

**Therapieerfolg der selektiven internen Radiotherapie
als Erstlinientherapie und nach erfolgloser
transarterieller Chemoembolisation
bei Patienten mit Leberzellkarzinom im intermediären und
fortgeschrittenen Stadium**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Emelie Gündel

aus Nagold

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Daniel Lloyd Robert Kütting
2. Gutachter: Prof. Dr. Steffen Manekeller

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.01.2025

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Epidemiologie der primären Lebermalignome	9
1.2 Einteilung der primären Lebermalignome.....	9
1.3 Ätiologie der primären Lebermalignome.....	9
1.4 Therapie des Leberzellkarzinoms.....	10
1.4.1 Allgemeines.....	10
1.4.2 Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation zur Therapiewahl und Prognosestellung.....	10
1.4.2.1 Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group.....	12
1.4.3 Grundlegende Therapieprinzipien	13
1.4.4 Strahlentherapie beim Leberzellkarzinom	14
1.4.5 Prinzip der selektiven internen Radiotherapie	15
1.4.6 Prinzip der transarteriellen Chemoembolisation	16
1.5 Stellenwert der selektiven internen Radiotherapie als Therapieoption des Leberzellkarzinoms.....	16
1.5.1 Studienlage zur SIRT als Erstlinien-Therapie statt TACE.....	16
1.5.2 Studienlage zur SIRT als Erstlinien-Therapie statt medikamentöser Therapie mit Sorafenib	17
1.5.3 SIRT als Kombinationstherapie – Epoch Trial	17
1.5.4 SIRT als Zweitlinientherapie nach erfolgloser TACE	18
1.6 Fragestellung.....	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Patientenkohorte	19

2.2	Ablauf der SIRT-Intervention	20
2.2.1	Indikationsstellung	20
2.2.2	Voruntersuchungen	20
2.2.2.1	Leberfunktion.....	20
2.2.2.2	Schnittbildgebung.....	21
2.2.2.3	Testinjektion mit 75-150 MBq Technetium-99-markierten Albuminpartikeln (Tc-99m-MAA).....	21
2.2.3	Durchführung der SIRT	22
2.2.3.1	Wahl der SIRT-Partikel.....	23
2.2.4	Postinterventionelle Maßnahmen	23
2.2.5	Nachuntersuchungen	23
2.3	Allgemeines Vorgehen und verwendete Programme	24
2.4	Definitionen	24
2.4.1	Ausgangsbefund und Nachuntersuchungen.....	24
2.4.2	Endpunkte	24
2.5	Statistische Analysen	25
2.5.1	Gesamtüberleben.....	25
2.5.2	Lokale Tumorkontrolle	25
2.5.3	Progressionsfreies Überleben	26
2.6	Ethikvotum.....	26
3.	Ergebnisse	27
3.1	Therapiegruppen	27
3.1.1	Gruppe A und Gruppe B.....	27
3.1.2	Gruppe A* und Gruppe B*	27
3.2	Deskriptive Statistik der Therapiegruppen.....	27
3.2.1	Deskriptive Statistik Gruppe A.....	27

3.2.2	Deskriptive Statistik Gruppe A*	28
3.2.3	Deskriptive Statistik Gruppe B	29
3.2.4	Deskriptive Statistik Gruppe B*	30
3.2.5	Übersichtstabellen zur deskriptiven Statistik	31
3.3	Gesamtüberleben	34
3.3.1	Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben des ganzen Patientenkollektivs (Gruppe A und B)	34
3.3.2	Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*):.....	36
3.3.3	Cox-Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben	38
3.4	Lokale Tumorkontrolle	40
3.4.1	Kaplan-Meier-Analyse: Lokale Tumorkontrolle des Gesamtkollektivs (Gruppe A und B).....	40
3.4.2	Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Lokale Tumorkontrolle der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*):.....	42
3.4.3	Lineare Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle	44
3.5	Progressionsfreies Überleben	46
3.5.1	Kaplan-Meier-Analyse: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (Gruppe A und B)	46
3.5.2	Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*):.....	48
4.	Diskussion	50
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2	Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage	51
4.3	Aktueller Therapiestandard	52
4.4	Gründe für und gegen eine Sequenztherapie mittels TACE und SIRT	53

4.4.1	Kosten	53
4.4.2	Wiederholbarkeit und Möglichkeit zur Therapieeskalation.....	54
4.4.3	Makro- und mikrovaskuläre Schäden durch TACE: Beeinträchtigung einer nachfolgenden SIRT?.....	54
4.4.3.1	Unterschiedliche Wirkprinzipien von TACE und SIRT.....	54
4.4.3.2	Potenzielle Probleme durch eine TACE vor SIRT.....	55
4.4.4	Lebensqualität	57
4.4.5	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	58
4.5	Limitationen	60
4.6	Schlussfolgerung der Arbeit	61
5.	Zusammenfassung.....	62
6.	Abbildungsverzeichnis	63
7.	Tabellenverzeichnis	64
8.	Literaturverzeichnis	65
9.	Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

AASL	American Association for the Study of Liver Diseases
B	Regressionskoeffizient
BCLC-Klassifikation	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging- Klassifikation
BSC	Best Supportive Care
CCC	Cholangiokarzinom
CRC	Kolorektales Karzinom
cTACE	Konventionelle transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-Eluting Beads transarterielle Chemoembolisation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Exp(B)	Exponential des Regressionskoeffizienten
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
LTC	Lokale Tumorkontrolle (<i>local tumour control</i>)
LTX	Lebertransplantation
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
ORR	Gesamtansprechrade (<i>overall response rate</i>)

p-Wert	Signifikanzwert
PACS	Picture Archiving and Communications System
PES	Postembolisches Syndrom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PS	Performance Status
PVT	Portalvenenthrombose
REILD	Radioembolization-induced liver disease
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie/ Radioembolisation
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
Tc-99m-MAA	99m-Technetium markierte Makroalbuminaggregate
TD	Toleranzdosis
VIF	Varianz-Inflationsfaktor
Y-90	Yttrium-90

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der primären Lebermalignome

Primäre Lebermalignome betreffen jährlich hunderttausende Menschen und waren im Jahr 2020 die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache weltweit (Sung et al., 2021). Während im Jahr 2022 global etwa 866 136 Menschen neu an einem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder intrahepatischen Cholangiokarzinom (CCC) erkrankten, prognostiziert das Global Cancer Observatory für das Jahr 2040 fast 1,3 Millionen Neuerkrankungen, was einer Steigerung der Fallzahlen um 50 % entspricht (Ferlay et al., 2024).

Das Auftreten der primären Lebermalignome unterliegt, wie Sung et al. (2021) zeigen, geographischen Schwankungen. So findet sich ihrer Publikation nach, die sich auf die Schätzungen der GLOBOCAN 2020 stützt, die höchste altersspezifische Inzidenzrate im ostasiatischen Raum und ist dort mehr als dreifach so hoch wie etwa in Westeuropa. Außerdem liegt diesen Daten zufolge ein ausgeprägtes Geschlechtergefälle vor, da sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität in der männlichen Population in den meisten Regionen um den Faktor 2-3 erhöht ist.

1.2 Einteilung der primären Lebermalignome

Die Gruppe der primären Lebermalignome umfasst das HCC, das CCC, sowie weitere, seltener Tumorentitäten, wobei das HCC mit 75-85 % am häufigsten vorkommt, das intrahepatische CCC folgt mit 10-15 % (Sung et al., 2021).

1.3 Ätiologie der primären Lebermalignome

Die Ursachen für das Auftreten eines HCCs sind vielfältig und variieren je nach geographischer Lage (Akinyemiju et al., 2017). Wie Gao et al. (2012) beschreiben, führten unter anderem prospektive Studien an Patienten mit Leberzirrhose zu der Erkenntnis, dass eine vorbestehende Zirrhose das Auftreten von Leberzellkarzinomen begünstigt. So entstehen, den Autoren nach, rund 80 % der Leberzellkarzinome auf dem Boden einer Leberzirrhose. Global betrachtet spielen vor allem Virusinfektionen mit Hepatitis B oder C sowie

Alkoholkonsum eine Rolle (Akinyemiju et al., 2017). Weitere Risikofaktoren sind eine familiäre Vorbelastung mit malignen Lebertumoren, Hämochromatose, die Exposition gegenüber Toxinen wie Aflatoxinen, sowie möglicherweise Tabakkonsum, Übergewicht und Diabetes Mellitus (Gao et al., 2012).

1.4 Therapie des Leberzellkarzinoms

1.4.1 Allgemeines

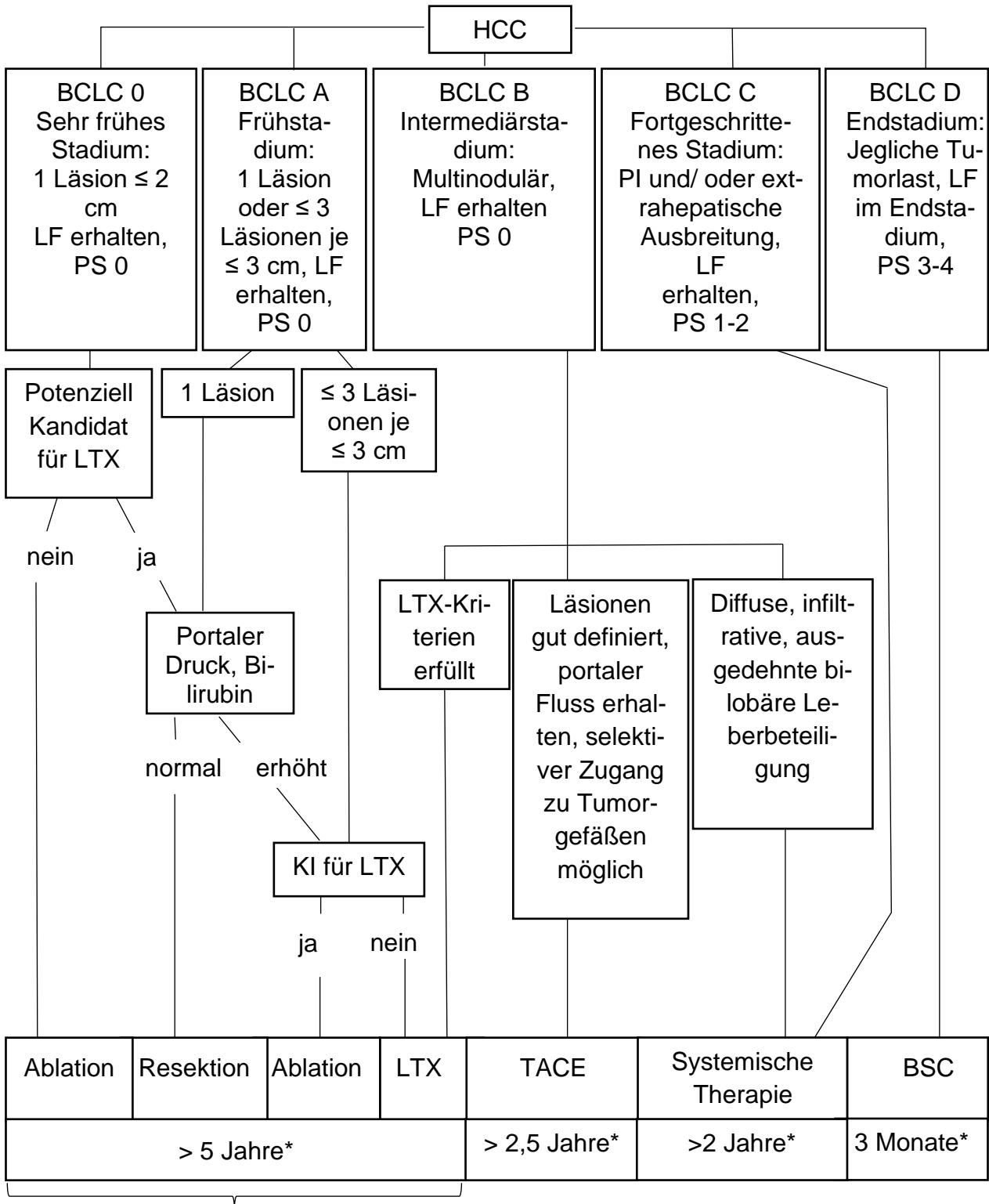
Beim Leberzellkarzinom handelt es sich um einen sehr aggressiven Tumor, sodass die von der American Cancer Society geschätzte relative 5-Jahres-Überlebensrate, trotz Verbesserungen der Früherkennung und neueren Therapieoptionen, im Jahr 2018 lediglich bei 18 % lag (Siegel et al., 2018).

Die Patienten sind oft lange asymptomatisch und werden daher mehrheitlich erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, was zur Folge hat, dass kurative Therapieoptionen wie die chirurgische Resektion, lokale Ablation und Lebertransplantation für diese Patienten nicht mehr zur Verfügung stehen (Yang und Roberts, 2010).

Zu den wichtigen Parametern für die Wahl des Therapieregimes und damit der Entscheidung zwischen einer kurativen oder palliativen Behandlung zählen die Tumorgöße, das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose, die Leberfunktion und die Lokalisation des Tumors (Eggert und Greten, 2017).

1.4.2 Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation zur Therapiewahl und Prognosestellung

Das HCC wird, wie in Abbildung 1 dargestellt, zur Prognoseabschätzung und Therapiefindung nach der Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation (BCLC) eingeteilt (Reig et al., 2022). Sie ist die meistgenutzte Klassifikation und wird sowohl von den Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASL) von Singal et al., als auch der Europäischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL) empfohlen (EASL, 2018; Singal et al., 2023).



nicht durchführbar/ erfolglos: TACE oder SIRT erwägen (SIRT nur bei Einzelläsionen ≤ 8 cm)

Abb. 1: Auszug aus der Barcelona Clinic Liver Cancer Staging- und Behandlungsstrategie 2022 nach Reig et al. (2022)

Abkürzungen: LF: Leberfunktion; PS: Performance Status; LTX: Lebertransplantation; KI: Kontraindikationen; PI: Portale Invasion; BSC: Best supportive care.

*erwartetes Überleben

Wie Abbildung 1 zeigt, wird die Erkrankung in die fünf BCLC-Stadien 0, A, B, C und D eingeteilt und jedem Stadium eine Prognose sowie eine kurative oder palliative Therapieempfehlung zugeordnet. Die für die Einteilung relevanten Parameter umfassen die Leberfunktion, den unten beschriebenen Performance Status, die Tumorlast gemessen an Größe und Anzahl der Läsionen, sowie das Vorliegen einer Gefäßinfiltration oder extrahepatischer Manifestationen (Reig et al., 2022).

1.4.2.1 Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group

Relevant für die Einteilung nach BCLC ist der Allgemeinzustand des Patienten, der anhand des Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) beurteilt wird (Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021). Er wird verwendet, um den Grad der Einschränkung im Alltag von Krebspatienten durch ihre Erkrankung zu erfassen (Oken et al., 1982). Die Einteilung erfolgt in die Stufen 0 bis 5, dargestellt in Tabelle 1.

Tab. 1: ECOG Performance Status, übersetzt nach Oken et al. (1982)

Grad	ECOG Performance Status
0	Uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlich anstrengenden Aktivitäten. Leichte Hausarbeit und sitzende Tätigkeiten, zum Beispiel Büroarbeit, können ausgeführt werden
2	Arbeitsunfähigkeit, kein Bedarf an Unterstützung bei der Pflege, über 50 % der Wachzeit wird nicht im Bett verbracht
3	Unterstützung bei der Pflege, über 50 % der Wachzeit ans Bett oder an einen Stuhl gebunden
4	Vollständige Behinderung, umfassende Unterstützung bei der Pflege benötigt, gänzlich ans Bett oder an einen Stuhl gebunden
5	Tod

1.4.3 Grundlegende Therapieprinzipien

Zur Behandlung des HCCs stehen kurative Therapieoptionen wie die Resektion, Lebertransplantation und lokale Ablation sowie palliative Optionen wie die TACE, SIRT und systemische Therapie zur Verfügung (Rich et al., 2017). Wie in Abbildung 1 zu sehen, sind Patienten über das Frühstadium (BCLC A) hinaus potenziell kurativ behandelbar. In diesem Stadium liegen nach Reig et al. (2022) bei einem guten Performance Score maximal drei Läsionen je unter 3 cm oder ein singulärer Tumor über 2 cm vor und die Leberfunktion ist, außer bei geplanter Transplantation, erhalten. Den Autoren nach kann beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen die kurativen Therapieoptionen eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder SIRT erwogen werden.

Im Intermediärstadium (BCLC B) ist nach Reig et al. (2022) der Tumorbefall der Leber multifokal und ausgeprägter als im Frühstadium, aber noch auf das Leberparenchym be-

schränkt, durch die Tumorerkrankung ausgelöste Symptome liegen nicht vor. Das Intermediärstadium wird den Autoren nach, abhängig von der Tumorlast und Leberfunktion, weiter unterteilt in drei Subgruppen, die bei Erfüllung der Transplantationskriterien kurativ, ansonsten palliativ behandelt werden können. Ebenso palliativ behandelt wird im fortgeschrittenen Stadium (BCLC C), dieses liegt nach Reig et al. (2022) bei Patienten mit einer Gefäßinvasion oder extrahepatischem Befall vor, die eine erhaltene Leberfunktion haben und durch ihre Tumorerkrankung nur mäßig eingeschränkt sind ($PS \leq 2$). Die Autoren empfehlen palliativ zunächst die Durchführung einer transarteriellen Chemoembolisation oder einer systemischen Therapie, zum Beispiel mit der Kombination Atezolizumab-Bevacizumab. Laut S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCCs, kann im intermediären Stadium statt einer TACE die Durchführung einer SIRT erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2023).

Eine Erkrankung im Endstadium (BCLC D) liegt vor, wenn die Leberfunktion eingeschränkt ist und keine Möglichkeit zur Lebertransplantation besteht und/ oder bei einem schlechten Performance Status ($PS > 2$), die therapeutischen Maßnahmen beschränken sich dann auf die Symptomlinderung (Reig et al., 2022).

