

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Selektive interne Radiotherapie bei cholangiozellulärem Karzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Agnes Aurelia Bernadette Schön-Morgenweck, geb. Schön

aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. Frank T. Kolligs
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Tobias Schiergens
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Philipp M. Paprottka
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	07.02.2019

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Klassifikationen	5
1.3 Ätiologie.....	6
1.4 Pathogenese	8
1.5 Diagnostik.....	9
1.6 Prognose	10
1.7 Therapieoptionen.....	10
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELE	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1 Voruntersuchungen	19
3.2 Klinische Chemie	20
3.3 Bildgebung	21
3.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	21
3.3.2 Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT).....	21
3.3.3 Digitale Subtraktions-Angiographie (D.S.A.)	22
3.3.4 ^{99m} Tc-MAA-Szintigraphie zur Bestimmung des arteriovenösen Leber-Lungen-Shunts	23
3.3.5 RECIST-Kriterien	24
3.4 Therapieprinzip der ⁹⁰ Yttrium-Radioembolisation	26
3.4.1 Strahlungsquelle.....	27
3.4.2 Dosimetrie.....	28
3.4.3 Ablauf der Radioembolisation	29
3.4.4 Mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen	31
3.5 Statistik.....	34
4. ERGEBNISSE	35

4.1	Patientenkollektiv	35
4.1.1	Geschlechterkollektiv.....	36
4.1.2	Alterskollektiv.....	36
4.1.3	Patientenstatus nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	37
4.1.4	Therapieverfahren vor der SIRT	37
4.1.5	Tumorcharakteristiken und Tumorlast	38
4.2	Klinische Chemie	39
4.3	Leber-Lungen-Shunt	39
4.4	Dosimetrie und Anzahl der SIRT-Behandlungen	40
4.5	Nachuntersuchungen.....	40
4.6	Gesamtüberleben und Zeit bis zum Tumorprogress.....	42
4.6.1	Überleben bezüglich des ECOG-Performance-Status.....	43
4.6.2	Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des ECOG-Performance-Status	45
4.6.3	Überleben bezüglich des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien	45
4.6.4	Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des Ansprechens nach RECIST-Kriterien.....	46
4.6.5	Überleben bezüglich der Tumorlast der Leber	47
4.6.6	Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich der Tumorlast der Leber.....	48
4.6.7	Therapieansprechen des Tumormarkers CA 19-9	50
4.6.8	Zeit bis zum Tumorprogress nach Ansprechen auf den Tumormarker CA 19-9	52
4.7	Akuttoxizität	53
5.	DISKUSSION	55
5.1	Chirurgie	55
5.2	Chemotherapie.....	56
5.3	Radiofrequenzablation (RFA)	57
5.4	Externe Bestrahlung.....	58
5.5	Transarterielle Chemotherapie (TACE)	58
5.6	Selektive interne Radiotherapie (SIRT).....	59

5.7	Die SIRT-Studie am Klinikum Großhadern, LMU München.....	62
5.8	Fazit der SIRT-Studie am Klinikum Großhadern, LMU München	66
5.9	Schlussfolgerung	68
6.	ZUSAMMENFASSUNG	70
7.	DANKSAGUNG	72
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	73
9.	ANHANG	88
9.1	Eidesstattliche Versicherung.....	88

1. Einleitung

Das cholangiozelluläre Karzinom stellt eine seltene Tumorentität dar. Nichtsdestotrotz ist es wichtig, Patienten, die sich aufgrund der spät auftretenden Symptome oft erst im fortgeschrittenen Tumorstadium in der Klinik vorstellen, eine Therapie anbieten zu können, die das Überleben und die Lebensqualität positiv beeinflusst. Meist ist dies nur durch eine palliative Therapie möglich. Mit der selektiven internen Radiotherapie mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären (SIRT) steht ein neuer, zwar auch palliativer, aber potentiell vielversprechender und nebenwirkungsarmer Therapieansatz zur Verfügung.

Bisher wurde die SIRT vor allem beim primären hepatozellulären Karzinom und Metastasen eines kolorektalen Karzinoms und Mammakarzinoms oder Lebermetastasen anderer Tumore und bei neuroendokrinen Tumoren angewendet. Es gibt nur wenige Daten bezüglich der Anwendung beim cholangiozellulären Karzinom (CCC). Die Fallzahlen der bisher durchgeführten Studien sind sehr klein. Im Rahmen dieser Doktorarbeit soll die Therapiemethode anhand eines Studienkollektivs von 33 Patienten näher untersucht und diskutiert werden. Das Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwieweit die Patienten von der SIRT profitieren und welche Faktoren die Zeit bis zur Tumorprogression und die allgemeine Überlebenszeit beeinflussen. Die Ergebnisse wurden bereits 2012 im Journal „CardioVascular and Interventional Radiology“ publiziert [40].

1.1 Epidemiologie

Mit einer Häufigkeit von 0,5% aller malignen Tumoren (3% aller gastrointestinalen Karzinome) ist das cholangiozelluläre Karzinom eine seltene Tumorentität [105]. Es ist das zweithäufigste primäre Karzinom der Leber und macht etwa 10-20% aller primären Leberkarzinome aus [2]. Unter den Begriff „cholangiozelluläre Karzinome (CCC)“ fallen Tumore der Gallenblase sowie der intra- und der extrahepatischen Gallenwege. Der Schwerpunkt der folgenden Darstellung liegt auf Tumoren der intra- und extrahepatischen Gallenwege.

Die Inzidenz in Europa liegt bei 2-4,5 Erkrankungen/100 000 Einwohner/Jahr. In den USA wird die altersangepasste Rate der Erkrankungen mit 0,85 pro 100 000 Einwohner angegeben [109]. In Autopsiestudien liegt die Prävalenz zwischen 0,01 und 0,46% [58]. In Deutschland

erkranken jährlich rund 5000 Menschen. In den USA sind ca. 12000 Patienten im Jahr betroffen, mit zuletzt steigender Inzidenz [109]. Bei Gallengangstumoren sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen, bei Gallenblasentumoren wiederum sind Frauen viermal häufiger betroffen [106]. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Lokalisiert sind Gallengangskarzinome entweder in den intrahepatischen Gallengängen, am Leberhilus oder in den extrahepatischen Gallenwegen. Etwa 50% der extrahepatischen Gallengangstumoren bilden sich im kranialen Drittel des Ductus hepatocholedochus (bis zur Einmündung des Ductus cysticus) [52]. Die als Klatskin-Tumore bezeichneten proximalen Gallenwegstumore der Hepaticusgabel sind häufig hoch differenziert und besitzen im Vergleich zu den Tumoren des mittleren und distalen Drittels eine geringere Wachstumstendenz mit später lymphogener Metastasierung. [53]. Die Klatskin-Tumore werden nach Bismuth-Corlette (1992) in vier Tumortypen eingeteilt [9].

1.2 Klassifikationen

Es wurden verschiedene Terminologien und Klassifikationen entwickelt, um eine Differenzierung der pathologischen und radiologischen Erscheinungsbilder des cholangiozellulären Karzinoms vorzunehmen. Jede einzelne beschreibt einen spezifischen Aspekt des Tumors. 1901 klassifizierte Eggel das CCC, ähnlich der Beschreibung für hepatozelluläre Karzinome, als nodulär, massiv und diffus [25]. 1983 erfolgte die Einteilung von Weinbren und Mutum in drei verschiedene Typen: nodulär, sklerosierend und papillär [124]. 1996 beschrieb Rosai die CCC als polypoid und sklerosierend [95]. In verschiedenen radiologischen Veröffentlichungen werden hiläre und extrahepatische CCC als exophytisch, infiltrierend und polypoid (oder papillär) beschrieben [68] [94] [19].

Die Liver Cancer Study Group of Japan hat 2000 eine neue Klassifikation herausgegeben, in der CCC als masse-bildend, periduktal-infiltrierend und intraduktal-wachsend eingeteilt werden [74]. Diese Einteilung ist am umfassendsten, da sie sowohl das Gesamtbild des Tumors, die Wachstumscharakteristika, das biologische Verhalten und die prognostischen Implikationen beschreibt, sowie die radiologische Interpretation erleichtert [71].

Die Prognose für die masse-bildenden CCC, die zusätzlich periduktal-infiltrierend wachsen, ist generell sehr schlecht, da diese erst spät diagnostiziert werden und meist schon sehr weit fortgeschritten sind bzw. bei Diagnosestellung bereits metastasiert sind, wohingegen die

Prognose für intraduktal-wachsende oder nur masse-bildende Tumoren nach chirurgischer Resektion als etwas besser gilt [101] [129] [44]. Eine genaue Charakterisierung des Tumors im Hinblick auf die Wachstumseigenschaften und Metastasierung ist unabdingbar, um so eine optimale Therapieplanung durchführen zu können [71].

Ungefähr die Hälfte der diagnostizierten Tumoren ist im oberen Drittel des Ductus hepatocholedochus lokalisiert. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem durch intraduktales und transmurales Wachstum, außerdem streuen die CCC schon relativ früh lymphogen entlang des Ductus choledochus. Fernmetastasen hingegen sind selten [103].

1.3 Ätiologie

Eine persistierende Cholezystolithiasis gilt für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms als wichtigster Risikofaktor [110]. Mit zunehmender Steingröße und vor allem der Erkrankungsdauer steigt das Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Es ist belegt, dass auch chronische Infektionen mit *Salmonella typhi*, Polypen über einer Größe von 1cm und eine Porzellangallenblase das Risiko erhöhen [110]. Die genaue Ätiologie des Gallenblasenkarzinoms ist jedoch noch ungeklärt [10].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Gallenwegskarzinoms ist die langjährige Erkrankungsdauer einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Das Lebenszeitrisiko der Patienten mit PSC, ein CCC zu entwickeln, liegt bei 10-30%. Zwei von drei Karzinomen werden innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung der Cholangitis entdeckt [7] [113]. Auch Patienten mit Colitis Ulcerosa ohne PSC, Choledochuszysten (Caroli-Syndrom) [73], parasitären Gallenwegsinfektionen (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), die vor allem in Südostasien vorkommen [123] oder lange bestehenden Gallengangssteinen haben ein erhöhtes Risiko, an einem Gallenwegskarzinom zu erkranken [16]. In epidemiologischen Studien ist gezeigt worden, dass auch Nikotinkonsum mit einer erhöhten Rate an Cholangiokarzinomen assoziiert ist [8], ebenso wie das in den 1930er Jahren verwendete Kontrastmittel Thorotrast oder andere Toxine wie Dioxin, Nitrosamine oder polychlorierte Biphenyle. FAP-Keimbahnträger oder HNPCC-Familien weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko auf [103].

Über 80% der Gallenwegstumore sind Adenokarzinome, gefolgt von papillären und muzinösen Adenokarzinomen. Selten finden sich Plattenepithelkarzinome, kleinzellige oder mesenchymale Tumoren [71]. Die Einteilung erfolgt nach Größe und Ausdehnung des Tumors, nach Lymphknotenbefall und dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen gemäß der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) [13], siehe Tabelle 1 - Tabelle 4.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der proximalen intrahepatischen Gallengangskarzinome [31]

TNM-Klassifikation	
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2a	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren (<5cm)
T2b	Tumor in angrenzendes Lebergewebe einwachsend
T3	Multiple Tumoren > 5cm oder mit Befall eines größeren Astes der V. portae/ V. hepaticae
T4	Direkte Invasion von Nachbarorganen oder mit Perforation des viszeralen Peritoneums
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknoten befallen (Leberhilus, Art. hepat., V. portae, V. cava inf.)
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der distalen extrahepatischen Gallengangskarzinome [31]

TNM-Klassifikation	
T1	Tumor bis duktaler Wand
T2	Tumor mit Invasion der duktafen Wand
T3	Tumor mit Invasion in angrenzende Organe
T4	Tumor mit Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mes. sup.
N1	Befall regionaler Lymphknoten
M1	Fernmetastasen

Nach den Vorgaben der UICC wird eine Stadieneinteilung in sechs Hauptgruppen vorgenommen.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der proximalen intrahepatischen Gallengangskarzinome [31]

Stadieneinteilung			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a/T2b	N0	M0
Stadium IIIa	T3	N0	M0
Stadium IIIb	T1-T3	N1	M0
Stadium IVa	T4	N0/N1	M0
Stadium IVb	T1-T4	N0/N1	M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung der distalen extrahepatischen Gallengangstumoren [31]

Stadieneinteilung			
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1-T3	N1	M0
Stadium III	T4	N0/N1	M0
Stadium IV	T1-T4	N0/N1	M1

1.4 Pathogenese

Die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms ist multifaktorieller Genese. Neben den schon genannten Risiko- und Umweltfaktoren wird eine genetische Disposition vermutet. Wie auch bei anderen gastrointestinalen Tumoren ist es anzunehmen, dass es über eine Reihe sukzessiver Genmutationen zu einer schrittweisen Entartung von Epithel zum Karzinom kommt (siehe Kolonkarzinom: Adenom-Dysplasie-Karzinom-Sequenz) [125].

Die biliäre intraepitheliale Neoplasie (BilIN) und intraduktale papilläre Neoplasie der Gallenwege gelten als Vorstufen des cholangiozellulären Karzinoms [79]. Die biliäre intraduktale papilläre Neoplasie ist eine makroskopisch sichtbare Veränderung, ähnlich der im Pankreas vorkommenden intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie und wird nach Ausmaß der Zelltypen in drei Grade eingeteilt [130]. Immunhistochemische Analysen haben gezeigt, dass diese Neoplasien Mutationen im Tumorsuppressorgen p53 und einen Verlust von SMAD4 (SMAD-Familienmitglied 4) aufweisen [38]. Die auffallende Ähnlichkeit der Vorläuferläsionen im Pankreas und denen im biliären System wirft die Frage nach ähnlicher oder gar gemeinsamer molekularer Pathogenese auf. Bisher konnte noch kein detailliertes molekulares Profil der Vorläuferläsionen erstellt werden. Es konnten jedoch Mutationen im K-ras-Gen in fortgeschrittenen Tumoren nachgewiesen werden. Es ist jedoch noch unklar, ob diese Mutationen schon in den Vorläuferläsionen gefunden werden können. Welche der obengenannten Genmutationen im Zusammenhang mit welchem Risikofaktor das cholangiozelluläre Karzinom auslöst, ist noch nicht hinreichend geklärt [38].

1.5 Diagnostik

Die intrahepatischen Cholangiokarzinome präsentieren sich bei Diagnosestellung aufgrund des langen symptomlosen Intervalls oft als große Raumforderung. Patienten mit extrahepatischen Gallengangstumoren stellen sich hingegen schon in wesentlich früheren Stadien mit einem durch intraduktale Stenosen bedingten Ikterus oder anderen Symptomen wie Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, abdominellen Schmerzen, Fieber und Juckreiz in der Klinik vor. Leitsymptom ist oft der schmerzlose Ikterus, der bei extrahepatischen Gallengangskarzinomen initial aber auch intermittierend auftreten kann [58]. Gelegentlich ist auch eine schmerzlos vergrößerte Gallenblase tastbar (Courvoisier Zeichen) [104].

In der Labordiagnostik können erhöhte Cholestaseparameter und Transaminasen wie auch erhöhte Tumormarker auf eine maligne Gallenwegerkrankung hinweisen. Es gibt keine spezifischen Tumormarker für das CCC, jedoch werden häufig das CA 19-9 und das CEA bestimmt. Die Sensitivität des Tumormarkers CA 19-9 wurde in einer Studie, die 36 Patienten mit CCC gegenüber 26 Patienten mit benignen Obstruktionen der Gallenwege und 41 Patienten mit weiteren nicht-malignen Lebererkrankungen verglichen, bei einem cut-off Wert von 100U/l mit nur 53% angegeben, die Spezifität lag dagegen bei 92% [90]. Seinen wesentlichen Stellenwert hat der Tumormarker CA 19-9 in der Verlaufskontrolle nach kurativer Therapie [81].

Primär ist eine abdominelle Sonographie zur bildgebenden Diagnostik geeignet. Zur genaueren Differenzierung und Einschätzung der Tumorausbreitung kommen die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), die Endosonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Eine radiologische Bildgebung mittels CT oder MRT ist zur Erfassung der intrahepatischen Tumorausdehnung und zur Detektion von Fernmetastasen unerlässlich. Da cholangiozelluläre Karzinome meist einen hohen Glucosemetabolismus aufweisen, ist auch eine PET/CT-Untersuchung mit 18-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose (18FDG) vor allem zur Darstellung intrahepatischer Tumoren (Detektionsrate >90%) möglich [58]. Die histologische Sicherung erfolgt entweder anhand eines chirurgischen Resektats oder mittels einer Cholangioskopie mit Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie. Derzeit gewährt eine Kombination aus transpapillärer Biopsie und intraduktalem Ultraschall die höchste diagnostische Sicherheit [72]. Trotz allem gelingt der

histologische Tumornachweis nur in 20 bis 70% der Fälle, deshalb müssen Schnittbildverfahren zusätzlich herangezogen werden [103].

1.6 Prognose

Die cholangiozellulären Karzinome stellen eine der prognostisch ungünstigsten Tumorentitäten dar. Bei lokalisierter Tumorausbreitung liegt der Anteil der potentiell resektablen Tumoren beim Gallenblasenkarzinom um 10 bis 30%, bei Gallenwegskarzinomen bei 10 bis 50% [113]. Beim Nachweis von Fernmetastasen liegt die mediane Überlebenszeit unter Supportivmaßnahmen bei ca. drei Monaten [105]. Eine kurative Therapie im Sinne einer radikalen chirurgischen Resektion ist selten möglich, da die Tumoren oft erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden. Es sollte aber auf jeden Fall eine palliative Therapie angeboten werden, da die Prognose und die Lebensqualität der Patienten mit alleiniger Supportivtherapie (Best Supportive Care) wesentlich schlechter ist [113]. Die postoperative Mortalität bei Tumoren der extrahepatischen Gallenwege ist abhängig von der Lokalisation des Tumors (proximales vs. mittleres vs. distales Drittel). Nach der Tumorresektion scheinen Gallenblasenkarzinome Rezidive weiter distal zu bilden, wohingegen die extrahepatischen Tumore eher lokal wiederkehren [49].

1.7 Therapieoptionen

Neben dem chirurgischen Vorgehen bei primär resektablen Tumoren und palliativen Maßnahmen wie Stentimplantation im Falle einer Obstruktion der Gallenwege, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das cholangiozelluläre Karzinom wie unter anderem die NCCN-Guidelines zusammengestellt [34]. In Europa gelten vornehmlich die ESMO-Guidelines [119]. Die radikal chirurgische Resektion des CCC ist nach wie vor der einzige kurative Therapieansatz. Es gibt Daten, die zeigen, dass bei cholangiozellulären Karzinomen durch eine R0-Resektion eine signifikante Prognoseverbesserung erreicht werden konnte [64]. Diese ist aber in der Regel nur dann möglich, wenn noch keine Infiltration der Leberarterienäste oder der Pfortader stattgefunden hat, des Weiteren ist die Resektabilität oft auch nur bei einseitigem Befall der Leber gegeben. Die Resektionsrate liegt in Abhängigkeit von der Lokalisation bei 10 bis 50% [103]. Allerdings kommt es bei den CCC zu einer frühzeitigen Infiltration des periduktalen

Bindegewebes und somit zu einer Tumorausbreitung entlang der Gallenwege. Die Perineuralscheiden sind meist zum Diagnosezeitpunkt schon infiltriert und in der Hälfte der Fälle sind bereits die lokalen Lymphknoten befallen, sodass es selten möglich ist, eine komplette R0-Resektion durchzuführen. Bei distalen CCC kann eine Operation nach Whipple nötig sein. Ein wichtiger prognostischer Faktor sowohl in Bezug auf das rezidivfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben, ist der extrahepatische Lymphknotenbefall [78]. Auch nach Lebertransplantation liegt die 3-Jahres-Überlebensrate nur bei 30% und das mediane Überleben bei 30 Monaten [27].

Die häufigste Komplikation und Todesursache bei Gallengangskarzinomen mit Beteiligung der größeren Gallenwege ist eine Cholangitis prästenotisch dilatierter intrahepatischer Gallenwege. Therapeutisch können mittels Endoskopie selbstexpandierende Metallstents oder großlumige Plastikstents eingelegt werden um den Gallenabfluss zu gewährleisten. Gegebenenfalls muss eine perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD) erwogen werden, wenn eine interne Ableitung nicht möglich ist [58]. Plastikstents müssen in regelmäßigen Abständen (in der Regel alle drei Monate), bei ansteigenden Cholestaseparametern oder entsprechender Klinik gewechselt werden.

Je nach Tumormasse und -lokalisierung können unterschiedliche endoskopische oder interventionell-radiologische Therapieansätze zum Einsatz kommen. Es besteht die Möglichkeit, die Stenteinlage mit einer photodynamischen Therapie (PDT) zu verbinden, vor allem wenn extrahepatische tumorbedingte Stenosen vorliegen. Nach intravenöser Gabe eines Photosensitizers, der sich im Tumor anreichert, wird während der endoskopisch-retrograden Cholangiographie (ERC) lokal Laserlicht appliziert. Die dadurch entstehenden photodynamischen Prozesse erzeugen toxische Substanzen (vor allem Sauerstoffradikale), die durch die lokale Gewebsschädigung eine Reduktion des Tumors erreichen. In einer Phase III-Studie wurde ein signifikant längeres Gesamtüberleben (16,4 Monate vs. 3,3 Monate) bei mit dem Photosensitizer Photofrin-II und PDT behandelten Patienten gegenüber alleiniger Stenttherapie gezeigt [85]. Ein ähnliches Resultat lieferte eine randomisierte Studie mit 32 Patienten, von denen 16 mit Photosan-3 und PDT behandelt worden waren. Es zeigte sich ein medianes Überleben von 21 Monaten gegenüber 7 Monaten bei Patienten mit alleiniger Stenteinlage [132].

Eine relativ neue Methode vereint die endoskopische Stenteinlage mit einer endoluminalen Radiofrequenzablation (RFA HabibTMEndoHPB). Diese Methode erlaubt eine partielle

Destruktion des Tumors bevor ein selbstexpandierender Metallstent eingelegt wird, was eine Stentobstruktion infolge Tumorwachstums verzögern soll. Ebenso ist es möglich mittels der endoskopischen intraduktalen RFA Okklusionen in bereits liegenden Metallstents zu behandeln. Während einer ERC wird über einen Führungsdraht der HabibTMEndo - Katheter in den verengten Gallenweg eingeführt und darüber werden bis zu 10 Watt über eine Zeit von 90 sec. appliziert. Nach Ablation des Gewebes wird ein Stent platziert. In einer Pilotstudie aus 2011 konnten Steel et al an 22 Patienten zeigen, dass eine endoskopische RFA eine sichere Methode für Patienten mit nicht resezierbaren malignen Obstruktionen der Gallengänge darstellt. Bei 21 Patienten konnte eine Stentdurchgängigkeit von über 30 Tagen erreicht werden. Nur ein Patient verstarb innerhalb von 90 Tagen, da keine relevante Reduktion der Gallenwegsobstruktion erreichbar war [114]. In 2014 stellten Strands et al in einer retrospektiven Studie an 48 Patienten mit CCC die ERC-gesteuerte RFA der Photodynamischen Therapie (PDT) gegenüber und konnten vergleichbare Überlebensraten mit einer medianen Überlebenszeit von 9,6 vs. 7,5 Monaten zeigen [116]. Die Wertigkeit im Vergleich zur PDT ist noch nicht ganz klar, wird aber von vielen Fachleuten als gleichwertig angesehen.

Eine weitere gelegentlich eingesetzte interventionelle Therapie ist die Trans-arterielle Chemo-Embolisation (TACE) [37]. Dabei werden Emulsionen von Cisplatin, Doxorubicin oder Mitomycin C in Kombination mit Lipiodol gefolgt von Polyvinylalkohol-Partikeln zur Embolisation des Tumorgefäßbettes verwendet. Voraussetzung für eine mögliche Durchführung einer TACE ist allerdings eine gute Leberfunktion, ein unbehinderter portalvenöser Blutfluß und ein gut vaskularisierter Tumor. Im Vergleich zu hepatozellulären Karzinomen sind die Ergebnisse jedoch bei cholangiozellulären Karzinomen meist schlechter, da diese eine geringere Vaskularisierung aufweisen [15].

