

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Matched Pair Analyse zum Vergleich der Wertigkeit von CyberKnife®
versus RFA versus Resektion zur Behandlung primär maligner
Lebertumore**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marit Wallbraun, geb. Runge

aus Strausberg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Rentsch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Max Seidensticker

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2022

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung.....	1
1.1 Primäre maligne Lebertumoren	1
1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	2
1.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CC).....	5
1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung primärer maligner Lebertumoren	7
1.2 Behandlungsoptionen	8
1.2.1 Chirurgische Resektion.....	9
1.2.2 Radiofrequenzablation (RFA)	9
1.2.3 CyberKnife®	10
2 Fragestellung.....	12
3 Methoden	13
3.1 Datenerhebung.....	13
3.2 Statistik.....	14
3.3 Matching.....	15
4 Ergebnisse	16
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	16
4.2 Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC)	19
4.2.1 Geschlecht.....	19
4.2.2 Alter	19
4.2.3 Tumorgröße	20
4.2.4 Anzahl therapierter vs. vorhandener Herde	21
4.2.5 Tumorage	22
4.2.6 Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	23
4.3 Cholangiozelluläres Karzinom (CC).....	29
4.3.1 Geschlecht.....	29

4.3.2	Alter	29
4.3.3	Tumorgröße	30
4.3.4	Tumorlage	31
4.3.5	Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	32
4.4	Aufenthaltsdauer und Komplikationen.....	35
4.5	Ansprechen auf die Behandlungsmethode.....	39
4.6	Dauer der Behandlungsmethode.....	40
4.7	Postinterventioneller Nachbeobachtungszeitraum.....	40
4.8	Rezidive	41
4.8.1	Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen	41
4.8.2	Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen.....	42
4.8.3	Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen.....	43
4.9	Gesamt-Überleben	44
4.9.1	Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen	44
4.9.2	Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen.....	45
4.9.3	Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen.....	47
5	Diskussion	49
5.1	Rezidivraten der drei Therapieverfahren.....	49
5.2	Tumorfrees bzw. Gesamt-Überleben der drei Therapieverfahren	50
5.3	Vergleich der Tumorentitäten HCC und CC.....	52

5.4	Vergleich der lokoregionären Verfahren RFA und CyberKnife.....	53
5.5	Eignung der CyberKnife-Methode als Bridging-Verfahren.....	55
5.6	Limitationen der Studie und weiterführende Analysen.....	56
6	Zusammenfassung	58
7	Abkürzungsverzeichnis	60
8	Abbildungsverzeichnis.....	63
9	Tabellenverzeichnis.....	65
10	Literaturverzeichnis	67
11	Danksagung.....	75

1 Einleitung

1.1 *Primäre maligne Lebertumoren*

Jährlich erkranken in Deutschland rund 8600 Menschen an malignen primären Lebertumoren. Gut zwei Drittel dieser Tumoren entstehen aus Hepatozyten (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) und knapp ein Drittel aus den Zellen der intrahepatischen Gallengänge (Cholangiozelluläres Karzinom, CC). Zu den malignen primären Lebertumoren zählen daneben die deutlich selteneren Endotheliome, Sarkome sowie Hepatoblastome. Hierbei handelt es sich aber um ein zahlenmäßig unbedeutendes Auftreten im Vergleich zum HCC beziehungsweise CC. Trotz einer im Vergleich mit anderen Tumorentitäten geringen Inzidenz gehören Lebertumoren aufgrund ihrer schlechten Prognose (relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei Männern und Frauen ca. 15 %) zu den zehn häufigsten Krebstodesursachen (26, 37).

Da das HCC in etwa 80–90 % der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, stellen Leberzirrhose-begünstigende Faktoren, wie virale Hepatitiden, chronischer Alkohol- und Nikotinkonsum, Übergewicht und Diabetes mellitus, Aflatoxine und Stoffwechselerkrankungen wie die Hämochromatose, Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC dar (38, 56). Die Leberzirrhose spielt auch beim CC eine Rolle als Risikofaktor, jedoch steht hier die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als Risikofaktor im Vordergrund (14, 59).

Bei primären Lebertumoren stellt die Leberteilektomie das Verfahren der Wahl mit kurativer Intention dar. Bei irresektablen Tumoren, funktionell (z. B. bei stark vorgeschädigtem Lebergewebe) und allgemeinzustandsbedingt inoperablen Patienten oder bei einem entsprechenden Patientenwunsch kommen ggf. alternative interventionelle Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) zum Einsatz (36).

Bei Diagnosestellung sind über 80 % aller HCC inoperabel. Daher kommt, trotz derzeit nur in Ausnahmefällen kurativ einsetzbar, nicht-chirurgischen oder kombinierten Verfahren eine große Bedeutung zu (90).

Primäre maligne Lebertumoren entwickeln sich durch maligne Entartung von Zellen, die ihren Ursprung in der Leber selbst haben. Zu den am häufigsten vorkommenden primär malignen Lebertumoren gehören das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiozelluläre Karzinom (CC).

1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das Hepatozelluläre Karzinom ist ein von Hepatozyten ausgehender Tumor, der in der Regel auf dem Boden einer Lebererkrankung entsteht. Als bedeutendster Risikofaktor für die Entstehung eines HCC gilt die Leberzirrhose (v.a. durch Hepatitis B und C-Infektionen, Hämochromatose und Tyrosinämien hervorgerufen). Weitere Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht, ein höheres Alter sowie ein Nikotinabusus (73). Eine Leberzellverfettung als Kofaktor für die Leberschädigung macht die Leber anfälliger für Noxen. Außerdem ist die Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) häufig Ursache eines HCC. Daher können auch ein Body-Mass-Index (BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$ sowie ein Diabetes mellitus – hierbei vor allem das tumorfördernde Insulin und der Insulin like growth factor – als indirekte Risikofaktoren betrachtet werden (38).

In Abhängigkeit vom Tumorstadium und von der Leberfunktion ist eine Klassifikation und damit eine Prognose möglich. Die Therapieentscheidung orientiert sich am Krankheitsstadium. Aktuell existieren verschiedene etablierte Klassifikationssysteme.

Die Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union for Cancer Control (UICC) ist eine Weiterentwicklung der ersten Edition der TNM-Klassifikation von 1977 (s. Tab. 1). Trotz der isolierten Betrachtung der tumorbezogenen Faktoren ist sie zur Vorhersage des postoperativen Ergebnisses bei HCC-Patienten nach Leberresektion oder Lebertransplantation weit verbreitet (3, 87).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) / International Union for Cancer Control (UICC) des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) (3, 20)

Anatomisches Stadium/ prognostische Gruppe				
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1	N0	M0	solitärer Tumor (jeder Größe) ohne vaskuläre Infiltration
Stadium II	T2	N0	M0	solitärer Tumor (jeder Größe) mit vaskulärer Infiltration, oder multiple Tumoren, keiner >5 cm
Stadium IIIA	T3a	N0	M0	multiple Tumoren, einer >5 cm
Stadium IIIB	T3b	N0	M0	Tumoren jeder Größe, Infiltration von Pfortader oder hepatischen Venen
Stadium IIIC	T4	N0	M0	Tumor mit direkter Infiltration von angrenzenden Organen außer der Gallenblase oder mit Perforation des viszeralen Peritoneums
Stadium IVA	jegliches T	N1	M0	regionale Lymphknotenmetastasen
Stadium IVB	jegliches T	jegliches N	M1	distale Metastasen

Die von einer japanischen Forschergruppe 1984 entwickelte Okuda-Klassifikation (s. Tab. 2) bezieht erstmals nicht nur die Größenausdehnung des Tumors, sondern auch Leberfunktionsreserven in die Klassifikation mit ein (57).

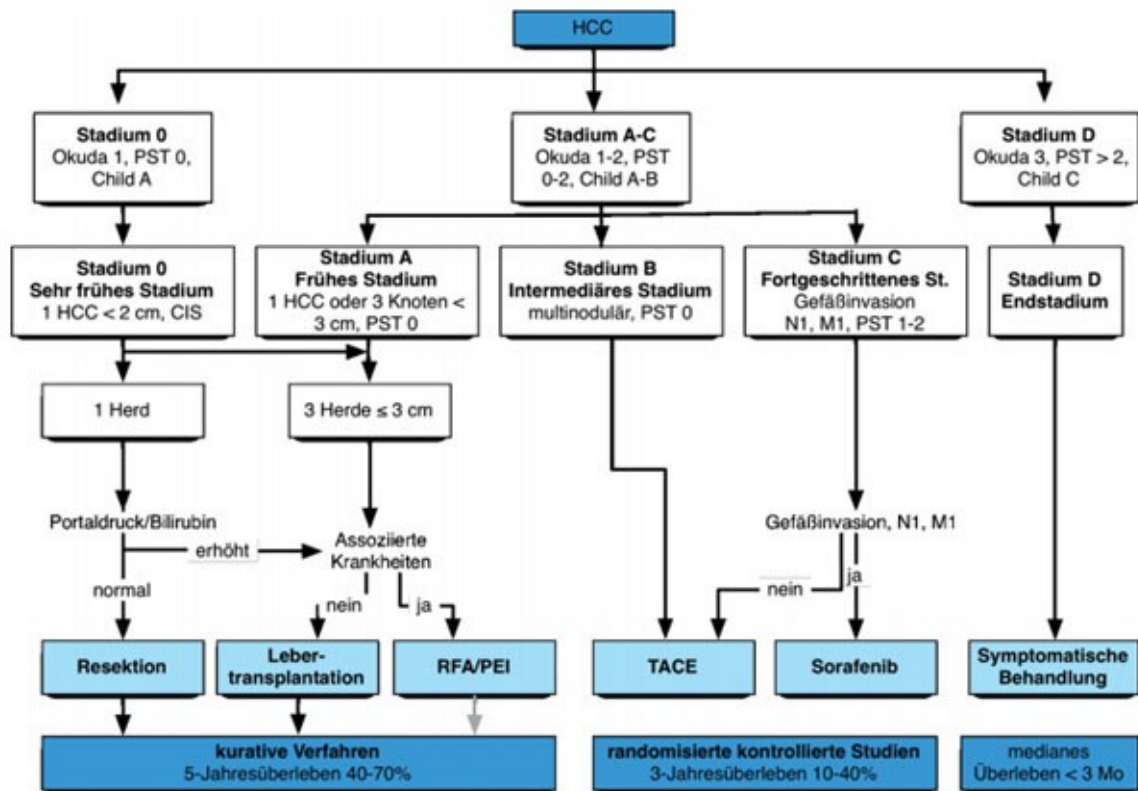
Tabelle 2: Okuda-Klassifikation (20, 58)

Kriterium	Punkte	
	0	1
Tumorgröße	≤50 % der Leber	>50 % der Leber
Aszites	nein	ja
Bilirubin (mg/dl)	<3	≥3
Albumin (g/dl)	≥3	<3

Darüber hinaus entwickelte die Barcelona Clinic Liver Cancer Gruppe 1999 die BCLC-Klassifikation (s. Abb. 1). Hierbei handelt es sich erneut um eine Weiterentwicklung bereits bestehender Klassifikationssysteme. Neben der Tumorausdehnung sowie der Leberfunktion anhand der Child-Pugh-Einteilung (s. Tab. 3) werden hier auch tumorbezogene Symptome sowie die körperliche Verfassung des Patienten (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Status) mit einbezogen. Dieses Vorgehen verbessert die Abschätzung der Prognose (26, 48).

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin in g/dl	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubin in mg/dl (µmol/l)	<2,0 (<35)	2,0–3,0 (35–50)	>3,0 (>50)
Bilirubin bei PBC (primär biliäre Zirrhose) und PSC (primär sklerosierende Cholangitis) in mg/dl (µmol/l)	<4,0 (<70)	4–10 (70–170)	>10,0 (>170)
Quick (%)	>70	40-70	>40
Bzw. INR	<1,70	1,71–2,20	>2,20
Aszites in der Sonographie	kein	mittelgradig	massiv
Grad der Enzephalopathie	keine	I-II	III-IV
Addition der Punkte	Child A 5–6	Child B 7–9	Child C 10–15



aus: www.hepatitisandmore.de

Abbildung 1: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation

Laut Empfehlung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollen Patienten nach den Voruntersuchungen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden, um für den individuellen Patienten das beste Therapieregime zu bestimmen (13).

1.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CC)

Der zweithäufigste primär maligne Lebertumor (in Deutschland ca. 25 % aller primär malignen Lebertumoren) ist das maligne intrahepatische (periphere) Cholangiozelluläre Karzinom (22). Zu den definitiven Risikofaktoren zählen die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die Hepatolithiasis sowie biliäre Malformationen. Weitere wahrscheinliche Risikofaktoren sind Toxine, Hepatitis C sowie eine Zirrhose (8). Mikroskopisch stellen sich CC meist als Adenokarzinome, die von intrahepatischen Gallengangsepithelien (Cholangiozyten) abstammen, dar. Sie zeigen verschiedene Wachstumsmuster (intraduktal/ periduktal infiltrierend / expansiv), wobei der expansive Typ am häufigsten vorkommt. CC zeigen sich

dadurch im Rahmen von bildgebenden Verfahren als Knoten in der Leber, die u.a. durch verschiedene weitere Bildgebung vom HCC differenziert werden müssen. Cholangiokarzinome metastasieren vorwiegend lymphogen; später zeigen sich auch hämatogene Metastasen vor allem in der Lunge, in den Knochen und in den Nebennieren (6, 82, 83). Die Ausbreitung des Tumors in der Leber, die Lage zu Gefäßen und Nachbarorganen sowie eine mögliche Metastasierung beeinflussen das Therapieregime und die Prognose. In frühen Stadien sind Patienten ähnlich wie beim HCC häufig asymptomatisch, sodass CC häufig Zufallsbefunde sind. In späteren Stadien geben Patienten allgemeines Unwohlsein, Bauchschmerzen sowie eine B-Symptomatik an. Wird der Galleabflusses durch das Tumorwachstum eingeschränkt, kann es auch zu einem Ikterus, zu Leberversagen sowie zu septischen Krankheitsbildern kommen. Diagnostisch kommen die gleichen bildgebenden Verfahren wie beim HCC und die Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) zum Einsatz (26). Zur Stadieneinteilung wird die TNM-Klassifikation des Handbuchs der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union for Cancer Control (UICC) herangezogen. In den ersten Editionen bestand kein Unterschied zur Stadieneinteilung des HCC. Ab der 7. Edition wurden spezifische Kriterien für das Cholangiokarzinom in die Stadieneinteilung einbezogen (als prognostisch bedeutsam wurden u.a. die Anzahl der Tumoren, eine vaskuläre Invasion sowie eine direkte extrahepatische Ausbreitung gewertet). Die modifizierte 7. Edition wurde im Rahmen mehrerer Studien geprüft (12, 19). Die aktuelle 8. Edition beinhaltet u.a. die Tumorgröße als prognostisch wichtigen Faktor (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Cholangiozellulären Karzinoms (CC) nach der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union for Cancer Control (UICC) – 8. Edition (3)

Anatomisches Stadium/ prognostische Gruppe				
Stadium 0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ (intraduktales Tumor)
Stadium IA	T1a	N0	M0	solitärer Tumor ohne vaskuläre Infiltration ≤5 cm
Stadium IB	T1b	N0	M0	solitärer Tumor ohne vaskuläre Infiltration >5 cm
Stadium II	T2	N0	M0	T2a: solitärer Tumor mit vaskulärer Infiltration T2b: multiple Tumoren mit oder ohne vaskuläre Infiltration
Stadium IIIA	T3	N0	M0	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt lokale extrahepatische Strukturen
Stadium IIIB	T4	N0	M0	Tumor mit periduktalem Infiltration bzw.
	jedliches T	N1	M0	Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen
Stadium IV	jedliches T	jedliches N	M1	distale Metastasen

Zur Festlegung des Therapieregimes werden die Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinomen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen.

1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung primärer maligner Lebertumoren

Die Leberzirrhose ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Lebertumoren und insbesondere von HCC (26). Sie wird häufig durch Hepatitiden oder durch Alkoholabusus hervorgerufen (32). Daneben birgt auch die NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease = nicht-alkoholische Fettlebererkrankung) das Risiko für maligne Entartungen in der Leber. Die NAFLD ist eine hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. Zu den NAFLD werden die Fettleber (Steatose = NAFL), die NASH sowie die Leberfibrose gezählt. Eine Fettleber wandelt sich bei bis zu 20 % der Patienten in eine NASH um. Bei bis zu 20 % der NASH-Patienten kommt es wiederum zu einer Fibrosierung. In <5 % der Fälle geht die Erkrankung in eine Zirrhose über

(7). Neuere Studien legen nahe, dass sich das HCC auch in nicht-zirrhotischen Lebern auf dem Boden einer NAFLD entwickeln kann (17, 55, 76).

Auch das CC kann in seltenen Fällen auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen (59). Als weitaus wichtigere Risikofaktoren für die Entwicklung eines intrahepatischen CC gelten jedoch die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), eine Hepatolithiasis, eine parasitäre Besiedelung (*Clonorchis sinensis*) sowie biliäre Malformationen (z. B. Choledochuszysten, solitäre/multiple Leberzysten, kongenitale Leberfibrose). Wie beschrieben, stellt auch die virusassoziierte Leberzirrhose (v.a. Hepatitis B und C) ein erhöhtes Risiko für die CC-Entstehung dar (6, 82).

1.2 *Behandlungsoptionen*

Patienten mit einer HCC- oder CC-Diagnose sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden, in der das therapeutische Vorgehen individuell festgelegt wird. Aktuell existiert eine Reihe konkurrierender Verfahren. Zu den potenziell kurativen Optionen gehört die chirurgische Resektion. Bei ausgewählten Patienten ist auch eine orthotope Lebertransplantation möglich. Diese Option hat die höchste Überlebensrate, da sie nicht nur den Tumor, sondern auch die zugrunde liegende Lebererkrankung beseitigt (13, 53). Bei den weiteren Behandlungsmöglichkeiten unterscheidet man zwischen loco-regionär ablativen und systemischen Verfahren. Zu den loco-regionär ablativen Therapieansätzen zählen die Radiofrequenzablation, die Mikrowellenablation, die transarterielle Chemoembolisation (TACE), der „high intensity focused ultrasound“ (HIFUS), die perkutane Ethanol-Injektion (PEI), die Brachy- bzw. Kryotherapie, die SBRT sowie die selektive interne Radiotherapie (SIRT). Systemisch werden Tyrosinkinase-Hemmer (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib) sowie Chemotherapeutika (Gemcitabin, Cisplatin) eingesetzt. Bei den genannten Verfahren handelt es sich um Optionen bei Inoperabilität bzw. um neoadjuvante / adjuvante Behandlungsmöglichkeiten, die auch kombiniert werden können. Die TACE kommt auch als lokal ablatives Verfahren zur Überbrückung der Wartezeit auf ein passendes Spenderorgan (Bridging) zum Einsatz.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie waren als Methoden zur Behandlung von HCC und CC am Leberzentrum München neben der chirurgischen Resektion die Tumorablation mittels RFA und das CyberKnife-Verfahren (s. u.) etabliert. Daher werden diese Verfahren im Folgenden dargestellt. Auch wenn hier nur bestimmte Therapie-Modalitäten betrachtet wurden, war die Behandlung der HCC- und CC-Patienten multimodal. Für jeden Patienten wurde individuell entschieden, welche initiale Mono- bzw. Kombinationstherapie am erfolgversprechendsten für eine Heilung bzw. für das Überleben ist.

1.2.1 Chirurgische Resektion

Entsprechend der aktuellen Leitlinie ist die chirurgische Resektion ein prinzipiell kuratives Verfahren. Die erste erfolgreiche linksseitige Leberresektion am Menschen fand 1888 statt. In den 1950er Jahren verbesserten Erkenntnisse zu den intrahepatischen Gallenwegen und den Leberarterien sowie die Einteilung der Leber in acht Segmente die operativen Therapieergebnisse. Auch die Fortschritte bei der Stillung von Leberblutungen legten einen Grundstein für die moderne Leberchirurgie (9, 25, 30). Die Operabilität eines Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Neben der Tumurlage, der Tumorausdehnung und einer unzureichenden Leberfunktion nach Resektion können auch Komorbiditäten die Operabilität einschränken oder unmöglich machen. Potenziell resektable Tumoren, die nicht R0 reseziert werden können oder die keine ausreichende funktionelle Reserve nach der Operation zulassen, können neoadjuvant beispielsweise durch TACE, Pfortaderembolisation (PVE) oder Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALLPS) vorbehandelt werden (13, 85). 75 % der CC sind bei Diagnosestellung irresektabel, sodass die Anwendung neoadjuvanter Verfahren diskutiert werden sollte (23). Über die Operabilität sowie das Vorgehen entscheidet eine interdisziplinäre Konferenz mit in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Ärzten.

1.2.2 Radiofrequenzablation (RFA)

Bei der RFA wird über die Applikation von hochfrequentem Strom ein umschriebener Gewebebezirk hitzeokoaguliert. Diese Methode eignet sich auch zur Tumordestruktion. Bei der Durchführung wird unter Ultraschall-Sicht (oder mittels CT oder MRT) perkutan eine Nadel an die gewünschte Stelle im Tumor platziert. Diese Nadel trägt an der Spitze eine Elektrode, die monopolaren Strom mit einer Frequenz von 350-500 kHz appliziert. Der Patient trägt am Körper eine Neutralelektrode. Der Stromfluss bewirkt im Zielgewebe eine Ionenbewegung, die über die Hitzeentwicklung eine Koagulationsnekrose hervorruft. Die Koagulation erfolgt in der Regel mit einer Leistung von 25–150 Watt für 5–15 Minuten (36). Der Eingriff wird zumeist in Vollnarkose, aber auch unter Analgosedierung (bei kleineren Tumoren, bei wenigen zu behandelnden Tumorherden und bei guter Compliance des Patienten) durchgeführt (95). Bei der RFA ist die Einhaltung eines Sicherheitssaums (>5 mm) aus tumorfreiem Lebergewebe maßgeblich für den Erfolg (35, 94). Die technische Machbarkeit der RFA wird durch diverse Faktoren wie die anatomische Situation (u. a. Tumorgröße, Lokalisation, Lagebeziehung, Anzahl der Herde) und die Ablationstechnik (Einzelsondentechnik, Mehrsondentechnik) begrenzt (94). Neben der technischen Machbarkeit sind weitere Kontraindikationen zu beachten (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Kontraindikationen für die Radiofrequenzablation (74, 95)

Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none">• Gefahr von Abszessen durch aszendierende Keime bei Zustand nach biliodigestiver Anastomose (ausreichende antibiotische Abdeckung erforderlich)• Nähe zu Nachbarorganen, insbesondere Hohlorganen (Hydrodissektion des Organs mit Hilfe von 5 % Glucose oder eine Verlagerung mittels Kochsalzdepots zum Schutz des Organs möglich)	<ul style="list-style-type: none">• Prognose einer unzureichenden Menge an Leberrestgewebe nach Intervention• Gefahr von Gallengangstrikturen, Abszessen und Biliomen bei Läsionen mit einem Abstand von <1 cm zu den zentralen Gallenwegen• nicht korrigierbare Koagulopathie (Quick <50 %, Thrombozyten < 60.000 /μl)• akute Leberinsuffizienz• obstruktive Cholestase mit Bilirubin >3 mg/dl

Nach der Ablation lässt sich der Erfolg mittels bildgebender Verfahren erfassen. Regelmäßige Verlaufskontrollen sollten in einem Abstand von sechs Monaten erfolgen (95).

