Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion wie Aszites, so dass nur eine weitere postradiogene Verschlechterung als Nebenwirkung gewertet wurde. Bei basal bereits erhöhten Laborparametern wurde eine über 200%ige postinterventionelle Erhöhung als 2.gradige Nebenwirkung gewertet.

#### **Klinische Nebenwirkungen:**

17 Patienten (42,5%) hatten im sechswöchigen Zeitraum post-interventionem keine Nebenwirkungen der Radiotherapie.

Insgesamt 22 Patienten (55%) zeigten Nebenwirkungen 1.-2. Grades. Davon litten 12 Patienten (30%) im unmittelbaren postradiogenen Verlauf an Übelkeit und/oder Erbrechen, vier Patienten (10%) hatten leichte bis mäßige Schmerzen an der Punktionsstelle bzw. im rechten oberen Abdomen. Unter vermehrtem Schwächegefühl und Müdigkeit litten vier Patienten (10%). Drei Patienten (7%) hatten einen deutlichen Gewichtsverlust von 7 bzw. zweimal 8 kg in 6 Wochen (2x 1.gradig, 1x 2.gradig). Wobei eine Patientin eine ulzerierende Pylorusstenose (3.gradig), am ehesten als Folge des Abstroms von Mikrosphären in den Gastrointestinaltrakt entwickelte, die mehrmals bougiert und mit Stents versorgt werden musste. Im erweiterten Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach Radioembolisation verlor die Patientin insgesamt 18 kg ihres Körpergewichtes (3.gradiger Gewichtsverlust). 3 Patienten (7%) entwickelten im postradiogenen Verlauf progredienten Aszites und Pleuraergüsse, wobei ein Patient zusätzlich ubiquitäre Anasarka ausbildete. Zwei dieser Patienten verstarben 15 bzw. 16 Wochen nach Intervention. Zwei Patienten (5%) entwickelten Aszites, zwei Patienten (5%) entwickelten Pleuraergüsse, die jedoch nicht interventionell behandlungswürdig wurden.

Drittgradige klinische Nebenwirkungen traten bei einem Patienten (2,5%) auf, der im Verlauf invasiv behandlungspflichtigen Aszites entwickelte.

**Tabelle 6:** Klinische Nebenwirkungen der Strahlentherapie differenziert nach Bestrahlungsart

<i>Art der Nebenwirkung</i>	<i>SIRT (n=9)</i>	<i>HDR-BT (n=31)</i>	<i>P</i>
Übelkeit/Erbrechen	2 (22)	10 (32)	0,697
Schmerzen im re. Epigastrium	1 (11)	3 (10)	1,0
Schwächegefühl/Müdigkeit	1 (11)	3 (10)	1,0
Gewichtsverlust 1.-2. Grades	2 (22)	1 (3)	0,121
Aszites 1.-2.Grades	2 (22)	2 (6)	0,213
Aszites 3.Grades	1 (11)	0	0,225
Pleuraergüsse	3 (33)	2 (6)	0,065
Pylorusstenose	1 (11)	0	0,225
Keine Nebenwirkungen	2 (22)	15 (48)	0,256

SIRT = Selektive interne Radiotherapie, HDR-BT = High-dose-rate Brachytherapie, Wert in Klammern = prozentualer Anteil (%), Berechnung der P-Werte aufgrund der geringen Eventzahlen mittels exaktem Fisher-Test



### Laborchemische Nebenwirkungen:

Laborchemisch zeigen sich fast ausschließlich 1.-2.gradige, im Verlauf reversible Veränderungen. Auffällig ist die deutliche Erhöhung der GGT 6 Wochen nach Intervention in der Radioembolisationsgruppe.

Es folgen die laborchemischen Nebenwirkungen differenziert nach Bestrahlungsart.

*Tabelle 8: Laborchemische Nebenwirkungen nach HDR-BT*

Laborparameter	1 Tag postinterventionell			6 Wochen postinterventionell		
	1.Grades	2.Grades	3.Grades	1.Grades	2.Grades	3.Grades
Bilirubin	5	3		3	1	
AST	3	4		2	1	
GGT	2	1		2		
AP	1			3		

AST = Aspartataminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, AP = Alkalische Phosphatase

*Tabelle 9: Laborchemische Nebenwirkungen nach Radioembolisation*

Laborparameter	1 Tag postinterventionell			6 Wochen postinterventionell		
	1.Grades	2.Grades	3.Grades	1.Grades	2.Grades	3.Grades
Bilirubin	1	1		1	1	
AST	3	2		2		
GGT					4	1
AP				3		

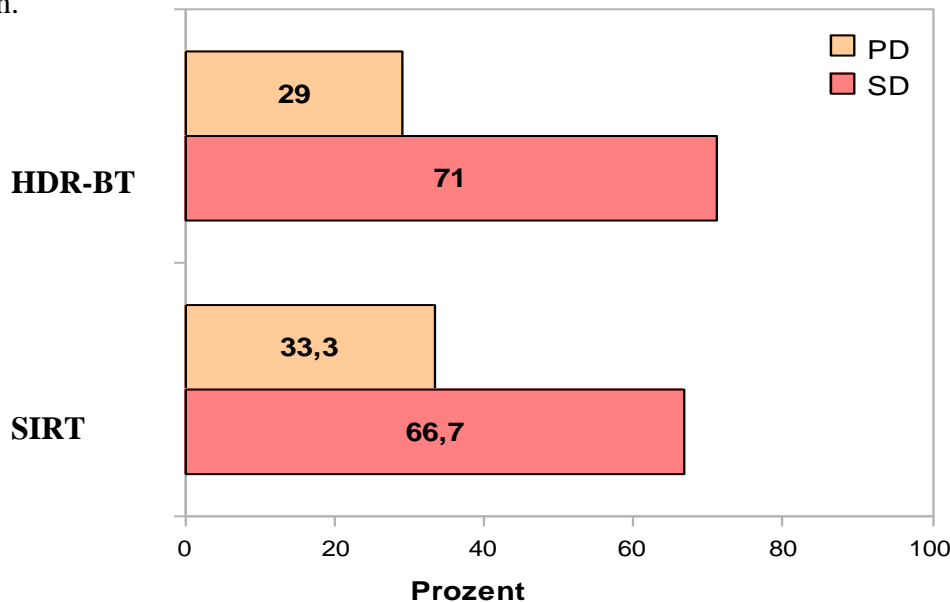
AST = Aspartataminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, AP = Alkalische Phosphatase

#### 4.1.4. Lokale Tumorkontrolle nach Bestrahlung

Als lokale Tumorkontrolle gilt die bildmorphologische Klassifikation der behandelten Läsion bzw. Läsionen in Complete Response, Partial Response oder Stable Disease anhand der modifizierten RECIST-Kriterien. Hierfür wurde das 6 Wochen Follow-up MRT von einem erfahrenen Radiologen beurteilt. Bei keinem Patienten konnte 6 Wochen nach der Bestrahlung ein lokaler Tumorprogress beobachtet werden.

#### 4.1.5. Tumorprogress Gesamtleber

Bei insgesamt 12 Patienten (30%) zeigte sich innerhalb von 6 Wochen post interventionem ein progredienter hepatischer Tumorverlauf. Differenziert anhand der Bestrahlungsart konnte bei 33% der SIRT-Patienten und bei 29% der HDR-BT-Patienten ein hepatischer Tumorprogress beobachtet werden.



**Abbildung 10:** Tumorprogress der gesamten Leber

SIRT = Selektive interne Radiotherapie, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease

#### 4.1.6. Patientenüberleben

Innerhalb des sechswöchigen Zeitraumes verstarb kein Patient.

6 Patienten (15%) verstarben innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes.

*Patient 37:*

Eine Patientin mit klatskinoider Hepatikusgabelstenose mit Cholestase bei hepatischen Lebermetastasen eines Magenadenokarzinoms verstarb 15 Wochen nach Radioablation an Leberversagen. Bei schon präinterventionell stark erhöhten Cholestaseparametern (Bilirubin 7,9mg/dl, AP 306U/l, GGT 340U/l), deutlich reduzierter Syntheseleistung (PCHE 1,24kU/l) und verminderter Leberfunktionskapazität (LiMAx 151µg/h/kg KG) wurde vor der Intervention ein Gallengangstent und eine Yamakawadrainage angelegt, die jedoch kaum zur Besserung des

Allgemeinzustandes und der Laborparameter führten. So dass die Patientin trotz verbessertem Galleabfluss weiterhin eine Leberzirrhose Stadium Child-Pugh C (10 Punkte) und einen MELD-Score von 21 Punkten vor der Strahlentherapie hatte. Der Zustand der Patientin besserte sich auch postradiogen nicht wesentlich, die Leberfunktion blieb gleichbleibend vermindert mit einem LiMAx von 125 $\mu$ g/h/kg KG am 1. postinterventionellen Tag und 143 $\mu$ g/h/kg KG 6 Wochen postinterventionell. Die Cholestaseparameter blieben erhöht, zusätzlich stiegen die Transaminasen sechs Wochen nach Intervention, CRP war im gesamten Zeitraum mit Werten zwischen 8-10mg/dl deutlich erhöht.

*Patient 11:*

16 Wochen nach Radioembolisation verstarb ein Patient aufgrund eines Leberversagens. Sein Krankheitsverlauf ist auf S. 77 ausführlich geschildert, da bei ihm die Reduktion des LiMAx-Wertes von präinterventionell 471 $\mu$ g/h/kg KG auf 123 $\mu$ g/h/kg KG 6 Wochen nach Radioembolisation mit einer Differenz von über 70% am deutlichsten war.

*Patient 39:*

Eine Patientin mit pulmonal, hepatisch und cerebellär metastasiertem Mammakarzinom verstarb 19 Wochen nach lokaler Bestrahlung aufgrund des massiven Tumorprogresses. Die LiMAx-Werte waren im sechswöchigen Kontrollintervall normwertig. Die Patientin war 6 Wochen nach der ersten HDR-BT-Behandlung für eine weitere Tumorablation vorgesehen. Diese wurde aufgrund des schon zu diesem Zeitpunkt bestehenden deutlichen Tumorprogresses abgesagt. Die laborchemischen Leberfunktionsparameter waren bis auf einen 3,5 – 5 fachen Anstieg der Transaminasen (AST bzw. ALT) am ersten Tag nach Radioablation normwertig.

*Patient 17:*

20 Wochen nach HDR-BT verstarb diese Patientin aufgrund eines massiven Tumorprogresses eines lymphogen, hepatisch, ossär und pankreatisch metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die LiMAx-Werte waren innerhalb der sechswöchigen Kontrollmessungen im Normwertbereich. Das Tumolvolumen betrug 596ml.

*Patient 38:*

Die Patientin war an einem HCC in zirrhotischer Leber Child-Pugh B (7 Punkte) und einem MELD-Score von 12 Punkten bei chronischer Hepatitis B Infektion erkrankt. Die

Standardlaborparameter zeigten schon präinterventionell eine schwere Leberfunktionsstörung mit deutlich erhöhten Werten der Transaminasen, des Bilirubins und der Cholestaseparameter im gesamten sechswöchigen Beobachtungszeitraum. Die PCHE-Serumspiegel lagen zu jedem Messtermin deutlich unter dem Normwertbereich. Die stark reduzierten LiMAx ( $95\mu\text{g/h/kg}$ )- und ICG-PDR-Werte ( $5,3\%/min$ ) spiegeln diese Funktionsstörung deutlich wieder. Die Patientin verstarb 25 Wochen nach HDR-BT an Leberversagen.

*Patient 12:*

Ein Patient mit HCC in alkoholtoxischer Leberzirrhose starb aufgrund seiner kardialen Vorerkrankungen 28 Wochen nach lokaler Strahlentherapie.

**Table 8: Verstorbene Patienten**

Patienten-Nr.	Intervention	Zeitraum (Wochen)	Todesursache
37	HDR-BT	15	Cholestatisches Leberversagen
11	SIRT	16	Leberversagen
39	HDR-BT	19	Tumorprogress
17	HDR-BT	20	Tumorprogress
38	HDR-BT	25	Leberversagen
12	HDR-BT	28	Kardiale Ursache (akutes VHF)

HDR-BT = High-dose-rate Brachytherapie, SIRT = selektive interne Radiotherapie, Zeitraum in [Wochen] vom Zeitpunkt der Intervention bis zum Todeszeitpunkt

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auf die statistische Analyse der Überlebenszeit verzichtet.

## 4.2. Veränderungen der Leberfunktion nach Bestrahlung

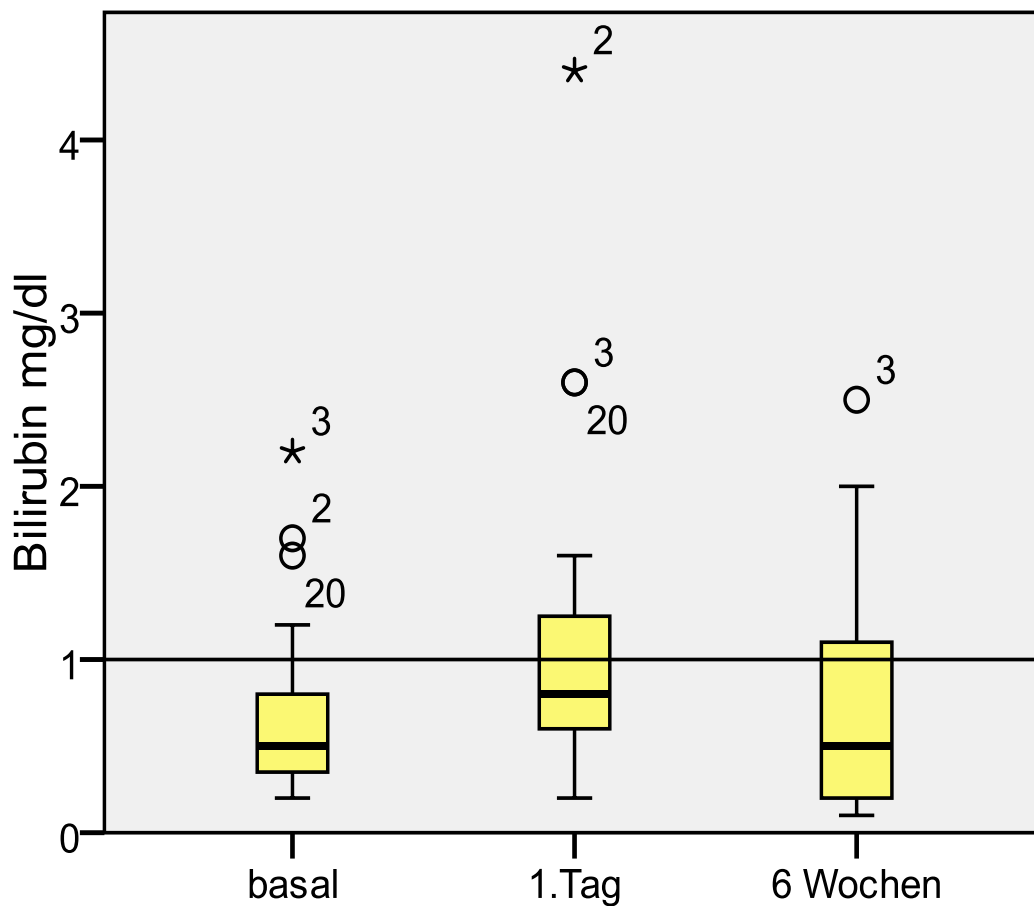
Zur besseren Beurteilung des Verlaufes, wurden die Änderungen der Leberfunktion über den gesamten Beobachtungszeitraum im Folgenden in einer Grafik zusammengefasst. Die Darstellung erfolgt differenziert nach Bestrahlungsart.

#### 4.2.1. Veränderungen der Leberfunktion nach HDR-BT

##### 4.2.1.1. Laborparameter

##### **Bilirubin [mg/dl]:**

Der Bilirubin-Serumspiegel stieg von 0,5mg/dl präinterventionell auf 0,7mg/dl ( $P < 0,001$ ) einen Tag nach der Radioablation. Nach 6 Wochen sanken die Bilirubinwerte wieder auf 0,5mg/dl ( $P = 0,478$ ).

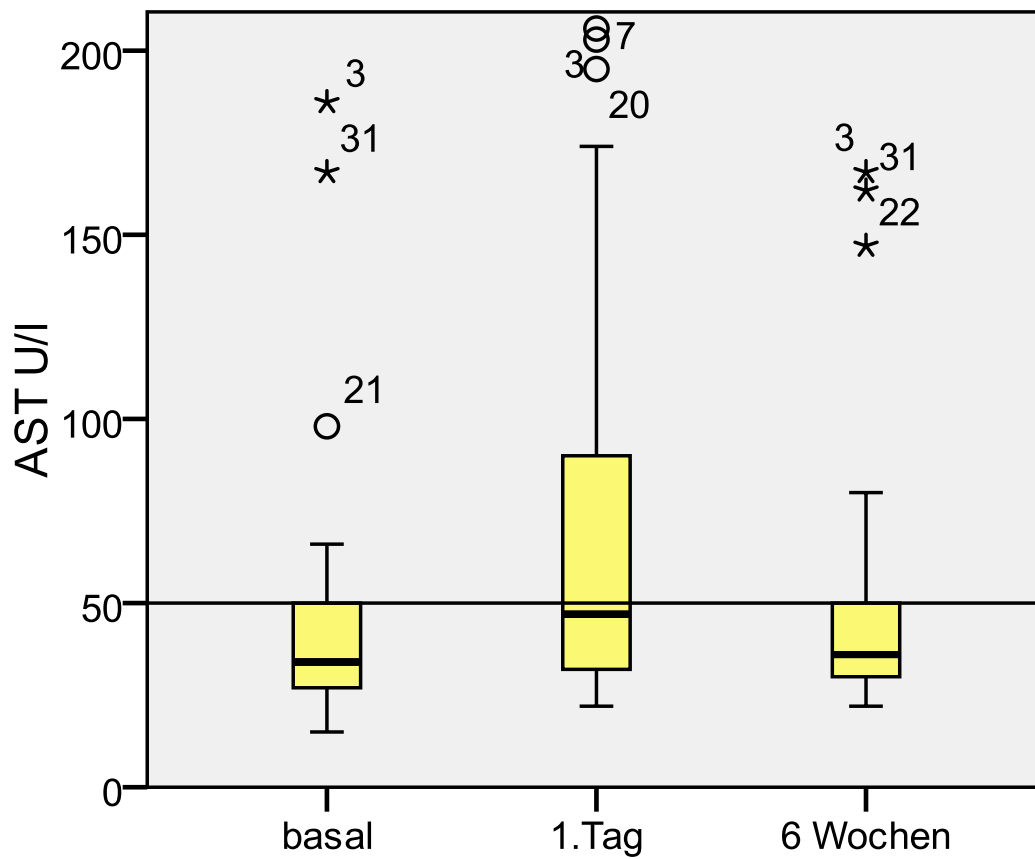


**Abbildung 11:** Bilirubin-Werte im Verlauf der HDR-BT- Gruppe ( $n=29$ )

Der Normwertbereich liegt unter der durchgezogenen Linie ( $< 1$ mg/dl). Es fehlen die Werte des Patienten 37, da diese zu jedem Messtermin mit Werten um die 8mg/dl weit über dem Durchschnitt lag.

**Aspartataminotransferase AST [U/l]:**

Die AST-Werte sind mit 34U/l präinterventionell, 47U/l ( $P<0,001$ ) am ersten Tag nach Bestrahlung und 36U/l ( $P=0,537$ ) 6 Wochen nach Radiotherapie im gesamten Zeitraum im Normwertbereich.