Die Radiofrequenzablation als weiteres lokal ablatives Verfahren bietet die Möglichkeit, radiologisch kontrolliert, kleine, nicht resektable Tumorherde in der Leber zu zerstören. Hierzu wird eine Nadelelektrode zentral in den Tumor eingebracht, über die hochfrequenter Wechselstrom, zwischen 380 und 500 KHz, an das umliegende Gewebe abgegeben wird. Durch das erzeugte Spannungsfeld entstehen Ionenbewegungen im Gewebe, welche zu Friktionswärme führen. Werden Temperaturen über 60°C erreicht, kommt es zu einer irreversiblen Proteindenaturierung mit Koagulationsnekrosen. Gefäße bis zu 3mm werden koaguliert, so wird additiv eine ischämische Schädigung des Zielgewebes erreicht [131].

Bei inoperablen und metastasierten CCC ist die systemische Chemotherapie neben anderen minimalinvasiven Methoden (wie TACE oder PDT) eine weitere palliative Therapie. Bisher wurden Therapieregime verschiedener Kombinationstherapien oftmals von der Therapie des Pankreaskarzinoms übernommen, da es für die Therapie der CCC lange kein akzeptiertes Chemotherapieschema gab. Die Ergebnisse der bislang durchgeführten Studien zu den verschiedenen Chemotherapien waren nicht sehr vielversprechend. Eine 5-Fluorouracil basierte Chemotherapie nach dem FELV-Schema (5FU, Etoposid, Leukoverin) konnte das mediane Überleben im Vergleich zu alleiniger Best Supportive Care etwas verbessern [29]. Neuere Chemotherapeutika wie Gemcitabine und Capecitabine konnten Remissionsraten von 20% erreichen, das mediane Überleben lag zwischen 8 und 9 Monaten [91] [83]. Die 2010 von Valle et al im New England Journal of Medicine publizierte Phase III-Studie (Advanced Biliary Cancer (ABC)-02 Studie), die Cisplatin und Gemcitabine mit Gemcitabine mono verglich, zeigte ein medianes Überleben von 11,7 Monaten mit Kombinationstherapie gegenüber 8,1 Monaten in der Monotherapiegruppe [120]. Ähnliche Daten publizierten Okusaka et al im gleichen Jahr in Japan. Die Phase II-Studie mit 83 Patienten verglich ebenfalls Gemcitabine plus Cisplatin mit Gemcitabine als Monotherapie (Biliary Tract Cancer – BT22-Studie). Hier zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 11,2 Monaten in der Gruppe mit Kombinationstherapie versus 7,7 Monaten in der Gruppe mit Gemcitabine Monotherapie und eine progressionsfreie Zeit von 5,8 vs. 3,7 Monaten [84].

Eine Studie aus 2012 im Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases zeigte keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Ansprechrate, der Zeit bis zum Tumorprogress und dem Gesamtüberleben zwischen Fluoropyrimidinen (5FU) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabine plus Cisplatin als first-line-Therapie. Trotzdem wiesen die Daten auf eine bessere Überlebensrate hin, wenn primär 5FU und Cisplatin und dann Gemcitabine als second-line-Therapie angewendet wurde [21]. Akzeptable Erfolge konnten durch kombinierte Therapien mit Gemcitabine und Oxaliplatin (GemOx) oder Gemcitabine mit Capecitabine (GemCap) erzielt werden. Darunter wurden Remissionsraten von über 30% und mediane Überlebensraten von ca. 14 Monaten erreicht [4] [57].

Seit 2010 gilt aufgrund der beiden Studien (ABC-02 und BT22 [84] [120]) die Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin als Standardchemotherapie bei Gallengangskarzinomen [26].

Ein vielversprechender neuer und noch wenig erforschter Therapieansatz bei inoperablen CCC ist die minimal invasive selektive interne Radioembolisationstherapie (SIRT) mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären.

Sowie auch die TACE, macht sich die SIRT die unterschiedliche Gefäßversorgung von gesundem Lebergewebe und Lebertumoren zu Nutze. Während die Tumore ganz überwiegend aus dem arteriellen System mit nährstoffreichem Blut versorgt werden, wird die gesunde Leber nur mit ca. 25% aus dem arteriellen Stromgebiet und zu 75% aus dem Pfortaderstromgebiet versorgt [11] [111]. Da die beiden angiographischen Verfahren über das arterielle Gefäßsystem durchgeführt werden, sind die Tumore meist gut erreichbar und können somit lokal behandelt werden, während das gesunde Lebergewebe weitestgehend verschont bleibt.

Das Therapieprinzip der SIRT beruht auf der selektiven intraarteriellen Applikation von β -Strahlertragenden Mikrosphären ins Gefäßbett des Tumors. Diese verbleiben dort und entfalten ihre strahlentherapeutische Wirkung. Die Methode verbindet die Vorteile einer hohen Strahlendosis im Tumor mit dem Embolisierungseffekt der Mikrosphären unter Schonung des umliegenden, gesunden Lebergewebes [32] [48].

Derzeit wird die SIRT aufgrund der spärlichen Studienlage in erster Linie nach dem Versagen etablierter Therapiekonzepte als Salvage-Therapie mit dem Ziel der Palliation eingesetzt. Es gibt einige Studien, die sich mit der SIRT beim hepatozellulären Karzinom oder anderen Tumorentitäten und deren Lebermetastasen (beispielsweise bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, eines Mammakarzinoms oder neuroendokriner Tumoren) befassen [93] [48] [46]. Im Jahr 2008 wurde die erste Studie über die SIR-Therapie bei cholangiozellulärem Karzinom mit einem kleinen Kollektiv von nur 24 Patienten von Ibrahim et al veröffentlicht [42]. Untersucht wurden in dieser Studie der Einfluss der SIRT auf die biochemische und klinische Toxizität, das Tumoransprechen nach WHO und EASL-Kriterien und das mediane Überleben nach der Kaplan-Meier-Methode. Das mediane Überleben in dieser Kohorte lag bei 14,9 Monaten.

2010 konnten Saxena et al in den *Annals of Surgical Oncology* zeigen, dass die ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation ein relativ sicheres Verfahren für Patienten mit inoperablem CCC ist. Auch in dieser Studie war das Kollektiv mit 25 Patienten klein [102]. Dabei wurde das Therapieansprechen nach der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-

Methode registriert, die klinische und laborchemische Toxizität und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier errechnet. Es wurde versucht, prognostische Variablen zu identifizieren. Die mediane Follow-up-Zeit war allerdings mit nur 8,1 Monaten (zwischen 0,4 und 56 Monaten) sehr kurz. Das mediane Überleben wurde mit 9,3 Monaten angegeben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass erstens ein peripher wachsender Tumortypus und zweitens ein Performance-Status nach Eastern-Cooperative-Oncology-Group von 0 mit einer besseren Prognose verbunden waren.

In unserer retrospektiven Studie, die am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde, war das Kollektiv mit 33 Patienten, nach bestem Wissen, das bisher größte publizierte [40]. Es konnte gezeigt werden, dass die Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium ein effektives und sicheres Verfahren darstellt. Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, welche Faktoren die Gesamtüberlebenszeit und die Zeit bis zum Tumorprogress beeinflussen.

2. Fragestellung und Ziele

In der vorliegenden Arbeit wurde die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bei fortgeschrittenem cholangiozellulärem Karzinom (CCC) untersucht. Ziel war es herauszufinden, ob und in welchem Umfang Patienten mit fortgeschrittenem CCC von einer SIRT profitieren, wie stark die SIRT die Gesamtüberlebensraten beeinflusst und vor allem welche Parameter dazu beitragen, die Gesamtüberlebenszeit und die Zeit bis zum Tumorprogress beeinflussen.

Folgende Fragestellungen wurden dabei genauer differenziert:

- Beeinflusst der Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status) der Patienten das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Tumorprogress?
- Gibt es eine Korrelation zwischen Tumoransprechen nach RECIST und Überlebenszeit?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des initialen Tumoransprechen und der Zeit bis zum Tumorprogress?
- Beeinflusst die initiale Tumorlast der Leber die Gesamtüberlebenszeit?
- Wie verhält sich der Tumorprogress bezüglich der Tumorlast der Leber?
- Gibt es einen Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Patienten, die vor der SIRT mit Chemotherapie behandelt wurden und denen die Chemotherapie-naiv waren?
- Kann ein Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen voroperierten Patienten und Patienten ohne Hepatektomie festgestellt werden?
- Korreliert der postinterventionelle Abfall des Werts des Tumormarkers CA 19-9 mit dem radiologischen Therapieansprechen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung des postinterventionell bestimmten CA 19-9- Wert und der Zeit bis zum Tumorprogress?
- Hängt ein Abfall des CA-19-9-Wertes mit einem verlängerten Überleben zusammen?
- Wie hoch ist die Akuttoxizität der SIRT?

3. Material und Methoden

Die Entscheidung, Patienten mit inoperablen cholangiozellulären Karzinomen einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) mit ^{90}Y trium zuzuführen, wird grundsätzlich in interdisziplinärer Zusammenarbeit getroffen. Aspekte der Chirurgie, der Gastroenterologie, der Onkologie, der interventionellen Radiologie, der Nuklearmedizin und der Strahlentherapie müssen berücksichtigt werden [77]. Die Indikation zur Durchführung einer SIRT wird nach ausführlicher Evaluation der klinischen Untersuchung, Laborparametern und bildgebender Diagnostik mittels MRT, CT oder PET-CT im gastrointestinalen Tumorboard des Klinikums Großhadern gestellt.

Gewisse Voraussetzungen müssen gegeben sein, um eine SIRT komplikationslos durchführen zu können. Die Patienten werden nach bestimmten Kriterien ausgesucht (aufgelistet in Tabelle 6). Idealerweise präsentiert sich der Patient mit einer Leber-dominierenden Tumorerkrankung ohne Fernmetastasen. Der betreffende Tumor der Leber wird nach ausführlichem Staging als nicht resektabel eingestuft, sowie für ungeeignet befunden, um andere lokale ablativ Verfahren durchzuführen. Vorangegangene Chemotherapien müssen unwirksam gewesen sein bzw. unter den Chemotherapien muss ein Tumorprogress zu verzeichnen sein. Der Patient sollte eine Lebenserwartung von über drei Monaten und keine die Lebenserwartung schmälernde Nebenerkrankung haben. Der Allgemeinzustand aller Patienten wird nach Vorgaben der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) [82] und nach Karnofsky-Score [51] erfasst (siehe Tabelle 5). Voraussetzung für eine SIR-Therapie ist ein ECOG-Patientenstatus von 0 bis maximal 2 Punkten bzw. ein Karnofsky-Score von $> 60\%$.

Tabelle 5: Einteilung des Patientenzustands nach der ECOG und Karnofsky-Score [82] [51]

ECOG-Status	Karnofsky-Score	Patientenleistung
0	100%	Klinisch asymptomatisch, voll aktiv
1	80-90%	Wenig symptomatisch, voll gehfähig, Einschränkungen bei physischer Belastung
2	60-70%	Symptomatisch, noch Selbstversorger, $> 50\%$ der Wachstunden außerhalb des Bettes
3	40-50%	Symptomatisch, eingeschränkte Eigenpflege, 50% der Wachstunden bettlägrig
4	20-30%	Komplette Pflegebedürftigkeit, bettlägrig

Bei den Patienten darf in der Bildgebung keine klinisch dominante extrahepatische Metastasierung nachzuweisen und eine Lebertransplantation als kurative Therapie darf keine Option sein. Anatomisch muss ein geeigneter angiographischer Zugang zu den Lebergefäßen vorhanden sein. Die Tumormasse der Leber soll 50% des Leberparenchyms nicht überschreiten, da es sonst unmöglich ist, den kompletten Tumor durch die Applikationen von SIR-Sphären zu erreichen. Die Pfortader sollte nicht thrombosiert sein, das arteriovenöse Shuntvolumen zwischen Leber und Lunge darf nicht mehr als 20% betragen. Wenn es nicht möglich ist, den gegebenenfalls vorhandenen Reflux des arteriellen Blutflusses der Leber zum Magen, Pankreas oder Darm mittels interventioneller Techniken zu korrigieren, kann keine SIRT durchgeführt werden. Laborchemisch muss vor der SIRT-Behandlung eine Leberfunktionsstörung ausgeschlossen werden (als Grenzwerte wurden ein Gesamtbilirubinwert von $\leq 2\text{mg/dl}$ und ein Albuminwert von $\geq 3\text{g/dl}$ festgelegt) und es darf kein Aszites nachweisbar sein. Aufgrund der relativen Strahlensensitivität der Leber, sollte noch keine lokale Strahlentherapie erfolgt sein. Eine Chemotherapie mit Capecitabine, die innerhalb zwei bis vier Monate vor der geplanten SIRT appliziert wurde, erhöht die potenzielle Gefahr eines Leberversagens. Ebenso sollte eine Therapie mit Capecitabine danach ausgesetzt werden. In Tabelle 6 sind die wichtigsten Kriterien nochmals zusammengefasst [97].

Tabelle 6: Indikationen und Kontraindikationen einer SIRT [97]

Indikationen	Kontraindikationen
Nicht resektabler Tumor	disseminierte klinisch dominante extrahepatische Erkrankung
Tumor ist nicht geeignet für andere lokal- ablativ oder interventionelle Verfahren	Tumormasse > 50% des Lebervolumens
Patient ist nicht geeignet für eine Lebertransplantation	Komplette Pfortaderthrombose
Keine klinisch dominante extrahepatische Metastasierung	Leber-Lungen-Shunt >20%
Keine die Lebenserwartung stark einschränkende Nebenerkrankung	Eingeschränkte Leberreserve +/- Aszites (Bilirubin $\geq 2.0\text{-}3.0\text{mg/dl}$, Albumin $\leq 3\text{g/dl}$)
Lebenserwartung > 3 Monate	Vorausgegangene Bestrahlung der Leber

Ausreichender ECOG-Status (0-2) bzw. Karnofsky-Score (>60%)	Behandlung mit Capecitabine in den letzten 2 Monaten vor der SIRT oder geplante Therapie mit Capecitabine nach der SIRT
Angiographisch geeigneter Zugang zu den Lebergefäßen	Reflux des arteriellen Blutflusses der Leber zum Magen, Pankreas oder Darm, der nicht durch interventionelle Techniken korrigiert werden kann

Als relative Kontraindikationen gelten der Nachweis von Knochenmetastasen, die unter systemischer Therapie keinen Hinweis auf Aktivität liefern, ein Leber-Lungen-Shuntvolumen >10% (was eine Reduktion der Strahlungs dosis erforderlich machen würde) und eine Teilthrombose der Pfortader. Als absolute Kontraindikation werden eine vorherige Bestrahlung der Leber, der Nachweis von Aszites, eine deutlich eingeschränkte Leberfunktion, ein Shuntvolumen zwischen Leber und Lunge >20%, ein angiographisch nachweisbarer Reflux in umliegenden Organbereiche, eine disseminierte Metastasierung, die Behandlung mit Capecitabine weniger als zwei Monate vor der geplanten SIRT, eine komplette Pfortaderthrombose und ein technisch nicht platzierbarer Katheter angesehen [93].

3.1 Voruntersuchungen

Um die größtmögliche Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und die besten Voraussetzungen zu schaffen, wurden bei allen Patienten die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen standardgemäß durchgeführt.

Bei den zur Therapieplanung stationär einbestellten Patienten wurde eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Erhebung des ECOG-Performance-Status und eine umfassende Labordiagnostik inklusive der für das CCC relevanten Tumormarker (CA 19-9 und CEA) durchgeführt. Zur sicheren diagnostischen Abklärung war die Durchführung einer Schnittbilddiagnostik unumgänglich. Es folgte eine Computertomographie (CT) des Thorax, eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber sowie eine Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie (PET/CT) um das Ausmaß des Karzinoms beurteilen und Tumormanifestationen außerhalb der Leber sicher ausschließen zu können. War der Tumor auf die Leber beschränkt bzw. waren nur lokale Lymphknoten betroffen, wurde zur weiteren Diagnostik eine Subtraktionsangiographie

durchgeführt. In dieser wurden die Gefäßversorgung der Leber bzw. aberrierende Gefäße dargestellt. Technetium makroaggregiertes Albumin (^{99m}Tc -MAA) wurde via Katheter injiziert, da sich dieses aufgrund der ähnlichen Molekülgröße wie die ^{90}Y -Mikrosphären verhält. So war es möglich, den späteren Strom der Sphären nachzuvollziehen. Kurz vor der SIRT wurden in einer zweiten Angiographie potentiell aberrierende Gefäße okkludiert, um einen Abstrom der Mikrosphären in umliegende Organe wie Magen, Darm oder Lunge zu verhindern. Die arteriovenöse Leber-Lungen-Shuntfraktion wurde mittels ^{99m}Tc -MAA-Szintigraphie bzw. Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) bestimmt. Danach wurde eine Festlegung der benötigten Strahlendosis für die SIRT vorgenommen. Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungsmethoden näher erläutert.

3.2 Klinische Chemie

Bei Aufnahme wurden im Labor folgende Parameter für jeden Patienten bestimmt: Ein Blutbild, die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff, die Gerinnung mit Quick, Partieller Thrombinplastinzeit (PTT) und international normalized ratio (INR), die Leberfunktionsparameter Glutamat-Oxalacetat-Transferase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Cholinesterase (CHE), sowie Albumin bzw. Gesamteiweiß. Des Weiteren wurden die Lactatdehydrogenase (LDH), das C-reaktive Protein (CRP) und die Tumormarker CA-19-9 und CEA bestimmt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Laborwerte

Blutbild	Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
Gerinnung	Quick, PTT, INR
Nierenfunktionsparameter	Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium
Leberfunktionsparameter	GOT, GPT, γ -GT, AP, Bilirubin, CHE, Albumin, Gesamteiweiß
Enzyme und Entzündungszeichen	LDH, CRP
Tumormarker	CA 19-9, CEA

3.3 Bildgebung

3.3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Durch den hohen Weichteilkontrast in der multiplanaren Darstellung erweist sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Detektion von Leberläsionen sehr gut sowohl zur Tumordiagnostik und zum Staging als auch zur Verlaufsdiagnostik. Es können sowohl Primärläsionen als auch multiple Satellitenläsionen, die größer als 1-2 cm sind, dargestellt werden [122]. Durch i.v.-Gabe von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel ändern sich die Relaxationszeiten und pathologische Läsionen der Leber treten deutlicher hervor und sind so leichter zu beurteilen. Es werden Schnittbilder der Leber in unterschiedlichen Phasen vor und nach Kontrastmittelgabe erstellt. Zusätzlich ist es möglich, sowohl in der arteriellen als auch der portalvenösen Phase durch kontrastmittelverstärktes MRT eine Gefäßbeteiligung des Tumors darzustellen [3]. Intrahepatische Gallengangskarzinome stellen sich in T1-gewichteten Bildern hypodens und in T2-gewichteten Bildern eher heterogen hyperintens dar. Die hypo- oder hyperintense Darstellung des zentralen Areals des Tumors in T2-gewichteten Bildern, hängt vom Vorhandensein von Fibrosen, Ödem oder Schleimbildung ab [6].

3.3.2 Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)

Biliäre Karzinome weisen einen hohen Glucosemetabolismus auf [69]. Ein PET/CT eignet sich somit ebenfalls gut zur primären Tumordiagnostik, zur Detektion von Fernmetastasen und zur Rezidivdiagnostik. Hier wurde eine PET/CT-Untersuchung mit 18-Fluor-2-Desoxy-Glucose als Tracer durchgeführt. Bei der 18F-FDG-PET reichert sich das radioaktiv markierte Glukoseanalogon durch die vermehrte Verstoffwechslung im Tumorgewebe an. Es kommt nach der Phosphorylierung zu einem sogenannten „metabolic trapping“, dadurch können cholangiozelluläre Karzinome gut dargestellt werden. Es werden unterschiedliche Verfahren zur Beurteilung der 18F-FDG-Aufnahme in malignem Gewebe verwendet. Unter anderem wird die relative 18F-FDG-Aufnahme visuell interpretiert und abgeschätzt oder die semiquantitative 18F-FDG-Aufnahme über eine bestimmte Zeiteinheit (SUV, „standard uptake value“) bestimmt [48]. Zur Befundung wird ein rekonstruierter 3D-Volumendatensatz in transaxialen, koronaren und sagittalen Schichten sowie in einer Maximum-Intensitätsprojektion visualisiert. Auf allen Schnittbildern können nach Absorptionskorrektur

quantitative Aussagen hinsichtlich der Größe und Traceranreicherung getroffen werden. Der oben genannte quantitative Parameter zur Abschätzung der ^{18}F FDG-Aufnahme ist der standardized uptake value-Wert (SUV). Im Befund sollte die Anreicherung auch als „schwach“, „mäßig intensiv“ oder „intensiv“ im Vergleich zur Hintergrundaufnahme im Leberparenchym (mittlerer SUV: 2.0–3.0; Maximum SUV: 3.0–4.0) beschrieben werden. Wenn eine PET/CT-Untersuchung zur Überprüfung eines Therapieansprechens durchgeführt wird, sollte im Befund das Ausmaß und die Intensität der ^{18}F FDG-Aufnahme zusammengefasst werden als „metabolisch fortschreitende Erkrankung (progressive disease)“, „stabile Erkrankung (stable disease)“, als „partiell Therapieansprechen (partial response)“ oder „Therapieansprechen (complete response)“ [60] [61]. Es wird davon ausgegangen, dass die Veränderung in der ^{18}F FDG-Aufnahme nach Therapie ein Ansprechen des Tumors in Form einer Reduktion aktiver Tumorzellen und herabgesetzter Zellteilung reflektiert [117] [12].

3.3.3 Digitale Subtraktions-Angiographie (D.S.A.)

Die digitale Subtraktionsangiographie dient der kontrastmittelgestützten Darstellung der Lebergefäße und etwaiger Gefäßverbindungen zum Gastrointestinaltrakt.

Während der Untersuchung wurde zusätzlich in beide Leberarterien Technetium makroaggregiertes Albumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) injiziert, das sich aufgrund der ähnlichen Molekülgröße wie die ^{90}Y trium-Mikrosphären verhält, sodass der Fluss, der später während der SIRT applizierten Mikrosphären nachvollzogen werden konnte (u.a. zur Bestimmung der Leber-Lungen-Shuntfraktion). Separat zu der zur SIRT-Planung vorgesehenen ersten angiographischen Darstellung der Leberarterien und der ableitenden Gefäße, wurde eine zweite Angiographie durchgeführt. In dieser wurden die Gefäße, bei allen Patienten mindestens die Arteria gastroduodenalis, die als potentielle Wege zur extrahepatischen Deposition von Mikrosphären identifiziert worden waren, mit Mikrocoils okkludiert (siehe Abbildung 1). Die größte Gefahr durch einen Abstrom von Mikrosphären in umliegende Organe stellen eine strahleninduzierte Pankreatitis und Gastritis dar [30].

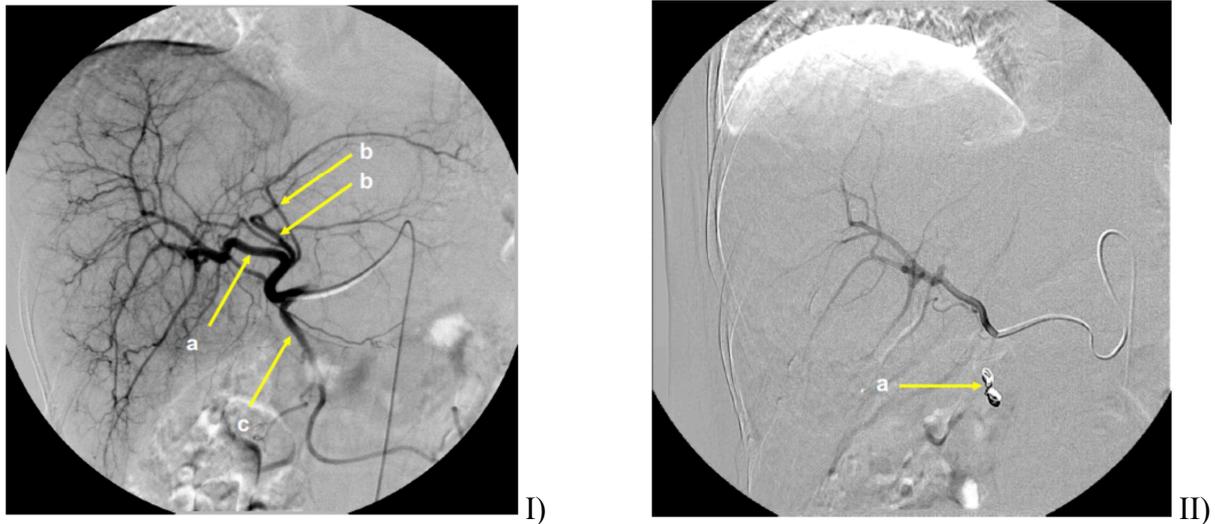


Abbildung 1: I) Angiographische Darstellung der arteriellen Gefäßversorgung der Leber in D.S.A.-Technik; a) rechte A. hepatica und b) linke Aa. hepaticae, c) A. gastroduodenalis. II) angiographische Darstellung nach a) coiling der A. gastroduodenalis. (Quelle LMU SIRT-Info)

3.3.4 ^{99m}Tc -MAA-Szintigraphie zur Bestimmung des arteriovenösen Leber-Lungen-Shunts

In Primärtumoren der Leber kommen arteriovenöse Shunts öfter vor als in Lebermetastasen andere Tumorentitäten. Durch arteriovenöse Anastomosen können Mikrosphären direkt von der arteriellen Gefäßversorgung in das venöse System übertreten, ohne das Kapillarbett des Tumors passiert zu haben, somit in die Lunge gelangen und dort potentiell eine Strahlenpneumonitis auslösen [128]. Da die für die Lunge in einer Einzelsitzung applizierte maximal tolerable Strahlendosis ungefähr bei 30 Gy liegt (Gesamtdosis ca. 50 Gy) [55], muss die Shuntfraction zwischen Leber und Lunge deshalb vorher möglichst genau bestimmt werden [63].