1.2.3 *CyberKnife*®

Das Europäische CyberKnife Zentrum München-Großhadern therapiert seit 2006 primär maligne Lebertumoren mittels bild- und robotergeführter Radiochirurgie (CyberKnife Roboter Radiochirurgie System (Accuray, Sunnyvale, CA)). Mit dieser Technik ist es möglich, Tumorbewegungen durch Atmung in Echtzeit wahrzunehmen und das Tumolvolumen mit möglichst geringem gesundem Umfeld zu erfassen.

Zur Vorbereitung auf die CyberKnife-Therapie wird ein CT sowie ein MRT durchgeführt, um die zu behandelnden Läsionen zu beurteilen. Außerdem werden CT-gesteuert Gold-Marker perkutan in bzw. neben die Läsion implantiert, die die Läsionen und deren Bewegung mit Hilfe eines digitalen Stereoröntgenkamerasystems detektieren. Eine Rückkopplung des Kamerasystems mit der Steuerungssoftware des CyberKnife ermöglicht so eine exakte Ansteuerung des Zielvolumens durch den sechsgelenkigen Roboterarm mit dem integrierten Photonen-Strahler. Dank dieser Methode ist es möglich, den Patienten ohne Immobilisationssysteme zu therapieren (40, 64). Aufgrund der vergleichsweise hohen

Strahlenempfindlichkeit des den Tumor umgebenden Normalgewebes, muss trotz hoher Dosen im Zielvolumen das Normalgewebe geschont werden. Daneben ist auch die Restkapazität der nicht bestrahlten Leber und die Strahlentoleranz umliegender Organe und Strukturen ein dosisbestimmender Faktor (90). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten HCC-Tumorherde wurden mit 24–28 Gy (55–80 % Isodose) mit einem 5 mm-Sicherheitsaum behandelt, die CC-Tumoren mit 20–26 Gy (65–75 % Isodose). Die videoüberwachten Patienten waren während der ca. 40 Minuten andauernden Sitzung wach.

2 Fragestellung

Derzeit ist die chirurgische Therapie laut S3-Leitlinie der Goldstandard für die HCC-Therapie. Bei einer Inoperabilität des Tumors kommen die RFA und die TACE zum Einsatz. Die RFA kann sowohl neoadjuvant als auch solitär eingesetzt werden. Beide lokoregionären Therapieverfahren – TACE und RFA – kommen auch zur Überbrückung (Bridging) der Wartezeit bis zur Transplantation in Frage.

Für das CC gilt ebenfalls die Operation (OP) als Therapie der Wahl. Anders als bei den HCC kommt bei inoperablen CC-Tumoren ausschließlich die RFA zum Einsatz.

Neben den genannten lokoregionären Therapieverfahren werden radiochirurgische Verfahren als weitere Behandlungsoption bei Lebertumoren erprobt. Seit 2006 werden im Europäischen CyberKnife Zentrum München-Großhadern HCC und CC behandelt. Aktuell ist die Datenlage zur Wertigkeit, vor allem im Hinblick auf das Langzeitüberleben, von CyberKnife im Vergleich zur RFA und zur operativen Resektion noch spärlich.

Daher stellt die vorliegende Arbeit folgende Fragen:

- 1.) Gibt es Unterschiede zwischen den drei Therapieverfahren bezüglich des Auftretens von Rezidiven nach der Behandlung?
- 2.) Gibt es Unterschiede zwischen den drei Therapieverfahren bezüglich des tumorfreien bzw. Gesamtüberlebens?
- 3.) Gibt es Unterschiede zwischen den Tumorentitäten HCC und CC?
- 4.) Gibt es Unterschiede zwischen den lokoregionären Verfahren RFA und CyberKnife?
- 5.) Kommt die CyberKnife-Methode als Bridging-Verfahren in Frage?

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Auf der Basis eines Datensatzes von HCC- und CC-Patienten, die im Zeitraum von Mai 2006 bis Juni 2014 im CyberKnife-Zentrum München mittels Radiochirurgie behandelt worden waren, erfolgte eine Anpassung (Matching) mit Kollektiven, die chirurgisch bzw. mittels RFA therapiert worden waren. Das Matching erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- Geschlecht
- Alter (≤ 45 Jahre, 46–60 Jahre, 61–75 Jahre, >75 Jahre)

Das Patientenalter spielt eine Rolle bei der Entscheidung für ein individuell auf den Patienten zugeschnittenes Therapieregime. Verglichen mit der Normalpopulation scheint das Patientenalter zwar zunächst keinen Einfluss auf das Überleben (im Zeitraum von ca. eineinhalb Jahren postoperativ) nach der Leberresektion zu haben und danach entsprechend dem der Allgemeinbevölkerung zu entsprechen, dennoch sind die mit fortschreitendem Alter assoziierten Komorbiditäten relevant für das OP-Risiko (71, 88). Liegen bei einem Patienten Vorerkrankungen vor, die das OP-Risiko erhöhen, sind bei fortgeschrittenem Alter des Patienten ggf. alternative Verfahren wie die RFA oder die CyberKnife-Therapie der Operation vorzuziehen.

- Tumorgöße (<3 cm, 3–5 cm, >5 cm)

Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik wird mittels kontrastmittelverstärktem Schnittbildverfahren die Tumorgöße, die Anzahl der Tumorherde sowie deren Lage (s. u.) bestimmt. Anschließend wird in der Zusammenschau mit weiteren Parametern, wie den Laborwerten, der zugrundeliegenden Lebererkrankung sowie den körperlichen Voraussetzungen des Patienten, eine Therapiestrategie entwickelt. Die Tumorgöße, die Anzahl der Herde sowie die zugrundeliegende Leberfunktion beeinflussen die nach Therapie verbleibende Leberrestfunktion. Für Tumoren mit einem Durchmesser <3 cm ist die RFA sicher und effektiv. Bei Tumoren mit größeren Durchmessern lässt sich mit diesem lokal-ablativen Verfahren keine gute Tumorkontrolle erreichen (65, 75). Ferner wurde die Einteilung angelehnt an die Milan-Kriterien sowie die Klassifizierung nicht-transplantabler Patienten für potenziell kurative Therapieverfahren in der S3-Leitlinie für das hepatozelluläre Karzinom vorgenommen (13, 53). Die Tumorgöße stellte in der vorliegenden Untersuchung das wichtigste Matching-Kriterium dar. Damit sollte sichergestellt werden, dass beim Vergleich des Outcomes der verschiedenen

Therapiemaßnahmen die unterschiedliche Tumorgröße in den Kollektiven keine Störgröße darstellt.

- Tumorlage

Die Lage des Tumors zu Strukturen wie Lebergefäßen, Gallenwegen sowie Pfortaderästen ist sowohl für die Resektion als auch für lokal ablativ Verfahren relevant. Durch die Lagebeziehung zu diesen Strukturen kann sich eine Inoperabilität bzw. eine eingeschränkte Operabilität und damit eine Indikation für lokal ablativ Verfahren ergeben. Die Lage eines Tumors innerhalb der Leber – unilobär / bilobär, Randlage / zentral, innerhalb eines Segments / segmentübergreifend – ist ebenfalls relevant für die Wahl des Therapieverfahrens (44, 84, 98).

Die Patientendaten für die chirurgische Gruppe wurden aus einer prospektiv geführten Datenbank, die behandelte Patienten des Klinikums Großhadern aus dem Zeitraum Juli 2003 bis Dezember 2012 enthielt, entnommen und ggf. ergänzt. Dieser Datensatz wurde retrospektiv mit den Datensätzen der anderen Subgruppen verglichen.

Für die Rekrutierung der Patienten mit primären Lebertumoren, die eine RFA erhielten, wurden alle von Beginn 2005 bis einschließlich März 2015 mittels RFA therapierten Patienten im Klinikum Großhadern ermittelt. Nach der Identifizierung der Patienten mit einem HCC bzw. CC wurde anschließend das Matching durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde bei vergleichbarer Methodik der Behandlung ein größerer Behandlungszeitraum als bei den Patienten der chirurgischen bzw. CyberKnife-Gruppe gewählt.

Die Patientendaten und -parameter wurden über eine Recherche in den Patientenakten im Klinikum Großhadern erfasst. Die Datendokumentation erfolgte standardisiert in einer SPSS Datenbank. Zur Ergänzung der Daten wurde ein Brieffragebogen an die betreuenden Hausärzte adressiert. Zusätzlich wurde durch eine Telefonbefragung der Patienten, deren Angaben fehlten bzw. unvollständig vorlagen, die Datenbank so weit wie möglich ergänzt.

3.2 Statistik

Für die deskriptive und induktive Auswertung der Daten wurde das Programmpaket SPSS 22.0.0.0 verwendet. Als Signifikanzniveau wurde für alle durchgeführten statistischen Tests ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Bei den kategorialen Variablen wurden die absoluten und / oder relativen Häufigkeiten angegeben. Für stetige Variablen wurden in der Regel das Minimum und Maximum, der Median oder der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) dokumentiert. Weiter wurden die Überlebensdaten mittels Kaplan-Meier-Diagramm sowie mit

dem Log-Rank-Test bzw. Breslow-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Multivariate Untersuchungen ergaben keine signifikanten Effekte, sodass sie im Folgenden nicht aufgeführt werden.

3.3 *Matching*

Um in Fall-Kontroll-Studien eine bessere Vergleichbarkeit der Fälle und der Kontrollen zu gewährleisten, werden die Patienten nach wichtigen Kriterien einander passend zugeordnet. Durch dieses Vorgehen wird vermieden, dass sich die Fälle und Kontrollen außer in den zu untersuchenden Risikofaktoren in wichtigen Eigenschaften unterscheiden. Dieses in der Statistik gängige Verfahren wird „Matching“ genannt. Man unterscheidet zwischen paarweisem (individuellem) Matching und Gruppen-Matching. Beim Gruppen-Matching wird versucht, eine Kontrollgruppe zusammenzustellen, deren Häufigkeitsverteilung eines Merkmals der Verteilung in der Fallgruppe gleicht. In der vorliegenden Arbeit wurde nach dem Prinzip des paarweisen (individuellen) Matchings vorgegangen. Hierbei werden hinsichtlich wichtiger Merkmale passende Kontrollen für jeden Einzelfall bestimmt und so eine Strukturgleichheit der Gruppen angestrebt (91). Auch wenn es sich in der vorliegenden Arbeit – soweit möglich – um Dreiergruppen handelt, wird im Folgenden von „Matched pairs“ gesprochen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten unter Berücksichtigung der auferlegten Gruppenanpassungskriterien 62 Patienten (48 männlich, 14 weiblich) mit CC oder HCC eingeschlossen werden. 24 Patienten wurden operiert, 24 Patienten erhielten eine bild- und robotergestützte Bestrahlung mittels CyberKnife und 14 Patienten eine RFA (s. Tab. 6). Knapp 80 % der eingeschlossenen Patienten wurden aufgrund eines HCC behandelt. Bei circa 20 % lag ein CC vor.

Tabelle 6: Allgemeine Daten der Patienten mit Hepatozellulären (HCC) und Cholangiozellulären (CC) Karzinomen

	Chirurgie		CyberKnife		Radiofrequenzablation	
	HCC	CC	HCC	CC	HCC	CC
Anzahl Patienten	18	6	18	6	13	1
Alter in Jahren (MW ± SD)	65,1 ± 10,5	66,2 ± 14,7	66,8 ± 11,6	66,8 ± 12,3	67,2 ± 10,2	53
Häufigste Tumorlokalisation	Segment 5 (n=3)	Diverse je mit n=1	Segment 4 (n=8) Segment 8 (n=5)	Segment 4 (n=3)	Segment 8 (n=8)	Segment 3/4
Tumorgröße in cm (MW ± SD)	5,3 ± 3,5	5,2 ± 3	3,2 ± 1,9	3,8 ± 2,1	4,2 ± 2	1,8

Bei den operierten Patienten wurde die ASA-Klasse entsprechend der American Society of Anesthesiologists erfasst. Die ASA-Klassifikation wird als Anhaltspunkt für die Einschätzung des perioperativen Risikos verwendet. ASA 1 entspricht einem „gesunden Patienten“ und ASA 6 einem „gestorbenen Patienten, Hirntod, Organspender“. Im untersuchten Patientenkollektiv waren fünf Patienten der Klasse ASA 2 und 18 Patienten der Klasse ASA 3 zuzuordnen. Eine Klasse ASA 3 steht für Patienten mit schweren systemischen Störungen (67). Da es sich bei der ASA-Einteilung um eine subjektive Einschätzung des Anästhesisten handelt, kommt es vor, dass auch üblicherweise für eine OP ungeeignete Patienten mit ASA 3 Status operiert werden. Derzeit fehlt ein einheitlicher Diagnosekatalog, der eine objektive Einteilung in die ASA-Klassen ermöglicht. In der Literatur findet man aber verschiedene Diagnosen, die einem ASA-Status zugeordnet werden. Dazu zählt die Leberzirrhose für die Klasse ASA 3. Dies ist möglicherweise

die Ursache dafür, dass Patienten mit ASA 3 operiert wurden, obwohl dies eigentlich unüblich ist (24).

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika der Patientenkollektive dargestellt. Da sich das HCC hinsichtlich der generellen Prognose, der Operabilität, der Risikofaktoren für die Progredienz und weiterer Faktoren vom CC unterscheidet, werden die beiden Patientenkollektive getrennt betrachtet. Um eine generelle Effektivität der therapeutischen Konzepte abschätzen zu können, wurde dennoch ein Vergleich vorgenommen.

Ergebnisse

Tabelle 7: Übersicht der Laborparameter und Tumordurchmesser der Patienten mit Hepatozellären (HCC) und Cholangiozellären (CC) Karzinomen

AFP = Alpha-Fetoprotein; CA19-9 = Carbohydrate Antigene 19-9; Gamma-GT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase;

GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Tumorentität			AFP ng/ml	CA19-9 U/ml	Alkalische Phosphatase U/l	Bilirubin mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	Gamma GT U/l	Quick %	Tumor-durchmesser cm
HCC	N	Gültig	46	27	47	41	46	48	46	47	47
		Fehlend	3	22	2	8	3	1	3	2	2
	Mittelwert		378,56	123,29	170,32	1,6849	76,39	63,58	164,89	81,70	4,2511
	Standardfehler des Mittelwerts		152,246	36,365	23,998	0,30034	12,836	9,992	23,731	2,042	0,40259
	Median		13,60	36,50	119,00	1,1000	46,50	39,00	97,00	80,00	3,4000
	Standardabweichung		1032,58	188,959	164,522	1,92309	87,059	69,227	160,952	13,998	2,76003
	Minimum		1	3	27	0,25	10	11	17	60	1,00
	Maximum		4746	744	1024	10,80	541	392	724	120	12,00
CC	N	Gültig	8	9	12	13	13	13	13	13	13
		Fehlend	5	4	1	0	0	0	0	0	0
	Mittelwert		2,79	115,90	121,42	0,7769	76,69	68,85	144,31	98,08	4,2846
	Standardfehler des Mittelwerts		0,643	80,028	15,005	0,13212	41,040	27,792	34,769	3,229	0,70437
	Median		2,15	13,90	129,50	0,7000	38,00	42,00	132,00	95,00	3,3000
	Standardabweichung		1,818	240,084	51,978	0,47636	147,97	100,20	125,362	11,644	2,53963
	Minimum		1	8	58	0,40	21	15	11	80	1,80
	Maximum		6	735	213	2,10	567	395	447	125	10,70

4.2 Patienten mit Hepatozellärem Karzinom (HCC)

Von den Patienten, die im Zeitraum von Mai 2006 bis Juni 2014 im CyberKnife-Zentrum an einem primären Lebertumor behandelt wurden, zeigten 18 Patienten ein HCC. Diese Patienten bildeten die Bezugsgruppe für das Matching mit HCC-Patienten, die sich einer operativen Therapie bzw. RFA unterzogen hatten. Dabei wurden 18 operierte Patienten und 13 Patienten, die eine RFA erhalten hatten, identifiziert. Von den 49 HCC-Patienten hatten 33 Patienten eine primäre Erkrankung (n=17 Chirurgie-, n=6 CyberKnife-, n=10 RFA-Gruppe) und 16 Patienten ein Rezidiv (n=1 Chirurgie-, n=12 CyberKnife-, n=3 RFA-Gruppe). Bei der Zuordnung wurde nicht zwischen Erstauftreten und Rezidiv unterschieden.

4.2.1 Geschlecht

Im Rahmen der Matched-pair-Bildung wurden nur gleichgeschlechtliche Patienten einander zugeordnet. Von den 41 männlichen HCC-Patienten wurden je 15 chirurgisch bzw. mit der CyberKnife-Technik behandelt und elf Patienten mit RFA. Von den acht weiblichen HCC-Patientinnen wurden jeweils drei chirurgisch bzw. mit der CyberKnife-Technik und zwei mit RFA therapiert.

4.2.2 Alter

Da bei der Zuordnung der Matched-pairs die Tumorage bzw. die Tumorgöße im Vordergrund stand, wurden leichte Abweichungen beim Kriterium Alter akzeptiert. Es wurde das Alter am OP- bzw. Interventionstag betrachtet. Um unterschiedliche altersbedingten Komorbiditäten als Störfaktoren weitestgehend auszuschließen, wurden die Patienten in Altersgruppen eingeteilt (s. Tab. 8).

In einem der 18 Matched-pairs konnte keine äquivalente Zuordnung des Alters erreicht werden. Während 2 Patienten zur Gruppe der ≤ 45 -jährigen gehören, ist der dritte zugehörige Patient in der nächsthöheren Gruppe angesiedelt. Da beide Patienten zwar ≤ 45 Jahre alt waren, aber sehr nah am oberen Grenzbereich lagen, wurde dieser Mismatch akzeptiert (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Alters- und Geschlechtsverteilung in den Therapiegruppen

♀ = weiblich, ♂ = männlich

	Altersgruppen				Gesamtsumme
	≤45 Jahre	46–60 Jahre	61–75 Jahre	>75 Jahre	
Chirurgie ♀	0	0	2	1	3
Chirurgie ♂	1	3	8	3	15
CyberKnife ♀	0	0	2	1	3
CyberKnife ♂	2	2	8	3	15
RFA ♀	0	0	2	0	2
RFA ♂	0	2	6	3	11
Gesamtsumme	3	7	28	11	49

4.2.3 Tumorgroße

In der vorliegenden Arbeit wurde die Tumorgroße als relevantestes Match-Kriterium definiert. Für die Bestimmung der Tumorgroße wurde der größte Durchmesser in Zentimeter erfasst. Wenn bei einem Patienten mehrere Tumorherde vor der Therapie identifiziert wurden, wurden die Tumoreinzeldurchmesser addiert. Die Tumorgroßen wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- < 3 cm
- 3–5 cm
- >5 cm

Von den insgesamt 18 Matched-pairs war bei fünf Matched-pairs der Tumorgroßen-Bereich komplett identisch. Bei den anderen neun Matched-pairs mit je drei Patienten zeigte in fünf Fällen jeweils ein Patient eine abweichende Tumorgroße. Bei zwei der neun Matched-pairs fehlte ein Tumorgroßen-Wert. Zusätzlich konnte bei zwei 2-er Matched-pairs ebenfalls eine identische Zuordnung zum Tumorgroßen-Bereich erfolgen. Abbildung 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Tumorgroßen-Bereiche in den Therapie-Gruppen.