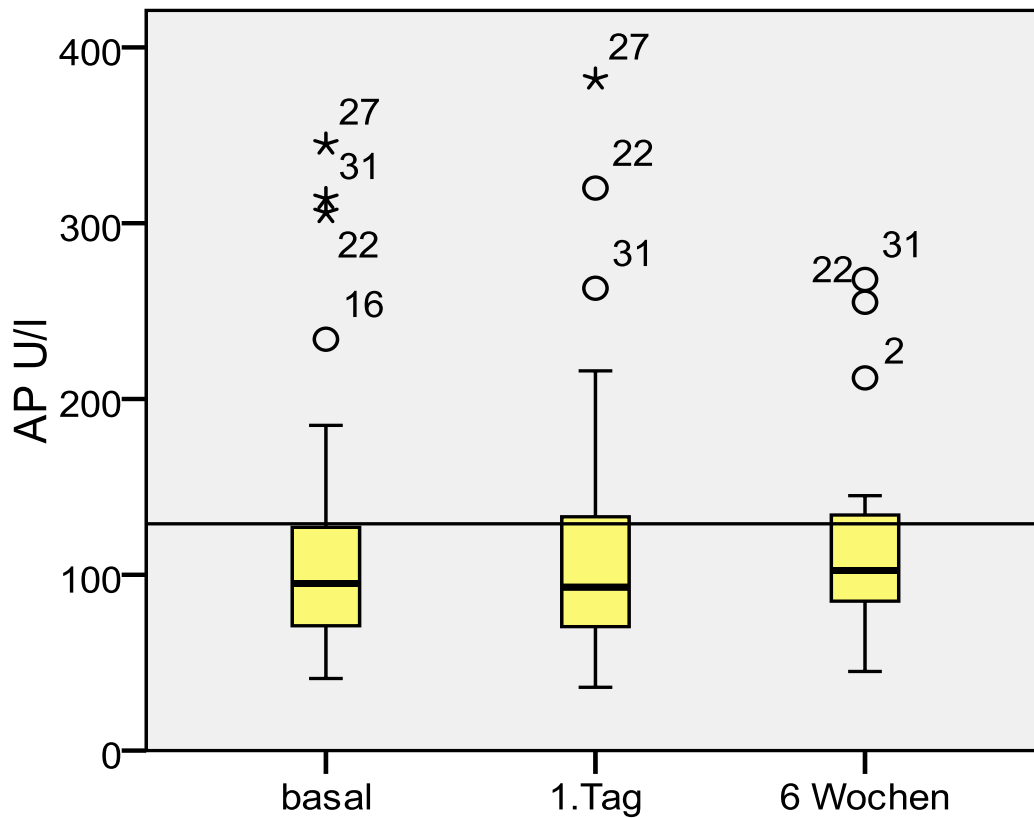


**Abbildung 12:** AST- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf ( $n=31$ )

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie ( $m<50U/l$ ,  $w<35U/l$ ).

### Alkalische Phosphatasen AP [U/l]:

Die Serumspiegel überstiegen zu keinem Messtermin den Normwertbereich. Präinterventionell lag der mediane AP-Spiegel bei 95U/l. Einen Tag nach Radioablation zeigt sich mit 93U/l ( $P=0,098$ ) kaum eine Veränderung. Nach 6 Wochen ist ein diskreter Anstieg auf 103U/l ( $P=0,586$ ) erkennbar. Es wird ersichtlich, dass die Messwerte stark streuen.

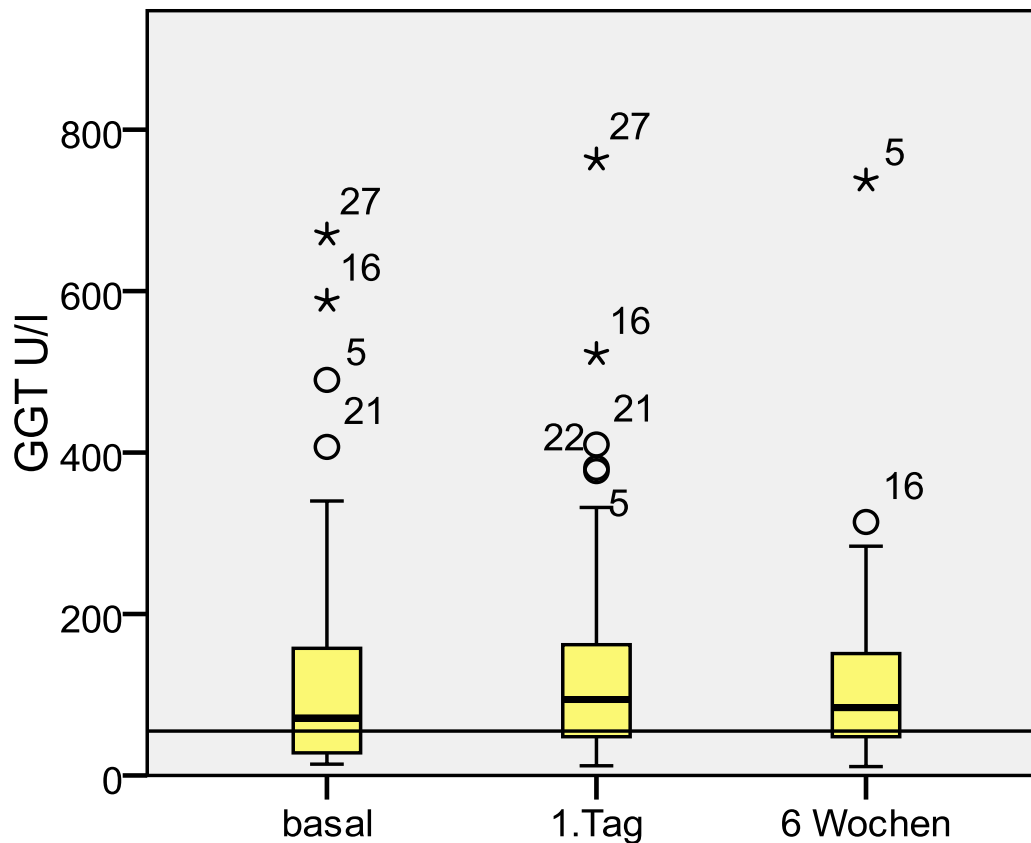


**Abbildung 13:** AP- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf (n=31)

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie (m 40-129U/l, w 35-104U/l).

**$\gamma$ -Glutamyltransferase GGT [U/l]:**

Der Median lag präinterventionell bei 71U/l. Im Verlauf konnte ein milder Anstieg auf 94U/l ( $P=0,258$ ) einen Tag nach HDR-BT beobachtet werden. Mit 84U/l ( $P=0,572$ ) 6 Wochen nach der Bestrahlung sind die GGT-Serumspiegel über den Normwertbereich erhöht. An der Grafik wird deutlich, dass die Werte innerhalb der Gruppe stark streuen.



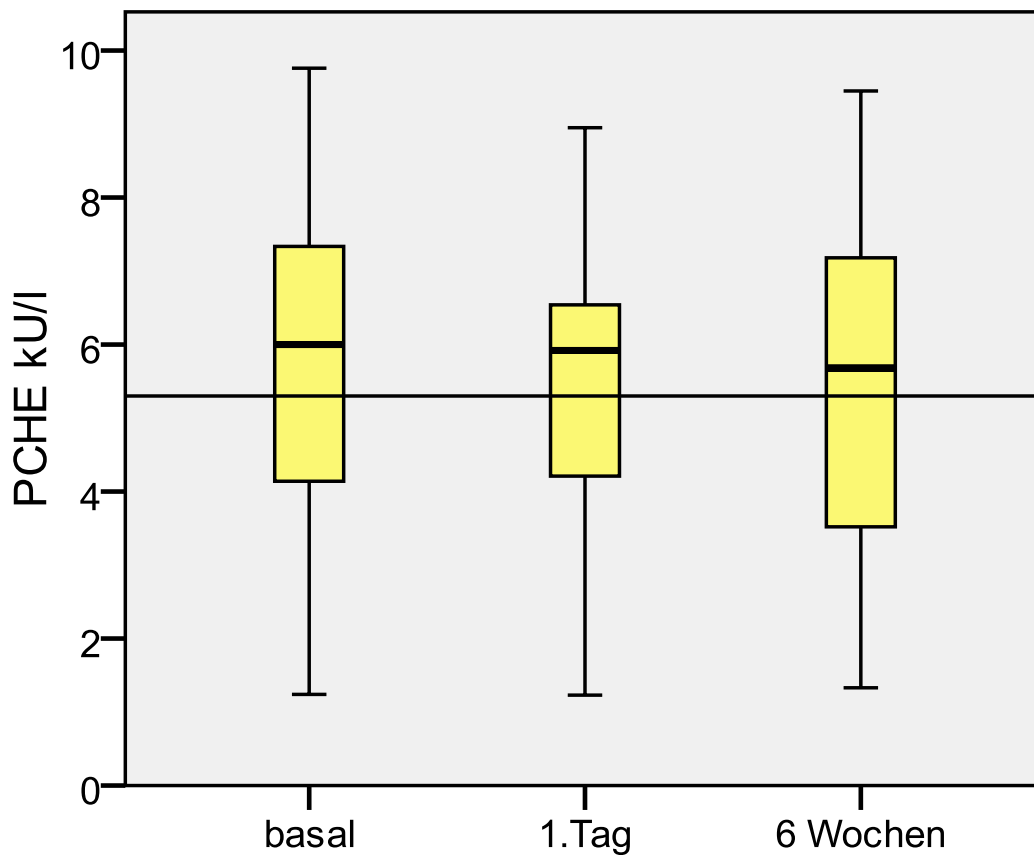
**Abbildung 14:** GGT- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf ( $n=30$ )

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie ( $m < 55\text{U/l}$ ,  $w < 38\text{U/l}$ ). Die Werte des Patienten 33 nicht dargestellt, da seine GGT-Werte mit  $> 1000\text{U/l}$  weit über dem Durchschnitt lagen.



**Pseudocholinesterase PCHE [kU/l]:**

Die PCHE-Serumspiegel lagen innerhalb von 6 Wochen post-interventionem im Normwertbereich. Die Werte blieben relativ konstant mit 6kU/l präinterventionell und 5,9kU/l ( $P=0,003$ ) einen Tag nach HDR-BT. Nach 6 Wochen ist eine dezente Reduktion auf 5,68kU/l ( $P=0,064$ ) erkennbar.

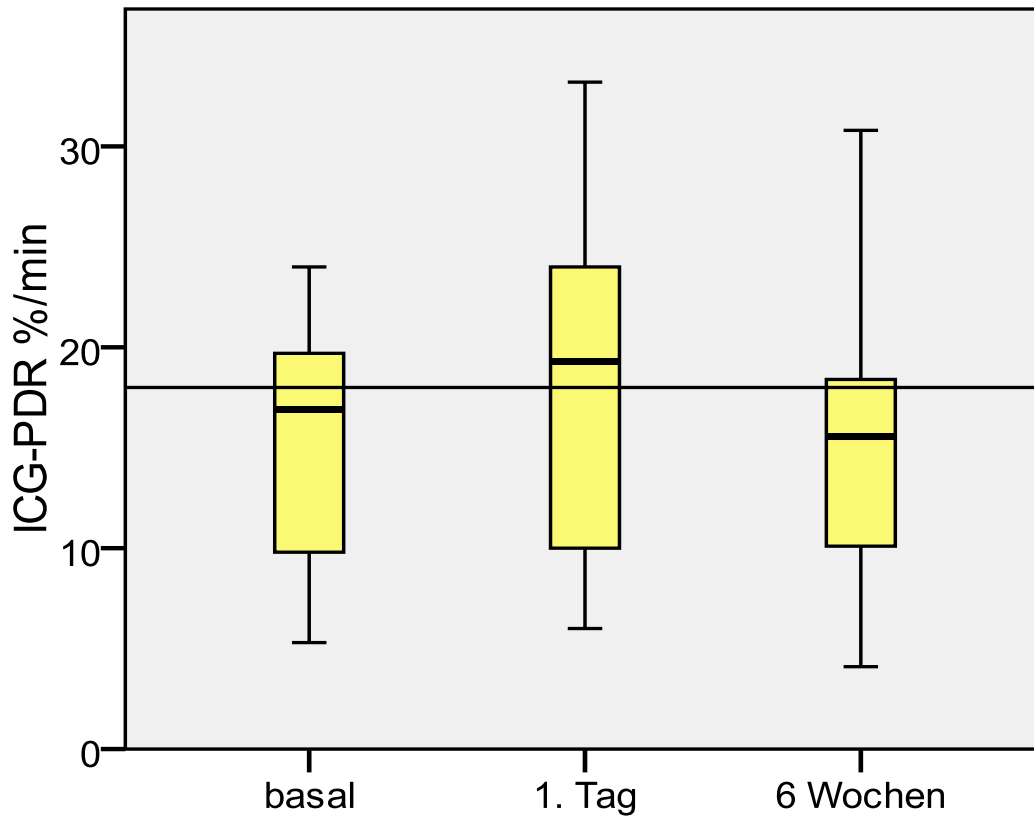


**Abbildung 15:** PCHE- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf (n=28)

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie (> 5,3kU/l).

#### 4.2.1.2. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR

Die ICG-PDR ist mit 16,9%/min präinterventionell dezent erniedrigt. Es zeigt sich ein Anstieg am 1. postinterventionellen Tag auf 19,3%/min ( $P < 0,001$ ). 6 Wochen post-interventionem liegt die ICG-PDR mit 15,6%/min ( $P = 0,619$ ) unter dem Normalwertbereich.

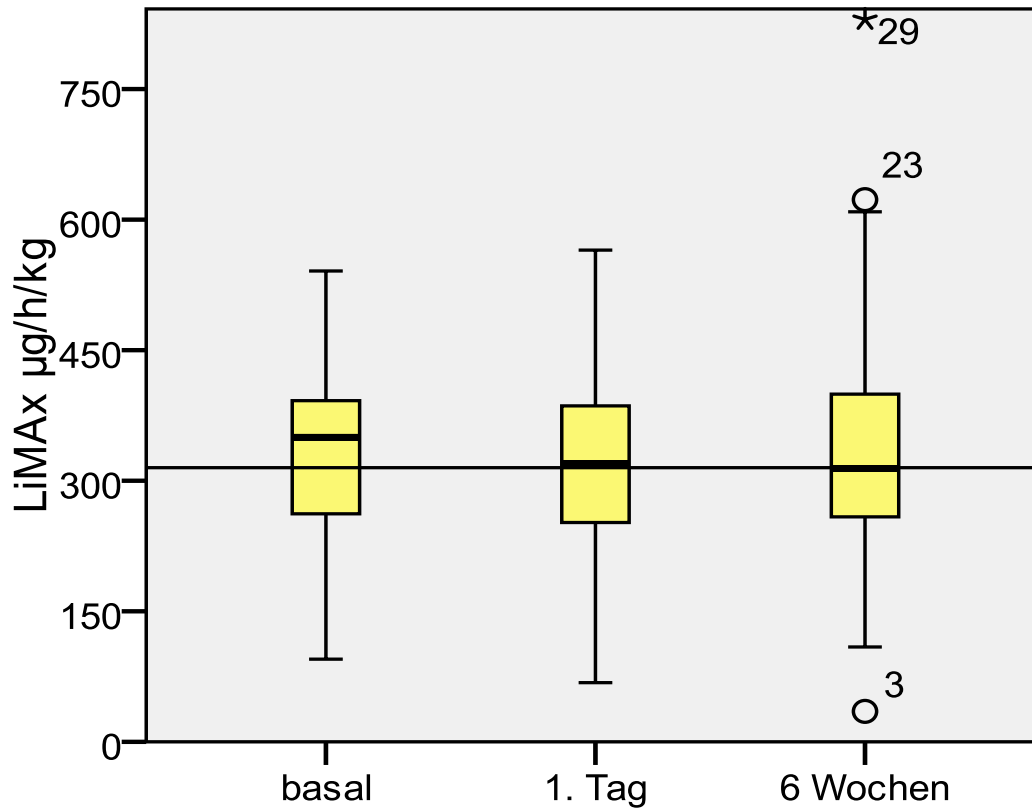


**Abbildung 16:** ICG-PDR- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf ( $n=29$ )

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie ( $> 18\%/min$ ).

#### 4.2.1.3. Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx

Der LiMAx-Wert liegt präinterventionell bei 350 $\mu$ g/h/kg KG. Die Reduktion der LiMAx-Werte im Verlauf ist mit 320 $\mu$ g/h/kg KG (P=0,405) am 1. postradiogenen Tag und 314 $\mu$ g/h/kg KG (P=0,439) nach 6 Wochen dezent.



**Abbildung 17:** LiMAx- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf (n=31)

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie (> 315 $\mu$ g/h/kg).

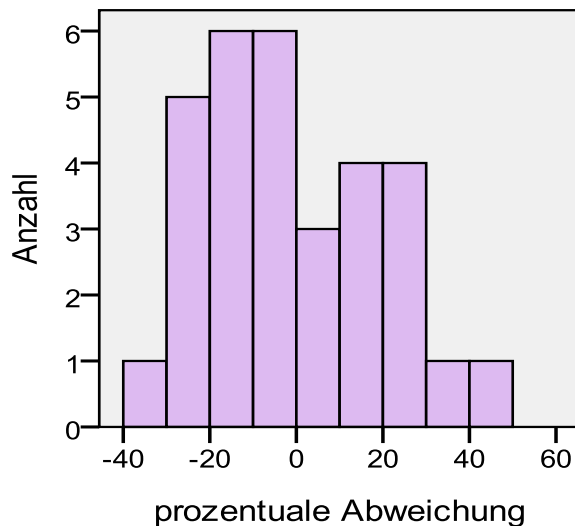
Zur besseren Übersicht wurden die Änderungen der maximalen Leberfunktionskapazität als prozentuale Abweichung vom basalen LiMAx-Wert berechnet und entsprechend als Differenz (1.Tag) und Differenz (6 Wochen) bezeichnet:

$$\text{Differenz (1.Tag)} = ((\text{LiMAx basal} - \text{LiMAx 1.Tag}) / \text{LiMAx basal}) \times 100$$

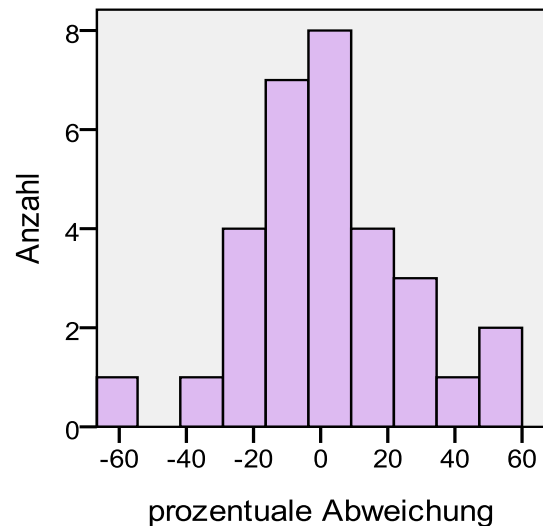
$$\text{Differenz (6 Wochen)} = ((\text{LiMAx basal} - \text{LiMAx 6 Wochen}) / \text{LiMAx basal}) \times 100$$

Die mittlere prozentuale Abweichung der LiMAx-Werte am 1. postinterventionellen Tag von den präinterventionellen LiMAx-Werten in der HDR-BT-Gruppe lag bei -1,7% (Range: -35 bis +47 %, Median: -5,3%). Nach 6 Wochen liegt die mittlere prozentuale Abweichung von den basalen LiMAx-Werten bei 2,4% mit einer großen Spannweite (Range: -63% bis +53%, Median: -1,5%).

Basal versus 1. postinterventioneller Tag:



Basal versus 6 Wochen postinterventionell:



**Abbildung 18: HDR-BT-Gruppe: Prozentuale Abweichung der LiMAx Werte 1. Tag bzw. 6 Wochen postinterventionell vom basalen LiMAx Wert**

Da auffiel, dass zum Teil trotz großer prozentualer Abweichungen die tatsächliche Änderung bei Betrachtung der LiMAx-Werte nicht erheblich schien bzw. sich die Abweichungen zum Teil innerhalb des Normwertbereiches abspielten, wurden die Patienten anhand ihrer präinterventionellen Werte in 3 Gruppen eingeteilt:

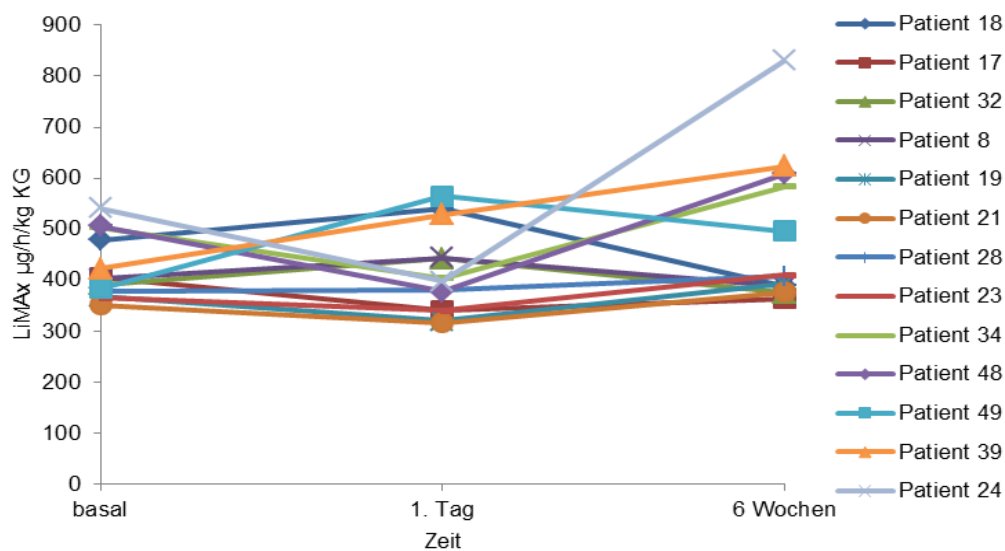
- 1.Gruppe: LiMAx basal > 315µg/h/kg KG = Normbereich
- 2.Gruppe: LiMAx basal 230 – 314µg/h/kg KG = leicht verminderte Leberfunktion
- 3.Gruppe: LiMAx basal < 230µg/h/kg KG = eingeschränkte Leberfunktion

18 Patienten (58%) hatten präinterventionell LiMAx-Werte im Normbereich, 7 Patienten (23%) hatten eine leicht verminderte Leberfunktion mit LiMAx-Werten zwischen 230 und 314µg/h/kg KG und 6 Patienten (19%) hatten vor der Strahlenbehandlung eine eingeschränkte

Leberfunktion. Von den 6 Patienten, die einen basalen LiMAx-Wert  $< 230 \mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$  KG hatten, waren 4 Patienten mit HCC in bekannter Leberzirrhose. Die anderen 2 Patienten hatten Lebermetastasen verschiedener Primärtumore. Die verminderte Leberfunktion ist bei einem Patienten mit kolorektalem Karzinom durch regelmäßigen Alkoholkonsum und einen bekannten Leberschaden erklärbar. Eine Patientin hat ein hepatisch metastasiertes Magenkarzinom mit klatskinoider Hepatikusstenose und hochgradiger Cholestase bei einer Child-Pugh C Leberzirrhose.