Das Ausmaß des hepatopulmonalen Shunts und die Detektion angiographisch nicht sichtbarer afferenter extrahepatischer Arterien wurden mittels Szintigraphie mit Technetium markiertem makroaggregiertem Albumin (^{99m}Tc -MAA) dargestellt. Da das ^{99m}Tc MAA eine ähnliche Molekülgröße wie die ^{90}Y trium-Mikrosphären aufweist, ist es hervorragend zur Evaluation ektooper Verteilung der Mikrosphären in Lunge oder Gastrointestinaltrakt geeignet. Durch arterielle Injektion von ca. 100 MBq ^{99m}Tc MAA separat in sowohl die linke als auch die rechte Leberarterie und einer folgenden thorakoabdominellen Gamma-Szintigraphie mit

anterioren und posterioren Aufnahmen, wird die jeweilige Aktivität in Leber und Lungen bestimmt.

Der hepatopulmonale Shunt kann mit folgender Formel errechnet werden:

$$\text{Shuntanteil in \%} = \frac{LuA}{(LuA + LeA + giA)}$$

LuA = Lungenaktivität; LeA = Leberaktivität; giA = gastrointestinale Aktivität

Normalerweise liegt die Shuntfraktion bei weniger als 10%. Beträgt der Shuntanteil mehr als 10%, muss eine Reduktion der errechneten ⁹⁰Yttrium-Sphären Dosis vorgenommen werden (siehe Abschnitt 3.4.2, Tabelle 10). Eine Shuntfraktion von >20% gilt prinzipiell als Kontraindikation für eine SIRT, da der zu erwartende Schaden den Nutzen deutlich überwiegt [55].

3.3.5 RECIST-Kriterien

Im Rahmen dieser Studie wurde die Größe des Tumors bzw. deren Ansprechen auf die Therapie mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) beurteilt [118].

CT und MRT sind die besten Methoden, um Zielläsionen, die für das Ansprechen der Therapie ausschlaggebend sind, zu erfassen und zu reproduzieren. Bei Tumoren des Abdomens, Thorax und Beckens sollte das MRT in Schnitten von 10mm oder kleiner gefahren und das Spiral-CT im 5mm-Rekonstruktionsalgorithmus durchgeführt werden, da nur so kleine Läsionen erfasst werden können. In die RECIST-Kriterien werden Läsionen einbezogen, deren eindimensionaler Durchmesser > 20mm in einer konventionellen Technik oder > 10mm im Spiral-CT gemessen wird. Nichtmessbare Läsionen sind kleinere Defekte, Knochenläsionen, Aszites, ein Pleuraerguss, eine Lymphangitis oder Zysten.

In der vorliegenden Studie wurden bei jedem Patienten jeweils die fünf größten Läsionen in der Leber zeitnah zum Beginn der Therapie einzeln erfasst und aufsummiert. Dieser Wert galt als Basiswert (100%) zur weiteren Verlaufsbeurteilung. Bei den Nachuntersuchungen wurden die entsprechenden fünf Läsionen aus dem gleichen Bildgebungsverfahren als Vergleich

hinzugezogen. Es erfolgte die Auswertung nach RECIST-Schema. Die Ergebnisse wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

- komplette Remission (Complete Remission/CR)
- partielles Therapieansprechen (Partial Remission/PR)
- stabile Erkrankung (Stable Disease/SD)
- Tumorprogression (Progressiv Disease/PD).

In Tabelle 8 werden die jeweiligen Größenveränderungen der Tumore nach RECIST-Kriterien aufgeführt.

Tabelle 8: RECIST-Kriterien [118]

RECIST zur Evaluation der Zielläsionen	
CR	Kein hepatischer oder extrahepatischer Tumornachweis
PR	Abnahme des Tumolvolumens > 30%
SD	Abnahme des Tumolvolumens < 30% bzw. Zunahme des Tumolvolumens < 20%
PD	Zunahme des Tumolvolumens >20%

Zusätzlich wurden das Leber - und Tumolvolumen semiautomatisch mittels der Software OncoTreat (Version v0,970b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) dreidimensional visualisiert und vermessen. Dafür wurden die zur Therapieplanung erstellten CT- bzw. MRT-bilder auf einen externen Rechner transferiert und dort bearbeitet. Zur Volumetrie des Tumors wurden die Datensätze auf die Leber und ihre unmittelbare Umgebung reduziert, um so die Rechenzeit zu verkürzen. Die Segmentierung der Leber erfolgte semiautomatisch in der portalvenösen Phase des jeweiligen Datensatzes. Dabei konnte eine Matrixreduktion vorgenommen werden, da die reine Organdarstellung keine hohe Ortsauflösung benötigt. Eine manuelle Korrektur von Rechenfehlern, die gegebenenfalls durch sich überschneidende Dichtewerte von angrenzenden Strukturen wie Magen, Zwerchfell oder Interkostalmuskulatur auftraten, konnte erreicht werden, da in jeder Schicht die Tumorkläsionen zusätzlich mit der Hand umzeichnet wurden. Abschließend wurde durch Interpolation und Hochrechnung das Tumolvolumen berechnet (siehe Abbildung 2) [41].



Abbildung 2: Tumorlastbestimmung mittels Software OncoTreat (Quelle Radiologie Großhadern)

3.4 Therapieprinzip der ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation

Die Wirkung der Selektiven Internen Radioembolisations-Therapie (SIRT) beruht auf einer Kombination aus interstitieller Strahlentherapie und arterieller Mikroembolisation. Das lokal ablativ Verfahren nutzt die Dominanz der arteriellen Blutversorgung eines Lebertumors aus der Arteria hepatica, wohingegen das übrige Lebergewebe vorwiegend aus der Pfortader und nur zum kleinen Teil aus den Leberarterien versorgt wird [11]. Das Prinzip der Radioembolisation basiert auf einer vaskulären superselektiven Applikation von Mikrosphären, die den Betastrahler ⁹⁰Yttrium tragen, via Katheter in die Leber. Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen in und um das Tumorgewebe. Die beim Zerfall von ⁹⁰Yttrium emittierten Betastrahlen haben aufgrund ihrer geringen Energie (0,936 MeV) eine Penetrationstiefe von durchschnittlich 2,5mm im Gewebe und entfalten ihre

lokale, strahlentherapeutische Wirkung daher unter weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Leberparenchyms [56].

Die ersten Daten über die klinische Anwendung einer ^{90}Y -Embolisation gehen in die 1960er Jahre zurück und berichten über die Anwendung bei Lungenmetastasen [5] und Knochentumoren [112]. Bereits 1982 wurde berichtet, dass die Anwendung von ^{90}Y bei hypervaskularisierten Lebertumoren gute Erfolge erzielte [75].

Seit 2003 ist die SIRT in den USA als Therapie bei inoperablen Tumoren der Leber und Lebermetastasen zugelassen und in Europa als medizinisches Produkt zertifiziert. Bisher wurde die SIRT hauptsächlich bei inoperablen hepatozellulären Karzinomen, Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, Lebermetastasen eines Mammakarzinoms, bei neuroendokrinen Tumoren oder Lebermetastasen anderer Tumorentitäten angewandt [46] [99].

3.4.1 Strahlungsquelle

^{90}Y (Yttrium (^{90}Y)) entsteht im Nukleargenerator durch Neutronenbeschuss von ^{89}Y . Es ist ein reiner Beta-Strahler, der zu stabilem ^{90}Zr zerfällt. Die Halbwertszeit beträgt 64,1 Stunden (2,67 Tage). ^{90}Y gibt eine durchschnittliche Energie von 0,9367 MeV (Maximum 2,27 MeV) ab und besitzt eine Gewebepenetrationstiefe von 2,5mm bis maximal 11mm (an der Luft durchschnittlich 3724mm, maximal 9621mm).

In dieser Studie wurden biokompatible Mikrosphären des Unternehmens Sirtex Medical Limited aus Lane Cove, Australien (SIR-Spheres®) verwendet. Die SIR-Sphären bestehen aus Kunstharz-Mikropartikeln, die einen Durchmesser von 20-60µm haben und mit ^{90}Y beladen sind. Die größeren Partikel gewährleisten eine sichere Abgabe durch die Arteria hepatica, die kleineren verhindern das Passieren der arteriellen Gefäße durch den Tumor hindurch ins venöse Zirkulationssystem und so ein Abschwemmen in Nicht-Tumor-Gewebe. Die Mikrosphären verbleiben permanent in der Mikrozirkulation des Tumors und geben dort ihre Beta-Strahlung an das umliegende Gewebe ab. Die Mikropartikel (mit einer gesamten Strahlungsaktivität von 3 GigaBecquerel [GBq] $\pm 10\%$ pro 5ml-Gefäß zum Zeitpunkt der Kalibrierung bzw. der Auslieferung) sind in pyrogenfreiem sterilem Wasser gelöst und werden in hitzesterilisierten Gefäßen als Einzeldosen bereitgestellt. An jedem Gefäß befindet sich ein

Zerfalls-Anzeiger, an dem man die verbliebene Aktivität im Gefäß bei Eintreffen im Behandlungszentrum abschätzen kann. Die für den jeweiligen Patienten im Vorfeld errechnete benötigte Strahlungs-dosis wird dann individuell vom behandelnden Arzt aus dem Transportgefäß abgezogen. Die Applikation der Mikrosphären sollte am Tag der Aufbereitung erfolgen, denn bereits nach 24 Stunden kann sich die Menge der benötigten Mikrosphären, um die gewünschte Aktivität zu erreichen, um bis zu 30% steigern, was bei manchen Patienten die Tumorgefäßkapazität übersteigen könnte. SIR-Sphären sind in Europa als AIMD (active implantable medical device) zugelassen, dürfen aber nur in Behandlungszentren, die eine entsprechende Zulassung besitzen, angewendet werden [115].

In der vorliegenden Studie betrug die typischerweise festgesetzte Aktivität pro Patient 1,5-2 GBq. Dafür wurden jeweils ungefähr 35 Millionen Mikrosphären verwendet (im Bereich zwischen 20-50 Millionen). Jede Mikrosphäre trug eine Aktivität von 50 Bq.

3.4.2 Dosimetrie

Die Dosis der benötigten Strahlungsaktivität ist für jeden Patienten unterschiedlich und muss individuell berechnet werden. Die Berechnung der Strahlungs-dosis kann nicht wie bei der perkutanen Bestrahlung erfolgen, da die Mikrosphären keine homogene sondern vielmehr viele kleine punktförmige Strahlungsquellen darstellen. Ausgehend von der geschätzten Tumorgröße (Tumorlast in %) im Verhältnis zum Lebertvolumen, wird vom Hersteller der SIR-Sphären (SIRTEX®) eine zu applizierende Standardstrahlungs-dosis angegeben. Obwohl empfohlen wird bei einer Tumorgröße, die 50% des Lebertvolumens überschreitet, keine SIRT mehr durchzuführen [97], gibt es vom Hersteller auch Angaben bezüglich der Strahlungs-dosis bei Tumoren >50% des Lebertvolumens (siehe Tabelle 9) [76].

Tabelle 9: Dosimetrie mittels empirischer Methode

Tumorlast der Leber	Empfohlene ⁹⁰ Yttrium-Dosis
> 50 %	3 GBq
26 – 50 %	2,5 GBq
< 25 %	2 GBq

Die empirische Dosimetriemethode bezieht sich nur auf die Tumorlast der Leber und ist unabhängig von der Lebergröße und ist deshalb nur eine grobe Abschätzung [97].

Um die erforderliche Strahlendosis individueller an die Patienten anzupassen, wurde in dieser Studie die Körperoberflächenmethode (Body Surface Area Method) angewandt. Kennedy et al beschrieben 2007 die Körperoberflächenmethode als die am besten geeignete Methode um die zwar selten vorkommende, aber meist letal verlaufende strahleninduzierte Hepatitis, die als Spätfolge überhöhter Bestrahlung der Leber auftreten kann, zu verhindern [55].

Um die Körperoberflächen (KOF) - Methode anwenden zu können, sind die Körperoberfläche des Patienten und das im CT oder MRT ermittelte Tumolvolumen der Leber erforderlich.

Bestimmung der Körperoberfläche (KOF) des Patienten (nach DuBois):

$$KOF \text{ in } m^2 = 0,20247 \times (\text{Körpergröße in } m)^{0,725} \times (\text{Gewicht in } kg)^{0,425}$$

Bestimmung der Strahlungsaktivität:

$$Akt \text{ in } GBq = (KOF - 0,2) + \frac{Tumolvolumen}{Tumolvolumen + \text{gesundes Lebergewebe}}$$

Die empfohlene Strahlendosis muss bei einem arteriovenösen Leber-Lungen-Shunt von mehr als 10% entsprechend reduziert werden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Anpassung der Strahlendosis an die Leber-Lungen-Shuntfraktion (LSF) [76]

LSF < 10%	Keine Reduktion
LSF 10 – 15%	20% Reduktion
LSF 15 – 20 %	40% Reduktion
LSF > 20%	Keine SIRT

3.4.3 Ablauf der Radioembolisation

Der Umgang mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären wird von der Strahlenschutzkommission des Bundesamts für Strahlenschutz überwacht. Für eine Therapie mit offenen Radionukliden ist eine profunde Kenntnis der Strahlenbiologie und des Strahlenschutzes sowie physiologischer und pathophysiologischer Abläufe nötig [115]. Auch sollte ein Medizinphysiker in die Therapieplanung involviert sein. Die Applikation des Radionuklids erfolgt im Angiographieraum außerhalb des ständigen Kontrollbereichs der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV). Die Planung und Durchführung der Therapie müssen in enger Zusammenarbeit

zwischen dem fachkundigen Arzt nach StrlSchV (Nuklearmediziner), dem fachkundigen Arzt für RöV (Radiologe) und dem Medizinphysiker erfolgen. Ersterer ist für die Indikation, das Therapieergebnis und die Nachsorge zuständig. Der Radiologe trägt die Verantwortung für den radiologisch interventionellen Teil der Therapie.

Unter sterilen Bedingungen wird wie bei einer Angiographie die Arteria femoralis punktiert und über eine Schleuse ein 4- oder 5-French-Katheter (Cobra- oder ein sogenannter sidewinder-Katheter) bis zum Truncus coeliacus eingeführt. Die kleineren Leber- bzw. Tumorgefäße werden mit koaxialen Mikrokathetern (2,7 bis 3 French) aufgesucht. Ein erhöhter Injektionswiderstand durch den Mikrokatheter minimiert das Risiko eines Reflux der Mikrosphären bzw. die Wahrscheinlichkeit von Gefäßspasmen erheblich. Die in sterilem Wasser als Trägerlösung gelagerten ^{90}Y -Kunstharz-Mikrosphären werden unter intermittierender fluoroskopischer Visualisation im Wechsel mit Kontrastmittel injiziert um so einen antegraden Fluss in die Leberarterien zu gewährleisten [97].

^{90}Y -Mikrosphären werden entweder in einer Einzelsitzung oder je nach Tumorgröße auch in mehreren aufeinanderfolgenden Sitzungen appliziert. Sind mehrere Behandlungen nötig, sollte ein vier- bis sechswöchiges Intervall zwischen den Behandlungen liegen. Pro SIRT-Behandlung werden die Mikrosphären entweder in einen oder beide Leberlappen platziert. Je nachdem wo der Tumor lokalisiert ist, können einzelne oder mehrere Segmente, einzelne oder multiple Läsionen gezielt erreicht werden. Nach der Applikation muss die Verteilung der Mikrosphären mittels planarem Szintigramm oder SPECT dargestellt werden. Beide Methoden können zur typischen Bremsstrahlungsdarstellung angewandt werden, die aus der Interaktion von hochenergetischer Betastrahlung mit Gewebe resultiert (siehe Abbildung 3).

In unserem Fall wurde nach der Applikation der Mikrosphären im Abstand von einer und vierundzwanzig Stunden eine Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) durchgeführt, um die erfolgreiche Applikation im Zielgebiet zu bestätigen. Die Patienten blieben in der Regel 4-5 Tage zur täglichen klinischen und laborchemischen Evaluation stationär in der Klinik. Im weiteren Verlauf erfolgten Kontrollen des Labors und mittels Bildgebung in 3-monatlichen Intervallen [40].

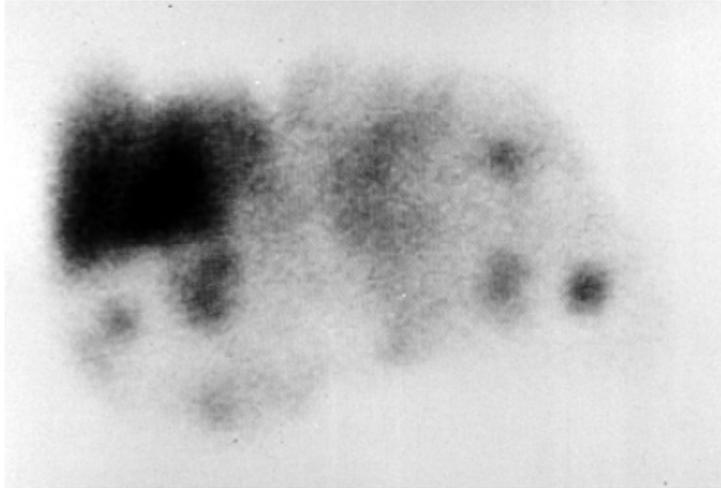


Abbildung 3: Szintigramm einer Bremsstrahlungsmessung in der Leber nach der SIRT. Im Bereich der Lebermetastasen ist eine deutliche Strahlenemission zu sehen. (Quelle LMU SIRT-Info)

3.4.4 Mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen

Insgesamt ist die Komplikationsrate einer Radioembolisation (RE) von weniger als 5%, bei der nach angegebenen Standards durchgeführter Patientenselektion und einer sorgfältigen Durchführung des Verfahrens, sehr niedrig. Milde Symptome wie vorübergehendes Sodbrennen, Rücken- oder Oberbauchschmerzen und Übelkeit können zwar häufig während der Applikation der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären beobachtet werden, sind aber meist selbstlimitierend und können symptomatisch gut behandelt werden. In den, der RE folgenden Tagen, tritt oft ein sogenanntes postembolisches Syndrom mit grippeähnlichen Symptomen wie nächtlichem Temperaturanstieg, Müdigkeit und CRP-Erhöhung auf [98]. Diese führt man am ehesten auf die Freisetzung von Tumornekrosefaktor und anderen pyrogenen Stoffen durch Tumornekrosevorgänge zurück [97].

Strahleninduzierte Leberfunktionsstörungen (radioembolization induced liver disease, REILD) bis hin zum kompletten Leberversagen sind sehr seltene Komplikationen der Radioembolisation (RE). Dabei kommt es zur zunehmenden Dekompensation der Leberfunktion mit unterschiedlicher Ausprägung, die auch noch mehrere Wochen nach der RE auftreten kann. Es kann von leichter Bilirubin- und Transaminasenerhöhung bis zu massiver Einschränkung der Leberfunktion mit Aszitesbildung führen. Histologisch können keine spezifischen Inflamationszeichen, sondern eher okkludierte Venen im Kapillarbett nachgewiesen werden [67]. Prädisponierende Faktoren für eine REILD können eine schon vor

der RE reduzierte Leberfunktion bei einer vorbestehenden Leberzirrhose oder generell ein reduzierter Allgemeinzustand des Patienten sein, vor allem bei Patienten, die vor der RE mit einer Chemotherapie behandelt worden waren. Wird eine systemische Chemotherapie in den nächsten zwei Monaten nach einer RE begonnen, ist die Gefahr eine REILD zu entwickeln stark erhöht. Zur Prophylaxe und Therapie der strahleninduzierten Leberfunktionsstörungen werden Kortikosteroide und Ursodesoxycholsäure eingesetzt [28].

Eine gefürchtete, aber ebenfalls seltene, Komplikation ist die strahleninduzierte Pneumonitis (radiation induced lung disease, RILD) ausgelöst durch bei der Radioembolisation abgeschwemmte radioaktive Mikropartikel via Shunt in die Lunge. Eine strahleninduzierte Pneumonitis kann potentiell tödlich enden [128]. Bisher gibt es keine kausale Therapie.

Des Weiteren kann der unerwünschte Abstrom von ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären in Gefäße des Gastrointestinaltrakts, trotz medikamentöser Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern, zu Komplikationen führen. Eine strahleninduzierte Gastritis, Ulzerationen, eine Duodenitis, Pankreatitis und Cholezystitis können die Folge sein [98]. Es gibt wenige Literaturangaben über das Auftreten von RE-induzierten gastrointestinalen Ulcera, nichtsdestotrotz ist es eine Komplikation, die nicht unterschätzt werden darf. Die Patienten leiden unter Odynophagie, Übelkeit und Erbrechen, Hämatemesis und Teerstuhl. In einer 2009 veröffentlichten Studie wurde die Lokalisation der Ulzerationen hauptsächlich im Magenantrum, pylorusnah und duodenal angegeben. In Biopsien konnten jeweils Mikrosphären nachgewiesen werden [59]. Die Therapie strahleninduzierter Ulzera dauert auch unter hochdosierter Protonenpumpenhemmer-Medikation wesentlich länger als bei GI-Ulcera anderer Genese.

Allgemein werden zur Minimierung periprozeduraler Nebenwirkungen routinemäßig Protonenpumpenhemmer, Antiemetika, Kortikosteroide, Opiate und eine prophylaktische Antibiotikagabe eingesetzt.

Die Patienten unserer Studie im Klinikum Großhadern (LMU München) wurden, nach in der Nuklearmedizinischen Klinik festgelegtem Protokoll, zur SIRT wie folgt therapiert:

Am Interventionstag (Nahrungskarenz für 24h) wurden vor der SIRT sowohl 250mg Prednisolon als auch 200mg Ciprofloxacin als Kurzinfusion und 500ml NaCl 0,9% verabreicht. Während der Intervention wurde Ondansetron und Piritramid i.v. titriert appliziert. Postinterventionell bekamen die Patienten 1000ml Tutofusin als Flüssigkeit. Am

Folgetag (Kostaufbau möglich) nochmals 200mg Ciprofloxacin, 50mg Prednisolon sowie 40mg Pantoprazol jeweils als Kurzinfusion, zusätzlich 1000ml NaCl 0,9% und 500ml Tutofusin jeweils i.v. sowie Aufbau der oralen Flüssigkeitszufuhr. Am 2. postinterventionellen Tag bis zur Entlassung erfolgte die Medikamentenumstellung auf oral: 500mg Ciprofloxacin, 50mg Prednisolon, 40mg Pantoprazol jeweils per os, Infusionsgabe in Abhängigkeit von der oralen Flüssigkeitsaufnahme. Bei Bedarf wurde die Schmerztherapie mit Piritramid und Metamizol weitergeführt, gegen Übelkeit wurden weitere Gaben von Ondansetron oder Metoclopramid verabreicht.