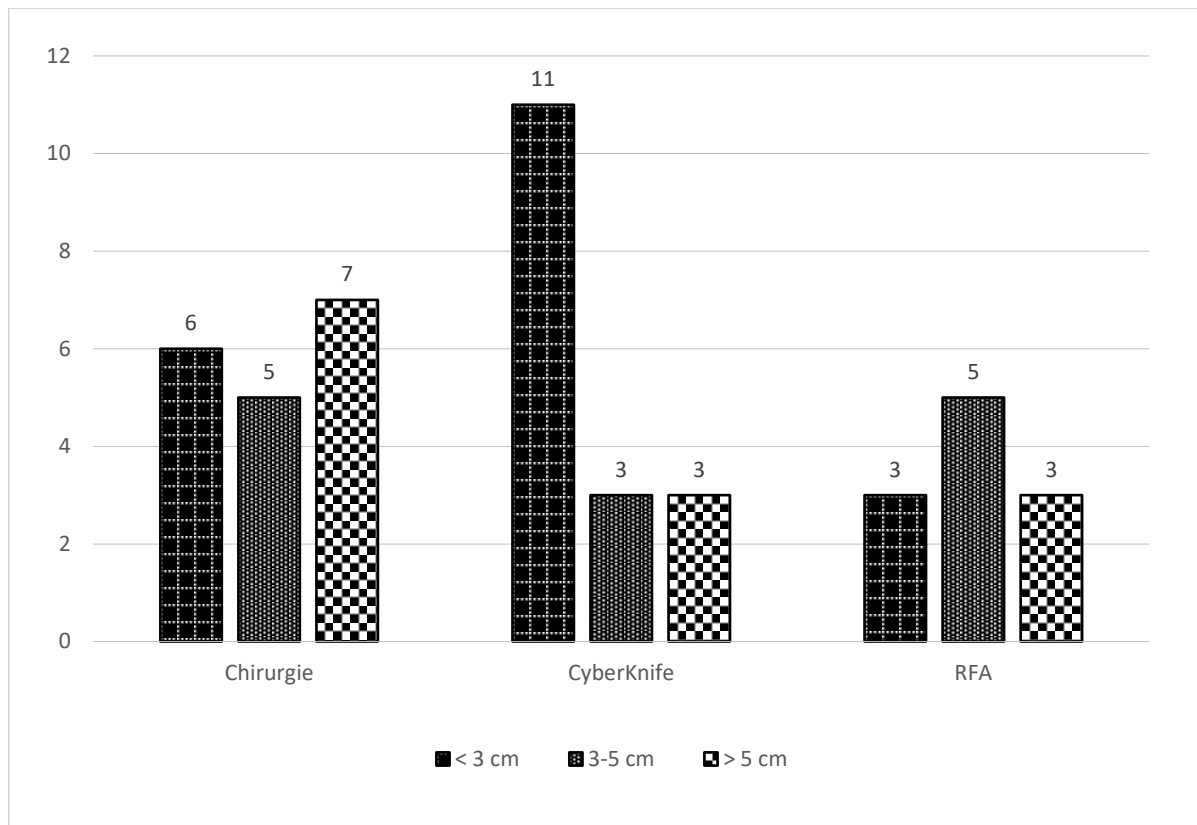


Abbildung 2: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorgößenverteilung in den Therapiegruppen

Hinsichtlich der absoluten Werte der Tumorgöße ergab sich folgende Verteilung: Die operierten Patienten wiesen eine Tumorgöße von im Mittel $5,3 \pm 3,5$ cm (Median 3,7 cm) auf. Die Tumorherde der Patienten, die mittels CyberKnife-Intervention behandelt wurden, waren im Mittel $3,2 \pm 1,9$ cm (Median 2,8 cm) groß und die der Patienten, die eine RFA erhielten, $4,2 \pm 1,9$ cm (Median 4,0 cm). Da bei der Auswahl der Patienten und der Bildung der Matched-pairs die Tumorgöße und die Tumorage Priorität hatten, ergaben sich in den drei Interventionsgruppen keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten (OP vs. CyberKnife $p=0,087$; OP vs. RFA $p=0,669$; CyberKnife vs. RFA $p=0,267$).

4.2.4 Anzahl therapierter vs. vorhandener Herde

Bei der Behandlung von Tumorherden in der Leber mittels OP, RFA oder CyberKnife-Intervention können bei einer Sitzung mehrere Herde gleichzeitig behandelt werden. Ein solches Vorgehen kam auch im vorliegenden Patientenkollektiv vor. Am häufigsten wurden bei Patienten der RFA-Gruppe (8 von 13 Patienten) in einer Sitzung zwei Herde behandelt. Bei Patienten der CyberKnife- bzw. Chirurgie-Gruppe wurde nur bei jeweils zwei der 18 Patienten so vorgegangen. Allerdings trat in diesen beiden Gruppen (18,8 % CyberKnife-Patienten, 25,0 % OP-Patienten) auch seltener als in der RFA-Gruppe (56,3 %) mehr als ein Tumorherd auf.

4.2.5 Tumorklage

Bei den 49 HCC-Patienten der drei Gruppen wurden insgesamt 61 Tumorherde therapiert. Wie oben erwähnt, wurden bei zwölf Patienten in einer Therapiesitzung zwei Herde und bei den übrigen 37 Patienten ein Herd behandelt. Im Rahmen des Matching-Prozesses wurden Patienten mit Tumorherden in den gleichen Lebersegmenten oder Patienten mit Tumorherden in zumindest den gleichen (linker bzw. rechter) Leberlappen gematcht. Die Verteilungsmuster in den Behandlungsgruppen sind in den Abbildungen 3–5 dargestellt.

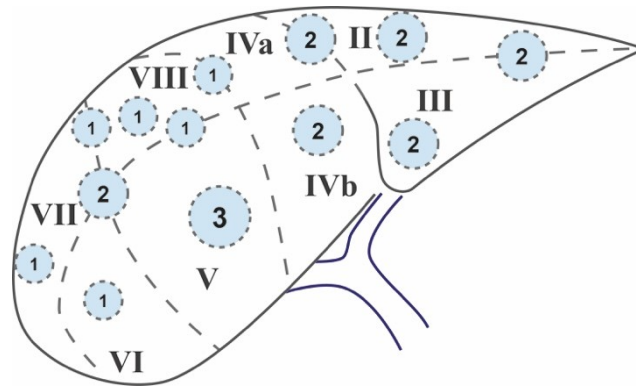


Abbildung 3: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorherdverteilung im Patientenkollektiv mit operativer Resektion

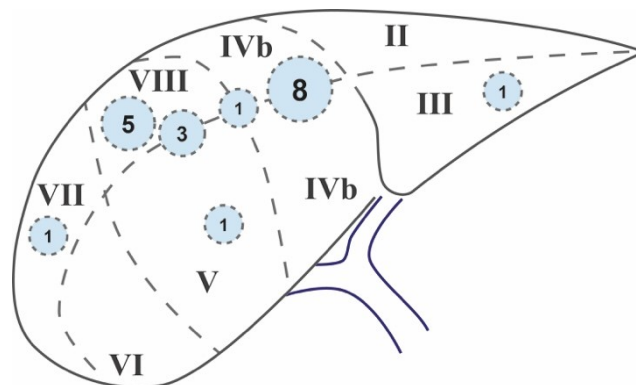


Abbildung 4: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorherdverteilung im Patientenkollektiv mit CyberKnife-Behandlung

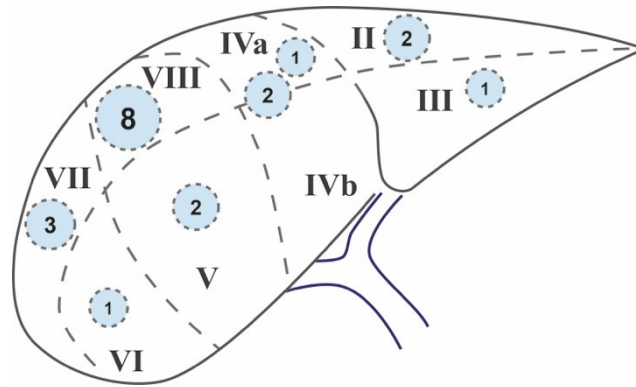


Abbildung 5: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) –Tumorerdeverteilung im Patientenkollektiv mit RFA

4.2.6 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden diverse Variablen erfasst, die den Therapieerfolg bzw. das Überleben der Patienten beeinflussen könnten. Dazu zählten pulmonale oder kardiale Vorerkrankungen, Erkrankungen, die eine Leberzirrhose bzw. ein Lebertumor begünstigen, der BMI, unterschiedliche Leber-Pathologien und Laborwerte. Insbesondere bei den histopathologischen Parametern konnten im Rahmen der retrospektiven Analyse die Daten nur unzureichend erhoben werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränkt.

Vorerkrankungen

In Tabelle 9 ist das Auftreten von kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen dargestellt. Zu den kardialen Vorerkrankungen zählten die arterielle Hypertonie, die koronare Herzerkrankung, absolute Arrhythmien oder andere Herzrhythmusstörungen sowie Herzinsuffizienzen. Am häufigsten waren die Patienten von einer arteriellen Hypertonie betroffen (65 %). Zu den pulmonalen Vorerkrankungen zählten Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, emphysematöse Lungengerüstveränderungen sowie das Asthma bronchiale.

Kardiale Vorerkrankungen traten bei circa 45 % der Patienten auf; pulmonale Vorerkrankungen waren mit knapp 15 % deutlich seltener. Die Häufigkeit der pulmonalen Vorerkrankungen war bei geringen absoluten Werten in den Behandlungsgruppen verschieden (22,2 % Chirurgie, 5,6 % CyberKnife, 15,4 % RFA). Auch bei den kardialen Vorerkrankungen waren die Patienten der CyberKnife-Gruppe deutlich seltener betroffen (33,3 % CyberKnife vs. 50,0 % Chirurgie bzw. 53,8 % RFA).

Tabelle 9: Patienten mit Hepatozellären Karzinomen (HCC) – Häufigkeitsverteilung kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen in den Therapiegruppen

	Kategorie	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Gleichzeitiges Vorhandensein pulmonaler und kardialer Vorerkrankungen		8,2 % (n=4)	11,1 % (n=2)	0 %	15,4 % (n=2)
Pulmonale Vorerkrankungen	ja	14,3 % (n=7)	22,2 % (n=4)	5,6 % (n=1)	15,4 % (n=2)
	nein	83,7 % (n=41)	77,8 % (n=14)	88,9 % (n=16)	84,6 % (n=11)
	keine Angabe	2,0 % (n=1)	0 %	5,6 % (n=1)	0 %
Kardiale Vorerkrankungen	ja	44,9 % (n=22)	50,0 % (n=9)	33,3 % (n=6)	53,8 % (n=7)
	nein	55,1 % (n=27)	50,0 % (n=9)	66,7 % (n=12)	46,2 % (n=6)

Da die Hepatitis B und Hepatitis C als Risikofaktoren für eine Leberzirrhose und HCC gelten, wurden das Auftreten von chronischen und akuten Hepatitiden B und C im Patientenkollektiv analysiert (s. Tab. 10).

Mit 28,6% kam eine Hepatitis C Erkrankung häufiger als eine Hepatitis B Erkrankung (16,3%) in der Anamnese der HCC-Patienten vor. Prozentual und absolut waren die mit CyberKnife behandelten Patienten am meisten betroffen (Hepatitis B 22,2 %, Hepatitis C 33,3 %).

Tabelle 10: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten von Hepatitis B und C in den Therapiegruppen

	Kategorie	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Hepatitis B Erkrankung in der Anamnese	ja	16,3 % (n=8)	11,1 % (n=2)	22,2 % (n=4)	15,4 % (n=2)
	nein	81,6 % (n=40)	88,9 % (n=16)	77,8 % (n=14)	76,9 % (n=10)
	keine Angabe	2,0 % (n=1)	0 %	0 %	7,7 % (n=1)
Hepatitis C Erkrankung in der Anamnese	ja	28,6 % (n=14)	27,8 % (n=5)	33,3 % (n=6)	23,1 % (n=3)
	nein	69,4 % (n=34)	72,2 % (n=13)	66,7 % (n=12)	69,2 % (n=9)
	keine Angabe	2,0 % (n=1)	0 %	0 %	7,7 % (n=1)

Alkoholabusus und BMI

Die Leberzirrhose gilt als wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Lebertumoren. Eine mögliche Ursache für eine Leberzirrhose ist neben einer Hepatitis auch ein Alkoholabusus. In der vorliegenden Dissertation wurde daher die Anzahl der Patienten ermittelt, bei denen in der Anamnese oder aktuell zum Zeitpunkt der Intervention ein Alkoholabusus vorlag (s. Tab. 11). Des Weiteren wurde der BMI der Patienten erfasst, da übergewichtige Patienten ein höheres perioperatives Risiko aufweisen und der BMI mit der NASH in Zusammenhang gebracht wird (s. Kap. 1.1.3).

Ein Alkoholabusus lag in den drei Behandlungsgruppen bei ähnlichen absoluten Werten prozentual am häufigsten in der RFA-Gruppe vor (33,3 % Chirurgie, 27,8 % CyberKnife, 46,2 % RFA). Insgesamt wurde bei 34,7 % der HCC-Patienten ein Alkoholabusus in der Anamnese gefunden.

Unter den HCC-Patienten waren 40,8 % nicht adipös. Am häufigsten lag ein BMI zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m² (44,9 %) im HCC-Patientenkollektiv vor. In der RFA-Gruppe waren im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen prozentual die meisten Patienten normalgewichtig (53,8 % RFA, 44,4 % Chirurgie, 27,8 % CyberKnife) bzw. adipös (15,4 % RFA, 5,6 % Chirurgie, 0 % CyberKnife). Innerhalb der RFA-Gruppe waren weniger HCC-Patienten präadipös bzw. adipös als normalgewichtig (30,8 % bzw. 15,4 %, 53,8 %). Auch bei den operierten und mit CyberKnife behandelten Patienten waren die normalgewichtigen HCC-Patienten in der Unterzahl.

Tabelle 11: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten eines Alkoholabusus und der BMI der Patienten in den Therapiegruppen

	Kategorie	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Alkoholabusus	ja	34,7 % (n=17)	33,3 % (n=6)	27,8 % (n=5)	46,2 % (n=6)
	nein	59,2 % (n=29)	50,0 % (n=9)	72,2 % (n=13)	53,8 % (n=7)
	keine Angabe	6,1 % (n=3)	16,7 % (n=3)	0 %	0 %
BMI	keine Adipositas BMI 18,5–25 kg/m ²	40,8 % (n=20)	44,4 % (n=8)	27,8 % (n=5)	53,8 % (n=7)
	Präadipositas BMI 25–30 kg/m ²	44,9 % (n=22)	50,0 % (n=9)	50,0 % (n=9)	30,8 % (n=4)
	Adipositas BMI >30 kg/m ²	6,1 % (n=3)	5,6 % (n=1)	0 %	15,4 % (n=2)
	keine Angabe	8,2 % (n=4)	0 %	22,2 % (n=4)	0 %

NAFLD – Steatose, NASH, Fibrose, Zirrhose

Die Diagnose einer NAFLD erfolgt in der Regel anhand von Leberbiopsien und histopathologischen Auswertungen. Erst seit Kurzem stehen nicht-invasive, bildgebende Verfahren zur Verfügung (2). Daher waren im vorliegenden Patientenkollektiv nicht alle Angaben zum Vorliegen einer Steatose, NASH und Fibrose vorhanden. Tabelle 12 zeigt das Auftreten der Steatose und Fibrose in den einzelnen Therapiegruppen. Bei über 60 % der Patienten fehlten histologisch gesicherte Angabe zum Vorliegen einer NASH. Von den 17 Patienten mit vorhandenen Angaben wurde bei drei Patienten das Vorliegen einer NASH bestätigt und bei 14 Patienten ausgeschlossen. Im vorliegenden Patientenkollektiv sind mehr Patienten von einer Steatose betroffen als von einer Fibrose (32,7 % vs. 30,6 %). Am häufigsten wiesen operierte Patienten eine Steatose bzw. Fibrose auf (50 % bzw. 44,4 %). In der CyberKnife- und RFA-Gruppe lagen weniger Steatose- bzw. Fibrose-Fälle vor (33,3 % vs. 7,7 % bzw. 27,8 % vs. 15,4 %).

Tabelle 12: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten von Steatose und Fibrose in den Therapiegruppen

	Kategorien	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Steatose	Steatose vorhanden	32,7 % (n=16)	50,0 % (n=9)	33,3 % (n=6)	7,7 % (n=1)
	Keine Steatose	24,5 % (n=12)	44,4 % (n=8)	22,2 % (n=4)	0 %
	Keine Angabe	42,9 % (n=21)	5,6 % (n=1)	44,4 % (n=8)	92,3 % (n=12)
Fibrose	Fibrose vorhanden	30,6 % (n=15)	44,4 % (n=8)	27,8 % (n=5)	15,4 % (n=2)
	Keine Fibrose	30,6 % (n=15)	55,6 % (n=10)	27,8 % (n=5)	0 %
	Keine Angabe	38,8 % (n=19)	0 %	44,4 % (n=8)	84,6 % (n=11)

Das Zirrhose-Stadium zum Zeitpunkt der Therapie wurde über die Child-Pugh-Klassifikation erfasst (s. Tab. 13). Dabei wurde bei einer fehlenden Angabe für 28 von 49 Patienten ein Child A Stadium, für acht Patienten ein Child B Stadium und für drei Patienten ein Child C Stadium diagnostiziert. Neun Patienten wiesen zum Therapiezeitpunkt keine Leberzirrhose auf. Bei den chirurgisch therapierten HCC-Patienten lag kein Child B oder C Stadium vor. In der CyberKnife-Gruppe trat bei fünf Patienten eine Leberzirrhose Stadium Child B, häufiger eine Leberzirrhose Stadium Child A (n=10), auf. Jeweils drei Patienten der RFA-Gruppe waren an einer Leberzirrhose Stadium Child B bzw. C erkrankt und sechs Patienten an einer Leberzirrhose Stadium Child A.

Tabelle 13: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Child-Klassifikation in den Therapiegruppen

Grad der Leberzirrhose	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Leberzirrhose Child A	57,1 % (n=28)	66,7 % (n=12)	55,6 % (n=10)	46,2 % (n=6)
Leberzirrhose Child B	16,3 % (n=8)	0 %	27,8 % (n=5)	23,1 % (n=3)
Leberzirrhose Child C	6,1 % (n=3)	0 %	0 %	23,1 % (n=3)
Keine Leberzirrhose	18,4 % (n=9)	33,3 % (n=6)	11,1 % (n=2)	7,7 % (n=1)
Keine Angabe	2,0 % (n=1)	0 %	5,6 % (n=1)	0 %

Vorthherapie

Patienten, bei denen ein Lebertumor diagnostiziert wird, werden in einer Tumorkonferenz vorgestellt, die die Strategie zur Versorgung des Patienten festlegt. Nicht selten werden die Patienten multimodal behandelt. Daher waren die Patienten der drei Behandlungsgruppen zum Teil schon mittels anderer Therapieverfahren vorbehandelt worden. Zudem wurden auch Patienten mit einem Rezidiv eingeschlossen, deren Primärerkrankung ebenfalls behandelt worden war. In der vorliegenden Studie wurden neben einer operativen Vorbehandlung auch eine vorangegangene TACE, RFA oder Chemotherapie erfasst. Abbildung 6 zeigt die häufigsten Vorthерапiekombinationen.

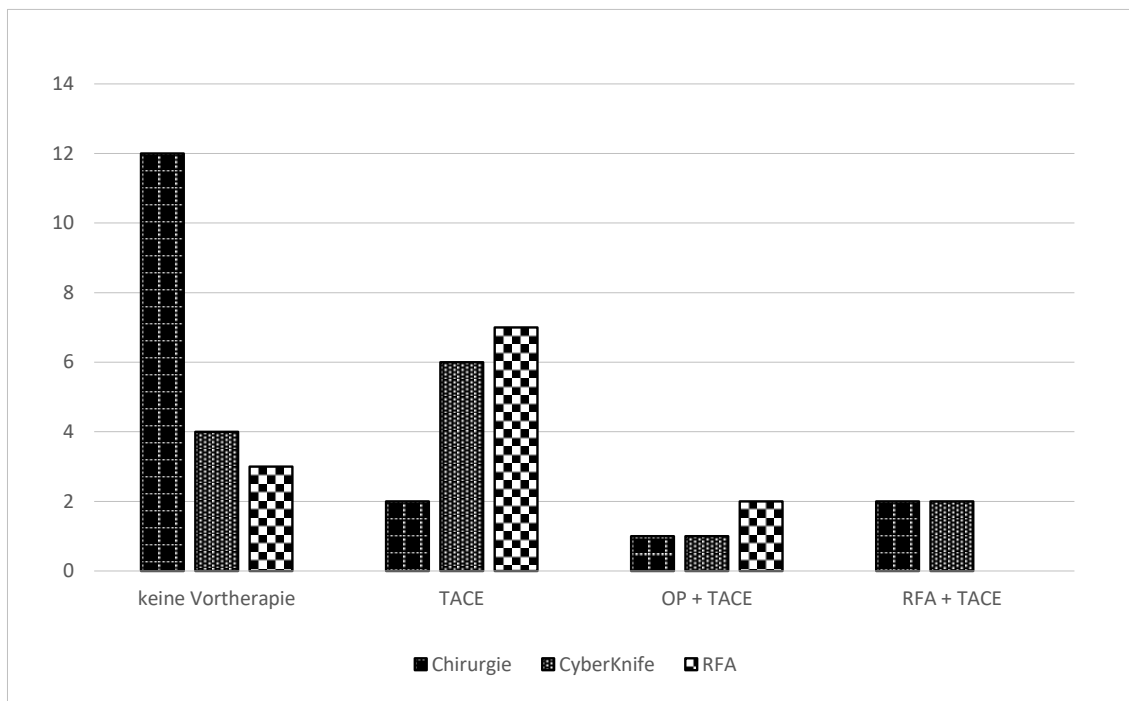


Abbildung 6: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vorthерапien in den Behandlungsgruppen

Daneben gab es weitere Kombinationen von Vorthерапien, die aufgrund der Übersichtlichkeit in der Grafik nicht abgebildet wurden. Je zwei Patienten aus der CyberKnife-Gruppe mit einem Rezidiv waren im Vorfeld operiert bzw. operiert und mit RFA und TACE behandelt worden. Weiterhin hatte ein Patient aus der RFA-Gruppe vor der betrachteten Intervention bereits eine RFA erhalten und ein Patient aus der Chirurgie-Gruppe eine OP und RFA. Eine Dreifachkombination aus chirurgischer Therapie, TACE sowie Chemotherapie hatte ein weiterer Patient aus der CyberKnife-Gruppe erhalten. Die Chemotherapie mit Cisplatin und Adriamycin

erfolgte drei Jahre vor der CyberKnife-Behandlung. Bei der Recherche ergab sich kein Anhalt für das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapeutika. Die mit OP, RFA sowie Chemotherapie vorbehandelten Tumorherde entsprachen in der Regel nicht dem in dieser Untersuchung betrachteten Tumorherd. Bei einer Vorbehandlung mit TACE bestand bei manchen Patienten ein zeitlicher Zusammenhang mit der betrachteten Intervention an den untersuchten Tumorherden.

4.3 Cholangiozelluläres Karzinom (CC)

Im Folgenden werden die Ergebnisse bei den CC-Patienten dargestellt. Entsprechend des selteneren Vorkommens von CC im Vergleich zu HCC konnten in den hier genutzten Datenerhebungszeiträumen weniger CC-Patienten rekrutiert werden, so dass die Kollektive in den Behandlungsgruppen wesentlich kleiner waren. Dennoch sollte auch eine Betrachtung alternativer Therapieformen zur operativen Therapie bei CC erfolgen, um potenzielle Alternativen herauszustellen. Insgesamt konnten sechs an CC erkrankte Matched-pairs gebildet werden.

4.3.1 Geschlecht

Wie bei den HCC-Patienten wurden auch bei den CC-Patienten nur gleichgeschlechtliche Patienten gematcht. Unter den insgesamt 13 Patienten waren sechs Frauen und sieben Männer. Jeweils drei Frauen aus der CyberKnife- bzw. Chirurgie-Gruppe bildeten Match-pairs. Weitere zwei Matched-pairs bestanden aus Männern der CyberKnife- und Chirurgie-Gruppe. Ein weiteres Matched-pair beinhaltete drei männliche Patienten aus der Chirurgie-, CyberKnife- und RFA-Gruppe.