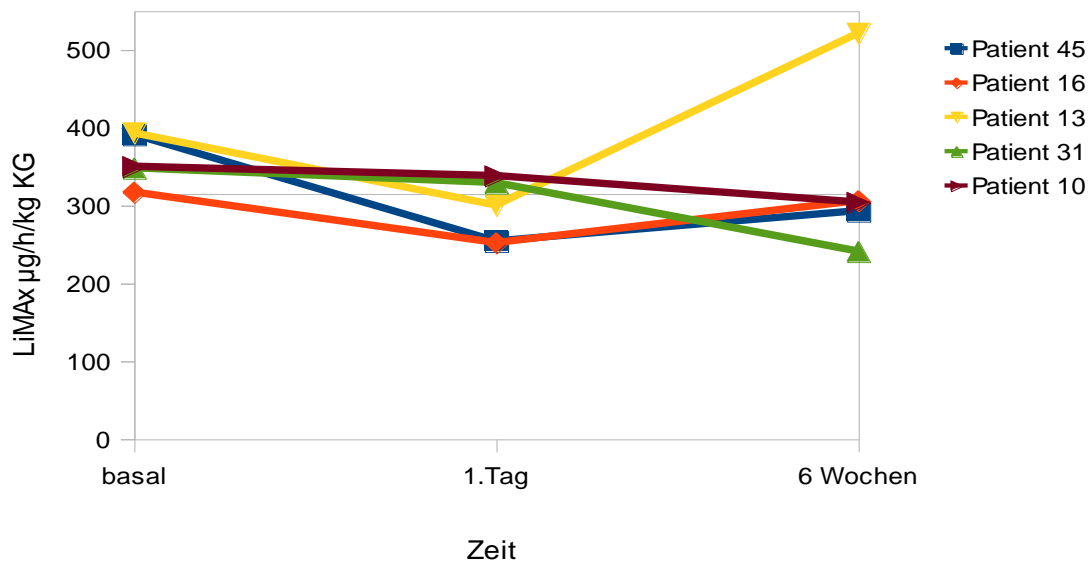
Nach Einteilung in 3 Gruppen anhand der basalen LiMAx-Werte, wurde der Verlauf für den 1. und 2. Verlaufstermin beurteilt. Als verbesserte Leberfunktion wurde ein LiMAx-Wert in der darüber liegenden Gruppe gewertet. Als Verschlechterung der Leberfunktion wurde ein postinterventioneller Wert in der darunter liegenden Gruppe gewertet. Ein postinterventioneller Wert innerhalb der gleichen Gruppe wurde als stabile Leberfunktion gewertet.

*Im Folgenden ist der Verlauf der HDR-BT-Patienten dargestellt, deren LiMAx-Werte im gesamten Zeitraum im Normbereich lagen.*



**Abbildung 19:** HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 1. Gruppe, deren Werte im gesamten Verlauf im Normwertbereich lagen

Im Folgenden ist der Verlauf der HDR-BT-Patienten dargestellt, deren LiMAx-Wert vor der Intervention im Normwertbereich lag und im Verlauf unter diesen sank:



**Abbildung 20:** HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 1. Gruppe, deren Werte im Verlauf unter den Normwertbereich sank

**Tabelle 13:** Prä- und postinterventionelle LiMAx Werte mit prozentualer Abweichung, der HDR-BT-Patienten der 1. Gruppe, die eine Gruppenabweichung im Verlauf aufwiesen

Patienten-Nr.	LiMAx basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 13</b>	393	285 (-23,7)	521 (+32,6)
<b>Patient 45</b>	391	254 (-35)	293 (-25,1)
<b>Patient 10</b>	350	338 (-3,4)	304 (-13,1)
<b>Patient 31</b>	348	329 (-5,5)	241 (-30,8)
<b>Patient 16</b>	317	252 (-20,5)	306 (-3,5)

LiMAx basal = präinterventioneller LiMAx [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ ], Wert in Klammern = prozentuale Abweichung vom basalen Wert [%]

Von 18 HDR-BT-Patienten mit initial normwertigen LiMAx-Werten, zeigten 5 Patienten eine Reduktion der Leberfunktionskapazität einen Tag nach der Intervention. Von diesen 5 Patienten hatten 3 Patienten nach 6 Wochen wieder eine ansteigende Leberfunktionskapazität. Nur 2 Patienten zeigten auch nach 6 Wochen noch deutlich geringere LiMAx-Werte als vor der

Strahlentherapie. Die Änderungen der LiMAX-Werte im Vergleich zum Ausgangswert sind in dieser Gruppe nicht signifikant (basal versus 1.Tag postinterventionell  $P=0,199$ , basal versus 6 Wochen postinterventionell  $P=0,248$ ).

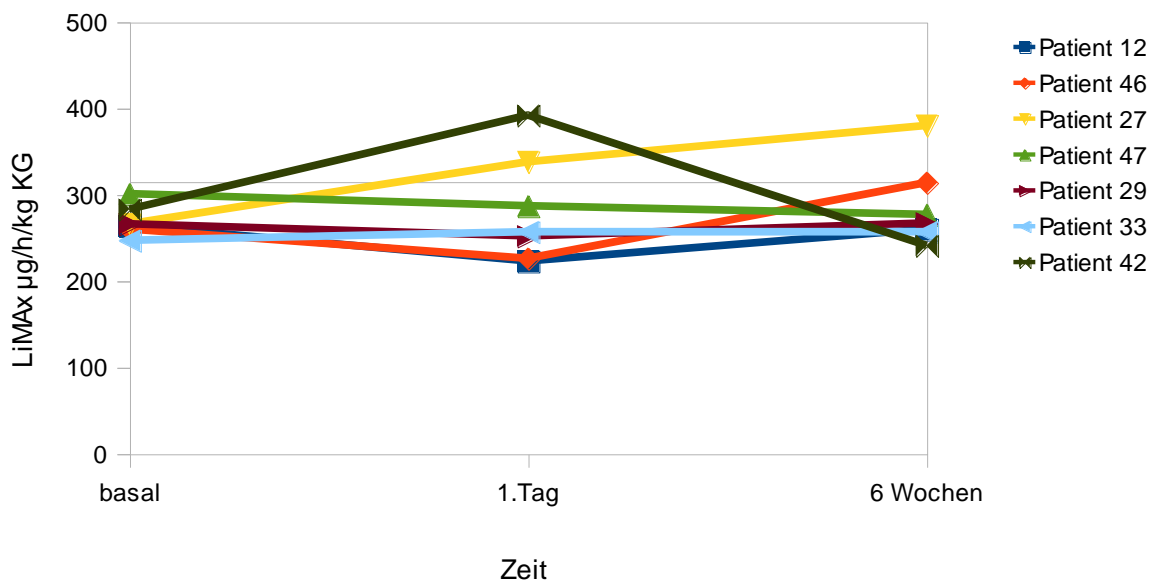
*Patient 31:*

Die Laborparameter des Patienten lagen im gesamten Zeitraum im Normbereich. Die ICG-PDR war mit 10,7%/min basal, 10%/min (1.Tag) und 11,3%/min (6 Wochen) zu jedem Zeitpunkt erniedrigt. Einzige Auffälligkeit war, ein seit 2 Wochen bestehender Herpes zoster zum 6 Wochen Termin, der mit Aciclovir oral behandelt wurde.

*Patient 10:*

Der Patient zeigt im Verlauf nur eine milde Reduktion der LiMAX-Werte, die sich in leicht progredient erniedrigten PCHE-Serumspiegeln wieder finden. Die Transaminasen, sowie Bilirubin waren prä- und postinterventionell normwertig. Die Cholestaseparameter waren vor der Strahlentherapie erhöht (AP: 148U/l, GGT: 129U/l), im Verlauf jedoch leicht rückläufig.

Folgende Grafik zeigt den Verlauf der LiMAX-Werte der HDR-BT-Patienten der **2. Gruppe**, deren basalen Werte zwischen 230-314  $\mu\text{g/h/kg KG}$  lagen:



**Abbildung 21:** HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 2. Gruppe

**Table 14:** Prä- und postinterventionelle LiMAx Werte mit prozentualer Abweichung, der Patienten der 2. Gruppe, die eine Gruppenabweichung im Verlauf aufwiesen

Patienten-Nr.	LiMAx basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 16</b>	306	358 (+17)	286 (-6,5)
<b>Patient 42</b>	283	392 (+38,5)	241 (-14,8)
<b>Patient 27</b>	266	338 (+27,1)	380 (+42,9)
<b>Patient 12</b>	264	223 (-15,5)	260 (-1,5)
<b>Patient 46</b>	260	226 (-13,1)	314 (+20,8)

LiMAx basal = präinterventioneller LiMAx [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$  KG], n = Patientenanzahl, Wert in Klammern = prozentualer Anteil [%]

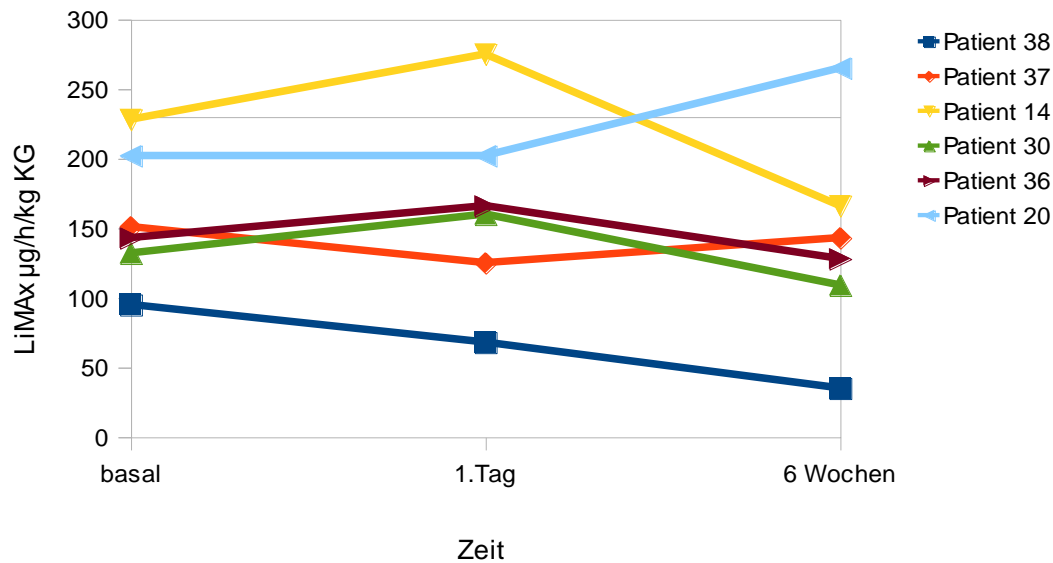
7 Patienten der HDR-BT-Gruppe hatten initial LiMAx-Werte zwischen 230-314 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$  KG. Davon erreichte 1 Patient innerhalb von 6 Wochen nach Intervention einen normwertigen LiMAx. Die Werte von 6 Patienten lagen 6 Wochen post-interventionem wieder zwischen 230-314 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$  KG. Die Änderungen der LiMAx-Werte in dieser Gruppe waren statistisch nicht signifikant (basal versus 1.Tag postinterventionell  $P=1$ , basal versus 6 Wochen postinterventionell  $P=0,612$ ).

*Patient 27:*

Diese Patientin zeigte auch nach 6 Wochen noch höhere LiMAx-Werte als präinterventionell. Die Messung am 6 Wochen-Termin erfolgte jedoch nicht nüchtern und ist daher nicht gleichwertig auszuwerten.



Folgende Grafik zeigt den Verlauf der LiMAX-Werte der HDR-BT-Patienten der **3. Gruppe**, deren basalen Werte unter 230  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$  lagen:



**Abbildung 22:** HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 3. Gruppe

**Tabelle 15:** Prä- und postinterventionelle LiMAX Werte mit prozentualer Abweichung, der Patienten der 3. Gruppe, die eine Gruppenabweichung im Verlauf aufwiesen

Patienten-Nr.	LiMAX basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 20</b>	202	202	265 (+31,2)
<b>Patient 14</b>	228	275 (+20,6)	166 (-27,2)

LiMAX basal = präinterventioneller LiMAX [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ ], Wert in Klammern = prozentuale Abweichung vom basalen Wert[%]

Auch in dieser Gruppe zeigt sich keine statistisch signifikante Änderung der LiMAX-Werte (basal versus 1.Tag postinterventionell  $P=0,5$ , basal versus 6 Wochen postinterventionell  $P=0,345$ ).

*Patient 20:*

Die Standardlaborparameter von Patient 20 zeigten eine zunehmende Verschlechterung der Leberfunktion, während der LiMAX-Wert um  $> 30\%$  postinterventionell anstieg. Bilirubin stieg im Verlauf von  $0,8\text{mg}/\text{dl}$  auf  $1,3\text{mg}/\text{dl}$  am 1. Tag und  $2\text{mg}/\text{dl}$  6 Wochen nach der Bestrahlung. Zusätzlich verstärkte sich die bestehende Thrombozytopenie ( $114.000/\mu\text{l} \rightarrow 105.000/\mu\text{l} \rightarrow$

72.000/ $\mu$ l). Die Serumspiegel von PCHE blieben im gesamten Verlauf erniedrigt (3,37kU/l  $\rightarrow$  3,54kU/l  $\rightarrow$  2,73kU/l). Der Patient hatte im Laufe der 6 Wochen einen Gewichtsverlust von 8kg.

*Patient 14:*

Patient 14 zeigte einen Tag post-interventionem einen diskreten transienten Anstieg von Bilirubin auf 1,2mg/dl. Des Weiteren stiegen AP und GGT im sechswöchigen Verlauf leichtgradig an und PCHE war im gesamten Messzeitraum etwas reduziert bei rund 5kU/l.

*Patient 38:*

Die Patientin verstarb 25 Wochen nach Radioablation. Ihr Krankheitsverlauf ist auf Seite 52/53 beschrieben.

*Verlauf aller HDR-BT-Patienten:*

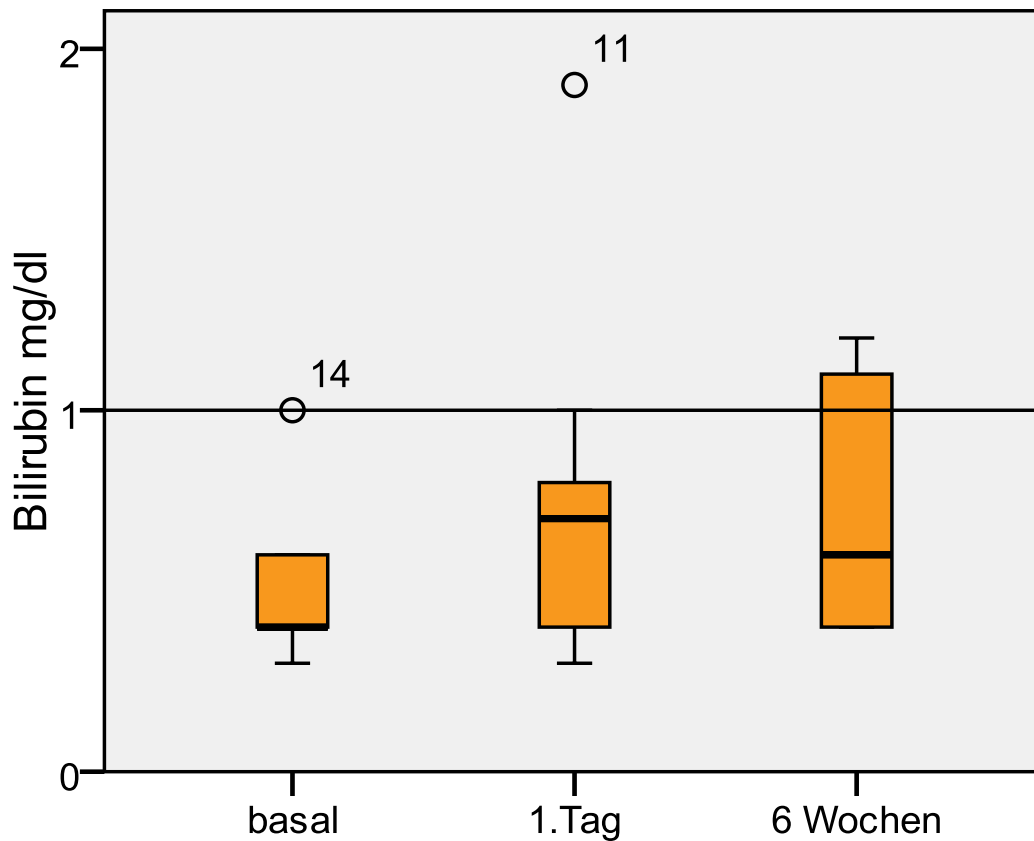
13 Patienten (42%) hatten zu jedem Messtermin normwertige LiMAx-Werte. Insgesamt 19 HDR-BT-Patienten (61%) zeigten sowohl direkt postinterventionell als auch 6 Wochen nach HDR-BT einen stabilen Verlauf mit LiMAx-Werten innerhalb der eingeteilten basalen Gruppen. 6 Wochen nach der Bestrahlung hatten insgesamt 6 Patienten (19%) einen von der Ausgangsgruppe abweichenden Wert. Davon hatten 4 Patienten (13%) niedrigere LiMAx-Werte und 2 Patienten (6%) höhere LiMAx-Werte als präinterventionell.

## 4.2.2. Veränderungen der Leberfunktion nach Radioembolisation

### 4.2.2.1. Laborparameter

#### Bilirubin [mg/dl]:

Der Bilirubinwert lag in der SIRT-Gruppe vor der Bestrahlung bei 0,4mg/dl und stieg postinterventionell auf 0,7mg/dl (P=0,207) am 1.Tag und 0,6mg/dl (P=0,068) 6 Wochen nach Radioembolisation.

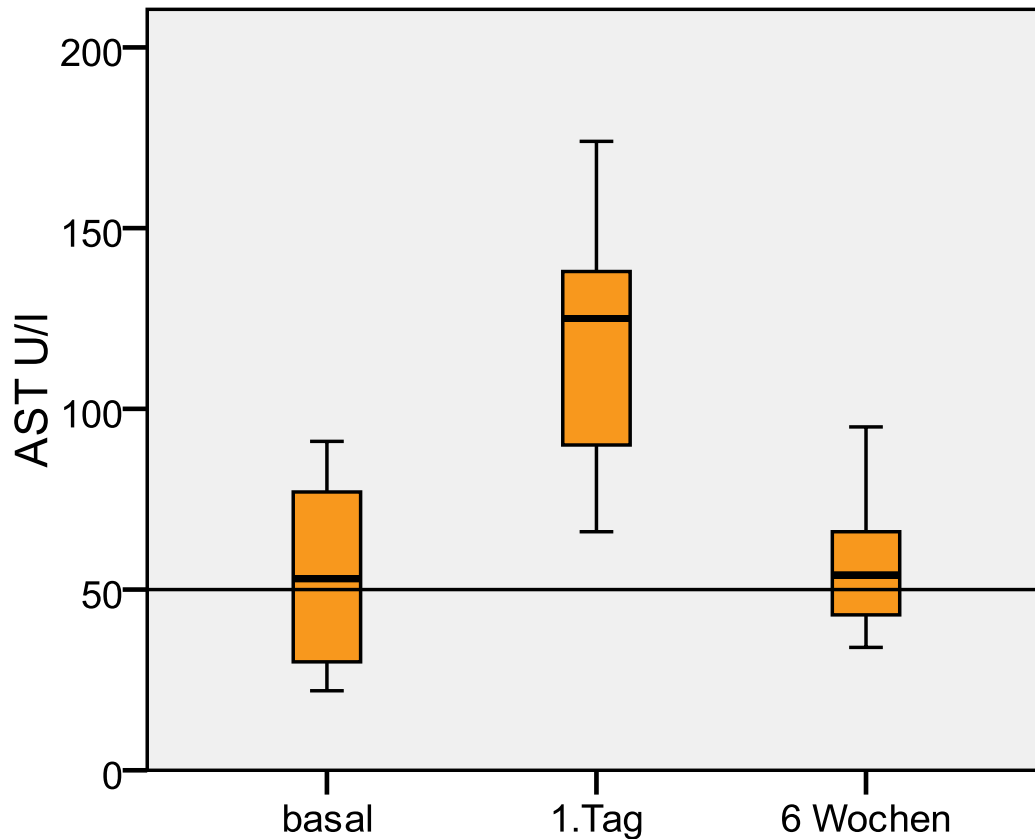


**Abbildung 23:** Bilirubin-Werte im Verlauf der SIRT-Gruppe (n=9)

Der Normwertbereich liegt unter der durchgezogenen Linie (< 1mg/dl).