3.5 Statistik

Die Aufarbeitung der in dieser Studie analysierten anonymisierten Patientendaten erfolgte über die Recherche im Befundarchiv in der Nuklearmedizinischen, der Radiologischen und Medizinischen Klinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) am Standort Klinikum Großhadern. Fehlende Details wurden mit Hilfe der jeweiligen elektronischen Datenbanken und der des Zentrallabors und des Tumormarker-Labors der LMU München, Standort Großhadern, ergänzt. Zum Teil erfolgte zur Verlaufskontrolle der Patienten, die in die ambulante Betreuung der Hausärzte entlassen wurden, eine telefonische Kontaktierung der jeweiligen Hausärzte bzw. der weiterbehandelnden Onkologen.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden das Geschlecht, das Alter, der ECOG-Performance-Status, wichtige Begleiterkrankungen, der Zeitpunkt der Erstdiagnose des Gallengangkarzinoms, vorausgegangene Therapien, Labordaten, die Auswertung der Bildgebung, der Zeitpunkt der SIRT und die Daten der jeweiligen Verlaufskontrollen erfasst.

Alle statistischen Analysen wurden in dieser Studie mittels SAS (Version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ermittelt. Die kontinuierliche Erfassung von Überlebensdaten wurde als Mittel \pm Standardabweichung und als Verhältnisse für binäre Daten dargestellt. Für Labordaten wurde der Mittelwert (Bereich) errechnet. Überlebenskurven und medianes Überleben sowie die betreffenden 95%-Konfidenzintervalle wurden nach der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt. Gruppenvergleiche wurden nach log-rank-test-Statistik (Überlebenszeitanalyse) durchgeführt. Ein zweiseitiger P-Wert $< 0,05$ wurde zur Bestimmung der statistischen Signifikanz hergenommen. Der P-Wert wurde nach Mann-Whitney-Wilcoxon U-Test und Friedmann-Test festgelegt [40].

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 33 Patienten eingeschlossen, die an einem inoperablen primären Cholangiokarzinom oder an chemotherapierefraktären Lebermetastasen eines Cholangiokarzinoms erkrankt waren. Die Patienten wurden jeweils zwischen April 2007 und Januar 2010 mit einer selektiven internen Radiotherapie mit ⁹⁰Yttrium-Kunstharz-Mikrosphären am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in München behandelt. Die Daten der Patienten wurden anonymisiert und obwohl keine strikten Einschlusskriterien vorlagen, wurde das Studienkollektiv durch im Folgenden beschriebene Auswahlkriterien für die retrospektive Studie eingeschränkt.

Die Inoperabilität der cholangiozellulären Karzinome (CCC) wurde präinterventionell durch erfahrene Leberchirurgen im interdisziplinären Tumorboard bestätigt. Auch einige Patienten mit chemotherapierefraktären Lebermetastasen eines CCC wurden mit eingeschlossen. Bei keinem der Patienten lag eine signifikante extrahepatische Metastasierung vor. Nur die Patienten mit lokalem Lymphknotenbefall wurden in die Studie eingeschlossen, bei denen dieser in den Voruntersuchungen als nicht progredient angesehen wurde. Bei allen Patienten, die sich vorher medikamentösen, chirurgischen oder anderen lokal ablativen Verfahren unterzogen hatten, war deren Therapieversagen Voraussetzung zum Einschluss in die Studie. In allen Fällen lag ein normaler Portalvenenfluss vor. Patienten mit einer kompletten Pfortaderthrombose wurden ausgeschlossen.

Biochemisch wurde bei allen Patienten sowohl ein normales Blutbild als auch eine adäquate Funktion der Lebersynthese nachgewiesen. Voraussetzung war ein Gesamtbilirubin von ≤ 2 mg/dl, eine suffiziente Gerinnungsfunktion, die Albuminsynthese und die Pseudocholinesterase lagen jeweils im Normbereich (gemäß der gebräuchlichen Normwerte). Bei keinem der Patienten wurde Aszites nachgewiesen. Der arteriovenöse Shunt zwischen Leber und Lunge betrug bei allen Patienten weniger als 20%. Die Tumorlast bzw. die Masse der intrahepatischen Metastasen machte in allen Fällen $< 50\%$ des Lebervolumens aus. Kein Patient hatte eine schwere pulmonale Nebenerkrankung wie eine chronisch obstruktive oder eine restriktive Lungenerkrankung. Auch lagen keine schwere Herzinsuffizienz oder maligne

Hypertension vor. In jedem Fall erfolgte eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten in die Therapiemethode [40].

4.1.1 Geschlechterkollektiv

In unsere Studie wurden achtzehn Männer und fünfzehn Frauen eingeschlossen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung Patientenkollektiv, siehe auch [40]

Geschlecht	
männlich	18 (54,5 %)
weiblich	15 (45,5 %)

4.1.2 Alterskollektiv

Wie in Tabelle 12 dargestellt, waren von den dreiunddreißig Patienten zwölf Patienten unter 65 Jahre alt und einundzwanzig Patienten älter als 65 Jahre. Die Altersspanne lag zwischen 46 und 85 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patienten 62,5 Jahre alt. Im Median lag das Alter bei 69 Jahren (Frauen 68 Jahre, Männer 70 Jahre).

Tabelle 12: Altersverteilung Patientenkollektiv

Anzahl der Patienten	33
Altersspanne	46-84,3 Jahre
Alter (Durchschnitt)	62,5 Jahre
Alter insgesamt (Median)	69 Jahre
Alter weiblich (Median)	68 Jahre
Alter männlich (Median)	70 Jahre
Alter < 65 Jahre	12 (36,4 %)
Alter ≥ 65 Jahre	21 (63,6 %)

4.1.3 Patientenstatus nach Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Der Allgemeinzustand aller Patienten war zum Zeitpunkt der SIRT mindestens ausreichend. Siebzehn Patienten stellten sich mit einem ECOG-Performance-Status von 0 vor. Sieben Patienten erreichten 1 Punkt und neun Patienten 2 Punkte (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: ECOG-Performance-Status der Patienten, siehe auch [40]

ECOG-Performance-Status	Zahl der Patienten
0	17 (51,5 %)
1	7 (21,2 %)
2	9 (27,3 %)

4.1.4 Therapieverfahren vor der SIRT

Die meisten unserer Patienten waren vor der SIRT mit verschiedenen Therapien vorbehandelt worden. Lediglich drei Patienten hatten vor der SIRT keine anderweitige Therapie. Siebenundzwanzig Patienten hatten sich bereits einem oder mehreren Zyklen Chemotherapie unterzogen. Meist wurde Gemcitabine als Monotherapie sowie Gemcitabine kombiniert mit einer 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapie durchgeführt. Bei sechs Patienten war Gemcitabine mit Oxaliplatin kombiniert worden, vier Patienten hatten Capecitabine mono erhalten. Ein Patient wurde mit 5FU/Folinsäure/Oxaliplatin behandelt. Bei einer Patientin wurde Gemcitabine mit Cisplatin kombiniert.

Bei zwölf Patienten war vor der SIRT eine Resektion des Primärtumors bzw. der Lebermetastasen durchgeführt worden. In allen Fällen war dies eine Hemihepatektomie. Drei Patienten hatten eine transarterielle Chemotherapie (TACE) erhalten, zwei Patienten eine Radiofrequenzablation (RFA) und ein Patient im Vorfeld eine externe Bestrahlung (EBRT) der Leber. Einige Patienten hatten mehr als nur eine Vortherapie erhalten bzw. zuerst eine chirurgische Tumorresektion mit dann folgender Chemotherapie. Zum Teil auch nur eine systemische Chemotherapie, eine TACE oder ein anderes ablatives Verfahren, jeweils zur Kontrolle eines lokalen Rezidivs (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Therapieverfahren vor SIRT, siehe auch [40]

Therapien vor der SIRT	
Keine Therapie	3 (9,1%)
Chemotherapie	27 (81,8 %)
chirurgische Resektion	12 (36,4 %)
TACE	3 (9,1 %)
Radiofrequenzablation (RFA)	2 (6,1 %)
externe Bestrahlung der Leber (EBRT)	1 (3 %)

Bei acht Patienten zeigten sich extrahepatische Lymphknotenmetastasen, die sich aber zum Zeitpunkt der Voruntersuchungen als stabil darstellten. In allen Fällen waren nur die lokalen Lymphknoten entlang des Ligamentum hepatoduodenale betroffen.

4.1.5 Tumorcharakteristiken und Tumorlast

Zehn Patienten präsentierten sich mit einer solitären Raumforderung in der Leber, bei dreiundzwanzig Patienten hatte sich der Tumor bereits multifokal auf mehrere Lebersegmente ausgebreitet. Bei zwölf Patienten war der Tumor in einem Leberlappen lokalisiert, in einundzwanzig Fällen waren beide Leberlappen betroffen. Einundzwanzig Tumore wuchsen infiltrativ, zwölf lagen peripher im Leberparenchym. Die Tumorlast der Leber betrug bei fünfundzwanzig Patienten weniger als 25% des Lebervolumens, bei den restlichen acht Patienten lag die Tumorlast zwischen 26 und 50%. Zusammenfassend sind die genannten Befunde in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Tumorcharakteristiken, siehe auch [40]

Tumorcharakteristiken	Zahl der Patienten
extrahepatische Lymphknotenmetastasen	8 (24,2 %)
Tumorverteilung	
solitär	10 (30,3 %)
multifokal	23 (69,7 %)
Lokalisation im Leberlappen	
unilobär	12 (36,4 %)
bilobär	21 (63,6 %)
Tumorlast/Lebervolumen	
< 25 %	25 (75,8 %)
26-50 %	8 (24,2 %)
Tumormorphologie	
infiltrativ	21 (63,6 %)
peripher	12 (36,4 %)

4.2 Klinische Chemie

Bei Aufnahme wurde den Patienten Blut abgenommen (siehe Abschnitt 3.2). Die relevanten Laborparameter sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Laborparameter, siehe auch [40]. Patienten mit Laborwerten unter dem oberen Normwert werden durch $P \leq \text{Norm}$ dargestellt; Patienten mit Laborwerten über dem oberen Normwert werden mit $P > \text{Norm}$ gekennzeichnet.

Laborparameter	Wert /Zahl der Patienten
Gesamtbilirubin, Mittelwert (Bereich)	0,9 (0,3 – 1,4) mg/dl
P ≤ Norm	23 (69,7 %)
P > Norm	10 (30,3 %)
GOT/AST¹, Mittelwert (Bereich)	48 (21-133) U/L
P ≤ Norm	18 (54,5 %)
P > Norm	15 (45,5 %)
GPT/ALT, Mittelwert (Bereich)	42 (5-86) U/L
P ≤ Norm	26 (78,8 %)
P > Norm	7 (21,2 %)
AP, Mittelwert (Bereich)	162 (8-315) U/L
P ≤ Norm	14 (42,4 %)
P > Norm	19 (57,6 %)
CA 19-9, Mittelwert (Bereich)	378 (23-4049) U/L
P ≤ Norm	5 (15,2 %)
P > Norm	28 (84,8 %)

4.3 Leber-Lungen-Shunt

Der Durchschnitt aller durch einen präinterventionellen ⁹⁹Tc-MAA-Scan ermittelten Leber-Lungen-Shunts betrug 5,6% (zwischen 2,2 und 11,3%). Kein Patient wurde ausgeschlossen und es musste in keinem Fall eine Reduktion der errechneten Radioaktivitätsdosis auf Grund eines zu großen Shuntvolumens erfolgen.

¹ Für einen Patienten waren keine Daten vorhanden

4.4 Dosimetrie und Anzahl der SIRT-Behandlungen

Insgesamt wurden vierunddreißig SIRT-Behandlungen durchgeführt (bei einem Patienten wurde im Verlauf ein zweites Mal ^{90}Y trium appliziert). Die mediane Gesamtaktivität der verabreichten ^{90}Y trium-Mikrosphären betrug 1,54 GBq (zwischen 1,49 und 2,4 GBq).

Einundzwanzig Einzelsitzungen mit einer Radioembolisation der ganzen Leber, neun Behandlungen des rechten Leberlappens und drei Behandlungen des linken Leberlappens wurden durchgeführt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: ^{90}Y trium-Dosimetrie, siehe auch [40]

Ort der Behandlung	Zahl der Patienten	Mediane Strahlungs-dosis (95% Konfidenzintervall)
Gesamtdosis	33	1538 MBq
rechter Leberlappen	9	1628 MBq
linker Leberlappen	3	1049 MBq
beidseits	21	1893 MBq

Ein Patient mit progressiver intrahepatischer Metastasenbildung wurde ein zweites Mal im selben Lebersegment behandelt und zeigte danach eine stabile Erkrankung für weitere 10,2 Monate (dieser Patient war zum Endpunkt der Studie noch am Leben).

Die durchschnittliche Dauer von der Erstdiagnose bis zur Radioembolisation betrug 21,2 Monate (Median 20,2 Monate).

4.5 Nachuntersuchungen

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 13,5 Monate (Median 10 Monate; von 3,1 bis 44 Monate) mit fünfzehn lebenden Patienten am Ende der Studie, der insgesamt dreiunddreißig Patienten, die eine SIRT erhalten hatten.

Sowohl vor als auch nach der SIRT wurden von allen Patienten kontrastmittelverstärkte axiale Leber-CT- und MRT-Bilder erstellt. Die Auswertung erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen am Institut für Klinische Radiologie der LMU. Wie in den RECIST-Richtlinien vorgegeben, wurden die jeweils fünf größten Läsionen vermessen. Kleinere Differenzen zwischen den Auswertungen der beiden Radiologen in der Quantifizierung der Diameter der

Läsionen führten nicht zu Unterschieden in der Auswertung des Therapieansprechens des Tumors (tumor response scoring).

Wie in Tabelle 18 aufgeführt, zeigte die Auswertung der CT- bzw. MRT-Bilder nach den RECIST-Kriterien im ersten Drei-Monatsintervall nach der SIRT bei zwölf Patienten (36.4%) eine partielle Remission, eine stabile Erkrankung wurde in siebzehn Fällen (51.5%) diagnostiziert und bei vier Patienten (12,1%) wurde eine fortschreitende Erkrankung nachgewiesen.

Tabelle 18: Tumoransprechen nach RECIST (drei Monate nach der SIRT). Hier bezeichnet „CR“ complete remission (vollständige Remission), „PR“ partial remission (partielle Remission), „SD“ stable disease (stabile Erkrankung) und „PD“ progressive disease (fortschreitende Erkrankung), siehe auch [40].

Tumoransprechen nach RECIST	Anzahl der Patienten
CR	0 (0 %)
PR	12 (36,4 %)
SD	17 (51,5 %)
PD	4 (12,1 %)

Das Ansprechen des jeweiligen Tumors auf die SIRT wird im Folgenden als Wasserfalldiagramm dargestellt (Abbildung 4). Die Säulen zeigen die maximale Veränderung der Tumorgöße ausgehend von dem in der Voruntersuchung gemessenen Ausgangswert. Die Ergebnisse reichten von einer Tumorreduktion von über 60% bis zum Tumorprogress mit einer Verdoppelung der Tumorgöße. Zwölf Patienten mit partieller Remission, deren Tumormasse sich durch die SIRT zwischen 60% und > 30% reduziert hatte versus siebzehn Patienten mit stabiler Erkrankung (Tumorverkleinerung von < 30% und Tumorvergrößerung < 20%) versus vier Patienten mit progressiver Erkrankung, bei denen eine Tumorvergrößerung von > 30% bis zur Tumorgößenverdoppelung nachgewiesen werden konnte.

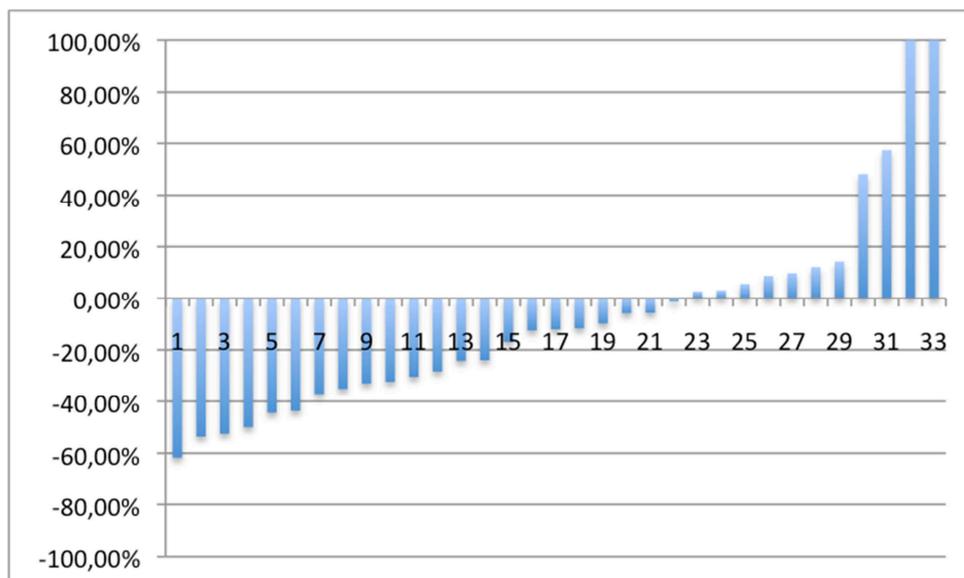


Abbildung 4: Tumoransprechen (Größenveränderung des Tumors) drei Monate nach der SIRT, siehe auch [40]

4.6 Gesamtüberleben und Zeit bis zum Tumorprogress

Das mediane Gesamtüberleben der 33 Patienten betrug 43,7 Monate (zwischen 29,9 und 60,9 Monaten; 95% Konfidenzintervall) nach Erstdiagnose des CCC und 22 Monate (zwischen 7,9 und 29,4 Monaten; 95% Konfidenzintervall) nach der SIRT. Bei achtzehn Patienten konnte im Verlauf der Nachbeobachtungszeit in der radiologischen Bildgebung eine morphologische Progression, gemessen nach RECIST, nachgewiesen werden. Im gesamten Kollektiv betrug die Zeit bis zur Tumorprogression nach der SIRT im Median 9,8 Monate (zwischen 4 und 31,9 Monaten; 95% Konfidenzintervall) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: medianes Gesamtüberleben und Zeit bis zum Tumorprogress (95% Konfidenzintervall), siehe auch [40]

Gesamtüberleben (median)	Anzahl der Patienten	Monate
Seit Erstdiagnose	33	43,7 (29,9-60,9)
Seit SIRT	33	22 (7,9-29,4)
Zeit bis Tumorprogress		
Seit SIRT	18	9,8 (4-31,9)

In den folgenden Diagrammen werden anhand von Kaplan-Meier-Kurven sowohl die Gesamtüberlebenszeit aller in die Studie eingeschlossener Patienten, als auch die Zeit bis ein Tumorprogress bei den jeweiligen Nachuntersuchungen nachgewiesen werden konnte, dargestellt. Es folgen Aufstellungen sowohl über das Gesamtüberleben, über die Zeit bis zum Fortschreiten des Tumorwachstums bezüglich des ECOG-Performance-Status der Patienten, der Tumorgröße, gemessen nach RECIST-Kriterien, der Tumorlast als auch dem Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9. Alle im Folgenden genannten medianen Überlebensdaten beziehen sich auf die Monate nach einer stattgehabten SIRT. Eine Ausnahme stellt die in Abbildung 5 aufgeführte Gesamtüberlebenszeit (43,7 Monate) dar, die sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose bezieht.

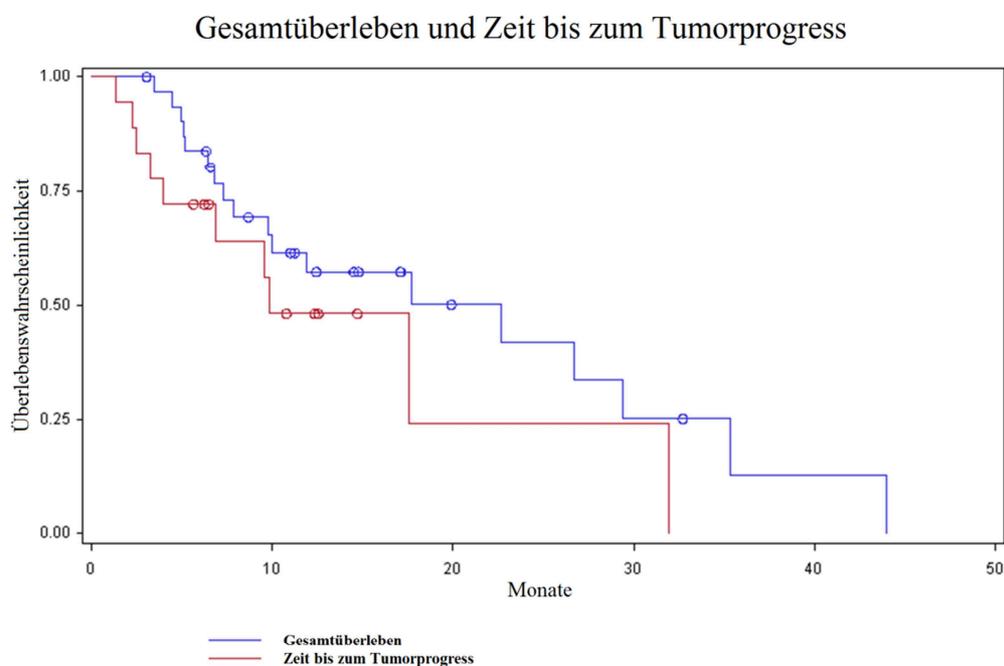


Abbildung 5: Gesamtüberleben und Zeit bis zum Tumorprogress in Monaten. Gesamtüberleben seit Erstdiagnose des CCC im Median 43,7 Monate (29,9-60,9 Monate; 95% CI). Zeit bis zum Tumorprogress seit der SIRT im Median 9,8 Monate (4-31,9 Monate; 95% CI), siehe auch [40]

4.6.1 Überleben bezüglich des ECOG-Performance-Status

Das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur radiologisch messbaren Tumorvergrößerung (time to progression = TTP) zeigten signifikante Unterschiede bezüglich der Grundvoraussetzungen

der Patienten (baseline characteristics). In der Eingangsuntersuchung wurde bei jedem Patient der ECOG-Performance-Status erhoben. Je schlechter der Allgemeinzustand der Patienten war, desto eher kam es zu einem Tumorprogress.

Die siebzehn Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 zeigten nach der SIRT ein signifikant längeres Überleben (im Median 29,4 Monate; 17,7-44 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) verglichen mit den sieben Patienten, die einen ECOG-Performance-Status von 1 (im Median 10 Monate; 6,4-11,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) hatten, beziehungsweise den neun Patienten, die mit 2 Punkten bewertet worden waren (im Median 5,1 Monate; 3,5-7,3 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 6).

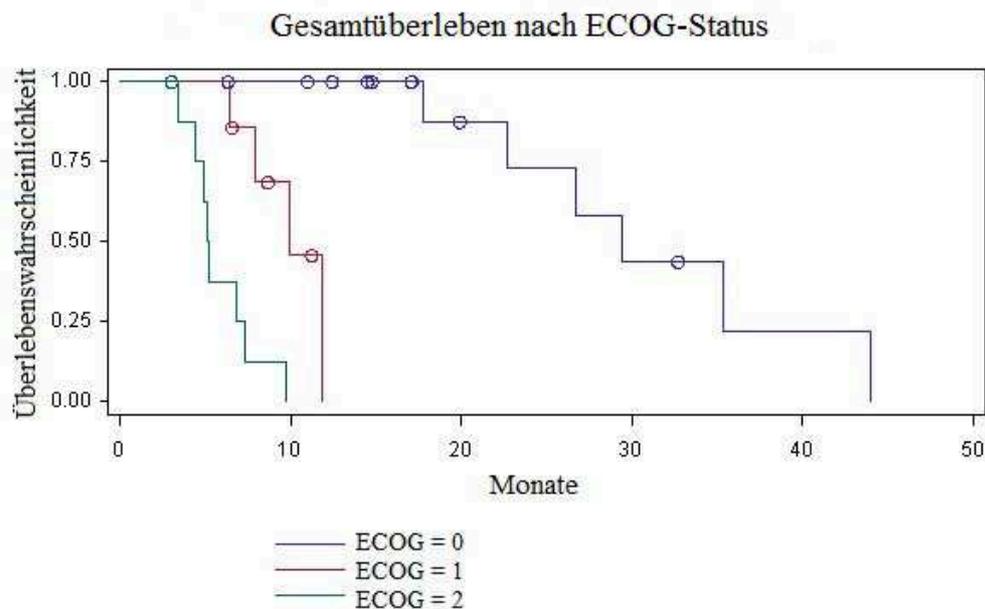


Abbildung 6: Gesamtüberleben bezüglich des ECOG-Performance-Status in Monaten. ECOG 0 bei 17 Patienten, Median 29,4 Monate (17,7-44 Monate; 95% CI). ECOG 1 bei 7 Patienten, Median 10 Monate (6,4-11,9 Monate; 95% CI). ECOG 2 bei 9 Patienten, Median 5,1 Monate (3,5-7,3 Monate; 95% CI); jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

Fasst man die sechzehn Patienten mit ECOG-Performance-Status 1 und 2 zusammen, ergibt sich die mediane Gesamtüberlebenszeit von 7,3 Monaten (5-10 Monate; 95% Konfidenzintervall, $p < 0,001$) und eine Zeit bis zum Tumorprogress von 3,6 Monaten (1,3-9,8 Monate; 95% Konfidenzintervall, $p < 0,001$).