4.3.2 Alter

Bei der Bildung von Matched-pairs nach Altersgruppen (≤ 45 Jahre, 46-60 Jahre, 61-75 Jahre, > 75 Jahre) konnten je drei Gruppen aus Männern bzw. Frauen gebildet werden (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Alters- und Geschlechtsverteilung in den Therapiegruppen

	Altersgruppen			Gesamt
	46–60 Jahre	61–75 Jahre	>75 Jahre	
Chirurgie ♀	1	2	0	3
Chirurgie ♂	1	1	1	3
CyberKnife ♀	1	2	0	3
CyberKnife ♂	1	1	1	3
RFA ♀	0	0	0	0
RFA ♂	1	0	0	1
Gesamtsumme	5	6	2	13

4.3.3 Tumorgroße

Wie die HCC-Patienten wurden auch die CC-Patienten anhand ihrer Tumorgroße (<3 cm, 3–5 cm und >5 cm) gematcht (s. Abb. 7).

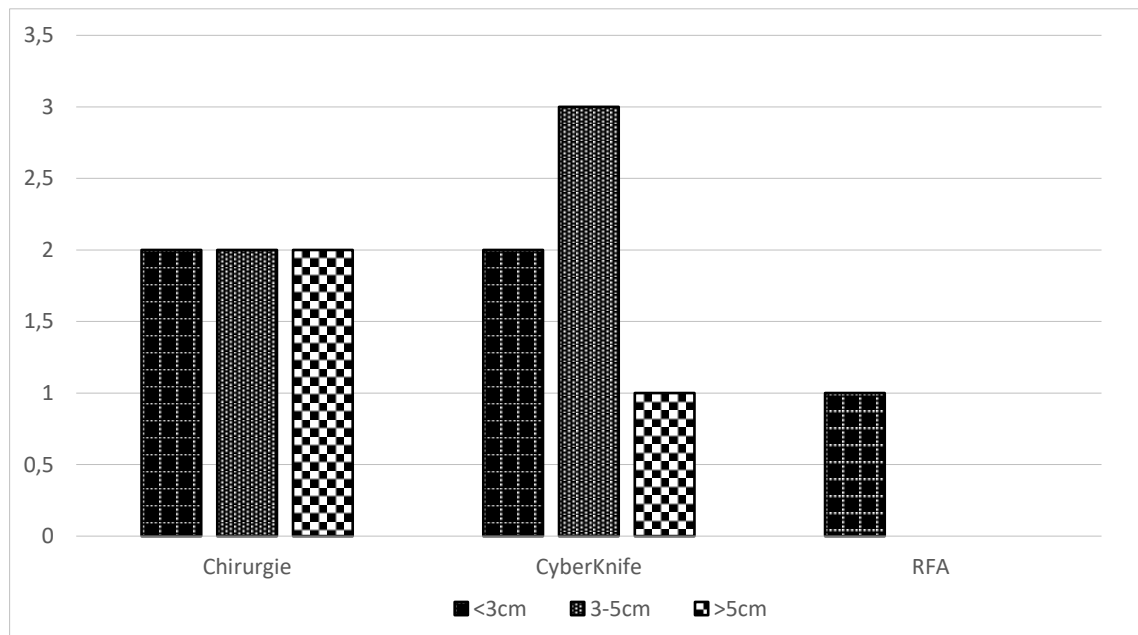


Abbildung 7: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorgroßenverteilung in den Therapiegruppen

Betrachtet man die absoluten Werte der Tumorgroße, ergibt sich folgende Verteilung: Bei Patienten mit operativer Therapie lag die Tumorgroße im Mittel bei $5,2 \pm 2,9$ cm (Median

4,6 cm) und bei Patienten mit CyberKnife-Therapie bei $3,8 \pm 2,1$ cm (Median 3,2 cm). Der einzige mit RFA behandelte Tumorherd hatte einen Durchmesser von 1,8 cm.

4.3.4 Tumorlage

Die Gesamtanzahl der behandelten CC-Herde betrug 15. Bei den mit CyberKnife sowie RFA therapierten Patienten wurden bei je einem Patienten zwei Herde behandelt. Bei den weiteren Patienten wurde nur ein Tumorherd therapiert. In den nachfolgenden Abbildungen 8–10 ist die Verteilung der CC-Herde in der Leber dargestellt.

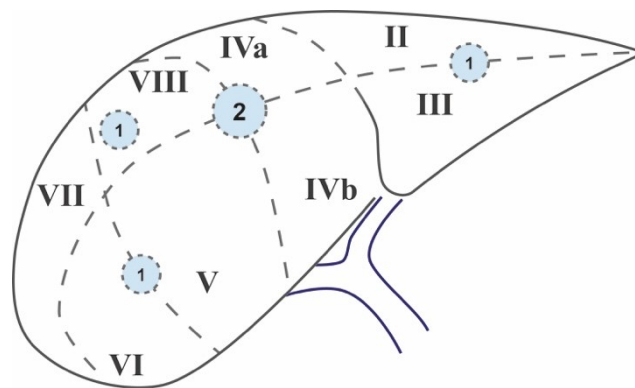


Abbildung 8: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der Gruppe mit operativer Resektion

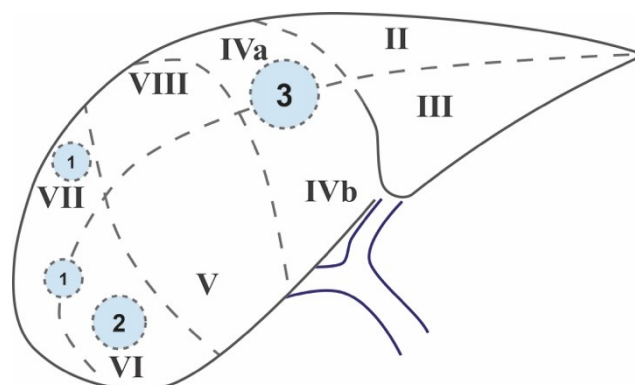


Abbildung 9: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der CyberKnife-Gruppe

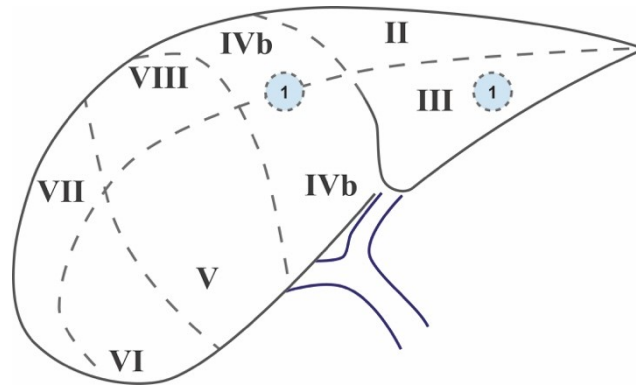


Abbildung 10: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der RFA-Gruppe

4.3.5 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Auch die Entstehung eines CC wird durch Komorbiditäten und andere prädisponierende Faktoren beeinflusst.

Vorerkrankungen

Untersucht wurden kardiale und pulmonale Vorerkrankungen (s. Tab. 15). Das Krankheitsspektrum bezogen auf die kardialen Vorerkrankungen war bei den CC-Patienten vergleichbar mit dem der HCC-Patienten (s. Kap. 4.2.6). Im CC-Patientenkollektiv konnten aber keine pulmonalen Vorerkrankungen festgestellt werden. Im kompletten Patientenkollektiv waren weniger Patienten mit kardialen Vorerkrankungen belastet als unbelastet (38,5 % vs. 53,8 %). Der CC-Patient aus der RFA-Gruppe hatte keine kardialen Vorerkrankungen in der Anamnese. Dies gilt ebenfalls für jeweils drei Patienten der Chirurgie- bzw. CyberKlinge-Gruppe.

Tabelle 15: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Häufigkeitsverteilung kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen in den Therapiegruppen

	Kategorien	Gesamt	Chirurgie	CyberKlinge	RFA
Kardiale Vorerkrankungen	Ja	38,5 % (n=5)	50 % (n=3)	33,3 % (n=2)	0 %
	Nein	53,8 % (n=7)	50 % (n=3)	50 % (n=3)	100 % (n=1)
	Keine Angabe	7,7 % (n=1)	0 %	16,7 % (n=1)	0 %

Primäre Lebertumoren wie HCC und CC können auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen, die wiederum durch Viruserkrankungen wie Hepatitis B und C begünstigt wird. Auch wenn die Leberzirrhose anders als beim HCC beim CC nur eine untergeordnete Rolle spielt, wurde die Häufigkeit des Auftretens von Hepatitiden im CC-Patientenkollektiv untersucht (s. Tab. 16). Bei keinem CC-Patienten trat eine Hepatitis C Erkrankung in der Anamnese auf. Von einer Hepatitis B Erkrankung war ein operierter Patient betroffen.

Tabelle 16: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Auftreten von Hepatitis B und C in den Therapiegruppen

	Kategorie	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Hepatitis B Erkrankung in der Anamnese	ja	7,7 % (n=1)	16,7 % (n=1)	0 %	0 %
	nein	84,6 % (n=11)	83,3 % (n=5)	83,3 % (n=5)	100 % (n=1)
	keine Angabe	7,7 % (n=1)	0 %	16,7 % (n=1)	0 %
Hepatitis C Erkrankung in der Anamnese	nein	92,3 % (n=12)	100 % (n=6)	83,3 % (n=5)	100 % (n=1)
	keine Angabe	7,7 % (n=1)	0 %	16,7 % (n=1)	0 %

Alkoholabusus und BMI

Auch bei einem CC können ein Alkoholabusus das perioperative Risiko oder das Risiko für die Entwicklung einer Steatose erhöhen. Bei den CC-Patienten wurde daher wie bei den HCC-Patienten die Größe und das Gewicht erfasst, um den BMI zu bestimmen (s. Tab. 17). Bei keinem der einbezogenen CC-Patienten lag ein Alkoholabusus vor. Sechs Patienten aus dem CC-Patientenkollektiv waren präadipös bzw. adipös. In der Chirurgie-Gruppe hatten zwei Patienten (33,3 %) keine Adipositas. Der CC-Patient, der eine RFA erhielt, war untergewichtig.

Tabelle 17: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) –klassifizierter BMI der Patienten in den Therapiegruppen

	Kategorien	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
BMI	Keine Adipositas 18,5-25 kg/m ²	15,4 % (n=2)	33,3 % (n=2)	0 %	0 %
	Präadipositas 25-30 kg/m ²	38,5 % (n=5)	50,0 % (n=3)	33,3 % (n=2)	0 %
	Adipositas >30 kg/m ²	7,7 % (n=1)	16,7 % (n=1)	0 %	0 %
	Untergewicht <18,5 kg/m ²	7,7 % (n=1)	0 %	16,7 % (n=1)	100 % (n=1)
	Keine Angabe	30,8 % (n=4)	0 %	50,0 % (n=3)	100 % (n=1)

NAFLD – Steatose, NASH, Fibrose, Zirrhose

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Steatose und Fibrose in den Behandlungsgruppen. Eine Fibrose konnte bei mehr CC-Patienten festgestellt werden als eine Steatose (53,8 % vs. 23,1 %). Alle operierten Patienten wiesen eine Fibrose auf. Einer von Ihnen hatte eine Steatose. In der CyberKnife-Gruppe wurde bei zwei Patienten eine Steatose und bei einem Patienten eine Fibrose festgestellt werden. Für den mit RFA behandelten CC-Patienten fehlten hierzu die Angaben. Bei keinem der operativ behandelten Patienten konnte eine Leberzirrhose festgestellt werden. Dies galt auch für fünf der sechs Patienten, die eine CyberKnife-Therapie erhielten. Für den sechsten Patienten aus dieser Gruppe sowie für den Patienten, der eine RFA erhielt, fehlten diesbezügliche Angaben. Zum Vorliegen einer NASH gab es bei keinem CC-Patienten histologisch gesicherte Daten.

Tabelle 18: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Auftreten von Steatose und Fibrose in den Therapiegruppen

	Kategorien	Gesamt	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Steatose	Steatose vorhanden	23,1 % (n=3)	16,7 % (n=1)	33,3 % (n=2)	0 %
	Keine Steatose	53,8 % (n=7)	83,3 % (n=5)	33,3 % (n=2)	0 %
	Keine Angabe	23,1 % (n=3)	0 %	33,3 % (n=2)	100 % (n=1)
Fibrose	Fibrose vorhanden	53,8 % (n=7)	100 % (n=6)	16,7 % (n=1)	0 %
	Keine Fibrose	7,7 % (n=1)	0 %	16,7 % (n=1)	0 %
	Keine Angabe	38,5 % (n=5)	0 %	66,7 % (n=4)	100 % (n=1)

Vorthherapie

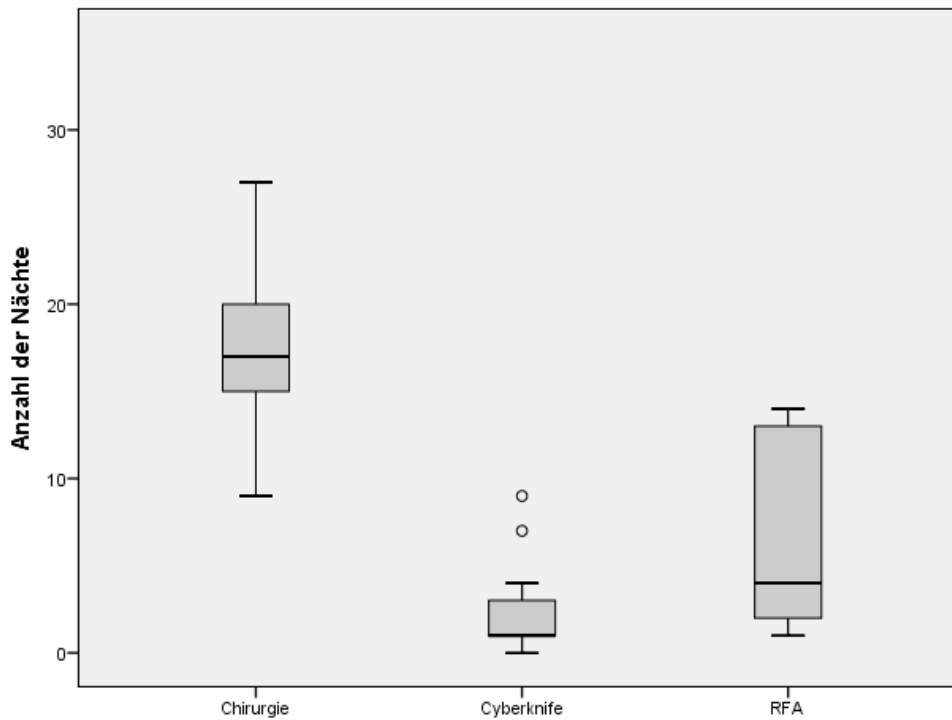
Da einige Patienten des CC-Kollektivs aufgrund eines Rezidivs ihres Primärtumors behandelt wurden, liegt es nahe, dass diese Patienten bereits im Vorfeld therapiert worden waren. Lediglich vier der 13 Patienten hatten keine Vorthherapie erhalten. Bei diesen Patienten handelte es sich ausschließlich um operativ versorgte Patienten. Weitere zwei chirurgisch therapierte sowie zwei mit CyberKnife behandelte Patienten hatten sich vor der betrachteten Intervention einer OP unterzogen. Der einzige Patient in der RFA-Gruppe war zuvor chirurgisch und mit einer Chemotherapie (Cisplatin, Gemcitabin), die nicht in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der RFA stand, behandelt worden.

4.4 Aufenthaltsdauer und Komplikationen

Zur Bestimmung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurde ermittelt, wie viele Nächte jeder Patient in Zusammenhang mit der Intervention stationär verbracht hat. Dazu wurden die Aufnahme- bzw. Entlassdaten erfasst. Patienten, die eine CyberKnife-Behandlung erhielten, suchten häufig lediglich zur Implantation des bzw. der Marker das Krankenhaus auf und stellten sich erst im Verlauf im CyberKnife-Zentrum vor. Die Marker-Implantation wurde zum Teil auch ambulant durchgeführt.

Abbildung 6 zeigt den Vergleich der stationären Aufenthaltsdauern der HCC-Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen.

Bei den operierten Patienten war die Spannweite der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Vergleich zu den Patienten mit den anderen Therapieoptionen relativ groß, da einer OP umfangreiche Untersuchungen vorangehen und die Nachbehandlung inklusive der Therapie möglicher Komplikationen komplexer ist (siehe unten). Bei den operierten HCC-Patienten gab es drei Patienten mit sehr langen Aufenthaltsdauern (71 bzw. 53 bzw. 42 Tage). Bei dem Patienten mit 71 Tagen Liegedauer traten im postoperativen Verlauf eine Harnstauungsniere, Pleuraergüsse sowie eine Pneumonie und ein infiziertes Hämatom DD Biliom, das ausgeräumt und antibiotisch behandelt wurde, auf. Die lange Liegezeit der beiden anderen Patienten war durch ein postoperatives Galleleck mit breitflächigem intraperitonealem Galleaustritt, der rezidivierende abdominelle Spülungen erforderte, bzw. durch eine postoperative Wundheilungsstörung, bei der über eine Vacuum Assisted Closure-Therapy (VAC) ein sekundärer Wundverschluss erzielt werden konnte, bedingt.

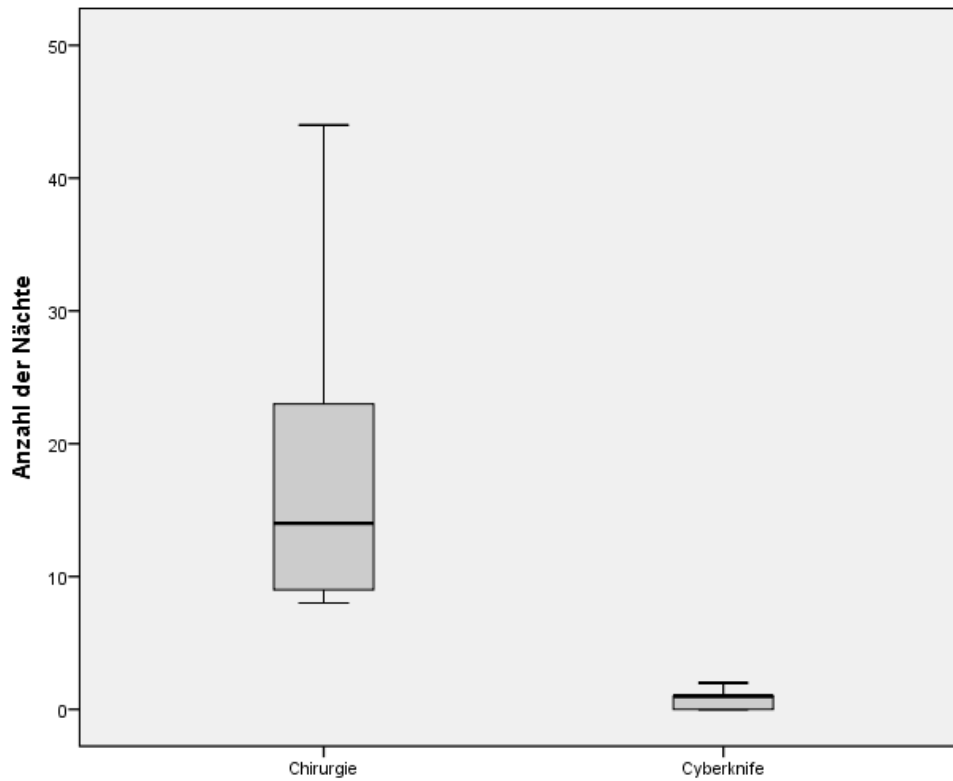


	Chirurgie	CyberKnife	RFA
Mittelwert [95 % KI]	23,41 {14,92;31,90}	2,80 [0,66;4,94]	6,78 [2,42;11,14]
Standardabweichung	16,508	3,858	5,674
Median	17 Tage	1 Tag	4 Tage
Minimum/Maximum	9/71 Tage	0/13 Tage	1/14 Tage

Abbildung 11: Patienten mit Hepatozellären Karzinomen (HCC) – stationäre Aufenthaltsdauer

Abbildung 11 zeigt den Vergleich der stationären Aufenthaltsdauern der CC-Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen.

Die längste Aufenthaltsdauer von 44 Tagen bei den operierten CC-Patienten trat bei einem Patienten auf, bei dem eine Gallefistel und ein Biliom postoperativ behandelt werden musste.



	Chirurgie	CyberKnife
Mittelwert [95 % KI]	18,67 [4,36;32,97]	0,83 [0,04;1,62]
Standardabweichung	13,633	0,753
Median	14 Tage	1 Tag
Minimum/Maximum	8/44 Tage	0/2 Tage

Abbildung 12: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – stationäre Aufenthaltsdauer

Folgende Komplikationen nach der OP-, CyberKnife- bzw. RFA-Behandlung wurden erfasst:

- Leberdysfunktion
- Nachblutung
- Ileus
- Leberischämie
- Galleleck
- Infektionen
- Biliom
- septische Komplikationen
- Abszess
- sonstige Komplikationen

Bei einem Großteil dieser Komplikationen handelt es sich um typischerweise nach Leber-OPs auftretende Komplikationen. Sie können aber auch durch eine Marker-Implantation bzw. CyberKnife-Behandlung oder durch eine RFA hervorgerufen werden.

Abbildung 13 zeigt die auftretenden Komplikationen im Gesamtkollektiv der HCC-Patienten.