1.4.4 Strahlentherapie beim Leberzellkarzinom

Das Leberzellkarzinom ist ein strahlensensibler Tumor, bei dem laut S3-Leitlinie eine externe Bestrahlung erwogen werden sollte, wenn andere lokale Behandlungsoptionen nicht eingesetzt werden können (Leitlinienprogramm Onkologie, 2023). Neben den Tumorzellen ist aber auch das gesunde Lebergewebe strahlensensibel. So liegt die TD5/5 bei Bestrahlung des gesamten Lebervolumens bei 30 Gray (Emami et al., 1991). Die TD5/5 entspricht der minimalen Toleranzdosis und gibt die Strahlendosis an, die zu einem fünfprozentigen Risiko für schwere Komplikationen in einem Zeitraum von fünf Jahren nach der Bestrahlung führt (Prabhakar und Rath, 2011). Eine Studie von Dawson et al. (2000) untersuchte den Einfluss der Strahlendosis auf das Überleben von Patienten mit intrahepatischen Malignomen und kam zu der Einschätzung, dass das mediane Überleben nach externer Bestrahlung erst bei höheren Dosen ab 70 Gray mit dem Überleben nach chirurgischen Interventionen vergleichbar ist. Als Dosis-limitierende Nebenwirkung kann es zur

strahleninduzierten Leberschädigung kommen (Pan et al., 2010). Diese ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden (Huang et al., 2016). Somit stößt die externe Bestrahlung klinisch an ihre Grenzen und ist nur begrenzt einsetzbar.

1.4.5 Prinzip der selektiven internen Radiotherapie

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, macht sich als intravaskuläre Brachytherapie die unterschiedliche Blutversorgung der Tumorzellen und des gesunden Lebergewebes zu Nutze (Salem et al., 2013b). Das gesunde Lebergewebe wird zu etwa 75 % über die Portalvene und nur zu etwa 25 % über die Leberarterie versorgt, während die Tumorzellen fast ausschließlich von der Leberarterie versorgt werden (Cazejust et al., 2014). Bei der SIRT werden in einem minimalinvasiven Eingriff, kathetergesteuert über einen transfemorale Zugangsweg, radioaktive Mikrosphären, in der Regel Yttrium-90 (^{90}Y), intraarteriell in das tumorversorgende Gefäß verabreicht (Wang et al., 2013). Je nach Tumorlokalisierung kann dies die A. hepatica, die rechte oder linke Leberarterie oder ein kleinerer Arterienast sein (Sundram und Buscombe, 2017). Die Mikrosphären sind klein genug, um im Mikrogefäßsystem des Tumors zum Liegen zu kommen, und zu groß, um das Kapillarbett des Tumors zu passieren (Lau et al., 2016). Wie Salem et al. (2013b) schreiben, dringt die Strahlung der Mikrosphären etwa 2,5 mm tief ins Gewebe ein, wodurch lokal unter Schonung des gesunden angrenzenden Gewebes hohe Strahlungsdosen erreicht werden können. Der Applikationsort bestimmt somit, welches und wie viel Lebergewebe gegenüber der Strahlung exponiert wird (Salem et al., 2013b). Der antitumorale Effekt wird durch die β -Strahlung erreicht, die irreversible Zellschäden zur Folge hat und dadurch zur lokalen Tumornekrose führt (Inchingolo et al., 2019). Wie Sato et al. (2006) in ihrer Studie unter Verwendung von Glas-Mikrosphären zeigen, trägt auch die Mikroembolisation zur Wirkung bei, wohingegen eine makroskopische Embolisation mit nachfolgender Hypoxie und Gewebeischämie bei einem Durchmesser der Mikrosphären von etwa 25 μm nicht auftritt. Auch in einer Studie von Bilbao et al. (2009), in der Mikrosphären aus Kunstharz verwendet wurden, zeigten sich keine makroskopischen Veränderungen. Auf die verschiedenen Mikrosphären wird im Kapitel Material und Methoden eingegangen.

1.4.6 Prinzip der transarteriellen Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist eine minimalinvasive therapeutische Intervention, die der SIRT in der Ausführung ähnelt, jedoch auf einem anderen Wirkmechanismus beruht (Wáng et al., 2015). Sie kann entweder als konventionelle TACE (cTACE) oder als Drug-Eluting Bead-TACE (DEB-TACE) durchgeführt werden (Chang et al., 2020). Die Katheterisierung der Arteria hepatica erfolgt meist über einen femoralen Zugang (You et al., 2023). Wie bei der SIRT können so, aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber, lokal im Tumorbett hohe Wirkstoffdosen erreicht werden (Wáng et al., 2015). Für die konventionelle TACE wird eine Emulsion aus einem Zytostatikum wie Doxorubicin und der Trägersubstanz Lipiodol, einem öligen Kontrastmittel, intraarteriell injiziert, sowie, falls erforderlich, ein embolischer Wirkstoff (Chang et al., 2020). Bei der DEB-TACE werden dagegen Embolisationspartikel benutzt, die direkt mit dem Zytostatikum beladen sind (Chang et al., 2020). Diese Partikel sind mit einer Größe von üblicherweise mehr als 100 Mikrometern größer als die der SIRT (Bilbao et al., 2009). Sie embolisieren die tumorversorgenden Gefäße und führen so zur Ischämie des Tumorgewebes (Bilbao et al., 2009). Außerdem bewirkt das Embolisat eine verlangsamte Auswaschung des Chemotherapeutikums (Wáng et al., 2015). Insgesamt können somit bei der TACE, unter Schonung des gesunden Gewebes, hohe Dosen der Chemotherapie für längere Zeit im Zielgewebe wirken als bei systemischer Gabe (Prasad et al., 2015).

1.5 Stellenwert der selektiven internen Radiotherapie als Therapieoption des Leberzellkarzinoms

1.5.1 Studienlage zur SIRT als Erstlinien-Therapie statt TACE

Die Wertigkeit der SIRT als Erstlinien-Therapie des Leberzellkarzinoms wurde, unter anderem von Salem et al. (2011), bereits intensiv untersucht, findet in der BCLC-Klassifikation nach Reig et al. (2022) bisher jedoch nur bei Einzelläsionen ≤ 8 cm Berücksichtigung. So konnten zum Beispiel Salem et al. (2016) in einer randomisierten Phase-2-Studie nachweisen, dass bei Patienten im Früh- und Intermediärstadium eine Behandlung mit SIRT im Vergleich zur Behandlung mit TACE das Fortschreiten der Erkrankung signifikant verzögert.

1.5.2 Studienlage zur SIRT als Erstlinien-Therapie statt medikamentöser Therapie mit Sorafenib

Zur Untersuchung der Wertigkeit der SIRT im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit HCC wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt. Die in Frankreich an 467 Patienten durchgeführte SARA-H-Studie von Vilgrain et al. (2017) zeigte im intermediären und lokal fortgeschrittenen Stadium keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Therapiegruppen. Jedoch wurde bei der Behandlung mittels SIRT in der Studie eine bessere Tumoransprechrates, sowie eine signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt. Außerdem wurde die SIRT aufgrund von geringeren Nebenwirkungen besser toleriert (Vilgrain et al., 2017).

Im asiatisch-pazifischen Raum wurde an 360 Patienten im Stadium BCLC B und C und mit vergleichbarem Studiendesign die SIRveNIB-Studie durchgeführt, die ähnliche Resultate lieferte und die Ergebnisse der SARA-H-Studie untermauerte (Chow et al., 2018).

1.5.3 SIRT als Kombinationstherapie – Epoch Trial

Die EPOCH-Studie, eine randomisierte Phase-3-Studie von Mulcahy et al. (2021), untersuchte die Kombination von SIRT und einer parallel durchgeführten systemischen Chemotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC). Die international angelegte Studie schloss 428 Patienten ein, die unter einer zytostatischen Erstlinientherapie einen Progress gezeigt hatten. In der Studie wurde die Experimentalgruppe im Anschluss an den Progress mittels SIRT und einer systemischen Chemotherapie behandelt, die Kontrollgruppe erhielt eine Chemotherapie ohne zusätzliche SIRT. Ergebnis der Studie war ein längeres progressionsfreies Überleben, sowie ein längeres Intervall bis zum intrahepatischen Progress in der Gruppe mit kombinierter SIRT und Chemotherapie. So ergab sich in der Gruppe mit Kombinationstherapie ein medianes PFS von 8,0 Monaten und ein medianes intrahepatisches PFS von 9,1 Monaten, in der Kontrollgruppe dagegen wurden beide Endpunkte im Median nach 7,2 Monaten erreicht. Die Gesamtansprechrates (ORR) war in der Gruppe mit SIRT zudem um 12,8 % höher als in der Kontrollgruppe.

1.5.4 SIRT als Zweitlinientherapie nach erfolgloser TACE

Bei nicht adäquatem Ansprechen auf die Behandlung mittels TACE wird eine medikamentöse Therapie mit Sorafenib empfohlen (Arizumi et al., 2015). Darüber hinaus liegen Studien zu alternativen Zweitlinientherapien vor (Zhang et al., 2022b). So empfehlen Klompenhouwer et al. (2017) für Patienten im intermediären und fortgeschrittenen Stadium, nach erfolgloser TACE eine Behandlung mittels SIRT statt eine systemische Therapie in Betracht zu ziehen. Das Einsetzen der SIRT nach TACE wirft die Frage auf, ob die vorausgegangene Chemoembolisation das Behandlungsergebnis der SIRT möglicherweise negativ beeinflussen könnte. Zudem ist unklar, ob Patienten in dieser Situation von der Durchführung der SIRT ohne vorherige TACE profitieren würden. Um zukünftig bessere Therapieentscheidungen treffen zu können, ist daher die Durchführung weiterer Studien notwendig.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Therapieerfolg der SIRT als Erstlinientherapie und nach vorangegangener TACE als Zweitlinientherapie bei Patienten mit HCC im intermediären und fortgeschrittenen Stadium (BCLC B und C) zu vergleichen. So soll untersucht werden, ob die Behandlung mittels TACE und anschließender SIRT in dieser Abfolge durchgeführt werden kann, ohne dass das Therapiepotenzial der SIRT durch die Chemoembolisation relevant beeinflusst wird.

Dazu wurden mit einer Datenbankabfrage des Patientenregisters der Unikliniken Bonn und Aachen die Patienten mit Leberzellkarzinom im Stadium BCLC B und C ausgewählt, die zunächst eine Chemoembolisation erhielten und wegen ausbleibendem Therapieerfolg anschließend mit einer SIRT behandelt wurden. Als Vergleichsgruppe wurden Patienten in einem vergleichbaren BCLC-Stadium ausgewählt, die vor der SIRT keine TACE erhalten haben. Für beide Therapiegruppen wurde der Behandlungserfolg anhand geeigneter Parameter bestimmt und verglichen.

2. Material und Methoden

Das Konzept dieser retrospektiven Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Integrierte Onkologie des Universitätsklinikums Aachen geplant.

2.1 Patientenkohorte

Mittels einer Datenbankabfrage des Patientenregisters der Universitätskliniken Bonn und Aachen wurden Patienten mit nicht-resektablem, nicht-metastasiertem HCC ausgewählt, die zwischen Februar 2011 und Juli 2019 am Universitätsklinikum Bonn oder Aachen behandelt wurden und entweder mittels TACE und darauffolgender SIRT oder nur mittels SIRT therapiert wurden. Die Indikation zur Therapie wurde durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz gestellt, an der mindestens ein Facharzt oder eine Fachärztin aus der Chirurgie, der Radiologie, der Onkologie, der Nuklearmedizin und der Pathologie teilnahmen.

Einschlusskriterien: Um in die Studie aufgenommen zu werden, durfte keine vorherige intraarterielle Behandlung stattgefunden haben. Darüber hinaus wurden nur Patienten ausgewählt, die sich zum Zeitpunkt der ersten SIRT im BCLC-Stadium B oder C befanden. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein der zur retrospektiven Auswertung benötigten Daten zur Klinik und zum Behandlungserfolg beziehungsweise zu den Untersuchungen nach der SIRT. Es wurden sowohl Patienten mit und ohne einer zum Zeitpunkt der ersten SIRT-Intervention vorliegenden Portalvenenteilthrombose eingeschlossen.

Ausschlusskriterien: Ausgeschlossen wurden Patienten, die parallel zur SIRT eine medikamentöse antitumorale Therapie erhalten haben oder nach der SIRT mit einer TACE behandelt wurden.

Von den 199 begutachteten Patientenfällen wurden aufgrund der genannten Ein- und Ausschlusskriterien 116 Fälle ausgeschlossen und 83 Fälle eingeschlossen. Davon wurden 67 Patienten am Uniklinikum Bonn behandelt und 16 Patienten am Zentrum für Integrierte Onkologie des Uniklinikums Aachen. Die Erhebung der für die Statistik relevanten Daten fand jeweils am behandelnden Uniklinikum statt.

Von den insgesamt 83 aufgenommenen Patienten erhielten 38 vor der SIRT eine oder mehrere Behandlungen mittels TACE. Die Kontrollgruppe bestand aus 45 Patienten, welche vor der SIRT keine Chemoembolisation erhalten haben.

Für beide Gruppen wurden die klinischen Parameter Alter, Geschlecht, BCLC-Stadium, Aktivität der verwendeten SIRT-Partikel in Gigabecquerel, Child-Pugh-Score, Tumorumfang und das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose erhoben und verglichen. Dasselbe erfolgte für die den Behandlungserfolg definierenden Parameter Gesamtüberleben (OS), lokale Tumorkontrolle (LTC) und progressionsfreies Überleben (PFS).

2.2 Ablauf der SIRT-Intervention

Die Durchführung der SIRT erfolgte, von der Indikationsstellung bis zur Nachkontrolle, gemäß den Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin nach Müller et al. (2014).

2.2.1 Indikationsstellung

Die Behandlungsindikation zur SIRT wurde im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sollte zur Indikationsstellung die intrahepatische Tumormasse für die Prognose ausschlaggebend sein, die geschätzte Lebenserwartung des Patienten mehr als 3 Monate betragen und eine suffiziente Leberfunktion sowie ein ausreichender Allgemeinzustand mit einem ECOG Score von maximal 2 vorliegen (Müller et al., 2014).

2.2.2 Voruntersuchungen

2.2.2.1 Leberfunktion

Für die Beurteilung der Leberfunktion wurden das Serumalbumin, die International Normalized Ratio (INR) und das Gesamtbilirubin im Blut bestimmt. Der Schweregrad der dem HCC meist zugrunde liegenden Leberzirrhose wurde nach dem modifizierten Child-(Turcotte-)Pugh Score, wie in Tabelle 2 dargestellt, erhoben. Hierfür wurden die Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins der Faktoren wie Aszites und hepatischer Enzephalopathie untersucht. Bei einem Child Pugh Score von 10 bis 15 (Child Stadium C) ohne Aussicht auf Rekompensation war die SIRT laut aktueller Leitlinie absolut kontraindiziert (Müller et al., 2014).

Tab. 2: Modifizierter Child-(Turcotte-)Pugh-Score zur Bestimmung des Schweregrads der Leberzirrhose (Pugh et al., 1973)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gesamtbilirubin in mg/dL	< 2	2-3	> 3
Serumalbumin in g/dL	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR*	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Aszites	kein	leichtgradig	moderat bis schwergradig
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad 1-2	Grad 3-4
Ermittlung des Child-Stadiums durch Addition der für jeden Parameter vergebenen Punkte 5-7 Punkte = Child A 7-9 Punkte = Child B 10-15 Punkte = Child C *Alternativ kann, wie ursprünglich beschrieben, die Gerinnungsdiagnostik anhand der Prothrombinzeit erfolgen			

2.2.2.2 Schnittbildgebung

Vor der SIRT wurde zur Therapieplanung eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber mit und ohne Kontrastmittelapplikation durchgeführt. Hierdurch konnten die Tumorkläsionen ausgemessen und durch die arterielle und venöse Kontrastmittelpase die Vaskularisierung und Ausdehnung des Tumors abgeschätzt werden (Müller et al., 2014).

Zum Staging wurde außerdem eine Schnittbildgebung von Thorax und Abdomen mit Kontrastmittel durchgeführt. Fanden sich hier prognostisch relevante extrahepatische Metastasen, die nicht mit einer lokalen Therapie behandelt werden konnten, so lag eine relative Kontraindikation vor und die Indikation zur SIRT musste infrage gestellt werden (Müller et al., 2014).

2.2.2.3 Testinjektion mit 75-150 MBq Technetium-99-markierten Albuminpartikeln (Tc-99m-MAA)

Zur Vorbereitung der SIRT ist die vorherige angiographische Darstellung der Oberbaucharterien von essenzieller Bedeutung (Müller et al., 2014). So können die individuelle Gefäßanatomie der Patienten erfasst und eventuell vorliegende extrahepatische Kollateralen erkannt werden (Müller et al., 2014).

Fanden sich hier das extrahepatische Gewebe versorgende Kollateralen, wurde die Notwendigkeit einer Schutzembolisation derselbigen evaluiert. Hierzu wurde ein Katheter in die geplante Therapieposition gelegt und eine Injektion durchgeführt, die die Flussbedingungen unter SIRT simulierte. So konnte getestet werden, ob über diese Gefäße während der SIRT ein Abstrom der radioaktiven Mikrosphären in umliegende Organe zu erwarten wäre und gegebenenfalls eine Embolisation durchgeführt werden. Eine absolute Kontraindikation für die SIRT lag dann vor, wenn relevante Shuntverbindungen zum Gastrointestinaltrakt oder der Lunge vorhanden waren, die nicht verschlossen werden konnten (Müller et al., 2014).

Darüber hinaus wurde mit der Angiographie die optimale Lage des Katheters für die SIRT ermittelt. Ziel war es, eine oder mehrere Positionen auszuwählen, über die möglichst selektiv, unter Schonung der umliegenden Organe, die beabsichtigten intrahepatischen Tumorerkrankungen behandelt werden konnten (Müller et al., 2014).