**Aspartataminotransferase AST [U/l]:**

Es fällt auf, dass der AST-Serumspiegel vor der Bestrahlung mit 53U/l schon dezent erhöht ist. Direkt nach der Bestrahlung steigen die Werte auf moderat erhöhte 125U/l ( $P=0,021$ ) an, um 6 Wochen nach der Radioembolisation wieder ihren Ausgangswert 54U/l ( $P=1$ ) zu erreichen.

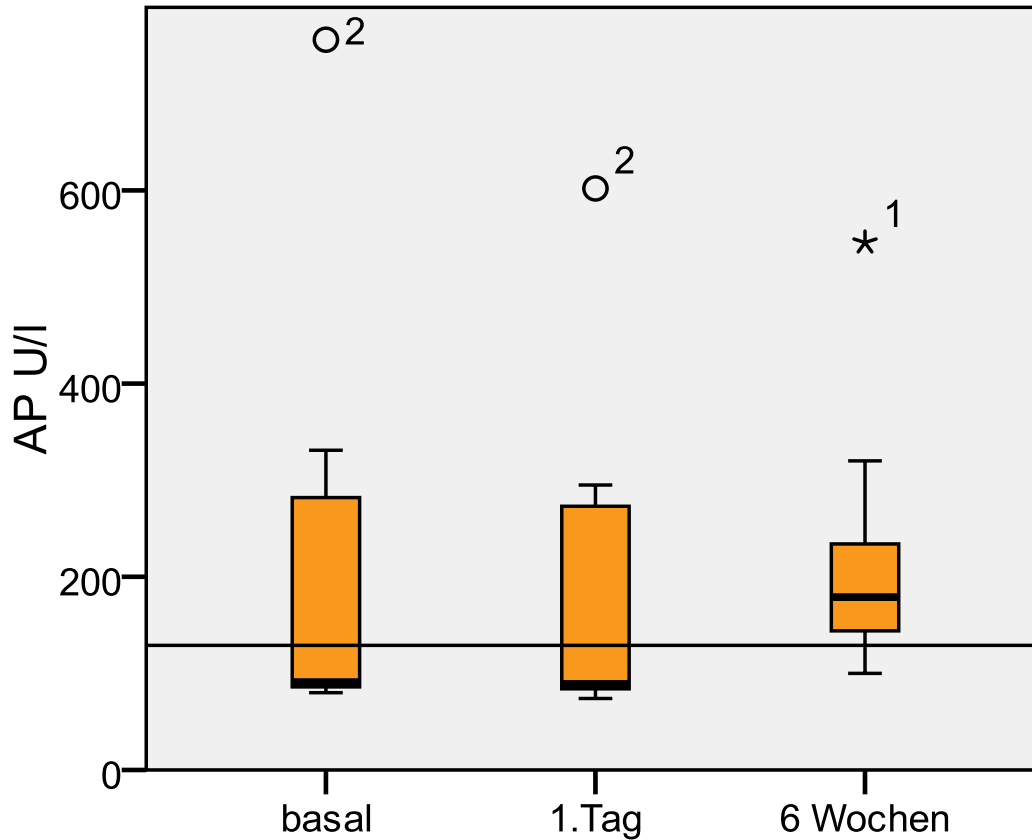


**Abbildung 24:** AST- Werte der SIRT-Gruppe im Verlauf ( $n=9$ )

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie ( $m < 50$ U/l,  $w < 35$ U/l). Die Werte des Patienten 06 wurden nicht dargestellt, da sie zu jedem Messtermin deutlich über 200U/l lagen.

**Alkalische Phosphatasen AP [U/l]:**

Der AP-Serumspiegel sank diskret von präinterventionell 91U/l auf 89U/l ( $P=0,109$ ) am 1. postinterventionellen Tag. Innerhalb von 6 Wochen stiegen die AP-Werte auf deutlich über den Normwertbereich liegende 179U/l ( $P=0,441$ ) an.

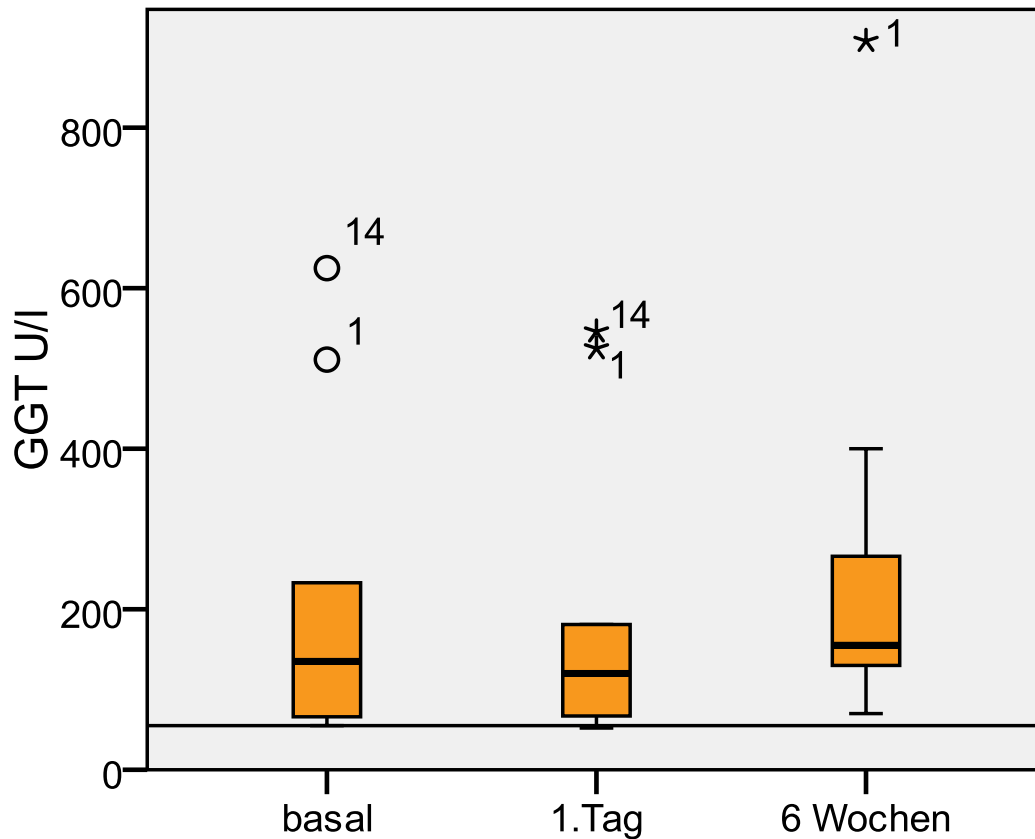


**Abbildung 25:** AP- Werte der SIRT-Gruppe im Verlauf ( $n=9$ )

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie (m 40-129U/l, w 35-104U/l).

**$\gamma$ -Glutamyltransferase GGT [U/l]:**

Präinterventionell lag der GGT-Serumspiegel mit 135U/l deutlich über dem Normwert. Nach dezenter Reduktion auf 120U/l ( $P=0,26$ ) am 1. postinterventionellen Tag, blieben die GGT-Werte auch 6 Wochen nach Radioembolisation mit 155U/l ( $P=0,441$ ) weiterhin deutlich erhöht.

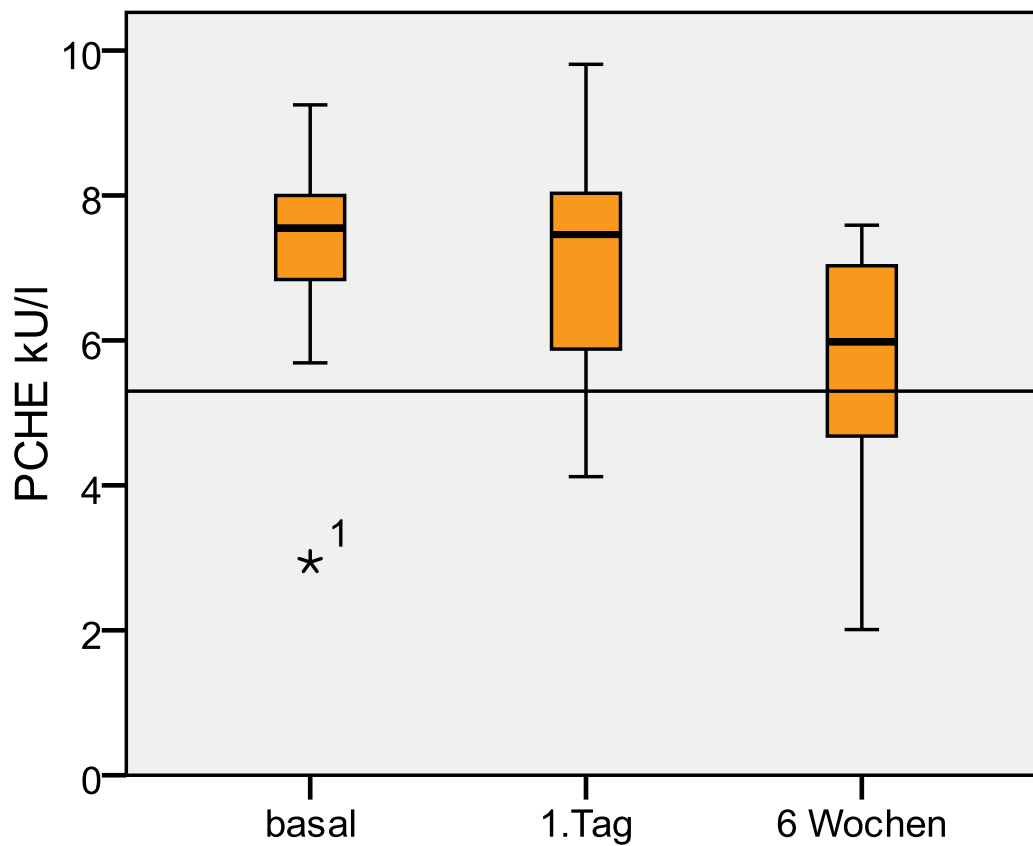


**Abbildung 26:** GGT- Werte der SIRT- Gruppe im Verlauf ( $n=9$ )

Der Normwertbereich für männliche Erwachsene liegt unter der durchgezogenen Linie ( $m < 55U/l$ ,  $w < 38U/l$ ).

**Pseudocholinesterase PCHE [kU/l]:**

Die präinterventionellen Werte lagen bei 7,55kU/l und blieben einen Tag nach Radioembolisation relativ konstant mit 7,46kU/l ( $P=0,953$ ). Innerhalb von 6 Wochen sank der PCHE-Serumspiegel auf 5,98kU/l ( $P=0,021$ ). Die Werte lagen während des sechswöchigen Zeitraumes im Normbereich.

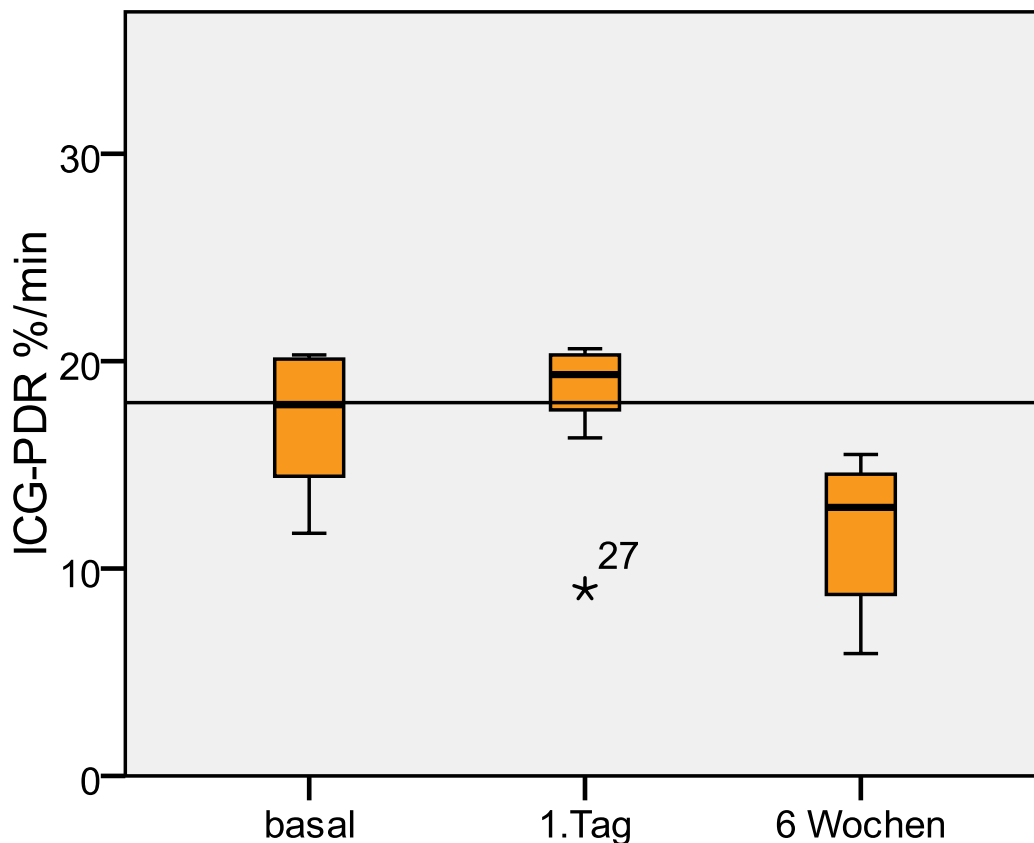


**Abbildung 27:** PCHE- Werte der SIRT-Gruppe im Verlauf (n=9)

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie ( $> 5,3\text{kU/l}$ ).

#### 4.2.2.2. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR

Präinterventionell zeigt sich mit 18,5%/min eine normwertige ICG-PDR. Am 1. postinterventionellen Tag zeigt sich ein Anstieg auf 19,3%/min ( $P=0,441$ ). 6 Wochen postinterventionem liegt die ICG-PDR mit 13%/min ( $P=0,017$ ) in der SIRT-Gruppe deutlich unter dem Normalwertbereich.



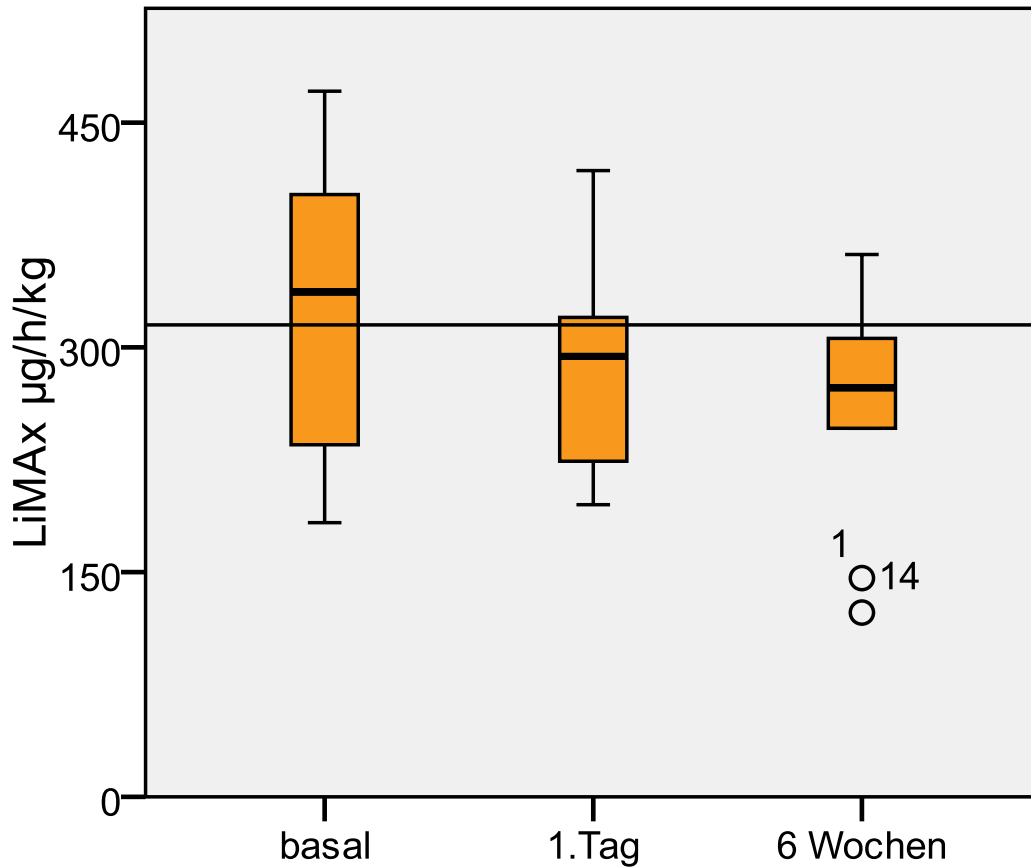
**Abbildung 28:** ICG-PDR- Werte der SIRT-Gruppe im Verlauf ( $n=8$ )

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie ( $> 18\%/min$ ).

#### 4.2.2.3. Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx

Der Ausgangswert liegt bei  $337\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ . Er sinkt am 1. postradiogenen Tag auf  $294\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$  ( $P=0,015$ ) und nach 6 Wochen auf  $273\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$  ( $P=0,11$ ) und liegt somit unterhalb des Referenzbereiches.





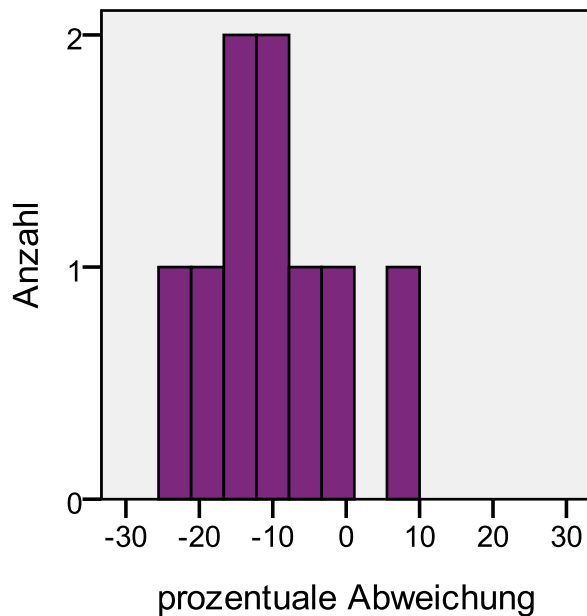
**Abbildung 29:** LiMAX- Werte der SIRT-Gruppe im Verlauf (n=9)

Der Normwertbereich liegt über der durchgezogenen Linie ( $> 315 \mu\text{g/h/kg}$ ).

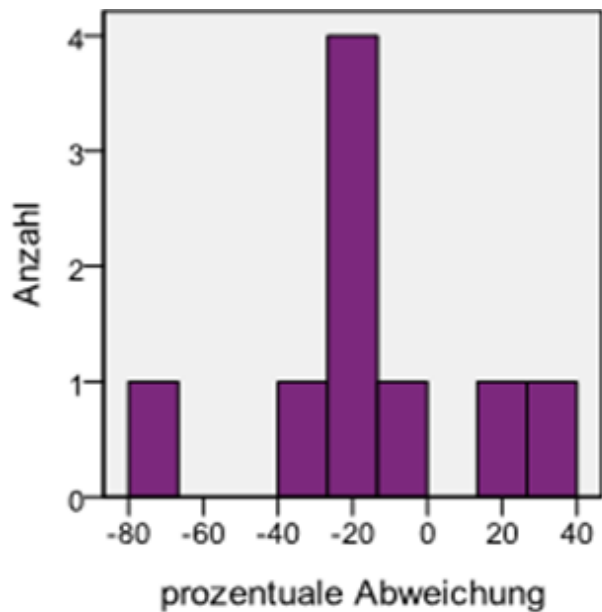
Analog zur Ergebnisdarstellung der HDR-BT-Gruppe, folgt die Darstellung der LiMAX-Werte als prozentuale Abweichung vom basalen LiMAX-Wert als Histogramm.