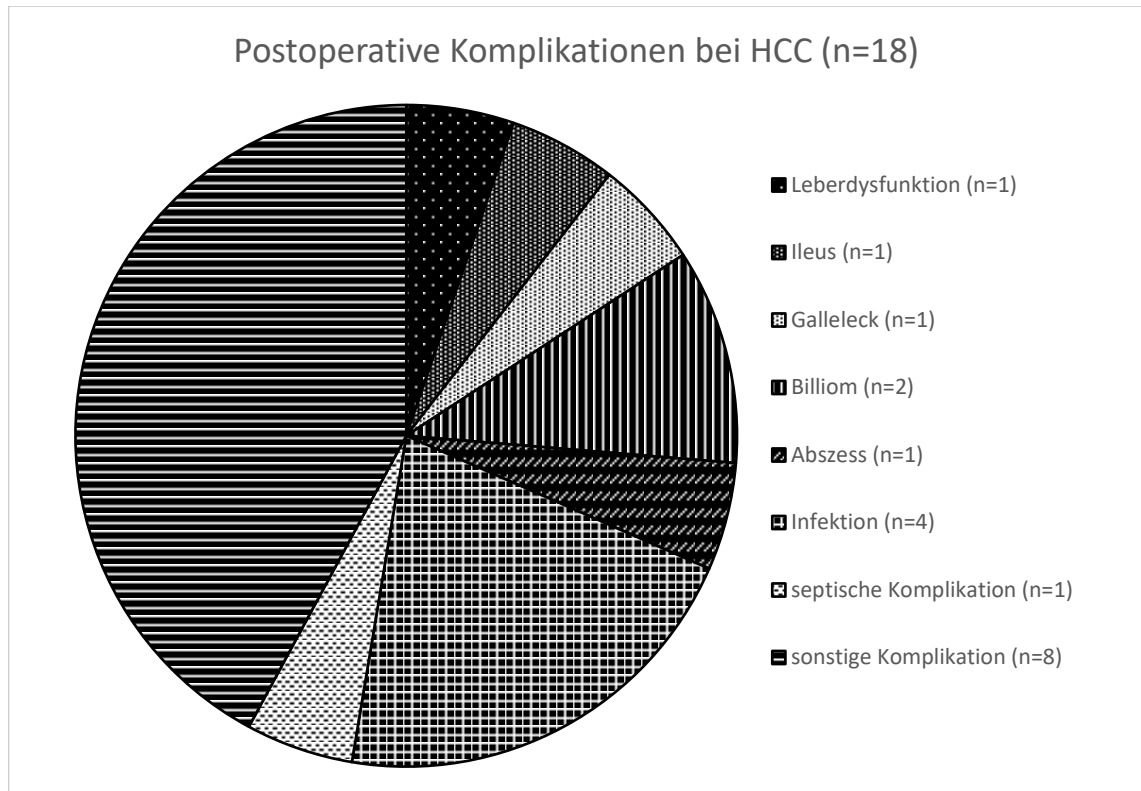


Abbildung 13: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – postoperative Komplikationen

Nach der CyberKnife-Behandlung traten keine Komplikationen aus dem untersuchten Spektrum auf. Auch ähnlich gelagerte Folgeerscheinungen wurden nicht dokumentiert. Bei den HCC-Patienten, die eine RFA erhielten, zeigten lediglich zwei der 13 Patienten „sonstige Komplikationen“. Dazu zählten ein Pneumothorax bzw. ein postinterventioneller therapiebedürftiger Quick-Abfall. Alle anderen Komplikationen traten in der chirurgisch behandelten Gruppe auf.

Abbildung 14 zeigt die auftretenden Komplikationen im Gesamtkollektiv der CC-Patienten.

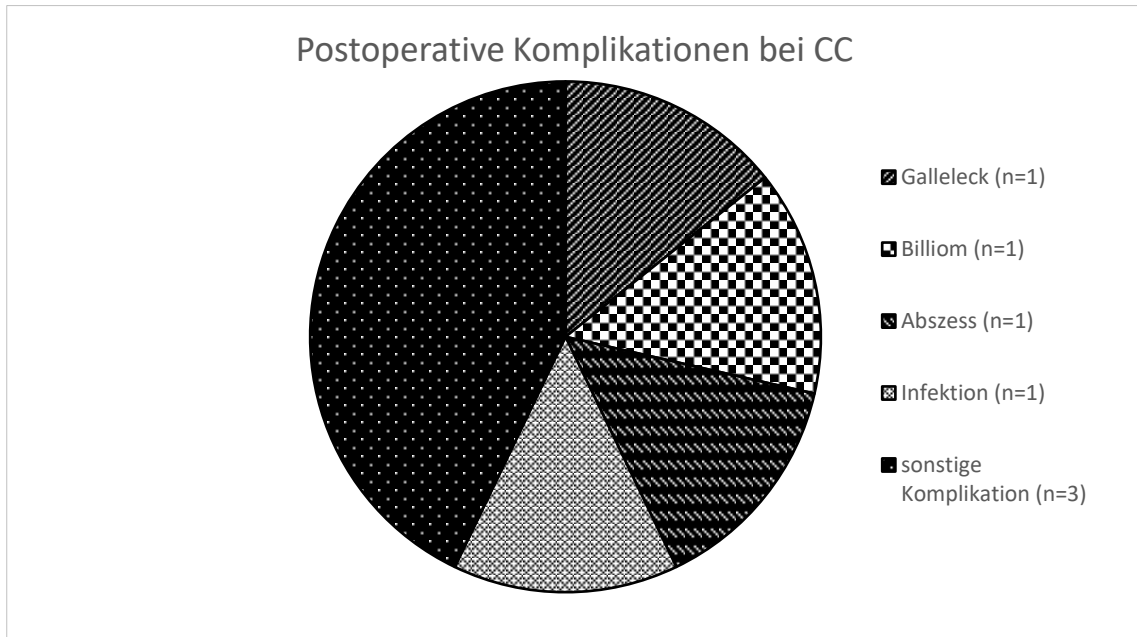


Abbildung 14: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – postoperative Komplikationen

Bei den CC-Patienten trat bei einem Patienten mit einer CyberKnife-Behandlung nach der Marker-Implantation eine Nachblutung mit derangierter Gerinnungssituation auf, die einen zweitägigen stationären Aufenthalt nach sich zog. Alle weiteren CyberKnife-Behandlungen verliefen komplikationslos. Das galt auch für den CC-Patienten mit RFA-Behandlung.

Als „sonstige Komplikation“ im Anschluss an eine operative Resektion wurden bei HCC- bzw. CC-Patienten vor allem respiratorische Probleme, Aszites, Gerinnungsstörungen, Vigilanzminderungen, Wundheilungsstörungen, Anstiege der Nierenretentionsparameter und Harnverhalte beobachtet. In drei Fällen erfolgte aufgrund der postoperativen Komplikationen (Galleleck, Abszess, bzw. septischer Infekt) eine operative Revision. In keinem Fall führte eine Komplikation zum Versterben des Patienten im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie.

4.5 *Ansprechen auf die Behandlungsmethode*

Für die 24 operierten Patienten wurde postoperativ die R-Klassifikation entsprechend der Einteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 1987 vorgenommen. Der Buchstabe „R“ steht als Abkürzung für „residual“ und meint damit das Beurteilen von Tumorrestgewebe (10). Laut Aktenlage wurde in fünf Fällen ein R0-Status und in zehn Fällen ein R1-Status erreicht; darunter waren ein CC-Patient mit R0- und drei CC-Patienten mit R1-Status.

Für die Übrigen ließ sich kein R-Status ermitteln. Bei den 24 mit CyberKnife behandelten Patienten wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen durch bildgebende Verfahren das Ansprechen auf die Intervention angelehnt an die weiterentwickelten WHO (World Health Organisation)-Richtlinien (Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) Richtlinien (15, 80)) analysiert. Von den sechs CC-Patienten zeigten jeweils drei eine komplette bzw. partielle Remission. Bei sieben von 18 HCC-Patienten wurde eine komplette Remission, bei drei Patienten eine partielle Remission, sowie und bei zwei Patienten kein bzw. nur ein minimales Ansprechen festgestellt. Bei sechs HCC-Patienten fehlten die Daten.

4.6 *Dauer der Behandlungsmethode*

Für die operierten Patienten konnten anhand der OP-Berichte die für den Eingriff benötigte Zeit genau erfasst werden. Bei den HCC-Patienten (n=18) betrug die OP-Dauer im Mittel 172 ± 55 Minuten (Median 166 Minuten). Die kürzeste OP dauerte 60 Minuten und die längste 305 Minuten. Bei der Analyse der OP-Dauer wurde nicht zwischen Hemihepatektomie, Segmentresektionen oder atypischen Resektionen unterschieden. Bei den CC-Patienten (n=6) ergab sich eine mittlere OP-Dauer von 222 ± 78 Minuten (Median 209 Minuten). Die minimale bzw. maximale OP-Dauer betrug 140 Minuten bzw. 315 Minuten.

Ein Vergleich der Interventionsdauer der verschiedenen Methoden wurde durch verschiedene Faktoren erschwert. Zur benötigten Zeit für die Implantation der Marker im Rahmen der CyberKnife-Therapie standen keine Daten zur Verfügung. Die Sitzung bei der Bestrahlung mittels CyberKnife dauert in der Regel 40 Minuten. In dem Patientenkollektiv erhielten alle Patienten lediglich eine CyberKnife-Bestrahlung. Veranschlagt man die benötigte Zeit für die Implantation der Marker mit 10 Minuten ergibt sich für die Patienten, die sich einer CyberKnife-Behandlung unterzogen, eine Gesamt-Interventionsdauer von 50 Minuten. Die Datenlage zur Sitzungsdauer der RFA war ebenfalls lückenhaft. In der Regel wurde nur die Zeit dokumentiert, über die die Zieltemperatur in der Läsion konstant gehalten wurde. Diese Zeit stand von vier der HCC-Patienten, die eine RFA erhielten, zur Verfügung und betrug im Mittel 30 ± 17 Minuten (Median 25 Minuten). Bei dem CC-Patienten fehlten die Daten zur Interventionsdauer. Erfahrungsgemäß dauern RFA-Behandlungen von primär malignen Lebertumoren 30-60 Minuten.

4.7 *Postinterventioneller Nachbeobachtungszeitraum*

Patienten, die eine bild- und robotergeführter Radiochirurgie erhielten, wurden im CyberKnife-Zentrum München in regelmäßigen Abständen von drei Monaten Kontrolluntersuchungen unterzogen. Dadurch, dass der Datenerhebungszeitraum bei diesen Patienten später als bei den

RFA bzw. chirurgisch therapierten Patienten begann, ist eine kürzere Nachbeobachtungszeit zu erwarten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das gesamte Patientenkollektiv betrug 43 Monate (HCC Median 40 Monate, CC Median 57 Monate).

4.8 Rezidive

4.8.1 Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen

Insgesamt konnten 43 HCC-Patienten und 13 CC-Patienten in die Analyse einbezogen werden. Als Rezidiv wurde das Auftreten eines Rezidivtumors sowohl im Randbereich des behandelten Herdes als auch ferner gelegene, neue Tumorherde definiert. Bei den HCC-Patienten kam es zu 27 Rezidiven, bei 16 Patienten (37,2 %) nicht. Von den 13 CC-Patienten erlitten sechs ein Rezidiv; sieben Patienten (53,8 %) blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei.

Zwischen den beiden Tumorentitäten lagen die Mittelwerte für das rezidivfreie Überleben um knapp zwei Jahre auseinander (HCC: $4,96 \pm 0,98$ Jahre; 95 % KI 3,1–6,9 Jahre; CC: $3,09 \pm 0,75$ Jahre; 95 % KI: 1,6–4,6 Jahre; s. Abb. 15). Dieser Unterschied war nicht signifikant (Breslow-Test $\chi^2(1)=0,181$, $p=0,670$). Bei den HCC-Patienten betrug das mediane rezidivfreie Überleben 1,75 Jahre (gut 20 Monate) (SD=0,3; 95 % KI: 1,17–2,33).

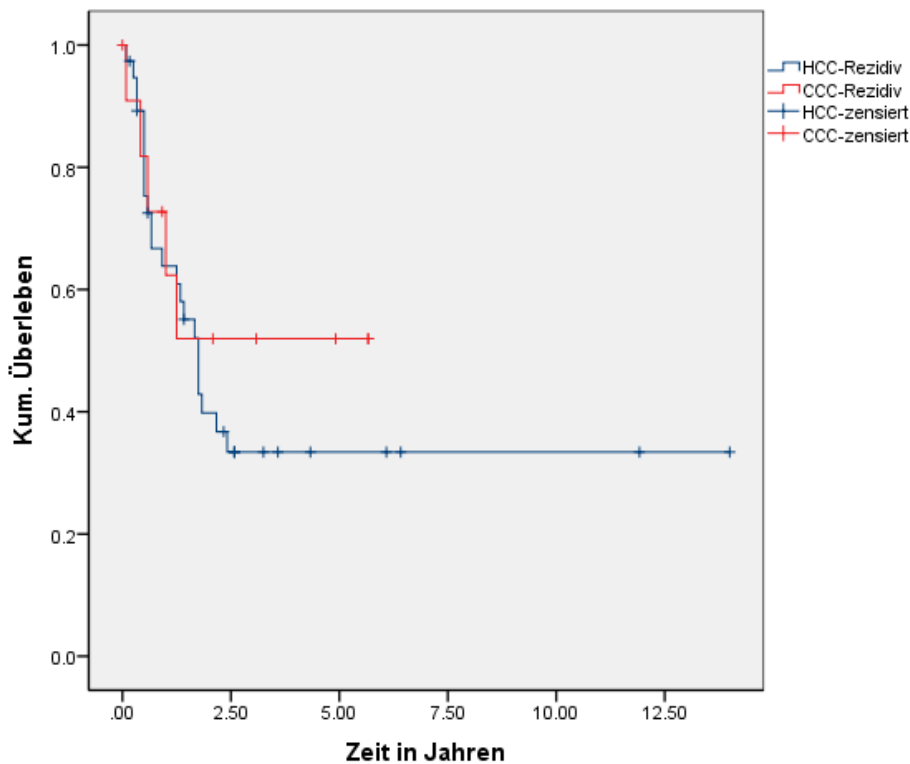


Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben nach Tumorentität – Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen (Kaplan-Meier-Diagramm)

4.8.2 Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Von den 43 HCC-Patienten entwickelten 27 Patienten einen Rezidivtumor nach der Intervention. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeit in den einzelnen Interventionsgruppen. In allen drei Therapiegruppen traten bei über der Hälfte der Patienten ein Rezidiv auf (Chirurgie 62,5 % vs. CyberKnife 55,6 % vs. RFA 77,8 %).

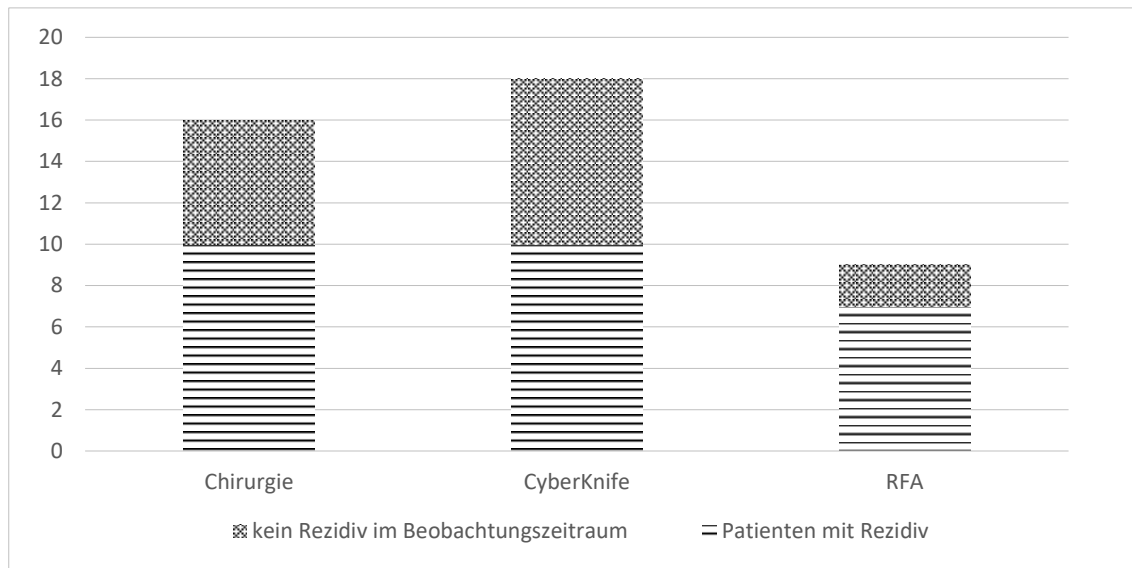


Abbildung 16: Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Rezidivzeit

62,8 % der HCC-Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum unabhängig von der Intervention ein Rezidiv. Bei 50 % der operierten Patienten trat im Mittel nach 1,75 Jahren (gut 20 Monate) ein Rezidiv auf; in der CyberKnife-Gruppe war dies erst nach 2,4 Jahren (29 Monate) der Fall. Bei den mittels RFA behandelten Patienten lag schon nach einem halben Jahr bei 50 % des Kollektivs ein Rezidiv vor.

Bei den operierten HCC-Patienten betrug die 1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate 66,7 % und die 2-Jahres-Rezidivfreiheitsrate 37,5 % im Vergleich zu 69,9 % und 50,9 % bei Patienten mit CyberKnife-Behandlung. Für die RFA wurde lediglich eine 1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von 26,7 % ermittelt.

Das folgende Kaplan-Meier-Diagramm (s. Abb. 17) zeigt die Rezidivfreiheit im zeitlichen Verlauf in den drei Interventionsgruppen.

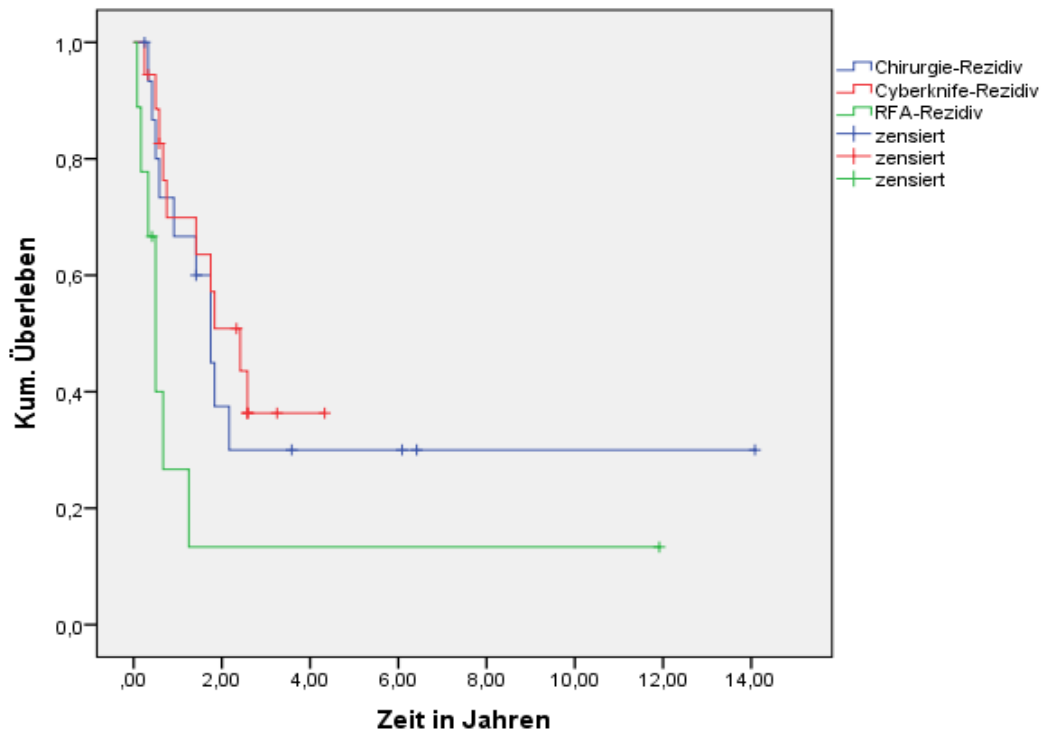


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Der Unterschied beim rezidivfreien Überleben zwischen den HCC-Interventionsgruppen war signifikant (Log-Rank-Test: $\chi^2(2)=6,711$, $p=0,035$). Ein paarweiser Vergleich der chirurgischen Therapie und der CyberKnife-Behandlung ergab keinen signifikanten Unterschied (Log-Rank-Test: $\chi^2(1)=0,274$, $p=0,601$). Der Vergleich des rezidivfreien Überlebens der HCC-Patienten nach OP und RFA ergab im Log-Rank-Test einen tendenziellen ($p=0,054$) und im Breslow-Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,026$). Im Gegensatz dazu, bestand zwischen der RFA- und CyberKnife-Behandlung auch im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ($\chi^2(1)=5,476$, $p=0,019$).

4.8.3 Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Von den 13 CC-Patienten entwickelten sechs Patienten Rezidivtumoren nach der Intervention. Am häufigsten waren die mit CyberKnife behandelten Patienten ($n=6$) betroffen, wo es zu vier Rezidiven kam. Ein Patient aus der Gruppe der operativ therapierten CC-Patienten und der mit RFA therapierte Patient erlitten ebenfalls ein Rezidiv.

Rezidivzeit

Die CC-Patienten lebten nach der chirurgischen Intervention im Mittel 4,8 Jahre (4 Jahre und 9 ½ Monate) bis zur Entwicklung eines Rezidivs. In der RFA- bzw. CyberKnife-Gruppe betrug die mittlere rezidivfreie Zeit ein Jahr (s. Abb. 18).