Anschließend erfolgte an den ermittelten Katheterpositionen eine Testinjektion mit 75-150 MBq Technetium-99-markierten Albuminpartikeln (Tc-99m-MAA). Diese ähneln den für die SIRT verwendeten Mikrosphären in ihren physikalischen Eigenschaften und können so deren Verteilungsmuster simulieren (Levillain et al., 2021). Dieses wurde über eine anschließende Szintigraphie mit ergänzender Single-Photon-Emissionscomputertomographie/Computertomographie (SPECT/CT) dargestellt und lieferte Informationen über die zu erwartende Lungendosis, sowie etwaige noch vorhandene extrahepatische Anreicherungen, die dann eine erneute Embolisation erforderten (Müller et al., 2014). Wurde eine Lungengesamtdosis von mehr als 30 Gray erwartet, so lag eine relative Kontraindikation für die SIRT vor (Müller et al., 2014).

2.2.3 Durchführung der SIRT

Zur Verabreichung der SIRT-Partikel wurde eine erneute Angiographie durchgeführt, bei der der Katheter exakt an die Stelle der Testinjektion positioniert wurde. Nach Lagekontrolle und Überprüfung der Flussverhältnisse wurden die Mikrosphären jeweils nach den Herstellerangaben appliziert. Bei bilobärem Leberbefall und fehlenden Kontraindikationen konnten beide Leberlappen gleichzeitig therapiert werden, andernfalls war eine zweizeitige Therapie erforderlich (Müller et al., 2014).

2.2.3.1 Wahl der SIRT-Partikel

Für die Behandlung des HCCs mit SIRT waren zum Zeitpunkt der Studie in Deutschland zwei verschiedene Typen von Y-90-Mikrosphären zugelassen, die beide im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt wurden. Die Firma Sirtex Medical Limited verwendet für die unter dem Namen SIR-Spheres® erhältlichen Mikrosphären Kunstharz als Trägersubstanz für das Radionuklid Yttrium-90 (Müller et al., 2014). Die von der Firma Boston Scientific produzierten TheraSpheres® sind dagegen mit Yttrium-90 beladene Glassphären (d'Abadie et al., 2021).

Neben den verschiedenen Trägersubstanzen unterscheiden sich beide Produkte in ihren physikalischen Eigenschaften, insbesondere der Größe und Aktivität der einzelnen Sphären, sowie in der Handhabung bezüglich der Berechnung der Therapieaktivität, den vom Hersteller empfohlenen periprozeduralen Maßnahmen, den Vorgaben zur Applikation und dem Nebenwirkungsprofil (Müller et al., 2014). Für Details wird auf die Produktinformationen der Hersteller verwiesen.

2.2.4 Postinterventionelle Maßnahmen

Im Anschluss an die SIRT wurde mit einer SPECT/CT oder Y-90-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/(CT) die Bremsstrahlung gemessen. So konnte zur Therapiekontrolle die Verteilung der Mikrosphären dargestellt werden (Müller et al., 2014).

Nach der Intervention wurden die Patienten auf die nuklearmedizinische Station verlegt und bei komplikationsfreiem Verlauf nach frühestens 48 Stunden entlassen.

2.2.5 Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen umfassten standardmäßig engmaschige laborchemische Kontrollen der Leberfunktion, außerdem regelmäßige klinische Untersuchungen und bildgebende Kontrollen. Bei komplikationsfreiem Verlauf wurden die bildgebenden Kontrollen leitliniengerecht 6-12 Wochen nach der SIRT begonnen und anschließend im 3-Monatsintervall fortgeführt (Müller et al., 2014). Wurde in den Kontrolluntersuchungen ein Progress festgestellt, so wurde der Fall im Tumorboard zur Reevaluation der Therapieoptionen vorgestellt und gegebenenfalls eine erneute Indikation zur SIRT gestellt.

2.3 Allgemeines Vorgehen und verwendete Programme

In Bonn wurde das Krankenhaus-Informationssystem Orbis der Firma Dedalus genutzt, um klinische Patientendaten retrospektiv zu erheben. Für die Beurteilung der Schnittbildgebungen vor und nach den Interventionen mit SIRT wurde ergänzend das Picture Archiving and Communications System (PACS) IMPAX der Firma Dedalus verwendet.

Zur statistischen Auswertung der gesamten Patientenkohorte wurden die pseudonymisierten Daten aus Aachen in einer Excel-Tabelle an uns übermittelt. Wir führten unsere ebenfalls pseudonymisierte Exceltabelle mit dem Aachener Datensatz zusammen, dies erfolgte unter Verwendung von Excel der Firma Microsoft in der Version 2309. Zur statistischen Auswertung speisten wir die Gesamtdaten in das Programm SPSS der Firma IBM in der Version 28 ein. Für die Planung, Durchführung und Auswertung der statistischen Analyse des Datensatzes wurde das Beratungsangebot des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Uniklinik Bonn in Anspruch genommen.

2.4 Definitionen

2.4.1 Ausgangsbefund und Nachuntersuchungen

Der Ausgangsbefund wurde definiert als die jüngste der SIRT vorangehende CT oder MRT. Nach der erfolgten SIRT-Intervention durchliefen alle Patienten einen Nachsorgeplan, bestehend aus klinischen Vorstellungen, PET-CTs und Leber-MRTs.

2.4.2 Endpunkte

Das Tumoransprechen wurde anhand der Regeln der Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) beurteilt. Die lokale Tumorkontrolle wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten SIRT-Intervention bis zum Progress in den behandelten Lebersegmenten. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit zwischen der ersten SIRT-Intervention und einem intra- oder extrahepatischen Tumorprogress oder dem Tod des Patienten. Das Gesamtüberleben wurde definiert als das Intervall zwischen der ersten SIRT-Intervention und dem Todesdatum oder der letzten Nachfolgeuntersuchung.

2.5 Statistische Analysen

2.5.1 Gesamtüberleben

Es wurde eine Überlebenszeitanalyse für das Gesamtüberleben für beide Therapiegruppen mit dem Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt. Die Fälle ohne Ereignis gingen als zensierte Fälle in die Auswertung mit ein. Mit dem Log Rank-Test wurde untersucht, ob sich die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Therapiegruppen signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Nach demselben Vorgehen wurde eine Subgruppenanalyse nur für die Patienten im Stadium BCLC B durchgeführt.

Außerdem wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben zu ermitteln. Als Variablen wurden das Patientenalter bei der ersten SIRT-Intervention, die Aktivität der SIRT-Partikel, der Child-Pugh Score, die Therapiegruppe (gruppiert in 0 TACE-Zyklen vor SIRT oder mindestens 1 TACE-Zyklus vor SIRT), die Anzahl der Tumorläsionen (gruppiert in 1-3 Läsionen oder mindestens 4 Läsionen) und die Größe der größten Tumorläsion (gruppiert in kleiner 5cm, 5-10cm und größer 10cm) zum Zeitpunkt der ersten SIRT-Intervention verwendet. Zur Überprüfung der Signifikanz des Regressionsmodells wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Signifikanzwerte (p-Werte) kleiner als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

2.5.2 Lokale Tumorkontrolle

Für die beiden Therapiegruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer eine Analyse der lokalen Tumorkontrolle erstellt. Fälle ohne Ereignis wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für den Gruppenvergleich wurde der Log Rank-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Nach demselben Vorgehen wurde eine Subgruppenanalyse nur für die Patienten im Stadium BCLC B durchgeführt.

Außerdem wurde unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis eine lineare Regression durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle zu untersuchen. Als Variablen verwendet wurden die Aktivität der SIRT-Partikel, das Patientenalter bei der ersten SIRT-Intervention, die Anzahl der TACE-Zyklen vor SIRT (gruppiert in 0 Zyklen, 1-2 Zyklen und mehr als 3 Zyklen), die Anzahl der Tumorläsionen zum Zeitpunkt der SIRT-Intervention (gruppiert in 1-3 Läsionen und mindestens 4 Läsionen), die Größe der größten Tumorläsion zum Zeitpunkt der ersten SIRT-Intervention (gruppiert in

kleiner als 5cm, 5-10 cm und größer 10 cm). Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Prüfung der Voraussetzungen für die lineare Regressionsanalyse: Die Linearitätsannahme und Homoskedastizität, also die Annahme gleicher Varianzen der Residuen, wurden mit einem Streudiagramm überprüft. Dafür wurden die standardisierten Vorhersagewerte gegen die standardisierten Residuen aufgetragen. Linearität wurde angenommen, sofern in der Punktwolke kein Trend, beziehungsweise keine Verteilung nach einem geordneten Muster erkennbar war. Das Vorliegen von Homoskedastizität wurde danach beurteilt, ob die einzelnen Punktwerte gleichmäßig um die horizontale Nulllinie verteilt waren. Zur Einschätzung der Normalverteilung der Residuen wurde ein P-P-Diagramm erstellt. Hier wurden die erwarteten gegen die beobachteten kumulierten Wahrscheinlichkeiten aufgetragen. Die Punktwerte zeigen somit die kumulierte Häufigkeitsverteilung der standardisierten Residuen an. Die eingezeichnete Gerade visualisiert die kumulierte Normalverteilung. Bei Normalverteilung der Residuen liegen die Punkte auf der Geraden. Um das Vorliegen von Multikollinearität auszuschließen, wurden die Toleranz und der Varianz-Inflationsfaktor (VIF) betrachtet. VIF-Werte über 10,00 und Toleranzwerte unter 0,10 wurden als unkritisch angesehen. Mit dem Durbin Watson Test wurden die Residuen auf Autokorrelation geprüft. Bei Werten nahe 2 wurde davon ausgegangen, dass keine Autokorrelation vorliegt.

2.5.3 Progressionsfreies Überleben

Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer wurde eine Analyse des progressionsfreien Überlebens für beide Therapiegruppen durchgeführt. Fälle ohne Ereignis wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Log Rank-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Nach demselben Vorgehen wurde eine Subgruppenanalyse nur für die Patienten im Stadium BCLC B durchgeführt.

2.6 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn erteilte ihre Zustimmung für die Durchführung dieser Studie (Antragsnummer 2020-174). Auf einen formalen Patienteninformationsbogen und Patienteneinwilligungsbogen zur retrospektiven Datenanalyse durfte verzichtet werden.

3. Ergebnisse

3.1 Therapiegruppen

3.1.1 Gruppe A und Gruppe B

In die Studie wurden 83 Patienten eingeschlossen. Davon erhielten 38 Patienten (46 %) vor der SIRT mindestens eine TACE (Gruppe A). Die Kontrollgruppe umfasste 45 Patienten (54 %), die vor der SIRT keine TACE erhielten (Gruppe B).

3.1.2 Gruppe A* und Gruppe B*

Für die Subgruppenanalysen wurden ausschließlich die insgesamt 44 Patienten im Stadium BCLC B betrachtet. Davon erhielten 26 (59 %) vor der SIRT mindestens eine TACE (Gruppe A*), 18 Patienten (41 %) erhielten keine TACE vor SIRT (Gruppe B*)

3.2 Deskriptive Statistik der Therapiegruppen

Die Merkmale der Therapiegruppen werden in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

3.2.1 Deskriptive Statistik Gruppe A

Von den 38 Patienten, die vor der SIRT mit mindestens einer TACE behandelt wurden, waren 27 (71 %) männlich, 11 (29 %) weiblich und das Durchschnittsalter lag bei 67,4 Jahren. 10 Patienten (26 %) erhielten vor der SIRT einen TACE-Zyklus, 10 Patienten (26 %) zwei Zyklen, 7 Patienten (18 %) drei Zyklen, 5 Patienten (13 %) vier Zyklen, 5 Patienten (13 %) fünf Zyklen und 1 Patient (3 %) sieben Zyklen. Eine Pfortaderthrombose lag bei 4 Patienten (11 %) vor, ein bilobärer Tumorbefall der Leber bei 34 Patienten (89 %). 29 (76 %) Patienten befanden sich im Child Stadium A, 9 (24 %) im Child Stadium B und 0 im Child Stadium C. Bei 26 Patienten (68 %) lag das BCLC Stadium B vor (entspricht Gruppe A*), bei 12 (32 %) das Stadium BCLC C. 19 Patienten (50 %) erhielten eine SIRT, 12 Patienten (32 %) zwei, 5 Patienten (13 %) drei und 2 Patienten (5 %) vier. Im Rahmen der ersten SIRT wurden 37 Patienten (97 %) mit SIR-Spheres® - Mikrosphären behandelt, 1 Patient (3 %) mit TheraSpheres®. Bei 7 Patienten (18 %) wurden bei der ersten SIRT beide Leberlappen gleichzeitig therapiert, bei 31 Patienten (82 %) nur ein Leberlappen. Der Mittelwert für die Aktivität der ersten SIRT lag bei 1,1 GBq mit einer Bandbreite von 0,5 bis maximal 1,8 GBq. Die Anzahl der intrahepatischen Tumorläsionen zum Zeitpunkt

der ersten SIRT war bei 2 Patienten (5 %) eine, bei 2 (5 %) Patienten zwei, bei 3 Patienten (8 %) drei, bei 3 Patienten (8 %) vier, bei 1 Patienten (3 %) fünf und bei 27 Patienten (71 %) ein diffuser Befall der Leber. Bei 28 Patienten (74 %) lagen keine Metastasen vor, bei 8 Patienten (21 %) lagen Lymphknotenmetastasen vor, bei 3 Patienten (8 %) Metastasen anderer Organe. Nach der ersten SIRT wurden 12 Patienten (32 %) mit einer weiteren Therapiemodalität behandelt, zum Beispiel medikamentös mit Sorafenib. Bei 20 Patienten (53 %) wurde die Diagnose des HCCs histologisch gesichert. Die größte intrahepatische Läsion zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 23 Patienten (61 %) kleiner als 5 cm, bei 12 Patienten (32 %) zwischen 5 und 10 cm groß und bei 3 Patienten (8 %) größer als 10 cm. Siehe Tabelle 3 für weitere Details.

3.2.2 Deskriptive Statistik Gruppe A*

Von den 26 Patienten im Stadium BCLC B, die vor der SIRT mit mindestens einer TACE behandelt wurden, waren 19 (73 %) männlich, 7 (27 %) weiblich und das Durchschnittsalter lag bei 66,9 Jahren. 6 Patienten (23 %) erhielten vor der SIRT einen TACE-Zyklus, 7 Patienten (27 %) zwei Zyklen, 5 Patienten (19 %) drei Zyklen, 3 Patienten (12 %) vier Zyklen, 4 Patienten (15 %) fünf Zyklen und 1 Patient (4 %) sieben Zyklen. Eine Pfortaderinfiltration sowie Metastasen lagen der Definition des Stadiums BCLC B nach nicht vor, ein bilobärer Tumorbefall der Leber bei 22 Patienten (85 %). 21 Patienten (81 %) befanden sich im Child Stadium A, 5 (19 %) im Child Stadium B und 0 im Child Stadium C. 13 Patienten (50 %) erhielten eine SIRT, 8 Patienten (31 %) zwei, 3 Patienten (12 %) drei und 2 Patienten (8 %) vier. Im Rahmen der ersten SIRT wurden alle 26 Patienten (100 %) mit SIR-Spheres® behandelt. Bei 5 Patienten (19 %) wurden bei der ersten SIRT beide Leberlappen gleichzeitig therapiert, bei 21 Patienten (81 %) nur ein Leberlappen. Der Mittelwert für die Aktivität der ersten SIRT lag bei 1,1 GBq mit einer Bandbreite von 0,5 bis maximal 1,8 GBq. Die Anzahl der intrahepatischen Tumorkläsionen zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 2 Patienten (8 %) eine, bei 2 Patienten (8 %) zwei, bei 1 Patient (4 %) drei, bei 2 Patienten (8 %) vier, bei 1 (4 %) Patienten fünf und bei 18 Patienten (69 %) ein diffuser Befall der Leber. Nach der ersten SIRT wurden 11 Patienten (42 %) mit einer weiteren Therapiemodalität behandelt, zum Beispiel medikamentös mit Sorafenib. Bei 13 Patienten (50 %) wurde die Diagnose des HCCs histologisch gesichert. Die größte intrahepatische Läsion zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 14 Patienten (54 %) kleiner als

5 cm, bei 10 Patienten (38 %) zwischen 5 und 10 cm groß und bei 2 Patienten (8 %) größer als 10 cm. Für Details siehe Tabelle 4.

3.2.3 Deskriptive Statistik Gruppe B

Von den 45 Patienten ohne TACE-Behandlung vor SIRT waren 33 (73 %) männlich und 12 (27 %) weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 69,9 Jahren. 18 Patienten (40 %) befanden sich im Stadium BCLC B (entspricht Gruppe B*), 26 (58 %) im Stadium BCLC C. Für 1 Patient (2 %) konnte das BCLC-Stadium aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. 22 Patienten (49 %) befanden sich im Child Stadium A, 13 (29 %) im Child Stadium B und 0 Patienten im Child Stadium C. Für 10 Patienten (22 %) konnte das Child Stadium wegen fehlender Laborwerte retrospektiv nicht ermittelt werden. 21 Patienten (47 %) hatten zum Zeitpunkt der ersten SIRT eine Pfortaderthrombose. Bei 33 Patienten (73 %) war der hepatische Befall bilobär.

31 Patienten (69 %) erhielten eine SIRT, 12 Patienten (27 %) zwei und 2 Patienten (4 %) drei. Im Rahmen der ersten SIRT wurden 32 Patienten (71 %) mit SIR-Spheres® behandelt, 11 Patienten (24 %) mit TheraSpheres® und 2 (4 %) mit einer Kombination beider Partikel. Bei 8 Patienten (18 %) wurden bei der ersten SIRT beide Leberlappen gleichzeitig therapiert, bei 37 Patienten (82 %) nur ein Leberlappen. Für 2 Patienten (4 %) lagen keine Daten zur applizierten Aktivität bei der ersten SIRT-Intervention vor. Der Mittelwert der Aktivität für die übrigen Patienten lag bei 1,8 GBq mit einer Bandbreite von 0,2 bis maximal 7,4 GBq. Die Anzahl der intrahepatischen Tumorkläsionen zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 11 Patienten (24 %) eine, bei 4 Patienten (9 %) zwei, bei 4 Patienten (9 %) drei, bei 2 Patienten (4 %) vier, bei 2 Patienten (4 %) fünf und bei 22 Patienten (49 %) ein diffuser Befall der Leber. Bei 37 Patienten (82 %) lagen keine Metastasen vor, bei 4 Patienten (9 %) lagen Lymphknotenmetastasen vor, bei 2 Patienten (4 %) Metastasen anderer Organe, bei 2 Patienten (4 %) fanden sich bilddiagnostisch Auffälligkeiten, die jedoch aufgrund unzureichender Bilddaten nicht abschließend beurteilt werden konnten. Nach der ersten SIRT wurden 17 Patienten (38 %) mit einer weiteren Therapiemodalität behandelt, zum Beispiel medikamentös mit Sorafenib. Bei 21 Patienten (47 %) wurde die Diagnose des HCCs histologisch gesichert.