Die mittlere prozentuale Abweichung der LiMAX-Werte am 1. postinterventionellen Tag zu den basalen LiMAX-Werten lag bei -11% (Range: -22% bis +7%, Median: -11%). Nach 6 Wochen liegt die mittlere prozentuale Abweichung bei -16% (Range: -74% bis +36%). Auch die mediane Abweichung von -20% zeigt die deutliche Differenz der LiMAX-Werte 6 Wochen nach Radioembolisation.

Basal versus 1.postinterventioneller Tag:



Basal versus 6 Wochen postinterventionell:

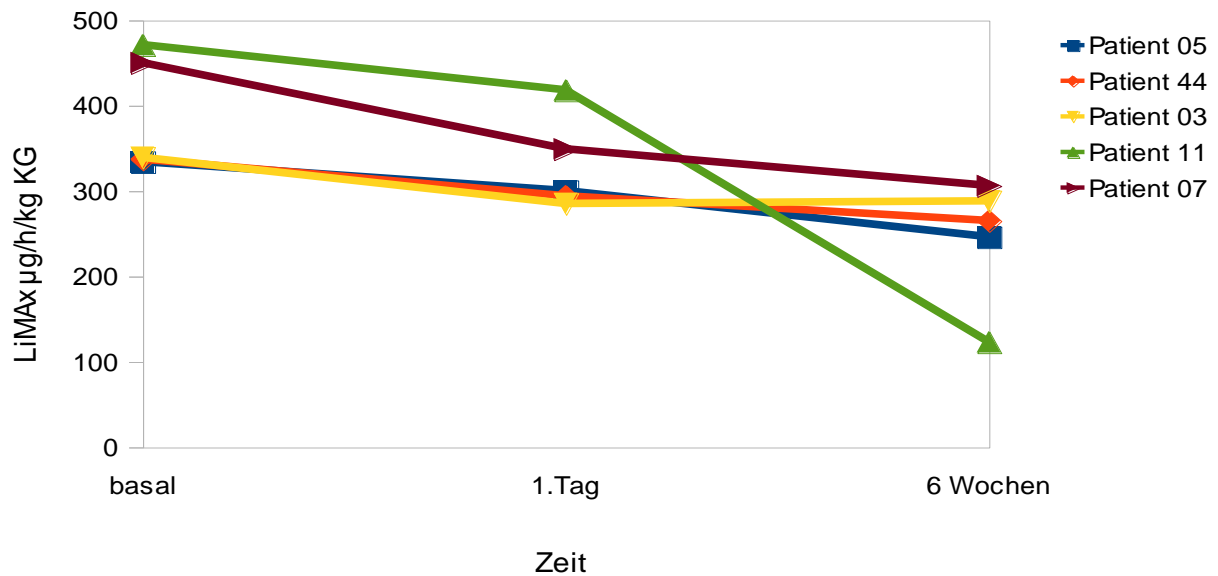


**Abbildung 30: SIRT-Gruppe: Prozentuale Abweichung der LiMAX Werte einen Tag bzw. 6 Wochen nach Radioembolisation vom basalen LiMAX Wert.**

Es folgen die Verlaufsgrafiken der LiMAX-Werte differenziert anhand der präinterventionellen Gruppeneinteilung.

6 Patienten (67%) hatten präinterventionell normwertige LiMAX-Werte. 1 Patient (11%) hatte präinterventionell eine leicht verminderte Leberfunktion. 2 Patienten (22%) hatten einen basalen LiMAX-Wert  $< 230 \mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ . 1 Patient hat ein HCC in bekannter Leberzirrhose bei bekannter chronischer Hepatitis B Infektion. Die andere Patientin hat ein Pankreas-VIPom und wurde schon vielfach hepatisch vorbehandelt in Form von zweimaliger Metastasenresektion, linksseitiger Hemihepatektomie und 6 facher Chemoembolisation der Lebermetastasen, so dass die eingeschränkte Leberfunktion als Nebenwirkungen der Therapien gewertet werden kann.

Folgende Grafik zeigt den Verlauf der LiMAx-Werte der SIRT-Patienten der **1. Gruppe**, die zu Beginn im Normwertbereich lagen und nach Radiotherapie unter  $315\mu\text{g/h/kg KG}$  sanken:



**Abbildung 31:** SIRT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 1. Gruppe

**Tabelle 12:** Prä- und postinterventionelle LiMAx Werte mit prozentualer Abweichung, der SIRT-Patienten der 1. Gruppe, die eine Gruppenabweichung im Verlauf aufwiesen

Patienten-Nr.	LiMAx basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 11</b>	471	418 (-11,3)	123 (-73,9)
<b>Patient 07</b>	450	349 (-22,4)	306 (-32)
<b>Patient 03</b>	339	285 (-15,9)	288 (-15)
<b>Patient 44</b>	337	294 (-12,8)	265 (-21,4)
<b>Patient 05</b>	334	300 (-10,2)	246 (-26,4)

LiMAx basal = präinterventioneller LiMAx [ $\mu\text{g/h/kg KG}$ ], Wert in Klammern = prozentuale Abweichung vom basalen Wert [%]

Die Werte eines SIRT-Patienten lagen im gesamten Zeitraum im Normbereich (n=1, 11%). 5 der 6 Patienten zeigten im Verlauf eine Reduktion der Leberfunktion.

Die Reduktion der basalen LiMAx-Werte im Verlauf zum 1. postinterventionellen Tag ( $P=0,028$ ) und zum 6 Wochen Termin ( $P=0,028$ ) war jeweils statistisch signifikant. Im Folgenden ist der klinische Verlauf dieser Patienten beschrieben:

*Patient 11:*

Patient 11 zeigte die deutlichste Störung der Leberfunktion nach SIRT und verstarb 16 Wochen nach der Behandlung an Leberversagen. Es handelt sich um einen 63 Jahre alten männlichen Patienten, bei dem im Juni 2001 erstmalig ein kolorektales Karzinom diagnostiziert wurde. Es erfolgte eine Rektumresektion und adjuvante Radiochemotherapie. Im Juli 2003 folgte eine linkslaterale Leberteilektomie bei erstmals aufgetretenen Leberfiliae (Segment II/III). 2005 zeigten sich erneute hepatische Metastasen, eine Peritonealkarzinose und eine Tumorausbreitung in den Pylorus. Daraufhin folgte Antrumresektion und Rekonstruktion nach Billroth I. Postoperativ erhielt der Patient eine palliative Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin. Der Patient entwickelte 2007 eine maligne DHC-Stenose, die mittels Einlage eines Plastikstents und später eines Metallstents therapeutisch behandelt wurde. Aufgrund progredienter Lebermetastasen in Segment V/VI folgte die perkutane Strahlentherapie via 3 Katheter 08/2007. Schon im Januar 2008 konnten multiple neue hepatische Herde im Segment VI, VII und am medialen Ablationsrand beobachtet werden, sowie größtenprogrediente Läsionen am Resektionsrand, die zunächst unter Panitumumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor (EGF)-Rezeptor regredient waren. 2009 zeigte sich ein erneuter Progress, so dass im Mai eine Radioembolisation mit  $1,72\text{GBq}$  bei einem CTV von  $102\text{ml}$  und einem funktionellen Lebervolumen von  $1184\text{ ml}$  erfolgte. Im sechswöchigen Verlauf entwickelte der Patient deutlich progredienten Aszites, beidseitige Pleuraergüsse und ubiquitäre Anasarka bei dem MRT-morphologischen Bild einer postradiogenen Leberfunktionsstörung mit diffusen Signaldefekten. Im August 2009 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten bei Fieber, progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustandes und abdominellen Schmerzen. Laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Bilirubinserumspiegel bis  $18,3\text{mg/dl}$  und ansteigende Nierenretentionsparameter. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich zunehmend und er verstarb 16 Wochen nach der Radioembolisation.

*Patient 07:*

Es handelt sich um eine Patientin mit multifokalem HCC. Die Standardlaborwerte zeigten basal stark erhöhte Cholestaseparameter (AP:  $756\text{U/l}$ , GGT:  $233\text{U/l}$ ), die im Verlauf der 6 Wochen

nach Radioembolisation deutlich rückläufig waren (AP 234U/l; GGT 126U/l). Bilirubin lag im gesamten Zeitraum im Normbereich. Die Transaminasen zeigten einen dezenten Anstieg einen Tag nach der Strahlentherapie. CRP war im Verlauf rückläufig (12,22mg/dl → 10,78mg/dl → 8,57mg/dl). Auffällig war die Abnahme der PCHE als Syntheseparameter im Verlauf (6,84kU/l → 5,88kU/l → 4,68kU/l). Zusätzlich gab die Patientin eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Müdigkeit, Schwäche und Übelkeit an.

*Patient 05, Patient 03, Patient 44:*

Diese Patienten zeigten im Verlauf eine relativ dezente Reduktion der LiMAx-Werte, deshalb wird auf die Schilderung ihrer Krankengeschichte verzichtet.

Auf die grafische Darstellung der SIRT-Patienten der 2. Gruppe wurde verzichtet, da es sich nur um einen Patienten (Patient 50) handelt. Er ist jedoch in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

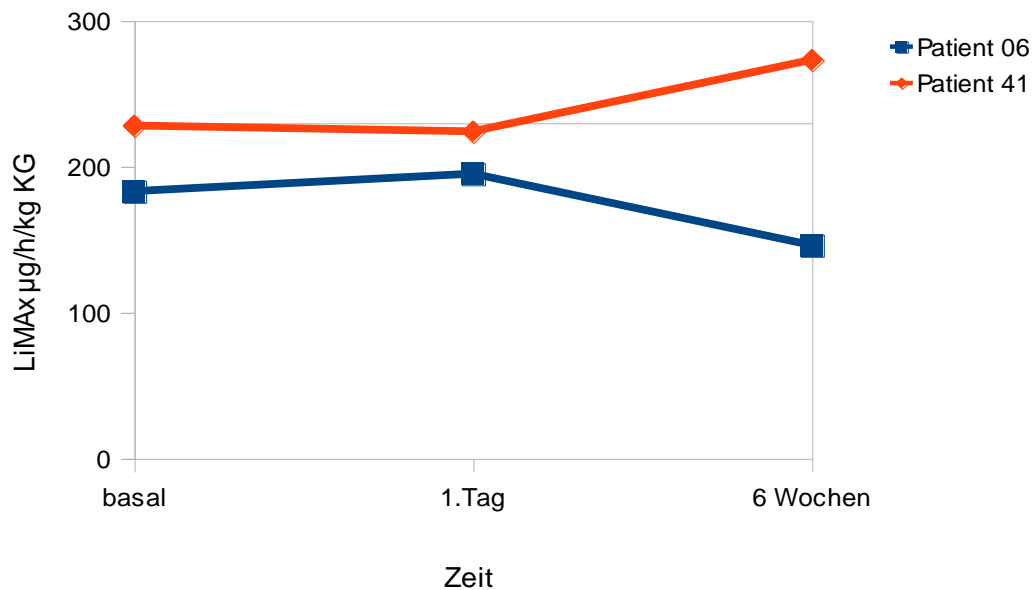
***Tabelle 14:*** Prä- und postinterventionelle LiMAx Werte mit prozentualer Abweichung des Patienten der 2. Gruppe.

Patienten-Nr.	LiMAx basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 50</b>	235	220 (-6,4)	320 (+36,2)

LiMAx basal = präinterventioneller LiMAx [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ ], Wert in Klammern = prozentuale Abweichung vom basalen Wert[%]

Patient 50 zeigte die deutlichste Verbesserung der Leberfunktion, die nicht mit den Laborparametern korrelierte. AST stieg postradiogen von 31U/l auf 125U/l (1.Tag) bzw. 65U/l (6 Wochen), GGT war schon präinterventionell mit 64U/l erhöht und stieg bis auf 130U/l nach 6 Wochen. Auffällig war ein vor der Bestrahlung deutlich erhöhter CRP-Wert von 6mg/dl, der im Beobachtungszeitraum auf 3,12mg/dl am 1.Tag und 1,65mg/dl nach 6 Wochen sank. Die übrigen Laborwerte blieben während des sechswöchigen Verlaufes im Normbereich.

Folgende Grafik zeigt den Verlauf der LiMAx-Werte der SIRT-Patienten der **3. Gruppe**, deren basalen Werte unter  $230 \mu\text{g/h/kg KG}$  lagen:



**Abbildung 32:** SIRT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 3. Gruppe

**Tabelle 15:** Prä- und postinterventionelle LiMAx Werte mit prozentualer Abweichung, der Patienten der 3. Gruppe, die eine Gruppenabweichung im Verlauf aufwiesen

Patienten-Nr.	LiMAx basal	1.Tag	6 Wochen
<b>Patient 41</b>	228	224 (-1,8)	273 (+19,7)

LiMAx basal = präinterventioneller LiMAx [ $\mu\text{g/h/kg KG}$ ], Wert in Klammern = prozentuale Abweichung vom basalen Wert [%]

Auch in dieser Gruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen im postinterventionellen Verlauf (basal versus 1.Tag postinterventionell  $P=0,655$ ; basal versus 6 Wochen postinterventionell  $P=0,655$ ).

*Patient 41:*

Bei Patientin 41 zeigte sich laborchemisch eine Reduktion der präinterventionell erhöhten Cholestaseparameter (AP:  $275\text{U/l} \rightarrow 237\text{U/l} \rightarrow 179\text{U/l}$ ; GGT:  $140\text{U/l} \rightarrow 120\text{U/l} \rightarrow 70\text{U/l}$ ) und des CRP-Wertes (CRP:  $2,31\text{mg/dl} \rightarrow 1,6\text{mg/dl} \rightarrow 0,61\text{mg/dl}$ ). Bis auf einen diskreten Anstieg von AST einen Tag nach Radioembolisation lagen die Laborparameter im Normalwertbereich.

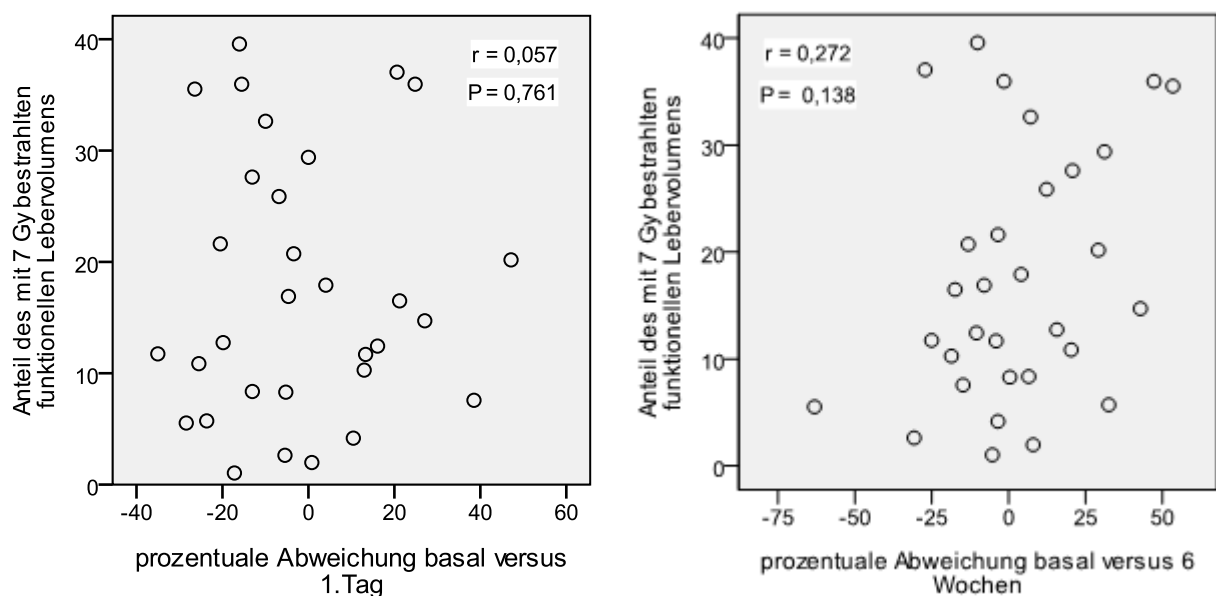
### Verlauf aller SIRT-Patienten:

1 Patient (11%) hatte zu jedem Messtermin normwertige LiMAx-Werte. 2 Patienten (22%) zeigten sowohl direkt postinterventionell als auch 6 Wochen nach Radiotherapie einen stabilen Verlauf mit LiMAx-Werten innerhalb der eingeteilten basalen Gruppen. 6 Wochen nach der Bestrahlung hatten insgesamt 7 Patienten (78%) einen von der Ausgangsgruppe abweichenden Wert. Davon hatten 6 Patienten (67%) niedrigere LiMAx-Werte und 1 Patient (11%) höhere LiMAx-Werte als präinterventionell.

## 4.3. Einflussfaktoren

### 4.3.1. Anteil des bestrahlten Lebertumens (HDR-BT-Gruppe)

Für die HDR-BT-Gruppe wurde der mit 7 Gy bestrahlte prozentuale Anteil des Lebertumens mit der prozentualen Änderung der maximalen Leberfunktionskapazität am 1. postinterventionellen Tag bzw. 6 Wochen nach Intervention korreliert.

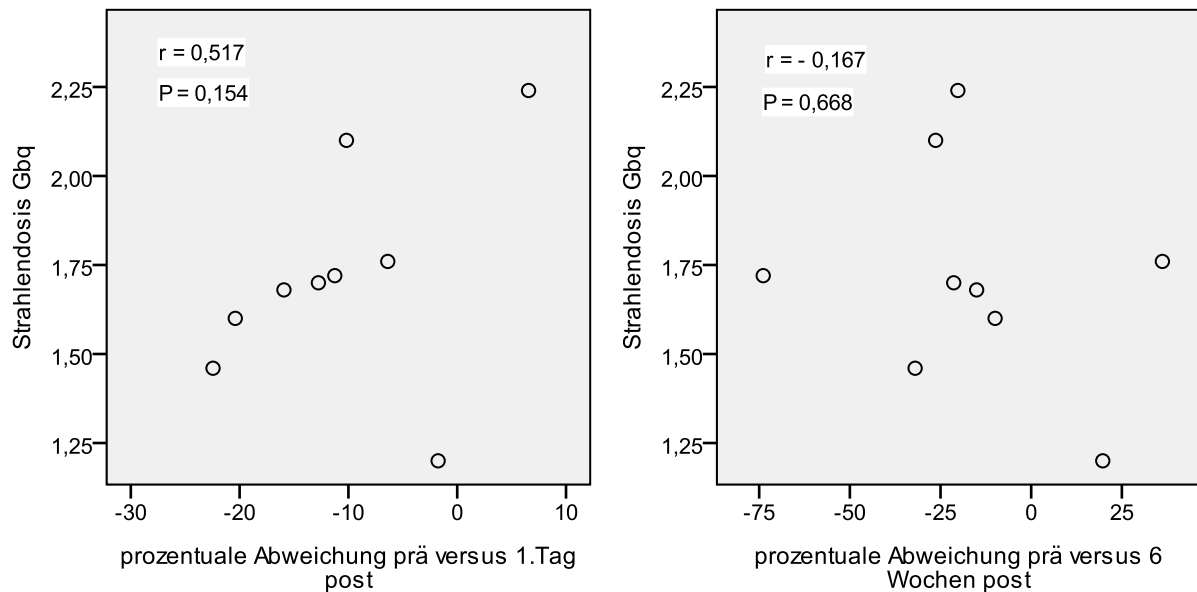


**Abbildung 33:** Streudiagramme der prozentualen Abweichung der LiMAx Werte zum Anteil des mit 7 Gy bestrahlten Lebertumens einen Tag bzw. 6 Wochen nach Intervention.

Anhand der Grafiken scheint keine Korrelation zwischen bestrahltem funktionellen Lebergewebe und prozentualer Abweichung der LiMAx Werte zu bestehen, weder einen Tag noch sechs Wochen nach Intervention.

### 4.3.2. Strahlendosis (Radioembolisation)

Für die SIRT-Gruppe wurde die applizierte Dosis mit der prozentualen Änderung der maximalen Leberfunktionskapazität am 1. postinterventionellen Tag bzw. 6 Wochen nach Intervention korreliert.