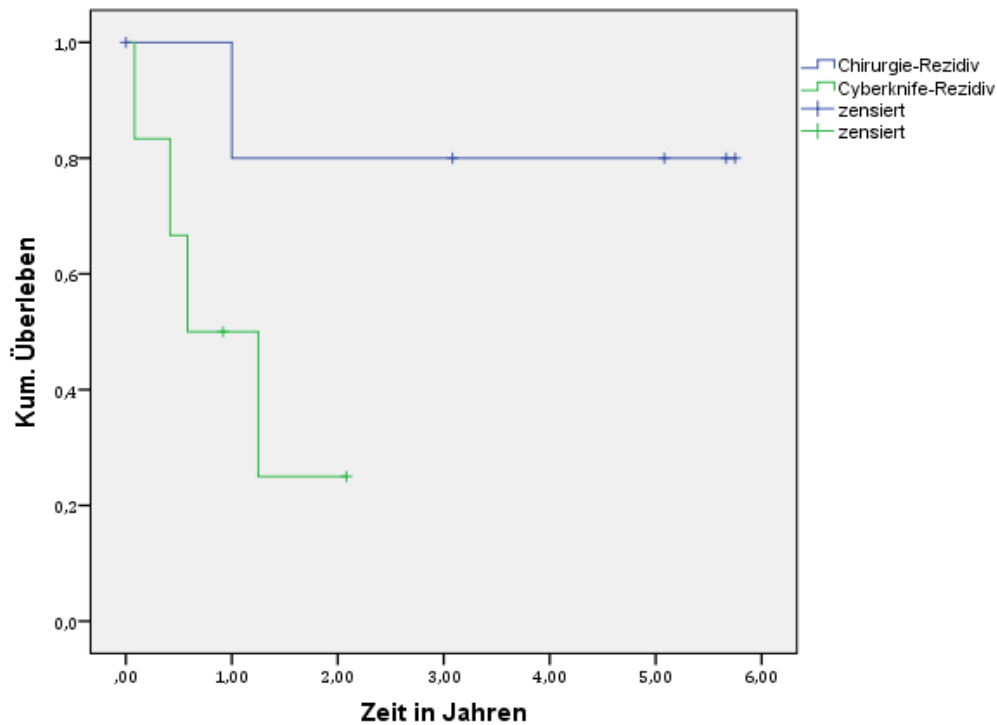


Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

4.9 Gesamt-Überleben

4.9.1 Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen

Zunächst wurde ermittelt, wie viele HCC- und CC-Patienten unabhängig von der durchgeführten Intervention an ihrem Tumorleiden verstorben waren. Zensiert wurden Patienten, die nicht aufgrund des Tumors verstorben waren, und Patienten, die zum Ende der Beobachtung noch lebten. Unter den 49 HCC-Patienten waren 13 Patienten, unter den 13 CC-Patienten waren drei Patienten im Beobachtungszeitraum an dem fortschreitenden Tumorleiden verstorben. Bei den HCC-Patienten waren vier Patienten aufgrund anderer Ursachen verstorben; bei den CC-Patienten traten Todesfälle aufgrund anderer Ursachen nicht auf. Am Ende der Beobachtung waren noch 20 Patienten (n=6 mit CC und n=14 mit HCC) am Leben.

Die HCC-Patienten überlebten – unabhängig von der Intervention – im Mittel $8,2 \pm 1,3$ Jahre (95 % KI; 5,7–10,7 Jahre) und die CC-Patienten $4,5 \pm 0,7$ Jahre (95 % KI; 3,2–5,7 Jahre). Trotz der erheblich abweichenden Mittelwerte bestand im untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den HCC- und CC-Patienten (Breslow-Test: $\chi^2(1)=0,054$, $p=0,816$). Fünf Jahre nach der Intervention waren 50 % der HCC-Patienten verstorben (s. Abb. 19).

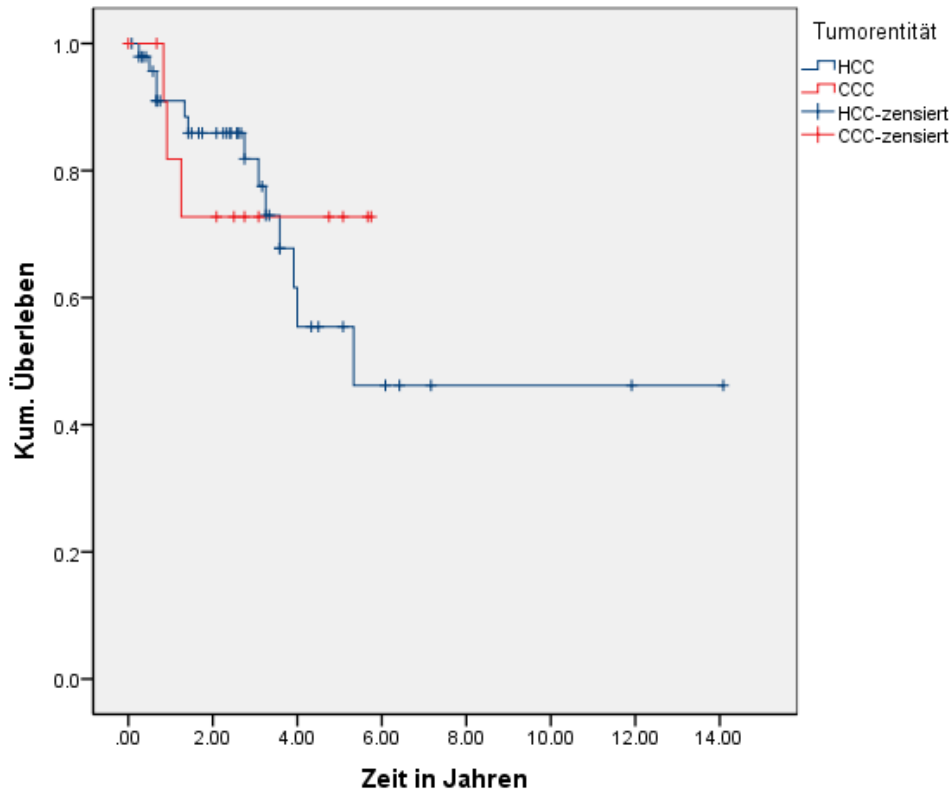


Abbildung 19: Gesamtüberleben nach Tumorentität – Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen (Kaplan-Meier-Diagramm)

4.9.2 Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Postinterventionelles Überleben

Tabelle 19 zeigt das mittlere Überleben der HCC-Patienten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie.

Tabelle 19: Gesamtüberleben (in Jahren) bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Art des Eingriffs	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
Chirurgie	8,3	5,1	11,6
CyberKnife	5,2	3,6	6,9
RFA	6,6	2,7	10,6

Bei den operierten HCC-Patienten lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 82,6 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 51,7 %. Bei den HCC-Patienten, die eine Bestrahlung mit CyberKnife erhielten, betragen die entsprechenden Werte 93 % und 46,7 %. In der RFA-Gruppe waren nach 5,33 Jahren 50 % der HCC-Patienten an ihrem Tumorleiden verstorben.

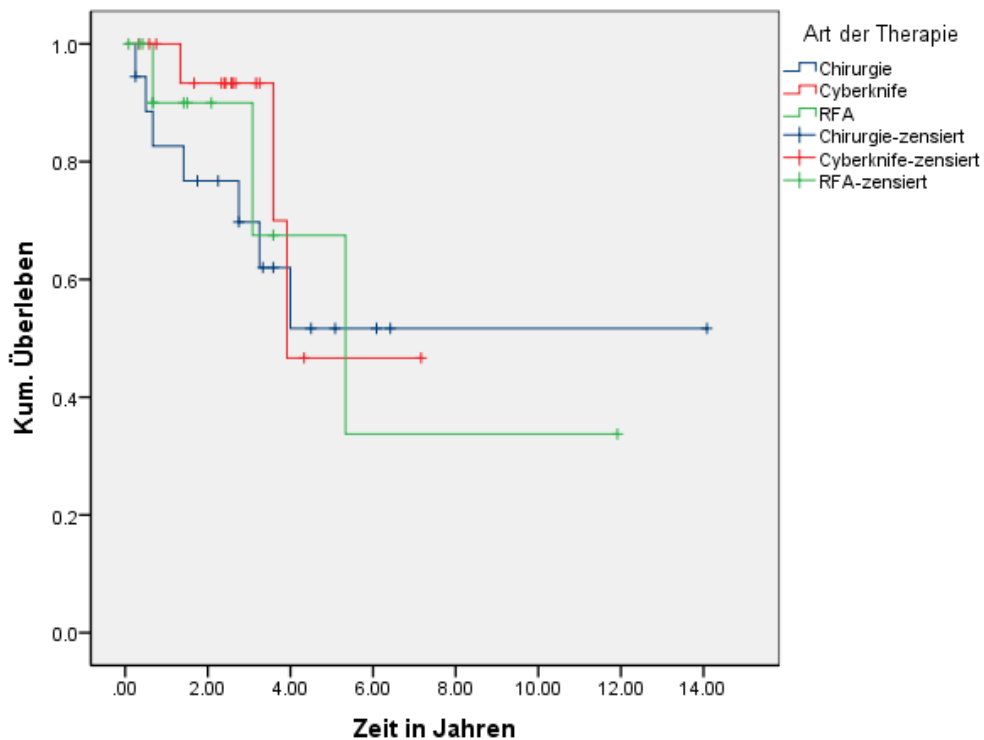


Abbildung 20: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Die Unterschiede beim Gesamtüberleben nach einer OP oder CyberKnife-Intervention (Log-Rank-Test: $\chi^2(1)=0,619$, $p=0,431$), nach einer CyberKnife- oder RFA-Intervention (Log-Rank-Test: $\chi^2(1)=0,115$, $p=0,734$) bzw. nach einer OP oder RFA-Therapie (Log-Rank-Test: $\chi^2(1)=0,071$, $p=0,791$) waren nicht signifikant. Auch der gemeinsame Vergleich der drei Interventionsarten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Log-Rank-Test: $\chi^2(2)=0,551$, $p=0,759$).

Die oben genannten Ergebnisse gelten für Patienten, die am Fortschreiten ihres Tumorleidens verstarben. Betrachtet man alle Todesfälle (tumorbedingt \pm nicht tumorbedingt) in dem Beobachtungszeitraum betragen die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion 76,9 %, 69,2 % und 34,6 %, nach der CyberKnife-Intervention 88,2 %, 82,4 % und 25,9 % sowie nach der RFA 70 %, 50 % und 20 %.

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von möglichen Einflussfaktoren

Bei der Analyse des postinterventionellen Überlebens wurde auch der potenzielle Einfluss verschiedener Faktoren überprüft. Statistisch signifikante Effekte konnten dabei nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der hohen Anzahl zensierter Fälle war eine statistische Analyse zudem oft nicht möglich. Im Folgenden werden einige der untersuchten Einflussfaktoren dennoch beschrieben.

Verglichen wurden u.a. Interventionen von Patienten mit einem Rezidiv und einem Primärtumor. Bei 30 der 49 HCC-Patienten war im Vorfeld zumindest eine tumorbezogene Intervention durchgeführt worden. Sieben dieser 30 Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden im Beobachtungszeitraum. Von den 19 nicht vorbehandelten Patienten verstarben sechs Patienten. Patienten mit Behandlung eines Primärtumors überlebten fast doppelt so lange ($9,1 \pm 1,7$ Jahre; 95 % KI: 5,9–12,4 Jahre) wie Patienten mit einer Rezidivbehandlung ($4,9 \pm 0,6$ Jahre; KI: 3,7–6 Jahre).

Außerdem wurde geprüft, ob kardiale und / oder pulmonale Vorerkrankungen die Überlebenszeit beeinflussen. Das mittlere Überleben bei Patienten mit solchen Erkrankungen lag bei 3,5 Jahren im Vergleich zu 4,6 Jahren bei Patienten ohne diese Erkrankungen. 50 % der Patienten mit diesem Risikoprofil verstarben an ihrem Tumor; bei Patienten ohne Risikoprofil traf dies nur auf 20 % der Patienten zu. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

4.9.3 Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen

Postinterventionelles Überleben

Aus den vorliegenden Daten der Patienten, die eine Cyberknife-Intervention erhielten, geht hervor, dass das Überleben bei den zwei Patienten, die im Beobachtungszeitraum an ihrem

Tumorleiden verstarben, bei knapp unter einem Jahr lag. Der Patient, der sich einer RFA unterzog, verstarb nach gut 14 Monaten (1,25 Jahre). Bei den operierten Patienten verstarb kein Patient an seinem Tumorleiden (s. Abb. 21). Ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den drei untersuchten Interventionsarten bestand nicht (Breslow-Test: $\chi^2(3)=3,375$, $p=0,185$).

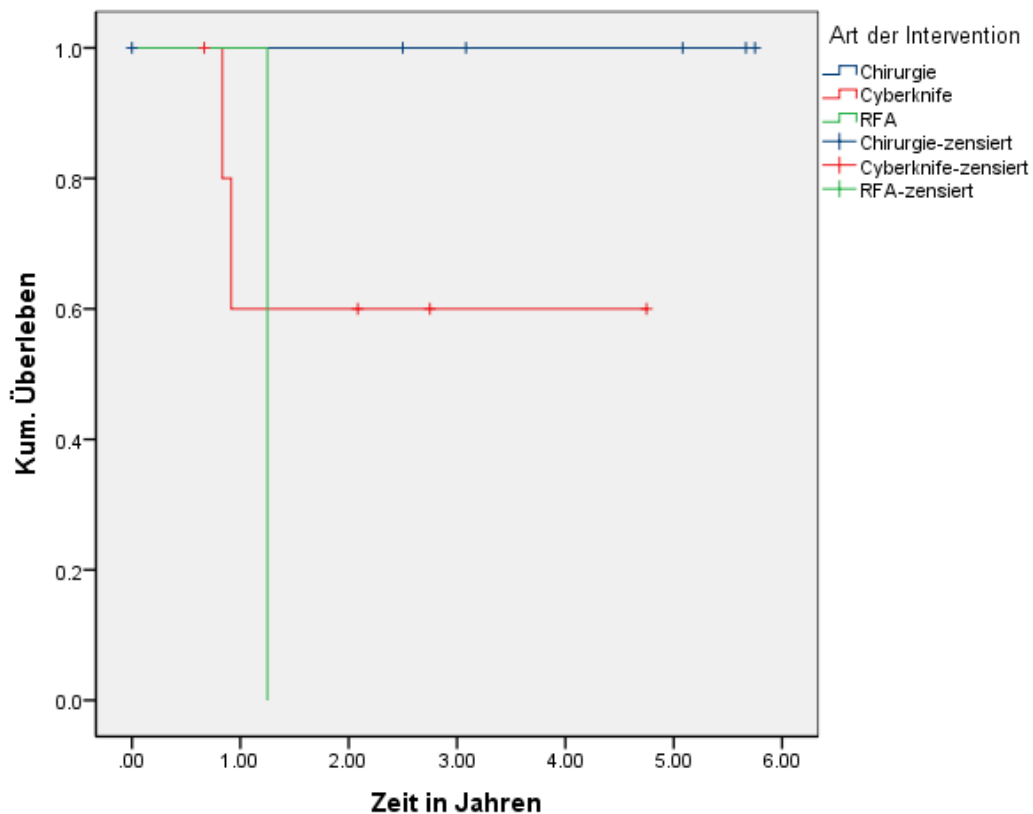


Abbildung 21: Gesamtüberleben bei Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von möglichen Einflussfaktoren

Auch bei den CC-Patienten konnten wie bei den HCC-Patienten keine signifikanten Effekte potenzieller Einflussfaktoren auf das postinterventionelle Überleben identifiziert werden.

Bei dem Vergleich von CC-Patienten (n=13), die aufgrund eines Rezidivs oder Primärtumors behandelt wurden, zeigte sich, dass keiner der Patienten ohne Vortherapie (n=4) im Nachbeobachtungszeitraum an seinem Tumorleiden verstarb. Dagegen verstarben drei der neun Patienten mit einer vorangegangenen Therapie. Bei den fünf Patienten mit kardialen / pulmonalen Vorerkrankungen kam es zu keinem und bei den sieben Patienten ohne kardiale / pulmonale Vorerkrankungen in drei Fällen zu tumorbedingten Todesfällen.

5 Diskussion

5.1 Rezidivraten der drei Therapieverfahren

Unabhängig vom gewählten Verfahren entwickelten sowohl in der HCC- als auch in der CC-Gruppe einige Patienten Rezidive. Insgesamt waren 33 Patienten im Gesamtkollektiv von Rezidiven betroffen. Der rezidivfreie postinterventionelle Zeitraum war in der CC-Gruppe nach einer OP deutlich länger als nach einer CyberKnife- bzw. RFA-Intervention. Dagegen entwickelten HCC-Patienten nach einer OP schneller Rezidive als nach einer CyberKnife-Behandlung. Bei den HCC-Patienten betrug die Zeit bis zum Rezidiv nach einer RFA im Median sechs Monate, nach einer Operation 21 Monate und nach einer CyberKnife-Behandlung 29 Monate. Insgesamt erlitten 62,8 % der HCC-Patienten unabhängig von der Intervention im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Die 1-Jahres-Rezidivrate der HCC-Patienten lag nach einer RFA höher als nach einer OP und CyberKnife-Intervention (73,3 % vs. 33,3 % vs. 30,1 %). Die vorliegenden Gesamtrezidivraten waren mit den Ergebnissen von Huang et al., die im Rahmen einer stratifizierten Randomisierung HCC-Patienten nach einer OP bzw. RFA untersuchten, vergleichbar (RFA + OP: 52 % vs. 40 % vorliegende Arbeit). Jedoch lagen die 1-Jahres-Rezidivraten bei den HCC-Patienten für die RFA-Intervention (16,52 % vs. 73,3 %) und für das operative Vorgehen (12,17 % vs. 33,3 %) in der vorliegenden Studie deutlich höher (29). Auch Li et al. berichteten mit 8,0 % von einer deutlich geringeren 1-Jahres-Rezidivrate bei offenen Hepatektomien. In beiden Vergleichsuntersuchungen wurden jedoch nur Patienten mit Tumorgrößen im Rahmen der Mailand-Kriterien inkludiert, während im vorliegenden Kollektiv auch Patienten mit Tumordurchmesser >5 cm operiert wurden (45). Tumoren mit größerem Durchmesser zeigen postoperativ häufig höhere 1-Jahres-Rezidivraten als kleinere Tumoren (60, 69). Auch die Rezidivraten nach einer RFA waren in der vorliegenden Studie für HCC- sowie CC-Patienten größer als in anderen Veröffentlichungen. Möglicherweise lässt sich der Unterschied auf die kleinen Kollektive der HCC- und CC-Patienten in der vorliegenden Untersuchung zurückführen. Potenziell spielt aber auch die Tumorgröße (7 Patienten mit Tumoren >3 cm) eine Rolle. Kleinere Tumoren scheinen nach RFA seltener und später zu rezidivieren (21, 27, 84). Da bisher kaum Daten zu CyberKnife-Interventionen bei primären Lebermalignomen existieren, werden die vorliegenden Daten mit Daten anderer SBRT-Verfahren verglichen. Trotz des kleinen Kollektivs an HCC-Patienten in der vorliegenden Studie ist die 1-Jahres-Rezidivrate mit den Daten von Andolino et al. für die SBRT bei HCC-Patienten (n= 60, medianes progressionsfreies Überleben 20,4 Monate) vergleichbar (4). Que et al. fanden nach CyberKnife-Interventionen bei irresektablem HCC ähnlich gelagerte 1-Jahres-Rezidivfreiheitsraten von 85,3 % lokal und 51,5 %

distal der Zielläsionen (62). In einem Großteil der Fälle konnte aus den Archivdaten die Art der aufgetretenen Rezidive nicht genau ermittelt werden. Während die RFA-Rezidive bei 50 % der Patienten am Rand des Ablationsareals lagen, traten die Rezidive nach der CyberKnife-Intervention mehrheitlich als neue Herde in der Leber denn als randständig zur Zielläsion auf. Das vermehrte Auftreten von Randrezidiven (vor allem bei einer hohen Anzahl größerer Tumorherde) bestätigt vorangegangene Ergebnisse zu Rezidiven nach einer RFA-Therapie (11, 84).

5.2 *Tumorfrees bzw. Gesamt-Überleben der drei Therapieverfahren*

Das Todesursachen-unabhängige Gesamtüberleben lag in der HCC-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der CC-Gruppe (8,2 Jahre vs. 4,5 Jahre). Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen zum Überleben von HCC- und CC-Patienten überein (21, 29). Bei den insgesamt 31 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten, waren bei knapp 52 % das fortschreitende Tumorleiden bzw. tumorassoziierte Komplikationen die Todesursache. Vier Patienten verstarben unabhängig von ihrem Tumorleiden. Für die übrigen Patienten fehlten genaue Angabe zur Todesursache. Das tumorfreie Überleben betrug bei den HCC- bzw. CC-Patienten im Median 21 bzw. 15 Monate.

Das 1-, 2- bzw. 5-Jahres-Überleben in Tumorfreiheit lag in der HCC-Gruppe bei 60,2 %, 38,6 % bzw. 29,8 % und in der CC-Gruppe bei 56,3 % bzw. 46,9 % (1- und 2-Jahres-Werte). HCC-Patienten mit einer tumorassoziierten Todesursache zeigten 1- und 5-Jahres-Überlebensraten nach chirurgischer Resektion von 82,6 % und 51,7 %, nach RFA von 90 % und 67,5 % sowie nach CyberKnife-Intervention von 93 % und 46,7 %. Die von der Todesursache unabhängigen 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 76,9 %, 69,2 % und 34,6 % nach der OP, 88,2 %, 82,4 % und 25,9 % nach CyberKnife-Intervention sowie 70 %, 50 % und 20 % nach RFA. Im Vergleich zu größeren Studien waren die Überlebenszeiten der operierten Patienten im vorliegenden Kollektiv leicht kürzer und die der mittels RFA behandelten Patienten ähnlich (28). Toshimori et al. fanden in einer retrospektiven Analyse für das 1- und 5-Jahres-Überleben nach RFA bei HCC-Patienten vergleichbare Werte (97,4 % vs. 90 % und 70,1 % vs. 67,5 %) (84). Im gleichen Bereich liegt auch die 5-Jahres-Überlebensrate (69,8 %) nach RFA bei Ueno et al. (86). Die größere Abweichung zu den Überlebensdaten in Publikationen mit chirurgisch resezierten HCC-Patienten beruht möglicherweise auf der kleinen Patientenzahl sowie dem variablen Größen- und Lagespektrum der Tumorherde in der vorliegenden Studie. Die meisten Studien konzentrieren sich auf ein spezifisches Patientenkollektiv, was abweichende Überlebensdaten erklärt. Bei Pamecha et al., die nur Patienten mit Tumordurchmessern >5 cm inkludierten,

betrug das 3-Jahres-Überleben nach Resektion 54 %. Dagegen lag das 1-,3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Huang et al., die nur Patienten mit Tumoren im Rahmen der Mailand-Kriterien aufnahmen, bei 98,26 %, 82,60 % und 75,65 %, was deutlich über den von Pamecha et al. sowie den hier erzielten Ergebnissen liegt (29, 60).

Für CC-Patienten waren aufgrund des kleinen Kollektivs sowie der hohen Anzahl zensierter Daten kaum valide Aussagen zum Überleben möglich. Soweit ermittelbar, fehlten tumorunabhängige Todesfälle im vorliegenden Patientenkollektiv. Das 1- bzw. 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug unabhängig von der Intervention 81,8 % bzw. 72,7 %. Kein CC-Patient aus dem Kollektiv der operierten Patienten verstarb im Nachbeobachtungszeitraum (Median: 57 Monate). Der Patient, der sich einer RFA unterzog, verstarb nach gut 14 Monaten (1,25 Jahre). Eine statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens in den untersuchten Interventionsgruppen.