Die größte intrahepatische Läsion zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 17 Patienten (38 %) kleiner als 5 cm, bei 14 Patienten (31 %) zwischen 5 und 10 cm groß und bei 10

Patienten (22 %) größer als 10 cm. Bei 4 Patienten (9 %) konnte durch das diffuse Verteilungsmuster kein Wert bestimmt werden. Für Details siehe Tabelle 3.

3.2.4 Deskriptive Statistik Gruppe B*

Von den 18 Patienten im Stadium BCLC B ohne TACE-Behandlung vor SIRT waren 13 (72 %) männlich und 5 (28 %) weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 74,5 Jahren. 9 Patienten (50 %) befanden sich im Child Stadium A, 4 (22 %) im Child Stadium B und 0 Patienten im Child Stadium C. Bei 5 Patienten (28 %) konnte das Child Stadium aufgrund fehlender Laborwerte retrospektiv nicht erhoben werden. Bei 12 Patienten (67 %) war der hepatische Befall zum Zeitpunkt der ersten SIRT bilobär.

12 Patienten (67 %) erhielten eine SIRT, 6 Patienten (33 %) zwei. Im Rahmen der ersten SIRT wurden 14 Patienten (78 %) mit SIR-Spheres® behandelt, 3 Patienten (17 %) mit TheraSpheres® und 1 (6 %) mit einer Kombination beider Partikel. Bei 2 Patienten (11 %) wurden bei der ersten SIRT beide Leberlappen gleichzeitig therapiert, bei 16 Patienten (89 %) nur ein Leberlappen. Bei 1 Patienten (6 %) lagen keine Daten zur applizierten Aktivität vor. Der Mittelwert der Aktivität für die übrigen Patienten lag bei 1,5 GBq mit einer Bandbreite zwischen 0,2 bis maximal 5,7 GBq. Die Anzahl der intrahepatischen Tumorkläsionen zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 5 Patienten (28 %) eine, bei 1 Patienten (6 %) zwei, bei 2 Patienten (11 %) drei, bei 1 Patienten (6 %) vier, bei 2 Patienten (11 %) fünf und bei 7 Patienten (39 %) ein diffuser Befall der Leber. Nach der ersten SIRT wurden 8 Patienten (44 %) mit einer weiteren Therapiemodalität behandelt, zum Beispiel medikamentös mit Sorafenib. Bei 8 Patienten (44 %) wurde die Diagnose des HCCs histologisch gesichert. Die größte intrahepatische Läsion zum Zeitpunkt der ersten SIRT war bei 11 Patienten (61 %) kleiner als 5 cm, bei 5 Patienten (28 %) zwischen 5 und 10 cm groß und bei 2 Patienten (11 %) größer als 10 cm. Für Details siehe Tabelle 4.

3.2.5 Übersichtstabellen zur deskriptiven Statistik

Tab. 3: Deskriptive Statistik Gruppe A und B (in Anlehnung an Wagenfeil et al., 2024)

Variable	TACE + SIRT (Gruppe A)		SIRT (Gruppe B)	
	Anzahl	Prozentwert	Anzahl	Prozentwert
Anzahl Patienten	38	100 %	45	100 %
Geschlecht				
Weiblich	11	29 %	12	27 %
Männlich	27	71 %	33	73 %
Altersdurchschnitt (Jahre)	67,4		69,9	
Anzahl SIRT-Interventionen				
Eine	19	50 %	31	69 %
Zwei	12	32 %	12	27 %
Drei	5	13 %	2	4 %
Vier	2	5 %		
SIRT Partikel				
SIRTex	37	97 %	32	71 %
TheraSphere	1	3 %	11	24 %
Kombination	0	0 %	2	4 %
Behandelte Leberlappen bei erster SIRT				
Einseitig	31	82 %	37	82 %
Bilobär	7	18 %	8	18 %
Mittlere SIRT-Dosis (GBq)	1,1		1,8	
Anzahl TACE-Zyklen vor SIRT				
Ein	10	26 %		
Zwei	10	26 %		
Drei	7	18 %		
Vier	5	13 %		
Fünf	5	13 %		
Sieben	1	3 %		
Weitere Therapien nach SIRT	12	32 %	17	38 %
Histologische Sicherung der Erst-diagnose	20	53 %	21	47 %
Bilobäre Manifestation	34	89 %	33	73 %
Anzahl Läsionen				
Eine	2	5 %	11	24 %
Zwei	2	5 %	4	9 %
Drei	3	8 %	4	9 %
Vier	3	8 %	2	4 %
Fünf	1	3 %	2	4 %
Diffus	27	71 %	22	49 %
Größte Läsion				

	TACE + SIRT (Gruppe A)		SIRT (Gruppe B)	
<5cm	23	61 %	17	38 %
5-10cm	12	32 %	14	31 %
>10cm	3	8 %	10	22 %
Nicht messbar bei diffuser Verteilung	0	0 %	4	9 %
Metastasen				
Keine	28	74 %	37	82 %
Lymphknotenmetastasen	8	21 %	4	9 %
Metastasen anderer Organe	3	8 %	2	4 %
Unzureichende Bilddaten	0	0 %	2	4 %
Pfortaderthrombose	4	11 %	21	47 %
BCLC Stadium				
B	26	68 %	18	40 %
C	12	32 %	26	58 %
Unvollständige Daten	0	0 %	1	2 %
Child Pugh Score				
A	29	76 %	22	49 %
B	9	24 %	13	29 %
C	0	0 %	0	0 %
Unvollständige Daten	0	0 %	10	22 %

Tab. 4: Deskriptive Statistik Gruppe A* und B* (Patienten im Stadium BCLC B)

Variable	TACE + SIRT bei BCLC B (Gruppe A*)		SIRT bei BCLC B (Gruppe B*)	
	Anzahl	Prozentwert	Anzahl	Prozentwert
Anzahl Patienten	26	100 %	18	100 %
Geschlecht				
Weiblich	7	27 %	5	28 %
Männlich	19	73 %	13	72 %
Altersdurchschnitt (Jahre)	66,9		74,5	
Anzahl SIRT-Interventionen				
Eine	13	50 %	12	67 %
Zwei	8	31 %	6	33 %
Drei	3	12 %		
Vier	2	8 %		
SIRT Partikel				
SIRTex	26	100 %	14	78 %
TheraSphere	0	0 %	3	17 %
Kombination	0	0 %	1	6 %
Behandelte Leberlappen bei erster SIRT				
Einseitig	21	81 %	16	89 %
Bilobär	5	19 %	2	11 %
Mittlere SIRT-Dosis (GBq)	1,1		1,5	
Anzahl TACE-Zyklen vor SIRT				
Ein	6	23 %		
Zwei	7	27 %		
Drei	5	19 %		
Vier	3	12 %		
Fünf	4	15 %		
Sieben	1	4 %		
Weitere Therapien nach SIRT	11	42 %	8	44 %
Histologische Sicherung der Erstdiagnose	13	50 %	8	44 %
Bilobäre Manifestation	22	85 %	12	67 %
Anzahl Läsionen				
Eine	2	8 %	5	28 %
Zwei	2	8 %	1	6 %
Drei	1	4 %	2	11 %
Vier	2	8 %	1	6 %
Fünf	1	4 %	2	11 %
Diffus	18	69 %	7	39 %
Größte Läsion				

	TACE + SIRT bei BCLC B (Gruppe A*)		SIRT bei BCLC B (Gruppe B*)	
<5cm	14	54 %	11	61 %
5-10cm	10	38 %	5	28 %
>10cm	2	8 %	2	11 %
Child Pugh Score				
A	21	81 %	9	50 %
B	5	19 %	4	22 %
C	0	0 %	0	0 %
Unvollständige Daten	0	0 %	5	28 %

3.3 Gesamtüberleben

3.3.1 Kaplan-Meier-Analyse: Gesamtüberleben des ganzen Patientenkollektivs (Gruppe A und B)

Beide Therapiegruppen zusammen umfassten 83 Patienten, davon zeigten 77 (93 %) ein Ereignis (Tod des Patienten). Der Überlebensstatus von 6 Patienten (7 %) war unklar, der Endpunkt wurde also nicht sicher erreicht. Die Daten gingen daher als zensierte Fälle in die Statistik ein.

Gruppe A: Von den 38 Patienten in der Therapiegruppe mit vorangegangener TACE vor SIRT wurde für 34 Fälle (89 %) ein Ereignis dokumentiert. 4 Fälle (11 %) wurden aufgrund des unklaren Überlebensstatus zensiert.

Gruppe B: von den 45 Fällen trat in 43 (96 %) ein Ereignis auf. 2 Fälle (4 %) wurden aufgrund eines unklaren Überlebensstatus zensiert.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,289. Damit war der Unterschied in der Überlebenszeit beider Therapiegruppen nicht signifikant.

Die Überlebensfunktionen für das Gesamtüberleben werden in Abbildung 2 gezeigt. Die errechneten Mittelwerte, Mediane und Quartile werden in der folgenden Tabelle (Tab. 5) dargestellt.

Tab. 5: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des Gesamtüberlebens für das Gesamtkollektiv

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A	421,607	49,656	324,280	518,933
Gruppe B	334,852	45,941	244,808	424,897
Gesamt	375,692	34,046	308,962	442,421
Median				
Gruppe A	294,000	59,442	177,494	410,506
Gruppe B	244,000	25,427	194,162	293,838
Gesamt	252,000	27,618	197,868	306,132
Perzentile				
25 %				
Gruppe A	661,000	83,357		
Gruppe B	464,000	102,445		
Gesamt	573,000	78,900		
75 %				
Gruppe A	172,000	23,180		
Gruppe B	80,000	25,372		
Gesamt	142,000	26,910		
Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median. Alle Werte werden in Tagen angegeben.				

Kaplan-Meier-Schätzer: Gesamtüberleben des ganzen Patientenkollektivs

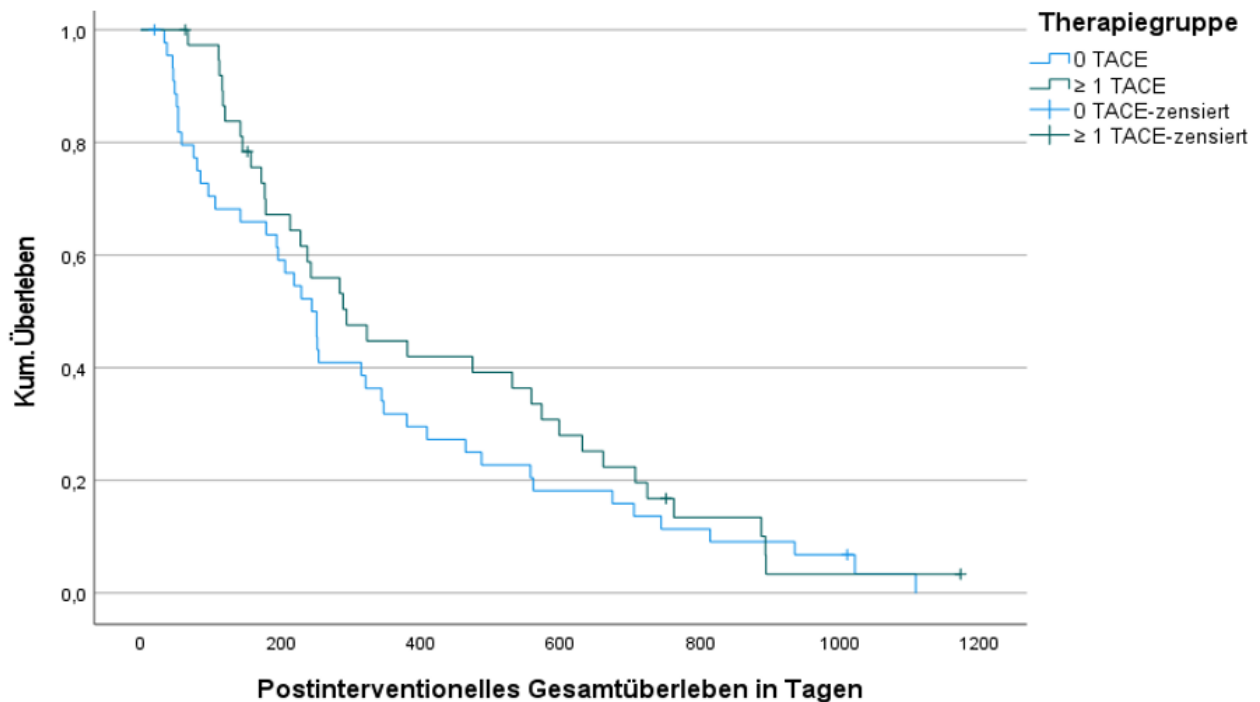


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens beider Therapiegruppen bezogen auf das Gesamtkollektiv (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der alleinigen SIRT- und der SIRT-nach-TACE-Gruppe.

3.3.2 Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*):

Von den insgesamt 44 Fällen beider Therapiegruppen zusammen zeigten 41 (93 %) ein Ereignis, 3 (7 %) wurden zensiert.

Gruppe A*: Von den 26 Fällen trat bei 23 (88 %) ein Ereignis (Tod des Patienten) auf, 3 Fälle (12 %) wurden zensiert.

Gruppe B*: Bei allen 18 Fällen (100 %) trat ein Ereignis auf, 0 Fälle wurden zensiert.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,726. Damit war der Unterschied in der Überlebenszeit beider Therapiegruppen nicht signifikant.

Die Überlebensfunktionen für das Gesamtüberleben werden in Abbildung 3 gezeigt. Die errechneten Lagemaße werden in der folgenden Tabelle (Tab. 6) dargestellt.

Tab. 6: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des Gesamtüberlebens der Patienten im Stadium BCLC B

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A	473,995	60,618	355,183	592,806
Gruppe B	457,333	72,215	315,793	598,874
Gesamt	468,162	46,086	377,833	558,490
Median				
Gruppe A	474,000	195,911	90,014	857,986
Gruppe B	380,000	124,097	136,769	623,231
Gesamt	464,000	107,021	254,238	673,762
Perzentile				
25 %				
Gruppe A	661,000	82,198		
Gruppe B	674,000	87,016		
Gesamt	674,000	69,710		
75 %				
Gruppe A	178,000	48,386		
Gruppe B	229,000	68,886		
Gesamt	206,000	31,838		
Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median.				
Alle Werte werden in Tagen angegeben.				

Kaplan-Meier-Schätzer: Gesamtüberleben der Patienten im Stadium BCLC B

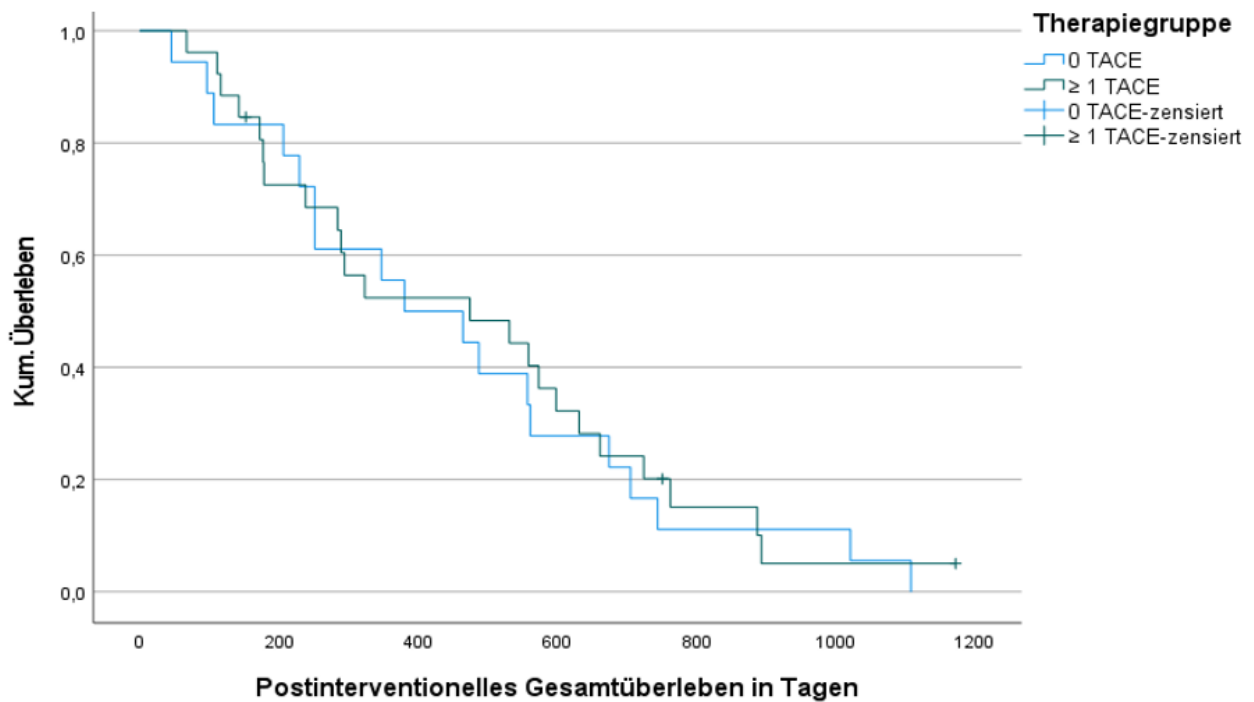


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens beider Therapiegruppen bezogen auf Patienten im Stadium BCLC B (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der alleinigen SIRT- und der SIRT-nach-TACE-Gruppe.

3.3.3 Cox-Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben

Von den insgesamt 83 Fällen waren 67 Fälle (81 %) für die Analyse verfügbar. Davon trat in 62 (93 %) ein Ereignis auf, 5 Fälle (7 %) wurden zensiert. 16 Fälle (19 %) konnten aufgrund fehlender Werte in den Variablen für die Analyse nicht verwendet werden.

Die Variablen Alter, Aktivität, Therapiegruppe, die Anzahl der Läsionen und die Größe der Läsionen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Laut dem Modell hatte nur das Child Stadium B (Hazard Ratio = 2,717; 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) = 1,343-5,499) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das Sterberisiko der Patienten im Child Stadium B war dabei 2,7-mal höher als das der Patienten im Child Stadium A. Außerdem als signifikant erwies sich dem Modell nach das

Hazard Ratio der Personengruppe mit Läsionsgrößen über 10 cm zur Gruppe mit Läsionsgrößen kleiner 5 cm (Hazard Ratio = 2,505; 95 %-KI = 1,138-5,512). Das Sterberisiko der Patienten mit mindestens einer Läsion über 10 cm war demnach 2,5-mal höher als das der Referenzgruppe mit maximalen Läsionsgrößen unter 5 cm. Für Details siehe folgende Tabelle.

Tab. 7: Ergebnisse der Cox-Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben

	B	SE	Signifikanz	Exp(B)	95 %-KI für Exp(B)	
					Untere	Obere
Alter	0,005	0,014	0,736	1,005	0,977	1,034
Aktivität	0,048	0,192	0,805	1,049	0,720	1,528
Child Stadium B	1,000	0,360	0,005	2,717	1,343	5,499
Therapiegruppe A	0,325	0,319	0,308	1,385	0,741	2,587
Anzahl Läsionen ≥ 4	-0,033	0,309	0,916	0,968	0,528	1,773
Referenzkategorie: Größte Läsion < 5 cm			0,072			
Größte Läsion 5-10 cm	0,369	0,326	0,257	1,447	0,764	2,739
Größte Läsion > 10 cm	0,918	0,402	0,022	2,505	1,138	5,512

Der Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben wurde mit einer Cox Regression untersucht. Als einzige signifikante Variable zeigte sich das Child Stadium ($p = 0,005$). Die Variable „größte Läsion“ zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,072$), einzig das Hazard Ratio der Gruppe mit Läsionen größer 10 cm zur Referenzgruppe war signifikant ($p = 0,022$).

Abkürzungen: B: Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; Exp(B): Hazard Ratio beziehungsweise Exponential des Regressionskoeffizienten.

Für Patienten im Child Pugh Stadium B (dieses hatte sich in der Cox Regression signifikant auf das Gesamtüberleben ausgewirkt) wurde anschließend eine Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse durchgeführt, um auf Unterschiede im Überleben zwischen beiden Therapiegruppen zu untersuchen. Die Überlebensfunktionen für das Gesamtüberleben werden in Abbildung 4 dargestellt. Für Patienten im Child Stadium B ergab sich für das Überleben ein Mittelwert von 236 ± 58 Tagen (95 %-KI = 122-356); Gruppe A: 199 ± 65 Tage (95 %-KI = 71-327); Gruppe B: 264 ± 91 Tage (95 %-KI = 85-443). Im Gruppenvergleich der Subgruppenanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Therapiegruppen ($p = 0,729$).

Kaplan-Meier-Schätzer: Gesamtüberleben der Patienten im Child Stadium B

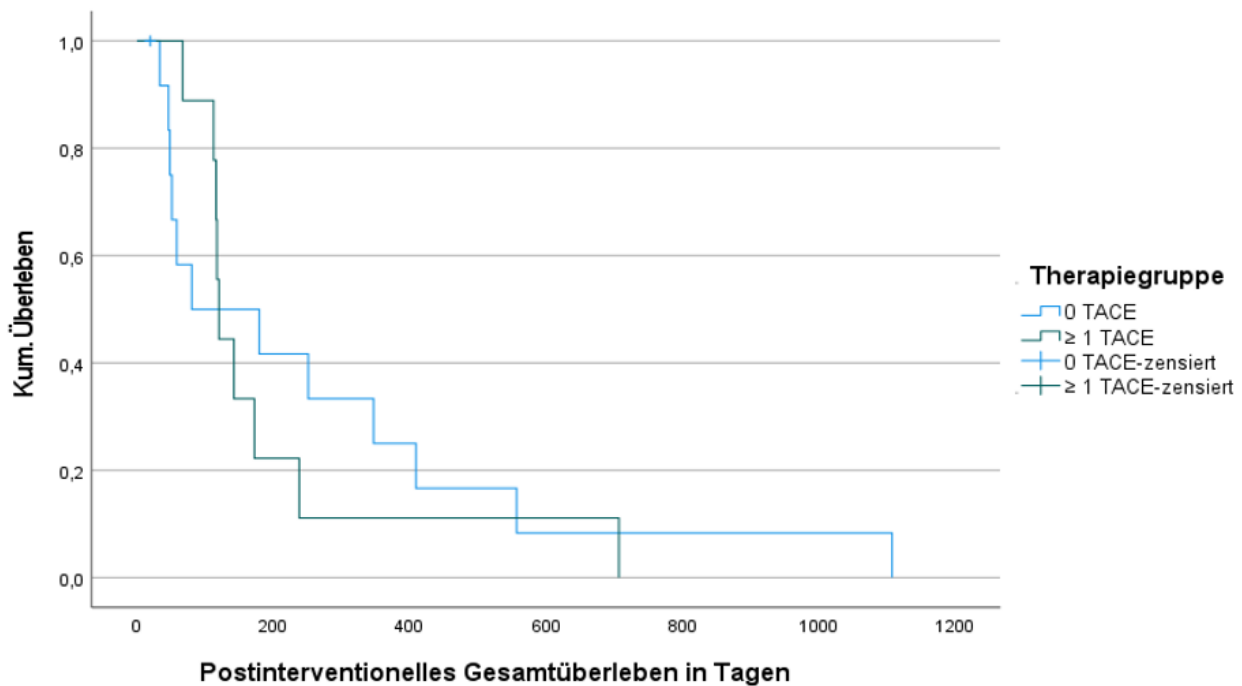


Abb. 4: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens der Patienten im Stadium Child B (Wagenpfeil et al., 2024). In der Cox-Regression hatte das Child Stadium einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des gesamten Kollektivs. Das Gesamtüberleben war vermindert bei Patienten mit einer reduzierten Leberfunktion. Die anschließend durchgeführte und hier dargestellte Kaplan-Meier-Analyse zeigt, dass sich für diese Subgruppe in Abhängigkeit der Therapiegruppe kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ergab.

3.4 Lokale Tumorkontrolle

3.4.1 Kaplan-Meier-Analyse: Lokale Tumorkontrolle des Gesamtkollektivs (Gruppe A und B)

Nach Ausschluss der Fälle ohne Ereignis konnten von den insgesamt 83 Patienten 49 Fälle (59 %) in die Analyse eingeschlossen werden. Davon gehörten 26 Patienten (53 %) zur Gruppe A und 23 (47 %) zur Gruppe B.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,956. Damit wick die progressionsfreie Zeit in den mit SIRT behandelten Leberanteilen in beiden Therapiegruppen nicht signifikant voneinander ab.

Die Überlebensfunktionen für die lokale Tumorkontrolle werden in Abbildung 5 gezeigt. In der folgenden Tabelle (Tab. 8) werden die errechneten Lagemaße dargestellt.

Tab. 8: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße der lokalen Tumorkontrolle des Gesamtkollektivs

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A	195,615	32,324	132,261	258,970
Gruppe B	208,043	43,015	123,734	292,353
Gesamt	201,449	26,222	150,053	252,845
Median				
Gruppe A	142,000	26,770	89,531	194,469
Gruppe B	166,000	77,459	14,180	317,820
Gesamt	143,000	33,593	77,158	208,842
Perzentile				
25 %				
Gruppe A	258,000	55,857		
Gruppe B	268,000	13,188		
Gesamt	262,000	17,058		
75 %				
Gruppe A	97,000	5,277		
Gruppe B	81,000	37,204		
Gesamt	91,000	23,179		
Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median.				
Alle Werte werden in Tagen angegeben.				

Kaplan-Meier-Schätzer: Lokale Tumorkontrolle des Gesamtkollektivs Unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis

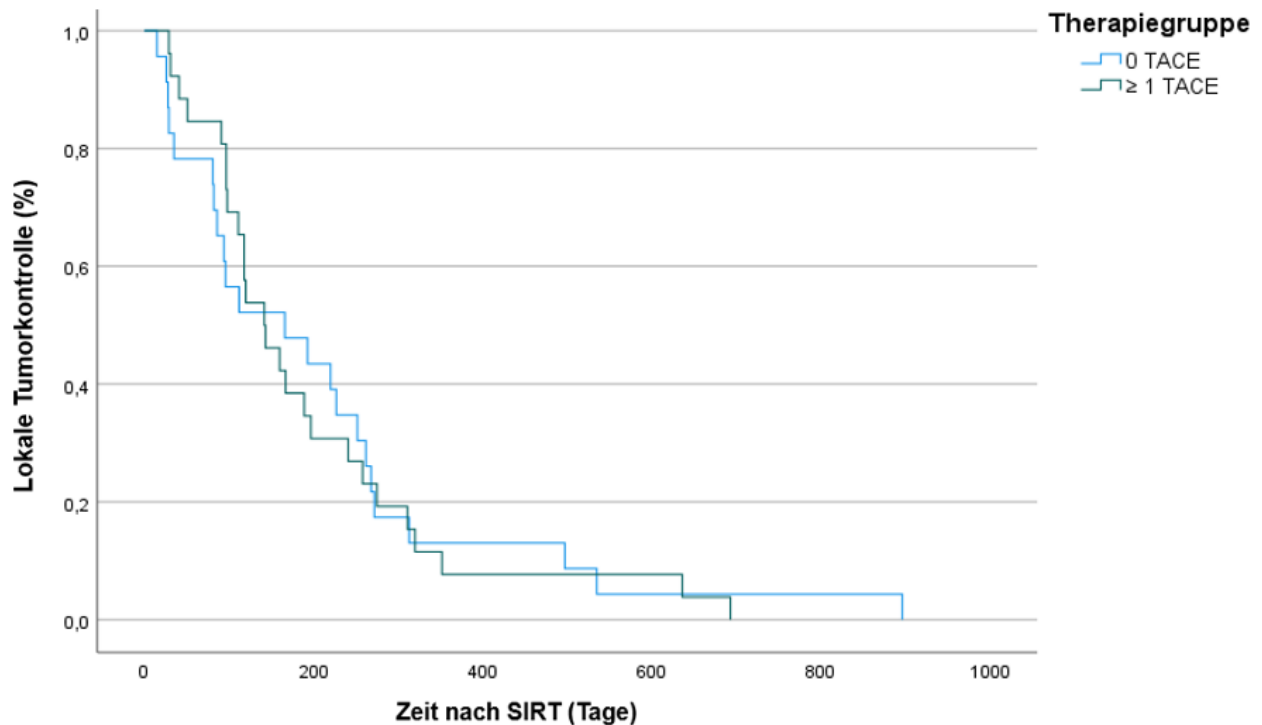


Abb. 5: Kaplan-Meier-Analyse: Überlebensfunktionen der LTC des Gesamtkollektivs unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen.

3.4.2 Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Lokale Tumorkontrolle der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*)

Nach Ausschluss der Fälle ohne Ereignis konnten von den insgesamt 44 Patienten im Stadium BCLC B 27 Fälle (61 %) in die Analyse eingeschlossen werden. Hiervon gehörten 17 Patienten (63 %) zur Gruppe A* und 10 (37 %) zur Gruppe B*.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,451. Es lag somit kein signifikanter Unterschied der lokalen Tumorkontrolle der beiden Therapiegruppen vor.

Die Überlebensfunktionen für die lokale Tumorkontrolle werden in Abbildung 6 gezeigt. Die errechneten Lagemaße werden in folgender Tabelle (Tab. 9) abgebildet.

Tab. 9: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße der lokalen Tumorkontrolle der Patienten im Stadium BCLC B

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A*	226,647	45,866	136,750	316,544
Gruppe B*	305,100	85,310	137,893	472,307
Gesamt	255,704	42,466	172,471	338,937
Median				
Gruppe A*	160,000	47,334	67,226	252,774
Gruppe B*	220,000	126,491	0,000	467,923
Gesamt	189,000	66,638	58,389	319,611
Perzentile				
25 %				
Gruppe A*	275,000	40,809		
Gruppe B*	497,000	232,744		
Gesamt	313,000	43,205		
75 %				
Gruppe A*	97,000	16,908		
Gruppe B*	94,000	11,593		
Gesamt	97,000	12,457		
Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median.				
Alle Werte werden in Tagen angegeben.				

Kaplan-Meier-Schätzer: Lokale Tumorkontrolle der Patienten im Stadium BCLC B Unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis

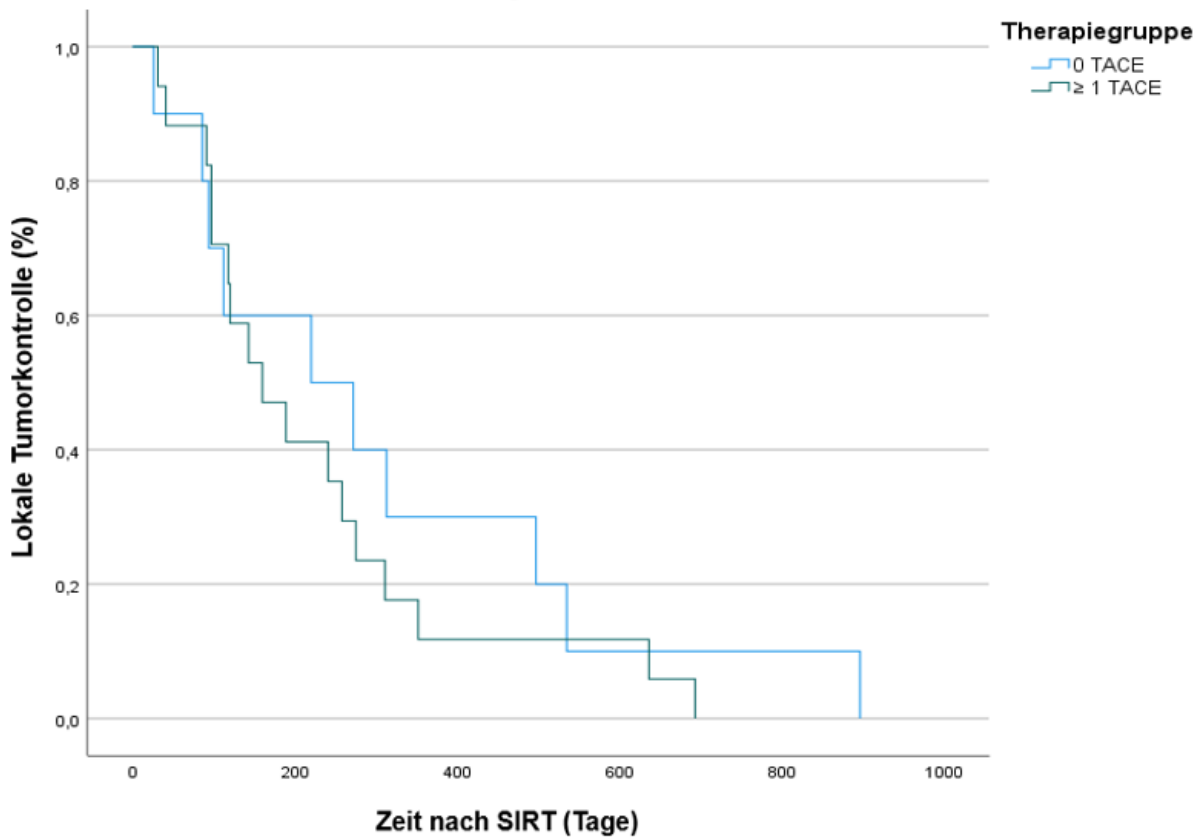


Abb. 6: Kaplan-Meier-Analyse: Überlebensfunktionen der LTC der Patienten im Stadium BCLC B unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen.

3.4.3 Lineare Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle

Von den insgesamt 83 Patienten zeigten 49 (59 %) einen lokalen Progress, 34 Fälle (41 %) blieben ohne Ereignis und wurden daher ausgeschlossen. Von den 49 Fällen wurden 3 weitere Fälle (6 %) aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen, sodass die Analyse an 46 Fällen (55 %) durchgeführt wurde.

Koeffizienten: Der Einfluss aller Variablen (Aktivität: $p = 0,789$; Alter: $p = 0,576$; 1-2 TACE-Zyklen: $p = 0,537$; > 2 TACE-Zyklen: $p = 0,749$; Größte Läsion 5-10cm: $p = 0,700$; Größte

Läsion > 10 cm: $p = 0,076$; > 5 Läsionen: $p = 0,130$) auf die lokale Tumorkontrolle erwies sich als statistisch nicht signifikant. Für Details siehe folgende Tabelle.

Tab. 10: Lineare Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle

Modell	Nicht-stand. Koeff.		Signifikanzwert	95,0 %-KI für B	
	B	SE		UG	OG
1 (Konstante)	200,004	245,465	0,420	-296,915	696,923
Aktivität	17,824	66,138	0,789	-116,065	151,713
Alter	1,674	2,964	0,576	-4,326	7,673
Anzahl TACE-Zyklen					
1-2	-47,973	76,976	0,537	-203,803	107,856
≥ 3	-19,451	73,854	0,794	-168,960	130,058
Größte Läsion					
5-10 cm	-25,486	65,585	0,700	-158,256	107,284
> 10 cm	-179,723	98,377	0,076	-378,877	19,431
Anzahl Läsionen					
≥ 4	-104,746	67,631	0,130	-241,659	32,166

In der multiplen linearen Regression zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle war keiner der Regressionskoeffizienten signifikant. Abkürzungen: B: Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; UG: Untergrenze; OG: Obergrenze; Nicht-stand. Koeff.: Nicht-standardisierte Koeffizienten

3.5 Progressionsfreies Überleben

3.5.1 Kaplan-Meier-Analyse: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs (Gruppe A und B)

Nach Ausschluss eines Falles ohne Ereignis konnten 82 Fälle in die Analyse eingeschlossen werden. Hiervon gehörten 38 (46 %) zur Gruppe A, 44 (54 %) zur Gruppe B.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,525. Es lag somit kein signifikanter Unterschied des progressionsfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen vor.

Die Überlebensfunktionen für das progressionsfreie Überleben werden in Abbildung 7 gezeigt. Die errechneten Lagemaße werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 11: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des progressionsfreien Überlebens für das Gesamtkollektiv

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A	134,342	21,738	91,735	176,949
Gruppe B	172,818	30,412	113,211	232,425
Gesamt	154,988	19,184	117,387	192,589
Median				
Gruppe A	91,000	23,887	44,181	137,819
Gruppe B	91,000	17,136	57,414	124,586
Gesamt	91,000	14,036	63,490	118,510
Perzentile				
25 %				
Gruppe A	167,000	38,787		
Gruppe B	220,000	35,904		
Gesamt	197,000	33,270		

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
75 %				
Gruppe A	44,000	9,229		
Gruppe B	31,000	2,532		
Gesamt	35,000	4,012		

Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median.
Alle Werte werden in Tagen angegeben.

Kaplan-Meier-Schätzer: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs Unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis

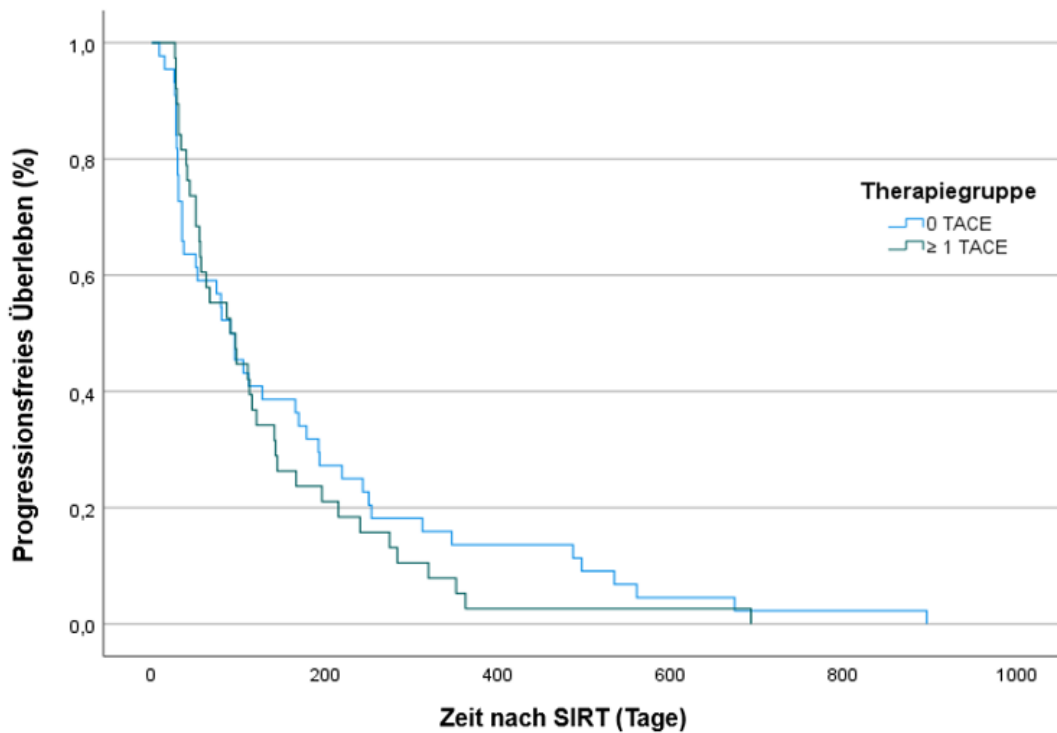


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des PFS des Gesamtkollektivs unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

3.5.2 Kaplan-Meier-Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben der Patienten im Stadium BCLC B (Gruppe A* und B*)

Alle 44 Patienten im Stadium BCLC B konnten in die Analyse eingeschlossen werden.

Gesamtvergleich: Der Log Rank-Test lieferte einen p-Wert von 0,031. Es lag somit ein signifikanter Unterschied des progressionsfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen vor.

Die Überlebensfunktionen für das progressionsfreie Überleben werden in Abbildung 8 gezeigt. Die Lagemaße werden in folgender Tabelle (Tab. 12) dargestellt.

Tab. 12: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des progressionsfreien Überlebens für Patienten im Stadium BCLC B

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert				
Gruppe A*	143,731	29,810	85,304	202,157
Gruppe B*	302,444	59,910	185,021	419,868
Gesamt	208,659	32,053	145,835	271,483
Median				
Gruppe A*	91,000	28,045	36,033	145,967
Gruppe B*	220,000	85,913	51,610	388,390
Gesamt	112,000	13,266	85,998	138,002
Perzentile				
25 %				
Gruppe A*	216,000	85,934		
Gruppe B*	497,000	110,534		
Gesamt	284,000	53,137		
75 %				

	Schätzer	Standardfehler	95 %-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Gruppe A*	40,000	7,539		
Gruppe B*	96,000	44,974		
Gesamt	41,000	15,798		

Das 50 %-Perzentil entspricht dem Median.
Alle Werte werden in Tagen angegeben.

Kaplan-Meier-Schätzer: Progressionsfreies Überleben der Patienten im Stadium BCLC B
Unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis

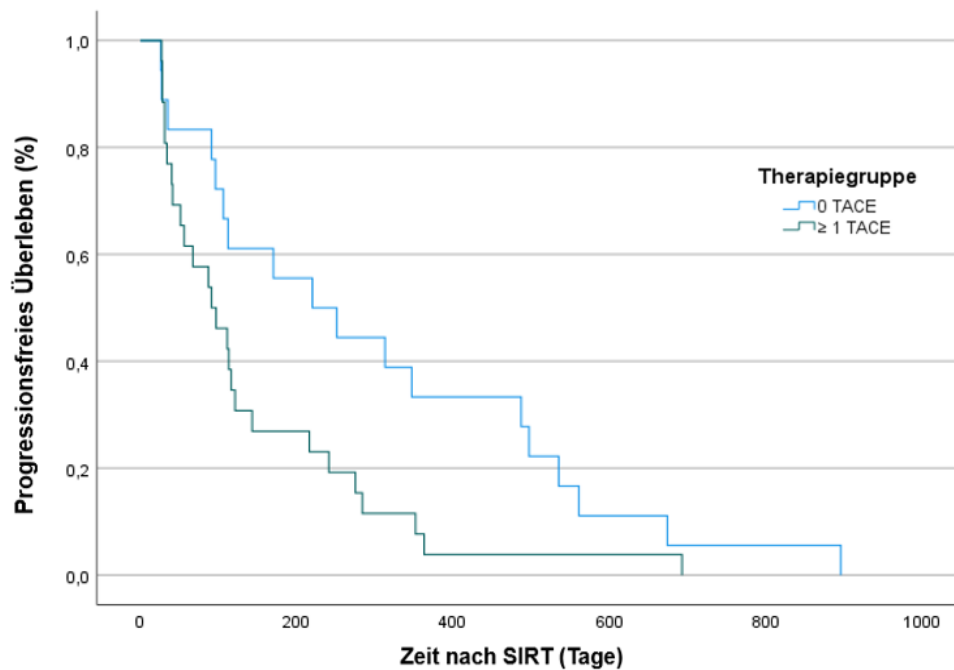


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des PFS der Patienten im Stadium BCLC B unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis (Wagenpfeil et al., 2024). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Therapieerfolg der SIRT nach vorangegangener TACE mit dem Behandlungserfolg der SIRT ohne vorherige TACE bei Patienten mit Leberzellkarzinom im Stadium BCLC B und C verglichen. Zusätzlich zur Betrachtung des Gesamtkollektivs der Studie erfolgten getrennte Analysen für ausschließlich jene Patienten im Stadium BCLC B. Der Erfolg der Therapie wurde an den Parametern Gesamtüberleben, der lokalen Tumorkontrolle und dem progressionsfreien Überleben beurteilt. Um Prädiktoren des Therapieerfolgs zu ermitteln, wurde außerdem für das gesamte Studienkollektiv der Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben und die lokale Tumorkontrolle untersucht.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Therapieerfolg der Behandlungsgruppen: Für das Gesamtkollektiv konnte in den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich in dieser Studie bei alleiniger Betrachtung der Patienten im Stadium BCLC B ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben in den beiden Therapiegruppen. So trat ein Progress in der Gruppe mit SIRT-Behandlung ohne vorangegangene TACE im Median nach 7,3 Monaten auf, 4,3 Monate später als in der Vergleichsgruppe mit 3 Monaten. Das Gesamtüberleben und die lokale Tumorkontrolle differierten dagegen nicht signifikant.

Prädiktoren des Therapieerfolgs: In unserer für das Gesamtkollektiv durchgeführten Analyse zur Ermittlung von Prädiktoren des Therapieerfolgs konnten wir einen signifikanten Einfluss des Child Stadiums B auf das Gesamtüberleben nachweisen. So hatten Patienten mit einer schlechteren Leberfunktion (Child B) ein 2,7-mal höheres Sterberisiko als Patienten im kompensierten Stadium (Child A). Ein Unterschied im Überleben der Patienten mit schlechterer Leberfunktion konnte in den beiden Therapiegruppen nicht gezeigt werden.

Für die lokale Tumorkontrolle konnte in dieser Studie keine der untersuchten Variablen als Prädiktor mit signifikantem Einfluss auf die progressionsfreie Zeit im behandelten Leberareal bestätigt werden.

4.2 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Studienlage

In unserer Studie konnte für das Gesamtüberleben kein Überlebensvorteil für eine der beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden. Derzeit liegen keine Studien zum Vergleich vor, die sich auf dieselbe Fragestellung beziehen. Jedoch lieferten Studien, die das Gesamtüberleben nach TACE und nach SIRT verglichen, ebenfalls keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen, wie eine aktuelle Meta-Analyse zeigt (Brown et al., 2023). Dieselbe Metaanalyse, die Patienten der Stadien BCLC A bis C einschloss, zeigte jedoch, dass die SIRT zu einem im Median 4,8 Monate längeren progressionsfreien Überleben führte als die TACE. Unsere Studie lieferte für unsere Therapiekonstellation zumindest in der Subgruppenanalyse ein ähnliches Ergebnis. So ergab sich für Patienten im Stadium BCLC B, die nur mit SIRT behandelt wurden, ein medianer Vorteil von 4,3 Monaten im progressionsfreien Überleben.

In unserer Regressionsanalyse konnte die Leberfunktion, gemessen am Child Pugh Stadium, als Prädiktor für das Gesamtüberleben des Studienkollektivs ausgemacht werden. Dabei korrelierte eine höhergradige Funktionsstörung mit einem reduzierten Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis deckt sich mit den vorherrschenden wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Einfluss der Leberfunktion auf die Prognose des Leberzellkarzinoms. So konnten zum Beispiel (Kolligs et al., 2023) für mit SIRT behandelte Patienten und Waked et al. (2017) für mit TACE behandelte Patienten einen Einfluss der Leberfunktion auf das Überleben nachweisen.

In unserer Studie, die hauptsächlich Patienten einschloss, die eine lobäre SIRT erhielten, konnte kein Einfluss der Aktivität der verwendeten SIRT-Partikel auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Vorherige Studien konnten jedoch zeigen, dass eine höhere Strahlendosis bei der Behandlung mittels SIRT zu einem längeren Überleben führt. So überlebten in einer Studie von Hermann et al. (2020) beispielsweise Patienten, die mit mindestens 100 Gy behandelt wurden, im Median 14,1 Monate, während bei einer Dosis kleiner 100 Gy das Überleben lediglich bei im Median 6,1 Monaten lag.

4.3 Aktueller Therapiestandard

Die von 2005 bis 2012 global durchgeführte BRIDGE-Studie zeigte, dass Patienten im Stadium BCLC B und C, für die keine kurative Behandlung wie die Resektion oder Radiofrequenzablation infrage kam, die TACE die am häufigsten gewählte Ersttherapie war (Park et al., 2015). Eine Therapiealternative bei nicht-resektablen Leberzellkarzinomen ist die SIRT (Fidelman und Kerlan, 2015). Wie in diesem Kapitel bereits erwähnt, scheint hierbei das erreichte Gesamtüberleben gleichwertig mit dem von Patienten nach TACE-Behandlung zu sein. Es konnten jedoch auch potenzielle Vorteile der SIRT- gegenüber der TACE-Behandlung gezeigt werden. So ist nach Salem et al. (2011) nicht nur das progressionsfreie Überleben nach SIRT länger als nach der Behandlung mit TACE, sondern so wird die SIRT bei weniger Nebenwirkungen und geringerer Toxizität auch besser toleriert. Im Verlauf der Diskussion wird hierauf weiter eingegangen. Außerdem bieten neuartige Konzepte als Weiterführung der konventionellen SIRT ein vielversprechendes Therapiepotenzial (Fidelman und Kerlan, 2015). Während bei der konventionellen SIRT die Verabreichung der Mikrosphären in die rechte und/ oder linke Leberarterie erfolgt und die Behandlung somit auf lobärer Ebene stattfindet, werden die Partikel nach Vouche et al. (2014) bei der superselektiven SIRT, auch Radiosegmentektomie genannt, direkt an die tumorversorgende Segmentarterie abgegeben. Somit kann den Autoren nach nicht nur das umliegende, tumorfreie Lebergewebe geschont werden, sondern es können auch höhere Dosen verabreicht werden. In ihrer Studie untersuchten Vouche et al. (2014) die Wirksamkeit der superselektiven SIRT bei Patienten mit solitären, nicht-resektablen HCC-Läsionen $\leq 5\text{cm}$, die nicht mit einer Ablation behandelt werden konnten. Das Ergebnis war ein exzellentes Therapieansprechen mit einer kompletten pathologischen Nekrose bei 52 % der Patienten und einer partiellen Nekrose bei 48 % der Patienten.

Trotzdem zählt die TACE aktuell zu den Goldstandards bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms und wird vor allem im Stadium BCLC B vielfach eingesetzt, während die SIRT im Therapiealgorithmus als Alternativoption empfohlen wird (Reig et al., 2022). Daher erhielten in der Klinik die Patienten oft erst nach dem Versagen einer TACE-Behandlung eine Therapie mit SIRT, und das, obwohl die Wirksamkeit der SIRT bei Patienten mit vorangegangener TACE bisher noch nicht ausreichend beurteilt wurde.

Daher sind weitere randomisierte kontrollierte Studien nötig, die Antworten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Sequenztherapie mittels TACE und SIRT liefern. Neben den bereits genannten Überlegungen zur alternativen Erstlinientherapie mit SIRT, müssen weitere Aspekte in die Entscheidung zukünftiger Behandlungsempfehlungen miteinbezogen werden. Hierauf wird in den folgenden Unterkapiteln weiter eingegangen.

4.4 Gründe für und gegen eine Sequenztherapie mittels TACE und SIRT

4.4.1 Kosten

Das Leberzellkarzinom stellt eine substantielle ökonomischen Belastung dar (Patel et al., 2023). Einer amerikanischen Studien nach, die Patienten in verschiedenen Stadien und mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten einschloss, betragen die entstandenen Gesamtkosten pro Patient im Median 176 456 US-Dollar (Tapper et al., 2016). Für nicht-transplantable Patienten, die mit TACE behandelt wurden, lieferte dieselbe Studie pro Patient einen medianen Gesamtkostenbetrag von 106 242 US-Dollar.

Nach aktuellen Analysen ist die SIRT eine potenziell kosteneffiziente Therapie für Patienten mit Leberzellkarzinom im intermediären und fortgeschrittenen Stadium (Alonso et al., 2022). Jedoch wurde unter anderem von Rahman et al. (2020) gezeigt, dass die alleinige Durchführung einer einzelnen SIRT-Intervention teurer ist, als die eines einzelnen TACE-Zyklus. Ljuboja et al. (2021) verglichen in ihrer Studie die Kosten der SIRT und der Lipiodol-TACE zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Die Kosten einer TACE-Prozedur, von der Patientenaufnahme bis zur Entlassung, betragen hier mit 5 089 Dollar etwa ein Viertel der Kosten einer SIRT-Behandlung, die sich inklusive der Planungskosten auf 20 818 Dollar beliefen. Der größte Kostenfaktor war, mit 58 % bei der TACE und 90 % bei der SIRT, bei beiden Interventionen das Verbrauchsmaterial, während die Kostenanteile für das Personal und das Equipment jeweils deutlich geringer ausfielen. Für die TACE machten allein die Kosten für das Lipiodol 30 % der Gesamtkosten aus, bei der SIRT wurden 80 % der Gesamtkosten durch die verwendeten Sirtex-Mikrosphären verursacht. Hier sehen Ljuboja et al. (2021) die Chance, durch Verhandlungen mit den Herstellern für die Verbrauchsmaterialien zukünftig günstigere Einkaufspreise zu erzielen und dadurch den bis dato größten Kostenfaktor zu reduzieren. Durch den hohen Kostenanteil der Y90-Mikrosphären, könnte dies besonders bei der SIRT ins Gewicht fallen.

In die Kostenabwägung sollte auch jeweils die Anzahl der benötigten Interventionen mit-einkalkuliert werden. So erhielten in unserer Studie die 38 Patienten, die zunächst mit TACE behandelt wurden, im Durchschnitt 2,7 TACE-Zyklen. Die 45 Patienten, die in der Erstlinientherapie mit SIRT behandelt wurden, erhielten dagegen im Durchschnitt nur 1,4 SIRT-Interventionen. Die Beobachtung, dass bei Behandlung nicht-resektabler Leberzellkarzinome mit TACE im Vergleich zur SIRT weniger Behandlungszyklen durchgeführt werden, wird bei Betrachtung anderer Arbeiten untermauert. So erhielten beispielsweise in einer Studie von Moreno-Luna et al. (2013) 72 % der Patienten, die mit SIRT behandelt wurden, nur eine und 28 % der Patienten mehrere Interventionen, während bei der TACE 60 % der Patienten in mehreren Zyklen behandelt wurden. Unter Miteinbeziehung dieses Aspekts, also der Anzahl der benötigten Behandlungen, sowie der Kosten für den Krankenhausaufenthalt und der Schmerztherapie, der Toxizität und der Gesamtkosten-Effizienz, kommen Rahman et al. (2020) zu dem Schluss, dass die SIRT aus ökonomischer Sicht mit hoher Wahrscheinlichkeit der TACE bei der Behandlung von nicht-resezierbaren Leberzellkarzinomen überlegen ist.

4.4.2 Wiederholbarkeit und Möglichkeit zur Therapieeskalation

Andererseits spricht es jedoch für die Sequenztherapie mittels TACE und anschließender SIRT, dass die Chemoembolisation bei fehlenden Kontraindikationen viele Male wiederholt werden kann, bevor auf eine Eskalationstherapie mittels SIRT umgestiegen wird (Kloeckner et al., 2014). So wurden in unserer Studie bis zu 7 TACE-Zyklen vor der SIRT durchgeführt. Die SIRT führt dagegen, wie Choi und Kim (2022) beschreiben, oft zu einer stärkeren Schädigung des gesunden Lebergewebes als die TACE. Dadurch ist die Wiederholbarkeit der SIRT stärker eingeschränkt, was sich in unserer Studie an der geringeren Anzahl der maximal durchgeführten Therapiewiederholungen zeigt, die bei der SIRT bei 4 Zyklen lag.

4.4.3 Makro- und mikrovaskuläre Schäden durch TACE: Beeinträchtigung einer nachfolgenden SIRT?

4.4.3.1 Unterschiedliche Wirkprinzipien von TACE und SIRT

Wie von Mosconi et al. (2015) beschrieben, beruhen beide Interventionen zunächst auf der selektiven bis superselektiven Katheterisierung der tumorversorgenden Lobar- beziehungsweise Segmentarterien der Leber und ähneln sich damit stark in der technischen

Ausführung, jedoch liegt der TACE und der SIRT ein grundlegend verschiedenes Wirkprinzip zu Grunde.

So handelt es sich bei der SIRT, wie in der Einleitung erläutert, um eine nuklearmedizinische Therapie, die sich den zytotoxischen Effekt der von den Y90-Mikrosphären emittierten Strahlung zu Nutze macht. Die TACE steht für transarterielle Chemoembolisation und ist somit keine Radiotherapie, sondern, durch die gezielte intraarterielle Gabe eines Zytostatikums und die Gefäßembolisation, eine lokal wirksame Chemotherapie (Qu et al., 2015). Dabei können verschiedene Chemotherapeutika alleine oder in Kombination eingesetzt werden, besonders häufig ist jedoch eine Monotherapie mit Doxorubicin (Wu et al., 2014). Dieses gehört zu den Anthrazyklinen und führt über eine Diffusion des Wirkstoffs zum Zellkern und dortiger Interaktion mit der Desoxyribonukleinsäure (DNA) zur Apoptose der Tumorzellen (Cox und Weinman, 2016). Wie von Ayyub et al. (2023) beschrieben, werden zum Verschluss der tumorversorgenden Gefäße bei der TACE außerdem embolisierende Partikel eingesetzt, die bei der DEB-TACE zugleich mit dem Zytostatikum beladen sind, während ihre Applikation bei der cTACE erst nach Installation des Chemotherapeutikums erfolgt. Durch die daraus jeweils resultierende Stase der Perfusion soll die Expositionsdauer des Tumorgewebes mit den Chemotherapeutika erhöht sowie die ischämische Nekrose gefördert werden (Mosconi et al., 2015). Dieser Effekt wäre bei der SIRT unerwünscht, denn eine gute Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes wird zur durch die Radiotherapie induzierte Bildung freier Radikale benötigt, die zu Doppelstrangbrüchen im Erbgut führt und so die Tumorzellen irreversibel schädigt (Fidelman und Kerala, 2015). Die Hypoxie gehört bei der Behandlung solider Tumoren sogar zu den Hauptursachen der Therapieresistenz (Zhang et al., 2022a). Die bei der SIRT verwendeten Mikrosphären sind daher mit ihrer Größe von 20 bis 40 Mikrometern so konzipiert, dass sie groß genug sind, um nicht durch das Kapillarbett in die venösen Abflussgefäße der Leber gelangen können, aber gleichzeitig klein genug sind, um in den Gefäßplexus des Tumors vorzudringen, ohne dabei zu einer Ischämie zu führen (Mosconi et al., 2015).

4.4.3.2 Potenzielle Probleme durch eine TACE vor SIRT

Der Wirkmechanismus der TACE bei der Behandlung des Leberzellkarzinoms beruht auf der selektiven Installation des Chemotherapeutikums in die tumorversorgenden Arterien

sowie deren Embolisation, die zur hypoxischen und ischämischen Nekrose des Tumorgewebes führt (Qu et al., 2015). Besonders durch die wiederholte Durchführung können so Gefäßschäden entstehen (Pitton et al., 2015). Da die Durchführung und Wirkung beider Interventionen maßgeblich von der ausgeprägten arteriellen Gefäßversorgung des Tumorgewebes abhängt, stellt sich die Frage, ob der Therapieerfolg der SIRT durch eine vorangegangene TACE gefährdet wird (Lee et al., 2019). So gehen Pitton et al. (2015) davon aus, dass, wegen der kleineren Größe der SIRT-Partikel und der meist geringeren Anzahl der durchgeführten Interventionen, das Risiko einer Schädigung der tumorversorgenden Gefäße bei der SIRT kleiner ist und, anders als bei der Behandlung mit TACE, so auch der direkte Zugang zu diesen Gefäßen bestehen bleibt. Daher schlagen sie in ihrer Studie eine Umkehrung der Therapieabfolge vor. So könne zunächst eine die Tumorgefäße schonende SIRT erfolgen und bei Therapieversagen eine andere Lokalthherapie, wie die TACE, durchgeführt werden. Nach Moreno-Luna et al. (2013) kann die TACE auch als Zweitlinientherapie nach SIRT eingesetzt werden, wenn die Patienten die maximale Strahlendosis erhalten haben.

Doch selbst, wenn durch eine Erstlinientherapie mit TACE ein Gefäßschaden entstehen sollte, stellt sich die Frage, ob dieser, in der Praxis, eine nachfolgende SIRT relevant beeinflusst. Denn neben der direkten Gefäßschädigung durch eine TACE, kann die Chemoembolisation über einen durch die Hypoxie aktivierten Signalweg auch indirekt zur Neubildung von tumorversorgenden Gefäßen führen (Dong et al., 2018). So werden bei Sauerstoffmangel Hypoxie-induzierte Faktoren (HIFs) aktiviert, die wiederum die Expression verschiedener Angiogenesefaktoren wie VEGF bedingen (Semenza, 1998). Eine ausgeprägte Gefäßneubildung nach TACE steht in Verbindung mit einem Progress des Leberzellkarzinoms und einem Therapieversagen der Chemoembolisation (Dong et al., 2018). Die neu gebildeten Gefäße könnten jedoch nachfolgende intraarterielle Interventionen in Form einer SIRT erleichtern (Lee et al., 2019). Neben diesem Mechanismus kommt es bei progredienten Leberzellkarzinomen oder der Bildung neuer Läsionen, durch den hohen Sauerstoffbedarf des HCCs, auch unabhängig von der Behandlung mit TACE zur für die Durchführung der SIRT hilfreichen Gefäßneubildung (Yang und Poon, 2008).

Insgesamt führen diese Beobachtungen zu der Vermutung, dass eine Erstlinienbehandlung mit TACE selbst bei dadurch induzierten vaskulären Schäden eine nachfolgende

SIRT nicht maßgeblich beeinflusst. Gestützt wird diese These durch die Ergebnisse unserer Regressionsanalyse, in der kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der TACE-Zyklen und dem Gesamtüberleben gefunden wurde.

4.4.4 Lebensqualität

Li und Yeo (2017) kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Lebensqualität für Patienten mit fortgeschrittenen Leberzellkarzinomen einen genauso hohen Stellenwert haben könnte, wie die Überlebensdauer. Traditionell wird der Erfolg von Krebstherapien zwar an der progressionsfreien Zeit und dem Überleben gemessen, jedoch genügen diese Endpunkte bei der Therapieevaluation palliativer Konzepte alleine nicht (Salem et al., 2013a). Schließlich wird, wie in unserer Studie bei mit SIRT und/ oder TACE palliativ behandelten Patienten, die Symptomverbesserung und die Aufrechterhaltung des Performance Status zum primären Behandlungsziel (Salem et al., 2013a). Aus diesem Grund sollten die folgenden Aspekte bei der Entscheidung über ein zukünftiges Therapieregime mit oder ohne TACE vor der SIRT-Intervention miteinbezogen werden.

Salem et al. (2013a) führten eine prospektive Studie durch, die Veränderungen der Lebensqualität in den ersten vier Wochen nach TACE- und SIRT-Behandlung verglich. Das Ergebnis war ein signifikant besseres soziales und funktionelles Wohlbefinden bei mit SIRT behandelten Patienten, sowie ein selteneres Auftreten typischer unerwünschter Wirkungen post interventionem. Letzteres wurde an einem von den Autoren eigens konzipierten Score gemessen, der die Items Schmerzen, Arbeitsunfähigkeit, Diarrhoe und Appetitverlust enthielt. Auch der Einschränkungsggrad durch die Nebenwirkungen wurde erfasst. Besonders eindrücklich sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass sich die Therapiegruppe, die nur mit SIRT behandelt wurde, im Schnitt in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand, als die mit TACE behandelten Patienten.

Ein weiterer Faktor, der den Alltag und damit die Lebensqualität des Patienten maßgeblich beeinflusst, ist der mit der Behandlung einhergehende logistische Aufwand für den Patienten. Wie oben erläutert, werden bei der Therapie mit SIRT im Schnitt weniger Behandlungswiederholungen durchgeführt als bei der TACE, womit weniger Krankenhausaufenthalte nötig werden. Dieser Aspekt könnte zu einer größeren Patientenzufriedenheit führen (Pitton et al., 2015). Auf der anderen Seite hat die SIRT jedoch den technischen Nachteil,

dass neben der Angiographie am eigentlichen Behandlungstermin eine weitere Angiographie zur Therapieplanung durchgeführt werden muss, um die Durchführbarkeit der SIRT zu überprüfen und eventuell vorhandene Kollateralen zu verschließen (Moreno-Luna et al., 2013). Dieser Termin entfällt bei der TACE.

4.4.5 Sicherheit und Nebenwirkungen

Wie Lee und Hyun (2023) beschreiben, gelten die transarteriellen Therapiemethoden zur Behandlung des Leberzellkarzinoms allgemein als sicher.

Einige Studien untersuchten bei Patienten mit Leberzellkarzinom bereits die Anwendungssicherheit der SIRT, dabei besticht die Intervention durch ihre exzellente Verträglichkeit und die nur selten durch Bestrahlung des umliegenden Gewebes auftretenden Komplikationen (Mosconi et al., 2015).

Durch ihre verschiedenen Wirkprinzipien haben die TACE und die SIRT, wie Salem et al. (2011) erläutern, verschiedene Nebenwirkungsspektren zur Folge. Bei der SIRT handelt es sich um eine Strahlentherapie, die, wie von den Autoren beschrieben, neben dem gewünschten antitumoralen Effekt auch Ursache unerwünschter Folgeerscheinungen sein kann, wohingegen die Nebenwirkungskaskade der TACE, neben den unten beschriebenen Effekten der Chemotherapie, maßgeblich durch die der Embolisation folgenden Hypoxie ausgelöst wird.

Klinisch bedeutet das, wie von Kim (2017) beschrieben, für die TACE ein im Anschluss häufigeres Auftreten des postembolischen Syndroms (PES), das in der Regel stationär behandelt wird. Wie der Autor erläutert, kann die SIRT dagegen, durch die geringere Inzidenz des PES, auch als ambulante Behandlung stattfinden. Das postembolische Syndrom ist gekennzeichnet durch Symptome wie Fieber, Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Fatigue innerhalb der ersten 72 Stunden post interventionem (Vanani et al., 2023). Aufgrund der uneinheitlichen Definition des Syndroms schwanken die Inzidenzen in der Literatur stark. In einer aktuellen deutschen Studie von Roehlen et al. (2023) entwickelten 64,5 % der Patienten das Syndrom nach TACE. Der Verlauf gilt als selbstlimitierend (Dhand und Gupta, 2011).

Trotz der lokalen Applikation des Chemotherapeutikums können, wie von Lammer et al. (2010) beschrieben, sowohl bei der DEB-TACE als auch bei der cTACE systemische Nebenwirkungen der Wirkstoffe auftreten. In der genannten Studie, in der das Chemotherapeutikum Doxorubicin eingesetzt wurde, traten Nebenwirkungen wie Alopezie, Mukositis, Hautverfärbungen und Knochenmarksuppression bei der DEB-TACE allerdings seltener auf als bei der cTACE.

Eine Nebenwirkung, die nur nach SIRT und nicht nach TACE auftritt, ist die durch die Radioembolisation induzierte Lebererkrankung (REILD). Wie von Gil-Alzugaray et al. (2013) beschrieben, tritt diese ein bis zwei Monate nach der Behandlung mit SIRT auf und äußert sich durch einen Ikterus und Aszites, ohne das Vorliegen eines Tumorprogresses oder einer Obstruktion der Gallenwege. Dieselbe Studie untersuchte die Häufigkeit von REILD und kam zu dem Ergebnis, dass sich bei adäquater medikamentöser Prophylaxe das Risiko eine schwere REILD zu entwickeln, auf 2,2 % senken lässt. Damit handelt es sich zwar um eine seltene, aber klinisch relevante Komplikation, die in die Abwägung von Nebenwirkungen und Sicherheit der Intervention im zukünftigen Therapieregime miteinbezogen werden sollte (Gil-Alzugaray et al., 2013).

Es gibt eine Vielzahl an weiteren unerwünschten Effekten, die potenziell nach beiden Interventionen auftreten können. Für die meisten klinischen Szenarien ist die Sicherheit von TACE und SIRT jedoch wahrscheinlich gleichwertig (Fidelman und Kerlan, 2015).

Eine Ausnahme davon ist das Vorliegen einer Portalvenenthrombose (PVT). Wie in der Einleitung beschrieben, erfolgt die Versorgung des gesunden Lebergewebes vorrangig über die Portalvene und die des Tumorgewebes über die arteriellen Gefäße der Leber. Bei Patienten mit Portalvenenthrombose wird jedoch, so schreiben es Fidelman und Kerlan (2015), auch das gesunde Lebergewebe hauptsächlich arteriell versorgt. Für diesen Fall ist die SIRT sicherer als die TACE, da die TACE durch die Embolisation der tumor- und hier auch maßgeblich leberparenchym-versorgenden Arterien zu einer stärkeren Ischämie des gesunden Lebergewebes führen würde (Fidelman und Kerlan, 2015). Daher ist die TACE für Patienten mit PVT kontraindiziert, während die SIRT explizit in diesem Fall angewendet wird (van Thai et al., 2021). Dies kann als allgemeiner Vorteil der Behandlung mit SIRT gegenüber der TACE gewertet werden.

4.5 Limitationen

Eingeschränkt wird die vorliegende Studie durch die kleine Größe der Stichprobe. Daraus resultiert eine reduzierte Teststärke, die den Nachweis kleinerer Effekte erschwert. Eine weitergehende Untersuchung in größer angelegten Studien unter Betrachtung vor allem jener Effekte, die in unserer Studie nur knapp über dem Signifikanzniveau lagen, könnte hier aufschlussreiche, neue Ergebnisse liefern.

Weiterhin unterliegt die Arbeit den üblichen Einschränkungen eines retrospektiven Studiendesigns. So konnten in der Retrospektive nicht lückenlos alle gewünschten Daten für das gesamte Kollektiv erhoben werden, was in einigen Analysen zum Ausschluss der entsprechenden Fälle führte.

Daneben handelte es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv mit abweichenden Größen der Patientengruppen, besonders in den Subgruppenanalysen. Außerdem sind die Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen zu nennen. So fielen zum Beispiel Patienten mit einer prognoseverschlechternden Portalvenenthrombose, aufgrund der dann kontraindizierten TACE, hauptsächlich in die Therapiegruppe mit alleiniger SIRT-Intervention (Quirk et al., 2015). Bedeutend ist auch die ungleiche Verteilung der Patienten mit höher- und niedriggradigen Leberfunktionsstörungen in den verschiedenen Therapiegruppen. So fanden sich prozentual in den Therapiegruppen A und A* deutlich mehr Niedrigisiko-Patienten, also Patienten im Child Stadium A, als in den Therapiegruppen B und B*. Ein direkter Vergleich beider Gruppen ist daher nur eingeschränkt möglich, besonders bezüglich des durch die Gruppenunterschiede potenziell beeinflussten Gesamtüberlebens. Es war jedoch ausdrücklich nicht Ziel dieser Studie, das Behandlungspotenzial von SIRT und TACE in Bezug auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Durch das retrospektive Design wurden zudem Patienten eingeschlossen, die, zum Beispiel aufgrund einer Portalveneninfiltration oder extrahepatischen Metastasierung, nach den aktuellen Leitlinien primär keine TACE oder SIRT erhalten würden (Reig et al., 2022). Dies kann auch als Erklärung für das im Vergleich mit anderen Studien, zum Beispiel von Kolligs et al. (2023), verhältnismäßig niedrige Gesamtüberleben gesehen werden. Die beiden anderen Parameter zur Messung des Therapieerfolgs, die lokale Tumorkontrolle und das

progressionsfreie Überleben, unterschieden sich jedoch außer in einer einzigen Subgruppenanalyse nicht. Diese Ergebnisse untermauern, dass die beiden Interventionen in der Abfolge erst TACE, dann SIRT, durchgeführt werden können, ohne das Therapiepotenzial der SIRT erheblich zu beeinflussen.

Die vom Tumor absorbierte Dosis konnte nicht für alle Patienten berechnet werden. Die insgesamt verabreichte Strahlendosis wurde daher dosimetrisch bestimmt. Weiterführende Techniken, wie die Radiosegmentektomie oder transarterielle Embolisation mit Ethanol, wurden nicht untersucht.

4.6 Schlussfolgerung der Arbeit

Bisher liegen nur wenige Daten zur Sequenztherapie des HCCs mittels TACE und nachfolgender SIRT vor. Bis Ergebnisse aus größeren, randomisiert kontrollierten Studien vorliegen, liefert diese Arbeit vorläufige Nachweise dafür, dass die Behandlung mittels TACE die Ergebnisse einer nachfolgenden SIRT nicht beeinträchtigt.

5. Zusammenfassung

Die SIRT zeigt vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung des HCCs. Im derzeitigen Behandlungsalgorithmus wird sie jedoch für die meisten Patienten nicht als Erstlinientherapie empfohlen, was zur Folge hat, dass viele Patienten im intermediären und fortgeschrittenen Stadium vor der SIRT bereits mit einem oder mehreren Zyklen TACE behandelt wurden. Für diese Therapiesequenz liegen nur wenige Daten vor, sodass sich die Frage stellt, ob das Therapiepotenzial der SIRT durch eine vorangegangene TACE maßgeblich beeinflusst wird. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, hierzu erste Erkenntnisse zu gewinnen sowie Prädiktoren des Therapieerfolgs zu ermitteln. Hinsichtlich dieser Fragestellung wurden alle Daten derer Patienten ausgewertet, die sich im Stadium BCLC B oder C befanden und im Zeitraum von Februar 2011 bis Juli 2019 an den Unikliniken Bonn und Aachen nach erfolgloser Chemoembolisation mit SIRT behandelt wurden. Als Kontrollgruppe dienten Patienten in vergleichbaren Stadien, die im selben Zeitraum behandelt wurden, und vor der SIRT keine TACE erhielten.

Anhand dieser Daten konnten wir in den beiden Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und der lokalen Tumorkontrolle nachweisen. Für das progressionsfreie Überleben ergab sich im Gesamtkollektiv kein Unterschied, lediglich bei alleiniger Betrachtung der Patienten im Stadium BCLC B zeigte sich ein Vorteil in der Behandlungsgruppe, die keine TACE vor SIRT erhielt. Hier trat ein Progress im Median nach 7,3 Monaten und damit 4,3 Monate später als in der Kontrollgruppe auf. Unsere Analyse zeigte außerdem einen signifikanten Einfluss des Child Stadiums B auf das Gesamtüberleben. So war das Sterberisiko in diesem Stadium 2,7-fach höher als im Child Stadium A. Ein Unterschied im Gesamtüberleben für Patienten im Child Stadium B konnte in den beiden Therapiegruppen jedoch nicht nachgewiesen werden.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass die Sequenztherapie mittels TACE und nachfolgender SIRT erfolgen kann, ohne zu einer Beeinträchtigung der Behandlungsergebnisse der SIRT zu führen. Jedoch ist die Durchführung weiterer prospektiver Studien nötig, um zukünftig klare Behandlungsempfehlungen geben zu können.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auszug aus der Barcelona Clinic Liver Cancer Staging- und Behandlungsstrategie 2022 nach Reig et al. (2022)	11
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens beider Therapiegruppen bezogen auf das Gesamtkollektiv..	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens beider Therapiegruppen bezogen auf Patienten im Stadium BCLC B	38
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebensfunktionen des Gesamtüberlebens der Patienten im Stadium Child B.....	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse: Überlebensfunktionen der LTC des Gesamtkollektivs unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis	42
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse: Überlebensfunktionen der LTC der Patienten im Stadium BCLC B unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis	44
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des PFS des Gesamtkollektivs unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis	47
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensfunktionen des PFS der Patienten im Stadium BCLC B unter Ausschluss der Fälle ohne Ereignis	49

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ECOG Performance Status, übersetzt nach Oken et al. (1982)	13
Tabelle 2: Modifizierter Child-(Turcotte-)Pugh-Score zur Bestimmung des Schweregrads der Leberzirrhose (Pugh et al., 1973).....	21
Tabelle 3: Deskriptive Statistik Gruppe A und B	31
Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gruppe A* und B*	33
Tabelle 5: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des Gesamtüberlebens für das Gesamtkollektiv.....	35
Tabelle 6: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des Gesamtüberlebens der Patienten im Stadium BCLC B.....	37
Tabelle 7: Ergebnisse der Cox-Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf das Gesamtüberleben.....	39
Tabelle 8: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße der lokalen Tumorkontrolle des Gesamtkollektivs	41
Tabelle 9: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße der lokalen Tumorkontrolle der Patienten im Stadium BCLC B	43
Tabelle 10: Lineare Regression: Einfluss verschiedener Variablen auf die lokale Tumorkontrolle	45
Tabelle 11: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des progressionsfreien Überlebens für das Gesamtkollektiv	46
Tabelle 12: Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnete Lagemaße des progressionsfreien Überlebens für Patienten im Stadium BCLC B	48

8. Literaturverzeichnis

Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi J-Y, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MES, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang Y-H, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683–1691

Alonso JC, Casans I, González FM, Fuster D, Rodríguez A, Sánchez N, Oyagüez I, Burgos R, Williams AO, Espinoza N. Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 326

Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Nishida N, Kudo M. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2015; 4: 253–262

Ayyub J, Dabhi KN, Gohil NV, Tanveer N, Hussein S, Pingili S, Makkena VK, Jaramillo AP, Awosusi BL, Nath TS. Evaluation of the Safety and Efficacy of Conventional Transarterial Chemoembolization (cTACE) and Drug-Eluting Bead (DEB)-TACE in the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cureus* 2023; 15: e41943

Bilbao JI, Martino A de, Luis E de, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, La Martínez de Cuesta A, Sangro B, García de Jalón JA. Biocompatibility, inflammatory response, and

recannalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 727–736

Brown AM, Kassab I, Massani M, Townsend W, Singal AG, Soydal C, Moreno-Luna L, Roberts LR, Chen VL, Parikh ND. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med* 2023; 12: 2590–2599

Cazejust J, Bessoud B, Colignon N, Garcia-Alba C, Planché O, Menu Y. Hepatocellular carcinoma vascularization: from the most common to the lesser known arteries. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 27–36

Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21

Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res* 2021; 149: 1–61

Choi JW, Kim H-C. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. *J Liver Cancer* 2022; 22: 4–13

Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, Choo SP, Cheow PC, Chotipanich C, Lim K, Lesmana LA, Manuaba TW, Yoong BK, Raj A, Law CS, Cua IHY, Lobo RR, Teh CSC, Kim YH, Jong YW, Han H-S, Bae S-H, Yoon H-K, Lee R-C, Hung C-F, Peng C-Y, Liang P-C, Bartlett A, Kok KYY, Thng C-H, Low AS-C, Goh ASW, Tay KH, Lo RHG, Goh BKP, Ng DCE, Lekurwale G, Liew WM, Gebiski V, Mak KSW, Soo KC. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1913–1921

Cox J, Weinman S. Mechanisms of doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol* 2016; 3: 57–59

d'Abadie P, Hesse M, Louppe A, Lhommel R, Walrand S, Jamar F. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. *Molecules* 2021; 26

Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Haken RK ten, Walker S, Ensminger W, Lawrence TS. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2210–2218

Dhand S, Gupta R. Hepatic transcatheter arterial chemoembolization complicated by post-embolization syndrome. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 207–211

Dong G, Zheng Q-D, Ma M, Wu S-F, Zhang R, Yao R-R, Dong Y-Y, Ma H, Gao D-M, Ye S-L, Cui J-F, Ren Z-G, Chen R-X. Angiogenesis enhanced by treatment damage to hepatocellular carcinoma through the release of GDF15. *Cancer Med* 2018; 7: 820–830

EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236

Eggert T, Greten TF. Current Standard and Future Perspectives in Non-Surgical Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Digestion* 2017; 96: 1–4

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109–122

Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Verfügbar unter https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?multiple_populations=1&types=0&mode=cancer&multiple_cancers=1&cancers=39_11&group_cancers=0&group_populations=1&populations=900&years=2040 (Zugriffsdatum: 24.02.2024)

Fidelman N, Kerlan RK. Transarterial Chemoembolization and (90)Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Review of Current Applications Beyond Intermediate-Stage Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 742–752

Gao J, Xie L, Yang W-S, Zhang W, Gao S, Wang J, Xiang Y-B. Risk factors of hepatocellular carcinoma--current status and perspectives. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 743–752

Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, Benito A, Dominguez I, D'Avola D, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 1078–1087

Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, Garin E, Castera L, Lebtahi R, Vilgrain V. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with ⁹⁰Y in the SARA Study. *Radiology* 2020; 296: 673–684

Huang Y, Chen S-W, Fan C-C, Ting L-L, Kuo C-C, Chiou J-F. Clinical parameters for predicting radiation-induced liver disease after intrahepatic reirradiation for hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 89

Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4614–4628

Kim H-C. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23: 109–114

Kloekner R, Ruckes C, Kronfeld K, Wörns MA, Weinmann A, Galle PR, Lang H, Otto G, Eichhorn W, Schreckenberger M, Dueber C, Pitton MB. Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 311

Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, Laenen A, Hertogh G de, Deroose CM, Bonne L, Vandevaveye V, Maleux G. Safety and Efficacy of Transarterial Radioembolisation in Patients with Intermediate or Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Refractory to Chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 1882–1890

Kolligs F, Arnold D, Golfieri R, Pech M, Peynircioglu B, Pfammatter T, Ronot M, Sangro B, Schaefer N, Maleux G, Munneke G, Pereira H, Zeka B, Jong N de, Helmberger T.

Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study. *JHEP Rep* 2023; 5: 100633

Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52

Lau WY, Teoh YL, Win KM, Lee R-C, Villa VH de, Kim YHJ, Liang P-C, Santos-Ocampo RS, Lo RHG, Lim KBL, Tai DWM, Ng DCE, Irani FG, Gogna A, Chow PK-H. Current role of selective internal radiation with yttrium-90 in liver tumors. *Future Oncol* 2016; 12: 1193–1204

Lee EJ, Chung HW, Jo JH, So Y. Radioembolization for the Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancers. *Nucl Med Mol Imaging* 2019; 53: 367-373

Lee HN, Hyun D. Complications Related to Transarterial Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *Korean J Radiol* 2023; 24: 204–223

Leitlinienprogramm Onkologie. 2023. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 032-053OL. Verfügbar unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaerekarzinome/> (Zugriffsdatum: 02.10.2023)

Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, Kappadath SC, Kennedy A, Kokabi N, Liu DM, Madoff DC, Mahvash A, La Martinez de Cuesta A, Ng DCE, Paprottka PM, Pettinato C, Rodríguez-Fraile M, Salem R, Sangro B, Strigari L, Sze DY, van der Wit Veen BJ de, Flamen P. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 1570–1584

Li L, Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. *World J Hepatol* 2017; 9: 867–883

Ljuboja D, Ahmed M, Ali A, Perez E, Subrize MW, Kaplan RS, Sarwar A. Time-Driven Activity-Based Costing in Interventional Oncology: Cost Measurement and Cost Variability for Hepatocellular Carcinoma Therapies. *J Am Coll Radiol* 2021; 18: 1095–1105

Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, Ganssen DN, Groen PC de, Lazaridis KN, Narayanan Menon KV, Larusso NF, Alberts SR, Gores GJ, Fleming CJ, Slettedahl SW, Harmsen WS, Therneau TM, Wiseman GA, Andrews JC, Roberts LR. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 714–723

Mosconi C, Cappelli A, Pettinato C, Golfieri R. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: Role and perspectives. *World J Hepatol* 2015; 7: 738–752

Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG, Herrmann K, Brown E, Zuckerman D, Wilson G, Kim T-Y, Weaver A, Ross P, Harris WP, Graham J, Mills J, Yubero Esteban A, Johnson MS, Sofocleous CT, Padia SA, Lewandowski RJ, Garin E, Sinclair P, Salem R. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3897–3907

Müller SP, Ezziddin S, Antoch G, Lauenstein T, Amthauer H, Haug AR, Bockisch A. 2014. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655

Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Haken RK ten. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S94-100

Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015; 35: 2155–2166

Patel MV, Davies H, Williams AO, Bromilow T, Baker H, Mealing S, Holmes H, Anderson N, Ahmed O. Transarterial therapies in patients with hepatocellular carcinoma eligible for transarterial embolization: a US cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2023; 26: 1061–1071

Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, Weinmann A, Schreckenberger M, Galle PR, Otto G, Dueber C. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 352–360

Prabhakar R, Rath GK. A simple plan evaluation index based on the dose to critical structures in radiotherapy. *J Med Phys* 2011; 36: 192–197

Prasad TV, Madhusudhan KS, Srivastava DN, Dash NR, Gupta AK. Transarterial chemoembolization for liver metastases from solid pseudopapillary epithelial neoplasm of pancreas: A case report. *World J Radiol* 2015; 7: 61–65

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–649

Qu K, Yan Z, Wu Y, Chen Y, Qu P, Xu X, Yuan P, Huang X, Xing J, Zhang H, Liu C, Zhang J. Transarterial chemoembolization aggravated peritumoral fibrosis via hypoxia-inducible factor-1 α dependent pathway in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 925–932

Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3462–3471

Rahman SI-U, Nunez-Herrero L, Berkes JL. Position 2: Transarterial Radioembolization Should Be the Primary Locoregional Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020; 15: 74–76

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76: 681–693

Rich NE, Yopp AC, Singal AG. Medical Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Oncol Pract* 2017; 13: 356–364

Roehlen N, Stoehr F, Müller L, Luxenburger H, Gairing SJ, Reincke M, Schultheiss M, Berisha F, Weinmann A, Foerster F, Marquardt JU, Thimme R, Galle PR, Bettinger D, Kloeckner R. Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis. *Hepatol Commun* 2023; 7

Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, Baker T, Abecassis MM, Atassi R, Riaz A, Cella D, Burns JL, Ganger D, Benson AB, Mulcahy MF, Kulik L, Lewandowski R. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013a; 11: 1358-1365.e1

Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, Mulcahy MF, Baker T, Abecassis M, Miller FH, Yaghmai V, Sato K, Desai K, Thornburg B, Benson AB, Rademaker A, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 151: 1155-1163.e2

Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghmai V, Ibrahim SM, Senthilnathan S, Baker T, Gates VL, Atassi B, Newman S, Memon K, Chen R, Vogelzang RL, Nemcek AA, Resnick SA, Chrisman HB, Carr J, Omary RA, Abecassis M, Benson AB, Mulcahy MF. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497-507.e2

Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013b; 58: 2188–2197

Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S, Nemcek AA, Vogelzang R, Salem R. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 522–529

Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588–594

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30

Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, Jou JH, Kulik LM, Agopian VG, Marrero JA, Mendiratta-Lala M, Brown DB, Rilling WS, Goyal L, Wei AC, Taddei TH. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023

Sundram FX, Buscombe JR. Selective internal radiation therapy for liver tumours. *Clin Med (Lond)* 2017; 17: 449–453

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249

Tapper EB, Catana AM, Sethi N, Mansuri D, Sethi S, Vong A, Afdhal NH. Direct costs of care for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis. *Cancer* 2016; 122: 852–858

van Thai N, Thinh NT, Ky TD, Bang MH, Giang DT, Le Ha N, Son MH, Tien DD, Lee HW. Efficacy and safety of selective internal radiation therapy with yttrium-90 for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 216

Vanani NB, Janardan A, Asmi N, Jha P. Post-embolization Syndrome Following Yttrium-90 Radiation Segmentectomy. *Cureus* 2023; 15: e35947

Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, Sibert A, Bouattour M, Lebtahi R, Allaham W, Barraud H, Laurent V, Mathias E, Bronowicki J-P, Tasu J-P, Perdrisot R, Silvain C, Gerolami R, Mundler O, Seitz J-F, Vidal V, Aubé C, Oberti F, Couturier O, Brenot-Rossi I, Raoul J-L, Sarran A, Costentin C, Itti E, Luciani A, Adam R, Lewin M, Samuel D, Ronot M, Dinut A, Castera L, Chatellier G. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624–1636

Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, Mulcahy M, Baker T, Abecassis M, Sato KT, Caicedo J-C, Fryer J, Hickey R, Hohlastos E, Lewandowski RJ, Salem R. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014; 60: 192–201

Wagenpfeil J, Kupczyk PA, Bruners P, Siepmann R, Guendel E, Luetkens JA, Isaak A, Meyer C, Kuetting F, Pieper CC, Attenberger UI, Kuetting D. Outcome of transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma as a first-line interventional therapy and after a previous transarterial chemoembolization. *Front Radiol* 2024; 4: 1346550

Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, Tada T, Yeo W, Mo F, Bettinger D, Kirstein MM, Iñarrairaegui M, Gomaa A, Vogel A, Meyer T, Sangro B, Lai P, Kumada T, Johnson PJ. Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer* 2017; 116: 448–454

Wang LM, Jani AR, Hill EJ, Sharma RA. Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases. *J Clin Pathol* 2013; 66: 205–211

Wáng Y-XJ, Baere T de, Idée J-M, Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 96–121

Wu J, Song L, Zhao D-Y, Guo B, Liu J. Chemotherapy for transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10960–10968

Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 899-919, viii

Yang ZF, Poon RTP. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 721–734

You K, Guo T, Da Sun, Song H, Liu Z. Transradial versus transfemoral approach for TACE: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 11

Zhang J, Han H, Wang L, Wang W, Yang M, Qin Y. Overcoming the therapeutic resistance of hepatomas by targeting the tumor microenvironment. *Front Oncol* 2022a; 12: 988956

Zhang S, Wang W-S, Zhong B-Y, Ni C-F. Subsequent Treatment after Transarterial Chemoembolization Failure/Refractoriness: A Review Based on Published Evidence. *J Clin Transl Hepatol* 2022b; 10: 740–747

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit begleitet haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Kütting für die Überlassung des spannenden Forschungsthemas und die freundliche Betreuung dieser Arbeit. Besonders bedanke ich mich auch bei Dr. Julia Wagenpfeil, meiner Betreuerin, für ihre umfassende Unterstützung im Verlauf des gesamten Projekts.

Ein großer Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie für die kompetente statistische Beratung.

Vielen Dank an meine Freunde und Familie, die mir stets zur Seite standen.