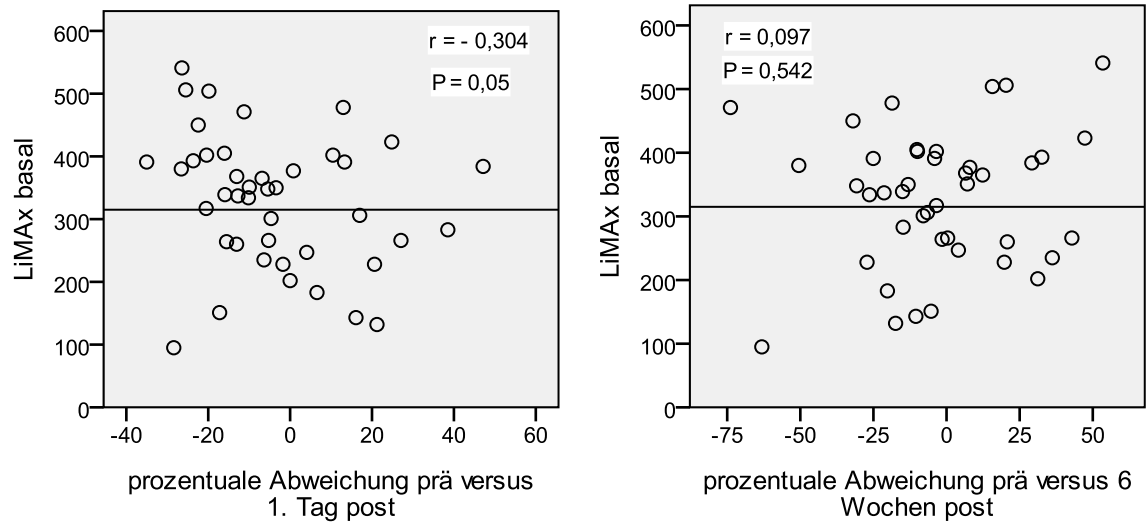
**Abbildung 34:** Streudiagramme der prozentualen Abweichung der LiMAX Werte zur Strahlendosis einen Tag bzw. 6 Wochen nach Radioembolisation.

Auch hier scheint anhand der Grafiken keine Korrelation zwischen applizierter Strahlendosis und prozentualer Abweichung der LiMAX Werte zu bestehen, weder einen Tag noch sechs Wochen nach Intervention.

### 4.3.3. Präinterventionelle Leberfunktionskapazität

Um einen möglichen Einfluss des basalen LiMAX-Wertes auf die Schwere der strahleninduzierten Leberfunktionsänderung zu detektieren, wurden die präinterventionellen LiMAX-Werte mit der prozentualen Abweichung einen Tag und 6 Wochen nach der Strahlentherapie korreliert. Grund hierfür war die Annahme, dass die Regenerationsfähigkeit von fibrotischem bzw. zirrhotischem Leberparenchym vermindert ist im Vergleich zu gesundem Lebergewebe. Anhand der Grafiken bestätigte sich diese Annahme nicht.





*LiMAX in  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg KG}$ ,  $r$ =Korrelationskoeffizient*

**Abbildung 35:** Streudiagramme der prozentualen Abweichung der LiMAX Werte 1. Tag bzw. 6 Wochen nach Strahlentherapie zu den basalen LiMAX-Werten.

## **5. DISKUSSION**

Die Gliederung der Diskussion richtet sich nach dem strukturellen Aufbau der Arbeit, d.h. zuerst werden die verschiedenen Aspekte der Durchführung diskutiert. Es folgt die Diskussion der Ergebnisse, gegliedert anhand der verschiedenen erfassten Parameter der Leberfunktion.

### **5.1. Diskussion der Methode**

#### **5.1.1. Patientenauswahl**

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit primären und sekundären Leberneoplasien aufgenommen, die zur lokalen Strahlentherapie der Leber vorgesehen waren. Vorhandene Grunderkrankungen, basale Leberfunktionswerte sowie die Häufigkeit und Art der vorangegangenen Therapien variieren interindividuell. Da es sich um eine Pilotstudie zur Untersuchung der Leberfunktionsänderungen handelt, wurde weitestgehend auf Limitationen in der Patientenauswahl verzichtet. Einzige Limitationen sind kürzlich vorangegangene Bestrahlungen oder innerhalb des Messzeitraums erneute lokale Therapien, da es um die quantitative Erfassung einmaliger Bestrahlungsschäden ging. Die lokale Strahlentherapie ist bei einem breiten Patientenspektrum anwendbar. Die Patientenkohorte dieser Studie spiegelt diese Inhomogenität onkologischer Patienten wider.

#### **5.1.2. Therapiemethoden**

Zur nuklearmedizinischen Behandlung intrahepatischer Malignome stehen zwei Methoden zur Verfügung, die HDR-Brachytherapie in Afterloadingtechnik und die Radioembolisation. Die Studie untersucht den generellen Einfluss radioaktiver Strahlen auf das funktionelle Lebergewebe, deshalb wurden Patienten unabhängig von der Bestrahlungsmethode in die Studie eingeschlossen. Die applizierten Strahlendosen bzw. die Isodosen am Tumorrand variieren aufgrund der jeweiligen individuellen Bestrahlungsplanung.

7 Gy wurde in der HDR-Brachytherapie Gruppe als Cut-off Wert für eine reversible Hepatozytenschädigung ausgewählt. Der Grenzwert für eine Funktionsstörung wird je nach Studie zwischen 10 und 15 Gy angegeben [49, 50, 52, 78]. Der Grenzwert wurde in allen Studien mittels Bildgebung detektiert, so dass, um eventuelle Messungenauigkeiten zu berücksichtigen, ein Cut-off Wert von 7 Gy festgesetzt wurde.

### **5.1.3. Methoden zur Messung der Leberfunktion**

Neben den konventionellen Standardlaborparametern, welche verschiedene hepatische Teilfunktionen repräsentieren, wurden die ICG-PDR und der LiMAx-Wert bestimmt. Die Standardlaborparameter werden neben den klinischen Symptomen am häufigsten verwendet um Änderungen der Leberfunktion zu evaluieren. Somit ist ein Vergleich mit anderen Studien möglich. Die ICG-PDR gibt zusätzlich Auskunft über die Durchblutung und Architektur des Lebergewebes. Diese Untersuchungsmethode wurde nur in einer weiteren Studie verwendet und beleuchtet einen weiteren Aspekt der Leberfunktion bzw. die mögliche Ursache einer Funktionsänderung. Der LiMAx-Test ist aktuell der sensitivste und spezifischste Test um Veränderungen der Leberfunktionskapazität zu bestimmen, so dass subklinische Schäden, die noch nicht zu einer Änderung der Laborparameter führen, detektiert werden können.

### **5.1.4. Auswahl der Messzeitpunkte**

Es sollten kurz- und mittelfristige Störungen der Leberfunktion nach Strahlentherapie untersucht werden. Die erste Messung erfolgte einen Tag vor der Intervention um einen Basalwert zu bestimmen. Die direkte Schädigung der Leberfunktion wird einen Tag nach Intervention während des stationären Aufenthaltes gemessen. Die zweite postinterventionelle Messung findet zum Zeitpunkt des Kontroll-MRTs statt, da die Wirkung der radioaktiven Strahlen in Form eines Ödems bzw. eines Funktionsverlustes bis zu 6 Wochen nach der Bestrahlung nachgewiesen werden konnte [79]. Zusätzlich wurde die Händelbarkeit der Studie und die Teilnahme der Patienten an der Studie hiermit verbessert, da nur ein poststationärer Termin wahrzunehmen war.

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse**

Die Strahlentherapie ist neben der chirurgischen Resektion eine wichtige Therapieoption bei der Behandlung bösartiger Tumore. Mit einer Gesamtstrahlentoleranzdosis von ca. 30-35 Gy galt die Leber lange Zeit jedoch als ungeeignet für die perkutane Bestrahlung [41]. Die Bestrahlung führte in einer nicht tolerablen Anzahl an Patienten zur Strahlenhepatitis oder sogar zum strahleninduzierten Leberversagen. Ingold et al. berichtet 1965 über 13 von 40 Patienten (32,5%), die nach fraktionierter Bestrahlung der Gesamtleber bzw. des linken Leberlappens an der sogenannten Strahlenhepatitis litten. Die Schwere der Symptome variierte sehr stark, vom subklinischen Anstieg der Leberfunktionswerte bis zum tödlich endenden Leberversagen [80].

Technische Fortschritte bei der Planung und Applikation radioaktiver Strahlen und neue Erkenntnisse über die partielle Strahlentoleranz führten innerhalb der letzten 1-2 Jahrzehnte zur Wiederentdeckung der Strahlentherapie als Behandlungsoption intrahepatischer Malignome. Die steigende Anzahl an Interventionen rückt auch die Frage nach den möglichen Nebenwirkungen und die prospektive Einschätzung des individuellen Benefiz in den Vordergrund.

Im Folgenden werden analog zu dem Ergebnisteil die Änderungen der Leberfunktion im Gesamtverlauf betrachtet.

### **5.2.1. Deskriptive Ergebnisse**

Durch die weitgehend unselektierte Auswahl der Patienten ergeben sich folgende Charakteristika:

Die Geschlechterverteilung ist aufgrund der unterschiedlichen Tumorentitäten relativ ausgeglichen (48% weibliche Patienten, 52% männliche Patienten). So ist zwar die Erkrankungshäufigkeit kolorektaler Karzinome oder auch des HCCs bei der männlichen Bevölkerung höher, dafür betrifft das Mammakarzinom praktisch ausschließlich Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 63 Jahren, welches leicht unter dem Altersmaximum der meisten Tumorentitäten liegt. In der Mehrzahl der Fälle liegt keine oder eine dezent eingeschränkte Leberfunktion vor. Dies ist durch die überwiegende Anzahl an Lebergesunden mit Lebermetastasen erklärbar. Ein weiterer Grund ist die relative Kontraindikation leberschädigender Therapien bei fortgeschrittener Zirrhose, im Vordergrund steht dann die symptomatische Therapie.

Die Mehrzahl der behandelten Tumorumfänge war kleiner als 50ml, nur bei 10% war das Tumorumfang größer als 300ml. Differenziert anhand der Bestrahlungsart wird deutlich, dass die behandelten Tumorumfänge in der Radioembolisationsgruppe größer sind als in der HDR-Brachytherapie-Gruppe. Dies liegt einerseits an der Bestrahlungstechnik. Patienten, die für die HDR-Brachytherapie vorgesehen sind, müssen gut abgrenzbare solitäre Tumorherde haben, die mit einer begrenzten Anzahl an Applikationskathetern punktierbar sind. Für Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium, d.h. mit multiplen oder diffusen Tumorherden, steht die Radioembolisation zur Verfügung. Auffällig ist, dass sich zwar die Tumorumfänge der beiden Behandlungsgruppen signifikant unterscheiden, die funktionellen Lebervolumina aufgrund größerer Gesamtlebervolumina der SIRT-Gruppe jedoch ähnlich groß sind. Die Vermutung liegt

nahe, dass dies, ähnlich wie bei der selektiven Pfortaderembolisation vor Leberteilresektionen, durch eine kompensatorische Zunahme funktioneller Parenchymanteile zustande kommt.

Auch nach der Radioembolisation kommt es zu Volumenänderungen der Leber. So konnte Jakobs et al. nach unilobarer Behandlung von 10 Patienten mit Glas-Mikrosphären eine Volumenabnahme des behandelten rechten Leberlappens um knapp 14% und eine Volumenzunahme des unbehandelten Leberlappens um über 20% feststellen. Interessanterweise kommt es zu einer deutlichen Zunahme des linken Pfortaderastes (+13,4%) und einer dezenten Abnahme des rechten Pfortaderastes (-5%) nach Bestrahlung. Jakobs et al. führt das auf eine strahlenbedingte Fibrose und portale Hypertension des behandelten Leberlappens zurück [81].

### **5.2.2. Laborparameter**

Die kurzfristigen Veränderungen der Laborparameter nach der Bestrahlung sind in beiden Behandlungsgruppen zum Teil auf die mechanische Verletzung der Gallenkanalikuli und Hepatozyten bzw. den Vorgang der Embolisation zurück zu führen. Auffällig sind die zum Teil schon präinterventionell erhöhten Werte, vor allem AP und GGT in der SIRT-Gruppe. Dies könnte mit einer höheren Tumormasse und einer erhöhten Tumoraktivität assoziiert sein. Yamamoto et al. wies 2003 eine bis zu fünfmal höhere Aktivität der AP in den Nukleoli verschiedener Tumorentitäten nach (HCC, malignes Melanom, Pankreaskarzinom) und schlussfolgert daraufhin, dass erhöhte Level an AP mit einer höheren Tumorzellproliferation assoziiert sind [82].

Yu et al. zeigten 2010 anhand von 1685 Patienten, dass hohe AP-Werte mit einer höheren Rezidivrate nach Resektion bei HCC-Patienten assoziiert sind [83]. Eine erhöhte Rezidivrate spricht für eine mikroinvasive Ausbreitung der Tumorzellen in das umliegende Gewebe und deutet somit auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin, so dass erhöhte AP-Werte für eine fortgeschrittene Erkrankung stehen könnten. Zhang et al. [84] evaluierten anhand von 277 Patienten mit intermediären HCC, dass ein erhöhter GGT Wert mit einer größeren Tumormasse und deutlich reduziertem Gesamtüberleben nach TACE einhergeht.

Größtenteils handelt es sich um dezente im Verlauf reversible Veränderungen der Laborparameter. Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine Studie von 2009 [85]. Rühl et al. bestimmten Laborparameter (Bilirubin, ALT, AST, AP, GGT, CHE, Albumin) von insgesamt 24 Patienten, jeweils 12 Patienten nach HDR-BT und 12 Patienten nach Radioembolisation.

Bilirubin, ALT, Albumin und AP waren in beiden Gruppen zu jedem Termin im Normbereich. Ähnlich unserer Patientenkohorte war AST in der SIRT Gruppe und GGT in beiden Gruppen schon zu Beginn erhöht und zeigten einen leichten postinterventionellen Anstieg. Rühl et al. führten nach 12 Wochen eine weitere Messung durch. Zu diesem Zeitpunkt lagen alle Laborparameter wieder auf dem Niveau der Ausgangswerte.

### **5.2.3. Klinische Nebenwirkungen**

Auch wenn die Häufigkeit der klinischen Nebenwirkungen aufgrund der kleinen Fallzahl (v.a. der SIRT-Gruppe) statistisch nicht signifikant voneinander abweicht, lässt sich eine Tendenz erkennen. So fällt auf, dass in der SIRT-Gruppe deutlich häufiger spezifische Nebenwirkungen wie Pleuraerguss, Pylorusstenose oder Aszitesentwicklung auftraten. Die Häufigkeit unspezifischer Nebenwirkungen wie Schmerzen im rechten Epigastrium, Übelkeit oder Schwächegefühl unterscheidet sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Studien, die die klinischen Nebenwirkungen der HDR-Brachytherapie dokumentieren, zeigen ein ähnliches Beschwerdeprofil mit Übelkeit und Erbrechen in 30-40% der Fälle als Hauptnebenwirkung [86, 87] und postinterventionelle Bauchschmerzen in 6-17% der Fälle [79, 88, 89]. Seltener Nebenwirkungen sind Pleuraergüsse oder gastrointestinale Ulzerationen, die bei Bestrahlungen von Zwerchfell- oder Magendarmnahen Tumoren auftreten können [87, 90, 91]. Schwere Komplikationen wie Blutungen (1-4%), Abszesse (2-3%) oder der Verschluss des DHC (1-5%), die in einigen Studien genannt werden [86-88, 91], kommen am ehesten durch den invasiven Eingriff selbst zustande. Zu bemerken ist, dass in allen genannten Studien zur HDR-Brachytherapie die klinischen Nebenwirkungen nicht Endpunkt der Studien sind und zum Teil nur sehr kurz und ungenau erwähnt werden. In dieser Studie kam es in der HDR-BT-Gruppe zu keinerlei schwerwiegenden Komplikationen.

Auch in der SIRT-Gruppe traten als frühe Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen auf, jedoch in einer Häufigkeit von bis zu 80% der Fälle [92]. Hieran wird schon deutlich, dass es sich bei der Radioembolisation durch die Kombination von Bestrahlung und Embolisation um einen größeren Eingriff handelt. Diese Nebenwirkungen sind jedoch meist reversibel. Die meisten schweren Komplikationen nach Radioembolisation kommen durch den Abstrom von Mikrosphären zustande. Das Gewebe wird indirekt durch die entstehende Ischämie und direkt durch die Strahlung geschädigt. Eine gefürchtete Komplikation sind gastrointestinale Ulzerationen, die im Mittel mit einer Häufigkeit von 2,9% bis 4,8%

auftreten. Die Häufigkeit nach Radioembolisation mit Resin-Partikeln ist aufgrund der periinterventionellen arteriolokapillären Verschlüsse mit 5,5% etwas höher als bei Behandlung mit Glas-Partikeln [93]. Eine Patientin (11%) unserer Studie entwickelte eine postradiogene Pylorusstenose, die mehrfach bougiert werden musste und zu einem massiven Gewichtsverlust führte. Die Strahlenpneumonie ist aufgrund der gründlichen präinterventionellen Patientenselektion sehr selten geworden.

Die höher erscheinende Rate an Nebenwirkungen nach der Radioembolisation lässt sich zum einen durch den zusätzlichen Effekt der Embolisation erklären. Aufgrund der arteriolokapillären Verschlüsse kommt es zu einer mangelhaften Durchblutung des Tumorgewebes und des angrenzenden Leberparenchyms. Zum anderen handelt es sich bei den Patienten, die mittels SIRT therapiert werden, um Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung mit sehr großen und/oder diffusen Läsionen. Dies zeigt sich auch in den im Vergleich zur HDR-BT-Gruppe signifikant größeren Tumolvolumina (32ml versus 140ml). Zusätzlich gilt zu berücksichtigen, dass der behandelte Leberanteil und damit auch der behandelte Anteil des gesunden Parenchyms bei der Radioembolisation im Vergleich zur HDR-Brachytherapie größer ist und die Therapieform weniger punktuell lokalisierbar ist. Aufgrund mangelnder randomisierter Studien wird die Radioembolisation bisher ausschließlich als alternative Behandlungsmethode und zur Palliativtherapie empfohlen. Deshalb sind alle Patienten die radioembolisiert wurden größtenteils mehrfach vorbehandelt.

Spätere Nebenwirkungen beider Behandlungsgruppen sind unter anderem Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Aszites oder Pleuraergüsse. Hierbei handelt es sich einerseits um typische Symptome, die nach Bestrahlung des Epigastriums auftreten können, andererseits sind es auch typische Beschwerden eines progredienten Tumorwachstums bzw. einer nachlassenden Leberfunktion. Trotz 100%iger Tumorkontrolle der behandelten Läsionen, entwickelte ein Drittel der Patienten innerhalb von 6 Wochen einen Tumorprogress der Gesamtleber. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit zwischen tumorbedingten Symptomen und Nebenwirkung der Bestrahlung zu differenzieren.

Die klinischen Nebenwirkungen sind zudem eher unspezifisch zur Beurteilung der Leberfunktion. Die Leberfunktionsstörung wird erst symptomatisch, wenn das gesunde Leberparenchym den Funktionsverlust nicht mehr kompensieren kann. Das heißt, Leberfunktionsstörungen werden erst ab einem gewissen Grad an Schädigung klinisch in Form

von Symptomen sichtbar. Kleinere Einschränkungen können nicht beurteilt werden. Da die Strahlentherapie in der Regel jedoch nur kleine Volumina behandelt, können die Auswirkungen der Strahlung anhand der Klinik nicht bewertet werden. Zusätzlich erschwert das inhomogene Patientenkollektiv die Beurteilung der Beschwerden. Zum Teil handelt es sich um Patienten, die neben dem Tumorleiden an zahlreichen weiteren Organsystemen erkrankt sind, die auch zu den oben genannten Symptomen wie Übelkeit/Erbrechen oder Leistungsschwäche führen können. Auch die große Altersspanne und die interindividuell unterschiedliche Medikamenteneinnahme erschweren die Zuordnung der Symptome zu dem Funktionsverlust des Lebergewebes. Ein weiterer Faktor, der die klinischen Nebenwirkungen als Indikator für Leberfunktionsstörungen einschränkt, ist das hohe Regenerations- und Kompensationspotential der Leber. Es kommt erst bei einer erheblichen oder bei einer akut einsetzenden Leberfunktionsstörung zu den typischen Symptomen wie Ikterus, Aszites, Pruritus oder Blutungsneigung. Da die radioaktiven Strahlen größtenteils zu einem langsamen Zelluntergang führen, kann das restliche Leberparenchym in dieser Zeit problemlos regenerieren und damit die Funktion aufrechterhalten. Selbst nach Leberteileresektionen, wo es innerhalb kürzester Zeit zu einer Reduktion des Leberparenchyms kommt, ist das restliche Gewebe in der Lage, innerhalb eines gewissen Zeitraumes die ursprüngliche Funktion wieder zu erreichen. Lock et al. untersuchten in einer kürzlich veröffentlichten Studie mögliche Einflüsse auf das Regenerationspotential nach Leberteileresektion. Die Leberfunktion von 58 Patienten, die sich einer großen Leberteileresektion unterzogen, wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen beobachtet. Es zeigte sich größtenteils eine schnelle und vollständige Regeneration. Als Faktoren für eine verminderte Regeneration werden Adipositas, Cholestase und chirurgische Faktoren genannt [94].