Que et al. ermittelten in ihrer retrospektiven Untersuchung mit inoperablen HCC-Patienten, die mit CyberKnife behandelt worden waren, 1- und 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 63,5 % und 41,3 %. Diese Werte liegen unter den in der vorliegenden Analyse ermittelten Überlebenswerten, was möglicherweise an den im Mittel größeren Durchmesser der behandelten Tumoren in der Vergleichsstudie liegt. Aktuell gilt die Tumorgöße als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben (62). Bei kleineren HCC erzielten Andolino et al. durch Stereotaktische Bestrahlung ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 67 % bei einem medianen Überleben von 44 Monaten. Auch dieser Wert liegt deutlich unter den erzielten Ergebnissen der vorliegenden Analyse (4). Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug in der vorliegenden Untersuchung bei CC-Patienten nach der CyberKnife-Intervention 60 %. Auch wenn dieses Ergebnis aufgrund der kleinen Patientenzahl zurückhalten zu interpretieren ist, entspricht es den Ergebnissen einer Untersuchung von Shen et al., in der 28 Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 57,1 % nach CyberKnife aufwiesen (72).

Insgesamt ist es anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich, die Therapieform zu identifizieren, die hinsichtlich des Überlebens für HCC- bzw. CC-Patienten am vorteilhaftesten ist. Für HCC-Patienten scheint zwar initial die CyberKnife-Intervention einen Vorteil zu bieten (1-Jahres-Gesamtüberleben 93 %), welcher in dieser Studie im weiteren Verlauf jedoch nicht bestehen bleibt. Nach fünf Jahren wiesen die chirurgisch therapierten Patienten nach die höchste Überlebensrate auf.

5.3 *Vergleich der Tumorentitäten HCC und CC*

HCC-Patienten zeigten im Mittel deutlich höhere Werte bei den im Rahmen der Diagnostik bestimmten Tumormarkern AFP und CA 19-9 als CC-Patienten (AFP: 13,6 ng/ml vs. 2,15 ng/ml; CA19-9: 36,5 U/ml vs. 13,9 U/ml). Dabei handelt es sich jedoch um keinen allgemeingültigen Unterschied. Vielmehr sind diese Tumormarker auch als prognostische Parameter bzw. als Verlaufsparemeter nach einer Therapie zu werten (5, 63, 97).

80 % der HCC-Patienten waren prä-adipös bis adipös; bei den CC-Patienten waren nur 22,22 % betroffen. Übergewicht zählt zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer NAFLD und damit auch für ein HCC. Auch das CC tritt vermehrt bei Übergewicht – insbesondere in jüngerem Lebensalter – auf (54, 96). Eine Leberzirrhose gilt sowohl für das HCC als auch für das CC als Risikofaktor. Auf dem Boden einer Zirrhose entsteht aber deutlich häufiger ein HCC als ein CC (59, 81, 93). Dieser Unterschied war auch im vorliegenden Kollektiv zu erkennen. 81 % der HCC-Patienten und kein CC-Patienten waren von einer Leberzirrhose betroffen.

Das mediane rezidivfreie Überleben der CC-Patienten der vorliegenden Studie lag mit 15 Monaten im Bereich der Werte einer Übersichtsarbeit von Mavros et al. Jedoch zeigen dort inkludierte Studien, dass CC-Patienten eine mediane Rezidivfreiheit von bis zu 34 Monaten erreichen können (51). Dieser Wert liegt noch über dem in der vorliegenden Studie ermittelten Wert von 21 Monaten für die HCC-Patienten.

Das 1- und 3-Jahres-Gesamtüberleben von HCC-Patienten ist mit 91 % bzw. 81 % vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen jedoch häufig das Überleben nach Therapiemodalität getrennt ermittelt wurde (31, 46). Abweichungen bei der Therapiemodalität sowie bei der Größe und Lage der untersuchten Tumoren können Abweichungen bei den Ergebnissen erklären. Bei Untersuchungen von kleinen Tumoren liegen die Überlebenszeiten und die Rezidivfreiheitsraten höher als in dem vorliegenden Patientenkollektiv (45).

Einige Patienten der vorliegenden Untersuchung waren bereits aufgrund ihres Tumorleidens zum Teil auch multimodal therapiert worden. HCC-Patienten, die sich einer primären Tumortherapie unterzogen, überlebten nach der Intervention fast doppelt so lange wie Patienten mit Vortherapien. Bei den vortherapierten Patienten handelte es sich nicht immer um Patienten mit einem Rezidiv. Auch 42,5 % der Patienten mit Primärtumor waren bereits mit einer anderen Behandlungsmodalität vortherapiert worden. Laut Schellhaas et al. werden Patienten nach Erstdiagnose wieder zunehmend ausschließlich unimodal behandelt, wobei es aktuell nach einer Monotherapie (Resektion, lokale Ablation) weniger häufig zu Rezidiven

kommt als früher. Dennoch sind laut ihrer Einschätzung weitere Studien notwendig, um den Überlebensunterschied nach uni- und multimodalen Therapien zu evaluieren (70). Für CC-Patienten fehlen bislang verlässliche Daten zum Überlebensunterschied mit bzw. ohne Vortherapie. Indes legen Untersuchungen nahe, dass mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie gleiche Überlebensraten bei Patienten mit initial inoperablem CC bzw. mit positiven Resektionsrändern oder Lymphknotenmetastasen erzielt werden können (41, 89).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt, dass CC vorwiegend im Segment IV mit z.T. über den Rand hinaus in Nachbarsegmente greifenden Anteilen wachsen, während HCC keine Präferenz für ein bestimmtes Segment aufweisen (1).

5.4 Vergleich der lokoregionären Verfahren RFA und CyberKnife

Aktuell stellt die chirurgische HCC- und CC-Resektion laut Leitlinien neben der Lebertransplantation die Methode der Wahl für die kurative Behandlung dar (13, 29). Bei multimorbiden Patienten oder bei inoperablen Tumoren muss jedoch auf andere Verfahren ausgewichen werden. Die RFA ist ein etabliertes Verfahren zur Verlängerung des Überlebens durch eine lokale Tumorkontrolle bei irresektablen HCC bzw. CC (34, 47). Die CyberKnife-Therapie ist bisher weniger verbreitet, wird weltweit jedoch zunehmend bei irresektablen und für andere lokalablative bzw. minimalinvasive Verfahren ungeeignete Tumoren eingesetzt. Durch die Weiterentwicklung in der Strahlentherapie ist es inzwischen möglich, auch größere Lebertumoren bei eingeschränkter Leberrestfunktion bzw. in der Nähe kritischer Organe mit dieser Methode zu behandeln, da nur ein minimaler Randsaum um den Tumor herum bestrahlt wird. Que et al. erreichten bei 115 HCC-Patienten und einem medianen Follow-up von 15 Monaten eine 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensrate von 63,5 % bzw. 41,3 % sowie eine 1- bzw. 2-Jahres-Rezidivfreiheitsrate von 42,8 % bzw. 38,8 % (62). Im vorliegenden Patientenkollektiv lagen die 1-Jahres-Überlebens- und -Rezidivfreiheitsraten mit 69,9 % bzw. 93,3 % in der CyberKnife-Gruppe höher. Patienten der RFA-Gruppe zeigten mit 26,7 % ein deutlich eingeschränkteres 1-Jahres-Überleben. Die 1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei den HCC-Patienten der RFA-Gruppe mit 90 % zwar in der Nähe der Ergebnisse der CyberKnife-Gruppe, jedoch unter den Raten von Toshimori et al. (97,8 %) und Tateishi et al. (94,7 %) (79, 84).

Neben den potenziellen Überlebensvorteilen bei Nutzung von lokoregionären Verfahren im Vergleich zu supportiven Therapieformen, müssen bei der RFA und bei der CyberKnife-Intervention auch Unterschiede bezüglich des Vorgehens, des Krankenhausaufenthaltes sowie der Risiken, Komplikationen und Limitationen berücksichtigt werden (49). Während die RFA

einen medianen stationären Krankenhausaufenthalt von vier Tagen erforderte, betrug der Wert für die CyberKnife-Intervention lediglich ein Tag und ist damit als ambulanter Aufenthalt zu betrachten. Für die CyberKnife-Bestrahlung muss sich der Patient in der Regel nur einer ambulanten Implantation der Marker unterziehen und sich einige Tage später ebenfalls im Rahmen eines ambulanten Aufenthaltes im CyberKnife-Zentrum behandeln lassen. Beim Auftreten von Komplikationen (z. B. relevante Blutungen nach Markerimplantation) ist bei beiden Maßnahmen ggf. eine stationäre Behandlung erforderlich. Die bei der CyberKnife-Intervention bei einem CC-Patienten nach Markerimplantation auftretende Blutung mit derangierter Gerinnungssituation führte zu einer Krankenhausaufenthaltsdauer von zwei Tagen. Die HCC-Patienten erlitten keine Komplikationen im Rahmen der CyberKnife-Therapie. Nach der RFA-Behandlung kam es jedoch zu einem Pneumothorax und einem postinterventionellen Quickabfall und konsekutiv zu einem verlängerten stationären Aufenthalt. Toshimori et al. beschreiben Komplikationsraten nach RFA von 13,2 % bei HCC-Patienten. Im Vordergrund stehen Blutungen (10 % aller Komplikationen), Pleuraergüsse aufgrund von Hypalbuminämien (9 %) sowie biliäre Komplikationen (7 %) (84). Untersuchungen fanden nach einer SBRT bzw. CyberKnife geringere Komplikationsraten als nach einer RFA. Insbesondere Schmerzen und Blutungen treten seltener bis gar nicht auf. Jedoch kann es je nach Strahlendosis zu strahleninduzierten lebertoxischen Reaktionen kommen, die aber im vorliegenden Patientenkollektiv nicht beobachtet wurden (33, 77).

Eine grundlegende Frage ist, welche Patienten von lokoregionären Verfahren profitieren können. Mahady et al. beobachteten einen grenzwertig signifikanten Überlebensvorteil von HCC-Patienten mit einem CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)-Score von 1 und 2 Punkten nach RFA im Vergleich zu einer supportiven Therapie. Für Patienten mit einem CLIP-Score ab 3 konnte kein Vorteil ermittelt werden (49). Da es sich hierbei um Patienten mit größeren Tumorherden mit ggf. vaskulärer Infiltration oder fortgeschrittener Lebergrunderkrankung handelt, sind lokoregionäre Verfahren in der Regel ineffektiv bzw. kontraindiziert. Möglicherweise könnte eine CyberKnife-Intervention als lokoregionäres Ablationsverfahren in solchen Fällen bessere Ergebnisse erzielen. Bei größeren Tumoren stellt die applizierbare Strahlendosis die komplikationslos bzw. -arm verwendet werden kann einen limitierenden Faktor dar. Laut Kuo et al. zeigt die CyberKnife-Intervention bei HCC-Durchmessern >4 bis <10 cm bzw. ≥ 10 cm im Zeitraum von drei Jahren eine geringere lokale Tumorkontrolle und ein schlechteres Ansprechen als bei Tumordurchmessern ≤ 4 cm. Dagegen zeigt die Zeit bis zum Progress keine signifikante Korrelation zum Tumordurchmesser. Auch die Überlebensraten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (39). Ergebnisse verschiedener Studien legen nahe, dass eine Kombination von lokoregionären Verfahren möglicherweise

erfolgversprechender ist als unimodale Konzepte. Eine CyberKnife-Intervention erreichte in der vorliegenden Studie bei HCC-Patienten ein 1- und 5-Jahres-Gesamtüberleben von 93 % und 46,7 %. Laut Su et. al., die das Überleben von irresektablen HCC >5 cm nach SBRT mit und ohne TACE verglichen, deuten die erzielten 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 62,4 % vs. 32,9 % bzw. 75,5 % vs. 46,9 % an, dass eine ergänzende TACE die CyberKnife-Ergebnisse je nach Tumorgroße verbessern könnte (78). Insgesamt scheinen kombinierte lokoregionäre Verfahren effektiver hinsichtlich des Überlebens als Monotherapien (16, 42).

5.5 *Eignung der CyberKnife-Methode als Bridging-Verfahren*

Eine Lebertransplantation weist für HCC-Patienten die besten Überlebensdaten auf. Zusätzlich führt sie zur Heilung der Lebergrunderkrankung und des Tumors. Die häufig langen Wartezeiten auf ein passendes Spenderorgan können jedoch zu einer Verschlechterung der Krankheit führen, so dass die Patienten die Transplantationskriterien nicht mehr erfüllen und aus der Warteliste herausfallen (Drop-out). Daher werden andere therapeutische Optionen zum Überbrücken (Bridging) bis zur Lebertransplantation genutzt (53, 61). Majno et al. beschrieben ein verlängertes tumorfreies Überleben nach Transplantation, sowie eine erfolgreiche Reduktion des Tumorausmaßes (Downstaging) vor der Lebertransplantation durch TACE (50). Untersuchungen zur Wirksamkeit der RFA beim Bridging belegen, dass durch diese Maßnahme ein Herausfallen aus den Transplantationskriterien während der Wartezeit verhindern kann. Die Aussagen zu dem Effekt auf die Rezidivraten bzw. auf den Überlebensvorteil nach Transplantation sind jedoch widersprüchlich (43, 52, 92). Für eine Kombination aus TACE und RFA als Bridging-Verfahren scheinen die Langzeitergebnisse eindeutig besser zu sein als für RFA als Mono-Bridging-Verfahren (66, 92). Da es sich bei der CyberKnife-Bestrahlung ebenfalls um ein lokoregionäres Verfahren mit geringer Invasivität handelt, könnte diese Intervention ebenfalls geeignet sein, die Transplantationskriterien einzuhalten. In ihrer Untersuchung zur Eignung von SBRT, TACE und RFA bei HCC-Patienten als Überbrückungsverfahren bis zur Transplantation fanden Sapisochin et al. ähnliche Drop-out-Raten sowie ein leicht, aber nicht signifikant reduziertes 1-Jahres-Überleben ab Listung bei den stereotaktisch bestrahlten Patienten (83 %) im Vergleich zu den RFA- bzw. TACE-Patienten (beide 86 %). Das 3- und 5-Jahres-Überleben war annähernd gleich. Die Autoren halten die Stereotaktische Bestrahlung für eine Alternative zu konventionellen Bridging-Verfahren (68).

Als Weiterentwicklung der SBRT stellt das CyberKnife-Verfahren vermutlich ebenfalls eine geeignete Bridging-Alternative dar. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde nach der CyberKnife-Behandlung bei zwei HCC-Patienten nach drei bzw. neun Monaten eine

Lebertransplantation durchgeführt. Dies entspricht dem Wartezeitraum für über die Hälfte der Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste (18). Beide Patienten waren mit TACE vorbehandelt. Allgemein zeigten HCC-Patienten im vorliegenden Kollektiv eine 1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate nach der CyberKnife-Intervention von 69,9 % im Vergleich zu 26,7 % nach RFA. Über 50 % der Patienten erfuhren durch die CyberKnife-Behandlung zumindest eine partielle und häufiger auch eine komplette Tumorregression. Aufgrund der hohen Rezidivfreiheitsraten sowie des guten Ansprechens ist anzunehmen, dass auch die CyberKnife-Bestrahlung ein sinnvolles Bridging-Verfahren darstellt. Außerdem ist die im Vergleich zu einer RFA sowie TACE komplikationsarme sowie aufwandsarme CyberKnife-Intervention für den Patienten vorteilhaft.

5.6 *Limitationen der Studie und weiterführende Analysen*

Um mögliche Störgrößen und eine bessere Vergleichbarkeit der Patientenkohorten beim verwendeten retrospektiven Studiendesign zu vermeiden, erfolgte in der vorliegenden Studie die Patientenauswahl mittels Matching. Der kleinsten Patientenkohorte – den mit CyberKnife therapierten HCC-/CC-Patienten – wurden nach den Gesichtspunkten Alter, Geschlecht, Tumorgröße und Tumorage operativ resezierte und mittels RFA behandelte HCC-/CC-Patienten zugeordnet.

Das Matching mit Patienten mit operativ resezierten primären Lebermalignomen war aufgrund des recht großen Patientenkollektivs im Klinikum Großhadern deutlich erfolgreicher als das Matching mit Patienten, die eine RFA erhielten. Zwischen den Patienten der RFA- und CyberKnife-Gruppe war das Matching daher zum Teil suboptimal. Einige Matching-Partner fehlten in der RFA-Gruppe ganz. Das Gesamtpatientenkollektiv war mit 62 Patienten recht klein. Durch die Aufteilung in verschiedene Tumorentitäten (HCC, CC) und Therapiearten (OP, CyberKnife, RFA) reduzierte sich die Zahl der Patienten in den Subgruppen zusätzlich. Dies erschwerte den Nachweis signifikanter Effekte. Zudem können signifikante Effekte aufgrund der geringen Fallzahl insbesondere in der CC-Gruppe auch zufällig entstehen.

Weiter wurden die Überlebensdaten von Patienten mit Primär- und Rezidivtumoren verglichen. Dieses Vorgehen ist kritisch zu bewerten, da das Überleben nach Behandlung eines Rezidivs u.a. aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung sowie durch Komorbiditäten meist verkürzt ist. Patienten, die einer RFA bzw. der CyberKnife-Therapie zugeführt wurden, wiesen zudem zum Teil schlechtere klinische und laborchemische (z.B. Child-Pugh-Score) Parameter auf, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der „gesünderen“ operativ resezierten Patienten

möglich ist. So fanden Su et al. beim Vergleich von HCC-Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh A und ein oder zwei Tumorherden vergleichbare Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle nach CyberKnife bzw. Resektion (77).

Neuere, aussagekräftigere Studien insbesondere aus dem asiatischen Raum, die die Ergebnisse nach CyberKnife-Therapie analysieren, umfassen Patientenkohorten von 50 bis über 100 Patienten (meist HCC) (39, 77). Möglicherweise ließen sich größere Patientenkohorten im Rahmen einer multizentrischen Analyse von Patienten mit einer Tumorentität auch in Westeuropa generieren, um zuverlässigere statistische Ergebnisse zu erzielen.

6 Zusammenfassung

Primär maligne Lebertumoren gehören trotz ihrer geringen Inzidenz aufgrund ihrer relativ schlechten Prognose zu den zehn häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinome (CC) sind aggressiv wachsende Tumoren, die zum Diagnosezeitpunkt häufig so weit fortgeschritten sind, dass ein potenziell kurativer Ansatz mittels operativer Resektion nicht mehr möglich ist. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) sind betreffend ihrer Aggressivität heterogen. Langsam wachsende HCC sind bei Diagnose noch kurativ chirurgisch behandelbar. Dennoch sind aufgrund der unspezifischen Klinik Lebertumoren bei Erstdiagnose meist so weit fortgeschritten, dass ein nichtchirurgisches Verfahren gewählt werden muss. Dann kommen lokalablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Stereotaktische Bestrahlung (SBRT) mittels CyberKnife in Frage.

Die vorliegende Arbeit untersucht das tumorfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach Tumorresektion bzw. RFA- und CyberKnife-Behandlung bei primär malignen Lebertumoren. Dazu erfolgte eine retrospektive Analyse peri-interventionell und peri-operativ im Klinikum Großhadern erhobener Daten von operierten bzw. RFA-Patienten und von Daten mit CyberKnife therapierter Patienten des Europäischen CyberKnife Zentrums München-Großhadern. Die eingeschlossenen Patienten wurden nach Alter, Geschlecht, Tumorentität, intrahepatischer Lokalisation sowie Tumorgroße gematcht.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 62 Patienten (48 männlich, 14 weiblich). Knapp 80 % der eingeschlossenen Patienten wiesen ein HCC auf und etwa 20 % ein CC. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war für chirurgische Patienten deutlich länger als für RFA-Patienten (Median: 17 Tage vs. 4 Tage). Bei den CC-Patienten betrug die mediane Aufenthaltsdauer nach OP 14 Tage. Die CyberKnife-Behandlung kann als ambulante Behandlung erfolgen. Im Rahmen einer operativen Resektion kam es deutlich häufiger zu Komplikationen als nach einer CyberKnife- bzw. RFA-Behandlung.

Die 1-Jahres-Rezidivraten der HCC-Patienten lagen bei 73,3 % (RFA), 33,3 % (OP) und 30,1 % (CyberKnife). HCC-Patienten entwickelten im Median 29 Monate nach der CyberKnife-Therapie ein Rezidiv. Im vorliegenden Patientenkollektiv traten Rezidive am Rand des Ablationsareals nach einer RFA häufiger auf als nach einer CyberKnife-Intervention.

Das mittlere Gesamtüberleben der HCC-Patienten betrug unabhängig von der betrachteten Intervention 8,2 Jahre und das der CC-Patienten 4,5 Jahre. Das 1-, 2- und 5-Jahres-Überleben ohne Rezidive lag für HCC-Patienten bei 60,2 %, 38,6 % und 29,8 % und für CC-Patienten bei

56,3 % (nach einem Jahr) und 46,9 % (nach zwei Jahren). Die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von HCC-Patienten betrug nach chirurgischer Resektion 82,6 % bzw. 51,7 % und nach RFA 90 % bzw. 67,5 % sowie nach der CyberKnife-Intervention 93 % bzw. 46,7 %.

Bei CC-Patienten betrug das 1- und 2-Jahres-Gesamtüberleben unabhängig von der Intervention 81,8 % und 72,7 %. Kein CC-Patient aus dem Kollektiv der operierten Patienten verstarb im Nachbeobachtungszeitraum (Median: 57 Monate). Der Patient, der sich einer RFA unterzog, verstarb nach gut 14 Monaten (1,25 Jahre).

Insgesamt bestanden keine signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben zwischen den drei Interventionsarten. Für HCC-Patienten schien zwar initial eine CyberKnife-Intervention mit einem 1-Jahres-Gesamtüberleben von 93 % vorteilhaft zu sein, allerdings wies nach fünf Jahren die OP die höchste Überlebensrate im Vergleich zu RFA und CyberKnife auf.