4.6.2 Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des ECOG-Performance-Status

In Abbildung 7 wird die Zeit bis zum Tumorprogress in Abhängigkeit des Allgemeinzustands (ECOG-Status) der Patienten gezeigt. Bei einer Punktzahl von 0 (siebzehn Patienten) betrug sie 17,5 Monate (9,6-31,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$), bei 1 Punkt (sieben Patienten) noch 6,9 Monate (3,2-9,8 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) und bei einem ECOG-Score von 2 (neun Patienten) nur noch 2,4 Monate (1,3-4 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$).

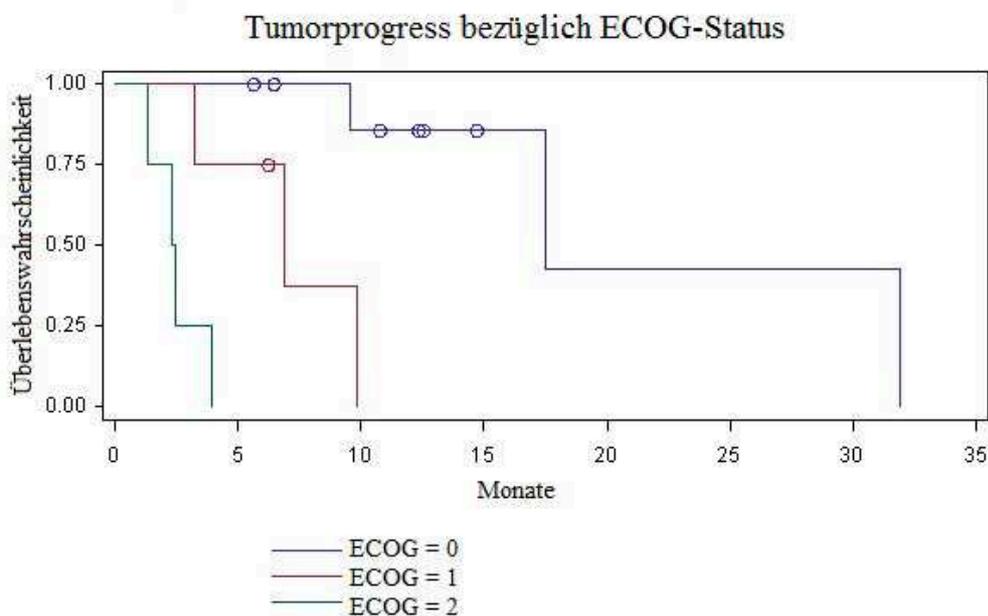


Abbildung 7: Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des ECOG-Performance-Status in Monaten. ECOG 0 bei 17 Patienten, Median 17,5 Monate (9,6-31,9 Monate; 95% CI). ECOG 1 bei 7 Patienten, Median 6,9 Monate (3,2-9,8 Monate; 95%CI). ECOG 2 bei 9 Patienten, Median 2,4 Monate (1,3-4 Monate; 95% CI) mit jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

4.6.3 Überleben bezüglich des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien

Patienten, bei denen in der radiologischen Verlaufsdagnostik ein Tumoransprechen nach RECIST-Kriterien mit entweder partieller Remission (zwölf Patienten) oder stabiler Erkrankung (siebzehn Patienten) nachgewiesen werden konnte, zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit und Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) im Vergleich zu denen, die

eine fortschreitende Erkrankung aufwiesen (vier Patienten). Das Gesamtüberleben betrug im Median bei partieller Remission 35,3 Monate (6,8-44 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$). Bei einer stabilen Erkrankung betrug die Überlebenszeit 17,7 Monate (7,3-26,6 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) und bei fortschreitender Erkrankung nur 5,7 Monate (3,5-7,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 8).

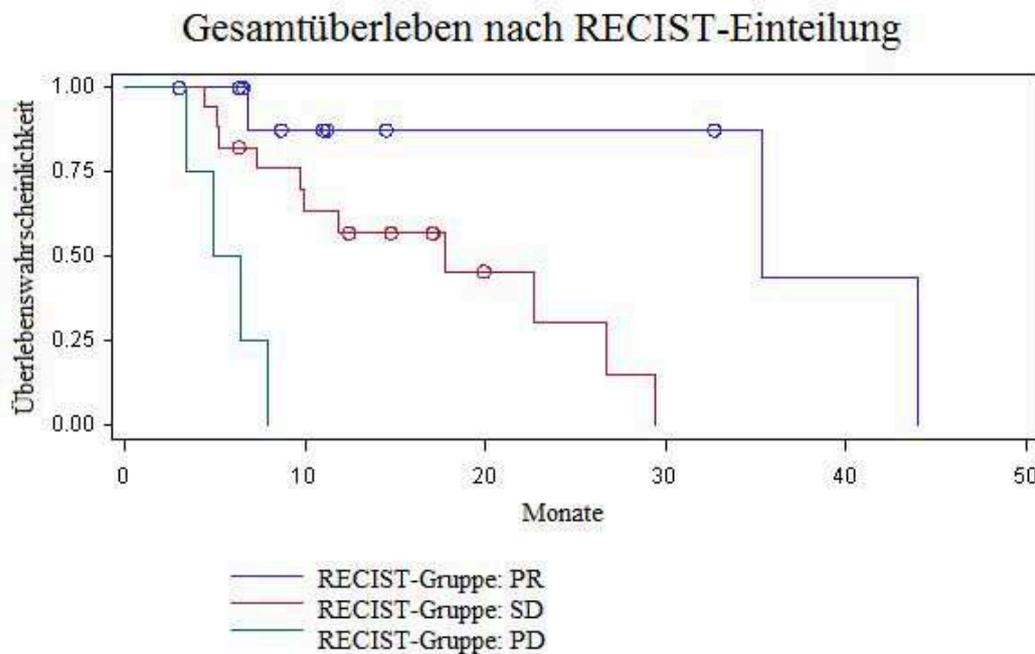


Abbildung 8: Gesamtüberleben bezüglich der RECIST-Einteilung in Monaten (PR=Partial Remission; SD=Stable Disease; PD=Progressive Disease). 12 Patienten mit PR, Median 35,3 Monate (6,8-44 Monate; 95%CI). 17 Patienten mit SD, Median 17,7 Monate (7,3-26,7 Monate; 95% CI). 4 Patienten mit PD, Median 5,7 Monate (3,5-7,9 Monate; 95% CI), jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

4.6.4 Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des Ansprechens nach RECIST-Kriterien

In Abbildung 9 wird die jeweilige Zeit (in Monaten) bis zum Tumorprogress dargestellt. Die mediane Zeit bis zum Tumorprogress zählte 31,9 Monate bei den zwölf Patienten, bei denen eine partielle Remission nach RECIST gemessen wurde. Im Vergleich dazu nur 9,8 Monate (2,3-17,5 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) bei den siebzehn Patienten mit stabiler Erkrankung. Die vier Patienten, die nach RECIST eine fortschreitende Erkrankung aufwiesen,

hatten im Median nur 2,5 Monate bis zum Tumorprogress (1,3-3,2 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$)

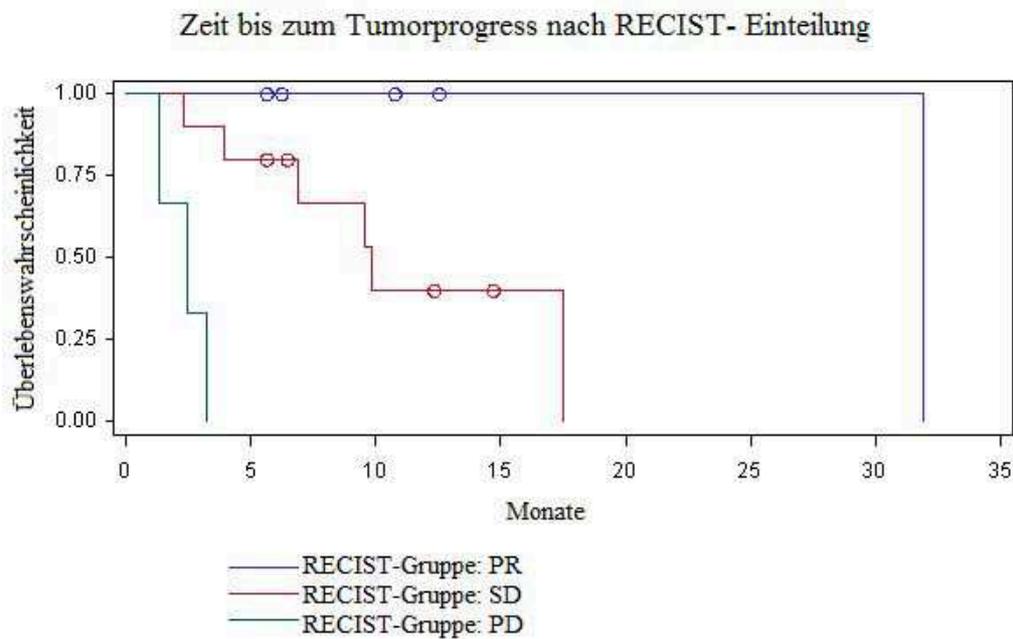


Abbildung 9: Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich des Tumoransprechens nach RECIST in Monaten. 12 Patienten mit PR, Median 31,9 Monate (95% CI). 17 Patienten mit SD, Median 9,8 Monate (2,3-17,5 Monate; 95% CI). 4 Patienten mit PD, Median 2,5 Monate (1,3-3,2 Monate; 95% CI), jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

4.6.5 Überleben bezüglich der Tumorlast der Leber

Die fünfundzwanzig Patienten mit einer Tumorlast von $< 25\%$ des Lebervolumens überlebten länger und hatten ein längeres Intervall bis zum radiologisch nachweisbaren Tumorprogress verglichen mit den acht Patienten, deren Tumorlast 26-50% des Lebervolumens betrug. Im Median betrug die Überlebenszeit der ersten Gruppe 26,7 Monate (17,7-35,3 Monate; 95% Konfidenzintervall, $p < 0,001$) gegenüber 6 Monaten (3,5-9,8 Monate; 95% Konfidenzintervall, $p < 0,001$) in der zweiten Gruppe (siehe Abbildung 10).

Gesamtüberleben nach Tumorlast

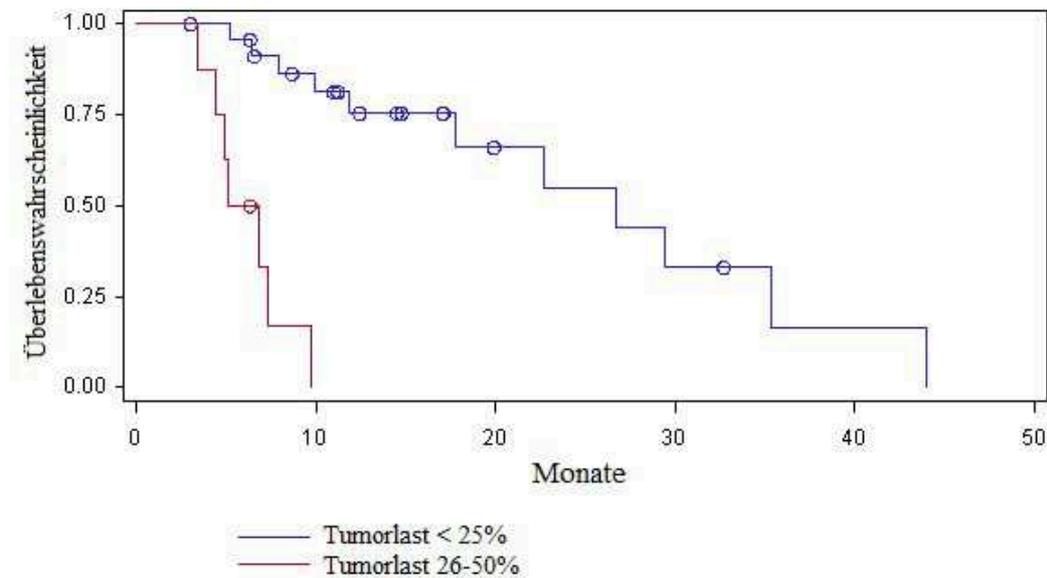


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach SIRT bezüglich der Tumorlast (TL). 25 Patienten mit TL < 25%, Median 26.7 Monate (17,7-35,3 Monate; 95% CI). 8 Patienten mit TL 26-50%, Median 6 Monate (3,5-9,8 Monate; 95% CI), jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

4.6.6 Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich der Tumorlast der Leber

In Abbildung 11 wird die Zeit bis zum radiologisch messbaren Tumorprogress in Bezug auf die Tumorlast aufgetragen. Sie betrug bei den Patienten mit einer Lebertumorlast von weniger als 25% im Median 17,5 Monate (6,9-31,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$), im Vergleich dazu nur 2,3 Monaten (1,3-2,5 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p < 0,001$) bei den Patienten mit einer Tumorlast von 26-50%.

Zeit bis zum radiologisch nachweisbaren Progress nach Tumorlast

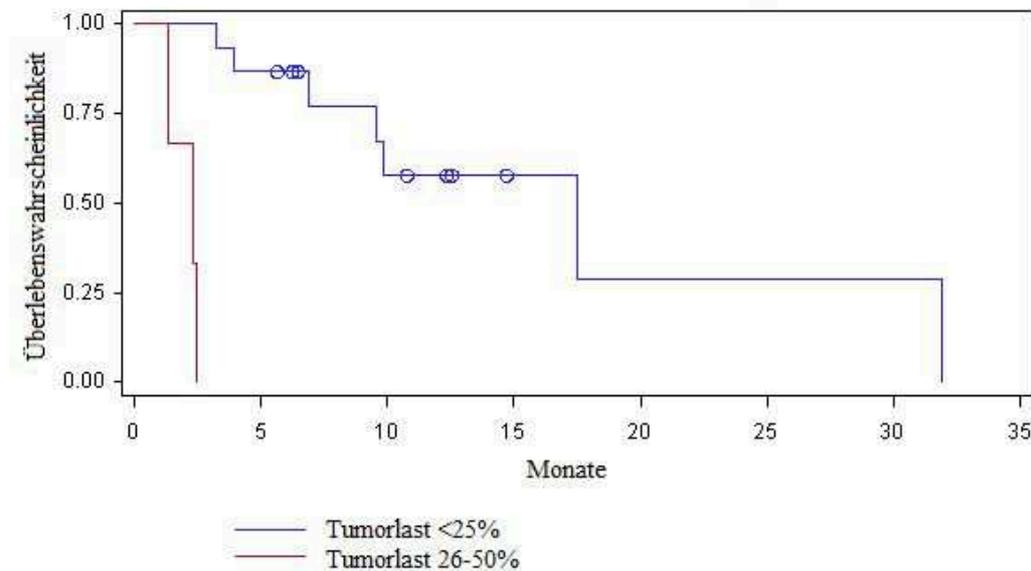


Abbildung 11: Zeit bis zum radiologisch nachweisbaren Progress bezüglich der Tumorlast der Leber (TL). 25 Patienten mit TL <25%, Median 17,5 Monate (6,9-31,9 Monate; 95% CI). 8 Patienten mit TL 26-50%, Median 2,3 Monate (1,3-2,5 Monate; 95% CI), jeweils $p < 0,001$, siehe auch [40]

Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die chemotherapienaiv waren, im Vergleich zu denen, die vorher einen oder mehrere Zyklen Chemotherapie erhalten hatten, nachgewiesen werden. Die sechs chemotherapienaiven Patienten überlebten nach SIRT im Median 22,7 Monate (5,1-22,7 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,99$). Die siebenundzwanzig Patienten, die vorher eine Chemotherapie erhalten hatten, überlebten 11,9 Monate (median; 7,3-29,4 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,99$) (siehe Tabelle 20).

Ebenso wurde ein Unterschied zwischen der Patientengruppe, die sich vorher einer chirurgischen Tumorresektion unterzogen hatte und den Patienten, die vorher nicht operiert worden waren, gezeigt. In der ersten Gruppe (zwölf Patienten mit Operation) war ein medianes Überleben nach SIRT mit 26,7 Monaten (5-44 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,49$) zu verzeichnen. In der zweiten Gruppe (einundzwanzig Patienten ohne Operation) nur 17,7 Monate (5,2-29,4 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,49$) (zusammengefasst in Tabelle 20).

Tabelle 20: Gesamtüberleben nach SIRT bezüglich vorheriger Chemotherapie und chirurgischer Resektion (95% CI), mit $p = 0,99$ (Chemotherapie) und $p = 0,49$ (chirurgische Resektion), siehe auch [40]

Gesamtüberleben (median)	Anzahl der Patienten	Monate
mit Chemotherapie	27	11,9 (7,3-29,4)
ohne Chemotherapie	6	22,7 (5,1-22,7)
mit chirurgischer Resektion	12	26,7 (5-44)
ohne chirurgische Resektion	21	17,7 (5,2-29,4)

Bei der Erfassung der Zeit bis zum Tumorprogress nach SIRT konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf vorhergehende Chemotherapien oder chirurgische Resektionen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 21). Die Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich vorangegangener Chemotherapie zeigte in beiden Gruppen nahezu das gleiche Ergebnis: siebenundzwanzig Patienten mit Chemotherapie 9,8 Monate im Median (2,5-31,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,85$), sechs chemotherapienaive Patienten 9,6 Monate im Median (5,1-22,7 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,85$). Bei den zwölf Patienten mit vorheriger Operation betrug die Zeit bis zum Tumorprogress im Median 10,4 Monate (1,3-17,7 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,47$), bei den einundzwanzig Patienten ohne Operation im Median 9,8 Monate (2,3-31,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,47$).

Tabelle 21: Zeit bis zum Tumorprogress nach SIRT bezüglich vorheriger Chemotherapie und chirurgischer Resektion (95% CI) mit $p = 0,85$ (Chemotherapie) und $p = 0,47$ (chirurgische Resektion), siehe auch [40]

Tumorprogress	Anzahl der Patienten	Monate(median)
mit Chemotherapie	27	9,8 (2,5-31,9)
ohne Chemotherapie	6	9,6
mit chirurgischer Resektion	12	10,4 (1,3-17,5)
ohne chirurgische Resektion	21	9,8 (2,3-31,9)

4.6.7 Therapieansprechen des Tumormarkers CA 19-9

Bei allen Patienten wurde zu den Nachuntersuchungen auch der Tumormarker CA 19-9 im Blut bestimmt. Jeglicher Anstieg als auch Abfall des Tumormarkers wurde registriert und ausgewertet. Insgesamt konnte bereits in den Voruntersuchungen bei nur achtundzwanzig Patienten (84,8%) eine Erhöhung des Tumormarkers CA 19-9 festgestellt werden, bei den restlichen fünf Patienten (15,2%) lag der Wert unterhalb der Normgrenze. Von den achtundzwanzig Fällen zeigte die Laborbestimmung im Verlauf in sieben Fällen ein

positives Ergebnis, sprich eine Reduktion des Tumormarkers drei Monate nach der SIRT (es wurde kein bestimmter Wert festgelegt, sondern lediglich die Abnahme des Markers registiert). In elf Fällen konnte keine Verringerung des Tumormarkers nachgewiesen werden. Im Median betrug der Abfall des CA 19-9 nach drei Monaten 28,3% (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9 drei Monate nach SIRT, siehe auch [40]

Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9	
Ja	17 (71,5 %)
Nein	11 (48,5 %)
Abfall des CA 19-9	28,3% (Median)

Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bei Patienten mit Ansprechen des Serumentumormarkers CA 19-9 gegenüber denen ohne Ansprechen gezeigt werden. Im Median betrug die Überlebenszeit der Patienten, die ein Ansprechen des Tumormarkers auf die SIRT zeigten, 29,4 Monate (11,9-44 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,02$). Im Vergleich dazu überlebten die Patienten, bei denen sich die Tumormarkerwerte nicht wesentlich verbesserten, nur 10 Monate (4,4-35,3 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,02$) (siehe Abbildung 12).

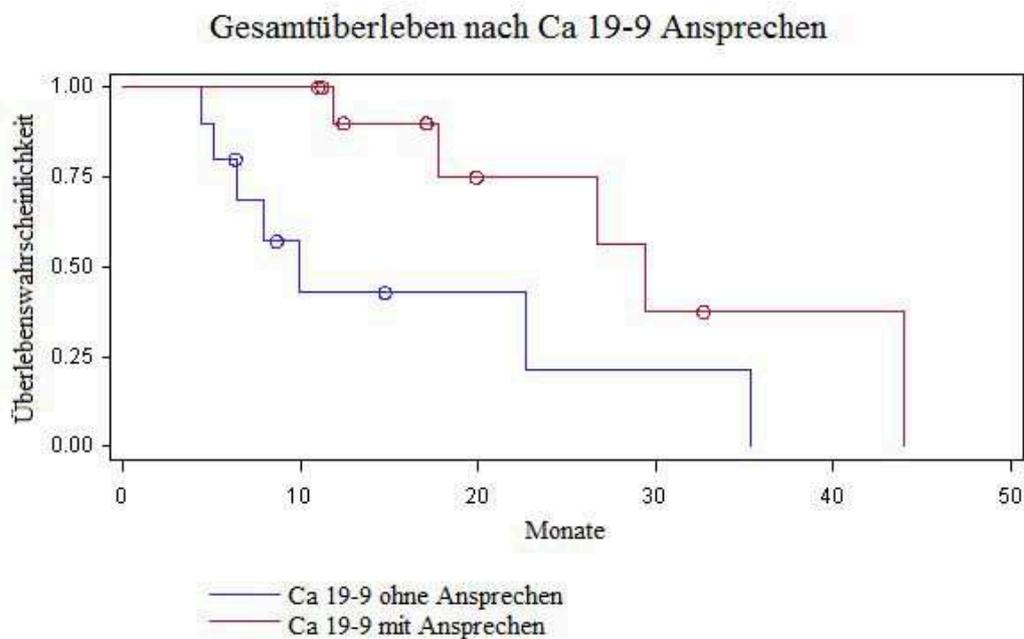


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Monaten mit CA 19-9 Ansprechen auf die SIRT. 17 Patienten mit CA 19-9-Abfall, Median 29,4 Monate (11,9-44 Monate; 95% CI). 11 Patienten ohne CA 19-9-Abfall, Median 10 Monate (4,4-35,3 Monate; 95% CI), jeweils $p = 0,02$, siehe auch [40]

4.6.8 Zeit bis zum Tumorprogress nach Ansprechen auf den Tumormarker CA 19-9

In Abbildung 13 wird die Zeit bis zum Tumorprogress bezüglich der Veränderung des Tumormarkers CA 19-9 wiedergegeben. Diese war bei den Patienten mit Therapieansprechen des Tumormarkers CA 19-9 ebenfalls verlängert. Im Median betrug sie 17,5 Monate (9,8-17,5 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,29$) gegenüber 9,6 Monaten (2,3-31,9 Monate; 95% Konfidenzintervall; $p = 0,29$) bei den Patienten ohne Therapieansprechen.

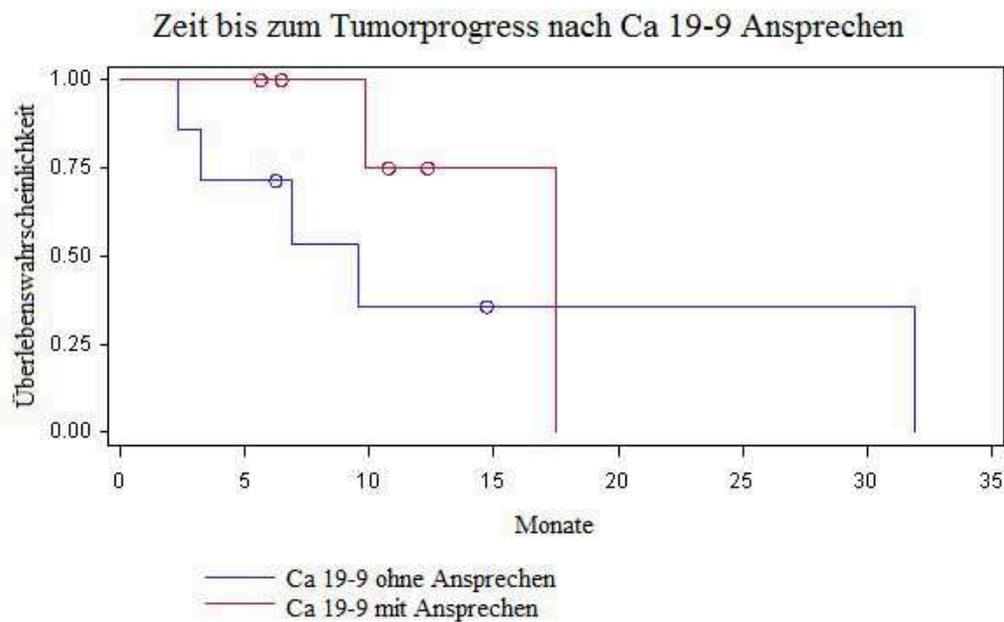


Abbildung 13: Zeit bis zum Tumorprogress bei Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9 nach SIRT. 17 Patienten mit CA 19-9-Abfall 17,5 Monate (9,8-17,5 Monate; 95% CI). 11 Patienten ohne CA 19-9-Abfall, Median 9,6 Monate (2,3-31,9 Monate; 95% CI), jeweils $p = 0,29$, siehe auch [40]

4.7 Akuttoxizität

Während der Studie waren nach der SIRT keine gravierenden akuten oder verzögerten unerwünschten Nebenwirkungen zu beobachten. Es trat auch im Verlauf keine strahleninduzierte Hepatitis auf. Achtundzwanzig Patienten klagten direkt postinterventionell über leichte bis mäßig starke rechtsseitige Oberbauchschmerzen. Zwanzig Patienten litten unter leichter Übelkeit, bei neun Patienten trat Erbrechen auf. Ein postinterventioneller Temperaturanstieg bis maximal $38,8^{\circ}\text{C}$ wurde bei einer Patientin gemessen, sonst konnten keine wesentlichen Temperaturänderungen festgestellt werden (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: akute klinische Nebenwirkungen der SIRT, siehe auch [40]

Klinische Nebenwirkungen	Zahl der betroffenen Patienten
Oberbauchschmerzen	28 (84,8 %)
Übelkeit	20 (60,6 %)
Erbrechen	9 (27,3 %)

Im Labor konnte postinterventionell ein Anstieg der Transaminasen (GOT/AST n=18; GPT/ALT n=11), des Bilirubins (n=23) und der Lactatdehydrogenase LDH (n=16) nachgewiesen werden. Alle Laborwerte gingen spätestens nach drei Tagen wieder auf den Ausgangswert zurück (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: akute biochemische Toxizität nach SIRT, siehe auch [40]

Laborwerterhöhung nach SIRT	Zahl der Patienten
GOT/AST	18 (54,5 %)
GPT/ALT	11 (33,3 %)
Bilirubin	23 (69,7 %)
LDH	16 (48,5 %)

5. Diskussion

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein seltener Tumor mit steigender Inzidenz und Mortalitätsrate [50] [89]. Es ist wichtig zu unterscheiden, ob es sich um intra- oder extrahepatische Gallengangskarzinome handelt, denn, obwohl beide Tumore vom Gallengangsepithel ausgehen, bleibt das intrahepatische Gallengangskarzinom (IHCC) länger klinisch inapparent, was zu einer anderen Langzeitprognose führt [23]. Im Vergleich zu den anderen anatomischen Tumorursprüngen (Gallenblase, extrahepatische Lokalisation), gibt es wenige Therapien, die explizit für das IHCC in der Literatur beschrieben sind.

5.1 Chirurgie

Die radikale chirurgische Resektion stellt die einzige kurative Therapie für ein cholangiozelluläres Karzinom dar. Trotzdem ist das Langzeitüberleben sogar nach radikaler Operation schlecht. Paik et al stellten 2008 eine Studie vor, in der 97 Patienten mit kurativem Ziel operiert worden waren. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betragen 74,9%, 51,8% und 31,1%. Die tumorfreie Zeit in einem, drei und fünf Jahren wurde mit 21,3%, 6,4% beziehungsweise 2,1% angegeben. In univariaten Analysen stellten die Tumorgröße, die Anzahl der Tumorherde, der Zustand des Resektionsrands und die lokale Lymphknotenbeteiligung signifikante prognostische Faktoren dar. Das tumorfreie Überleben war bei den Patienten mit großen Tumoren, multiplen intrahepatischen Läsionen, einem hohen CA 19-9-Spiegel, Tumorzellen im Resektionsrand und Lymphknotenbeteiligung kurz. Ein längeres Überleben konnte nur bei kurativer Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern erzielt werden [87]. Nathan et al untersuchten 2007 die Überlebensraten nach chirurgischer Tumorresektion unter Verwendung des SEER- Programms (Surveillance, Epidemiology and End Results Database). Diese Studie über einen 30-jährigen Beobachtungszeitraum inkludierte 591 Patienten mit IHCC, die sich einer Tumorresektion unterzogen hatten. Die Autoren folgerten, dass die chirurgische Therapie die Überlebenszeit nur mäßig veränderte, sie beschrieben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 23%. Es konnte lediglich dargestellt werden, dass sich die Überlebenschancen über die Jahre leicht verbessert hatten, was laut Autoren aber eher auf die laufende Verbesserung und Genauigkeit der Diagnostik zurückzuführen war [80]. In einer Studie von Lieser et al 1998 wurden über einen 31-Jahreszeitraum 61 Patienten erfasst, bei denen eine chirurgische Resektion bei IHCC

durchgeführt worden war. Von den einundsechzig konnten nur achtundzwanzig Patienten kurativ operiert werden. Bei diesen Patienten wurde die 3-Jahresüberlebensrate mit 60% beschrieben. Insgesamt starben fünfundvierzig Patienten am IHCC. Das Gesamtüberleben korrelierte sehr mit dem Tumorstadium und war insgesamt gering, auch wenn gezeigt werden konnte, dass eine Resektion das Überleben verlängert [70]. Auch Resultate nach Lebertransplantation bei CCC mit 5-Jahresüberlebensraten zwischen 0% und 18%, sind entmutigend [17] [88].

Durch die Tatsache, dass das intrahepatische Gallengangskarzinom in frühen Stadien oft keine klinischen Symptome macht, wird die Diagnose bei den meisten Patienten erst gestellt, wenn eine chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist, sei es durch die Größe des Tumors als auch die bereits bestehende Metastasierung. Mit inoperabler Erkrankung haben Patienten eine schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit unter bestmöglicher supportiver Behandlung von 3 bis maximal 12 Monaten ab der Erstdiagnose [113].

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche evidenzbasierte Therapieempfehlungen für fortgeschrittene Gallenwegstumore wie unter anderem die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guidelines entwickelt [34]. In Europa wird nach den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) therapiert [119]. Es gibt verschiedene palliative Therapien, die das Überleben verlängern beziehungsweise die Lebensqualität der Patienten verbessern sollen. Diese Therapien schließen unter anderem die systemische Chemotherapie, die transarterielle Chemotherapie (TACE), in seltenen Fällen die externe Bestrahlung der Leber (EBRT), die Radiofrequenzablation (RFA) und die für diese Tumorentität relativ neue selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit ein.

5.2 Chemotherapie

Neben dem chirurgischen Vorgehen bei primär resektablen Tumoren und palliativen Maßnahmen wie Stent-Implantation im Falle einer Obstruktion der Gallenwege, gab es lange keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen für das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Lange Zeit galten Malignome der Gallenwege auch als weitgehend chemoresistent. Zur Therapie des IHCC wurden in der Vergangenheit diverse Chemotherapie-Regime, meist basierend auf 5-Fluorouracil oder Gemcitabine Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika in eher kleineren Studien getestet, allerdings insgesamt mit wenig

Erfolg [24]. 2010 wurde von Valle et al eine randomisierte Phase III-Studie (UK ABC-02-Studie) mit 410 Patienten mit lokal metastasiertem Cholangiokarzinom, Gallenblasenkarzinom und Papillenkarzinom mit zusätzlichen Analysen zu Lebensqualität und Tumormarkerverläufen (CA 19-9) präsentiert, die einen eindeutigen Vorteil für eine Kombinationschemotherapie bei metastasierten CCC zeigte. Es wurde eine Gemcitabine Monotherapie mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Gemcitabine plus Cisplatin verglichen [120]. Als entscheidender Punkt zeigte sich neben einem verbesserten progressionsfreien Überleben (4 vs. 8 Monate), ein signifikant längeres Gesamtüberleben in der Gruppe mit Gemcitabine in Kombination mit Cisplatin (11,7 Monate) im Vergleich zu Gemcitabine Monotherapie (8,1 Monate). Das Kombinationsregime zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus und kann somit seither als Chemotherapiestandard für nicht operable intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome angesehen werden. In einer 2013 veröffentlichten Studie von Woo et al wurde das oben genannte Regime mit Gemcitabine plus Cisplatin mit einer Kombination aus Capecitabine plus Cisplatin verglichen. Von 344 eingeschlossenen Patienten erhielten 127 Gemcitabine/Cisplatin und 217 Capecitabine/Cisplatin. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,9 Monaten war die Zeit bis zum Tumorprogress im Median in der ersten Gruppe länger (5,6 Monate vs 4,7 Monate), allerdings erwies sich der Unterschied als statistisch nicht signifikant ($p = 0,081$). Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 8,4 Monaten vs. 7,6 Monaten angegeben. In der ersten Gruppe wurden dafür insgesamt mehr Nebenwirkungen verzeichnet. Als Fazit kann daraus gezogen werden, dass nach wie vor Gemcitabine/Cisplatin bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten anderen Chemotherapieregimen überlegen ist [127].

5.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Obwohl die Radiofrequenzablation offensichtlich einen zytoreduktiven Effekt bei CCC erzielt, gibt es bisher nur einzelne Fallberichte bzw. kleine Fallserien– als Beispiel ein Fallbericht aus Japan, in dem über einen Patienten nach Hemihepatektomie mit nachfolgend mehreren RFA-Behandlungen berichtet wurde, durch die der Patient weitere 26 Monate nach Leberteileresektion überlebt hatte [86]. 2005 untersuchte Chiou et al an 10 Patienten, die sich perkutaner ultraschallgesteuerter RFA unterzogen hatten, die Effektivität und Komplikationen der RFA bei intrahepatischem Cholangiokarzinom [18]. Die Autoren konnten feststellen, dass größere Tumoren (>3cm) und zentral lokalisierte Tumoren sehr schwer mit der RFA zu

therapieren waren. Insgesamt ist es, aufgrund der wenigen Studien über die Therapie mit RFA bei IHCC und dem bisher nicht berichteten Überlebensbenefit nach einer RFA-Therapie, schwierig, die RFA mit anderen lokoregionären Verfahren zu vergleichen.

5.4 Externe Bestrahlung

Es gibt einige wenige ältere Untersuchungen bezüglich der Bestrahlungstherapie der Leber. Die relative Radiosensitivität des Leberparenchyms setzt diesem Therapieansatz enge Grenzen. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die mit mehr als 40 Gy Gesamtdosis bestrahlt worden waren, ein stark erhöhtes Risiko hatten, strahleninduzierte Leberfunktionsstörungen (radiation-induced liver disease) auch noch Wochen und Monate nach der Bestrahlung zu entwickeln [22]. Der Nutzen einer Bestrahlung bei lokal fortgeschrittenem IHCC wurde bisher nur in kleinen Studien untersucht. In diesen schon älteren Studien wurde ein medianes Überleben zwischen zehn und zwölf Monaten beschrieben [33] [121]. In einer prospektiven Studie konnte Pitt et al allerdings keinen Benefit in der Überlebenszeit für Patienten, die nach einer chirurgischen Tumorresektion bestrahlt worden waren, nachweisen. [92]. Aufgrund der potentiellen schweren Nebenwirkungen ist die externe Bestrahlung nur für die Patienten mit einem kleinen fokal begrenzten Tumor geeignet, bei denen ein suffizientes Restvolumen der Leber unberührt bleibt [22].

5.5 Transarterielle Chemotherapie (TACE)

Die regionale Chemotherapie plus Gefäßembolisation, transarterielle Chemoembolisation (TACE), ist schon länger beim hepatozellulären Karzinom etabliert und hat vielversprechende Ergebnisse gezeigt. In den letzten Jahren wurde die TACE in mehreren kleinen, unkontrollierten und sehr heterogenen Studien bei cholangiozellulärem Karzinom eingesetzt. Diese zeigten breitgefächerte Überlebensdaten zwischen neun und einundzwanzig Monaten [15] [35] [37]. Die größte Studie von Gusani et al 2008 berichtete über 42 Patienten, die entweder Gemcitabine allein (18 Patienten) oder Gemcitabine gefolgt von Cisplatin (2 Patienten), Gemcitabine gefolgt von Oxaliplatin (4 Patienten), Gemcitabine kombiniert mit Cisplatin (14 Patienten) und Gemcitabine/Cisplatin gefolgt von Oxaliplatin (4 Patienten) im Rahmen einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) erhalten hatten. Insgesamt wurden im Median 3,5 TACE-Behandlungen (1-16 Behandlungen) durchgeführt. Das mediane

Überleben lag bei 9,1 Monaten nach der ersten TACE-Behandlung, dies war weder abhängig vom Alter und Geschlecht noch von Tumorgröße oder extrahepatischen Metastasen. Die Autoren beschrieben ein signifikant längeres Überleben (13,8 Monate) nach einer TACE-Behandlung mit einer Gemcitabine/Cisplatin-Kombination im Vergleich zu einer TACE mit Gemcitabine alleine (6,3 Monate). Die Therapie wurde als gut verträglich beschrieben [35]. Herber et al beschrieben 2007 in ihrer retrospektiven Studie mit 15 Patienten das durchschnittliche Überleben (21,1 Monate) und nicht das mediane Überleben [37]. Die Überlebensdaten in der Studie von Burger et al (2005) mit 17 Patienten beziehen sich auf das Überleben seit Erstdiagnose (23 Monate) und nicht auf das Überleben nach der ersten TACE-Behandlung [15]. Obwohl demonstriert werden konnte, dass eine TACE die systemische Toxizität reduziert und den lokalen Effekt der Chemotherapie bei Leberkarzinomen verstärkt, war ein hoher Anteil an Postembolisationssyndromen zu verzeichnen, die anschließende medikamentöse Interventionen nötig machten [15] [35] [37]. Aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Chemotherapeutika und Trägersubstanzen ist es schwierig, die Daten direkt zu vergleichen. Die Interpretation und genaue Gegenüberstellung sind hinsichtlich der divergenten Daten nicht möglich.

5.6 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit ⁹⁰Yttrium Mikrosphären wird seit mehreren Jahren bei inoperablen Lebertumoren und Lebermetastasen eingesetzt. In der Vergangenheit wurden bereits mehrere Studien mit vielversprechenden Ergebnissen bei Patienten sowohl mit primären hepatozellulären Karzinomen als auch mit Lebermetastasen verschiedener Tumorentitäten, die auf konventionelle Therapien nicht mehr ansprechen, veröffentlicht [99].

Die ersten prospektiven Studien über die Anwendung einer SIRT bei primärem hepatozellulären Karzinom wurden 1994 von Lau et al [66], 1998 ebenfalls von Lau et al [65] und 2006 von Sangro et al veröffentlicht [100]. Sangro untersuchte den tumorreduzierenden Effekt und die Sicherheit der SIRT bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose. Es wurden Daten von 24 Patienten, die zwischen 2003 und 2005 behandelt worden waren, ausgewertet. Keiner der Patienten erhielt eine anderweitige Therapie. Bei 20 Patienten wurde nach RECIST-Kriterien eine Reduktion der Zielläsionen erreicht. Nur auf die Zielläsionen bezogen, wurden die Krankheitskontrollrate mit 100% und die Ansprechrate mit 23,8% angegeben. Dennoch konnte bei 43% der Patienten ein Progress des Tumors in der Leber in

Form von neuen Metastasen innerhalb von drei Monaten nach der Radioembolisation nachgewiesen werden. Es wurde gezeigt, dass eine SIRT einen signifikanten tumorreduzierenden Effekt bei HCC hat und bei strikter Patientenauswahl und genauer Kalkulation der Strahlungs dosis eine sichere Therapieoption bei Leberzirrhose ist [100]. Bei Patienten, die zum Beispiel für eine TACE nicht geeignet sind, kann unter bestimmten Umständen die Radioembolisation als Alternative angewendet werden [43] [96]. Hoffmann et al konnten 2010 an 46 Patienten mit Lebermetastasen verschiedener Tumorentitäten nachweisen, dass mit einer SIRT eine Reduktion des Metastasengewebes erreicht werden kann, sodass die Patienten, die vorher nicht geeignet für andere ablative Verfahren gewesen waren, dann beispielsweise einer Radiofrequenzablation zugeführt werden konnten. Damit konnte die Zahl der Patienten, bei denen hinterher keine Tumormasse in der Leber mehr nachweisbar war erhöht werden [39].

Jakobs et al beschrieben 2008 die Behandlung mit einer Radioembolisation bei Lebermetastasen nach Mammakarzinom. Insgesamt wurden 33 Patienten, die jeweils schon Chemotherapie, Hormon- und Antikörpertherapie erhalten hatten, mit einer SIRT behandelt. Es konnte eine Verkleinerung der Metastasen in 39,7% der Fälle nachgewiesen werden. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 11,7 Monaten angegeben [45].

Hendlisz et al verglichen 2010 in einer prospektiven, randomisierten Multicenter-Phase-III-Studie zwei Patientengruppen mit Metastasen eines Kolonkarzinoms, die einerseits eine intravenöse 5-Fluorouracil (5FU)-Therapie und andererseits eine 5FU-Therapie in Kombination mit einer SIRT erhielten. Endpunkt der Untersuchung war der Zeitpunkt bis zur Tumorprogression. Die Autoren beschrieben die mediane Zeit bis zum Tumorprogress mit 2,1 Monaten in der 5FU-Gruppe bzw. 4,5 Monaten in der 5FU plus SIRT-Gruppe. Grad 3 und 4 Toxizität traten bei sechs Patienten nach 5FU-Monotherapie und bei einem Patient nach SIRT auf. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 7,3 Monaten in der ersten Gruppe und 10 Monaten in der zweiten Gruppe angegeben. Es wurde gefolgert, dass die Radioembolisation in Kombination mit 5FU-Therapie gut verträglich ist und sowohl die Zeit bis zum Tumorprogress als auch das Gesamtüberleben verlängert [36].

Da das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (IHCC) eine so seltene Tumorentität darstellt, gibt es noch nicht viele Daten über eine SIRT bei IHCC. 2006 stellten Coldwell und Kennedy die Anwendung einer SIRT bei 23 Patienten mit inoperablem CCC vor, allerdings ohne Überlebenszeiten anzugeben. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Tumoren eine

gute Ansprechrate, vergleichbar der bei Kolonkarzinommetastasen, aufwiesen. Aufgrund der Hypervaskularisierung der CCC, so folgerten die Autoren, eignen diese sich gut für loko-regionale Therapien [20].

Weitere Studien mit einer kleineren Anzahl von Patienten mit IHCC unter Anwendung von einer ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation (RE) waren die von Ibrahim et al (2008) [42] und Saxena et al (2010) [102]. Ibrahim et al stellte die Resultate einer Pilotstudie an 24 Patienten mit inoperablen CCC vor, die über einen 4-Jahreszeitraum mit einer RE behandelt worden waren. Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation der Sicherheit und Toxizität der RE, sekundäre Endpunkte Tumoransprechen und vorläufiges Gesamtüberleben. Die Patienten wurden nach ECOG-Performance-Status, Tumormorphologie (infiltrativ vs peripher), Tumorverteilung (Einzelherd vs. multifokale Manifestation) und dem Vorhandensein einer Pfortaderthrombose eingeordnet. Vor und nach der RE wurden biochemische und klinische Toxizität, die Bildgebung (CT und MRT) nach WHO und EASL-Kriterien [14] und das mediane Überleben (Kaplan-Meier-Methode) nach der Behandlung evaluiert. Insgesamt wurden 48 Radioembolisationen (mit einer medianen Strahlungs-dosis von 105 Gy) durchgeführt, bei 22 Patienten erfolgte eine Bildgebung im follow-up, davon zeigten 6 Patienten eine partielle Remission (27%), 15 Patienten eine stabile Erkrankung (68%) und 1 Patient eine fortschreitende Erkrankung (5%). Nach EASL-Kriterien zeigten 17 Patienten (77%) >50% Tumornekrose, bei 2 Patienten konnte eine 100%ige Tumornekrose in der Bildgebung nachgewiesen werden. Bei 86% der Patienten war eine Abnahme der TumorgroÙe zu sehen und im Median konnte eine Tumorreduktion von 35% erreicht werden. Das Überleben nach der ersten SIRT (jeweils im Median) wurden für Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 mit 31,8 Monaten angegeben, mit 6,1 Monaten bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 1 und 1 Monat bei Patienten mit ECOG-Status 2. Das Gesamtüberleben lag bei 14,9 Monaten (Median) [42].

Saxena et al berichteten in einer prospektiven Studie von 25 Patienten mit inoperablem CCC, mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren, die im Zeitraum von 2004 bis 2009 mit einer SIRT behandelt worden waren. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben und das radiologisch nachweisbare Ansprechen des Tumors nach RECIST. Die durchschnittlich verabreichte ⁹⁰Yttrium-Strahlungs-dosis betrug 1,76 GBq (1,0-2,21GBq). Das Follow-up erfolgte im Median 8,1 Monate (0,4-56 Monate), das Überleben nach SIRT wurde mit 9,3 Monaten (1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten waren 40%, 27% und 13%) angegeben. Zwei

Patienten starben innerhalb eines Monats nach SIRT. Univariate Analysen identifizierten zwei prognostisch signifikante Variablen, die die Überlebenszeit positiv beeinflussten: ein massebildender Tumortyp und ein guter Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0). In der follow-up-Bildgebung zeigten sich bei sechs von dreiundzwanzig verbleibenden Patienten eine partielle Remission (24%), bei elf Patienten eine stabile Erkrankung (48%) und bei fünf Patienten eine fortschreitende Erkrankung (20%). Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen waren Müdigkeit (64%), selbstlimitierende Bauchschmerzen (40%) und Übelkeit (16%). Auch hier konnte gefolgert werden, dass die SIRT eine verhältnismäßig sichere und effektive Behandlung bei inoperablem CCC ist [102].

Ein Fallbericht von 2011 von Wijlemans et al beschreibt die Anwendung der Radioembolisation bei zwei Patienten mit Gallenblasenkarzinom bzw. nicht operablem IHCC und hebt das Potential der RE als effektive palliative Maßnahme hervor [126].

5.7 Die SIRT-Studie am Klinikum Großhadern, LMU München

In dieser Arbeit wurde -nach bestem Wissen- die bisher größte Patientenzahl mit IHCC, die an einer einzelnen Institution mit einer SIRT behandelt worden war, vorgestellt und es wurde versucht prognostische Faktoren für den Erfolg der Therapie zu evaluieren [40].

In die retrospektive Analyse wurden 33 Patienten mit einem inoperablen IHCC, die im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2010 am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München mit einer SIRT behandelt worden waren, eingeschlossen. Insgesamt wurden 34 selektive interne Radiotherapien durchgeführt. Die applizierte ⁹⁰Yttrium-Strahlungs-dosis betrug im Median 1,54 GBq (1,49-2,4 GBq). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit war 13,5 Monate (Median 10 Monate; 3,1-44 Monate). Der Altersdurchschnitt der insgesamt achtzehn Männer (54,5%) und fünfzehn Frauen (45,5%) war 65,2 Jahre (46-84,3 Jahre), im Median 69 Jahre. Der Allgemeinzustand der Patienten wurde bei siebzehn Patienten (51,5%) mit ECOG-Performance-Status 0, bei sieben Patienten (21,2%) mit ECOG-Status 1 und bei neun Patienten (27,3%) mit ECOG-Status 2 eingestuft. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit sehr gutem ECOG-Performance-Status (0 Punkte) eine signifikant bessere Prognose (im Median 29,4 Monate; 17,7-44 Monate; 95%CI) hatten, als die Patienten mit eingeschränktem ECOG-Status (bei ECOG-Status 1: im Median 10 Monate; 6,4-11,9 Monate; 95%CI und ECOG-Status 2 im Median 5,1

Monate; 3,5-7,3 Monate; 95% CI). Die Daten der Patienten mit ECOG-Status 1 und 2 zusammengefasst, ergaben eine mediane Überlebenszeit von 7,3 Monaten (5-10 Monate; 95% CI). All diese Daten beziehen sich auf die mediane Überlebenszeit nach der SIRT. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen von Saxena et al publizierten, die ein medianes Überleben von 18,3 Monaten für Patienten mit ECOG-Performance-Status von 0 und 2,4 Monate für ECOG-Status von 1 oder 2 beschreiben [102] und denen von Ibrahim et al, die für ECOG-Performance-Status 0 31,8 Monate, ECOG-Status 1 6,1 Monate und ECOG-Status 2 nur 1 Monat Überlebenszeit angeben [42].

Die Zeit bis zum Tumorprogress nach der SIRT korrelierte ebenfalls sehr mit dem ECOG-Performance-Status. Je schlechter der Allgemeinzustand der Patienten vor der Therapie war, desto kürzer war auch die Zeit bis zum Tumorprogress nach SIRT. Die Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand hatten im Median 17,5 Monate (9,6-31,9 Monate; 95%CI) progressionsfreie Zeit, Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand wesentlich weniger (ECOG-Status 1: 6,9 Monate im Median; 3,2-9,8 Monate; 95%CI und ECOG-Status 2: 2,4 Monate im Median; 1,3-4 Monate; 95%CI) Die Daten der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-Status 1 und 2) zusammengefasst ergaben im Median 3,6 Monate (1,3-9,8 Monate; 95%CI) bis zum Zeitpunkt einer Tumorprogression.

Neben dem ECOG-Performance-Status war das radiologische Tumoransprechen nach drei Monaten ein verlässlicher prognostischer Faktor unserer Studie. Patienten, bei denen in der radiologischen Verlaufsdagnostik ein Tumoransprechen nach RECIST-Kriterien mit sowohl partieller Remission (36,4%) als auch stabiler Erkrankung (51,5%) nachgewiesen werden konnte, zeigten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu denen mit fortschreitender Erkrankung (12,1%). Die Patienten in partieller Remission überlebten im Median 35,3 Monate (6,8-44 Monate; 95%CI), die mit stabiler Erkrankung im Median 17,7 Monate (7,3-26,7 Monate; 95%CI) und die mit fortschreitender Erkrankung 5,7 Monate im Median (3,5-7,9 Monate; 95%CI). Bei letzteren zeigte sich kein Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten unter bestmöglicher supportiver Behandlung, so wie in historischen Daten angegeben [108]. Saxena beschrieb die Tumoransprechraten mit 24% partieller Remission, 48% stabiler Erkrankung und 20% fortschreitender Erkrankung [102]. Ein direkter Vergleich mit den Daten von Ibrahim et al ist schwer, da diese WHO- bzw. EASL-Kriterien angewendet hatten, aber auch sie konnten nachweisen, dass die Tumoren gut auf die SIRT ansprechen [42].

Die Tumorlast der Leber war ebenfalls ein prognostischer Faktor, der signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit zeigte. Im vorliegenden Patientenkollektiv war bei zwölf Patienten (36,4%) nur ein Leberlappen betroffen, bei einundzwanzig Patienten (63,6%) beide Leberlappen. Fünfundzwanzig Patienten (75,8%) mit einer Tumorlast von weniger als 25% des Lebervolumens überlebten signifikant länger (26,7 Monate im Median; 17,7-35,3 Monate, 95%CI) als die acht Patienten (24,2%), die eine Tumorlast von 26-50% aufwiesen (6 Monate im Median; 3,5-9,8 Monate, 95% CI). Auch in der Zeit bis zum Tumorprogress zeigten sich große Unterschiede: 17,5 Monate im Median (6,9-31,9 Monate; 95%CI) versus 2,3 Monate im Median (1,3-2,5 Monate; 95%CI). Saxena und Ibrahim et al beschrieben unterschiedliche Überlebenszeiten bezüglich der Morphologie der Tumortypen (infiltrativ vs. peripher/massebildend) und nicht bezüglich der Tumorlast. Die Patienten mit massebildenden Tumoren hatten eine längere Überlebenszeit (31,8 Monate) als die mit infiltrativ wachsenden Tumoren (5,7 Monate) [102] [42].

Die obengenannten Überlebensdaten unserer Studie können allerdings nicht isoliert betrachtet werden, da von unserem Patientenkollektiv siebenundzwanzig Patienten (81,8%) vorher eine Chemotherapie erhalten hatten, zwölf Patienten (36,4%) hatten sich einer chirurgischen Tumorresektion unterzogen, zwei Patienten (6,1%) waren mit einer RFA, drei Patienten (9,1%) mit einer TACE und ein Patient (3%) mit einer externen Bestrahlung vorbehandelt worden. Einige der Patienten hatten mehrere dieser Therapien vor der SIRT erhalten.

Subgruppenanalysen in unserer Studie ergaben ein längeres Überleben nach der SIRT in der Chemotherapie-naiven Gruppe (18,2% der Patienten mit 22,7 Monaten medianer Überlebenszeit; 5,1-22,7 Monate; 95%CI) im Vergleich zu der Gruppe, die vorher mit Chemotherapie behandelt worden war (81,8% Patienten mit 11,9 Monaten Überlebenszeit; 7,3-29,4 Monate; 95%CI). Auch die Daten von Ibrahim et al zeigten, dass die Überlebenszeit für chemotherapienaive Patienten länger war (31,8 Monate), als für die, die vorher schon eine Chemotherapie erhalten hatten (4,4 Monate) [42]. Allerdings bleibt zu überlegen, ob es wirklich einen Zusammenhang zwischen der Chemotherapienaivität und der Radioembolisation gab oder ob es am Zeitpunkt der Durchführung der SIRT lag, d.h. die Radioembolisation nicht als Salvage-Therapie, sondern als First-Line-Therapie angewendet worden war und die Erkrankung entsprechend fortgeschrittener war.

Anders verhielt es sich bei Patienten, die vor der SIRT operiert worden waren. So überlebten die Patienten ohne Operation (63,6%) im Median nur 17,7 Monate (5,2-29,4 Monate; 95%CI),

wohingegen die voroperierten Patienten (36,4%) 26,7 Monate mediane Überlebenszeit (5-44 Monate; 95%CI) nach stattgehabter Radioembolisation aufwiesen.

Bezüglich vorangegangener Chemotherapie bzw. Operation stellte sich in der Datenanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und therapienaiven Patienten in der Zeit bis zum Tumorprogress dar (für die Chemotherapie im Median 9,8 bzw. für die Operation 10,4 Monate in der vorbehandelten Patientengruppe versus im Median 9,6 (Chemotherapie) bzw. 9,8 (Operation) Monate bei den therapienaiven Patienten).

In der vorliegenden Studie wurden die akuten klinischen Nebenwirkungen bzw. Leberwertveränderungen nach der SIRT berücksichtigt, die während des peri-interventionellen Krankenhausaufenthalts auftraten. Insgesamt waren in unserem Patientenkollektiv nur milde klinische Nebenwirkungen zu verzeichnen. Von vorübergehenden unspezifischen leichten bis mäßigen Oberbauchschmerzen waren 28 Patienten (84,4%) betroffen. 20 Patienten (60,6%) klagten über leichte Übelkeit, bei 9 Patienten (27,3%) kam es zu Erbrechen. Alle unerwünschten Nebenwirkungen konnten medikamentös erfolgreich behandelt werden. In den Daten von Saxena [102] und Ibrahim [42] wurde die postprozedurale Abgeschlagenheit als die am häufigsten auftretende Nebenwirkung bei jeweils 64% bzw. 75% der Patienten erfasst. Bei unseren Patienten, war diese nicht Teil der klinischen Dokumentation und konnte somit auch nicht erfasst werden. Laborchemisch waren direkt nach der SIRT ein Anstieg des Bilirubins bei 23 Patienten (69,7%), der Transaminasen GOT/AST bei 18 Patienten (54,5%), GPT/ALT bei 11 Patienten (33,3%) als auch der LDH bei 16 Patienten (48,5%) zu beobachten. In der statistischen Auswertung wurden für die genannten Laborwerte keine Schweregrade der Veränderung angegeben, sondern lediglich eine Erhöhung an sich registriert. Alle Werte reduzierten sich innerhalb von drei Tagen wieder auf den Ausgangswert, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass die SIRT keine persistierende Verschlechterung der Leberfunktion herbeigeführt hatte. Veränderungen des Albuminspiegels, wie in den Studien von Ibrahim [42] und Saxena [102] wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die vorliegende Untersuchung unterliegt den typischen Einschränkungen einer retrospektiven Studie. Trotz gründlicher Datenerhebung durch Hinzuziehen aller verfügbaren Quellen (Patientenakten, Auswertung der vorhandenen radiologischen und nuklearmedizinischen Bild- und Befunddokumentationen (CT, MRT, PET/CT, Angiographien, SIRT-Behandlungen), Daten aus Laborprogrammen und telefonischem Kontakt zu den weiterbehandelnden

niedergelassenen Ärzten und Kliniken), ergibt sich ein nicht ganz vollständiges Bild, da in einigen Fällen nicht alle Daten lückenlos vorlagen. Um ein genaueres Bild zu erhalten, wäre es sicherlich hilfreich, vorher eine standardisierte Dokumentationsstruktur fest zu legen.

5.8 Fazit der SIRT-Studie am Klinikum Großhadern, LMU München

Die retrospektive Studie am Klinikum Großhadern der LMU München zeigte drei Faktoren, die mit einem längeren Überleben nach der SIRT zusammenhängen: Patienten mit einem sehr guten ECOG-Performance-Status (0 Punkte) hatten eine signifikant bessere Prognose als die Patienten mit eingeschränktem ECOG-Status, unabhängig von 1 oder 2 Punkten. Neben dem ECOG-Performance-Status waren die Tumorlast und das radiologische Tumoransprechen nach drei Monaten ein verlässlicher prognostischer Faktor der Studie. So hatten die Patienten mit einer stabilen Erkrankung bzw. einer partiellen Remission ein wesentlich längeres Überleben. Patienten mit fortschreitender Tumorerkrankung zeigten ähnlich kurze Überlebenszeiten wie die Patienten unter best supportive care [109].

Andere Faktoren, die in die Analyse einbezogen wurden, wie das Patientenalter, Geschlecht, Tumor-zu-Leber-Verhältnis, hatten keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Allerdings bleibt zu beachten, dass aufgrund der immer noch geringen Patientenzahl ein Rückschluss auf prognostische Faktoren sehr eingeschränkt ist [40]. Vor allem die Frage, in wie weit extrahepatische Metastasen das Überleben beeinflussen, ist noch ungeklärt. Es kann noch nicht endgültig beantwortet werden, ob überhaupt und wenn ja welcher Tumormarker, die Lebenserwartung der Patienten prognostizieren kann. Auch steht die Frage noch im Raum, ob Patienten mit einer Radioembolisation als First-Line-Therapie mehr profitieren als die Patienten, bei denen die Radioembolisation nach vorangegangenen anderen Therapien als Salvage-Therapie eingesetzt wird.

Es ist unerlässlich, dass bei der Planung onkologischer Therapien, Patienten mit einer schlechten Prognose identifiziert werden, bevor sie aufwendigen, potentiell belastenden und teuren Therapien unterzogen werden. Insgesamt muss festgestellt werden, dass bei strikter Patientenauswahl der zu erwartende Benefit der Radioembolisation gegenüber der möglichen Gefahr einer strahlenbedingten Leberschädigung deutlich überwiegt [102]. Die Dosisplanungen sind mittlerweile recht genau. Es muss einerseits ein möglichst hoher antitumoraler Effekt zu erzielen sein, andererseits das umliegende Lebergewebe so weit wie

möglich geschont werden. In einer ex-vivo Studie demonstrierten Kennedy et al bei HCC und Lebermetastasen eines Kolonkarzinoms eine Strahlendosis im Tumor von 100-3000 Gy mit einem steilen Dosisabfall außerhalb des Tumorgewebes [56], einem Fakt, der eine SIRT mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären (Gewebeeindringtiefe der Beta-Strahlung 2,5 bis max. 11mm) zu einer guten Behandlungsmöglichkeit intrahepatischer Tumoren macht.

2009 beschrieben Kennedy et al die Korrelation zwischen schweren strahlenbedingten Leberfunktionsstörungen (REILD) nach einer SIRT und ungenauer Errechnung der applizierten Strahlendosis. In diese Studie wurden 515 Patienten aus vierzehn US- und zwei EU-Behandlungszentren, die sich insgesamt 680 SIRT-Behandlungen in den Jahren 2003 bis 2006 unterzogen hatten, eingeschlossen. Multifaktorielle Analysen identifizierten Faktoren, die mit der Toxizität der SIRT zusammenhängen. Bei 28 von 680 SIRT-Behandlungen trat eine REILD auf. 21 von 28 Fällen traten an einem Zentrum auf, das die empirische Methode (die als sehr ungenau gilt) zur Errechnung der zu applizierenden Strahlendosis angewandt hatte. Allerdings war die Datenstreuung zu groß, um genau vorhersagen zu können, welche Faktoren genau eine REILD auslösen [54].

In unserer Studie wurde die ⁹⁰Yttrium-Strahlendosis anhand der Body-Surface-Area-Methode errechnet, die schon in vorausgegangenen Studien als Indikator für eine hohe Patientensicherheit vorgestellt wurde [55] [77]. Bei unseren Patienten konnten keine strahleninduzierte Hepatitis und nur milde akute Nebenwirkungen beobachtet werden. Bei 84,4% der Patienten traten periprozedural selbstlimitierende Oberbauchschmerzen auf, 60,6% klagten über Übelkeit und bei 27,3% trat Erbrechen auf. Alle Symptome konnten unkompliziert medikamentös behandelt werden [40].

Die Lebensqualität der Patienten, die sich aufwändigen Behandlungsverfahren wie der selektiven internen Radiotherapie unterziehen, ist von großer Bedeutung, insbesondere wenn sie nur noch eine begrenzte Lebenserwartung haben. Die SIRT hat in vielen Studien mit verschiedenen Tumorentitäten zwar ein insgesamt sehr niedriges Toxizitätsprofil gezeigt, aber es fehlen bisher prospektive randomisierte Studien zur Bestimmung der Lebensqualität unter Einbeziehung der SIRT [47].

Bei den Patienten, die die Einschlusskriterien für eine SIRT erfüllen, wird bisher die systemische Chemotherapie mit Thymidilat-Synthase-Inhibitoren wie Capecitabine mindestens einen Monat vor der Applikation der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären ausgesetzt [55]. Da

diese Chemotherapeutika strahlensensibilisierende Eigenschaften haben, ist unter Umständen eine strahleninduzierte Lebererkrankung (REILD) zu befürchten. Die synergistischen Eigenschaften von Thymidylat-Synthase-Inhibitoren und ^{90}Y trium könnten aber auch neue Möglichkeiten eröffnen. Durch eine Kombination von strahlensensibilisierenden Substanzen und die interne Bestrahlung des Tumors, könnte eine höhere Ansprechrate und eine damit verbundene Verlängerung der Zeit bis zum Tumorprogress erreicht werden [47] [107]. Allerdings stehen hier Studien noch aus.

5.9 Schlussfolgerung

In den letzten Jahren wurde die Radioembolisation in Europa in erster Linie nach dem Versagen etablierter chemotherapeutischer Konzepte als Dritt- oder Viertlinientherapie mit dem Ziel der Palliation eingesetzt. Es ist noch nicht klar, ob die Radioembolisation nicht schon eher eingesetzt werden sollte und vor allem wie sie bei leberdominanter Tumorerkrankung am besten in moderne, chemotherapeutische Konzepte eingebunden werden kann [47]. Dazu sind noch etliche weitere Studien mit Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen erforderlich, in denen festgestellt werden muss, ob eine Kombination aus einer SIRT mit anderen Therapieoptionen, seien es Chemotherapien, TACE, RFA oder der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, das Überleben und die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Auch bezüglich des antitumoralen Effekts der Radioembolisation, der von den meisten Autoren vornehmlich dem Effekt der Bestrahlung und weniger dem Embolisationseffekt der Sphären zugeordnet wird, wäre ein Vergleich von ^{90}Y trium-Mikrosphären mit nichtradioaktiven Mikrosphären vergleichbarer Größe (20-40 μm) wichtig, da die Embolisation mit Mikrosphären möglicherweise weitaus effektiver ist als die mit den herkömmlichen Embolisaten [47].

Es bleibt auch zu überlegen, ob es sinnvoll ist, ^{90}Y trium-Mikrosphären als lobare oder segmentale Injektion einzusetzen, wodurch in einem frühen Stadium der Erkrankung die Leberfunktion weitgehend verschont bliebe und die Ausdehnung des Tumors reduziert würde und die Patienten so unter Umständen einer kurativen chirurgischen Resektion, einer RFA oder einem anderen minimal invasiven Verfahren zugeführt werden könnten [39] [62].

Die Radioembolisation mit ^{90}Y trium-Mikrosphären bietet eine alternative Therapiemethode für Patienten mit inoperablem CCC. Die Seltenheit und die Heterogenität des CCC machen es

aber schwierig, verbindlich Schlüsse aus der Effektivität der Behandlung zu ziehen. Al-Adra et al haben 2015 versucht, die bis zu diesem Zeitpunkt angefertigten Studien über eine SIRT bei CCC systematisch aufzuarbeiten und eine umfassende Zusammenfassung über die bisher gesammelte Erfahrung und die klinischen Ergebnisse zu geben [1]. 2015 gab es zwölf Studien mit relevanten Daten bezüglich einer Radioembolisation bei CCC. In zusammengefasster Analyse lag das mediane Überleben nach einer SIRT bei 15,5 Monaten. Basierend auf radiologischen Befunden wiesen 54% der Patienten drei Monate nach einer SIRT eine stabile Erkrankung auf, bei 28% der Patienten ließ sich ein partielles Ansprechen nachweisen. Bei insgesamt sieben Patienten konnte durch eine SIRT der Tumor so reduziert werden, dass sie einer chirurgischen Tumorextirpation zugeführt werden konnten. Die Gesamtüberlebensdaten der Patienten mit CCC nach einer Behandlung mit SIRT sind ähnlich der Daten nach Behandlung mit systemischer Chemotherapie oder TACE [1]. Das Komplikationsprofil einer SIRT ist dem, anderer intraarterieller Katheterverfahren ähnlich. Deshalb sollte die Yttrium-90-Radioembolisation als Teil der Liste der Behandlungsoptionen bei inoperablem CCC betrachtet werden. Es werden in Zukunft randomisierte Studien nötig sein, die die SIRT mit systemischer Chemotherapie, TACE oder RFA vergleichen, um die optimale Behandlungsmodalität und die Sequenz des Einsatzes dieser Verfahren für inoperable cholangiozelluläre Karzinome herauszuarbeiten [1].

6. Zusammenfassung

Cholangiozelluläre Karzinome sind seltene Tumore mit zunehmender Inzidenz. Die einzige kurative Therapie ist die radikale chirurgische Resektion, zudem stehen noch weitere palliative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Anwendung einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) bei inoperablen intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (IHCC) untersucht. Ziel der Studie war es, herauszufinden, welche Faktoren die Zeit bis zum Tumorprogress bzw. welche Faktoren das Gesamtüberleben beeinflussen.

In der Studie wurden die anonymisierten Daten von 33 Patienten (davon 18 Männer und 15 Frauen) mit einem inoperablen IHCC, die innerhalb eines 4-Jahreszeitraums mittels einer SIRT mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären behandelt worden waren, analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 65,2 Jahren (46-84,3 Jahre). Vierundzwanzig Patienten stellten sich mit einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1 vor, neun mit ECOG-Performance-Status 2. Insgesamt dreißig Patienten hatten sich bereits einer anderweitigen Therapie (chirurgische Tumorresektion, Chemotherapie, TACE, RFA und externe Bestrahlung) unterzogen, lediglich drei Patienten waren ohne vorherige Therapie. Bei zwölf Patienten war nur ein Leberlappen vom Tumor betroffen, bei einundzwanzig hatte der Tumor bereits in beide Leberlappen gestreut. Die Tumorlast der Leber betrug bei fünfundzwanzig Patienten weniger als 25% des Parenchyms, bei acht Patienten zwischen 26 und 50%.

Zur prätherapeutischen Evaluation wurden neben klinischer Untersuchung und der Erhebung des ECOG-Performance-Status, Labordiagnostik (inklusive Tumormarker), Bildgebung mittels MRT, CT und 18FDG-PET/CT zur Quantifizierung des Tumors nach RECIST-Kriterien, eine MAA-Szintigraphie zur Bestimmung der Leber-Lungen-Shuntfraktion und die digitale Subtraktionsangiographie zur Beurteilung des Gefäßstatus bzw. Okklusion aberranter Gefäße, eingesetzt. Insgesamt wurden 34 SIR-Therapien durchgeführt (21 in beiden Leberlappen, 9 im rechten und 3 im linken Leberlappen, ein Patient wurde ein zweites Mal im selben Segment behandelt). Die mediane Gesamtdosis der während der SIRT applizierten ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären lag bei 1,54 GBq. Die Nachbeobachtungszeit betrug 10 Monate im Median (3-44 Monate). Drei Monate nach SIRT zeigten 36,4% (12 Patienten) eine partielle Remission, 51,5% (17 Patienten) eine stabile Erkrankung und 12,1% (4 Patienten) eine

fortschreitende Erkrankung. Daraus ergab sich eine Krankheitskontrollrate von mehr als 85%. Insgesamt lag das Überleben nach der SIRT bei 22 Monaten, nach 9,8 Monaten im Median kam es zum Tumorprogress.

Es konnten drei Faktoren ermittelt werden, die mit einem verlängerten Überleben korrelieren. Dieses hing vor allem vom ECOG-Performance-Status, von der Tumorlast und vom Tumoransprechen nach RECIST ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 deutlich verlängert (im Median 29,4 Monate) versus Patienten mit ECOG-Status von 1 und 2 (7,3 Monate). Patienten mit einer Tumorlast von weniger als 25% des Lebervolumens (im Median 26,7 Monate vs. 6 Monate bei Tumorlast 26-50%) und Patienten, bei denen sich in der ersten Nachuntersuchung nach RECIST-Kriterien eine partielle Remission oder stabile Erkrankung zeigte, profitierten von der SIRT am meisten. Patienten mit partieller Remission überlebten 35,3 Monate im Median beziehungsweise mit stabiler Erkrankung 17,7 Monate versus Patienten mit progressiver Erkrankung (5,7 Monate). Subgruppenanalysen ergaben, dass das mediane Gesamtüberleben bei Patienten ohne vorangegangene Chemotherapie (22,7 Monate) und bei denen nach chirurgischer Tumorresektion (26,7 Monate) ebenso verlängert war. Bezüglich der Zeit bis zum Tumorprogress konnte kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und therapienaiven Patienten festgestellt werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die selektive interne Radiotherapie mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären sehr effektiv im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle ist. Die Zeit bis zum Tumorprogress und das Gesamtüberleben sind im Vergleich zu Patienten unter best supportive care deutlich verlängert. Überdies ist die Radioembolisation relativ nebenwirkungsarm, die Toxizität ist mit der, anderer Katheterverfahren vergleichbar. Wichtige Prädiktoren für ein verlängertes Überleben sind der ECOG-Performance Status der Patienten, die Tumorlast der Leber und das Tumoransprechen nach RECIST-Kriterien.

In Zukunft sind noch weitere randomisiert kontrollierte Studien mit größeren Patientenkollektiven, die die SIRT mit anderen zur Verfügung stehenden Verfahren vergleichen, unverzichtbar. Nur so kann die optimale Behandlungsmodalität für inoperable cholangiozelluläre Karzinome identifiziert werden.

7. Danksagung

Mein herzlichster Dank gebührt Herrn Professor Dr. Frank T. Kolligs für die freundliche Überlassung des Themas, für seinen fachlichen Rat, die konstruktive Hilfestellung und seine ausdauernde Geduld.

Danke an Herrn Professor Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann für die Einweisung in die Auswertung radiologischer Bildgebung und in die Technik der SIRT sowie PD Dr. Philipp Paprottka und PD Dr. Fabian Bamberg für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Publikation der Daten.

Vielen Dank an Barbara Rauch aus der Medizinischen Klinik II, den Mitarbeitern der Station K0 der Nuklearmedizin und der Radiologie in Großhadern für die Bereitstellung der Patientendaten und Unterstützung bei der Datensammlung.

Danke an meine Kollegin Dr. Simone Christians, die mit unermüdlich ermahnenenden Motivationsansprachen sehr zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen hat.

Danke an Daniel, der immer wieder längere Durststrecken miterlebt und mitgetragen hat. Ohne ihn wäre ich oft an der Formatierung und der Arbeit am Computer verzweifelt.

Nicht zuletzt bedanke ich mich zutiefst bei meiner Familie, die mir einen starken Rückhalt im Leben gibt, meinen Eltern, die immer für mich da sind und sich unter anderem korrekturlesend durch diese Arbeit „gewühlt“ haben.

8. Literaturverzeichnis

- [1] DP Al-Adra, RS Gill, SJ Axford, and others, "Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: A systematic review and pooled analysis," *Eur J of Surg Oncol*, vol. 41, pp. 120-127, 2015.
- [2] MY Altaee, PJ Johnson, JM Farrant, and R Williams, "Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma," *Cancer*, vol. 68, no. 9, pp. 2051-2055, 1991.
- [3] C Althoefer, N Ghanem, A Furtwängler, and others, "Breathhold unenhanced and gadolinium-enhanced magnetic resonance tomography and magnetic resonance cholangiography in hilar cholangiocarcinoma," *Int J Colorectal Dis*, vol. 16, pp. 188-192, 2001.
- [4] T Andre, C Tournigand, O Rosmorduc, and others, "Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study," *Ann Oncol*, vol. 15, pp. 1339-1343, 2004.
- [5] IM Ariel and GT Pack, "The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres," *Thoraxchir Vasc Chir*, vol. 14, pp. 286-307, 1966.
- [6] J-R Ayuso, M Pagés, and A Darnell, "Imaging bile duct tumors: staging," *Abdominal Imaging*, vol. 38, pp. 1071-1081, June 2013.
- [7] A Bergquist, A Ekbom, R Olsson, and others, "Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis," *J Hepatol*, vol. 36, pp. 321-327, 2002.
- [8] A Bergquist, H Glaumann, B Persson, and U Broomé, "Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study," *Hepatology*, vol. 27, no. 2, pp. 311-6, Feb 1998.
- [9] H Bismuth, R Nakache, and T Diamond, "Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma," *Ann Surg*, vol. 215, pp. 31-38, 1992.

- [10] B Blechacz and GJ Gores, "Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis and treatment," *Hepatology*, vol. 48, pp. 308-21, 2008.
- [11] C Breedis and G Young, "The blood supply of neoplasms in the liver," *Am J Pathol*, vol. 30, pp. 969-985, 1954.
- [12] J Breitseher, M Pones, G Wengert, and A Ba-Ssalamah, "Moderne Bildgebung der Lebermetastasen," *Der Radiologe*, vol. 1, pp. 36-42, Jan 2015.
- [13] JD Brierley, MK Gospodarowicz, and C Wittekind, *TNM Classification of malignant tumors*, 8th ed., UICC, Ed.: Wiley Blackwell, 2016.
- [14] J Bruix, M Sherman, JM Llovet, and others, "Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. Association for the study of the liver," *J Hepatol*, vol. 35, pp. 421-30, 2001.
- [15] I Burger, K Hong, R Schulick, and others, "Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma; initial experience in a single institution," *J Vasc Radiol*, vol. 16, no. 3, pp. 352-361, 2005.
- [16] F Callea, G Sergi, G Fabbretti, and others, "Precancerous lesions of the biliary tree," *J Surg Oncol Suppl*, pp. 131-133, 1993.
- [17] FA Casavilla, JW Marsh, S Iwatsuki, and others, "Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma," *J Am Coll Surg*, vol. 185, pp. 429-36, 1997.
- [18] YY Chiou, JI Hwang, YH Chou, HK Wang, and others, "Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma," *Kaohsiung J Med Sci*, vol. 21, no. 7, pp. 304-309, July 2005.
- [19] BI Choi, JH Lee, MC Han, and others, "Hilar cholangiocarcinoma: comparative study with sonography and CT," *Radiology*, vol. 172, no. 3, pp. 689-692, Sept 1989.
- [20] D Coldwell and A Kennedy, "Treatment of unresectable nodular cholangiocarcinoma with yttrium-90 microspheres," *Ann Oncol - World Congress of Gastrointestinal*

Cancer, vol. 17, no. suppl 6, pp. vi56 Abstract P-102, Juni 2006.

- [21] A Croitoru, I Gramaticu, I Dinu, L Gheorghe, and others, "Fluoropyrimidines plus cisplatin versus gemcitabine/gemcitabine plus cisplatin in locally advanced and metastatic biliary tract carcinoma - a retrospective study," *J Gastrointestin Liver Dis*, vol. 21, no. 3, pp. 277-84, Sep 2012.
- [22] LA Dawson, D Normolle, JM Balter, and others, "Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 53, no. 4, pp. 810-821, 2002.
- [23] PC de Groen, GJ Gores, NF LaRusso, LL Gunderson, and others, "Biliary tract cancer," *N Engl J Med*, vol. 341, no. 28, pp. 1368-1378, Oct 1999.
- [24] F Eckel and RM Schmid, "Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials," *Br J Cancer*, vol. 96, no. 6, pp. 896-902, 2007.
- [25] H Eggel, "Über das primäre Carcinom der Leber," *Beitrag Pathol Anat Allg Pathol*, vol. 30, pp. 506-604, 1901.
- [26] J Furuse, T Okusaka, J Brigdewater, and others, "Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 80, no. 1, pp. 31-39, Oct 2011.
- [27] P Ghali, PJ Marotta, EM Yoshida, VG Bain, and others, "Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience," *Liver Transpl*, vol. 11, no. 11, pp. 1412-6, Nov 2005.
- [28] B Gil-Alzugaray, A Chopitea, M Inarrairaegui, B Sangro, and others, "Prognostic factors and prevention of radioemolization-induced liver disease," *Hepatology*, vol. 57, no. 3, pp. 1078-1087, Mar 2013.
- [29] B Glimelius, K Hoffman, PO Sjoden, and others, "Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer," *Ann Oncol*, vol. 7, no. 6, pp. 593-600, 1996.

- [30] J Görich and HJ Brambs, *Interventionelle minimal-invasive Radiologie.*: Thieme Verlag, 2001, pp. 272-287.
- [31] M Gospodarowicz, C Wittekind, and L Sobin. (2011, May) UICC TNM_Classification_of_Malignant_Tumors_7th ed.- changes between the 6th and 7th editions. [Online]. www.uicc.org
- [32] C Graeb, V Heinemann, J Hoffmann, R Hoffmann, and others, "Lebermetastasen," in *MANUAL - Gastrointestinale Tumoren*, Tumorzentrum München (TZM), Ed. München: Zuckschwerdt, 2010, pp. 69-93.
- [33] MK Grove, RE Hermann, DP Vogt, and TA Broughan, "Role of radiation after operative palliation in cancer of the proximal bile duct," *Am J Surg*, vol. 161, pp. 454-458, 1991.
- [34] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), "Hepatobiliary Cancers," National Comprehensive Cancer Network, Version 2.2017- May 25, 2017.
- [35] NJ Gusani, FK Balaa, JL Steel, and others, "Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience," *J Gastrointest Surg*, vol. 12, no. 1, pp. 129-137, 2008.
- [36] A Hendlisz, M van den Eynde, M Peeters, and others, "Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy," *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 23, pp. 3687-94, Aug 2010.
- [37] S Herber, G Otto, J Schneider, and others, "Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 30, no. 6, pp. 1156-1165, 2007.
- [38] AF Hezel, V Deshpande, and AX Zhu, "Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies," vol. 28, no. 21, pp. 3531-40, July 2010.
- [39] RT Hoffmann, TF Jakobs, CH Kubisch, and others, "Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver

- disease - is it feasible?," *European J Radiology*, vol. 74, no. 1, pp. 199-205, Apr 2010.
- [40] RT Hoffmann, PM Paprottka, A Schön, and others, "Transarterial hepatic Yttrium-90 Radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 35, no. 1, pp. 105-116, Feb 2012.
- [41] D Högemann et al., "Individuelle Planung leberchirurgischer Eingriffe an einem virtuellen Modell der Leber und ihrer Leitstrukturen," *Der Radiologe*, vol. 40, no. 3, pp. 267-273, März 2000.
- [42] SM Ibrahim, MF Mulcahy, RJ Lewandowski, KT Sato, and others, "Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: Results from a pilot study," *Cancer*, vol. 113, no. 8, pp. 2119-2128, Oct 2008.
- [43] M Inarrairaegui, KG Thurston, JI Bilboa, and others, "Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 21, no. 8, pp. 1205-1212, 2010.
- [44] S Isaji, Y Kawarada, H Taoka, M Tabata, and others, "Clinicopathological features and outcomes of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan," *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, vol. 2, no. 6, pp. 108-16, 1999.
- [45] TF Jakobs, RT Hoffmann, T Fischer, and others, "Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 19, no. 5, pp. 683-690, 2008.
- [46] TF Jakobs, RT Hoffmann, G Poepperl, A Schmitz, and others, "Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using 90-Yttrium resin-microspheres," *European Radiology*, vol. 17, no. 5, pp. 1320-1330, May 2007.
- [47] TF Jakobs, RT Hoffmann, K Tatsch, and others, "Entwicklung und Perspektiven radioablativer Verfahren," *Der Radiologe*, vol. 47, no. 12, pp. 1083-1088, 2007.

- [48] TF Jakobs, RT Hoffmann, K Tatsch, C Trumm, and MF Reiser, "Therapieresponse von Lebertumoren nach selektiver interner Radiotherapie," *Der Radiologe*, vol. 48, pp. 839-849, 2008.
- [49] WR Jarnagin, L Ruo, SA Little, and others, "Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma," *Cancer*, vol. 98, no. 8, pp. 1689-1700, Oct 2003.
- [50] A Jemal, R Siegel, E Ward, and others, "Cancer statistics," *CA Cancer J Clin*, vol. 59, no. 4, pp. 225-249, 2009.
- [51] DA Karnofsky and JH Burchenal, "The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer," *Columbia Univ Press*, vol. 196, 1949.
- [52] R Keller, HP Bruch, O Schwandner, and R Broll, "Gallenblase und Gallenwege," in *Chirurgie*. München, Jena: Urban&Fischer, 2006, vol. 5. Auflage, ch. 29.8.2, 29.8.3, pp. 897-900.
- [53] R Keller, HP Bruch, O Schwandner, and R Broll, "Gallenwegskarzinom," in *Chirurgie*. München, Jena: Urban&Fischer, 2006, ch. 29.8.3, p. 900.
- [54] AS Kennedy, P McNeillie, W Dezarn, and others, "Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 74, no. 5, pp. 1494-1500, 2009.
- [55] A Kennedy, S Nag, R Salem, and others, "Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microspheres brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy consortium," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 68, pp. 13-23, 2007.
- [56] AS Kennedy, C Nutting, D Coldwell, and others, "Pathologic response and microdosimetry of 90-yttrium microspheres in man: review of four explanted whole livers," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 60, pp. 1552-63, 2004.
- [57] JJ Knox, D Hedley, A Oza, and others, "Combined gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial," *J Clin Oncol*, vol. 23, pp. 2332-

2338, 2005.

- [58] FT Kolligs, CJ Zech, SO Schönberg, J Schirra, and others, "Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Gallengangskarzinomen," *Z Gastroenterol*, vol. 46, pp. 58-68, 2008.
- [59] A Konda, MA Savin, MS Cappell, and MC Duffy, "Radiation microsphere-induced GI ulcers after selective internal radiation therapy for hepatic tumors: a underrecognized clinical entity," *Gastrointest Endosc*, vol. 70, no. 3, pp. 561-567, Sep 2009.
- [60] BJ Krause, T Beyer, A Bockisch, D Delbeke, and others. (2007) Leitlinien FDG-PET/CT in der Onkologie. [Online]. www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navld=53
- [61] BJ Krause, T Beyer, A Bockisch, D Delbeke, and others, "Leitlinien FDG-PET/CT in der Onkologie," *Nuklearmedizin*, vol. 46, pp. 291-301, 2007.
- [62] LM Kulik, B Atassi, L van Holsbeek, and others, "Yttrium-90 microspheres (TheraSpheres) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation," *J Surg Oncol*, vol. 94, pp. 572-86, 2006.
- [63] B Lambert, J Mertens, EJ Sturm, and others, "99m-Tc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with 90-Y microspheres," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 37, pp. 2328-2333, Dec 2010.
- [64] H Lang, GC Sotiropoulos, E Brokalaki, and others, "Chirurgische Therapie des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms," *Der Chirurg*, vol. 77, pp. 53-60, Sep 2006.
- [65] W Lau, S Ho, T Leung, and others, "Selective internal radiation therapy for non-resectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90-yttrium microspheres," *Internat J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 40, pp. 583-592, 1998.
- [66] W Lau, W Leung, S Ho, and others, "Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intra-hepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study," *British Journal of Cancer*, vol. 70, pp. 994-999, 1994.

- [67] TS Lawrence, JM Robertson, MS Anscher, RL Jirtle, and others, "Hepatic toxicity resulting from cancer treatment," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 31, pp. 1237-1248, 1995.
- [68] WJ Lee, HK Lim, KM Jang, and others, "Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnosis," *RadioGraphics*, vol. 21, pp. 97-116, 2001.
- [69] JD Lee, WI Yang, YN Park, and others, "Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased 18-FDG uptake," *J Nucl Med*, vol. 46, no. 10, pp. 1753-9, Oct 2005.
- [70] MJ Lieser, MK Barry, C Rowland, DM Ilstrup, and DM Nagorney, "Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 31-year experience," *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, vol. 5, no. 1, pp. 41-47, 1998.
- [71] JH Lim, "Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth patterns and imaging findings," *AJR*, vol. 181, no. 3, pp. 819-827, Sep 2003.
- [72] A Lin, S Jonnalagadda, and SA Edmundowicz, "Diagnosis of malignant biliary strictures," *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 4, no. 3, pp. 102-112, July 2002.
- [73] PA Lipsett, HA Pitt, and PM Colombani, "Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation," *Ann Surg*, vol. 229, pp. 644-652, 1994.
- [74] Liver Cancer Study Group of Japan, *The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer*, 4th ed. Tokyo, Kanehara, Japan, 2000.
- [75] RV Mantravadi, DG Spigos, WS Tan, and others, "Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancies," *Radiology*, vol. 142, pp. 783-786, 1982.
- [76] SIRTEX Medical Training Manual. SIR-Spheres Training Program Physicians and Institutions. [Online].
<http://foxfireglobal.sirtex.com/sites/foxfireglobal.sirtex.com/files/user/trn-rw->

- [77] R Murthy, A Habbu, and R Salem, "Trans-arterial hepatic radioembolisation of yttrium-90 microspheres," *Biomed Imaging Interv J*, vol. 2(3), p. e43, July 2006.
- [78] T Nakagawa, T Kamiyama, N Kurauchi, M Matsushita, and others, "Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma," *World J Surg*, vol. 29, no. 6, pp. 728-33, Jun 2005.
- [79] Y Nakanishi, Y Zen, S Kondo, and others, "Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm," *Hum Pathol*, vol. 39, pp. 1153-1161, 2008.
- [80] H Nathan, TM Pawlik, CL Wolfgang, MA Choti, and others, "Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis," *J Gastrointest Surg*, vol. 11, no. 11, pp. 1488-1496, November 2007.
- [81] O Nehls, M Gregor, and B Klump, "Serum and Bile Markers for Cholangiocarcinoma," *Seminars in Liver Disease*, vol. 24, no. 2, pp. 139-154, May 2004.
- [82] MM Oken, RH Creech, DC Tormey, and others, "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group," *Am J Clin Oncol*, vol. 5, pp. 646-655, 1982.
- [83] T Okusaka, H Ishii, A Funakoshi, and others, "Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 57, pp. 647-653, 2006.
- [84] T Okusaka, K Nakachi, A Fukutomi, and others, "Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan," *Br J Cancer*, vol. 103, pp. 469-474, Aug 2010.
- [85] ME Ortner, K Caca, F Berr, and others, "Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study," *Gastroenterology*, vol. 125, no. 5, pp. 1355-1363, 2003.

- [86] S Oshima, K Takaishi, E Kurokawa, and others, "A case of successful management of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma by repeated radiofrequency ablations," *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 36, no. 12, pp. 2404-06, 2009.
- [87] KY Paik, JC Jung, JS Heo, and others, "What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma?," *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 23, no. 5, pp. 766-770, 2008.
- [88] A Pascher, S Jonas, and P Neuhaus, "Intraheaptic cholangiocarcinoma: indication for transplantation," *J Hepatobil Pancreat Surg*, vol. 10, pp. 282-87, 2003.
- [89] T Patel, "Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States," *Hepatology*, vol. 33, no. 6, pp. 1353-57, 2001.
- [90] AH Patel, DM Harnois, GG Klee, NF LaRusso, and GJ Gores, "The utility of CA 19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis," *Am J Gastroenterol*, vol. 95, no. 1, pp. 204-207, Jan 2000.
- [91] YZ Patt, MM Hassan, A Aguayo, and others, "Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma," *Cancer*, vol. 101, pp. 578-586, 2004.
- [92] HA Pitt, A Nakeeb, RA Abrams, and others, "Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival," *Ann Surg*, vol. 221, pp. 788-797, 1995.
- [93] G Poepperl, T Helmberger, W Münzing, R Schmid, and others, "Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors," *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 20, no. 2, pp. 200-8, Apr 2005.
- [94] R Robledo, A Muro, and ML Prieto, "Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstrations of tumors," *Radiology*, vol. 198, no. 3, pp. 869-873, March 1996.

- [95] J Rosai, *Ackerman's surgical pathology*, 8th ed. St. Louis: Mosby, 1996, pp. 914-915, 960.
- [96] R Salem, RJ Lewandowski, MF Mulcahy, and others, "Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 1, pp. 52-64, 2010.
- [97] R Salem and KG Thurston, "Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies Part I: Technical and methodologic considerations," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 17, pp. 1251-1278, 2006.
- [98] R Salem and KG Thurston, "Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies Part II: Special topics," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 17, pp. 1425-1439, 2006.
- [99] R Salem and KG Thurston, "Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies Part III: Comprehensive literature review and future direction," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 17, pp. 1571-1594, 2006.
- [100] B Sangro, JI Bilbao, J Boan, and others, "Radioembolization using Y-90-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma," *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, vol. 66, no. 3, pp. 792-800, Nov 2006.
- [101] A Sasaki, M Aramaki, K Kawano, and others, "Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment," *Br J Surg*, vol. 9, no. 85, pp. 1206-09, Sept 1998.
- [102] A Saxena, L Bester, TC Chua, FC Chu, and DL Morris, "Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A preliminary assessment of this novel treatment option," *Ann Surg Oncol*, vol. 17, no. 2, pp. 484-491, Feb 2010.
- [103] RM Schmid, J Kleef, H Helmberger, M Fuchs, and others, "Gallenblasen- und

- Gallengangskarzinome," in *MANUAL - Gastrointestinale Tumoren*, Tumorzentrum München (TZM), Ed. München: Zuckschwerdt, 2010, pp. 119-130.
- [104] J Schmielau, J Klempnauer, and W Schmiegel, "Cholangiokarzinome," *Der Internist*, vol. 38, no. 10, pp. 970-976, Okt 1997.
- [105] H-J Schmoll, K Höffken, and K Possinger, "Karzinome der Gallenwege," in *Kompendium Internistische Onkologie*, 4th ed.: Springer Verlag, p. 4027 ff.
- [106] G Schumacher and R Steininger, "Gallenblasenkarzinom," in *Chirurgische Onkologie, Strategien und Standards für die Praxis*, Gnant Michael and Schlag Peter M, Eds.: Springer Vienna New York, 2008, ch. 17.1, pp. 221-222.
- [107] TY Seiwert, JK Slama, and EE Vokes, "The concurrent chemoradiation paradigm-general principles," *Nat Clin Pract Oncol*, vol. 4, pp. 86-100, 2007.
- [108] YH Shaib, JA Davila, K McGlynn, and HB El-Serag, "Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?," *J Hepatol*, vol. 3, no. 40, pp. 472-477, 2004.
- [109] Y Shaib and HB El-Seraq, "The epidemiology of cholangiocarcinoma," *Semin Liver Dis*, vol. 24, no. 2, pp. 115-125, 2004.
- [110] S Sheth, A Bedford, and S Chopra, "Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy," *Am J Gastroent*, vol. 95, no. 6, pp. 1402-1410, Jun 2000.
- [111] ER Sigurdson, JA Ridge, N Kemeny, and JM Daly, "Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion," *J Clin Oncol*, vol. 5, no. 11, pp. 1836-40, Nov 1987.
- [112] N Simon, R Siffert, MG Baron, and others, "Preoperative irradiation of osteogenic sarcoma with intra-arterially injected yttrium-90 microspheres. case report," *Cancer*, vol. 21, pp. 453-455, 1968.

- [113] M Stahl, G Stüben, M Stuschke, and H Wilke, "Cholangiozelluläres Karzinom," in *Kompendium der Internistischen Onkologie*.: Springer Verlag, ch. 98, p. 4031.
- [114] AW Steel, AJ Postage, S Khorsandi, J Nicholls, and others, "Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 1, no. 73, pp. 149-153, 2011.
- [115] Empfehlungen der Strahlenschutzkommission, "Radionuklidtherapie mittels selektiver intraarterieller Radiotherapie (SIRT) und intravasale Bestrahlung mit offenen Radionukliden," SSK- Strahlenschutzkommission, Bonn, www.ssk.de.
- [116] DS Strands, ND Cosgrove, JT Patrie, DG Cox, and others, "ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma," *Gastrointest Endosc*, vol. 80, no. 5, pp. 794-804, Nov 2014.
- [117] L Sun, Y-S Guan, and W-M Pan, "Metabolic restaging of hepatocellular carcinoma using whole-body 18F-FDG PET/CT," *World J Hepatol*, vol. 1, no. 1, pp. 90-97, Oct 2009.
- [118] P Therasse, SG Arbutk, EA Eisenhauer, and others, "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors," *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, no. 3, pp. 205-216, Feb 2000.
- [119] JW Valle et al., "Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 27, no. 5 suppl, pp. v28-v37, Sept 2016.
- [120] J Valle, H Wasan, DH Palmer, D Cunningham, and others, "Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer," *N Engl J Med*, vol. 362, no. 14, pp. 1273-81, Apr 2010.
- [121] B Veeze-Kuijpers, JH Meerwaldt, JS Lameris, M van Blankenstein, and others, "The role of radiotherapy in the treatment of bile duct carcinoma," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 18, pp. 63-67, 1990.

- [122] V Vilgrain, BE van Beers, JF Flejou, and others, "Intrahepatic cholangiocarcinoma: MRI and pathologic correlation in 14 patients," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 21, no. 1, pp. 59-65, 1997.
- [123] P Watanapa, "Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis," *Br J Surg*, vol. 83, pp. 1062-1064, 1996.
- [124] K Weinbren and SS Mutum, "Pathological aspects of cholangiocarcinoma," *J Pathol*, vol. 139, pp. 217-238, 1983.
- [125] M Wiedmann, K Schoppmeyer, H Witzigmann, and others, "Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder," *Z Gastroenterol*, vol. 43, pp. 305-15, Mar. 2005.
- [126] JW Wijlemans, KJ Van Erpecum, MG Lam, BA Seinstra, and others, "Trans-arterial (90)-yttrium radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree," *Ann Hepatol*, vol. 3, no. 10, pp. 349-54, July-Sept 2011.
- [127] SM Woo, WJ Lee, JH Kim, DH Kim, and SS Han, "Gemcitabine plus Cisplatin versus Capecitabine plus Cisplatin as First-line Chemotherapy for advanced biliary tract cancer: a retrospective cohort study," *Chemotherapy*, vol. 3, no. 59, pp. 232-238, March 2013.
- [128] CL Wright, JD Werner, JM Tran, and others, "Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 23, pp. 669-674, 2012.
- [129] M Yamamoto, K Takasaki, T Yoshikawa, K Ueno, and M Nakano, "Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma?," *J Surg Oncol*, vol. 3, no. 69, pp. 162-67, Nov 1998.
- [130] Y Zen, NV Adsay, K Bardadin, and others, "Biliary intraepithelial neoplasia. An international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria," *Mod Pathol*, vol. 20, pp. 701-709, 2007.

- [131] W Zgodzinski and NJ Espat, "Radiofrequency ablation for identified primary intrahepatic cholangiocarcinoma," *World J Gastroenterol*, vol. 11, no. 33, pp. 5239-40, Sep 2005.
- [132] T Zoepf, R Jakobs, JC Arnold, and others, "Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy," *Am J Gastroenterol*, vol. 100, no. 11, pp. 2426-30, 2005.

9. Anhang

9.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Selektive interne Radiotherapie bei cholangiozellulärem Karzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28. Februar 2019

Agnes Schön-Morgenweck