#### **5.2.4. ICG-PDR**

Die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate wird vor allem im asiatischen Raum zur postoperativen Überwachung leberchirurgischer Eingriffe und zur Beurteilung der Leberfunktion bei chronischen Leberfunktionsstörungen (Zirrhose, Hepatitis) und nach Transplantation genutzt. Die Leberfunktion kann mittels ICG Plasmaverschwinderate, Retentionsrate oder Blutclearance gemessen werden. Die Normwerte der ICG Plasmaverschwinderate liegen zwischen 18 und 25%/min.

Die Werte beider Behandlungsgruppen zeigen einen ähnlichen Verlauf. Jeweils am ersten Tag nach der Bestrahlung kommt es zu einem signifikanten Anstieg. Nach 6 Wochen erreichen die



Werte der HDR-BT-Gruppe wieder das basale Niveau, während in der SIRT-Gruppe die Werte deutlich erniedrigt sind.

Eine aktuelle Studie untersucht die Wertigkeit der ICG-Retentionsrate zur Einschätzung der postradiogenen Lebertoxizität [95]. Die Autoren untersuchten retrospektiv die Daten von 146 HCC-Patienten, die mittels fraktionierter Radiotherapie behandelt wurden. Yoon et al. konnten eine positive Korrelation zwischen präinterventionell erhöhten Retentionsraten und der Entwicklung einer RILD nachweisen. RILD wird von den Autoren als klassisch im Sinne einer anikterischen Hepatomegalie, Aszites und Anstieg der AP und als nicht-klassisch im Sinne einer über 5fachen Erhöhung der Transaminasen, einer anhaltenden Grad 4 Toxizität nach NCI-CTC v3.0 oder eines Leberfunktionsverlustes gemessen anhand des Child-Pugh Scores (Anstieg um 2 Punkte) definiert. Als Cut-off Wert wurde eine Retentionsrate von über 22% festgelegt. Der Normalwert der ICG Retentionsrate liegt bei 0-10%. Bei deutlich erhöhten Werten (>22% Retentionsrate) trat in 40% der Fälle das klinische Bild der RILD auf [95]. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass das klinische Bild der RILD erst bei stark eingeschränkter Leberfunktion auftritt. Die ICG-Retentionsrate ist ebenso wie das klinische Outcome nicht sehr sensitiv zur Beschreibung dezentler Funktionsverluste.

Weiterhin problematisch bei der Nutzung der ICG Retentionsrate oder Plasmaverschwinderate ist die Beeinflussung der Werte durch verschiedene Faktoren. Die für unsere Studie wichtigsten Einflussfaktoren der Testergebnisse sind die Hyperbilirubinämie (> 2 bzw. 3mg/dl) [61, 96, 97], die Cholestase [98, 99] und der hepatische Blutfluss [61, 99, 100], da dies einige unserer Patienten betrifft. Die Beeinflussung der Testergebnisse durch die Änderung des hepatischen Blutflusses lässt sich am ersten postinterventionellen Tag beobachten. So erscheint es unwahrscheinlich, dass sich innerhalb eines so kurzen Zeitraumes die Leberfunktion verbessert. Die höheren Plasmaverschwinderaten unserer Patienten sind am ehesten auf eine reaktive Erhöhung des hepatischen Blutflusses zurück zu führen.

Eher zu vernachlässigen ist die Beeinflussung des Testergebnisses durch die ICG Dosis oder durch einen ICG Exkretionsdefekt. Da die Aufnahme von ICG in die Hepatozyten dosisabhängig ist, erhielten alle Patienten eine einheitliche körperrgewichtsadaptierte Dosis (0,5mg ICG pro Kg KG) [97, 101, 102]. Der ICG Exkretionsdefekt wurde hauptsächlich im asiatischen Raum beschrieben und ist eher selten [103].

### 5.2.5. LiMAx

Obwohl die Veränderungen statistisch nicht signifikant sind, ist ein Trend zu einer dezenten Reduktion der LiMAx Werte innerhalb von 6 Wochen erkennbar. Die Verminderung ist ähnlich der Laborparameter in der SIRT-Gruppe deutlicher als in der HDR-BT-Gruppe. Der LiMAx Test ist aktuell die sensitivste und spezifischste Methode zur Messung der Leberfunktion. Stockmann et al. konnten 2009 anhand von 64 Patienten eine exzellente Korrelation der residualen LiMAx Werte mit dem residualen Lebervolumen nach leberchirurgischen Eingriffen darstellen [63].

Die Werte unserer Patienten zeigen ein abweichendes Muster. Drei mögliche Veränderungen der LiMAx Werte nach Bestrahlung kommen in Frage. Die Werte bleiben gleich, steigen oder sinken. Alle Möglichkeiten waren in unserer Patientenkohorte beobachtbar.

Die Hälfte der Patienten hatte stabile LiMAx Werte, d.h. die Organfunktion blieb relativ unbeeinträchtigt von der Bestrahlung. Diese Ergebnisse decken sich mit der Vorstellung, dass die Bestrahlung fast ausschließlich Tumorgewebe schädigt, während das funktionelle Leberparenchym geschont wird. Dies lässt sich einerseits durch den lokalen Charakter der Therapiemethoden erklären. Bei der HDR-Brachytherapie kann anhand der Isodosen der Dosisabfall direkt verfolgt werden. Das Ziel ist eine Isodose von 15-20 Gy am Tumorrand. Die Hepatozyten schädigende Dosis ist in der Literatur je nach Studie mit 13-15 Gy angegeben [49, 50, 78], d.h. nur ein geringer Anteil des funktionellen Parenchyms erhält potentiell schädigende Strahlendosen. Bei der SIRT gelangt ein Großteil der Mikrosphären durch die duale Blutversorgung ausschließlich in das Tumorgewebe. Aufgrund der geringen Reichweite im Gewebe wird auch hier das funktionelle Gewebe geschont [48]. Wie zuvor schon erwähnt, ist der Vorgang der Hepatozytenschädigung außerdem langsam und es kommt kontinuierlich zu einer Kompensation und Regeneration der nicht bestrahlten Anteile. Weiterer Faktor ist die Wirkung der Strahlen an sich. So kommt es nach Bestrahlung hauptsächlich zu einem klonogenen Zelltod, d.h. die Fähigkeit der Tumorzellen sich unbegrenzt zu teilen geht verloren. In Vitro Untersuchungen von HCC-Zellen zeigten nach Bestrahlung ein langsames Wachstum und eine Reduktion der Zellen, die sich in der Synthesephase befinden. Es kommt zu einem dosisabhängigen G2-Arrest [104]. Adulte Hepatozyten befinden sich in der G0-Phase des Zellzyklus und sind daher geringer beeinflusst von radioaktiven Strahlen [105].

Circa ein Viertel der Patienten hat reduzierte LiMAx Werte 6 Wochen nach der Strahlentherapie. Eine reduzierte Leberfunktion könnte verschiedene Ursachen haben. Einerseits ist zu

berücksichtigen, dass ca. 30% der Patienten einen Tumorprogress der Gesamtleber aufwiesen. Das progrediente Tumorwachstum könnte durch Obstruktion von Gefäßen oder Gallengängen zu einer reduzierten Organfunktion führen. Dies würde zumindest teilweise die starken prozentualen Abweichungen der LiMAX Werte erklären. Ursache für die dezenten Reduktionen könnte trotz lokaler Therapie eine Schädigung des direkt umliegenden Parenchyms sein, die sich auch in den reversiblen Veränderungen der Laborparameter zeigt.

Auch höhere LiMAX Werte nach Bestrahlung kamen vor. Da Abweichungen im Normwertbereich eine fragliche Relevanz haben, wurden die Patienten anhand ihrer basalen LiMAX Werte stratifiziert. Ein Drittel der Patienten hatte im gesamten Verlauf Normwerte, d.h. die prozentualen Abweichungen haben keinerlei Relevanz. Einige wenige Patienten weisen jedoch eine deutliche Verbesserung der Leberfunktionswerte auf.

Insgesamt handelt es sich um 5 Patienten (2 SIRT-Patienten, 3 HDR-BT-Patienten). Eine Patientin (HDR-BT) war zum Messtermin nicht sechs Stunden nüchtern, so dass der Messwert nur bedingt auswertbar ist. Durch die Nahrung wird auch in unbekannter Menge  $^{13}\text{C}$  aufgenommen, so dass die Ergebnisse dadurch eventuell falsch positiv sind. Ein weiterer HDR-BT-Patient hatte laborchemisch eine deutlich reduzierte Leberfunktion im Sinne eines leichten Anstiegs des Bilirubins (bis auf 2mg/dl) und einer weiteren Reduktion der PCHE. Der Patient hatte innerhalb der 6 Wochen einen Gewichtsverlust von 8kg, d.h. die gewichtsadaptierte Methacetinmenge variierte innerhalb der 6 Wochen um 16mg. Es ist fraglich, ob sich das funktionelle Lebergewebe proportional zum Gewichtsverlust geändert hat. Auch bei dem dritten HDR-BT-Patienten mit verbessertem LiMAX-Wert 6 Wochen nach Intervention spiegelt sich dies nicht in den Laborparametern. Diese zeigen einen Anstieg der Transaminasen, der Cholestaseparameter und des CRP. Zusätzlich fiel ein Tumorprogress 6 Wochen nach HDR-BT auf.

Bei den SIRT-Patienten fällt auf, dass bei beiden der CRP-Wert im Verlauf deutlich sinkt. Gleichzeitig kommt es bei Patient 50 zu einem deutlichen Anstieg der AST und GGT, während bei Patient 41 die basal erhöhten Cholestaseparameter im Verlauf sinken. Eine verbesserte Galledrainage und dadurch verbesserte Leberfunktion durch die Schrumpfung des Tumorgewebes wäre als Erklärung denkbar.

### 5.2.6. Betrachtung der gesamten Veränderungen

Ein möglicher Grund für die geringen laborchemischen und klinischen Nebenwirkungen könnte das Angriffsziel der Strahlung sein. So kommt es durch die Bestrahlung vorwiegend zum klonogenen Zelltod [53]. Dies bedeutet für die Tumorzellen, dass sie eine ihrer wichtigsten Funktionen und damit die Gefahr für den Patienten verlieren. Für die umliegenden gesunden Hepatozyten, die sich in der G<sub>0</sub>-Phase befinden, führt die Bestrahlung kaum zu Funktionsverlusten. Da die Bestrahlung also hauptsächlich die Tumorzellen beeinträchtigt, ist es verständlich, dass die Nebenwirkungen und Leberfunktionsparameteränderungen sehr dezent ausfallen. Damit wird auch die Behandlung von Patienten mit schon eingeschränkter Leberfunktion möglich. Ein milder Effekt der Strahlentherapie ist dennoch nachweisbar.

Dieser lässt sich durch Veränderungen der Durchblutung erklären. So kommt es nach Bestrahlung dosisabhängig zu einer Endothelzellschädigung und damit zu Perfusionsveränderungen. Im gesunden umgebenden Gewebe ist die Strahlendosis oft so gering, dass die Schädigungen minimal und reversibel sind.

Bei der Radioembolisation sind die arteriolokapillären Gefäßverschlüsse erwünscht und gehören mit zum Therapiekonzept. Etwas höhere Nebenwirkungsraten werden in Kauf genommen.

Interessant ist auch die Betrachtung der Vorbehandlungen. In den meisten Studien sind die Patienten vorbehandelt, in vielen Fällen sogar mehrfach [37, 89, 90, 106]. Dies lässt darauf schließen, dass die perkutane Strahlentherapie weiterhin als Therapiealternative relativ spät zum Einsatz kommt. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Therapieleitlinien wieder, in denen die Strahlentherapie kaum Erwähnung findet, allenfalls im Rahmen von Studien. Grund hierfür könnte neben fehlenden randomisierten Phase III Studien, der lokale Charakter der Strahlentherapie sein. So wird in vielen Studien trotz lokaler Tumorkontrolle in 30-62% der Fälle ein Tumorprogress im restlichen Lebergewebe bzw. das Auftreten von Metastasen in anderen Organen beobachtet [37, 45, 107, 108]. Andererseits sind Nebenwirkungsrate und Intensität der Nebenwirkungen nach HDR-BT auch weitaus geringer als bei systemischen Therapien. Bei präinterventionell stark eingeschränkter Leberfunktion muss jedoch sehr sorgfältig abgewogen werden, ob die klinischen Nebenwirkungen nicht den eventuellen Benefit der Therapie überwiegen. Eine Patientin dieser Studie startete mit einem LiMAx-Wert von < 100µg/h/kg. Diese Patientin zeigte im weiteren Verlauf kontinuierlich abnehmende Leberfunktionswerte und verstarb 25 Wochen nach HDR-Brachytherapie. Eine weitere Patientin

hatte schon vor der Intervention eine stark eingeschränkte Leberfunktion. Sie startete mit einem basalen LiMAx-Wert von  $151\mu\text{g/h/kg KG}$ , hatte jedoch auch zusätzlich eine erhebliche Cholestase mit Bilrubinwerten um  $8\text{mg/dl}$ . Die Leberfunktionswerte blieben im Verlauf stabil schlecht. Die Patientin verstarb 15 Wochen nach HDR-BT. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit so massiv eingeschränkter Leberfunktion von der Bestrahlung noch profitieren. Aufgrund dieser Beobachtungen, erscheint es sinnvoll in jedem Fall die lokale Strahlentherapie nur bei präinterventionellen LiMAx-Werten von  $> 100\mu\text{g/h/kg KG}$  und Betrachtung der Laborparameter durchzuführen. Bei der Radioembolisation könnten die Grenzwerte sogar noch höher liegen, da die Schädigung des funktionellen Leberparenchyms ausgeprägter ist als bei der HDR-BT. Um einen Cut-off-Wert für SIRT-Patienten fest zu legen, beinhaltet diese Studie nicht genügend SIRT-Patienten. Stockmann et al. erstellten 2010 einen LiMAx-Algorithmus zur Evaluation der Leberfunktion vor Leberteileresektion[65]. Hier wird bei einem LiMAx-Wert von  $< 140\mu\text{g/h/kg KG}$  von einer chirurgischen Intervention abgeraten. Bei Werten zwischen 140 und  $315\mu\text{g/h/kg KG}$  empfehlen die Autoren eine Volumen/Funktionsanalyse mit der die postoperative Leberfunktion geschätzt und dementsprechend die Radikalität des Eingriffes bestimmt wird. Ähnlich könnte auch die Planung der lokalen Strahlentherapie ablaufen.

### **5.3. Klinische Bedeutung der Ergebnisse**

Die Schwierigkeit der onkologischen Behandlung besteht in ihrem Anspruch auf Radikalität unter gleichzeitiger Schonung des umliegenden funktionellen Gewebes. Gerade Patienten mit intrahepatischen Tumoren stellen eine Herausforderung dar. Es handelt sich einerseits um Patienten mit Lebermetastasen, die mit hepatotoxischen Chemotherapeutika zum Teil massiv vorbehandelt sind und andererseits um Patienten mit primären Malignomen, die zumeist in vorgeschädigtem Gewebe entstehen. Die lokale Strahlentherapie scheint hier großes Potential zu haben. Eine ausreichende Untersuchung der Strahlenfolgen fehlt bisher jedoch. Die verbesserte Diagnostik der Strahlenauswirkungen auf die Leberfunktion, bietet die Möglichkeit die Bestrahlungsplanung zu optimieren. Dies beinhaltet neben der individuell festgelegten Strahlendosis pro Volumen auch die postinterventionelle Zuführung zu radikalen Therapieoptionen wie der Resektion oder der Lebertransplantation. Die präinterventionelle Differenzierung der Patienten anhand ihrer Leberfunktion ermöglicht die präzisere Einschätzung der noch verträglichen Strahlendosis. Bei Patienten mit guter bis sehr guter Leberfunktion kann der Tumor mit einem ausreichend großem Sicherheitssaum großzügig bestrahlt werden. Ricke et

al. zeigten 2010 in einer Phase III Studie eine deutlich verbesserte lokale Tumorkontrolle nach höherer Bestrahlungsdosis. 199 kolorektale Lebermetastasen von 73 Patienten wurden randomisiert mit 15, 20 oder 25 Gy bestrahlt. Die lokale Tumorkontrolle ist dosisabhängig und differiert zwischen 27 Monaten (15Gy), 31 Monaten (20 Gy) und 46 Monaten (25 Gy) [90]. Präzisere Diagnostik der präinterventionellen Leberfunktion erlaubt die höhere Bestrahlung der Läsion. Bei Leberfunktionsstörungen kann die Bestrahlung je nach Ausmaß der Schädigung individuell soweit wie nötig reduziert werden bzw. Therapiealternativen in die Behandlungsplanung mit einbezogen werden. Bei dem zweit genannten geht es um die postinterventionelle Beurteilung der Leberfunktion. Für die Planung weiterführender radikaler Therapien ist die genaue Beurteilung der Leberfunktion sehr wichtig. Der LiMAx-Test konnte trotz seiner diagnostischen Genauigkeit kaum Einschränkungen der Leberfunktion nach Bestrahlung feststellen, so dass in Zukunft eventuell Patienten von einer frühzeitigeren radikaleren Strahlentherapie und der häufigeren postinterventionellen Zuführung zu kurativen Therapien profitieren können.

#### **5.4. Limitationen der Studie**

Schwierig bei der Beurteilung der Ergebnisse ist das sehr inhomogene Patientenkollektiv. Es handelt sich um Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten in ungleichen Erkrankungsstadien, die aufgrund ihrer individuellen Ausgangslage differierende Prognosen und postinterventionelle Verläufe haben. Die Strahlentherapie ist für ein breites Patientenspektrum anwendbar, dies sollte sich auch in dieser Studie widerspiegeln. Da der generelle Einfluss radioaktiver Strahlen auf die Leberfunktion quantifizieren werden sollte, ist es notwendig gewesen unterschiedliche Patientengruppen einzuschließen. Es wird deutlich, dass die lokale Strahlentherapie sowohl bei Patienten mit primären als auch mit sekundären Malignomen fast ausschließlich zu milden und größtenteils reversiblen Änderungen der Leberfunktion führt. Primäre Neoplasien entstehen häufig auf dem Boden einer Leberzirrhose, so dass die Leberfunktion schon vor der Intervention eingeschränkt ist. Es stellt sich die Frage, ob die basale Leberfunktion das Ausmaß der Änderungen beeinflusst. Doch es besteht keine Korrelation zwischen basaler Leberfunktion und prozentualer Änderung des LiMAx-Wertes. Dies zeigt, dass die Strahlentherapie selbst für Patienten mit präinterventionell eingeschränkten Leberfunktionswerten eine indizierte Therapiemöglichkeit ist. Lediglich bei LiMAx-Werten unter  $100\mu\text{g/h/kg KG}$  erscheint das Risiko eines postinterventionellen Leberversagens deutlich erhöht und der Benefit der Therapie

muss sorgfältig abgewogen werden. Bei der Radioembolisation könnten die Werte sogar höher liegen.

Weitere Limitation der Studie sind die unterschiedlichen Strahlendosen bei der SIRT bzw. bestrahlten Volumina bei der HDR-Brachytherapie. Dies schränkt die interindividuelle Vergleichbarkeit der Leberfunktionsänderungen ein. Für die Bestrahlung der Patienten ist jedoch die individuelle Planung und Applikation der radioaktiven Strahlen äußerst wichtig, so dass diese Unterschiede in Kauf genommen werden. Um jedoch den Einfluss der unterschiedlichen Dosen bzw. Volumina zu erfassen, wurden diese mit der prozentualen Änderung der Leberfunktion korreliert. Es war kein Zusammenhang ersichtlich. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Pech et al. Sie konnten keine Korrelation zwischen der Größe des Zielvolumens und der Toleranzschwelle des angrenzenden Gewebes feststellen [50].

Der direkte Vergleich der beiden Bestrahlungsgruppen ist schwierig. Aufgrund der unterschiedlichen Indikationen der Therapiearten handelt es sich bei der SIRT-Gruppe um Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium mit größeren Tumorumfängen. Zusätzlich erschwert die gleichzeitige Embolisation die Beurteilung des Einflusses der radioaktiven Strahlen. Zudem ist auch innerhalb der SIRT-Gruppe der Vergleich schwierig, da das Ausmaß der Radioembolisation unterschiedlich ist. So wurden die Partikel bei vier Patienten direkt über die A. hepatica propria in die gesamte Leber injiziert. Bei fünf Patienten wurden die Partikel über die A. hepatica dextra bzw. bei einem Patienten auch anteilig in die A. hepatica media injiziert. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Drittel der Patienten vor der Intervention in unterschiedlichem Ausmaß leberteilreseziert wurde, so dass die Differenzierung anhand des Bestrahlungsausmaßes nicht berücksichtigt wurde. Die Anzahl der SIRT-Gruppe ist mit 9 Patienten klein.

## **5.5. Abschließende Schlussfolgerungen**

Die lokale Strahlentherapie in Form der HDR-Brachytherapie und der Radioembolisation ist eine gut verträgliche, nebenwirkungsarme und lokal effektive Methode zur Behandlung intrahepatischer Malignome. Auch bei präinterventionell eingeschränkter Leberfunktion, ist die Strahlentherapie sicher anwendbar.

Es kommt bei einigen Patienten zu einer dezenten Veränderung der Leberfunktion, die in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 6 Wochen reversibel ist. Trotz verbesserter diagnostischer

---

Methoden (LiMAx-Test) sind allenfalls geringfügige Einschränkungen der Leberfunktion nach lokaler Bestrahlung messbar. Diese Veränderungen sind nach Radioembolisation etwas ausgeprägter. Nur bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion ( $<100\mu\text{g/h/kg KG}$ ) erscheint die Behandlung der Leberläsionen mittels lokaler Bestrahlung nicht mehr sinnvoll, da dann eine suffiziente postinterventionelle Leberfunktion nicht sicher ist und der Patient hier insgesamt wahrscheinlich nicht profitiert. Anhand dieser Studie erscheint die präinterventionelle Messung der Leberfunktionskapazität in Form des LiMAx-Testes geeignet, um den Benefit einer lokalen Strahlentherapie einzuschätzen. Es konnte keine Korrelation zwischen den Leberfunktionsänderungen und der Strahlendosis bzw. dem Anteil des mit 7 Gy bestrahlten Lebervolumens festgestellt werden.



## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 30/08/2010.: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Tischoff I, Tannapfel A. [Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma--different prognosis, pathogenesis and therapy]. Zentralbl Chir. 2007 Aug;132(4):300-5.
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec;362(9399):1907-17.
4. Yang JD, Kim WR, Park KW, Chaiteerakij R, Kim B, Sanderson SO, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2012 Aug;56(2):614-21.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973 Aug;60(8):646-9.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70.
7. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl. 2001 Jul;7(7):567-80.
8. Beahrs O, Henson D, Hutter R, Myers M. Manual of staging of cancer. 3rd ed. Chicago: American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting; 1988. p. 87-9.
9. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985 Aug;56(4):918-28.
10. Levy I, Sherman M, Toronto LCStoUo. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut. 2002 Jun;50(6):881-5.

11. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):751-5.
12. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
13. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):61-74.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.
15. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1164-71.
16. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May;359(9319):1734-9.
17. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.
18. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):52-64.
19. Sangro B, Bilbao JJ, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov;66(3):792-800.
20. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):71-81.

21. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*. 2010 Mar;116(5):1305-14.
22. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):994-9.
23. Seinstra BA, Defreyne L, Lambert B, Lam MG, Verkooijen HM, van Erpecum KJ, et al. Transarterial RAdioembolization versus ChemoEmbolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Aug;13(1):144.
24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(4):378-90.
25. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34.
26. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2012.
27. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol*. 2008 Aug;46(8):799-840.
28. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun;65(2):412-25.
29. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010 Jul;103(3):324-31.

30. Nace GW, Steel JL, Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:571261.
31. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Aug;19(8):1187-95.
32. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann M, Berg D. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1Aktualisierung 2008. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH; 2008. p. 112-22.
33. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee TK, Yu M, Lewandowski RJ, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2007 May;18(5):621-8.
34. Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, Zech CJ, Michl M, Laubender RP, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *J Nucl Med*. 2012 Mar;53(3):371-7.
35. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov;69(3):800-4.
36. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 May;19(5):683-90.
37. Collettini F, Golenia M, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Wust P, et al. Percutaneous computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy ablation of breast cancer liver metastases: initial experience with 80 lesions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 May;23(5):618-26.
38. Wieners G, Mohnike K, Peters N, Bischoff J, Kleine-Tebbe A, Seidensticker R, et al. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):314-9.

39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb;92(3):205-16.
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47.
41. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(11):2210-8.
42. Källman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol.* 1992 Aug;62(2):249-62.
43. Stavreva NA, Stavrev PV. Some limitations of the application of the NTCP model describing the response of organs with 'relatively serial' structure. *Int J Radiat Biol.* 2002 Oct;78(10):948-50; author reply 51-2.
44. Brahme A. Biologically based treatment planning. *Acta Oncol.* 1999;38 Suppl 13:61-8.
45. Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Schott E, Berg T, et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol.* 2012 May;22(5):1101-9.
46. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954 1954 Sep-Oct;30(5):969-77.
47. Gyves JW, Ziessman HA, Ensminger WD, Thrall JH, Niederhuber JE, Keyes JW, et al. Definition of hepatic tumor microcirculation by single photon emission computerized tomography (SPECT). *J Nucl Med.* 1984 Sep;25(9):972-7.
48. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2001 Feb;46(2):487-98.

49. Ricke J, Seidensticker M, Lüdemann L, Pech M, Wieners G, Hengst S, et al. In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul;62(3):776-84.
50. Pech M, Ricke J, Seidensticker M, Staskiewicz G, Wieners G, Mohnike K, et al. Assessment of the tolerance dose of the hepatic reticulo-endothelial system (RES) after single fraction HDR-irradiation: an in-vivo study employing SSPIO. *Int J Radiat Biol.* 2008 Oct;84(10):830-7.
51. Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, van Kaick G, et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Oct;57(2):444-51.
52. Lüdemann L, Wybranski C, Seidensticker M, Mohnike K, Kropf S, Wust P, et al. In vivo assessment of catheter positioning accuracy and prolonged irradiation time on liver tolerance dose after single-fraction <sup>192</sup>Ir high-dose-rate brachytherapy. *Radiat Oncol.* 2011;6:107.
53. Herrmann T, Baumann M, Dörr W. *Klinische Strahlenbiologie. kurz und bündig.* 4. Auflage ed: Urban & Fischer im Elsevier; 2006.
54. Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966 Apr;48(4):597-611.
55. Ogata K, Hizawa K, Yoshida M, Kitamuro T, Akagi G, Kagawa K, et al. Hepatic injury following irradiation--a morphologic study--. *Tokushima J Exp Med.* 1963 Feb;43:240-51.
56. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar;31(5):1237-48.
57. Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Gigot JF, et al. Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event. *Hepatology.* 1997 Jul;26(1):128-34.
58. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1980 Nov;104(11):584-8.

59. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial <sup>90</sup>yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Nov;33(4):919-24.
60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and human services; National Institutes of Health; National Cancer Institute; 2010.
61. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):16-22.
62. Smellie WS, Section AfCBsCP. Time to harmonise common laboratory test profiles. *BMJ.* 2012;344:e1169.
63. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):119-25.
64. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010 Feb;16(2):172-80.
65. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford).* 2010 Mar;12(2):139-46.
66. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010 Oct;23(10):1023-32.
67. Hilgard P, Müller S, Hamami M, Sauerwein WS, Haberkorn U, Gerken G, et al. [Selective internal radiotherapy (radioembolization) and radiation therapy for HCC--current status and perspectives]. *Z Gastroenterol.* 2009 Jan;47(1):37-54.
68. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May;68(1):13-23.

69. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S41-55.
70. Kirby GM, Batist G, Alpert L, Lamoureux E, Cameron RG, Alaoui-Jamali MA. Overexpression of cytochrome P-450 isoforms involved in aflatoxin B1 bioactivation in human liver with cirrhosis and hepatitis. *Toxicol Pathol*. 1996 Jul-Aug;24(4):458-67.
71. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology*. 1992 Sep;16(3):682-7.
72. Wetzel K, Fischer H. *Neuere Ergebnisse der Entwicklung und Anwendung von 13C-Atemtests*. 1. Auflage ed. Leipzig: Fischer ANalysen Instrumente GmbH (FAN); 1999.
73. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*. 1960 Apr;39:592-600.
74. Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, et al. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit*. 1997 Mar;13(2):81-9.
75. Iijima T, Iwao Y, Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: comparison with (131)I-HSA analysis. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1329-35.
76. Wybranski C, Mohnike K, Ricke J. [Minimally invasive tumor ablation in the liver]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009 Oct;44(10):670-7; quiz 9.
77. Bockhorn M, Goralski M, Prokofiev D, Dammann P, Grünewald P, Trippler M, et al. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy. *J Surg Res*. 2007 Apr;138(2):291-9.
78. Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, van Kaick G, et al. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct;57(2):444-51.



79. Pech M, Kraetsch A, Wieners G, Redlich U, Gaffke G, Ricke J, et al. Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing platinum-fibered microcoils with the Amplatzer Vascular Plug II. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 May;32(3):455-61.
80. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965 Jan;93:200-8.
81. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghmai V, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2556-63.
82. Yamamoto K, Awogi T, Okuyama K, Takahashi N. Nuclear localization of alkaline phosphatase in cultured human cancer cells. *Med Electron Microsc*. 2003 Mar;36(1):47-51.
83. Yu MC, Chan KM, Lee CF, Lee YS, Eldeen FZ, Chou HS, et al. Alkaline phosphatase: does it have a role in predicting hepatocellular carcinoma recurrence? *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug;15(8):1440-9.
84. Zhang JB, Chen Y, Zhang B, Xie X, Zhang L, Ge N, et al. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;23(9):787-93.
85. Rühl R, Seidensticker M, Peters N, Mohnike K, Bornschein J, Schütte K, et al. Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: assessment of the liver function after Yttrium-90 radioembolization with resin microspheres or after CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *Dig Dis*. 2009;27(2):189-99.
86. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, et al. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol*. 2004 May;180(5):274-80.
87. Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Nov;15(11):1279-86.

88. Wieners G, Pech M, Hildebrandt B, Peters N, Nicolaou A, Mohnike K, et al. Phase II feasibility study on the combination of two different regional treatment approaches in patients with colorectal "liver-only" metastases: hepatic interstitial brachytherapy plus regional chemotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009 Sep;32(5):937-45.
89. Pech M, Wieners G, Kryza R, Dudeck O, Seidensticker M, Mohnike K, et al. CT-guided brachytherapy (CTGB) versus interstitial laser ablation (ILT) of colorectal liver metastases: an intraindividual matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol*. 2008 Jun;184(6):302-6.
90. Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wieners G, et al. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct;78(2):479-85.
91. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Rühl R, et al. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep;78(1):172-9.
92. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79(3):137-42.
93. Naymagon S, Warner RR, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub JL, et al. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep;55(9):2450-8.
94. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Dec;397(8):1297-304.
95. Yoon HI, Koom WS, Lee IJ, Jeong K, Chung Y, Kim JK, et al. The significance of ICG-R15 in predicting hepatic toxicity in patients receiving radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2012 Mar.

96. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN. The plasma removal on indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. *J Clin Invest.* 1961 Sep;40:1648-55.
97. Paumgartner G, Huber J, Grabner G. [Kinetics of hepatic dye absorption for indocyanine green. Influence of bilirubin and sodium glycocholate]. *Experientia.* 1969 Nov;25(11):1219-23.
98. Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Neuhaus P. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. *Hepatogastroenterology.* 2009 May-Jun;56(91-92):734-8.
99. El-Desoky A, Seifalian AM, Cope M, Delpy DT, Davidson BR. Experimental study of liver dysfunction evaluated by direct indocyanine green clearance using near infrared spectroscopy. *Br J Surg.* 1999 Aug;86(8):1005-11.
100. Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH. Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. *Perfusion.* 1999 Jan;14(1):29-36.
101. Shinohara H, Tanaka A, Kitai T, Yanabu N, Inomoto T, Satoh S, et al. Direct measurement of hepatic indocyanine green clearance with near-infrared spectroscopy: separate evaluation of uptake and removal. *Hepatology.* 1996 Jan;23(1):137-44.
102. Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA.* 1967 Apr;200(3):236-40.
103. Kadono J, Kumemura H, Nishida S, Nakamura N, Gejima K, Nakajo M, et al. <sup>99m</sup>Tc-DTPA-galactosyl-human-serum-albumin liver scintigraphy for evaluating hepatic functional reserve before hepatectomy in a patient with indocyanine green excretory defect: report of a case. *Surg Today.* 2006;36(5):481-4.
104. Liu ZZ, Huang WY, Lin JS, Li XS, Lan X, Cai XK, et al. Cell survival curve for primary hepatic carcinoma cells and relationship between SF(2) of hepatic carcinoma cells and radiosensitivity. *World J Gastroenterol.* 2005 Nov;11(44):7040-3.

- 
105. Schmoll H, Höffken K, Possinger K. Kompendium internistische Onkologie. 4. Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2006.
  106. Streitparth F, Pech M, Böhmig M, Ruehl R, Peters N, Wieners G, et al. In vivo assessment of the gastric mucosal tolerance dose after single fraction, small volume irradiation of liver malignancies by computed tomography-guided, high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug;65(5):1479-86.
  107. Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, Colletini F, Colletini F, Seehofer D, et al. Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Jun;35(3):581-7.
  108. Geisel D, Denecke T, Colletini F, Grieser C, Wust P, Thuss-Patience P, et al. Treatment of hepatic metastases from gastric or gastroesophageal adenocarcinoma with computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT). *Anticancer Res.* 2012 Dec;32(12):5453-8.

## 7. ANHANG

### 7.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatasen
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (Klassifikationssystem HCC)
BMI	Body Mass Index
Bq	Becquerel
bzw.	beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CHE	Cholinesterase
CLIP	Cancer of the Liver Italien Program (Klassifikationssystem HCC)
cm	Centimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CR	Complete Response
CRC	Kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen, Tumolvolumen
CYP	Cytochrom P
D90	Dosis, die 90% der Läsion umschließt
d.h.	das heißt
DHC	Ductus hepaticus communis, Choledochus
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOB	Delta over Baseline
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGF	Epidermal Growth Factor
g	Gramm
Gd-BOPTA	Gadolinium Benzyloxypropionictetraacetat
GGT	γ-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GLDH	Glutamatdehydrogenase
Gy	Gray
HBV	Hepatitis B Virus

---

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDR-BT	High-dose rate Brachytherapie
Hg	Quecksilber
i.S.	im Serum
ICG-PDR	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate
INR	International Normalized Ratio (internationaler Standard zur Messung der Blutgerinnung)
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
M	molare Masse
m	männlich
MELD	Mayo Model for End-Stage Disease
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NCI-CTC v3.0	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 3.0
NDIRS	nicht-dispersive Infrarotspektroskopie
NET	Neuroendokriner Tumor
ng	Nanogramm
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OP	Operation
P	geschätzte CO <sub>2</sub> -Produktionsrate
PCHE	Pseudocholinesterase
PD	Progressive Disease
PDB	Belemnitella aus der Pee-Dee-Gesteinsformation aus South Carolina
PR	Partial Response
PVT	Pfortaderthrombose
r	Korrelationskoeffizient
R	Ratio
RE	Radioembolisation
REBOC	Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RE-ILD	Radioembolisation induced liver disease
RES	Retikuloendotheliales System
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced liver disease
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	Region-of-interest
SD	Stable Disease
SIRT	Selektive interne Radiotherapie

---

SPECT.....	Single Photon Emission Computed Tomographie
SSPIO.....	Standard Superparamagnetic Iron Oxide
StAbw.....	Standardabweichung
TACE.....	Transarterielle Chemoembolisation
Tc-99m-MAA.....	Technetium-99 markierte makroaggregierte Albuminpartikel
TGF- $\beta$ .....	Transforming Growth Factor
TIPS.....	Transjugulärer intrahepatischer Portosystemischer Shunt
TNM.....	Tumour Node Metastasis
U.....	Units
UICC.....	Union Internationale Contre le Cancer
VHF.....	Vorhofflimmern
VOD.....	Venous occlusive disease
w.....	weiblich

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	<i>CT-gesteuerte Punktion der Leberläsion</i>	26
Abb. 2	<i>Anschluss der Iridium-192 Strahlenquelle</i>	27
Abb. 3	<i>Brachyvision Planungsprogramm</i>	28
Abb. 4	<i>Resinmikrosphären im Applikatorsystem</i>	32
Abb. 5	<i>Schematische Darstellung der LiMax-Messung [63]</i>	34
Abb. 6	<i>DOB-Beispielkurve bei normwertigem LiMax-Wert</i>	37
Abb. 7	<i>DOB-Beispielkurve bei deutlich erniedrigtem LiMax-Wert</i>	37
Abb. 8	<i>Schematischer Aufbau der ICG-PDR Messung</i>	39
Abb. 9	<i>Beispiel eines periinterventionellen CT-Bildes [76]</i>	41
Abb. 10	<i>Tumorprogress der gesamten Leber</i>	51
Abb. 11	<i>Bilirubin-Werte im Verlauf der HDR-BT- Gruppe</i>	54
Abb. 12	<i>AST- Werte der HDR-BT- Gruppe im Verlauf</i>	55
Abb. 13	<i>AP- Werte der HDR-BT- Gruppe im Verlauf</i>	56
Abb. 14	<i>GGT- Werte der HDR-BT- Gruppe im Verlauf</i>	57
Abb. 15	<i>PCHE- Werte der HDR-BT- Gruppe im Verlauf</i>	58
Abb. 16	<i>ICG-PDR- Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf</i>	59
Abb. 17	<i>LiMax-Werte der HDR-BT-Gruppe im Verlauf</i>	60
Abb. 18	<i>HDR-BT- Gruppe: Prozentuale Abweichung der LiMax Werte</i>	61
Abb. 19	<i>HDR-BT- Gruppe: Verlaufsgrafik der 1. Gruppe (Normwerte)</i>	62
Abb. 20	<i>HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 1. Gruppe</i>	63

Abb. 21	<i>HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 2. Gruppe</i>	64
Abb. 22	<i>HDR-BT-Gruppe: Verlaufsgrafik der 3. Gruppe</i>	66
Abb. 23	<i>Bilirubin-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	68
Abb. 24	<i>AST-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	69
Abb. 25	<i>AP-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	70
Abb. 26	<i>GGT-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	71
Abb. 27	<i>PCHE-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	72
Abb. 28	<i>ICG-PDR-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	73
Abb. 29	<i>LiMAx-Werte im Verlauf der SIRT- Gruppe</i>	74
Abb. 30	<i>SIRT- Gruppe: Prozentuale Abweichung der LiMAx-Werte</i>	75
Abb. 31	<i>SIRT-Gruppe: Verlaufsgrafik 1. Gruppe</i>	76
Abb. 32	<i>SIRT-Gruppe: Verlaufsgrafik 3. Gruppe</i>	79
Abb. 33	<i>Streudiagramm: prozentuale Abweichung zu dem bestrahltem Volumen</i>	81
Abb. 34	<i>Streudiagramm: prozentuale Abweichung zur Strahlendosis</i>	82
Abb. 35	<i>Streudiagramm: prozentuale Abweichung zu basalen LiMAx-Werten</i>	83

### 7.3. Normwerttabelle

Alkalische Phosphatase AP [U/l]	m 40-129, w 35-104
Aspartataminotransferase AST [U/l]	m < 50, w < 35
Bilirubin [mg/dl]	< 1
C-reaktives Protein CRP [mg/dl]	< 0,5
$\gamma$ -Glutamyltransferase GGT [U/l]	m < 55, w < 38
Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate ICG-PDR [%/min]	18-33
Maximale Leberfunktionskapazität LiMAx [ $\mu$ g/h/kg KG]	> 315
Pseudocholinesterase PCHE [kU/l]	> 5,3



## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna-Nadine Kalthoff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Kurzfristige Veränderungen der Leberfunktion nach lokaler Strahlentherapie bei der Behandlung intrahepatischer Malignome selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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



## 10. Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei PD Dr. Martin Stockmann und Dr. Johan Lock für die Möglichkeit der Mitarbeit in der AG Stockmann und den Einblick in wissenschaftliches Arbeiten bedanken. Des Weiteren möchte ich mich für ihre kompetente Beratung und Unterstützung bei der Bearbeitung meines Themas bedanken. Dank ihrer konstruktiven Kritik und praktischen Hilfe konnte die Arbeit heran reifen.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der AG Stockmann insbesondere bei Alexander Helmke, Rhea Röhl, Steffi Hoppe, Susanne Biele, Oliver Kolmer, Constantin Weber und Teresa Weber bedanken für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen und die nette Arbeitsatmosphäre, die sehr zur Motivation bei getragen hat.

Besonders herzlich möchte ich auch Frau Geister danken, die sich sehr zuverlässig um die MRT-Kontrolltermine der Patienten und die Koordination der postinterventionellen Studienmessungen gekümmert hat. Hier sei auch Dr. Brinkhaus erwähnt, der mir bei der Akquirierung der Patienten und der Erhebung der radiologischen Daten sehr geholfen hat.

Mein besonderer Dank geht auch an meine Familie. Hier möchte ich insbesondere meiner Mutter Babette Kalthoff und meinem Freund David Wagner danken, die sich oft um unsere Tochter Jamina gekümmert haben, so dass ich die nötige Zeit zur Fertigstellung meiner Dissertation hatte.