Weiter sollte in der vorliegenden Untersuchung die Eignung der CyberKnife-Technik als alternatives lokoregionäres Verfahren zur Überbrückung bis zur Transplantation evaluiert werden. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde nach der CyberKnife-Behandlung bei zwei HCC-Patienten nach drei bzw. neun Monaten eine Lebertransplantation durchgeführt. Aufgrund der insgesamt höheren Rezidivfreiheitsraten (1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate: 69,9 % bei CyberKnife vs. 26,7 % bei RFA) sowie des guten Ansprechens ist anzunehmen, dass die CyberKnife-Bestrahlung ein sinnvolles Bridging-Verfahren darstellt.

Um mögliche Störgrößen und eine bessere Vergleichbarkeit der Patientenkohorten beim verwendeten retrospektiven Studiendesign zu vermeiden, erfolgte in der vorliegenden Studie die Patientenauswahl mittels Matching. Da größere Tumore chirurgisch reseziert und nicht lokoregionär behandelt werden, war die Selektion entsprechender Patienten erschwert und führte zu dem hier vorliegenden kleinen Patientenkollektiv. Dies erschwerte den Nachweis statistisch signifikanter Effekte.

Beim HCC und CC handelt es sich um zwei Tumorentitäten mit ungünstiger Prognose und steigender Inzidenz. Laut der aktuellen Leitlinie ist die chirurgische Resektion die Methode der Wahl für einen kurativen Therapieansatz. Dennoch zeigen lokoregionäre Verfahren insbesondere bezüglich der peri-interventionellen Morbidität gewisse Vorteile. Neben der Wertigkeit der CyberKnife-Therapie als monomodaler Ansatz sollten in künftigen klinischen Studien mit größeren Patientenkollektiven auch Kombinationen mit anderen Therapieverfahren untersucht werden, um über optimierte Therapieregimes das Überleben der Patienten zu verbessern.

7 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Gruppe
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CA19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CC	Cholangiozelluläres Karzinom
CLIP-Klassifikation	Cancer of the Italian Liver Program Score-
CT	Computertomografie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HIFUS	High intensity focused ultrasound
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NAFL	Non-alcoholic fatty liver (nicht-alkoholische Fettleber)
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease (Nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
OP	Operation
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PEI	perkutane Ethanol-Injektion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PVE	selektive Pfortaderembolisation
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RFA	Radiofrequenzablation
R-Klassifikation	Residual-Klassifikation
s. Abb.	siehe Abbildung
s. Tab.	siehe Tabelle
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (stereotaktische Bestrahlung)
SD	Standardabweichung
SIRT	selektive interne Radiotherapie

Abkürzungsverzeichnis

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor, Nod(-ul)us, Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	International Union for Cancer Control
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.T.	zum Teil

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation	5
Abbildung 2: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorgrößenverteilung in den Therapiegruppen.....	21
Abbildung 3: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorherdverteilung im Patientenkollektiv mit operativer Resektion	22
Abbildung 4: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Tumorherdverteilung im Patientenkollektiv mit CyberKnife-Behandlung.....	22
Abbildung 5: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) –Tumorherdverteilung im Patientenkollektiv mit RFA.....	23
Abbildung 6: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vortherapien in den Behandlungsgruppen	28
Abbildung 7: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorgrößenverteilung in den Therapiegruppen.....	30
Abbildung 8: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der Gruppe mit operativer Resektion	31
Abbildung 9: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der CyberKnife-Gruppe	31
Abbildung 10: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Tumorherdverteilung in der RFA-Gruppe	32
Abbildung 11: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – stationäre Aufenthaltsdauer	36
Abbildung 12: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – stationäre Aufenthaltsdauer	37
Abbildung 13: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – postoperative Komplikationen	38
Abbildung 14: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – postoperative Komplikationen	39
Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben nach Tumorentität – Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen (Kaplan-Meier-Diagramm)	41
Abbildung 16: Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen	42

Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm).....	43
Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm).....	44
Abbildung 19: Gesamtüberleben nach Tumorentität – Patienten mit Hepatozellulären (HCC) vs. Cholangiozellulären (CC) Karzinomen (Kaplan-Meier-Diagramm).....	45
Abbildung 20: Gesamtüberleben bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm).....	46
Abbildung 21: Gesamtüberleben bei Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Vergleich der Interventionsgruppen (Kaplan-Meier-Diagramm).....	48

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) / International Union for Cancer Control (UICC) des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) (3, 20)	3
Tabelle 2: Okuda-Klassifikation (20, 57).....	3
Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation	4
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Cholangiozellulären Karzinoms (CC) nach der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union for Cancer Control (UICC) – 8. Edition (3)	7
Tabelle 5: Kontraindikationen für die Radiofrequenzablation (75, 96)	10
Tabelle 6: Allgemeine Daten der Patienten mit Hepatozellulären (HCC) und Cholangiozellulären (CC) Karzinomen.....	16
Tabelle 7: Übersicht der Laborparameter und Tumordurchmesser der Patienten mit Hepatozellulären (HCC) und Cholangiozellulären (CC) Karzinomen	18
Tabelle 8: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Alters- und Geschlechtsverteilung in den Therapiegruppen	20
Tabelle 9: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Häufigkeitsverteilung kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen in den Therapiegruppen.....	24
Tabelle 10: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten von Hepatitis B und C in den Therapiegruppen.....	25
Tabelle 11: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten eines Alkoholabusus und der BMI der Patienten in den Therapiegruppen.....	26
Tabelle 12: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Auftreten von Steatose und Fibrose in den Therapiegruppen.....	27
Tabelle 13: Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Child-Klassifikation in den Therapiegruppen.....	27
Tabelle 14: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Alters- und Geschlechtsverteilung in den Therapiegruppen	30
Tabelle 15: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Häufigkeitsverteilung kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen in den Therapiegruppen	32
Tabelle 16: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Auftreten von Hepatitis B und C in den Therapiegruppen.....	33

Tabelle 17: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) –klassifizierter BMI der Patienten in den Therapiegruppen	34
Tabelle 18: Patienten mit Cholangiozellulären Karzinomen (CC) – Auftreten von Steatose und Fibrose in den Therapiegruppen	34
Tabelle 19: Gesamtüberleben (in Jahren) bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen (HCC) – Vergleich der Interventionsgruppen	46

10 Literaturverzeichnis

1. Alvaro, D., Bragazzi, M. C., Benedetti, A., et al. "Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease". *Dig Liver Dis* 43 (2011) 60-65
2. AM Lăpădat, IR Jianu, BS Ungureanu, LM Florescu, DI Gheonea, S Sovaila, IA Gheonea. "Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods ". *Journal of Medicine and Life* 10 (2017) 19-26
3. Amin, Mahul B., Edge, Stephen B., Greene, Frederick L., et al. "AJCC 8th edition Updates and Corrections" (2017)
4. Andolino, D. L., Johnson, C. S., Maluccio, M., et al. "Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 (2011) e447-453
5. Bai, D. S., Zhang, C., Chen, P., et al. "The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma". *Scientific reports* 7 (2017) 12870
6. Banales, J. M., Cardinale, V., Carpino, G., et al. "Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13 (2016) 261-280
7. Bataller, R., Rombouts, K., Altamirano, J., et al. "Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis". *Best practice & research Clinical gastroenterology* 25 (2011) 231-244
8. Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T., et al. "Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma". *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8 (2011) 512-522
9. C., Langenbuch. "Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnürlappen der Leber". *Berliner Klin Wochenschrift* 25 (1888) 37-38
10. Cancer, American Joint Committee on. *Manual for Staging of Cancer 1977*. 1977.
11. Carrafiello, G., Lagana, D., Cotta, E., et al. "Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience". *Cardiovascular and interventional radiology* 33 (2010) 835-839
12. de Jong, M. C., Nathan, H., Sotiropoulos, G. C., et al. "Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment". *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (2011) 3140-3145

13. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, S3-Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) Stand: 25.01.2019
14. Ehlken, H., Schramm, C. "Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma: pathogenesis and modes of diagnostics". *Digestive diseases* (Basel, Switzerland) 31 (2013) 118-125
15. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)". *Eur J Cancer* 45 (2009) 228-247
16. Endo, K., Kuroda, H., Oikawa, T., et al. "Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma". *Scand J Gastroenterol* (2018) 1-9
17. Ertle, J., Dechene, A., Sowa, J. P., et al. "Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis". *International journal of cancer* 128 (2011) 2436-2443
18. eurotransplant Liver-only transplants (deceased donor) in germany, by year, by characteristic (http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28deceased+donor%29&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=by+year&search_characteristic=time+on+WL) Stand: 02.10.2018
19. Farges, O., Fuks, D., Le Treut, Y. P., et al. "AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group". *Cancer* 117 (2011) 2170-2177
20. Faria, S. C., Szklaruk, J., Kaseb, A. O., et al. "TNM/Okuda/Barcelona/UNOS/CLIP International Multidisciplinary Classification of Hepatocellular Carcinoma: concepts, perspectives, and radiologic implications". *Abdom Imaging* 39 (2014) 1070-1087
21. Fu, Y., Yang, W., Wu, W., et al. "Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma". *J Vasc Interv Radiol* 23 (2012) 642-649
22. Gesellschaft, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die, (Hrsg), der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. "Krebs in Deutschland für 2013/2014" 11. Ausgabe (2017)
23. Grünberger, B. "Medikamentöse und molekulare Therapie des cholangiozellulären Karzinoms". *J Gastro-enterol Hepatol Erkr* 11 (2013) 22-26
24. Grüne, S. "Anamnese - Untersuchung - Diagnostik" Springer Berlin Heidelberg, 2007 Auflage
25. H., Bismuth. "Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver". *World J Surg* 6 (1982) 3-9

26. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A., Organization, World Health, et al. "Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System" IARC Press, 2000 Auflage
27. Han, K., Ko, H. K., Kim, K. W., et al. "Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis". *J Vasc Interv Radiol* 26 (2015) 943-948
28. Hocquelet, A., Balageas, P., Laurent, C., et al. "Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: A study of 281 Western patients". *Int J Hyperthermia* 31 (2015) 749-757
29. Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., et al. "A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria". *Ann Surg* 252 (2010) 903-912
30. J., Pringle. "Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma". *Ann Surg* 48 (1908) 541-549
31. Jing-Houng Wang¹, , Chih-Chi Wang²,, Chao-Hung Hung¹, Chao-Long Chen², Sheng-Nan Lu¹,. "Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma". *Journal of Hepatology* 56 (2012) 412-418
32. Joshi, K., Kohli, A., Manch, R., et al. "Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma?". *Clinics in liver disease* 20 (2016) 563-580
33. Kato, H., Yoshida, H., Taniguch, H., et al. "Cyberknife treatment for advanced or terminal stage hepatocellular carcinoma". *World journal of gastroenterology* 21 (2015) 13101-13112
34. Kim, J. H., Won, H. J., Shin, Y. M., et al. "Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma". *AJR Am J Roentgenol* 196 (2011) W205-209
35. Kim, Y. S., Lee, W. J., Rhim, H., et al. "The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (> 2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion". *AJR Am J Roentgenol* 195 (2010) 758-765
36. Kormann, J., Ockert, D., Bunk, A. "[Radiofrequency ablation of liver tumours]". *Zentralbl Chir* 126 (2001) 576-585
37. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015 Stand:
38. Kubicka S., Manns M. P. "Hepatozelluläres Karzinom". *Der Onkologe* 14 (2008) 539-550

39. Kuo, H. T., Que, J., Lin, L. C., et al. "Impact of tumor size on outcome after stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma".*Medicine* 96 (2017) e9249
40. Lartigau, E., Mirabel, X., Prevost, B., et al. "Extracranial stereotactic radiotherapy: preliminary results with the CyberKnife".*Onkologie* 32 (2009) 209-215
41. Le Roy, B., Gelli, M., Pittau, G., et al. "Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma".*Br J Surg* 105 (2018) 839-847
42. Lee, H., Yoon, C. J., Seong, N. J., et al. "Comparison of Combined Therapy Using Conventional Chemoembolization and Radiofrequency Ablation Versus Conventional Chemoembolization for Ultrasound-Invisible Early-Stage Hepatocellular Carcinoma (Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0 or A)".*Korean journal of radiology* 19 (2018) 1130-1139
43. Lee, Min Woo, Raman, Steven S., Asvadi, Nazanin H., et al. "Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis".*Hepatology* 65 (2017) 1979-1990
44. Lee, S., Kang, T. W., Cha, D. I., et al. "Radiofrequency ablation versus surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: propensity score analyses of long-term outcomes".*J Hepatol* (2018)
45. Li, W., Zhou, X., Huang, Z., et al. "Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center".*Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 47 (2017) 650-657
46. Liu, H., Wang, Z. G., Fu, S. Y., et al. "Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria".*Br J Surg* 103 (2016) 348-356
47. Liver, European Association for the Study of the. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*. 2018 Jul;182-236.
48. Llovet, J. M., Bru, C., Bruix, J. "Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification".*Semin Liver Dis* 19 (1999) 329-338
49. Mahady, S. E., Charlton, B., Fitzgerald, P., et al. "Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: which patients are most likely to gain a survival advantage?".*Journal of gastroenterology and hepatology* 25 (2010) 1299-1305
50. Majno, P. E., Adam, R., Bismuth, H., et al. "Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis".*Ann Surg* 226 (1997) 688-701; discussion 701-683

51. Mavros, M. N., Economopoulos, K. P., Alexiou, V. G., et al. "Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis". *JAMA surgery* 149 (2014) 565-574
52. Mazzaferro, V., Battiston, C., Perrone, S., et al. "Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study". *Ann Surg* 240 (2004) 900-909
53. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., et al. "Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis". *N Engl J Med* 334 (1996) 693-699
54. Menon, S., Mathew, R. "Association between metabolic syndrome and hepatobiliary cancers: A case-control study". *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* (2019)
55. Mohamad, B., Shah, V., Onyshchenko, M., et al. "Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis". *Hepatology international* 10 (2016) 632-639
56. Nordenstedt, Helena, White, Donna L., El-Serag, Hashem B. "The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma". *Digestive and Liver Disease* 42 (2010) S206-S214
57. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. . "Prognosis of primary hepatocellular carcinoma". *Hepatology* 4 (1984) 3-6
58. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. "Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment". *Cancer* 56 (1985) 918-928
59. Palmer, W. C., Patel, T. "Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma". *J Hepatol* 57 (2012) 69-76
60. Pamecha, V., Sasturkar, S. V., Sinha, P. K., et al. "Major Liver Resection for Large and Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma". *The Indian journal of surgery* 79 (2017) 326-331
61. Pinna, A. D., Yang, T., Mazzaferro, V., et al. "Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma". *Ann Surg* (2018)
62. Que, J., Kuo, H. T., Lin, L. C., et al. "Clinical outcomes and prognostic factors of cyberknife stereotactic body radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma". *BMC cancer* 16 (2016) 451
63. Rahnemai-Azar, A. A., Weisbrod, A., Dillhoff, M., et al. "Intrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular markers for diagnosis and prognosis". *Surgical oncology* 26 (2017) 125-137

64. Rentsch, M., Winter, H., Bruns, C. J., et al. "[Cyberknife surgery with a radio-scalpel: a new treatment option for patients with unresectable metastases]".Zentralbl Chir 135 (2010) 175-180
65. Ronnie Tung-Ping Poon, Sheung-Tat Fan, Flora Hau-Fung Tsang, John Wong. "Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review From the Surgeon's Perspective".Annals of Surgery 235 (2002) 466-486
66. Rubinstein, Maria M., Kaubisch, Andreas, Kinkhabwala, Milan, et al. "Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation".Journal of Gastrointestinal Oncology 8 (2017) 1051-1055
67. Saklad, Meyer. "Grading of patients for surgical procedures".Anesthesiology 2 (1941) 281-284
68. Sapisochin, G., Barry, A., Doherty, M., et al. "Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis".J Hepatol 67 (2017) 92-99
69. Saviano, A., Iezzi, R., Giuliante, F., et al. "Liver Resection versus Radiofrequency Ablation plus Transcatheter Arterial Chemoembolization in Cirrhotic Patients with Solitary Large Hepatocellular Carcinoma".J Vasc Interv Radiol 28 (2017) 1512-1519
70. Schellhaas, B., Strobel, D., Stumpf, M., et al. "Improvement of clinical management and outcome in hepatocellular carcinoma nowadays compared with historical cohorts".European journal of gastroenterology & hepatology 30 (2018) 1422-1427
71. Schiergens, T. S., Lindenthaler, A., Thomas, M. N., et al. "Time-dependent impact of age and comorbidities on long-term overall survival after liver resection".Liver Int 36 (2016) 1340-1350
72. Shen, Z. T., Zhou, H., Li, A. M., et al. "Clinical outcomes and prognostic factors of stereotactic body radiation therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma".Oncotarget 8 (2017) 93541-93550
73. Sherman, Morris. "Hepatocellular carcinoma: New and emerging risks".Digestive and Liver Disease 42 (2010) 215-222
74. Sommer, O. J. . "Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven".J Gastroenterol Hepatol Erkr 4 (2004) 29-34
75. Spangenberg, H. C., Mohr, L., Blum, H. E. "[Regional therapy of liver tumors]".Internist (Berl) 48 (2007) 40-45
76. Starley, B. Q., Calcagno, C. J., Harrison, S. A. "Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection".Hepatology 51 (2010) 1820-1832

77. Su, T. S., Liang, P., Liang, J., et al. "Long-Term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 (2017) 639-646
78. Su, T. S., Lu, H. Z., Cheng, T., et al. "Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5 cm". *BMC cancer* 16 (2016) 834
79. Tateishi, R., Shiina, S., Teratani, T., et al. "Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases". *Cancer* 103 (2005) 1201-1209
80. Therasse, Patrick, Arbuck, Susan G., Eisenhauer, Elizabeth A., et al. "New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors". *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 92 (2000) 205-216
81. Thiele, M., Gluud, L. L., Fialla, A. D., et al. "Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses". *PloS one* 9 (2014) e107177
82. Tischoff, I., Tannapfel, A. "[Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma--different prognosis, pathogenesis and therapy]". *Zentralbl Chir* 132 (2007) 300-305
83. Tischoff, I., Tannapfel, A. "Primäre Lebertumoren – pathologisch-anatomische Diagnose". *Der Onkologe* 18 (2012) 573-582
84. Toshimori, J., Nouse, K., Nakamura, S., et al. "Local recurrence and complications after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study focused on tumor location". *Acta medica Okayama* 69 (2015) 219-226
85. Tustumi, F., Ernani, L., Coelho, F. F., et al. "Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis". *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 20 (2018) 1109-1118
86. Ueno, Masaki, Hayami, Ueno, Shigekawa, Yoshinobu, et al. "Prognostic impact of surgery and radiofrequency ablation on single nodular HCC ≤ 5cm: Cohort study based on serum HCC markers". *Journal of Hepatology* 63 (2015) 1352-1359
87. Vauthey, J. N., Ribero, D., Abdalla, E. K., et al. "Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment". *J Am Coll Surg* 204 (2007) 1016-1027; discussion 1027-1018
88. Volker Schumpelick, Bernhard Vogel, Klaus Bergdolt, Jürgen Mittelstraß, Dietrich O. Schachtschabel, Klaus Zerres, Eggert Beileites, Leopold Rosenmayr, Michael Albus, Josef Schuster SJ, Gert Nachtigal, Herbert Landau, Stefan Willis, Carsten Johannes Krones, Gerhard Steinau, Ursula Lehr, Meinhard Miegel, François Höpflinger, Michaela Moritz,

- Elisabeth Niejahr, Wilhelm Berges, Hanfried Helmchen, Norbert Arnold, Walter Köbele, Herbert Löllgen, Gertrud M. Backes, Gerd Göckenjan, Wolfgang Clemens, Ute Borchers-Siebrecht et al. "Alter als Last und Chance" Herder Verlag, 2005 Auflage
89. Wang, M. L., Ke, Z. Y., Yin, S., et al. "The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review". *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI* (2018)
90. Weinmann, M., Hehr, T., Budach, W. "Strahlentherapie des hepatozellulären Karzinoms". *Der Onkologe* 6 (2000) 336-341
91. Weiß, Christel "Basiswissen Medizinische Statistik" Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010 Auflage
92. Welling, T. H., Eddinger, K., Carrier, K., et al. "Multicenter Study of Staging and Therapeutic Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence following Transplantation". *Liver Transpl* (2018)
93. Welzel, T. M., Mellekjær, L., Gloria, G., et al. "Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study". *International journal of cancer* 120 (2007) 638-641
94. Widmann, G., Bodner, G., Bale, R. "Tumor ablation: technical aspects". *Cancer Imaging* 9 (2009) 63-67
95. Widmann, G., Schullian, P., Bale, R. "[Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma]". *Wien Med Wochenschr* 163 (2013) 132-136
96. Yang, B., Petrick, J. L., Kelly, S. P., et al. "Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort". *International journal of cancer* 141 (2017) 271-278
97. Yoo, T., Park, S. J., Han, S. S., et al. "Postoperative CA19-9 Change Is a Useful Predictor of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Survival following Liver Resection". *Disease markers* 2015 (2015) 298985
98. Yu, W. B., Rao, A., Vu, V., et al. "Management of centrally located hepatocellular carcinoma: Update 2016". *World J Hepatol* 9 (2017) 627-634

11 Danksagung

Ich möchte allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. M. Rentsch für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für die ausgezeichnete Betreuung und seinen fachlichen Rat. Durch seine anhaltend konstruktive Kritik und Hilfestellung unterstützte er mich maßgeblich beim Gelingen der Promotionsarbeit.

Weiter danke ich Herrn Prof. Dr. A. Muacevic sowie Herrn Prof. Dr. C. Trumm für die Unterstützung bei der Datenakquise, für die fachlichen Anmerkungen sowie die Einweisung in die Grundlagen der CyberKnife- bzw. RFA-Therapie.

Ferner danke ich den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung und Biometrie und Epidemiologie, insbesondere Herrn PD Dr. M. Lauseker, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung; sowie Karina Riedl für die Hilfestellung bei Formatierungsproblemen.

Meinen Eltern möchte ich herzlich für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums danken.

Meinem Ehemann danke ich von ganzem Herzen für seine unermüdliche Stärkung und seine Motivierung. Seine Unterstützung und sein jederzeit offenes Ohr für meine Gedanken und Sorgen waren stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums und zur Fertigstellung der Promotionsarbeit beigetragen hat.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Wallbraun, Marit

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Matched Pair Analyse zum Vergleich der Wertigkeit von CyberKnife® versus RFA versus Resektion zur Behandlung primär maligner Lebertumore

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.

Fürstenfeldbruck, 24.01.2022

Ort, Datum

Marit Wallbraun

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand