

Die selektive interne Radiotherapie zur Behandlung des gefäßinvasiven hepatozellulären Karzinoms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nina Alexandra Lampe

aus Düsseldorf

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Claus Christian Pieper
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Spengler

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.07.2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

Für meine Eltern

Dr. Eva-Maria und Lutz Lampe

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
2.	Material und Methoden	11
2.1	Therapieablauf	11
2.1.1	Präinterventionelle Diagnostik	13
2.1.2	Auswahl und Dosimetrie der SIRT-Devices	13
2.1.3	Ablauf der SIRT	14
2.2	Erhobene Daten	15
2.2.1	Patienten- und Tumordaten	15
2.2.2	Interventionsbezogene Daten	16
2.2.3	Laborparameter und Toxizitäten	17
2.2.4	Therapieansprechen	17
2.3	Statistische Auswertung	19
3.	Ergebnisse	20
3.1	Patienten mit Gefäßinvasion (GI ⁽⁺⁾ -Gruppe)	21
3.2	Patienten ohne Gefäßinvasion (GI ⁽⁻⁾ -Gruppe)	23
3.3	Interventionsbezogene Daten	24
3.3.1	GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	24
3.3.2	GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	25
3.4	Laborwerte und therapiebedingte Toxizität	28
3.4.1	GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	29
3.4.2	GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	31
3.5	Therapieansprechen und Verlauf nach erster SIRT	31
3.6	Überleben nach SIRT	34
3.6.1	GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	34
3.6.2	GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	35
3.6.3	Gesamt- und progressfreies Überleben im Vergleich	36
3.7	Unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	36

3.7.1	Tumoröser Gefäßbefall (GI ⁽⁺⁾ -Gruppe)	36
3.7.2	Patienten- und Tumordaten	37
3.7.3	Daten zur SIRT	42
3.7.4	Laborwerte und Toxizitäten	43
3.7.4.1	Laborwert Gesamtbilirubin im Verlauf	43
3.7.4.2	Therapieassoziierte Toxizität: Bilirubin im Vergleich zur initialen Laborkontrolle	44
3.7.5	Therapieansprechen und Verlauf	46
3.8	Prognosefaktoren vor SIRT	48
3.8.1	GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	50
3.8.2	GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	50
4.	Diskussion	52
5.	Zusammenfassung	63
6.	Anhang	64
6.1	Definitionen	64
6.1.1	BCLC-Score	64
6.1.2	Child-Pugh-Score (CPS)	64
6.1.3	ECOG-Score	65
6.1.4	MELD-Score	65
6.1.5	mRECIST-Kriterien	65
6.2	Verteilungen	67
6.3	Univariate Analysen	74
6.4	Gesamtüberleben	82
7.	Abbildungsverzeichnis	83
8.	Tabellenverzeichnis	85
9.	Literaturverzeichnis	87
10.	Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Amino-Transferase (<i>syn. ALAT</i>), <i>veraltet: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)</i>
AST	Aspartat-Amino-Transferase (<i>syn. ASAT</i>), <i>veraltet: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)</i>
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer-Score
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
Child Pugh	Child-Turcotte-Pugh-Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Vollremission nach mRECIST (<i>complete remission</i>)
CUP	Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor (<i>Cancer of Unknown Primary</i>)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (<i>Gamma-GT</i>)
GI⁽⁺⁾	tumoröse Gefäßinvasion
GI⁽⁻⁾	keine tumoröse Gefäßinvasion
GI^(PA)	tumoröse Gefäßinvasion, peripher des Portalvenenhauptstamms lokalisiert
GI^(PHS)	tumoröse Gefäßinvasion, zentral im Portalvenenhauptstamm lokalisiert
GI^(PHS + PA)	tumoröse Gefäßinvasion, im Portalvenenhauptstamm und dessen Aufzweigungen bzw. peripheren Gefäßästen lokalisiert

HCC	hepatozelluläres Karzinom
HR	Risikoverhältnis zwischen zwei Gruppen (<i>Hazard Ratio</i>)
KI	Konfidenzintervall
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MAA	150MBq Technetium-99-markierte Albuminpartikel
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NET	neuroendokriner Tumor
P	Signifikanz
PA	Portalvenenast (<i>syn. Pfortaderast</i>)
PD	progressive Erkrankung nach mRECIST (<i>progressive disease</i>)
PHS	Portalvenenhauptstamm (<i>syn. Pfortaderhauptstamm</i>)
PR	Teilansprechen nach mRECIST (<i>partial remission</i>)
PVT	Portalvenenthrombose (<i>syn. Pfortaderthrombose</i>)
REBOC	Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium
RILD	strahleninduzierte Lebererkrankung (<i>Radiation Induced Liver Disease</i>)
SD	stabile Erkrankung nach mRECIST (<i>stable disease</i>)
SIRT	selektive interne Radiotherapie (<i>syn. Radioembolisation</i>)
SSK	Strahlenschutzkommission
Tab.	Tabelle
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

Bösartige Neoplasien gelten derzeit als die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, weltweit sogar als die häufigste (Statistisches Bundesamt, 2017). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört zu den zehn häufigsten krebsbedingten Todesursachen. Auch wenn HCCs - infolge vermehrter Vorsorgeuntersuchungen bei Hochrisikopatienten - zunehmend in Früh- und Intermediärstadien, den sogenannten Barcelona Clinic Liver Cancer Score (BCLC) Stadien A und B detektiert werden, befindet sich ein größerer Teil der HCCs bei Diagnosestellung bereits in fortgeschrittenen Stadien (BCLC C oder D). So liegt bereits bei 10 - 40 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine makroskopisch nachweisbare Gefäßinvasion des Tumors vor, meist in Form einer portalvenösen Tumorthrombose (Llovet et al., 1999; Minagawa, 2006).

Während bei limitiertem HCC-Befall, im BCLC Stadium A, chirurgische oder lokal-ablative Verfahren, wie eine Radiofrequenzablation (RFA), zur Heilung führen können, kann eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) im BCLC Stadium B das Überleben signifikant verlängern (Forner et al., 2012). Bei gefäßinvasivem HCC, im BCLC Stadium C, sind die Therapieoptionen hingegen begrenzt und waren lange auf rein supportive Maßnahmen beschränkt (Chan et al., 2016). Als Alternative zu einer systemischen Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib findet im BCLC Stadium C seit einigen Jahren auch die sogenannte selektive interne Radiotherapie (SIRT) Anwendung.

Im Rahmen einer SIRT werden mit dem radioaktiven Isotop Yttrium-90 beladene Mikrosphären katheterbasiert direkt in tumorversorgende Gefäße im Stromgebiet der A. hepatica injiziert. Eine wesentliche Grundlage des Verfahrens ist die duale Gefäßversorgung der Leber; während gesundes Lebergewebe zu ca. 75 % über das portal-venöse System perfundiert wird, werden HCCs zu ca. 90 % über das arterielle System versorgt. Die arterielle Hyperperfusion des Tumors führt dazu, dass sich die arteriell applizierten Sphären vornehmlich in den Gefäßen des HCCs anreichern (Wallace et al., 1990). Aufgrund ihrer Größe von 20 – 60 µm verbleiben die Sphären in den Arteriolen des Tumors und verschießen diese. Der β^+ Strahler Yttrium-90 entfaltet seine strahlentherapeutische Wirkung in einem Radius von ca. 2,5 mm um die jeweilige Mikrosphäre, sodass es zu einem präferenziellen Therapieeffekt im Tumor unter

Schonung des gesunden Lebergewebes kommt (Kennedy et al., 2004; Salem und Thurston, 2006a).

Bei Patienten mit portalvenösem Tumorbefall ist die Blutversorgung des gesunden Lebergewebes durch den Tumorthrombus eingeschränkt, weshalb eine Embolisation von Leberarterien zur Leberischämie führen kann (Salem und Thurston, 2006a). Lange galt die SIRT bei portalvenösem Tumorbefall, insbesondere wenn dieser zentral lokalisiert ist, aufgrund der Gefahr eines letalen Leberversagens als kontraindiziert.

Die Universitätsklinik Bonn gehörte zu einer der ersten Kliniken, die auch einen großen Anteil an Patienten mit gefäßinvasivem HCC mittels selektiver interner Radiotherapie der Leber behandelte. Dies gab Anlass dazu, in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit, einen Vergleich der Langzeittherapieergebnisse nach SIRT von HCC-Patienten mit tumorösem Gefäßbefall gegenüber Patienten ohne tumorösen Gefäßbefall vorzunehmen.

Der Fokus lag hierbei auf der Fragestellung wie und in welchem Maße sich portalvenöser Gefäßbefall auf das Langzeitüberleben nach SIRT auswirkt. Zeigten sich in Abhängigkeit von einer tumorösen Gefäßinvasion signifikante Unterschiede im Outcome? Welche anderen Einflussfaktoren wirkten sich zudem auf das Langzeitüberleben der Patienten nach SIRT aus und wie hoch ist dabei der Stellenwert der Gefäßinvasion? Die Fragen werden im Folgenden analysiert.

2. Material und Methoden

Ausgewertet wurden die Krankenunterlagen der Patienten, bei denen wegen eines hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 2006 bis 2014 eine SIRT durchgeführt wurde (siehe Tab. 1). Die Indikation zur Durchführung einer SIRT wurde jeweils in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Die Studie wurde vor Ihrem Beginn durch die Ethikkommission der Universität Bonn bewilligt (vgl. Ethikantrag 091/15). Eine explizite Zustimmung der Patienten zur retrospektiven Datenauswertung war nicht erforderlich.

Tab. 1: SIRTs am Universitätsklinikum Bonn von 2006 - 2014

Tumorentität	Anzahl an Patienten	Anzahl an SIRTs
CRC	158	240
HCC	115	158
NET	50	85
Sonstige (z.B. CUP)	48	65
Mamma-CA	44	67
CCC	31	46
Insgesamt	446	661

2.1 Therapieablauf

Die Entscheidung zur Durchführung einer SIRT wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz bestehend aus Onkologen, Chirurgen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und interventionellen Radiologen gefällt. Voraussetzung für eine SIRT sind ein inoperables, leberdominantes Tumorleiden und einer Lebenserwartung von über 3 Monaten (Kennedy et al., 2007). Wurde eine Entscheidung zur SIRT getroffen, folgte ein umfassender Diagnostik- und Planungsalgorithmus (siehe Abb. 1, S. 12).

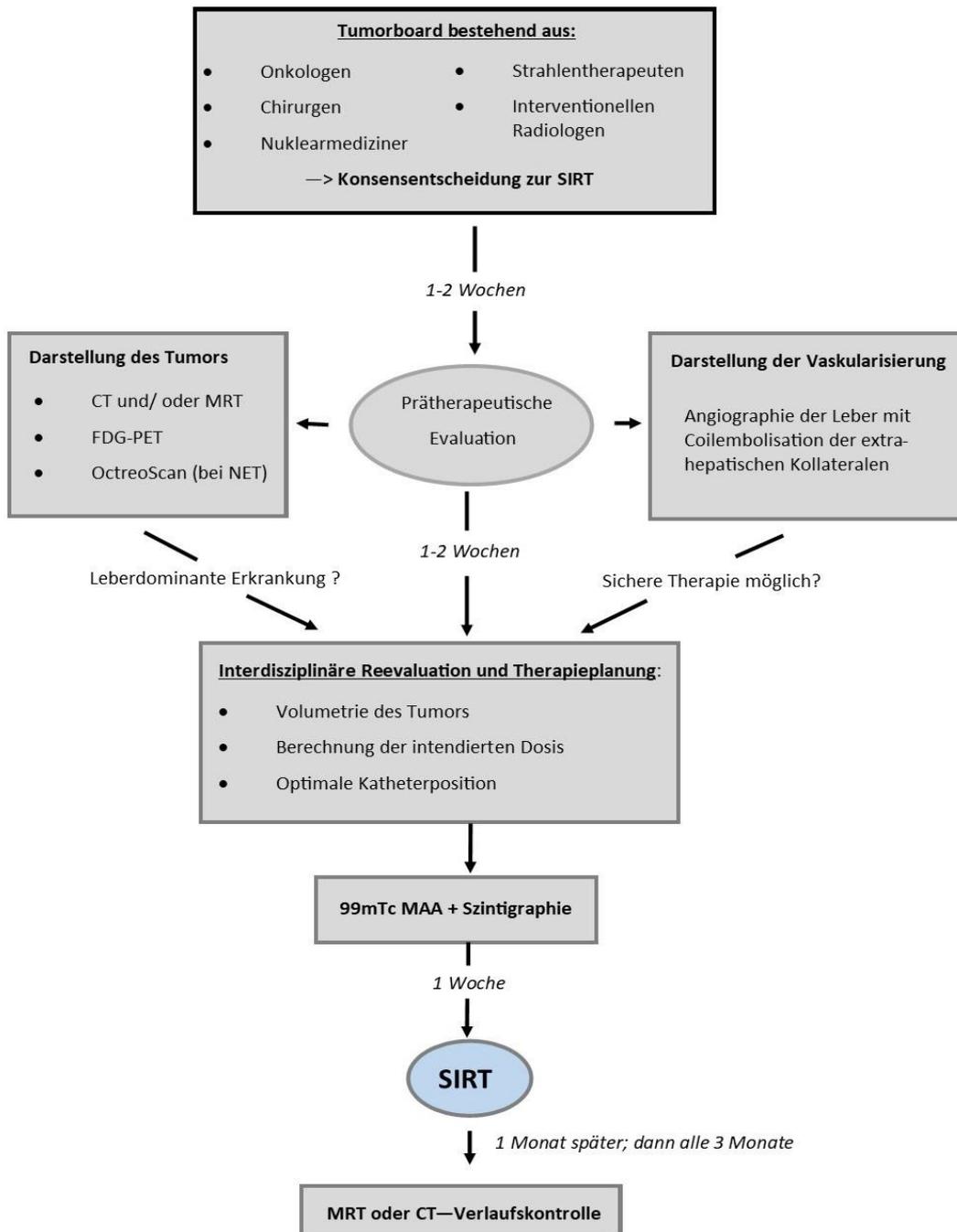


Abb. 1: Behandlungsalgorithmus der selektiven internen Radiotherapie, übersetzt und modifiziert nach Empfehlungen der REBOC (Kennedy et al., 2007)

Dem Entschluss des Tumorboards einen Patienten mittels SIRT zu behandeln folgt ein aufwendiger Diagnostik- und Planungsalgorithmus, der neben MRTs und (PET-)CTs eine Angiografie mit MAA-Szintigraphie einschließt. Ergebnisse der Untersuchungen keine Kontraindikationen, erfolgt die SIRT (1-4 Wochen nach dem Tumorboard). MRT oder CT-Verlaufskontrollen nach SIRT erfolgen initial nach einem Monat, danach alle drei Monate. Ergibt die Kontrolle einen Tumorprogress, wird eine Re-SIRT im Tumorboard evaluiert.

2.1.1 Präinterventionelle Diagnostik

Zur Planung der SIRT wurde mittels Computer- (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) das individuelle Tumorbefallmuster dargestellt und ggf. mit einem PET-CT verifiziert, dass leberdominanter HCC-Befall vorliegt.

Im Rahmen der präinterventionellen Angiographie wurde die SIRT individuell simuliert und dabei die technische Durchführbarkeit geprüft. Zunächst wurden die Gefäßanatomie und Flussverhältnisse der Leberarterien dargestellt. Anschließend wurden zur Reduktion strahlenbedingter Komplikationen hepato-pulmonale Kollateralen und gastrointestinale Shunts coilembolisiert. Nach Bestimmung der idealen Katheterposition für die geplante SIRT wurden 150 MBq Technetium-99-markierte Albuminpartikel (MAA) appliziert. MAA-Partikel weisen eine ähnliche Größe und Viskosität wie Yttrium-90-Sphären auf. Anhand ihrer Verteilung lassen sich Rückschlüsse auf die zu erwartende Verteilung der Yttrium-90-Sphären ziehen. Anschließende MAA-SPECT oder SPECT/CT-Aufnahmen machen die Verteilung des MAAs im Körper sichtbar. Auf diese Weise wurde der extrahepatische Abstrom in die Lunge (hepato-pulmonaler Shunt) quantifiziert und eine extrahepatische MAA-Anreicherung ausgeschlossen (Gyves et al., 1984; Antoch et al., 2010). Bei vermehrter extrahepatischer MAA-Anreicherung wurde die Coilembolisation wiederholt. Ließ sich ein Shuntgefäß nicht adäquat embolisieren, wurde von einer SIRT abgesehen.

2.1.2 Auswahl und Dosimetrie der SIRT-Devices

Zur intraarteriellen Therapie bei inoperablem HCC sind in Europa zwei verschiedene Medizinprodukte zugelassen, die beide in dieser Studie eingesetzt wurden: SIR-Spheres® der Firma Sirtex Medical Limited, Bonn, Deutschland, sowie TheraSpheres® der Firma BTG, London, UK. Beide Devices gelten als radioaktives Implantat, unterscheiden sich jedoch im Hinblick auf Trägerstoff, Größe, Aktivität und Anzahl der Sphären, sowie der daraus resultierenden Potenz während der Applikation zu embolisieren (Embolisationspotenzial).

SIR-Spheres® bestehen aus einem festen Verbund von Yttrium-90 und einem Kunstharz (Resin). Sie weisen einen durchschnittlichen Durchmesser von 32,5 µm auf (Größenspektrum: 20-60 µm) und werden in einer Standarddosisgröße von 3 GBq produziert.

TheraSpheres® sind Glasmikrosphären, die mit einem Durchmesser von 20-30 µm etwas kleiner sind und in sechs Standarddosisgrößen (3 – 20 GBq) produziert werden. Trotz ihres etwas kleineren Durchmessers, besitzen TheraSpheres® eine etwa 50-fach höhere Strahlendosis als Harzmikrosphären. Zum Erreichen eines vergleichbaren therapeutischen Effekts sind daher weniger Glas-, als Harzsphären pro Sitzung nötig, was ein niedrigeres Embolisationspotenzial der Glasmikrosphären zur Folge hat (Salem und Thurston, 2006b).

Die Dosimetrie berücksichtigt das zu therapierende Areal und den hepato-pulmonalen Shunt (Lungenshunt), der beim Einsatz von TheraSpheres® nicht über 10 %, bei SIR-Spheres® nicht über 20 % liegen sollte. Für Harz- und Glassphären gelten verschiedene Rechenansätze. Für Details zur Berechnung sei auf die technischen Datenblätter bzw. die Homepages der beiden Mikrosphären verwiesen. Die o.g. Angaben entstammen den offiziellen Herstellerangaben (siehe dazu: https://btgplc.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/10093506-Rev8_German-searchable.pdf; <https://www.sirtex.com/eu/clinicians/about-sir-spheres-microspheres>)

2.1.3 Ablauf der SIRT

Intrainterventionell wurde zunächst die A. hepatica propria mit einem 4- oder 5-Frenchkatheter sondiert. Anschließend wurden Superselektivkatheter (2,7 – 3,0 French) eingesetzt und die Sphären in geplanter Therapieposition appliziert.

Die Therapie erfolgte ein- oder zweizeitig und wurde zum Teil nach einem Progress wiederholt. Ausschlaggebend waren die individuelle präinterventionelle Leberfunktion und das zu therapierende Areal. Sofern die ganze Leber therapiert wurde, erfolgte bei guter Leberfunktion eine einzeitige, bilobäre Therapie der gesamten Leber. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde die SIRT sequentiell, in zwei Sitzungen im Abstand von 4–6 Wochen, durchgeführt.

Während und nach der SIRT wurden gemäß Empfehlungen der Strahlenschutzkommission (SSK) spezielle Strahlenschutzmaßnahmen eingehalten, weshalb die SIRT jeweils mit einem zweitägigen Aufenthalt in einer nuklearmedizinischen Therapiestation

verbunden war (siehe dazu: https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2009/Radionuklidtherapie_SIRT.pdf?__blob=publicationFile).

Nach der SIRT erfolgten bildgebende und laborchemische Verlaufskontrollen. Schnittbildgebungen der Leber mittels Magnetresonanztomografie oder Computertomografie erfolgten zunächst vier Wochen nach SIRT, dann alle drei Monate. Bei Tumorprogress nach SIRT wurden Therapieoptionen erneut im Tumorboard diskutiert und ggf. eine Wiederholung der SIRT nach zuvor beschriebenem Ablauf durchgeführt.

2.2 Erhobene Daten

Die klinischen Patientendaten und die Laborwerte wurden den elektronischen Patientenakten des Patientendokumentationssystems Orbis entnommen (Firma Agfa). Klinische Scores wurden auf Grundlage dieser Informationen berechnet.

Die Tumordaten und der radiologische Therapieverlauf wurden anhand der Bilddokumentationen und des radiologischen Dokumentationssystems erhoben. Mit dem Programm Mint Lesion (Firma Agfa) wurde das Therapieansprechen anhand der Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST-Kriterien) ausgewertet (vgl. Anhang, S. 64f).

2.2.1 Patienten- und Tumordaten

Zur Anonymisierung der Daten wurde jedem Patienten eine Identifikationsnummer (ID) zugeordnet. ID-bezogen wurden Geschlecht, Geburtsdatum, Daten der Tumordiagnose, der ersten Vorstellung und der letzten Wiedervorstellung bzw. das Sterbedatum erfasst.

Zur Beschreibung des Tumors wurden Tumorentität, Tumorbefallmuster (solitäre, oligofokale (2-5 Herde), multifokale (> 5 Herde) und diffus/konfluierende HCCs), Tumorklassifikation (rechter vs. linker Leberlappen), Tumoranteil am Lebervolumen (< 25 %, 25-50 %, > 50 %) sowie das Vorliegen eines Gefäßbefalls und / oder einer extrahepatischen Metastasierung erfasst. Zudem wurden eine begleitende Leberzirrhose mit Genese, das Vorliegen von Aszites oder einer intrahepatischen Gallengangserweiterung erfasst.

Tumoröser Gefäßbefall wurde anhand allgemein gültiger Kriterien (Vorliegen einer Thrombose mit z.B. HCC-äquivalentem Enhancement) diagnostiziert und mit seiner

Lokalisation im Gefäßnetz erfasst (Catalano et al., 2010). Je nach Lokalisation der Tumorthrombose im portalvenösen Gefäßnetz wurden drei Gruppen definiert (Tab. 2).

Tab. 2: Klassifizierung des Gefäßbefalls nach Lokalisation der Tumorthrombose

Abkürzung	Beschreibung
GI PA	peripherere Portalvenenthrombose (Portalvenenast = Ramus dexter / Ramus sinister Venae portae oder weiter peripher)
GI PHS	zentraler Befall des Portalvenenhauptstamms (Vena portae)
GI PA + PHS	zentraler und peripherer Befall kombiniert

Hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorthrombose wurden Okklusion (Gefäßverschluss) und nicht-okklusive Thrombose (vorhandene Restperfusion des infiltrierten Gefäßes) unterschieden.

Zur Evaluation des Krankheitszustandes vor der SIRT und der daraus resultierenden Prognose wurden der Barcelona Clinic Liver Cancer Score (BCLC), der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG), der Model for End-Stage Liver Disease (MELD) und der Child-Turcotte-Pugh-Score (CPS) erhoben (Definitionen siehe Anhang, S. 64f).

Der SIRT vorangegangene Therapien wie Operationen, systemische oder lokal-ablative Verfahren wurden ebenfalls erfasst.

2.2.2 Interventionsbezogene Daten

Die Gesamtanzahl der SIRTs, deren zeitliche Abfolge (einzeitig / sequentiell / Re-SIRT nach Progress) sowie das Therapieareal wurden erfasst.

Eine einzeitige SIRT beschreibt die Therapie entweder eines Leberlappens (unilobär) oder der gesamten Leber (einzeitig bilobär). Als sequentielle SIRT wurde eine primär in zwei Einzelschritten geplante SIRT-Behandlung verschiedener Leberareale definiert, die in einem Abstand von maximal sechs Wochen erfolgte (z.B. sequentiell bilobär mit Applikation der Sphären in A. hepatica dextra und sinistra). Als Re-SIRT wurde eine wiederholte SIRT bezeichnet, die bereits behandelte Tumor-/ Leberareale betraf und in

der Regel mehr als sechs Wochen nach der ersten SIRT im Falle eines erneuten Tumorprogresses erfolgte.

Aus technischer Sicht wurde erfasst, ob die SIRT erfolgreich verlief, welcher Mikrosphärentyp (Glasmikrosphären oder Harzmikrosphären) appliziert wurde, wie hoch die Strahlendosis lag und welche Katheterposition hierbei gewählt wurde. Zur SIRT wurden SIR-Spheres® (Harzmikrosphären) der Firma Sirtex Europe GmbH, Bonn, sowie TheraSpheres® (Glasmikrosphären) der Firma BTG, London, UK eingesetzt.

Etwaige Komplikationen wurden erfasst und zwischen intra- und postinterventionellen Komplikationen unterschieden. Sofern die Komplikationen postinterventionell auftraten, wurde ihr Manifestationszeitpunkt in Tagen ermittelt. Zur Evaluation des Schweregrads wurden alle Komplikationen anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events in fünf Toxizitätsgrade eingeteilt (CTCAE; Version 4.03 des NCI, Bethesda, Maryland, USA) (NCI, 2010).

2.2.3 Laborparameter und Toxizitäten

Zur Beurteilung der Leberfunktion vor und nach SIRT wurden die Laborparameter Gesamtbilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) und Albumin einen Tag vor SIRT sowie eine Woche, einen Monat und drei Monate nach Therapie dokumentiert.

Zur Evaluation therapiebedingter Toxizitäten wurden alle Laborwerte anhand der CTCAE 4.03 Kriterien in Toxizitätsgrade eingeteilt. Da einige Patienten bereits vor der ersten SIRT von der Norm abweichende Laborwerte aufwiesen, wurden zur Analyse der therapiebedingten Toxizität Anstiege des Toxizitätsgrads im Vergleich zum Ausgangswert ausgewertet; als solcher galt das Ergebnis der Laboruntersuchung vor der ersten SIRT.

2.2.4 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde anhand von Magnetresonanztomografien – bzw. sofern dies nicht möglich war anhand von Computertomografien beurteilt. Als Referenz diente die letzte Bildgebung vor der SIRT, die frühestens vier Wochen vor der Intervention durchgeführt worden war.

Anhand der mRECIST-Kriterien wurde das Therapieansprechen bildgebend in vier Kategorien eingeteilt: Vollremission (CR; *complete remission*), Teilansprechen (PR; *partial remission*), Konstanz (SD; *stable disease*) und Progress (PD; *progressive disease*).

In den Auswertungen wird sich stets auf das beste Therapieansprechen eines Patienten bezogen. Dabei wurde zwischen der gesamten Leber und dem Therapieareal der SIRT unterschieden. Therapieergebnisse etwaiger Re-SIRTs wurden in die Betrachtung mit einbezogen. Zur genauen Definition der mRECIST- Kriterien siehe Anhang (S. 65).

Als Therapieansprechen wurde eine Vollremission oder Teilansprechen (CR, PR), als Tumorkontrolle Remission, Teilansprechen oder Befundkonstanz (CR, PR, SD) definiert.

Darüber hinaus wurden Gesamtüberleben (OS; *overall survival*), der längste Zeitraum bis zum radiologischen Progress (TTP; *time to progression*) sowie das Progress-freie Überleben (PFS; *progression-free survival*) erfasst.

Das Gesamtüberleben (OS) beschreibt dabei den Zeitraum zwischen erster SIRT und dem Tod. Patienten, die zum Beobachtungsendpunkt noch lebten, wurden zensiert (Llovet et al., 2008a).

Der Zeitraum bis zum Progress (TTP) ist definiert als der längste postinterventionelle Zeitraum bis zum radiologischen Progress. Patienten ohne radiologischen Progress wurden zensiert (Llovet et al., 2008a).

In Anlehnung daran wurde das progressfreie Überleben (PFS) als längster progressfreier Überlebenszeitraum definiert. Radiologischer Progress oder Tod wurden als Beobachtungsendpunkt festgelegt, lebende Patienten ohne Progress wurden zensiert (Llovet et al., 2008a).

Diese Zeiträume wurden in Tagen berechnet und orientieren sich stets am Datum der ersten SIRT bzw. am Datum der Re-SIRT bei wiederholter Behandlung.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die HCC-Patienten zunächst in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit Gefäßbefall (GI⁽⁺⁾)
2. Patienten ohne Gefäßbefall (GI⁽⁻⁾)

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 23 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA) und Excel (Version 1911, Microsoft, Redmond, Washington, USA).

Die deskriptive Statistik wurde in Form von benutzerdefinierten Tabellen und Diagrammen erstellt.

Zur Bestimmung des Gesamtüberlebens und Identifikation von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben wurden Überlebensanalysen durchgeführt. Für kategoriale Parameter erfolgten zunächst univariate Kaplan-Meier-Analysen. Diese wurden mit Hilfe des log-rank-Tests auf Signifikanz geprüft. Als Signifikanzniveau wurde 5 % gewählt. Zur Analyse stetiger Variablen wurden Cox-Regressionsanalysen (95 % Konfidenzintervall) durchgeführt.

Zur Identifikation der Effektstärke der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben wurden multivariate Cox-Regressionsanalysen (95 % Konfidenzintervall) durchgeführt. Variablen, die sich im log-rank Test bzw. der univariaten Cox-Regressionsanalyse statistisch signifikant zeigten (p -(log-rank) bzw. p -(Cox) $\leq 0,05$) wurden in die Analyse eingeschlossen. Für Patienten mit und ohne Gefäßinvasion wurde jeweils zunächst ein Kompletmodell erstellt. Dieses wurde anschließend durch schrittweise Vorwärts- und Rückwärts-Wald-Testung selektiert, wodurch ein Vollmodell erstellt wurde (Aufnahmewahrscheinlichkeit = 0,05; Ausschlusswahrscheinlichkeit = 0,1).

3. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden 115 Patienten aufgrund eines HCCs mit einer SIRT behandelt. Bei einem Patienten aus der GI⁽⁻⁾-Gruppe konnte das Überleben nicht ermittelt werden, so dass dieser von der Analyse ausgeschlossen wurde. Die folgenden Auswertungen beziehen sich daher auf ein Gesamtkollektiv von 114 Patienten (85 männlich, 29 weiblich, mittleres Alter 69 Jahre).

85 Patienten (74,5 %) zeigten keine makroskopisch erfassbare Gefäßinvasion; bei 29 Patienten (25,5 %) lag eine tumoröse Portalvenenthrombose vor (vgl. Abb. 2, unten).

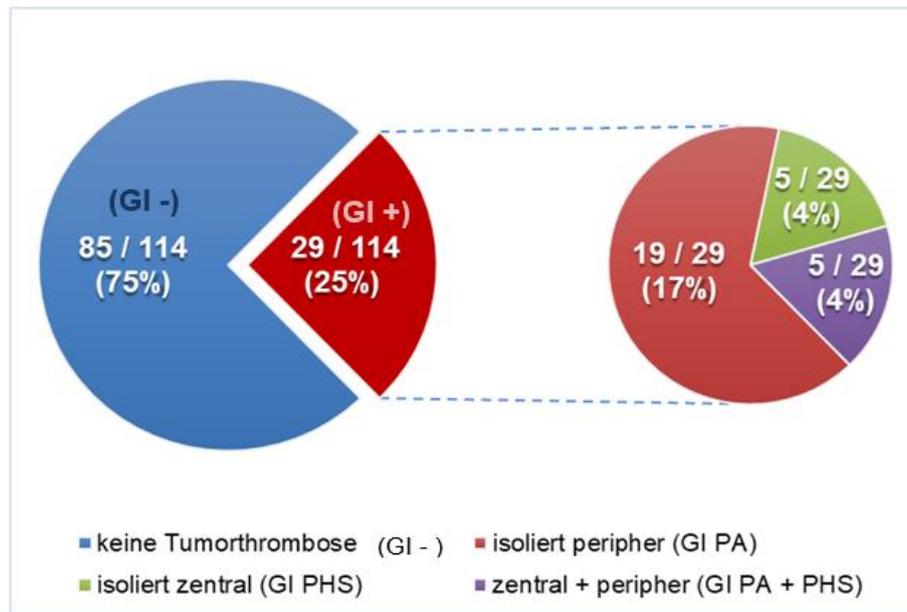


Abb. 2: Verteilung des Merkmals „Portalvenenthrombose“ im Gesamtkollektiv bzw. seine Lokalisation

Das linke Tortendiagramm beschreibt das Gesamtkollektiv von 114 HCC-Patienten: (blau) 85 GI⁽⁻⁾-Patienten und (rot) 29 GI⁽⁺⁾-Patienten. Das rechte Tortendiagramm beschreibt das Kollektiv der 29 GI⁽⁺⁾-Patienten unter Berücksichtigung der Lokalisation der tumorösen Portalvenenthrombose: (rot) 19 Patienten mit isoliert peripher lokalisierter Thrombose, (grün) 5 Patienten mit zentral lokalisierter Thrombose, (lila) 5 Patienten mit zentral und peripher lokalisierter Thrombose.

Für 90 Patienten erfolgten nach der SIRT Verlaufskontrollen am Universitätsklinikum Bonn, auswärtige Bildgebungen waren nicht zu erheben. Die Auswertungen zum Therapieansprechen und zum Therapieverlauf beziehen sich daher auf insgesamt 90

Patienten, davon 24 / 29 Patienten mit Gefäßbefall (82,8 %) und 67 / 85 Patienten ohne Gefäßbefall (78,9 %).

3.1 Patienten mit Gefäßinvasion (GI⁽⁺⁾-Gruppe)

22 Patienten (75,9 %) mit tumorösem Gefäßbefall waren männlich, sieben weiblich (24,1 %). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten SIRT lag bei 69, die Altersspanne lag bei 35 bis 84 Jahren.

Bei 16 Patienten (55,2 %) lag ein multifokales HCC vor, bei sechs Patienten (20,7 %) ein solitäres HCC, bei vier ein oligofokales HCC (13,8 %) und bei dreien ein diffus/konfluierendes HCC (10,3 %).

Der größte Tumordurchmesser betrug durchschnittlich 91 mm (12 mm - 171 mm). Der Tumoranteil am Lebervolumen lag bei 19 Patienten zwischen 25 % und 50 % (65,5 %), bei acht Patienten unter 25 % (27,6 %) und bei zwei Patienten über 50 % (6,9 %).

Bei 19 Patienten (65,5 %) sparte die Tumorthrombose den Portalvenenhauptstamm aus und blieb auf periphere Portalvenenäste beschränkt. Bei zehn Patienten (34,5 %) betraf die Tumorthrombose den Portalvenenhauptstamm zentral und zwar bei fünf Patienten isoliert und bei weiteren fünf Patienten mit Ausdehnung in periphere Portalvenenäste (Abb. 2, S. 20).

Die tumoröse Portalvenenthrombose verschloss bei 16 Patienten (55,2 %) die Portalvenen komplett; 13 Patienten (44,8 %) wiesen einen nicht-okklusiven Tumorthrombus auf (siehe unten, Abb. 3).

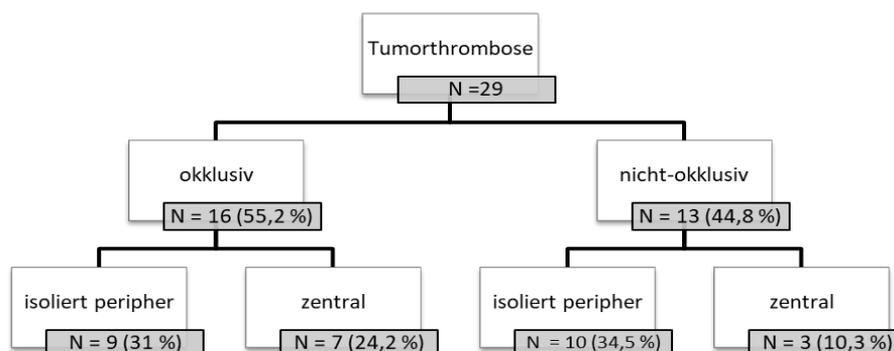


Abb. 3: Lokalisation und Ausmaß der Tumorthrombose

Von 29 Patienten mit Tumorthrombose wiesen 16 einen okklusiven Thrombus auf, der bei 9 Patienten isoliert peripher und bei 7 Patienten zentral lokalisiert war. Bei 13 der 29 Patienten verschloss der „nicht-okklusive“ Thrombus das Lumen nicht vollständig. Dabei war der Thrombus bei 10 Patienten isoliert peripher und bei 3 Patienten zentral lokalisiert.

Eine begleitende Kompression der Lebervenen durch den Tumor lag bei zwei Patienten (6,9 %) vor, bei jeweils einem Patienten mit peripherem und einem Patienten mit zentralem Portalvenenbefall (GI PA + PHS). Der Patient mit peripherem Portalvenenverschluss zeigte darüber hinaus einen Tumorthrombus mit Ausdehnung von der V. cava inferior bis in den rechten Vorhof.

Extrahepatische Metastasen fanden sich bei sieben Patienten (24,1 %).

Der überwiegende Patientenanteil (72,4 % bzw. 21 / 29 Patienten) wies eine fortgeschrittene Leberzirrhose auf, die bei zwölf Patienten infolge einer viralen Hepatitis auftrat. Acht Patienten (27,6 %) zeigten keine Zirrhose.

Neun Patienten (31 %) zeigten in der letzten Bildgebung vor der ersten SIRT Aszites, und zwar in acht Fällen isoliert perihepatisch, bei einem Patienten das gesamte Abdomen betreffend.

Definitionsgemäß befanden sich alle Patienten mit tumorösem Gefäßbefall im BCLC Stadium C. 24 Patienten (82,8 %) waren dem Child-Pugh Stadium A zuzuordnen, fünf Patienten (17,2 %) dem Child-Pugh-Stadium B. Elf Patienten (37,9 %) wiesen einen ECOG-Score von 0 auf, bei den restlichen 18 Patienten lag der Score bei maximal 2 (elf Patienten mit einem ECOG-Score von 1 und sieben Patienten mit ECOG-Score von 2). Der MELD-Score lag zwischen 6 und 13, durchschnittlich bei 8.

Sechs Patienten (20,7 %) erhielten vor der SIRT eine alternative Therapie: drei Patienten erhielten eine Chemotherapie, zwei davon Sorafenib, das Präparat des anderen Patienten wurde in den elektronischen Akten nicht angegeben. Drei andere Patienten erhielten eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), davon ein Patient vier Zyklen. Die Anzahl an TACE-Zyklen der anderen beiden Patienten war retrospektiv nicht zu eruieren.

3.2 Patienten ohne Gefäßinvasion (GI⁽⁻⁾-Gruppe)

Die GI⁽⁻⁾-Gruppe umfasst 64 Männer (75,3 %) und 21 Frauen (24,7 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 69, die Altersspanne lag bei 25 bis 90 Jahren.

Bei 57 Patienten (67,1 %) lag ein multifokales HCC vor, bei 13 Patienten (15,3 %) ein oligofokales HCC, bei zwölf Patienten (14,1 %) ein solitäres HCC und bei drei Patienten (3,5 %) ein diffus/ konfluierendes HCC.

Der größte Tumordurchmesser betrug durchschnittlich 68 mm (10 mm - 177 mm). Der Tumoranteil am Lebervolumen lag bei 45 Patienten unter 25 % (52,9 %), bei 32 Patienten zwischen 25 % und 50 % (37,6 %) und bei acht Patienten über 50 % (9,4 %).

Bei allen Patienten dieser Gruppe war die portalvenöse Strombahn in der letzten Bildgebung vor der ersten SIRT frei von Thromben. 33 Patienten (38,4 %) zeigten extrahepatische Metastasen.

67 Patienten (78,8 %) wiesen eine Leberzirrhose auf, die bei 42 Patienten (49,4 %) äthyltoxisch und bei 25 Patienten (29,4 %) infolge einer viralen Hepatitis auftrat.

17 Patienten (20 %) zeigten in der letzten Bildgebung vor der ersten SIRT Aszites, und zwar in 15 Fällen (17,6 %) isoliert perihepatisch und in zwei Fällen (2,4 %) das gesamte Abdomen betreffend.

44 Patienten (51,8 %) befanden sich vor der ersten SIRT im BCLC Stadium C, 35 (41,2 %) im BCLC Stadium B und sechs (7 %) im BCLC Stadium A. 79 Patienten (92,9 %) waren dem Child-Pugh Stadium A zuzuordnen, sechs (7,1 %) dem Child-Pugh Stadium B. 47 Patienten (55,3 %) wiesen einen ECOG-Score von 0 auf, bei den restlichen 38 Patienten (44,7 %) lag der Score bei maximal 2 (27 Patienten mit einem ECOG-Score von 1 und elf Patienten mit ECOG-Score von 2). Der MELD-Score lag zwischen 5 und 20, durchschnittlich bei 9.

46 Patienten (54,1 %) erhielten vor der SIRT eine andere Therapie. 22 Patienten waren voroperiert: bei 16 Patienten war eine atypische Resektion oder Segmentresektion durchgeführt worden, bei sechs Patienten eine Hemihepatektomie. Nur fünf Patienten waren ausschließlich voroperiert, acht Patienten erhielten vor der ersten SIRT ebenfalls eine Chemotherapie, sieben Patienten eine TACE und zwei Patienten beides.

Eine TACE war bei 26 Patienten (30,6 %) vorausgegangen (bei zwölf Patienten als erste Therapie des HCCs, bei sieben nach Operation). Es erfolgten bis zu sechs Zyklen. Die genaue Anzahl an TACE-Zyklen war retrospektiv jedoch nicht bei allen Patienten zu eruieren. Sieben Patienten erhielten nach der TACE eine Chemotherapie (darunter zwei Voroperierte).

Eine Chemotherapie erfolgte bei 22 Patienten (25,9 %), darunter bei acht Patienten als einzige Therapie vor SIRT. Bei 19 Patienten erfolgten sieben Zyklen mit Sorafenib. Bei drei Patienten ließ sich das Präparat retrospektiv nicht eruieren.

3.3 Interventionsbezogene Daten

Insgesamt wurden 158 SIRTs durchgeführt, alle technisch erfolgreich, 41 davon bei Patienten mit einem Thrombus in der portalvenösen Strombahn. Übersichtstabellen zu den folgenden Auswertungen finden sich im Anhang (siehe S. 69, Tab. 14)

3.3.1 GI⁽⁺⁾-Gruppe

Bei den 29 Patienten der GI⁽⁺⁾-Gruppe erfolgten 23 unilobäre (79,3 %) und sechs bilobäre SIRTs (30,7 %), letztere bei zwei Patienten als einzeitige Intervention und bei vier Patienten sequentiell.

Im Verlauf erhielten sieben Patienten mit Gefäßinvasion (24,1 %) mindestens eine Re-SIRT nach Progress. Insgesamt wurden 41 Interventionen durchgeführt. Bei acht Patienten (28 %) erfolgten zwei SIRTs, bei zwei Patienten (7 %) drei SIRTs.

Bei 20 Patienten (69 %) wurden Harzmikrosphären, bei neun Patienten (31 %) Glasmikrosphären eingesetzt (Tab. 3, S. 25). Sofern eine Re-SIRT erfolgte, erhielten alle Patienten stets die zuvor eingesetzte Sphärenart.

Interventionsbedingte Komplikationen traten bei zwei von 41 Interventionen (4,9 %) auf: eine Gefäßdissektion und ein gastrointestinales Ulcus (siehe Tab. 4, S. 28).

Das Ulcus trat 52 Tage nach der ersten SIRT klinisch in Erscheinung, bei einem Patienten mit nicht-okklusiver peripherer Tumorthrombose. Präinterventionell erhielt der Patient

eine Coilembolisation der A. gastroduodenalis. Es erfolgte eine umfassende medikamentöse Therapie, worunter das Ulcus ausheilte.

Bei einem Patienten kam es zu einer nicht okkludierenden Dissektion der A. gastrica sinistra, die keiner spezifischen Therapie bedurfte.

Tab. 3: eingesetzte Sphärenart in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der Portalvenenthrombose (GI⁽⁺⁾-Gruppe)

	Anzahl an Patienten unter Therapie mit Harzsphären	Anzahl an Patienten unter Therapie mit Glassphären
Zentrale Thrombose	7 / 29 (24,1 %)	2 / 29 (6,9 %)
Periphere Thrombose	13 / 29 (44,8 %)	7 / 29 (24,1 %)
Okklusiver Thrombus	12 / 29 (41,4 %)	4 / 29 (13,8 %)
Nicht-okklusiver Thrombus	8 / 29 (27,6 %)	5 / 29 (17,2 %)
Gesamtzahl Patienten GI⁽⁺⁾	20 / 29 (69 %)	9 / 29 (31 %)

3.3.2 GI⁽⁻⁾-Gruppe

Bei den 85 Patienten der GI⁽⁻⁾-Gruppe erfolgten 54 (63,5 %) unilobäre und 31 (36,5 %) bilobäre SIRTs, letztere bei 15 Patienten (17,6 %) als einzeitige Intervention und bei 16 Patienten (18,8 %) sequenziell.

Im Verlauf erhielten 16 Patienten (18 %) mindestens eine Re-SIRT nach Progress. Insgesamt wurden 116 Interventionen durchgeführt. Bei 33 Patienten (39 %) erfolgten insgesamt zwei Interventionen, bei fünf (6 %) drei Interventionen.

Bei 67 Patienten (79 %) wurden Harzmikrosphären eingesetzt, bei den übrigen 18 Patienten (21 %) wurden Glasmikrosphären eingesetzt. Sofern eine Re-Therapie erfolgte, erhielten alle Patienten stets die zuvor eingesetzte Sphärenart.

Komplikationen oder Nebenwirkungen traten bei zwölf Interventionen (10,3 %) im Rahmen der SIRT oder des anschließenden stationären Aufenthalts auf (vgl. S. 28).

Als schwerste Komplikationen sind ein akutes Leberversagen und eine letale Sepsis zu nennen (1,7 %).

Das Leberversagen betraf einen Patienten nach Re-SIRT bei intrahepatischem Tumorprogress. Vor der ersten SIRT befand sich der Patient im BCLC Stadium B, im ECOG-Stadium 1 und wies einem Child-Pugh Score von A sowie einen MELD-Score von 7 auf. Das Leberversagen zeigte sich in neu aufgetretenem Aszites und einem Gesamtbilirubin von 6,1 mg/dl, einem Anstieg um mehr als zwei Toxizitätsgrade entsprechend. Der Patient verstarb neun Tage nach der Re-SIRT.

Bei einem anderen Patienten im BCLC Stadium C und ECOG-Stadium 1 bedingte eine zwei Tage nach SIRT aufgetretene Infektion eine schwere Sepsis. Der Fokus ließ sich retrospektiv nicht evaluieren. Der Patient wurde auf eine Palliativstation verlegt und verstarb sieben Tage postinterventionell.

Ferner bildete sich bei einem GI⁽⁻⁾-Patienten trotz präinterventioneller Embolisation gastrointestinaler Kollateralen ein Ulcus, das 48 Tage nach der ersten SIRT klinisch in Erscheinung trat. Es heilte unter medikamentöser Therapie folgenlos aus.

Als leichtere Komplikationen (Schweregrad ≤ 2) sind folgende Komplikationen zu nennen:

Bei zwei Interventionen wurde ein extrahepatischer Sphären-Abstrom in die Lunge oder in den Gastrointestinaltrakt beobachtet. Trotz präinterventioneller Coilembolisation kam es bei einem der beiden Patienten zur Sphärenmigration in den Gastrointestinaltrakt. Infolgedessen entwickelte sich eine Enteritis, die unter stationärer medikamentöser Therapie folgenlos ausheilte. Der extrahepatische Sphärenabstrom in die Lunge betraf einen Patienten mit einem Lungenshunt von 35 %. Der Patient blieb bis zu seiner letzten Wiedervorstellung klinisch unauffällig, eine Pneumonitis trat in diesem Zeitraum klinisch nicht in Erscheinung.

Ein Patient entwickelte 46 Tage nach sequentieller SIRT Dyspnoe, infolgedessen der Verdacht auf eine radiogene Pneumonitis geäußert wurde. Der Lungenshunt dieses

Patienten war retrospektiv nicht zu erheben, eine pulmonale Sphärenmigration wurde nicht beobachtet. Eine Pneumonitis bestätigte sich CT-morphologisch nicht.

Bei zwei Patienten kam es zu Dissektionen der A. hepatica dextra. Eine extrahepatische Sphärenmigration ließ sich infolge der Dissektion nicht beobachten. Die Dissektionen wurden sonographisch kontrolliert und blieben ohne therapeutische Konsequenz.

Weitere Nebenwirkungen sind in Tab. 4 zusammengefasst (siehe folgende Seite).

Tab. 4: aufgetretene Komplikationen klassifiziert nach Schweregrad

Grad und Beschreibung der Komplikationen	Anteil an Patienten mit Therapiekomplikationen (GI⁽⁺⁾- Gruppe)	Anteil an Patienten mit Therapiekomplikationen (GI⁽⁻⁾- Gruppe)
Schwere Komplikationen (Grad 5)		
• akutes Leberversagen	-	1 / 12
• Sepsis	-	1 / 12
Mittelschwere Komplikationen (Grad 3)		
• gastroduodenale Ulcera	1 / 2	1 / 12
Leichtere Komplikationen (Grad ≤ 2)		
• SIR-Partikel-Migration		
○ Strahlenenteritis nach Migration in den GI-Trakt	-	1 / 12
○ In die Lunge	-	1 / 12
• V.a. Strahlenpneumonitis	-	1 / 12
• unspezifische Beschwerden:	-	2 / 12
○ Übelkeit, Bauchschmerzen		
• Dissektion A. hepatica dextra	-	2 / 12
• Dissektion A. gastrica sinistra	1 / 2	-
• Leistenhämatom	-	2 / 12

3.4 Laborwerte und therapiebedingte Toxizität

Die in der letzten Laboruntersuchung vor der ersten SIRT erhobenen Laborparameter sind im Anhang einzusehen (siehe Tab. 15, S. 70). Der Laborparameter Gesamtbilirubin wurde im Verlauf verfolgt (siehe Tab. 5, folgende Seite).

Tab. 5: Verlauf Bilirubin im Vergleich zur Baseline

Bilirubin (mg/dl)	GI⁽⁺⁾ - Gruppe	GI⁽⁻⁾ - Gruppe
Baseline vor SIRT	1,13 ± 0,76 (0,37 - 3,57)	0,91 ± 0,53 (0,26 - 3,31)
Gesamtbilirubin ≤ 1 mg/dl	18 / 29 (62 %)	59 / 81 (73 %)
Gesamtbilirubin > 1mg/dl - 1.5 mg/dl	7 / 29 (24 %)	17 / 81 (21%)
Gesamtbilirubin > 1.5 - 3.0 x mg/dl	3 / 29 (10 %)	4 / 81 (5 %)
Gesamtbilirubin > 3.0 - 10.0 x mg/dl	1 / 29 (3 %)	1 / 81 (1 %)
1 Woche nach SIRT	1,14 ± 0,74 (0,31 - 3,05)	0,96 ± 0,59 (0,22 - 3,07)
kein Anstieg	23 / 29 (79 %)	68 / 81 (84 %)
Anstieg um 1 Toxizitätsgrad	6 / 29 (21 %)	9 / 81 (11 %)
Anstieg um 2 Toxizitätsgrade	-	4 / 81 (5 %)
1 Monat nach SIRT	1,31 ± 1 (0,46 - 3,93)	1,11 ± 1,22 (0,19 - 8)
kein Anstieg	12 / 17 (71 %)	35 / 45 (78 %)
Anstieg um 1 Toxizitätsgrad	3 / 17 (18 %)	8 / 45 (18 %)
Anstieg um 2 Toxizitätsgrade	2 / 17 (12 %)	2 / 45 (4 %)
3 Monate nach SIRT	1,60 ± 1,3 (0,37 - 4,87)	1,38 ± 1,74 (0,37 - 11,67)
kein Anstieg	8 / 15 (53 %)	32 / 45 (71 %)
Anstieg um 1 Toxizitätsgrad	2 / 15 (13 %)	8 / 45 (18 %)
Anstieg um 2 Toxizitätsgrade	5 / 15 (33 %)	3 / 45 (7 %)
Anstieg um 3 Toxizitätsgrade	-	2 / 45 (4 %)

3.4.1 GI⁽⁺⁾-Gruppe

Vor der ersten SIRT sowie eine Woche danach lag der durchschnittliche Gesamtbilirubinwert in der GI⁽⁺⁾-Gruppe bei 1,1 mg/dl. Einen Monat nach der ersten SIRT lag der Wert bei 1,3 mg/dl, drei Monate danach bei 1,6 mg/ dl (s. oben, Tab. 5).

Initial wiesen vier GI⁽⁺⁾-Patienten erhöhte Gesamtbilirubinwerte von über 1,5 mg/dl auf, durchschnittlich 2,59 mg/dl (1,67 – 3,57 mg / dl). Alle vier Patienten zeigten einen tumorösen Portalvenenverschluss, bei dreien zentral und bei einem Patienten peripher

lokalisiert. Ihr ECOG-Score betrug bei jeweils zweien 1 bzw. 2, der MELD-Score lag zwischen 12 und 13. Zwei Patienten befanden sich im Child-Pugh Stadium A und zwei im Child-Pugh Stadium B. Die Tumorzellenanteile betragen bei zwei Patienten 25 – 50 %, die der anderen beiden Patienten lagen darüber (≥ 50 %).

Eine Woche nach der ersten SIRT zeigten sechs Patienten (21%) ein angestiegenes Gesamtbilirubin, maximal um einen Toxizitätsgrad. Nach einem Monat zeigten fünf GI⁽⁺⁾- Patienten (30 %) ein um maximal zwei Toxizitätsgrade angestiegenes Gesamtbilirubin, nach drei Monaten sieben (46 %) GI⁽⁺⁾-Patienten (vgl. Tab. 5, S. 29).

Für die übrigen Patienten ließen sich keine Laborwerte registrieren, ihr Anteil ist in Abb. 4 nachzuvollziehen (siehe graue Fläche Abb. 4).

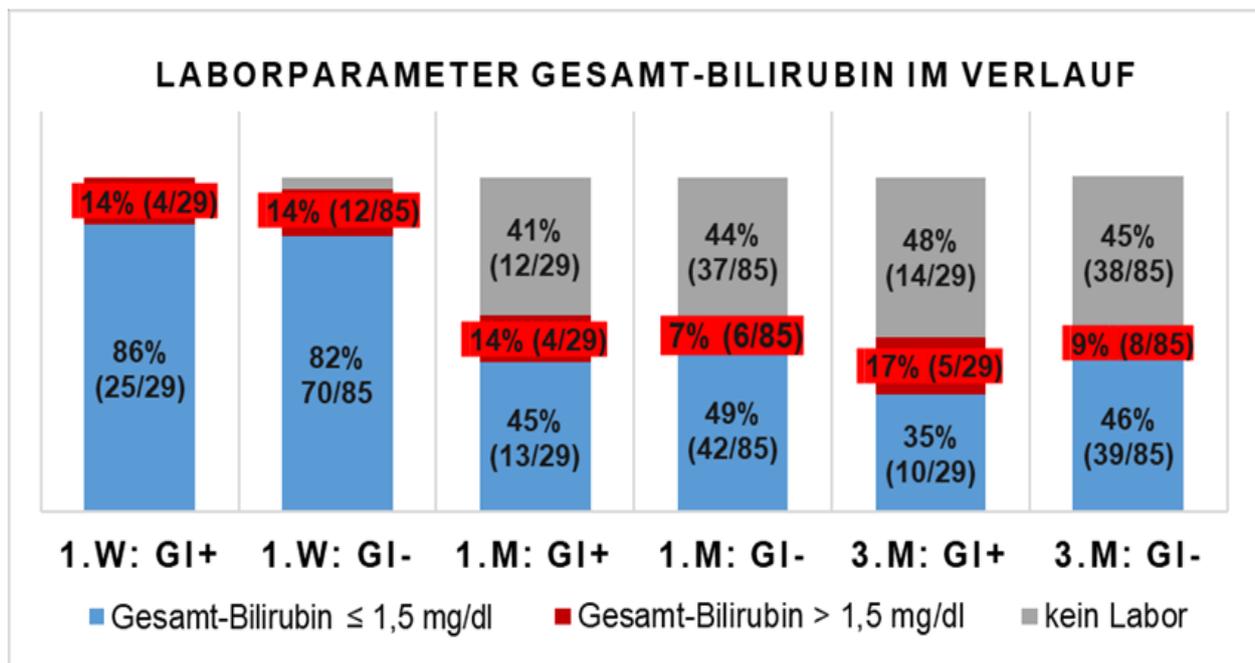


Abb. 4: Höhe des Gesamtbilirubins im Verlauf nach SIRT

In den Balken ist der Anteil an Patienten mit (blau) einem normalen oder leicht erhöhten Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5$ mg/dl und (rot) mit einem erhöhten Gesamtbilirubinwert $> 1,5$ mg/dl, jeweils für beide Gruppen (GI⁽⁺⁾ bzw. GI⁽⁻⁾) getrennt, zu den Zeitpunkten eine Woche (1. W), einen Monat (1. M) und drei Monate (3. M) nach SIRT aufgetragen. Der Anteil an Patienten, bei denen keine Verlaufskontrolle erfolgte oder deren Bilirubinwert nicht zu erheben war, ist mit „kein Labor“ (grau) dargestellt.

3.4.2 GI⁽⁻⁾Gruppe

Patienten der GI⁽⁻⁾-Gruppe zeigten initial einen durchschnittlichen Gesamtbilirubinwert von 0,91 mg/dl. Eine Woche nach der ersten SIRT lag der Wert bei durchschnittlich 0,96 mg/dl, einen Monat später bei 1,1 mg/dl und drei Monate später bei 1,38 mg/dl (Tab. 5, S. 29).

Initial wiesen fünf Patienten (6 %) von der Norm abweichende Bilirubinwerte von 1,66 - 3,31 mg/dl auf, durchschnittlich 2,35 mg/dl. Der MELD-Score dieser Patienten lag zwischen 9 und 14, durchschnittlich bei 11. Der ECOG-Score betrug bei einem Patienten 0 und bei jeweils zweien 1 bzw. 2. Vier Patienten befanden sich im Child-Pugh Stadium A, einer im Child-Pugh Stadium B. Der Tumor machte bei allen fünf Patienten zwischen 25 und 50 % des gesamten Lebervolumens aus.

Eine Woche nach der ersten SIRT zeigten 13 Patienten (16 %) ein angestiegenes Gesamtbilirubin, maximal um zwei Toxizitätsgrade. Nach einem Monat zeigten zehn GI⁽⁻⁾-Patienten (22 %) ein um maximal zwei Toxizitätsgrade angestiegenes Gesamtbilirubin. 13 GI⁽⁻⁾-Patienten (29 %) zeigten nach drei Monaten ein um bis zu drei Toxizitätsgrade angestiegenes Gesamtbilirubin (vgl. Tab. 5, S. 29).

3.5 Therapieansprechen und Verlauf nach erster SIRT

Patienten mit Gefäßbefall erhielten bis zu vier, Patienten ohne Gefäßbefall bis zu sechs Therapiekontrollen. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach erster SIRT betrug für GI⁽⁺⁾-Patienten 5,7 Monate (2 – 3 Verlaufskontrollen), für GI⁽⁻⁾-Patienten 8,4 Monate (3 – 4 Verlaufskontrollen).

Ein vorübergehendes Therapieansprechen (CR/PR) zeigte sich am häufigsten in den ersten beiden Verlaufskontrollen (1 bzw. 3 Monate) nach der SIRT. Im Therapieareal wurde es häufiger bei Patienten mit Gefäßbefall beobachtet: bei 14 der 24 verlaufskontrollierten GI⁽⁺⁾-Patienten (58,3 %) bzw. 30 der 67 verlaufskontrollierten GI⁽⁻⁾-Patienten (44,8 %) (vgl. Abb. 5, S. 32). Ein Therapieansprechen unter Betrachtung der gesamten Leber zeigten jeweils 25 %: 6 GI⁽⁺⁾- und 17 GI⁽⁻⁾-Patienten (vgl. Abb. 6, S. 32).

Eine Tumorkontrolle im Therapieareal wurde annähernd gleich häufig erzielt: bei 21 GI⁽⁺⁾-Patienten (87,5 %) bzw. 60 GI⁽⁻⁾-Patienten (89,6 %). Eine Tumorkontrolle unter Betrachtung der gesamten Leber ließ sich bei 19 GI⁽⁺⁾-Patienten (79,2 %) und 56 GI⁽⁻⁾-Patienten (89,6 %) erzielen. Ein isolierter Progress im Therapieareal unter SIRT zeigte sich bei drei GI⁽⁺⁾- und sieben GI⁽⁻⁾-Patienten (12,5 % bzw. 10,5 %).

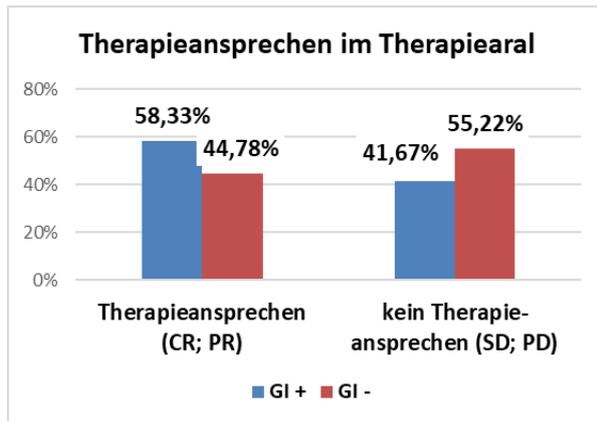


Abb. 5: Therapieansprechen im Therapieareal

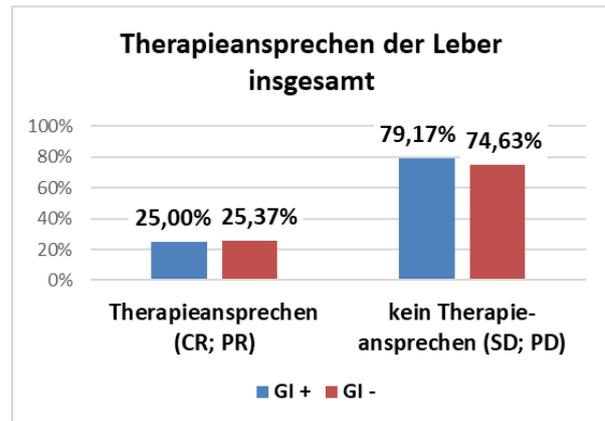


Abb. 6: Therapieansprechen der Leber

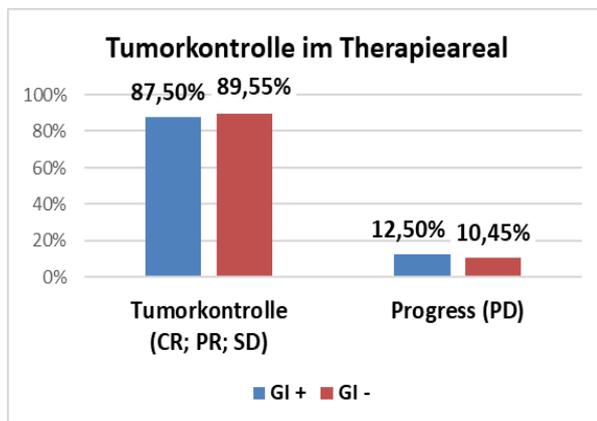


Abb. 7: Tumorkontrolle im Therapieareal

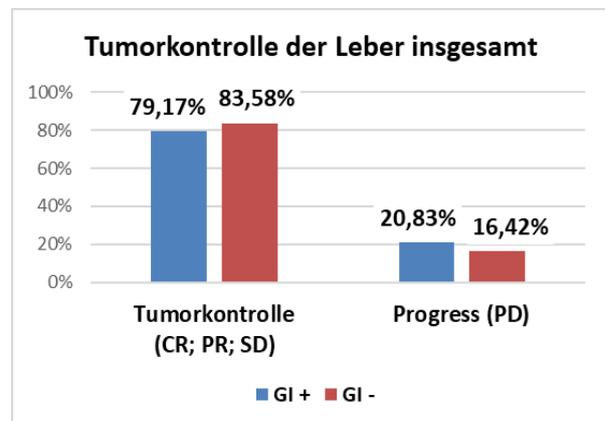


Abb. 8: Tumorkontrolle der Leber

Legende zu Abb. 5 - 8: mit den Balken ist jeweils der prozentuale Anteil von (rot) GI⁽⁺⁾-Patienten (n = 24) und (blau) von GI⁽⁻⁾-Patienten (n = 67) dargestellt: (5) im Hinblick auf Therapieansprechen vs. Progress im Therapieareal der SIRT bzw. (6) unter Betrachtung der gesamten Leber, (7) im Hinblick auf Tumorkontrolle vs. Progress im Therapieareal der SIRT bzw. (8) unter Betrachtung der gesamten Leber

Die einzelnen Verteilungen (CR; PR; SD; PD) zum besten Therapieansprechen nach SIRT sind Tab. 6 (S. 33) zu entnehmen.

Tab. 6: Verteilungen des besten Therapieansprechens unter SIRT

Bestes Therapieansprechen:	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe				GI ⁽⁻⁾ - Gruppe			
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
• Therapieareal	2 / 24 (8,3 %)	12 / 24 (50 %)	7 / 24 (29,2 %)	4 / 24 (12,5 %)	6 / 67 (9,0 %)	24 / 67 (35,8 %)	30 / 67 (44,8 %)	7 / 67 (10,5 %)
• gesamte Leber	0 / 24 (0 %)	6 / 24 (25 %)	13 / 24 (54,2 %)	5 / 24 (20,8 %)	5 / 67 (9,0 %)	12 / 67 (18 %)	39 / 67 (58,2 %)	11 / 67 (16,4 %)

Ein Tumorprogress wurde in beiden Patientengruppen am häufigsten in der 2. Verlaufskontrolle nach SIRT (3 Monate nach SIRT) beobachtet. Insgesamt zeigten 13 GI⁽⁺⁾-Patienten (54,2 %) einen Progress, darunter zehn GI⁽⁺⁾-Patienten, die initial eine Tumorkontrolle oder ein Therapieansprechen gezeigt hatten, sowie drei GI⁽⁺⁾-Patienten, die nie eine Therapiekontrolle zeigten. Bei allen Patienten betraf der Progress die Leber. Ein GI⁽⁺⁾-Patient zeigte darüber hinaus einen extrahepatischen Progress.

Bei 34 GI⁽⁻⁾-Patienten (50,7 %) wurde ein Tumorprogress beobachtet, darunter 27 GI⁽⁻⁾-Patienten (40,3 %) die initial eine Tumorkontrolle oder ein Therapieansprechen zeigten, sieben GI⁽⁻⁾-Patienten (10,4 %) zeigten ausschließlich einen Tumorprogress. Bei 28 GI⁽⁻⁾-Patienten (41,8 %) betraf der Tumorprogress die Leber, darunter fünf Patienten (7,5 %) mit gleichzeitigem extrahepatischem Progress. Bei neun GI⁽⁻⁾-Patienten (13,4 %) trat ein isolierter extrahepatischer Progress auf.

Ein Progress trat bei Patienten mit Gefäßinvasion durchschnittlich nach 2,6 Monaten, bzw. 3,1 Monate bei Patienten ohne Gefäßinvasion auf (Time-to-Progression).

Aszites zeigten neun GI⁽⁺⁾-Patienten (32 %) und 20 GI⁽⁻⁾-Patienten (24 %) im Verlauf.

3.6 Überleben nach SIRT

Das kumulierte Gesamtüberleben von GI⁽⁺⁾- und GI⁽⁻⁾-Patienten ist in Abb. 9 dargestellt:

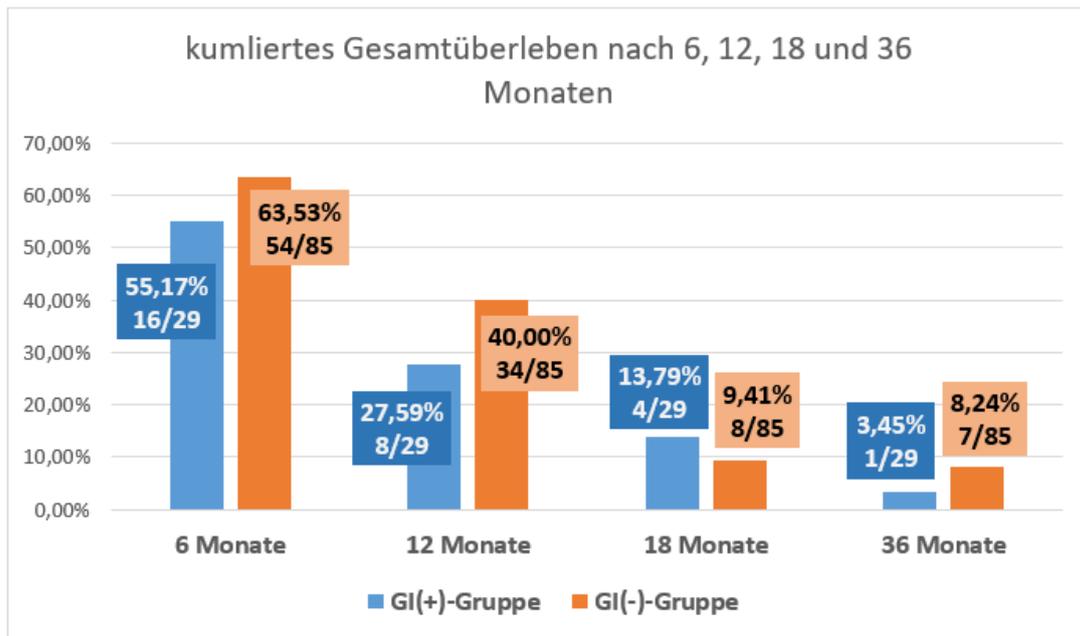


Abb. 9: kumuliertes Gesamtüberleben nach 6, 12, 18 und 36 Monaten

Anteil an 29 GI⁽⁺⁾-Patienten (blaue Balken) bzw. Anteil an GI⁽⁻⁾-Patienten (orangene Balken), der zum Zeitpunkt 6, 12, 18 und 36 Monate nach SIRT noch lebte.

3.6.1 GI⁽⁺⁾-Gruppe

Patienten mit gefäßinvasivem HCC wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 6,5 Monaten (95 % Konfidenzintervall (KI) 3; 9,9) auf.

Ein Patient mit nicht-okklusiver peripherer Portalvenenthrombose zeigte als einziger von 29 GI⁽⁺⁾-Patienten ein Gesamtüberleben von über drei Jahren (4,5 Jahre). Er befand sich initial im ECOG-Stadium 0, im Child-Pugh Stadium A und wies einen MELD-Score von 6 auf. Sein Tumolvolumen lag unter 25 %. Sein Bilirubinwert betrug initial 0,97 mg/dl und eine Woche nach SIRT 0,4 mg/dl. Weitere Verlaufskontrollen oder Therapien waren nicht zu erheben.

Das kürzeste Überleben zeigte ein GI⁽⁺⁾-Patient mit peripherem Portalvenenverschluss. Sein Gesamtüberleben lag unter einem Monat (21 Tage). Der Patient zeigte initial eine

Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B sowie multifokalen HCC-Befall mit einem Tumolvolumen zwischen 25 % und 50 %. Er befand sich im ECOG-Stadium 1, sein MELD-Score lag bei 11 und zeigte in der letzten Bildgebung vor der SIRT Aszites (perihepatisch lokalisiert). Sein Baseline-Bilirubinwert lag bei 1,53 mg/dl. Während der SIRT kam es zur Dissektion der A. gastrica sinistra (siehe Komplikationen, S. 28).

Das Überleben der beiden Patienten mit begleitender Infiltration von Lebervenen betrug 16,9 Monate für einen Patienten mit Tumorthromben im Portalvenenhauptstamm und in der V. cava inferior mit Ausdehnung bis zum rechten Vorhof und 5,9 Monate für einen Patienten mit peripherer lokalisierter PVT und Infiltration der mittleren Lebervene.

Das progressfreie Überleben lag in der GI⁽⁺⁾-Gruppe bei 4,4 Monaten (95 % KI 0,6; 8,2).

3.6.2 GI⁽⁻⁾-Gruppe

Patienten der GI⁽⁻⁾-Gruppe zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 8,3 Monaten (95 % Konfidenzintervall (KI): 7,1; 9,5).

Alle sieben Patienten mit einem Gesamtüberleben von über drei Jahren befanden sich im Child-Pugh Stadium A, darunter jeweils drei im BCLC-Stadium A und C und ein Patient im BCLC-Stadium B. Der MELD-Score lag zwischen 5 und 10, der Baseline-Bilirubinwert lag zwischen 0,29 mg/dl und 2,56 mg/dl. Das längste Gesamtüberleben lag bei 7,2 Jahren, bei einem Patienten mit solitärem HCC-Befall und Remission nach SIRT.

Das kürzeste Überleben zeigte ein Patient mit pulmonal metastasiertem multifokalem HCC (Tumoranteil der Leber von > 50 %). Der Patient verstarb neun Tage postinterventionell an einer Sepsis. Er befand sich initial im ECOG-Stadium 1, sein MELD-Score lag bei 12. Zudem wies er eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B auf und zeigte Aszites (perihepatisch lokalisiert). Sein Baseline-Bilirubinwert lag bei 3,31 mg/dl, bei 3,03 mg/dl eine Woche nach SIRT (siehe Komplikationen, S. 25).

Das progressfreie Überleben lag in der GI⁽⁻⁾-Gruppe bei 8,0 Monaten (95 % KI: 5,7; 10,2).

3.6.3 Gesamt- und progressfreies Überleben im Vergleich

Zwischen Patienten beider Gruppen ergab sich kein signifikanter Überlebensunterschied (vgl. Abb. 10).

Das progressfreie Überleben der GI⁽⁺⁾-Gruppe lag hingegen signifikant unter dem der GI⁽⁻⁾-Gruppe, bei 4,4 Monaten (GI⁺) gegenüber 8,0 Monaten (GI⁻) (vgl. Abb. 11).

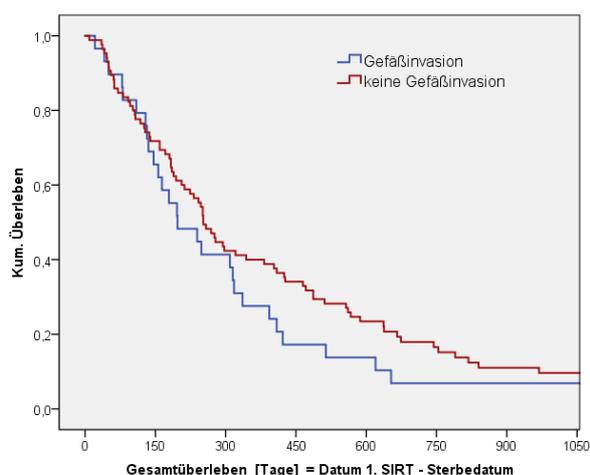


Abb. 10: Gesamtüberleben nach SIRT
Kaplan Meier Kurven; n = 114, davon 29
GI⁽⁺⁾ (blau), 85 GI⁽⁻⁾ (rot); p = 0,179

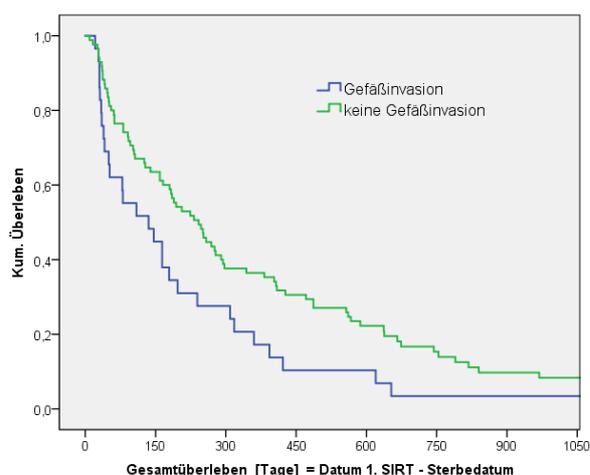


Abb. 11: progressfreies Überleben nach
SIRT
Kaplan Meier Kurven; n = 114, davon 29
GI⁽⁺⁾ (blau), 85 GI⁽⁻⁾ (grün); **p = 0,018**

3.7 Unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

3.7.1 Tumoröser Gefäßbefall (GI⁽⁺⁾-Gruppe)

GI⁽⁺⁾-Patienten mit peripher lokalisiertem Portalvenenbefall lebten mit 8,2 (95 % KI 2,9; 13,4) Monaten signifikant länger als GI⁽⁺⁾-Patienten mit zentral lokalisiertem Portalvenenbefall (5,9 (95 % KI: 0; 15,6) Monate bei isoliertem Befall der Portalvenenhauptstamms bzw. 4,2 (95 % KI: 0,8; 7,7) Monate bei ausgedehntem Befall des Portalvenenhauptstamms und peripherer Äste) (Abb. 12, S. 36; Tab. 22, S. 76).

Zwischen GI⁽⁺⁾-Patienten mit tumorösem Portalvenenverschluss und nicht-okklusivem tumorösem Portalvenenbefall ergab sich kein signifikanter Überlebensunterschied (Abb. 13, S. 37).

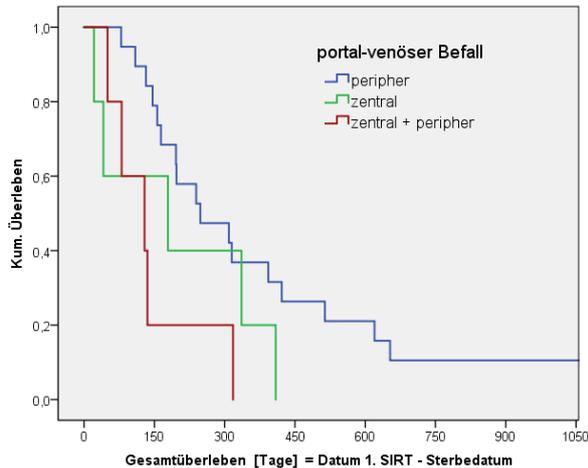


Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation der tumorösen PVT

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 19 peripher (blau), 5 zentral (grün) und 5 zentral und peripher (rot); **p = 0,035**

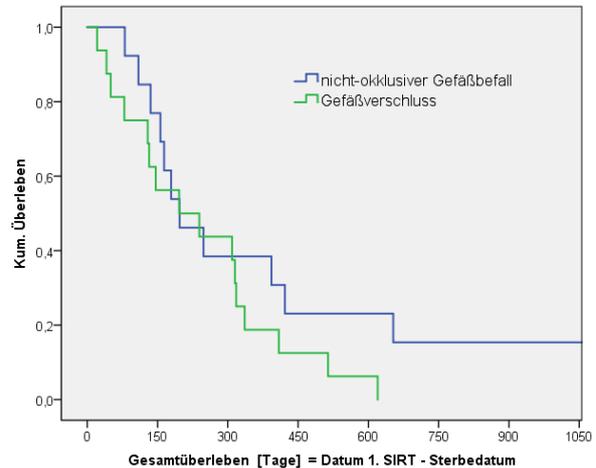


Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß der tumorösen PVT

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 13 mit nicht-okklusivem Gefäßbefall (blau), 19 mit Gefäßverschluss (grün); **p = 0,184**

3.7.2 Patienten- und Tumordaten

Die Höhe des Tumorumens zeigte signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten beider Gruppen. Je höher der Tumoranteil am Lebervolumen lag, desto kürzer fiel das Gesamtüberleben aus.

GI⁽⁺⁾-Patienten zeigten bei geringen Tumorumina (< 25 %) ein medianes Gesamtüberleben von 10,4 Monaten. Bei höheren Tumorumina betrug das mediane Gesamtüberleben 5,9 Monate (25 – 50 %) bzw. 3,6 Monate (50 %) (Abb. 14, S. 38).

GI⁽⁻⁾-Patienten zeigten bei geringen Tumorumina (< 25 %) ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten. Bei Tumorumina zwischen 25-50 % betrug das Gesamtüberleben 7,4 Monate, bei höheren Tumorumina (> 50 %) 2 Monate (Abb. 15, S. 38).

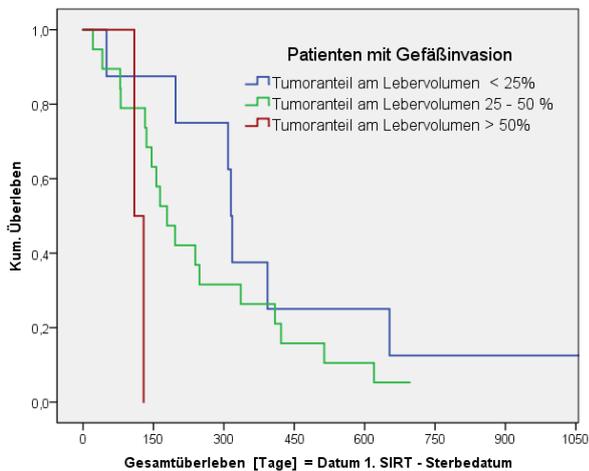


Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurve; n = 29, davon 8 mit Tumorzvolumina < 25 % (blau), 19 mit Tumorzvolumina von 25 – 50 % (grün) und 2 mit Tumorzvolumina > 50 % (rot); **p = 0,004**

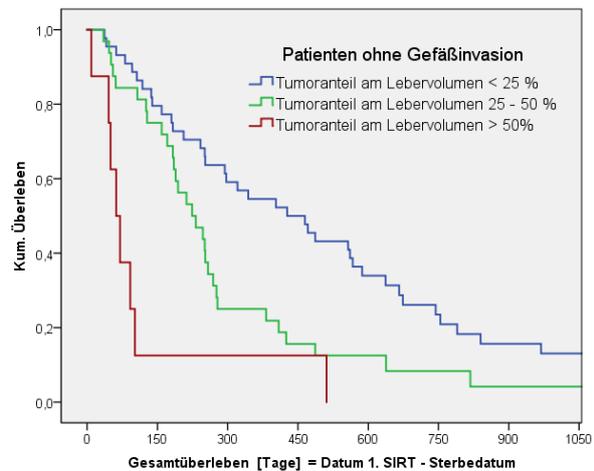


Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 44 mit Tumorzvolumina < 25 % (blau), 32 mit Tumorzvolumina von 25 – 50 % (grün) und 8 mit Tumorzvolumina > 50 % (rot); **p < 0,001**

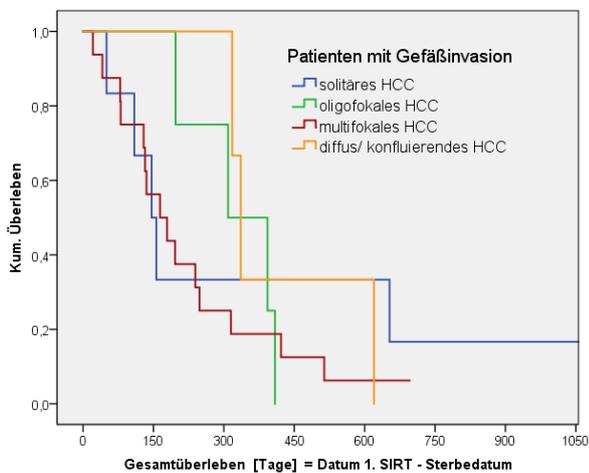


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorbefallmuster (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 6 mit solitärem (blau), 4 mit oligofokalem (grün), 16 mit multifokalem (rot) und 3 mit diffus konfluierendem HCC (orange); **p = 0,641**

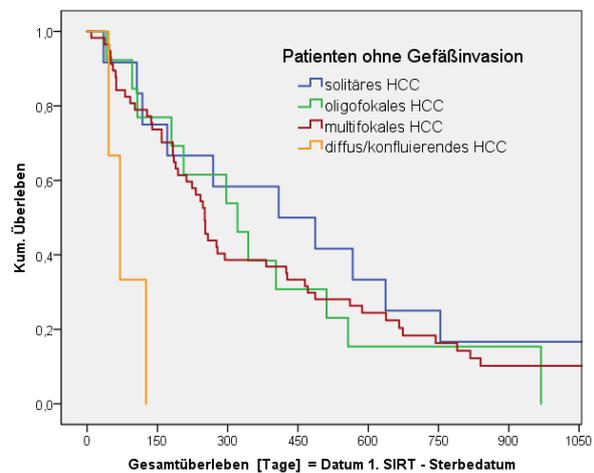


Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorbefallmuster (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 12 mit solitärem (blau), 13 mit oligofokalem (grün), 57 mit multifokalem (rot) und 3 mit diffus konfluierendem HCC (orange); **p = 0,004**

Patienten der GI⁽⁻⁾-Gruppe lebten bei diffus/ konfluierendem HCC-Befall signifikant kürzer, als GI⁽⁻⁾-Patienten mit anderen Tumorbefallmuster (Abb. 17, S. 38). In der GI⁽⁺⁾-Gruppe ließen sich entsprechende Unterschiede nicht beobachten (Abb. 16, S. 38).

Patienten mit niedrigem MELD-Score zeigten ein signifikant geringeres Sterberisiko nach SIRT. Insbesondere bei Patienten der GI⁽⁺⁾-Gruppe machte sich dieser Effekt bemerkbar. Pro steigendem MELD-Punktwerte erhöhte sich das Sterberisiko um jeweils 55,7 % (Hazard-Ratio = 1,557). Für GI⁽⁻⁾-Patienten erhöhte sich das Sterberisiko pro gestiegenem Punktwerte um jeweils 11,4 % (Hazard-Ratio = 1,114).

Patienten im ECOG-Stadium 0 lebten signifikant länger als Patienten im ECOG-Stadium 1 oder 2. Das mediane Gesamtüberleben von GI⁽⁺⁾-Patienten lag im ECOG-Stadium 0 bei 11 Monaten, während es im ECOG-Stadium ≥ 1 bei nur 4,4 Monaten lag (Abb. 18, S. 40). GI⁽⁻⁾-Patienten zeigten im ECOG-Stadium 0 ein medianes Überleben von 14,0 Monaten gegenüber 4,6 Monaten in ECOG-Stadien ≥ 1 (Abb. 19, S. 40).

Patienten im Child-Pugh-Stadium A lebten signifikant länger als Patienten im Child-Pugh-Stadium B. Das mediane Gesamtüberleben von GI⁽⁺⁾-Patienten lag bei 8,1 Monaten im Child-Pugh-Stadium A und 1,8 Monaten im Child-Pugh-Stadium B (Abb. 20, S. 40). Äquivalent dazu lag das mediane Gesamtüberleben von GI⁽⁻⁾-Patienten im Child-Pugh-Stadium A bei 8,8 Monaten bzw. bei 1,6 Monaten im Child-Pugh-Stadium B (Abb. 21, S. 40).

Präinterventioneller Aszites erwies sich ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Das mediane Überleben von GI⁽⁺⁾-Patienten ohne Aszites lag bei 8,2 Monaten gegenüber 4,4 Monaten bei isoliert perihepatisch lokalisiertem Aszites und 2 Monaten bei ausgedehntem Aszites in vier Quadranten (Abb. 22). GI⁽⁻⁾-Patienten ohne Aszites zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 9,1 Monaten, bei lokalisiert perihepatischen Aszites lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,0 Monaten, bei ausgedehntem Aszites nur bei 2 Monaten (Abb. 23).

Vorangegangene Therapien zeigten mit Ausnahme einer Voroperation bei GI⁽⁻⁾-Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (vgl. Tab. 21 im Anhang, S. 75).

Für GI⁽⁻⁾-Patienten ergab sich in Abhängigkeit von stattgehabten Voroperationen ein signifikanter Überlebensunterschied. Voroperierte Patienten lebten signifikant länger als GI⁽⁻⁾-Patienten ohne Operation: Ihr medianes Gesamtüberleben lag bei 13,4 Monaten im Vergleich zu 8,1 Monaten bei Patienten ohne Voroperation (Abb. 24, S. 42).

Auch das eingesetzte Operationsverfahren zeigte signifikanten Einfluss. GI⁽⁻⁾-Patienten, die zuvor eine Hemihepatektomie bekamen, wiesen ein Gesamtüberleben von 24,8 Monaten auf, während Patienten mit atypischer Resektion oder Segmentresektion ein Gesamtüberleben von 9,7 Monaten aufwiesen (Abb. 25, S. 42).

Alle anderen erhobenen Patienten- und Tumordaten nahmen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, sind jedoch im Anhang einzusehen (S. 74f.).

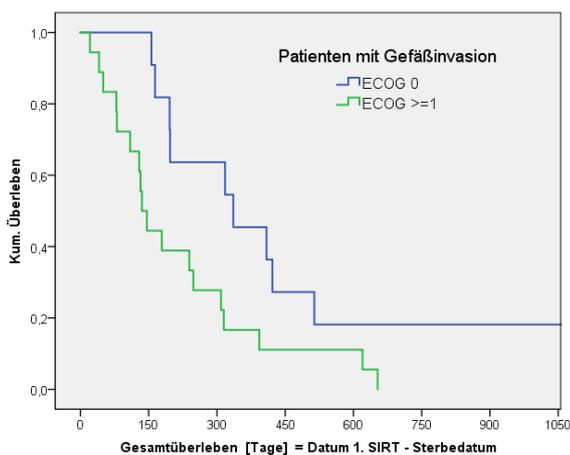


Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit vom ECOG-Score (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 11 mit einem ECOG-Score 0 (blau), 18 mit einem ECOG-Score ≥ 1 (grün); **p = 0,025**

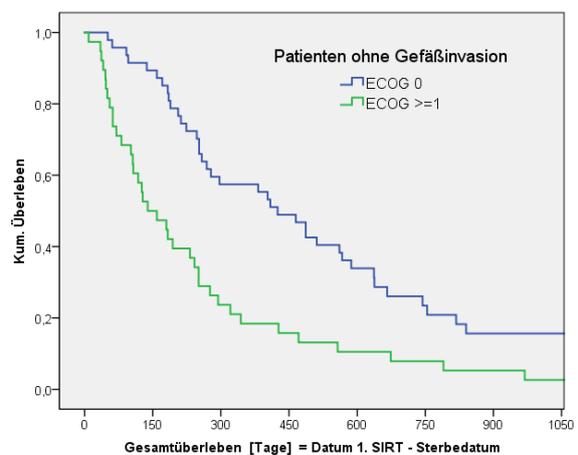


Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vom ECOG-Score (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 47 mit einem ECOG-Score 0 (blau), 38 mit einem ECOG-Score ≥ 1 (grün); **p = 0,001**

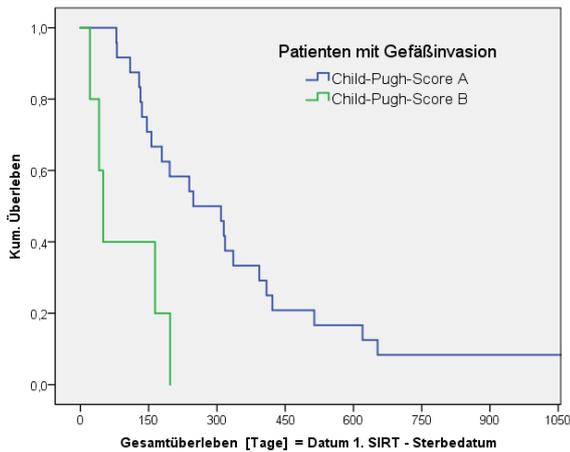


Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit vom CPS (GI⁺)

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 24 mit CPS A (blau), 5 mit CPS B (grün); **p = 0,021**

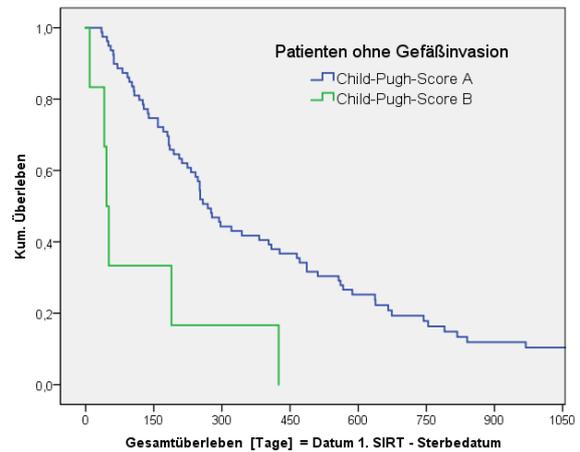


Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit vom CPS (GI⁻)

Kaplan Meier Kurven; n = 85 GI⁻-Patienten, davon 79 mit CPS A (blau), 6 mit CPS B (grün); **p = 0,001**

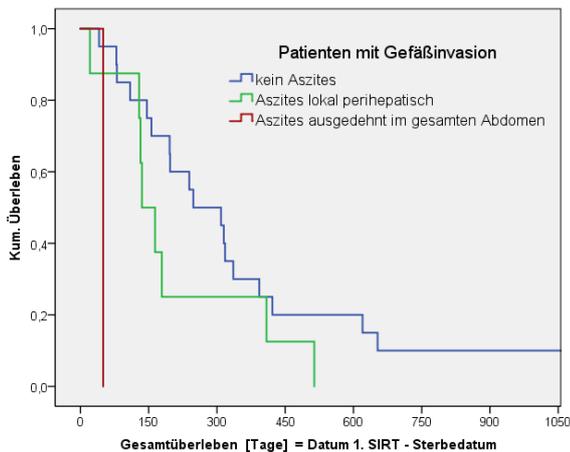


Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von Aszites (GI⁺)

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 20 ohne Aszites (blau), 8 mit lokal perihepatischem Aszites (grün) und 1 mit Aszites im gesamten Abdomen (rot); **p = 0,009**

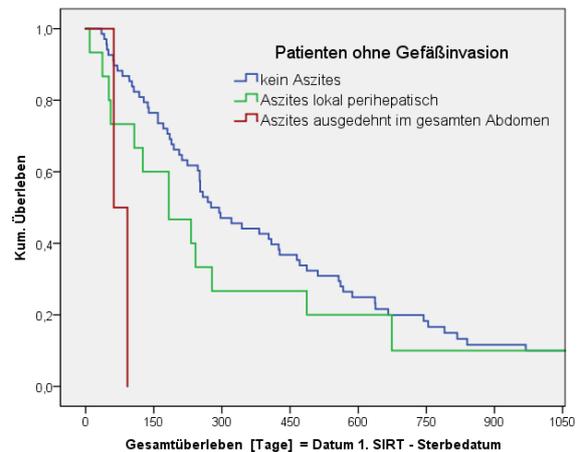


Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von Aszites (GI⁻)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 68 ohne Aszites (blau), 15 mit lokal perihepatischem Aszites (grün) und 2 mit Aszites im gesamten Abdomen (rot); **p = 0,008**

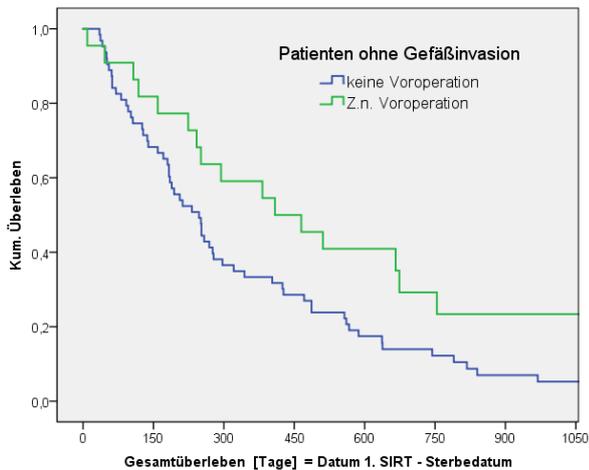


Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 63 ohne Voroperation (blau), 22 mit Voroperation (grün); **p = 0,027**

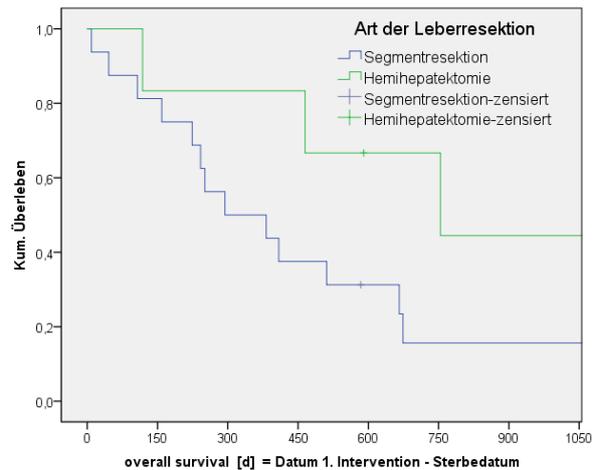


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 22, davon 16 mit Segment-resektion (blau), 6 mit Hemihepatektomie (grün); **p = 0,044**

3.7.3 Daten zur SIRT

GI⁽⁺⁾-Patienten, die eine Re-SIRT nach Progress erhielten, zeigten mit 16,9 Monaten ein signifikant längeres Gesamtüberleben gegenüber 5,4 Monaten bei Patienten ohne Re-SIRT (Abb. 26). In der GI⁽⁻⁾-Gruppe zeichnete sich ein äquivalenter, bei dem gewählten Signifikanzniveau von 5 % mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,9 % jedoch statistisch nicht signifikanter Trend ab. GI⁽⁻⁾-Patienten mit Re-SIRT nach Progress lebten 13,2 Monate, während GI⁽⁻⁾-Patienten ohne Re-SIRT nur 7,6 Monaten lebten (siehe Abb. 27).

In der GI⁽⁺⁾-Gruppe korrelierte das Überleben überdies mit der Höhe des Lungenshunts - mit steigendem Punktwert erhöhte sich das Sterberisiko signifikant. Der Wert war allerdings nur für 22 GI⁽⁺⁾- (75,8 %) und 53 GI⁽⁻⁾-Patienten (62,3 %) zu erheben (vgl. Tab. 25, S. 77).

Alle anderen erhobenen technischen Daten zur SIRT sowie insbesondere die eingesetzte Sphärenart oder Therapiekomplikationen nahmen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben beider Gruppen (vgl. im Anhang Tab. 24 und Tab. 25, S. 77).

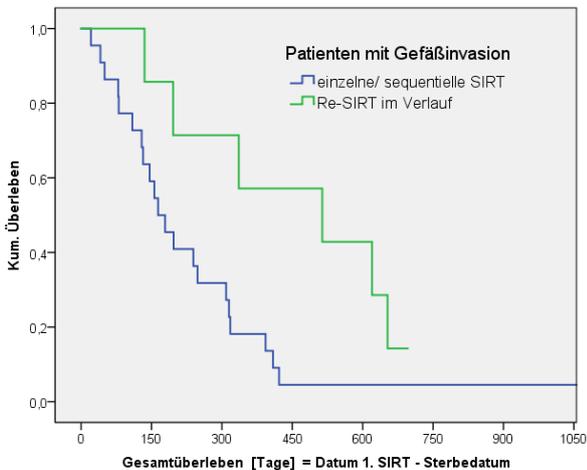


Abb. 26: Überleben in Abhängigkeit von einer Re-SIRT (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 22 mit einzelner oder sequentieller SIRT (blau), 7 mit Re-SIRT (grün); **p = 0,033**

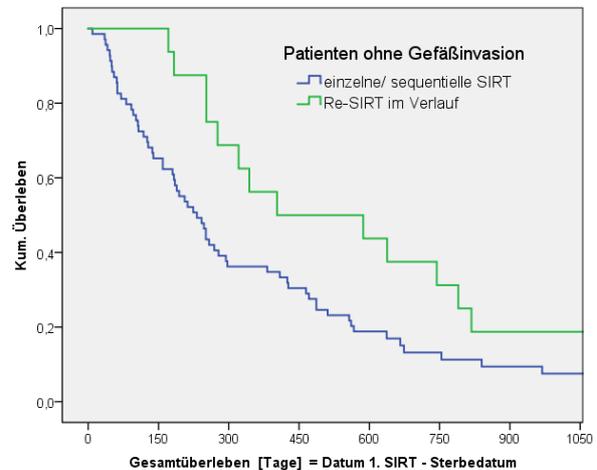


Abb. 27: Überleben in Abhängigkeit von einer Re-SIRT (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 69 mit einzelner oder sequentieller SIRT (blau), 16 mit Re-SIRT (grün); p = 0,059

3.7.4 Laborwerte und Toxizitäten

3.7.4.1 Laborwert Gesamtbilirubin im Verlauf

GI⁽⁺⁾-Patienten mit bereits initial von der Norm abweichendem Gesamtbilirubinwert lebten signifikant kürzer als GI⁽⁺⁾-Patienten mit initial normwertigem Bilirubinwert. Ein um 1 mg/dl erhöhter Bilirubinwert war mit einem 3,3-fach erhöhtem Sterberisiko assoziiert (Hazard-Ratio = 3,3; p < 0,001).

In der GI⁽⁻⁾-Gruppe wirkten sich initial von der Norm abweichende Gesamtbilirubinwerte hingegen nicht signifikant auf das Sterberisiko aus (p= 0,140).

GI⁽⁺⁾-Patienten, die in der Laborkontrolle eine Woche nach der ersten SIRT erhöhte Bilirubinwerten von $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen, lebten mit 2,6 Monaten signifikant kürzer als GI⁽⁺⁾-Patienten mit niedrigeren Bilirubinwerten zu diesem Zeitpunkt, deren medianes Gesamtüberleben 8,2 Monate betrug (p = 0,001).

Einen Monat nach der ersten SIRT ergab sich für Patienten beider Gruppen, die erhöhte Bilirubinwerte von $\geq 1,5$ mg/dl in der Laborkontrolle aufwiesen, ein signifikant kürzeres Überleben gegenüber Patienten mit niedrigeren Bilirubinwerten zu diesem Zeitpunkt:

Das mediane Gesamtüberleben von GI⁽⁺⁾-Patienten lag bei 5,1 Monaten (Bilirubinwert $\geq 1,5$ mg/dl), gegenüber 13 Monaten (Bilirubinwert $< 1,5$ mg/dl) (Abb. 30, S. 45).

GI⁽⁻⁾-Patienten wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 1,8 Monaten (Bilirubinwert $\geq 1,5$ mg/dl) gegenüber 13 Monaten (Bilirubinwert $< 1,5$ mg/dl) auf (Abb. 32, S. 46).

Von der Norm abweichende Gesamtbilirubinwerte in der Laborkontrolle drei Monate nach der ersten SIRT korrelierten in beiden Gruppen nicht mit einem verkürzten Überleben.

3.7.4.2 Therapieassoziierte Toxizität: Bilirubin im Vergleich zur initialen Laborkontrolle

Patienten, die innerhalb von einer Woche nach der ersten SIRT einen Anstieg des initialen Bilirubinwerts um mindestens einen Toxizitätsgrad zeigten, lebten nicht signifikant kürzer als Patienten mit unverändertem Bilirubinwert (Abb. 28, Abb. 29). Vier Wochen später korrelierte ein um mindestens zwei Toxizitätsgrade angestiegenes Gesamtbilirubin mit einem verkürzten Gesamtüberleben:

Zwei GI⁽⁺⁾-Patienten zeigten bei einem innerhalb von vier Wochen um zwei Toxizitätsgrade angestiegenen Bilirubinwert ein Gesamtüberleben von 4,3 Monaten, wohingegen die übrigen GI⁽⁺⁾-Patienten mit unveränderten oder um einen Toxizitätsgrad angestiegenen Gesamtbilirubinwerten ein Gesamtüberleben von 10,5 Monaten zeigten (Abb. 31).

Im Vergleich dazu zeigten zwei GI⁽⁻⁾-Patienten mit einem innerhalb von vier Wochen um zwei Toxizitätsgrade angestiegenen Bilirubinwert ein Gesamtüberleben von 1,5 Monaten, wohingegen alle anderen GI⁽⁻⁾-Patienten mit unveränderten oder um einen Toxizitätsgrad angestiegenen Bilirubinwerten ein Gesamtüberleben von 9,7 Monaten zeigten (Abb. 33).

Drei Monate nach der SIRT korrelierte ausschließlich bei GI⁽⁻⁾-Patienten ein um mindestens 2 Toxizitätsgrade im Vergleich zur initialen Laborkontrolle angestiegenes Gesamtbilirubin mit einem verkürzten Gesamtüberleben: GI⁽⁻⁾-Patienten mit einem um ≥ 2 Toxizitätsgrade angestiegenen Gesamtbilirubinwert zeigten zu diesem Zeitpunkt ein Gesamtüberleben von 6,1 Monaten, wohingegen GI⁽⁻⁾-Patienten mit unveränderten oder

um ≤ 1 Toxizitätsgrad angestiegenen Bilirubinwerten ein Gesamtüberleben von 6,1 Monaten zeigten (vgl. Tab. 27 im Anhang, S. 79).

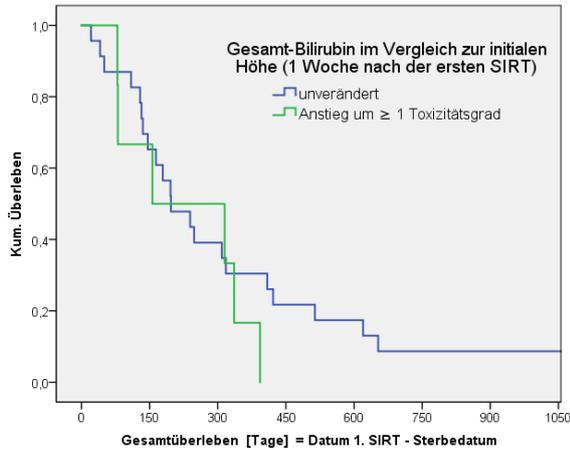


Abb. 28: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinverlauf 1 Woche nach SIRT (GI⁺)
Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 23 mit unverändertem Bilirubin (blau), 6 mit einem Bilirubinanstieg ≥ 1 Toxizitätsgrad (grün); p = 0,407

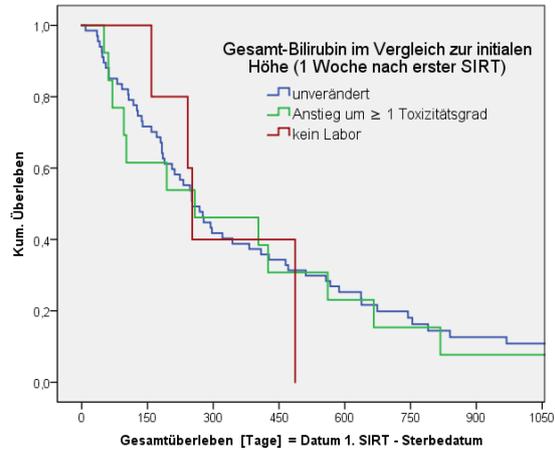


Abb. 29: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinverlauf 1 Woche nach SIRT (GI⁻)
Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 68 mit unverändertem Bilirubin (blau), 13 mit einem Bilirubinanstieg ≥ 1 Toxizitätsgrad (grün), 4 Patienten ohne Labor (rot); p = 0,760

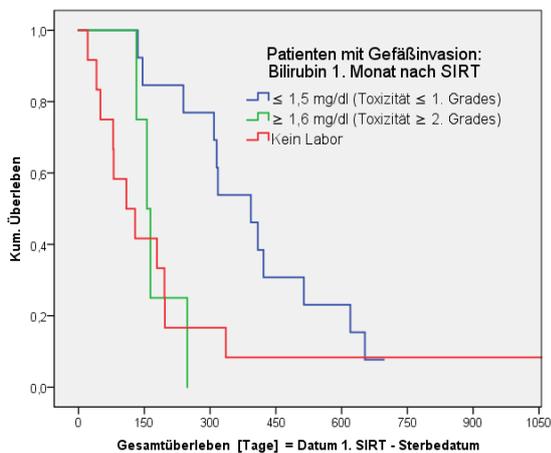


Abb. 30: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinwert 1 Monat nach SIRT (GI⁺)
Kaplan Meier Kurven; n = 29, davon 12 mit einem Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl (blau), 5 mit einem Bilirubin $> 1,5$ (grün), 12 Patienten ohne Labor (rot); p = 0,030

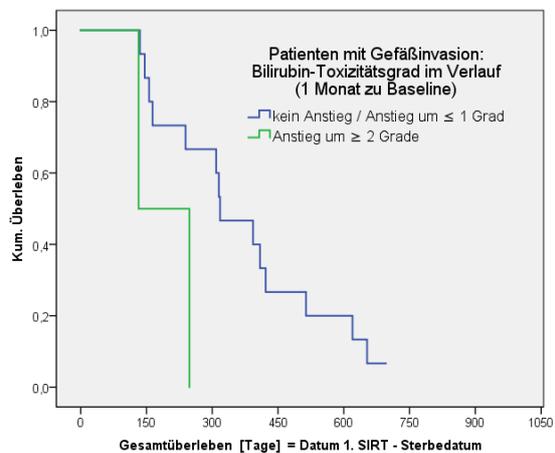


Abb. 31: Überleben in Abhängigkeit von der Bilirubintox. 1 Monat nach SIRT (GI⁺)
Kaplan Meier Kurven: n = 17, davon 15 mit unverändertem Bilirubin bzw. einem Bilirubinanstieg um ≤ 1 Toxizitätsgrad (blau), 2 mit einem Bilirubinanstieg um ≥ 2 Toxizitätsgrade (grün); p < 0,001

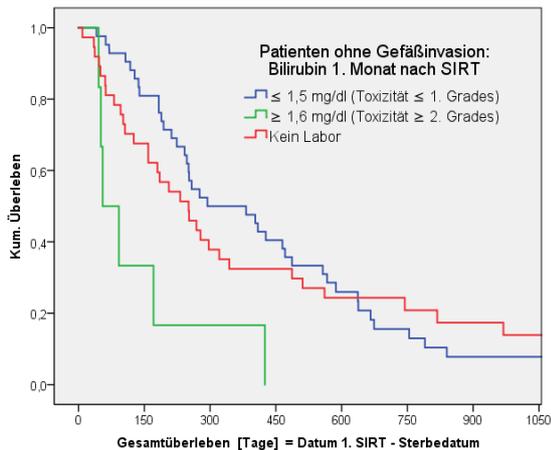


Abb. 32: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinwert 1 Monat nach SIRT (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 85, davon 42 mit einem Bilirubin ≤ 1,5 mg/dl (blau), 6 mit einem Bilirubin > 1,5 (grün), 37 Patienten ohne Labor (rot); **p = 0,007**

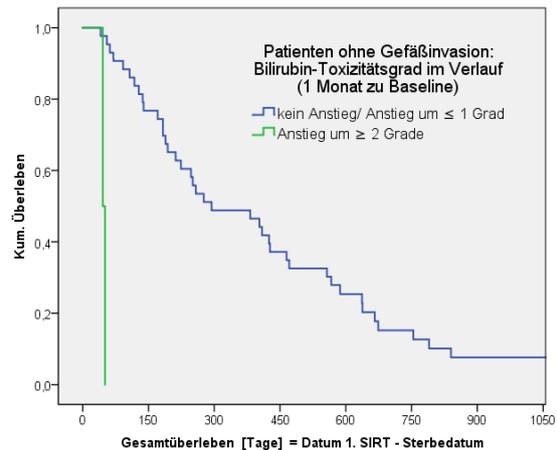


Abb. 33: Überleben in Abhängigkeit von der Bilirubintox. 1 Monat nach SIRT (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven: n = 47, davon 45 mit unverändertem Bilirubin bzw. einem Bilirubinanstieg um ≤ 1 Toxizitätsgrad (blau), 2 mit einem Bilirubinanstieg um ≥ 2 Toxizitätsgrade (grün); **p = 0,047**

3.7.5 Therapieansprechen und Verlauf

Patienten, bei denen mindestens in einer Verlaufskontrolle eine Tumorkontrolle (CR, PR, SD) der Leber nach SIRT erzielt wurde, lebten signifikant länger: 10,4 Monate gegenüber 5,1 Monaten bei ausschließlich progressiver Erkrankung (Abb. 34). GI⁽⁻⁾-Patienten lebten bei Tumorkontrolle 8,8 Monate, bei progressiver Erkrankung 3,9 Monate (Abb. 35).

GI⁽⁻⁾-Patienten, die ein Therapieansprechen (CR, PR) im Therapieareal nach SIRT zeigten, lebten signifikant länger als GI⁽⁻⁾-Patienten, die eine Tumorkonstanz oder einen Progress zeigten (18,6 vs. 6,2 Monate). Für GI⁽⁺⁾-Patienten ergab sich ein ähnlicher, jedoch statistisch nicht signifikanter Trend (10,4 vs. 6,4 Monate) (Abb. 36 bzw. Abb. 37).

Die Time-to-Progression unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne tumorösen Gefäßbefall.

Patienten, bei denen über den Verlauf aller Untersuchungen ein Tumorprogress in mindestens einer Verlaufskontrolle nach SIRT nachgewiesen werden konnte, zeigten gegenüber Patienten mit ausschließlich Tumorkontrolle in den Bildgebungen nach SIRT keinen signifikanten Überlebensunterschied (vgl. Tab. 29, S. 81). Nur ein GI⁽⁺⁾-Patient zeigte einen extra- und intrahepatischen Progress, sein Überleben lag mit 4,2 Monaten

nach SIRT signifikant unter dem der anderen GI⁽⁺⁾-Patienten, Patienten mit hepatischem Progress eingeschlossen (Abb. 38; Tab. 29, S. 91).

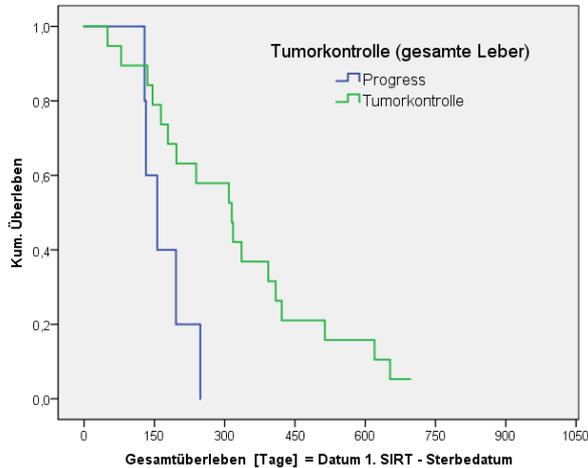


Abb. 34: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorkontrolle (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 24, davon 19 mit Tumorkontrolle (grün), 5 mit Tumorprogress (blau), jeweils bezogen auf die gesamte Leber; **p = 0,020**

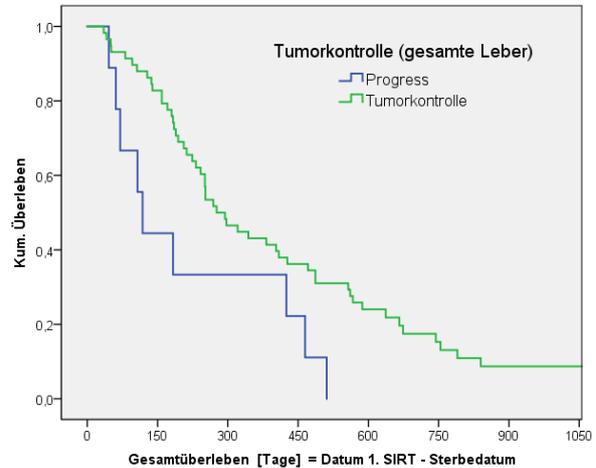


Abb. 35: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorkontrolle (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 67, davon 58 mit Tumorkontrolle (grün), 9 mit Tumorprogress (blau), jeweils bezogen auf die gesamte Leber; **p = 0,015**

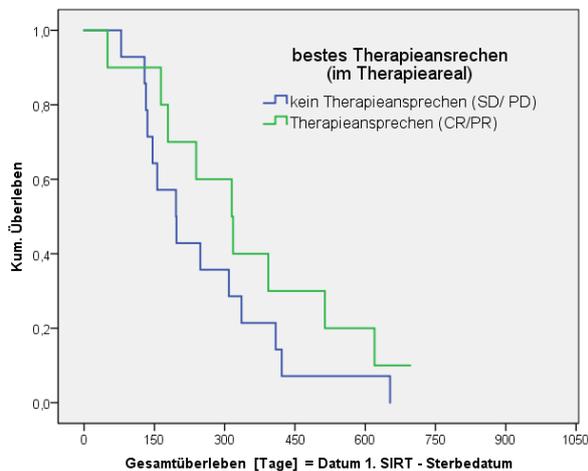


Abb. 36: Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 24, davon 14 mit (grün) und 10 ohne Therapieansprechen (blau), jeweils bezogen auf das Therapieareal; **p = 0,221**

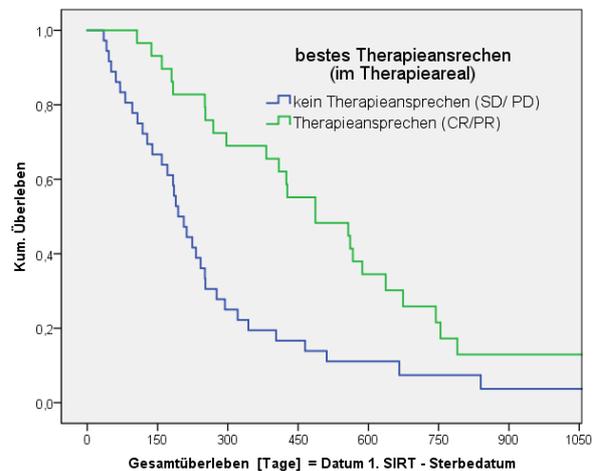


Abb. 37: Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 67, davon 30 mit (grün) und 37 ohne Therapieansprechen (blau), jeweils bezogen auf das Therapieareal; **p = 0,001**

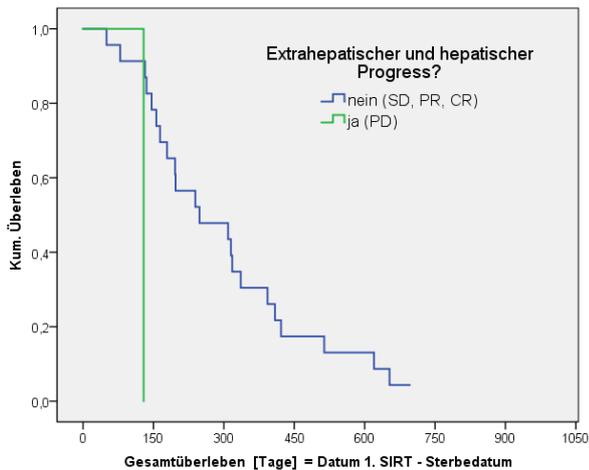


Abb. 38: Überleben in Abhängigkeit vom hepatischen und extrahepatischen Progress (GI⁽⁺⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 24, davon 23 mit (grün) und 1 ohne Therapieansprechen (blau), jeweils bezogen auf das Therapieareal; p = 0,221

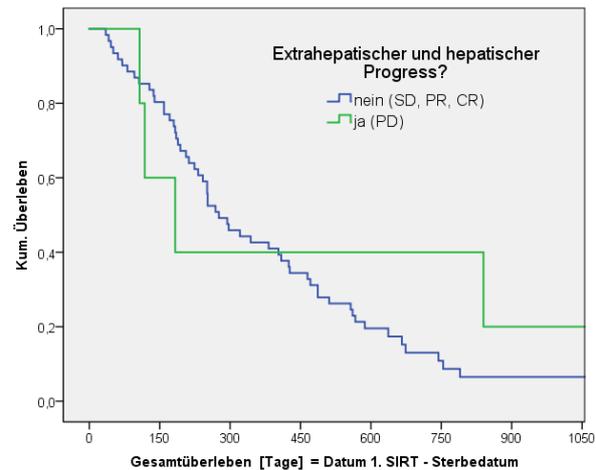


Abb. 39: Überleben in Abhängigkeit vom hepatischen und extrahepatischen Progress (GI⁽⁻⁾)

Kaplan Meier Kurven; n = 24, davon 61 mit (grün) und 5 ohne Therapieansprechen (blau), jeweils bezogen auf das Therapieareal; p = 0,574

3.8 Prognosefaktoren vor SIRT

Die Variablen, die sich in den univariaten Analysen als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben von Patienten der GI⁽⁺⁾- und der GI⁽⁻⁾-Gruppe ergeben haben, sind in die folgende multivariate Analyse eingegangen. Sie sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst (Tab. 7 – 8). Parameter, die sich nicht für alle Patienten erheben ließen, wurden auf Grund der kleinen Patientenzahl verworfen (bei GI⁽⁺⁾-Patienten: Lungenshunt, Albumin; bei GI⁽⁻⁾-Patienten: Gamma-GT, AST).

Tab. 7 signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben 1

	GI ⁽⁺⁾ - Patienten			GI ⁽⁻⁾ - Patienten		
	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)
MELD-Score	8,4	1,557 (1,245; 1,946)	< 0,001	8,6	1,144 (1,060; 1,234)	0,001
Bilirubin (mg/dl)	1,13	3,3 (1,8; 6,1)	< 0,001	0,908	1,348 (0,907; 2,005)	0,140

Tab. 8 signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben 2

	GI ⁽⁺⁾ - Patienten			GI ⁽⁻⁾ - Patienten		
	N	Median (95 % KI)	p (log-rank)	N	Median (95 % KI)	p (log-rank)
Befallmuster						
• solitär	6	146 (90; 202)	0,641	12	409 (39; 779)	0,004
• oligofokal	4	309 (117; 501)		13	321 (159; 483)	
• multifokal	16	164 (78; 250)		57	251 (224; 78)	
• diffus/ konfluierend	3	336 (307; 365)		3	70 (32; 108)	
Anteil am Lebervolumen						
• < 25 %	8	315 (303; 327)	0,047	44	427 (247; 607)	< 0,001
• 25 - 50 %	19	179 (122; 236)		32	224 (151; 297)	
• > 50 %	2	109		8	62 (34; 90)	
Portalvenenbefall						
• peripher	19	248 (89; 407)	0,044	0	-	-
• zentral	5	179 (0; 475)		0	-	
• peripher + zentral	5	129 (24; 234)		0	-	
Aszites						
• nein	20	248 (95; 401)	0,009	68	276 (192; 360)	0,008
• perihepatisch	8	135 (91; 179)		15	183 (49; 317)	
• ausgedehnt	1	50		2	62	
Leber-Operation						
• nein	29	197 (92; 302)	-	63	247 (183; 11)	0,027
• ja	-	-		22	409 (160; 58)	
➤ OP-Verfahren:						
• Hemihepatektomie	-	-	-	6	754 (188; 20)	0,042
• Segmentresektion	-	-		16	294 (37; 550)	
BCLC-Stadium						
• A		-	-	6	754 (0; 2300)	0,015
• B		-		35	344 (190; 498)	
• C	29	197 (92; 302)		44	189 (6; 302)	
ECOG-Score						
• 0	11	336 (107; 565)	0,025	47	425 (307; 543)	< 0,001
• ≥1	18	135 (106; 164)		38	139 (57; 221)	
Child-Pugh-Stadium						
• A	24	248 (65; 432)	0,021	79	269 (225; 313)	0,001
• B	5	50 (0; 171)		6	46 (34; 58)	

3.8.1 GI⁽⁺⁾-Gruppe

Das Gesamtüberleben von Patienten der GI⁽⁺⁾-Gruppe wurde entscheidend von der Lokalisation des tumorösen Gefäßbefalls, der Höhe des MELD-Scores und dem ECOG-Stadium bestimmt (siehe Tab. 9).

Den stärksten Einfluss übte eine zentrale Tumordinfiltration des Portalvenenhauptstamms aus. GI⁽⁺⁾-Patienten mit zentral lokalisierter Tumorthrombose wiesen gegenüber Patienten mit isoliert peripher lokalisierter Tumorthrombose (GI^(PA)) ein signifikant erhöhtes Sterberisiko nach SIRT auf: 2,9-fach bei isoliertem Befall des Portalvenenhauptstamms (GI^(PHS)), 4-fach bei gleichzeitiger Infiltration peripherer Portalvenenäste (GI^(PHS + PA)).

GI⁽⁺⁾-Patienten mit einem ECOG-Score ≥ 1 zeigten ein 2,6-fach höheres Sterberisiko als GI⁽⁺⁾-Patienten mit einem ECOG-Score = 0.

Mit steigender Höhe des MELD-Punktwerts erhöhte sich das Sterberisiko 1,6-fach (pro Punkt).

Tab. 9: multivariates Cox-Modell für Patienten mit Gefäßinvasion ($p < 0,001$)

Parameter	P (Cox)	HR (95 % KI)
Lokalisation der tumorösen Portalvenenthrombose	0,037	
• GI PHS vs. GI PA	0,058	2,914 (0,964; 8,810)
• GI PHS + PA vs. GI PA	0,030	3,955 (1,140; 13,723)
MELD-Score (Mittelwert = 8,6)	0,001	1,566 (1,209; 2,029)
ECOG Score ($\geq 1/0$)	0,042	2,551 (1,035; 6,290)

3.8.2 GI⁽⁻⁾-Gruppe

Das Gesamtüberleben von Patienten der GI⁽⁻⁾-Gruppe wurde entscheidend durch den Tumoranteil am Lebervolumen, die Höhe des MELD-Scores und das ECOG-Stadium bestimmt (vgl. Tab. 10).

Hohe Tumoranteile am Lebervolumen übten den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben der GI⁽⁻⁾-Patienten aus. Patienten mit höheren Tumoranteilen wiesen

gegenüber Patienten mit geringeren Tumoranteilen von unter 25 % ein signifikant erhöhtes Sterberisiko nach SIRT auf, 2,5-fach bei Tumoranteilen zwischen 25 – 50 % und 7,7-fach bei Tumoranteilen von über 50 %.

GI⁽⁻⁾-Patienten mit einem ECOG-Score ≥ 1 zeigten ein 2,4-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber GI⁽⁻⁾-Patienten mit einem ECOG-Score von 0.

Mit steigender Höhe des MELD-Punktwerts (pro Punkt) erhöhte sich das Sterberisiko 1,1-fach.

Tab. 10: multivariates Cox-Modell für Patienten ohne Gefäßinvasion ($p < 0,001$)

Parameter	P (Cox)	HR (95 % KI)
Geschätzter Anteil am Lebervolumen (%)	< 0,001	
• Tumorvolumina 25-50 % vs. < 25 %	0,001	2,526 (1,496; 4,267)
• Tumorvolumina > 50 % vs. < 25 %	< 0,001	7,691 (3,306; 17,896)
MELD-Score (MW = 8)	0,031	1,104 (1,009; 1,208)
ECOG Score ($\geq 1/0$)	0,001	2,440 (1,457; 4,087)

4. Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom weist eine schlechte Prognose auf, insbesondere wenn es die Lebergefäße infiltriert. So wird für das unbehandelte HCC im fortgeschrittenen Tumorstadium (BCLC-C) ab Diagnose ein medianes Gesamtüberleben von nur 7 Monaten angegeben (BCLC-A: 25 Monate, B: 10 Monate, D: 6 Monate) (Giannini et al., 2015). Speziell beim Vorliegen einer tumorösen Portalvenenthrombose (PVT) fallen die Überlebenszeiten mit 2,7 – 6 Monaten oft noch kürzer aus (Minagawa, 2006). Dafür gibt es verschiedene Gründe:

Wegen eines symptomarmen Verlaufes werden hepatozelluläre Karzinome überwiegend erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen bereits 10 – 40 % eine Tumorthrombose auf. Am häufigsten sind dabei Portalvenenäste betroffen, seltener Lebervenen oder die Vena cava inferior (Llovet et al., 1999; Minagawa, 2006). Histologisch liegen meist aggressive, entdifferenzierte Tumortypen zu Grunde. Gefäßinfiltrative HCCs neigen daher zur multifokalen Ausdehnung und weisen kürzere Tumorverdopplungszeiten als nicht-infiltrative HCCs auf (Röcken und Neumann, 2007). Dies bedingt ein erhöhtes Risiko für intrahepatische Metastasierung sowie einen schnelleren Tumorprogress. Infolge der tumorösen PVT kann eine portalvenöse Hypertension entstehen, deren Komplikationen (z.B. Blutungen aus portosystemischen Kollateralkreisläufen) sich ebenfalls negativ auf die Prognose auswirken.

Ferner bildet sich das hepatozelluläre Karzinom überwiegend auf dem Boden einer Leberzirrhose mit a-priori bereits beeinträchtigter hepatischer Funktionsreserve (Minagawa, 2006; Chan et al., 2016). Leberversagen durch hepatischen Tumorprogress stellt daher die Haupttodesursache bei über 90 % der HCC-Patienten dar (Llovet et al., 1999; Uka et al., 2007).

Die einzige kurative Therapie stellen die vollständige Tumorresektion oder die Lebertransplantation, bei begleitender Zirrhose, dar. Bereits bei Diagnose sind jedoch 85 - 95 % der HCCs primär inoperabel (Vogl et al., 2007). Die limitierenden Faktoren stellen erstens die eingeschränkte Leberfunktion infolge der Zirrhose dar, beispielsweise erleiden bis zu 59 % der Child-Pugh-A-Patienten eine hepatische Dekompensation nach Resektion, zweitens macht ein zentral lokalisierter Portalvenenbefall eine Resektion häufig

unmöglich (Bruix et al., 1996). Die operative Therapie bei limitiertem, peripher lokalisiertem Portalvenenbefall ist selbst bei guter Leberfunktion risikoreich. Jeder dritte Patient mit portalvenösem Tumorthrombus erleidet postoperative Komplikationen, die postoperative Mortalität liegt bei bis zu 6 % (Lau et al., 2008; Shi et al., 2010). Daher sind in entsprechenden Fällen alternative Therapiekonzepte erforderlich.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden für inoperable HCCs minimal-invasive Behandlungsoptionen etabliert, mit dem Ziel den Tumorprogress zu verlangsamen und so das Überleben zu verlängern. Eine dieser Therapieoptionen stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) dar, bei der ähnlich wie bei der SIRT katheterbasiert Chemotherapeutika (z.B. Doxorubicin, Cisplatin oder Mitomycin C) in das arterielle Gefäßnetz der Leber appliziert werden. Um den extrahepatischen Abstrom der Medikamente zu verhindern und gleichzeitig eine Tumornekrose zu erzielen, wird die tumorversorgende Arterie anschließend embolisiert (z.B. mittels Lipiodol) (Vogl et al., 2007). In mehreren Zyklen wiederholt, lässt sich durch die TACE das Überleben von HCC-Patienten im BCLC-B Stadium signifikant verlängern (medianes Überleben von über 3 Jahren). Die TACE gilt daher derzeit als First-line Therapie im intermediären Tumorstadium (Bruix und Sherman, 2011; Forner et al., 2012). Zudem kann die TACE überbrückend vor einer Operation eingesetzt werden, wodurch sich die Überlebenszeiten weiter steigern lassen (Tsochatzis et al., 2013).

Bei zentral lokalisiertem Portalvenenverschluss gilt die TACE jedoch als kontraindiziert (Bruix und Sherman, 2011; Jelic und Sotiropoulos, 2010; Minagawa, 2006; Luo et al., 2011). Bei bereits durch die Tumorthrombose beeinträchtigter Perfusion des Lebergewebes besteht infolge der arteriellen Embolisation ein erhöhtes Risiko eine Leberischämie - Lebergewebsnekrosen bis zum letalen Leberversagen - herbeizuführen (Wallace et al., 1990). Studien, in denen Patienten mit zentraler PVT dennoch mit einer TACE behandelt wurden, berichten mediane Überlebenszeiten von 3,7 – 5,2 Monaten (Chung et al., 2011; Cho et al., 2016). Auf Grund des hohen Risikos und des schlechten Outcomes gegenüber der zu erwartenden Prognose von bis zu 6 Monaten ohne Therapie (Minagawa, 2006), kommen bei Patienten mit tumoröser Portalvenenthrombose primär alternative Therapiemodalitäten zur Anwendung:

Als First-line Therapie im fortgeschrittenen BCLC-C Stadium wird seit 2008 der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib eingesetzt, unter dessen Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,8 Monaten gegenüber einer Therapie mit Placebo gezeigt werden konnte (10,7 vs. 7,9 Monate) (Llovet et al., 2008b). Speziell für Patienten mit gefäßinvasivem HCC werden unter Monotherapie mit Sorafenib Überlebenszeiten von 2,5 – 10,2 Monaten berichtet (Kuo et al., 2018).

Die SIRT kommt alternativ oder nach Tumorprogress unter Sorafenib zur Anwendung. Da die embolisierende Wirkung einer SIRT gering ist, findet sie auch bei Patienten mit zentral lokalisiertem Portalvenenverschluss Anwendung (Kulik et al., 2008; Salem et al., 2010; Mazzaferro et al., 2013). Die bislang größte veröffentlichte Vergleichsstudie zum Outcome der SIRT gegenüber einer Therapie mit Sorafenib (SARAH-Studie), ergab ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten unter SIRT, darunter 63 % (149 / 237 Patienten) mit PVT, und 9,9 Monaten unter Therapie mit Sorafenib, darunter 58 % (128 / 222 Patienten) mit PVT (Vilgrain et al., 2017).

Das in dieser Studie erhobene mediane Gesamtüberleben nach SIRT lag nur knapp über der zu erwartenden Prognose ohne Therapie (vgl. 6,5 Monate bei GI⁽⁺⁾-Patienten vs. 6 Monate bei Patienten mit tumoröser PVT bzw. 8,4 Monate bei GI⁽⁻⁾-Patienten vs. 7 Monate bei Patienten allgemein im BCLC-C Stadium (Minagawa, 2006; Giannini et al., 2015)). Auch gegenüber den Ergebnissen der SARAH Studie, in der ein überwiegender Anteil an Patienten ebenfalls eine tumoröse PVT aufwies, fällt das Überleben der GI⁽⁺⁾-Patienten dieser Studie eher kurz aus, was die Frage aufwirft, worin dies begründet liegt.

Die Prognose von Patienten mit HCC ist maßgeblich von der individuellen Tumorlast und Leberfunktion abhängig: Wie eingangs beschrieben stellt das Leberversagen die Haupttodesursache dar. Tumoröse Gefäßinfiltration, ausgedehnter intra- und extrahepatischer Tumorbefall sowie eine eingeschränkte Leberfunktion gelten daher als die stärksten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei hepatozellulärem Karzinom (Llovet et al., 1999; Iñarrairaegui et al., 2010; Uka et al., 2007). Die BCLC-Klassifikation, die sich als valides Prognosekriterium etabliert hat, berücksichtigt diese Parameter und fasst im fortgeschrittenen BCLC-C Stadium Patienten mit tumoröser Gefäßinfiltration, extrahepatischen Metastasen und / oder einem ECOG-Staus von 1 – 2 zusammen (Llovet und Bruix, 2008). Das in dieser Studie ausgewertete Patientenkollektiv besteht zu einem

überwiegenden Anteil aus Patienten im BCLC-C Stadium, was erklärt, weshalb sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben beider Gruppen zeigten (vgl. 100 % der GI⁽⁺⁾- und 52 % der GI⁽⁻⁾-Patienten befanden sich im BCLC-C Stadium). Andererseits fiel das Überleben in der GI⁽⁻⁾-Gruppe aufgrund des Anteils an Patienten im BCLC-A oder B Stadium vergleichsweise länger aus.

Dennoch ergeben sich auch im BCLC-C Stadium prognostische Unterschiede: ein Patient mit tumorösem Gefäßbefall, Metastasen und einem ECOG-Score von 2 befindet sich beispielsweise ebenso wie ein Patient mit tumorösem Gefäßbefall ohne Metastasen und einem ECOG-Score von 0 definitorisch im selben BCLC-C Stadium, weist aber aufgrund der vielen negativen Prognosefaktoren eine schlechtere Prognose auf. In der SARAH Studie wurden zu 63 % Patienten mit tumoröser PVT behandelt, Patienten mit Metastasen und Patienten im ECOG-Stadium 2 wurden jedoch primär von der Studie ausgeschlossen (EASL und EORTC, 2012; Vilgrain et al., 2017). Im Vergleich dazu, wiesen in dieser Studie 24 % der GI⁽⁺⁾- und 38 % der GI⁽⁻⁾-Patienten extrahepatische Metastasen. Zudem befanden sich 24,1 % der GI⁽⁺⁾- und 12,9 % der GI⁽⁻⁾-Patienten im ECOG-Stadium 2. Für das Patientenkollektiv der SARAH-Studie ist demnach gegenüber der GI⁽⁺⁾-Gruppe dieser Studie a-priori eine etwas bessere Prognose anzunehmen. Zudem ist zu beachten, dass sich die o.g. Überlebenserwartungen ohne Therapie am Diagnosezeitpunkt des HCCs orientieren, der in dieser Studie nicht erfasst wurde. Dass jedoch 20,7 % der GI⁽⁺⁾- und 54,1 % der GI⁽⁻⁾-Patienten vor der SIRT 1 – 3 alternative Therapien erhielten, relativiert die vergleichsweise kurzen Überlebenszeiten. Doch wie erklären sich die individuellen Überlebensunterschiede der Patienten im BCLC-C Stadium und welchen Einfluss nimmt dabei der tumoröse Gefäßbefall?

Die Lokalisation der Portalvenenthrombose übte ungeachtet anderer Einflussfaktoren den stärksten Einfluss auf das Überleben der GI⁽⁺⁾-Patienten aus: Patienten mit zentral lokalisierter PVT lebten signifikant kürzer als Patienten mit peripher lokalisierter PVT (vgl. 4,2 – 5,9 Monate vs. 8,2 Monate). Die zentrale Lokalisation der tumorösen Portalvenenthrombose beeinflusst in Abhängigkeit ihres Ausmaßes die Leberfunktionsreserve, zudem erhöht sie das Risiko für Metastasierung. Als Ausdruck dessen wiesen beispielsweise alle GI⁽⁺⁾-Patienten mit zentral lokalisierter PVT bereits initial von der Norm abweichende Bilirubinwerte auf. Das Zusammenspiel dieser Faktoren verstärkt das Risiko

eines früheren Progresses nach SIRT sowie das erhöhte Risiko eines Leberversagens (Salem und Thurston, 2006a).

Zahlreiche Studien zur SIRT belegen signifikant kürzere Überlebenszeiten bei zentral lokalisierter PVT (4,5 – 12 Monate) gegenüber einer peripher lokalisierten PVT (6,5 – 21,5 Monaten) (Salem et al., 2004; Kulik et al., 2008; Park et al., 2008; Shi et al., 2010; Garin et al., 2013; Jia et al., 2016; Kuo et al., 2018). Die Abweichungen zu den in dieser Studie erhobenen Ergebnissen lassen sich einerseits damit erklären, dass peripher lokalisierter Portalvenenbefall in Vergleichsstudien oft anders definiert ist - als isolierter Befall eines oder mehrerer Portalvenensegmentäste (vgl. Befall eines Portalvenenhaupt- und/ oder Segmentastes in dieser Studie). Eine äquivalente Klassifikation war in dieser Studie nicht möglich, da ein isolierter tumoröser Befall eines Portalvenensegmentastes nur bei einem Patienten vorlag. Sein überdurchschnittliches Überleben von 12,9 Monaten deutet den prognostischen Vorteil jedoch an.

Eine bezüglich Patientenzusammensetzung und Klassifikation der Portalvenenthrombose vergleichbare Studie zur SIRT von Biedermann et al. ergab ein gegenüber den Ergebnissen dieser Studie nahezu äquivalentes medianes Gesamtüberleben von 7,2 vs. 4,3 Monaten für Patienten mit peripherer vs. zentraler PVT (vgl. 7,8 Monate vs. 4,4 Monate, vgl. Tab. 22, S. 88). 12,2 % der Patienten befanden sich im ECOG-Stadium 2 (vgl. 24 % in dieser Studie), 9 % wiesen extrahepatische Metastasen auf (vgl. 24,1 % in dieser Studie) (Biederman et al., 2016).

Entsprechende prognostische Unterschiede bestehen auch für andere Therapie-modalitäten: Bei zentralem Portalvenenbefall ist das Risiko unter Therapie mit Sorafenib eine hepatische Dekompensation zu erleiden signifikant erhöht (37,0 % vs. 18,2 %), unter Therapie mit Sorafenib werden bei zentraler PVT Überlebenszeiten von 2,5 – 6 Monaten berichtet, bei peripherer PVT 6,5 – 10,2 Monate (Kuo et al., 2018). Eine TACE ist bei zentral lokalisierter PVT wie zuvor beschrieben kontraindiziert.

Es wurde gezeigt, dass das Vorliegen einer tumorösen Portalvenenthrombose einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome nach SIRT ausübt, weitere Faktoren sind jedoch ebenso wichtig: Die individuelle Tumorausbreitung (Tumorbefallmuster und Tumoranteil am Lebervolumen), die Höhe des MELD-Scores und das ECOG-Stadium

nahmen ebenso entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben nach SIRT. Ferner beeinflussten das BCLC- und Child-Pugh-Stadium sowie bereits präinterventionell von der Norm abweichende Gesamtbilirubin- und Albuminwerte sowie Aszites das Überleben. Als Ausdruck der individuellen Tumorlast und Leberfunktion stellen alle diese Parameter wie zuvor beschrieben bekannte Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach SIRT dar (Salem et al., 2004). Die Beobachtung, dass ein GI⁽⁺⁾-Patient mit peripherer PVT im ECOG-Stadium 0 und Child-Pugh Stadium A mit einem MELD-Score von 6 sowie einem Tumolvolumen von < 25% ein Gesamtüberleben von mehr als 3 Jahren zeigte, ein anderer GI⁽⁺⁾-Patient mit peripherer PVT hingegen, der sich im ECOG-Stadium 2 und Child-Pugh Stadium B mit einem MELD-Score von 11 sowie einem Tumolvolumen zwischen 25 % und 50 % weniger als einen Monat nach SIRT überlebte, verdeutlicht das Zusammenspiel von Tumorbefall und Leberfunktion auf die Prognose. Welche Faktoren übten darüber hinaus Einfluss auf das Überleben nach SIRT?

Eine Tumorkontrolle im Therapieareal wurde bei annähernd 90 % der Patienten dieser Studie erreicht, unabhängig davon ob tumoröser Gefäßbefall vorlag oder nicht. Wie es zu erwarten war, lebten Patienten, bei denen eine Tumorkontrolle der Leber erzielt wurde, signifikant länger (GI⁽⁺⁾-Patienten 10,4 vs. 5,1 Monate; GI⁽⁻⁾-Patienten 9,1 vs. 3,8 Monate). Äquivalente Trends ergaben sich für das Therapieansprechen. Aus zuvor genannten Gründen, kleinen Studiengruppen mit 15-97 Patienten sowie abweichenden Evaluationskriterien (RECIST, mRECIST, EASL- oder WHO-Kriterien) schwanken die Raten zum Therapieansprechen im Literaturvergleich erheblich, decken sich jedoch mit unseren Ergebnissen. Für 17 Studiengruppen mit Patienten mit tumoröser PVT werden unter SIRT Tumorkontrollraten von durchschnittlich 74,3 %, zwischen 16,7 und 94 % angegeben (vgl. 79,2 % in dieser Studie). In drei Studiengruppen, in denen das Therapieansprechen nach mRECIST Kriterien ausgewertet wurde, lag es bei CR: 3,2 % (Spannbreite 0 – 12,2%), PR: 16,5 % (Spannbreite 5–73,2 %), SD: 3 % (Spannbreite 5–64 %) und PD: 28 % (Spannbreite 0–80 %) (Jia et al., 2016). In dieser Studie lag das Therapieansprechen bei CR: 8,3 %, PR: 50 %, SD: 29,2 % und PD: 12,5 % bezogen auf das Therapieareal bzw. bei CR: 0 %, PR: 25 %, SD: 54,2 % und PD: 20 % bezogen auf die gesamte Leber

Die SARAH Studie ergab sogar ein signifikant besseres Therapieansprechen unter SIRT gegenüber einer Therapie mit Sorafenib (19 % vs. 12 %). Der Einfluss der tumorösen

Gefäßinfiltration wurde dabei jedoch nicht näher untersucht (Vilgrain et al., 2017). Diesbezüglich lässt sich mit dieser Studie keine Aussage treffen.

Während eine vorangegangene TACE oder eine Chemotherapie das Überleben der Patienten dieser Studie nicht signifikant beeinflusste, zeigten voroperierte GI⁽⁻⁾-Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil (vgl. 13,4 Monate bei Voroperation vs. 8,1 Monate ohne Voroperation). Ferner ergaben sich nach der Radikalität des angewandten OP-Verfahrens signifikante Unterschiede: GI⁽⁻⁾-Patienten, die vor der SIRT eine Hemihepatektomie erhielten, lebten signifikant länger als Patienten, deren Tumor segmental reseziert wurde. Eine Tumorsektion kann kurativ wirken, allerdings neigen HCCs auch nach vollständiger Resektion zu Rezidiven, woraufhin alternative Therapieformen zum Einsatz kommen. Eine Ursache dafür ist, dass bereits bei 60 - 90 % aller Patienten mit einem HCC von über 5 cm Durchmesser mikroskopischer Gefäßbefall vorliegt (Llovet et al., 2005; Roayaie et al., 2009). Aufgrund des initial kurativen Therapieansatzes ist davon auszugehen, dass sich das HCC dieser Patienten bei Diagnose in einem frühen Stadium befand (BCLC A) und auch das Tumorrezidiv frühzeitig im Rahmen von Verlaufskontrollen detektiert wurde, was diese Patienten prognostisch von Patienten, die initial eine TACE oder eine Chemotherapie (BCLC B-C Patienten) oder Patienten, die als erste Therapie eine SIRT erhielten (BCLC C Patienten), unterscheidet. Wie eingangs beschrieben, liegt das mediane Gesamtüberleben der Patienten im BCLC A Stadium bei 25 Monaten nach Diagnose (Giannini et al., 2015). Zwei GI⁽⁻⁾-Patienten, bei denen vor der SIRT alternative Therapien ausgeschöpft waren (OP, TACE und Sorafenib) wiesen nach der ersten SIRT ein überdurchschnittliches Überleben von 13,4 und 21,9 Monaten auf, was wiederum gegenüber der o.g. Prognose zeigt, dass die SIRT eine geeignete Anschlusstherapie bieten kann. Zunehmend berichten Studien sogar den erfolgreichen Einsatz einer SIRT zum Downstaging vor einer Operation, was in unserer Studie nicht erfolgte (Dendy et al., 2017; Mafeld et al., 2019). Da GI⁽⁺⁾-Patienten nicht voroperiert waren, lässt sich der Einfluss einer Voroperation auf das Überleben dieser Patienten nicht überprüfen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, wie auch der SARAH-Studie, wurden in dieser Studie verschiedene Sphärentypen eingesetzt, die wie eingangs beschrieben durch ihren Trägerstoff bedingt Unterschiede aufweisen. Harzmikrosphären, die bei 69 %

der Patienten unserer Studie eingesetzt wurden, besitzen ein vergleichsweise höheres Embolisationspotenzial, eine stärkere Tendenz während der Applikation zu embolisieren (Salem und Thurston, 2006b). Speziell bei Patienten mit zentral lokalisierter PVT kann dies eine Leberischämie hervorrufen. Daher sind Harzmikrosphären in den USA bislang nicht zum Einsatz bei Patienten mit PVT zugelassen (vgl. <https://www.sirtex.com/us/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/approved-indication>). Unter Vergleich der eingesetzten Sphärenarten ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Ein schweres Leberversagen trat bei einem GI⁽⁻⁾-Patienten nach Re-SIRT unter Einsatz von Harzmikrosphären auf (0,6 %). In der SARAH Studie kam es bei 11 % der Patienten nach der SIRT zu einer schweren Leberdysfunktion: 7 % Grad 3 (unter Sorafenib: 13 %), 1 % Grad 4 (unter Sorafenib: 0 %) und 3 % Grad 5 (unter Sorafenib: 0 %), wobei nicht zwischen Patienten mit und ohne PVT differenziert wurde (Vilgrain et al., 2017). In einer Metaanalyse von Kallini et al. wurden Komplikations- und Nebenwirkungsraten von Patienten mit tumoröser PVT unter SIRT mit Glas- gegenüber Harzmikrosphären verglichen: Ein Leberversagen (Schweregrad ≥ 3) wurde ebenfalls häufiger unter Einsatz von Harzmikrosphären (22,2% vs. 6,9%) beschrieben. Als Ausdruck einer Belastung der Leber durch die SIRT können sich zudem vorübergehenden Aszites bilden (Kallini et. al: 6,1 – 2,3 % vgl. 10,2 % in dieser Studie) oder die Leberfunktionsparameter ansteigen. Entsprechendes wurde bei 14 % der Patienten dieser Studie beobachtet. Eine hepatische Enzephalopathie, die mit einer Inzidenz von 3,9 – 6,7 % angegeben wird, zeigte sich bei keinem Patienten dieser Studie (Kallini et al., 2017).

Schwere Komplikationen unter SIRT entstehen hauptsächlich infolge einer Sphärenmigration über Kollateralen in Nachbarorgane, was zu einer radiogenen Entzündung des jeweiligen Organs führen kann (Salem und Thurston, 2006a). Das Risiko und die Inzidenz dieser Komplikationen sind bei Glasmikrosphären aufgrund des geringeren Embolisationspotenzials höher, dennoch sind schwere Komplikationen infolge einer Sphärenmigration allgemein selten. Die bei allen Patienten dieser Studie der SIRT vorangegangene MAA, ggf. mit Coilembolisation extrahepatischer Kollateralen sofern notwendig, schützt in der Regel vor diesen Komplikationen. Klinisch apparente Ulcera

traten in dieser Studie nach zwei Interventionen auf (0,6 %), in der Studie von Kallini wird eine Inzidenz von 0,4 – 1,4 % angegeben (Kallini et al., 2017).

Als eher historische Komplikation ist die fulminant verlaufende strahlenbedingte Pneumonitis anzusehen. Sie kann infolge einer SIRT bei Patienten mit hohem hepato-pulmonalen Shunt (Lungenshunt) auftreten, weshalb Patienten mit einem Lungenshunt von > 20 % in der Regel keine SIRT erhalten. Eine Strahlenpneumonitis ließ sich weder in dieser noch in der Studie von Kallini beobachten; in der SARAH Studie erkrankte ein Patient (< 1 %). Dennoch korrelierte ein hoher Lungenshunt bei GI⁽⁺⁾-Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen frühen Tod nach SIRT. Eine Begründung hierfür liegt darin, dass die Dosimetrie der Mikrosphären an den individuellen Lungenshunt angepasst erfolgt. Bei Werten > 10 % ist der Einsatz von Glasmikrosphären kontraindiziert, Harzmikrosphären können bis zu einem Lungenshunt 20 % eingesetzt werden, wobei jedoch eine Dosisreduktion erfolgen muss, was wiederum auf Kosten der Effizienz der Strahlenwirkung auf den Tumor geht (siehe Herstellerangaben).

Natürlich gehen auch andere Therapieformen mit Nebenwirkungen und Komplikationen einher: Die Nebenwirkungen einer TACE sind denen einer SIRT sehr ähnlich, insbesondere das Postembolisationssyndrom, welches mit vorübergehenden leichteren, unspezifischen Symptomen einhergeht, ist hierunter zu nennen. Äquivalente Symptome ließen sich in dieser retrospektiven Studie nur bei zwei Patienten erfassen, in der Studie von Kallini et al. lag diese Rate deutlich höher: 42,9 – 47,9 % zeigten Fatigue, 17,9 – 21,6 % zeigten Nausea und 19,8 – 20,2 % berichteten abdominale Schmerzen (Kallini et al., 2017). Vor dem Hintergrund dieser Daten ist zu vermuten, dass der reelle Anteil an Patienten mit Postembolisationssyndrom in dieser Studie möglicherweise höher lag, retrospektiv jedoch nicht suffizient erfasst werden konnte.

Eine Therapie mit Sorafenib ist mit folgenden Nebenwirkungen verbunden: konstitutionelle Symptome (v.a. Müdigkeit, Gewichtsverlust), schwere Hautreaktionen (51,4 % Hand-Fuß Reaktionen), Leberschäden (26,4 %), Durchfälle (25,1 %) und Hypertonus (21,6 %) (Kaneko et al., 2016; Lee et al., 2009). Diese therapiebedingten Nebenwirkungen führten einer japanischen Studie zufolge bei 44,5 % zu einem verfrühten Abbruch der Sorafenibtherapie innerhalb des ersten Jahres (Kaneko et al., 2016). Im Vergleich der beiden Therapiemodalitäten ergab die SARAH Studie eine niedrigere Rate

an Nebenwirkungen und eine signifikant bessere Toleranz der SIRT gegenüber einer Therapie mit Sorafenib (Vilgrain et al., 2017), womit sie eben diesen Patienten eine alternative Therapieoption bieten kann.

Die Ergebnisse dieser Studie haben im Einklang mit zuvor berichteten Daten gezeigt, dass mittels selektiver interner Radiotherapie unter moderaten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen eine Tumorkontrolle bei einem großen Teil der Patienten auch mit fortgeschrittenem HCC erreicht werden kann. Wie eingangs beschrieben, besteht für GI⁽⁺⁾-Patienten aufgrund des tumorösen Gefäßbefalls das erhöhte Risiko für Metastasierung und ein früheres Tumorrezidiv nach Therapie, was sich in den Daten dieser Studie widerspiegelt: Ein Tumorprogress zeigte sich bei GI⁽⁺⁾-Patienten früher und auch das progressfreie Überleben von GI⁽⁺⁾-Patienten lag signifikant unter dem von GI⁽⁻⁾-Patienten. Es stellt sich dann natürlich die Frage, ob bei Patienten, die bereits einmal gut auf eine SIRT angesprochen haben bei erneutem Tumorprogress eine Wiederholung der Therapie (Re-SIRT) klinisch sinnvoll ist. Die Daten zeigen, dass mit einer Re-SIRT nach einem Tumorprogress das Überleben signifikant verlängert werden kann. GI⁽⁺⁾-Patienten, die mindestens eine Re-SIRT erhielten, lebten mit 16,9 Monaten dreimal länger als GI⁽⁺⁾-Patienten ohne Re-SIRT, die ein Gesamtüberleben von 5,4 Monaten aufwiesen. Auch in der GI⁽⁻⁾-Gruppe zeigte sich ein äquivalenter, bei dem in dieser Studie gewähltem Signifikanzniveau von 5 % mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5,9 % jedoch statistisch nicht signifikanter, Trend ab. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine Re-SIRT nicht bei jedem Patienten möglich war. Natürlich beeinflusst der Tumorprogress in Abhängigkeit seines Ausmaßes auch die Leberfunktion und schränkt diese möglicherweise so stark ein, dass eine Re-SIRT zu risikoreich wird. Der Verlauf des Gesamtbilirubins drei Monate nach der ersten SIRT dient als Indikator. Eine Re-SIRT nach hepatischem Tumorprogress hat insgesamt bei 5/7 Patienten mit PVT (71,3 %) und 8/11 Patienten ohne PVT (72,8 %) eine erneute Tumorkontrolle nach Progress erzielt und damit das Überleben positiv beeinflusst. Andererseits bedingte eine Re-SIRT bei einem Patienten ohne PVT wie zuvor beschrieben ein letales Leberversagen. Die Therapieoptionen dieser Patienten sind jedoch äußerst limitiert. Eine Re-SIRT bietet daher insbesondere für Patienten mit tumorösem Gefäßbefall eine Möglichkeit, sollte jedoch individuell (Allgemeinzustand, Leberfunktion, Tumorbefall, etc.) abgewogen werden.

Diese Arbeit unterliegt den üblichen Einschränkungen einer retrospektiv statistischen Arbeit. Retrospektiv ließen sich nicht für das gesamte Kollektiv von 115 Patienten alle Parameter erheben, hierunter der hepato-pulmonale Shunt, Laborwerte, Daten der Tumordiagnose und die Todesursachen. Zudem sind nicht alle Patienten zu den Verlaufskontrollen nach SIRT am Universitätsklinikum Bonn erschienen, sodass nur bei 24 GI⁽⁺⁾- und 67 GI⁽⁻⁾-Patienten Verlaufskontrollen auszuwerten waren. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit Überlebensdaten der Patienten, die im Verlauf nach der SIRT nicht mehr vorstellig wurden (vgl. Tab. 19, S. 73). Ferner ist ein Selektionsbias von Patienten, die eine Re-SIRT erhielten zu nennen, da eine Re-SIRT ausschließlich bei Patienten mit guter Leberfunktion erfolgte. Außerdem zeigten die Patientengruppen abweichende Größen.

5. Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem HCC ist allgemein schlecht, Therapiemaßnahmen verfolgen bei tumoröser Gefäßinfiltration überwiegend einen palliativen Ansatz. Eine mögliche, minimalinvasive Therapieoptionen ist die SIRT. In dieser Arbeit wurden alle im Zeitraum von 2006 bis 2014 am Universitätsklinikum Bonn durchgeführten SIRTs im Hinblick auf die Rolle der Gefäßinvasion ausgewertet. Die Daten zeigen, dass unter moderaten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen, bei fast 90 % aller Patienten eine Tumorkontrolle im Therapieareal erzielt werden konnte, unabhängig davon ob die Gefäße tumorös befallen waren oder nicht. Auch das Therapieansprechen fiel bei tumorösem Gefäßbefall ähnlich hoch wie bei Patienten ohne Gefäßbefall aus, es lag im Therapieareal bei Patienten mit gefäßinvasivem HCC über 50 %. Das mediane Gesamtüberleben, gemessen am Zeitpunkt der ersten SIRT, zeigte erhebliche Schwankungen. Insgesamt fiel es bei tumorösem Gefäßbefall mit 6,5 gegenüber 8,3 Monaten bei Patienten ohne Gefäßbefall kürzer aus, unterschied sich davon jedoch nicht signifikant. Es wurde maßgeblich von der individuellen Tumorausbreitung und Leberfunktion vor der ersten SIRT beeinflusst. Insbesondere die Lokalisation des tumorösen Gefäßbefalls, der prozentuale Tumoranteil am Lebervolumen sowie die Höhe des MELD-Scores und das ECOG-Stadium erwiesen sich als prognoseentscheidend. Ein Tumorprogress nach SIRT trat bei Patienten mit tumorösem Gefäßbefall signifikant früher auf, das progressfreie Überleben lag mit 4,4 gegenüber 8 Monaten kürzer. Mit ein oder zwei Re-SIRTs konnte der Tumorprogress bei einigen Patienten jedoch erfolgreich verzögert werden und so das Überleben wiederum signifikant verlängert werden, ein Patient lebte sogar über 36 Monate. Die SIRT bietet daher Patienten mit fortgeschrittenem HCC, selbst wenn die Gefäße tumorös infiltriert sind, eine Therapieoption zur lokalen Tumorkontrolle - eine gute Leberfunktion und ein guter Gesamtzustand des Patienten vorausgesetzt.

6. Anhang

6.1 Definitionen

6.1.1 BCLC-Score

Der BCLC-Score (Barcelona Clinic Liver Cancer-Score), schließt morphologische Eigenschaften des Tumors, Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten ein (Llovet et al., 1998). Patienten werden in Abhängigkeit ihres BCLC-Status in 5 Tumorstadien eingeteilt: ein sehr frühes, frühes, intermediäres, fortgeschrittenes und terminales Stadium. Seine genaue Zusammensetzung Tab. 11 zu entnehmen:

Tab. 11: BCLC-Score, modifiziert nach Llovet und Bruix (Llovet und Bruix, 2008)

BCLC	ECOG	Tumorbefall	Leberfunktion
A0	0	Karzinom in situ	keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A1	0	1 Herd < 5 cm	keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension, erhöhtes Bilirubin
A4	0	3 Herde < 3 cm	CPS A oder B
B	0	groß, multilokulär	CPS A oder B
C	1 – 2	Gefäßinvasion/ Metastasen	CPS A oder B
D	3 – 4	egal	CPS C

6.1.2 Child-Pugh-Score (CPS)

Der Child-Pugh-Score dient der Abschätzung des Schweregrads einer Leberzirrhose. Es werden in Abhängigkeit der Symptome drei Stadien (A-C) unterschieden. In die Berechnung fließen Bilirubin, Albumin, die INR sowie das Vorhandensein von Aszites oder Enzephalopathie. Die 1-Jahres-Überlebensraten schwanken in Abhängigkeit vom Stadium: Im Stadium A (gute Leberfunktion, 5 - 6 Punkte) wird eine 1-Jahres-

Überlebensrate von 100 % angegeben, im Stadium B (mäßige Leberfunktion, 7 - 9 Punkte) beträgt sie 85 %, im Stadium C (geringe Leberfunktion, > 10 Punkte) nur 35 % (Child und Turcotte, 1964; Pugh et al., 1973).

6.1.3 ECOG-Score

Der ECOG-Score ordnet Patienten in Abhängigkeit ihres Aktivitätsstatus einen Punktwert von 0 - 5 zu als Maß für die körperliche Einschränkung durch eine Tumorerkrankung. Der beste Wert 0 entspricht einer normalen uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung, der schlechteste Wert 5 dem Tod (Oken et al., 1982).

6.1.4 MELD-Score

Der MELD-Score lässt sich zur Abschätzung Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose einsetzen. In die Berechnung fließen Serum-Kreatinin, -Bilirubin und die INR ein. Die Punktespanne reicht von 6 – 40 (leichter bzw. schwerer Leberschaden). In einer Studie von Wiesner et al konnte gezeigt werden, dass die 3-Monats-Mortalität von Patienten mit einem Wert < 9 1,9 % betrug, während sie bei Werten von 40 bei 71,3 % lag (Wiesner et al., 2003).

6.1.5 mRECIST-Kriterien

Gemäß der modifizierten RECIST (*mRECIST*)-Kriterien werden zur bildgebenden Verlaufsbeobachtung ausschließlich vitale Tumoranteile berücksichtigt. In der arteriellen Phase der letzten Schnittbilduntersuchung vor Therapie (*Baselineuntersuchung*) werden „Targets“ und „Non-Targets“ definiert und über den gesamten Beobachtungszeitraum radiologisch verfolgt. Als Targets gelten Leberherde mit HCC-typischer Kontrastmitteldynamik über 1 cm (lange Achse), Lymphknoten der Leberpforte (≥ 2 cm Kurzdurchmesser) oder der V. cava (suprarenal), sowie Fernmetastasen. Die Anzahl der Targets ist auf zwei pro Organ und fünf pro Patienten beschränkt. Alle Targets müssen repräsentativ und bezüglich ihrer Lage gut verfolgbar sein. Als Non-Targets gelten weitere Leberherde größer 1 cm, sowie von der HCC-typischen Kontrastmitteldynamik abweichende Läsionen, vaskuläre Tumorthromben, Aszites und Pleuraergüsse. Aszites und Pleuraergüsse müssen zytopathologisch sicher als maligne identifiziert werden.

Im Verlauf wird das Therapieansprechen in Vollremission (*complete remission (CR)*), Teilremission (*partial remission (PR)*), stabile Erkrankung (*stable disease (SD)*) und Tumorprogress (*progressive disease (PD)*) eingeteilt. Eine CR ist definiert als das Verschwinden aller Targetläsionen oder ihres typischen arteriellen Kontrastmittel-enhancements. Als PR gilt eine 30%ige Abnahme der arteriell kontrastmittel-anreichernden Tumoranteile der Targetläsionen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung, als PD hingegen ihre mindestens 20%ige Zunahme. Eine SD liegt vor, sofern sich die Läsion keiner der zuvor genannten Kategorien zuordnen lässt (Lencioni und Llovet, 2010).

6.2 Verteilungen

Tab. 12: Verteilungen - Patienten- und Tumordaten 1

		GI⁽⁺⁾ - Gruppe	GI⁽⁻⁾ - Gruppe
Geschlecht	weiblich	7 / 29 (24 %)	22 / 85 (25 %)
	männlich	22 / 29 (76 %)	63 / 85 (74 %)
Alter bei erster SIRT		69,31 ± 10,757 (35 – 84)	69,24 ± 10,697 (39 – 90)
Überleben	tot	28 (97 %)	80 / 85 (94,1%)
	lebend	1 (3 %)	5 / 85 (5,9%)
MELD (Durchschnittlicher Punktwert)		8 ± 2 (6 – 13)	9 ± 3 (5 – 20)
ECOG	0	11 / 29 (38 %)	47 / 85 (55 %)
	1	11 / 29 (38 %)	27 / 85 (32 %)
	2	7 / 29 (24 %)	11 / 85 (13 %)
BCLC	A	-	6 / 85 (7 %)
	B	-	35 / 85 (41 %)
	C	29 / 29 (100,0 %)	44 / 85 (52 %)
Child-Pugh	A	24 / 29 (82 %)	79 / 85 (93 %)
	B	5 / 29 (17 %)	6 / 85 (7 %)
Zirrhose	keine Zirrhose	8 / 29 (28 %)	18 / 85 (21 %)
	Zirrhose	21 / 29 (72 %)	67 / 85 (79 %)
Genese der Zirrhose	HBV	4 / 21 (19 %)	11 / 67 (16 %)
	HCV	8 / 21 (38 %)	14 / 67 (21 %)
	äthyltoxisch	9 / 21 (43 %)	42 / 67 (63 %)
Aszites	nein	20 / 29 (69 %)	68 / 85 (80 %)
	perihepatisch	8 / 29 (28 %)	15 / 85 (18 %)
	ausgedehnt	1 / 29 (3 %)	2 / 85 (2 %)
Cholestase	nein	28 / 29 (97 %)	85 / 29 (100,0 %)
	intrahepatisch	1 / 29 (3 %)	-

Tab. 13: Verteilungen - Patienten- und Tumordaten 2

		GI ⁽⁺⁾ - Gruppe	GI ⁽⁻⁾ - Gruppe
Tumorbefall- muster	solitär	6 / 29 (21 %)	12 / 85 (14 %)
	oligofokal (2 -5 Herde)	4 / 29 (14 %)	13 / 85 (15 %)
	multifokal (> 5 Herde)	16 / 29 (55 %)	57 / 85 (67 %)
	diffus/ konfluierend	3 / 29 (10 %)	3 / 85 (4 %)
Lokalisation	einseitig	13 / 29 (45 %)	22 / 85 (26 %)
	beidseits	16 / 29 (55 %)	63 / 85 (74 %)
Geschätzter Tumoranteil am Lebervolumen (%)	< 25 %	8 / 29 (28 %)	44 / 85 (52 %)
	25 - 50 %	19 / 29 (66 %)	32 / 85 (38 %)
	> 50 %	2 / 29 (7 %)	8 / 85 (10 %)
Extrahepatische Metastasen	nein	22 / 29 (76%)	53 / 85 (62 %)
	ja	7 / 29 (24 %)	32 / 85 (38 %)
Vorangegangene Therapien:			
Chemotherapie	nein	26 / 29 (90 %)	62 / 85 (73 %)
	ja	3 / 29 (10 %)	23 / 85 (27 %)
• Präparat:	Sorafenib	2 / 3 (67 %)	20 / 23 (87 %)
	andere	1 / 3 (33 %)	3 / 23 (13 %)
Leber-Operation	nein	29 / 29 (100 %)	63 / 85 (75 %)
	ja	-	22 / 85 (25 %)
• Operationsart:	Hemihepatektomie	-	6 / 22 (27 %)
	atypische Resektion	-	8 / 22 (36 %)
	Segmentresektion	-	8 / 22 (36 %)
TACE	nein	26 / 29 (90 %)	59 / 85 (69 %)
	ja	3 / 29 (10 %)	26 / 85 (31 %)

Tab. 14: Verteilungen - Daten zur SIRT

		GI ⁽⁺⁾ - Gruppe	GI ⁽⁻⁾ - Gruppe	
Erste SIRT	sequentiell bilobär	4 / 29 (14%)	15 / 85 (18 %)	
	einzeln	A. hepatica propria	1 / 29 (3 %)	7 / 85 (8 %)
		bilobär	1 / 29 (3 %)	9 / 85 (11 %)
		unilobär	23 / 29 (80 %)	54 / 85 (63 %)
Re-SIRT im Verlauf	nein	22 / 29 (76 %)	69 / 85 (81 %)	
	ja	7 / 29 (24 %)	16 / 85 (19 %)	
Eingesetzte Sphärenart	Harzsphären	20 / 29 (69 %)	67 / 85 (79 %)	
	Glassphären	9 / 29 (31 %)	18 / 85 (21 %)	
Intendierte Dosis (GBq)		1,91 ± 0,65 (0,5 – 3,0)	1,82 ± 0,79 (0,5 – 5,7)	
Applizierte Dosis (GBq)		1,90 ± ,64 (0,5 – 3,0)	1,78 ± ,82 (0,2 – 5,7)	
Dosisanteil (%) (Quotient aus intendierter und applizierter Dosis)		99,62 ± 2,06 (88,89 – 100)	96,95 ± 12,13 (20 - 100)	
Technischer Erfolg?	ja	29 / 29 (100 %)	85 / 85 (100 %)	
	nein	0 / 29 (0 %)	0 / 85 (0 %)	
Coilembolisation vor SIRT erfolgt?	nein	13 / 29 (45 %)	36 / 85 (42 %)	
	A. gastroduodenalis (GDA)	6 / 29 (21 %)	30 / 85 (35 %)	
	A. gastrica dextra (GDA)	1 / 29 (3 %)	3 / 85 (4 %)	
	GDA + GDx	9 / 29 (31 %)	16 / 85 (19 %)	
TIPS-Träger	nein	29 / 29 (100 %)	81 / 85 (9 %)	
	ja	0 / 29 (0 %)	4 / 85 (4,6 %)	
Durchschnittlicher Lungenschunt (%)		6,35 ± 5,26 (0,88 – 21,3)	5,31 ± 5,71 (0,1 – 35)	
Komplikationen aufgetreten?	nein	27 / 29 (93 %)	70 / 85 (82 %)	
	ja	2 / 29 (7 %)	15 / 85 (18 %)	
Anzahl an Tagen bis zum Auftreten von postinterventionellen Komplikationen		27 ± 36 (1 – 52)	10 ± 18 (0 – 56)	

Tab. 15: erhobene Laborwerte vor SIRT

	GI⁽⁺⁾ - Gruppe	GI⁽⁻⁾ - Gruppe
Bilirubin (mg/dl)	1,13 ± 0,76 (0,37 – 3,57)	0,91 ± 0,53 (0,26 – 3,31)
Grad 0: Normwertig	18 / 29 (62,1 %)	59 / 81 (72,8 %)
Grad 1: > ULN - 1.5 x ULN	7 / 29 (24,1 %)	17 / 81 (21,0 %)
Grad 2: > 1.5 - 3.0 x ULN	3 / 29 (10,3 %)	4 / 81 (4,9 %)
Grad 3: > 3.0 - 10.0 x ULN	1 / 29 (3,4 %)	1 / 81 (1,2 %)
ALT (U/l)	71,55 ± 41,9 (12 – 169)	52,48 ± 48,22 (13 – 325)
Grad 0: Normwertig	5 / 29 (17,2 %)	38 / 83 (45,8 %)
Grad 1: > ULN - 3.0 x ULN	16 / 29 (55,2 %)	38 / 83 (45,8 %)
Grad 2: > 3.0 - 5.0 x ULN	7 / 29 (24,1 %)	3 / 83 (3,6 %)
Grad 3: > 5.0 - 20.0 x ULN	1 / 29 (3,4 %)	4 / 83 (4,8 %)
AST (U/l)	115,61 ± 91,44 (34 – 440)	79,52 ± 73,37 (15 – 372)
Grad 0: Normwertig	1 / 28 (3,6 %)	18 (21,7 %)
Grad 1: > ULN - 3.0 x ULN	15 / 28 (53,6 %)	47 (56,6 %)
Grad 2: > 3.0 - 5.0 x ULN	7 / 28 (25,0 %)	10 (12,0 %)
Grad 3: > 5.0 - 20.0 x ULN	5 / 28 (17,9 %)	8 (9,6 %)
γ-GT (U/l)	546,43 ± 1109,44 (34,5 – 6188)	279,12 ± 242,60 (37 – 1359)
Grad 0: Normwertig	1 / 29 (3,4 %)	1 / 82 (1,2 %)
Grad 1: > ULN - 2,5 x ULN	1 / 29 (3,4 %)	14 / 82 (17,1 %)
Grad 2: > 2.5 - 5.0 x ULN	5 / 29 (17,2 %)	19 / 82 (23,2 %)
Grad 3: > 5.0 - 20.0 x ULN	19 / 29 (65,5 %)	42 / 82 (51,2 %)
Grad 4: > 20.0 x ULN	3 / 29 (10,3 %)	6 / 82 (7,3 %)
Albumin (g/l)	32,81 ± 4,40 (23,7 - 40,2)	35,45 ± 5,58 (20,7 - 47,1)
Grad 0: Normwertig	8 / 22 (36,4 %)	38 / 68 (55,9 %)
Grad 1: < LLN - 30 g/L	7 / 22 (31,8 %)	19 / 68 (27,9 %)
Grad 2: < 30 - 20 g/L	7 / 22 (31,8 %)	11 / 68 (16,2 %)

Tab. 16: Verteilungen – Aszites und Bilirubin nach SIRT

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe	GI ⁽⁻⁾ - Gruppe
Aszites nach SIRT		
kein Aszites erfasst	14 / 29 (48,3 %)	52 / 85 (61,2 %)
keine Progredienz	6 / 29 (20,7 %)	13 / 85 (15,3 %)
neuer/ progredienter Aszites	9 / 29 (31 %)	20 / 85 (23,5 %)
Zeitpunkt: neu aufgetretener/ progredienter Aszites nach SIRT		
in der 1. Verlaufskontrolle (\leq 30 Tage)	3 / 29 (10,3 %)	5 / 85 (2 %)
nach der 1. Verlaufskontrolle (\geq 30 Tage)	6 / 29 (20,7 %)	15 / 85 (17,6 %)
kein/ unveränderter Aszites	15 / 29 (51,7%)	65 / 85 (76,5 %)
Bilirubin 1 Woche nach SIRT		
Toxizität \leq 1. Grades	25 / 29 (86 %)	70 / 85 (82 %)
Toxizität > 2. Grades	4 / 29 (14 %)	12 / 85 (14 %)
kein Labor	-	3 / 85 (4 %)
Bilirubin 1 Monat nach SIRT		
Toxizität \leq 1. Grades	13 / 29 (45 %)	42 / 85 (49 %)
Toxizität > 2. Grades	4 / 29 (14 %)	6 / 85 (7 %)
kein Labor	12 / 29 (41 %)	37 / 85 (44 %)
Bilirubin 3 Monate nach SIRT		
Toxizität \leq 1. Grades	10 / 29 (35 %)	39 / 85 (46 %)
Toxizität > 2. Grades	5 / 29 (17 %)	8 / 85 (9 %)
kein Labor	14 / 29 (48 %)	38 / 85 (45 %)

Tab. 17: Beobachtungszeitraum nach SIRT und Gesamtüberleben

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe	GI ⁽⁻⁾ - Gruppe
Beobachtungszeitraum nach erster SIRT (Tage)	113,58 \pm 80,90 (37 – 294)	212,05 \pm 254,41 (27 – 1416)
Patientenbeobachtungszeitraum (Re-SIRTs eingeschlossen) (Tage)	173,50 \pm 128,67 (37 – 470)	256,48 \pm 286,51 (27 – 1673)
Gesamtüberleben (Tage)	308,10 \pm 317,14 (21 – 1649)	423,59 \pm 460,32 (85 – 2621)

Tab. 18: Therapieansprechen

	GI⁽⁺⁾ - Gruppe	GI⁽⁻⁾ - Gruppe
Tumorkontrolle erreicht?		
• insgesamt der Leber	19 / 24 (79,2 %)	56 / 67 (83,5 %)
• im Therapieareal	21 / 24 (87,5 %)	60 / 67 (89,6 %)
• nie	3 / 24 (10,4 %)	7 / 67 (10,5 %)
Therapieansprechen erreicht?		
• insgesamt der Leber	6 / 24 (25 %)	17 / 67 (25,3 %)
• im Therapieareal	14 / 24 (58,3 %)	30 / 67 (44,8 %)
• nie	10 / 24 (41,7 %)	34 / 67 (50,8 %)
Progress?		
• insgesamt der Leber	13 / 24 (54,2 %)	28 / 67 (41,8 %)
• im Therapieareal	13 / 24 (54,2 %)	28 / 67 (41,8 %)
• extrahepatisch	1 / 24 (4,2 %)	9 / 67 (13,4 %)
• hepatisch und extrahepatisch	1 / 24 (4,2 %)	5 / 67 (7,5 %)
• kein Progress	11 / 24 (45,9 %)	34 / 67 (50,7 %)
Zeit bis zum Therapie- ansprechen (Tage)	60 ± 58 (28 – 182)	72 ± 74 (25 – 407)
Zeit bis zum Progress (Tage)	80 ± 107 (28 – 360)	93 ± 109 (16 – 407)
Progressfreies Überleben (Tage)	277 ± 327 (21 – 1649)	387 ± 449 (9 – 2621)

Tab. 19: Patienten ohne auswertbare Verlaufskontrolle im Universitätsklinikum Bonn

Patienten ID	Gesamt-überleben (Tage)	Anzahl an SIRTs	Gefäß-invasion	MELD	ECOG	BCLC
6	62	1 SIRT	nein	10	ECOG \geq 1	BCLC C
8	9	1 SIRT	nein	12	ECOG \geq 1	BCLC C
9	37	1 SIRT	nein	8	ECOG \geq 1	BCLC C
10	278	1 SIRT	nein	8	ECOG 0	BCLC C
12	471	2 SIRT	nein	7	ECOG \geq 1	BCLC B
15	969	1 SIRT	nein	10	ECOG \geq 1	BCLC B
16	80	1 SIRT	ja	9	ECOG \geq 1	BCLC C
22	50	1 SIRT	nein	8	ECOG \geq 1	BCLC B
25	55	1 SIRT	nein	10	ECOG \geq 1	BCLC C
36	92	1 SIRT	nein	9	ECOG 0	BCLC C
38	41	1 SIRT	ja	13	ECOG \geq 1	BCLC C
44	638	3 SIRT	nein	6	ECOG 0	BCLC C
50	818	2 SIRT	nein	6	ECOG 0	BCLC C
56	1649	1 SIRT	ja	6	ECOG 0	BCLC C
63	1159	1 SIRT	nein	9	ECOG 0	BCLC B
70	1585	1 SIRT	nein	5	ECOG 0	BCLC A
80	247	2 SIRT	nein	5	ECOG 0	BCLC B
86	109	1 SIRT	ja	13	ECOG \geq 1	BCLC C
93	102	1 SIRT	nein	9	ECOG \geq 1	BCLC C
94	126	1 SIRT	nein	10	ECOG \geq 1	BCLC C
97	21	1 SIRT	ja	11	ECOG \geq 1	BCLC C
98	62	2 SIRT	nein	9	ECOG \geq 1	BCLC C
106	1230	2 SIRT	nein	6	ECOG 0	BCLC C
109	47	1 SIRT	nein	14	ECOG \geq 1	BCLC C
114	258	1 SIRT	nein	12	ECOG 0	BCLC C

6.3 Univariate Analysen

Tab. 20: univariate Analyse der Patienten- und Tumordaten 1

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	N	Median (95 % KI)	P (log-rank)	N	Median (95 % KI)	P (log-rank)
Geschlecht						
• weiblich	7	132 (124; 140)	0,090	22	251 (191; 311)	0,955
• männlich	22	248 (92; 404)		63	252 (194; 310)	
BCLC-Stadium						
• A		-		6	754 (0; 2300)	
• B		-	-	35	344 (190; 498)	0,015
• C	29	197 (92; 302)		44	189 (6; 302)	
Child-Pugh-Stadium						
• A	24	248 (65; 432)	0,021	79	269 (225; 313)	0,001
• B	5	50 (0; 171)		6	46 (34; 58)	
ECOG-Score						
• 0	11	336 (107; 565)	0,025	47	425 (307; 543)	0,000
• ≥1	18	135 (106; 164)		38	139 (57; 221)	
Zirrhose						
• nein	8	179 (0; 420)	0,668	18	252 (215; 89)	0,592
• ja	21	197 (85; 309)		67	252 (158; 346)	
Genese						
• keine Zirrhose	8	179 (0; 420)	0,926	18	252 (215; 89)	0,841
• HBV	4	156 (0; 350)		11	276 (125; 27)	
• HCV	8	248 (10; 486)		14	251 (132; 70)	
• äthyltoxisch	9	196 (103; 289)		42	194 (64; 324)	
Aszites						
• nein	20	248 (95; 401)	0,009	68	276 (192; 360)	0,008
• perihepatisch	8	135 (91; 179)		15	183 (49; 317)	
• ausgedehnt	1	50		2	62	
Cholestase						
• keine	28	196 (99; 293)	0,951	80	252 (216; 288)	-
• intrahepatisch	1	309		-	-	

Tab. 21: univariate Analyse der Patienten- und Tumordaten 2

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)
Tumorbefallmuster						
• solitär	6	146 (90; 202)	0,641	12	409 (39; 779)	0,004
• oligofokal	4	309 (117; 501)		13	321 (159; 483)	
• multifokal	16	164 (78; 250)		57	251 (224; 78)	
• diffus/ konfluierend	3	336 (307; 365)		3	70 (32; 108)	
Lokalisation						
• einseitig	13	239 (37; 441)	0,625	22	409 (218; 600)	0,072
• beidseits	16	179 (116; 242)		63	247 (208; 286)	
Geschätzter Anteil am Lebertvolumen (%)						
• < 25 %	8	315 (303; 327)	0,047	44	427 (247; 607)	< 0,001
• 25 - 50 %	19	179 (122; 236)		32	224 (151; 297)	
• > 50 %	2	109		8	62 (34; 90)	
Metastasen (vor SIRT)						
• nein	22	197 (48; 346)	0,480	53	321 (178; 64)	0,065
• ja	7	156 (102; 210)		32	212 (39; 85)	
Vorangegangene Therapien:						
Chemotherapie						
• nein	26	196 (102; 90)	0,252	63	251 (180; 22)	0,324
• ja	3	422		22	252 (77; 426)	
Chemotherapeutikum						
• Sorafenib	2	422	0,157	19	252 (224; 80)	0,717
• andere	1	336		3	487 (362; 12)	
Leber-Operation						
• nein	29	197 (92; 302)	-	63	247 (183; 11)	0,027
• ja	-	-	-	22	409 (160; 58)	
OP-Verfahren:						
• Hemihepatektomie	-	-	-	6	754 (188; 20)	0,042
• Segmentresektion	-	-	-	16	294 (37; 550)	
Z.n. TACE?						
• nein	26	197 (35; 359)	0,180	59	252 (183; 21)	0,604
• ja	3	146 (40; 252)		26	252 (183; 21)	

Tab. 22: univariate Analyse des Merkmals Gefäßbefalls

	N	Median (95 % KI)	P (log-rank)
Lokalisation der Tumorthrombose (PVT)			
• Portalvenenhauptstamm (zentral; Typ PHS)	10	135 (117; 153)	0,067
• Seitenast (peripher; Typ PA)	19	239 (127; 351)	
• gesamt	29	197 (92; 302)	
Lokalisation der PVT (Variante 2)			
• Seitenast (peripher; Typ PA)	19	248 (89; 407)	0,035
• Portalvenenhauptstamm (zentral; Typ PHS)	5	179 (0; 475)	
• Seitenast + Hauptstamm (Typ PA + PHS)	5	129 (24; 234)	
• gesamt	29	197 (92; 302)	
Lokalisation der PVT (Variante 3)			
• Seitenast (peripher; Typ PA)	19	239 (165; 313)	0,238
• Portalvenenhauptstamm (zentral; Typ PHS)	8	129 (11; 247)	
• PVT + Lebervene	2	179	
• gesamt	29	197 (92; 302)	
Art der portalvenösen Tumorthrombose (PVT)			
• nicht-okklusive Thrombose	13	197 (98; 296)	0,184
• okklusive Thrombose/ Verschluss	16	196 (14; 378)	
• gesamt	29	197 (92; 302)	
Ausmaß der PVT in Abhängigkeit ihrer Lokalisation			
• nicht-okklusive PVT Typ PA	10	248 (0; 552)	0,110
• nicht-okklusive PVT Typ PHS	1	179	
• nicht-okklusive PVT Typ PA + PHS	2	80	
• okklusive PVT / Verschluss Typ PA	9	239 (113; 365)	
• okklusive Thrombose/ Verschluss PHS	4	41 (0; 350)	
• okklusive Thrombose/ Verschluss PA + PHS	3	129 (3; 255)	
• gesamt	29	197 (92; 302)	
Ausmaß der PVT in Abhängigkeit ihrer Lokalisation (Variante 2)			
• nicht-okklusive PVT Typ PA	10	248 (0; 552)	0,059
• nicht-okklusive PVT Typ PHS	3	135 (47; 223)	
• okklusive PVT / Verschluss Typ PA	9	239 (113; 365)	
• okklusive PVT / Verschluss Typ PHS	7	129 (0; 332)	
• gesamt	29	197 (92; 302)	

Tab. 23: univariate Analyse Patienten- und Tumordaten 3

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)
MELD-Score	8,4	1,557 (1,245; 1,946)	0,000	8,6	1,144 (1,060; 1,234)	0,001
Alter bei 1. SIRT	69	1,047 (0,997; 1,099)	0,066	69	1,001 (0,982; 1,020)	0,952

Tab. 24: Kaplan-Meier Analyse – Daten zur SIRT

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	N	Median (95% KI)	P (log-Rank)	N	Median (95% KI)	P (log-Rank)
Erste SIRT						
• sequentiell bilobär	4	309 (61; 557)	0,664	15	251 (185; 317)	0,255
• einzeitig A. hepatica propria	1	248		7	126 (39; 213)	
• einzeitig bilobär	1	179		9	465 (222; 708)	
• einzeitig unilobär	23	196 (116; 276)		54	252 (114; 390)	
SIRT im Verlauf						
• keine Re-SIRT	22	164 (105; 223)	0,033	69	232 (174; 290)	0,059
• Re-SIRT	7	514 (57; 971)		16	403 (0; 879)	
Eingesetzte Sphären						
• Harzsphären	20	197 (83; 311)	0,121	67	251 (205; 297)	0,893
• Glassphären	9	156 (95; 217)		18	382 (259; 505)	
Z.n. Coilembolisation?						
• Nein	13	315 (152; 487)	0,845	36	232 (175; 289)	0,621
• A. gastroduodenalis (GDA)	6	239 (103; 375)		30	278 (112; 444)	
• A. gastrica dextra (GDX)	1	196		3	183 (61; 305)	
• GDA + GDX	9	156 (127; 185)		16	252 (97; 407)	
TIPS-Träger						
• Nein	-	-	-	81	252 (217; 287)	0,560
• Ja	29	-	-	4	172 (0; 508)	
Komplikationen?						
• Nein	27	197 (35; 359)	0,066	70	252 (188; 316)	0,262
• Ja	2	109 (0; 250)		11	258 (212; 304)	

Tab. 25: univariate Cox-Analyse – Daten zur SIRT

	GI⁽⁺⁾ - Gruppe			GI⁽⁻⁾ - Gruppe		
	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)
Intendierte Dosis (iD) (GBq)	1,9	1,263 (0,641; 2,488)	0,500	1,8	1,095 (0,860; 1,394)	0,464
Applizierte Dosis (aD) (GBq)	1,9	1,276 (0,636; 2,561)	0,493	1,8	1,108 (0,880; 1,395)	0,383
Dosisanteil (%) (iD/aD)	99,6	0,994 (0,829; 1,193)	0,951	97,0	1,007 (0,986; 1,027)	0,529
Lungenshunt	6,4	1,135 (1,028; 1,254)	0,012	5,3	0,987 (0,983; 1,039)	0,621
Anzahl an Tagen bis Komplikation aufgetreten ist	52	-	-	88,3	1,003 (0,999; 1,006)	0,112

Tab. 26: univariate Cox-Analyse – initiale Laborwerte

	GI⁽⁺⁾ - Gruppe			GI⁽⁻⁾ - Gruppe		
	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)	MW	HR (95 % KI)	P (Cox)
Bilirubin (mg/dl)	1,13	3,3 (1,8; 6,1)	0,001	0,908	1,348 (0,907; 2,005)	0,140
ALT (U/l)	71,50	0,992 (0,981; 1,003)	0,138	52,56	1,001 (0,996; 1,006)	0,683
AST (U/l)	115,61	0,999 (0,995; 1,003)	0,550	79,84	1,006 (1,003; 1,010)	0,001
γ-GT (U/l)	546,43	1	0,871	276,51	1,001 (1; 1,002)	0,008
Albumin (l)	32,81	0,845 (0,741; 0,964)	0,012	35,45	0,944 (0,893; 0,998)	0,044

Tab. 27: Kaplan-Meier-Analyse – Gesamtbilirubin nach SIRT

Gesamtbilirubin:	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe		GI ⁽⁻⁾ - Gruppe	
	Median (95 % KI)	P (log-Rank)	Median (95 % KI)	P (log-Rank)
... 1 Woche nach SIRT				
Gesamtbilirubin ≤ 1,5 mg/dl	248 (65; 431)		269 (223; 315)	
Gesamtbilirubin > 1,5 mg/dl	80 (13; 147)	0,001	92 (48; 136)	0,177
Kein Labor	-		487	
... 1 Woche nach SIRT:				
unverändertes Gesamtbilirubin/ Anstieg um max. 1 Toxizitätsgrad	197 (92; 302)	-	251 (193; 309)	0,574
Anstieg des Gesamtbilirubins um ≥ 2 Toxizitätsgrade	-		258 (0; 991)	
... 1 Monat nach SIRT				
Gesamtbilirubin ≤ 1,5 mg/dl	393 (283; 503)		294 (128; 460)	
Gesamtbilirubin > 1,5 mg/dl	156 (125; 187)	0,030	55 (6; 104)	0,007
Kein Labor	109 (26; 192)		251 (151; 351)	
... 1 Monat nach SIRT:				
unverändertes Gesamtbilirubin/ Anstieg um max. 1 Toxizitätsgrad	318 (212; 424)	< 0,001	294 (99; 489)	0,047
Anstieg des Gesamtbilirubins um ≥ 2 Toxizitätsgrade	132		46	
... 3 Monate nach SIRT				
Gesamtbilirubin ≤ 1,5 mg/dl	309 (70; 548)		344 (191; 497)	0,235
Gesamtbilirubin > 1,5 mg/dl	164 (147; 181)	0,362	185 (166; 204)	
Kein Labor	129 (87; 171)		128 (0; 261)	
... 3 Monate nach SIRT:				
unverändertes Gesamtbilirubin/ Anstieg um max. 1 Toxizitätsgrad	309 (70; 548)	0,478	344 (175; 513)	< 0,001
Anstieg des Gesamtbilirubins um ≥ 2 Toxizitätsgrade	164 (146; 182)		185 (174; 196)	

Tab. 28: Kaplan-Meier Analyse – Aszites nach SIRT

	GI⁽⁺⁾ - Gruppe		GI^{(-) - Gruppe}	
	Median (95 % KI)	P (log-Rank)	Median (95 % KI)	P (log-Rank)
Aszites nach SIRT				
kein Aszites erfasst	309 (146; 472)		382 (192; 572)	
keine Progredienz	129 (31; 227)	0,231	183 (59; 307)	0,265
neuer/ progredienter Aszites	179 (135; 223)		185 (165; 205)	
Zeitpunkt: Aszites nach SIRT				
Aszites nach > 30 Tagen	248 (71; 425)		185 (166; 204)	
Aszites im 1. Monat nach SIRT	135	0,357	62	0,078
kein Aszites	197 (103; 291)		278 (205; 351)	

Tab. 29: Kaplan-Meier Analyse – Therapieansprechen

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)
Bestes Therapieansprechen:						
... der gesamten Leber						
• CR	0	-	0,049	6	567 (447; 687)	< 0,001
• PR	6	309 (121; 497)		19	557 (304; 810)	
• SD	13	315 (173; 457)		33	206 (162; 250)	
• PD	5	239 (104; 375)		9	118 (86; 150)	
... der gesamten Leber						
• Ansprechen (CR, PR)	6	309 (121; 497)	0,407	25	567 (404; 730)	0,000
• kein Ansprechen (SD, PD)	18	197 (108; 286)		42	(152; 227)	
... im Therapieareal						
• Ansprechen (CR, PR)	14	315 (203; 427)	0,020	30	276 (199; 353)	0,015
• kein Ansprechen (SD, PD)	10	156 (104; 208)		37	70 (51; 89)	
... unter Re-SIRT						
• Ansprechen (CR, PR)	1	336	0,450	2	587	0,498
• kein Ansprechen (SD, PD)	6	514 (6; 1023)		9	321 (190; 452)	
... unter sequentieller SIRT						
• Ansprechen (CR, PR)	19	309 (30; 588)	0,427	44	557 (444; 670)	< 0,001
• kein Ansprechen (SD, PD)	5	239 (165; 313)		23	194 (150; 238)	
Tumorkontrolle:						
... der gesamten Leber						
• Tumorkontrolle (CR/PR/SD)	19	315 (203; 427)	0,020	58	276 (199; 353)	0,015
• Progress (PD)	5	156 (104; 208)		9	70 (51; 89)	
... im Therapieareal						
• Tumorkontrolle (CR/PR/SD)	21	309 (142; 476)	0,065	60	276 (200; 352)	0,017
• Progress (PD)	3	156 (90; 222)		7	107 (12; 202)	
... unter Re-SIRT						
• Tumorkontrolle (CR/PR/SD)	5	620 (10; 1330)	0,290	3	587 (114; 1060)	0,032
• Progress (PD)	2	196		8	252 (122; 381)	
... unter sequentieller SIRT						
• Tumorkontrolle (CR/PR/SD)	19	315 (203; 427)	0,020	58	276 (199; 353)	0,015
• Progress (PD)	5	156 (104; 208)		9	70 (51; 89)	

	GI ⁽⁺⁾ - Gruppe			GI ⁽⁻⁾ - Gruppe		
	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)	N	Median (95 % KI)	P (log-Rank)
Progress:						
... hepatisch						
• kein Progress	11	315 (103; 479)	0,574	54	276 (136; 416)	0,469
• Progress	13	197 (97; 298)		12	252 (142; 362)	
... extrahepatisch						
• kein Progress	23	248 (73; 423)	0,014	57	276 (202; 350)	0,175
• Progress	1	129		9	183 (54; 312)	
... kombiniert (hepatisch und extrahepatisch)						
• kein Progress	23	248 (73; 423)	0,014	61	276 (136; 416)	0,574
• Progress	1	129		5	252 (142; 362)	

6.4 Gesamtüberleben

Tab. 30: Kaplan-Meier Analyse – Gesamt-/ progressfreies Überleben

	N	Median (Tage) (95 % KI)	P (log-Rank)
Gesamtüberleben			
• GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	29	197 (92; 303)	0,179
• GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	85	252 (216; 288)	
Progressfreies Überleben			
• GI ⁽⁺⁾ -Gruppe	29	135 (19; 251)	0,018
• GI ⁽⁻⁾ -Gruppe	85	242 (173; 311)	

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Behandlungsalgorithmus der selektiven internen Radiotherapie, übersetzt und modifiziert nach Empfehlungen der REBOC (Kennedy et al., 2007)	12
Abb. 2: Verteilung des Merkmals „Portalvenenthrombose“ im Gesamtkollektiv bzw. seine Lokalisation	20
Abb. 3: Lokalisation und Ausmaß der Tumorthrombose	21
Abb. 4: Höhe des Gesamtbilirubins im Verlauf nach SIRT	30
Abb. 5: Therapieansprechen im Therapieareal	32
Abb. 6: Therapieansprechen der Leber insgesamt	32
Abb. 7: Tumorkontrolle im Therapieareal	32
Abb. 8: Tumorkontrolle der Leber insgesamt	32
Abb. 9: kumuliertes Gesamtüberleben	34
Abb. 10: Gesamtüberleben nach SIRT	36
Abb. 11: progressfreies Überleben nach SIRT	36
Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation der tumorösen PVT	37
Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit vom Ausmaß der tumorösen PVT	37
Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit vom Tumolvolumen (GI ⁽⁺⁾)	38
Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit vom Tumolvolumen (GI ⁽⁻⁾)	38
Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorbefallmuster (GI ⁽⁺⁾)	38
Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorbefallmuster (GI ⁽⁻⁾)	38
Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit vom ECOG-Score (GI ⁽⁺⁾)	40
Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vom ECOG-Score (GI ⁽⁻⁾)	40
Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit vom CPS (GI ⁽⁺⁾)	41
Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit vom CPS (GI ⁽⁻⁾)	41

Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von Aszites (GI ⁽⁺⁾).....	41
Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen von Aszites (GI ⁽⁻⁾)	41
Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen (GI ⁽⁺⁾)	42
Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit von Voroperationen (GI ⁽⁻⁾).....	42
Abb. 26: Überleben in Abhängigkeit von einer Re-SIRT (GI ⁽⁺⁾)	43
Abb. 27: Überleben in Abhängigkeit von einer Re-SIRT (GI ⁽⁻⁾).....	43
Abb. 28: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinverlauf 1 Woche nach SIRT (GI ⁽⁺⁾)....	45
Abb. 29: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinverlauf 1 Woche nach SIRT (GI ⁽⁻⁾)	45
Abb. 30: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinwert 1 Monat nach SIRT (GI ⁽⁺⁾).....	45
Abb. 31: Überleben in Abhängigkeit von der Bilirubintox. 1 Monat nach SIRT (GI ⁽⁺⁾).....	45
Abb. 32: Überleben in Abhängigkeit vom Bilirubinwert 1 Monat nach SIRT (GI ⁽⁻⁾)	46
Abb. 33: Überleben in Abhängigkeit von der Bilirubintox. 1 Monat nach SIRT (GI ⁽⁻⁾)	46
Abb. 34: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorkontrolle (GI ⁽⁺⁾).....	47
Abb. 35: Überleben in Abhängigkeit von der Tumorkontrolle (GI ⁽⁻⁾).....	47
Abb. 36: Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (GI ⁽⁺⁾)	47
Abb. 37: Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (GI ⁽⁻⁾).....	47
Abb. 38: Überleben in Abhängigkeit vom hepatischen und extrahepatischen Progress (GI ⁽⁺⁾).....	48
Abb. 39: Überleben in Abhängigkeit vom hepatischen und extrahepatischen Progress (GI ⁽⁻⁾)	48

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: SIRTs am Universitätsklinikum Bonn von 2006 - 2014	11
Tab. 2: Klassifizierung des Gefäßbefalls nach Lokalisation der Tumorthrombose	16
Tab. 3: eingesetzte Sphärenart in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der Portalvenenthrombose (GI ⁽⁺⁾ -Gruppe).....	25
Tab. 4: aufgetretene Komplikationen klassifiziert nach Schweregrad	28
Tab. 5: Verlauf Bilirubin im Vergleich zur Baseline.....	29
Tab. 6: Verteilungen des besten Therapieansprechens unter SIRT.....	33
Tab. 7 signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben 1	48
Tab. 8 signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben 2	49
Tab. 9: multivariates Cox-Modell für Patienten mit Gefäßinvasion ($p < 0,001$)	50
Tab. 10: multivariates Cox-Modell für Patienten ohne Gefäßinvasion ($p < 0,001$)	51
Tab. 11: BCLC-Score, modifiziert nach Llovet und Bruix (Llovet und Bruix, 2008)	64
Tab. 12: Verteilungen - Patienten- und Tumordaten 1	67
Tab. 13: Verteilungen - Patienten- und Tumordaten 2	68
Tab. 14: Verteilungen - Daten zur SIRT	69
Tab. 15: erhobene Laborwerte vor SIRT	70
Tab. 16: Verteilungen – Aszites und Bilirubin nach SIRT	71
Tab. 17: Beobachtungszeitraum nach SIRT und Gesamtüberleben	71
Tab. 18: Therapieansprechen	72
Tab. 19: Patienten ohne auswertbare Verlaufskontrolle im Universitätsklinikum Bonn ..	73

Tab. 20: univariate Analyse der Patienten- und Tumordaten 1	74
Tab. 21: univariate Analyse der Patienten- und Tumordaten 2	75
Tab. 22: univariate Analyse des Merkmals Gefäßbefalls	76
Tab. 23: univariate Analyse Patienten- und Tumordaten 3	77
Tab. 24: Kaplan-Meier Analyse – Daten zur SIRT	77
Tab. 25: univariate Cox-Analyse – Daten zur SIRT	78
Tab. 26: univariate Cox-Analyse – initiale Laborwerte	78
Tab. 27: Kaplan-Meier-Analyse – Gesamtbilirubin nach SIRT	79
Tab. 28: Kaplan-Meier Analyse – Aszites nach SIRT	80
Tab. 29: Kaplan-Meier Analyse – Therapieansprechen	81
Tab. 30: Kaplan-Meier Analyse – Gesamt-/ Progressfreies Überleben	82

9. Literaturverzeichnis

Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med.* 1994. 35: 1637–1644

Antoch G, Mueller SP, Hamami M, Heusner TA, Ertle J, Hilgard P, Forsting M, Bockisch A. Selektive interne Radiotherapie (SIRT) beim hepatozellulären Karzinom. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2010. 182: 660–670

Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, Pierobon ES, Alshebeeb K, Schwartz M, Facciuto ME, Gunasekaran G, Florman S, Fischman AM, Patel RS, Nowakowski FS, Kim E. Outcomes of Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR.* 2016. 27: 812-821.e2

Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Brú C, Rodés J. Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: Prognostic Value of Preoperative Portal Pressure. *Gastroenterology.* 1996: 111:1018–1022

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2011. 53: 1020–1022

Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2010. 254: 154–162

Chan SL, Chong CCN, Chan AWH, Poon DMC, Chok KSH. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *WJG.* 2016. 22: 7289–7300

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension.* Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders. 1964: 50–64

Cho YY, Lee M, Kim H-C, Chung JW, Kim YH, Gwak G-Y, Bae SH, Kim DY, Heo J, Kim YJ. Radioembolization Is a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis. *PloS one*. 2016. 11: e0154986

Chung GE, Lee J-H, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon J-H, Lee H-S, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology*. 2011. 258: 627–634

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

Dendy MS, Camacho JC, Ludwig JM, Krasinskas AM, Knechtle SJ, Kim HS. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis Treated with a Single High-Dose Y90 Radioembolization and Subsequent Liver Transplantation Without a Recurrence. *Transplantation direct*. 2017. 3: e206

Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen. Wiesbaden. 2017

Dietrich CG, Geier A, Tacke J, Gartung C, Matern S. Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003. 100: 772 -782

EASL, EORTC. EASL-EORTC clinical practice guidelines. *Journal of hepatology*. 2012. 56: 908–943

Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012. 379: 1245–1255

Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Poree P, Sulpice L, Boudjema K, Mesbah M, Guillygomarc'h A, Quehen E, Pracht M, Raoul JL, Clement B, Rolland Y, Boucher E. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013. 40: 1057–1068

Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù L, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Chiaramonte M, Trevisani F. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2015. 61: 184–190

Gyves JW, Ziessman HA, Ensminger WD, Thrall JH, Niederhuber JE, Keyes JW, Walker S. Definition of Hepatic Tumor Microcirculation by Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT). *J Nucl Med*. 1984. 25: 972–977

Iñarrairaegui M, Martínez-Cuesta A, Rodríguez M, Bilbao JI, Arbizu J, Benito A, Alegre F, D'Avola D, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010. 77: 1441–1448

Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010. 21 Suppl 5: 59-64

Jia Z, Jiang G, Tian F, Zhu C, Qin X. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016. 22: 353–359

Kallini JR, Gabr A, Thorlund K, Balijepalli C, Ayres D, Kanters S, Ebrahim S, Mills E, Lewandowski RJ, Salem R. Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere(®) with SIR-Spheres(®) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2017. 40: 1033–1043

Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice. *Journal of gastroenterology*. 2016. 51: 1011–1021

Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007. 68: 13–23

Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004. 60: 1552–1563

Koch W. Selektive interne Radiotherapie bösartiger primärer und sekundärer Lebertumoren. *Krebsmedizin*. 2006. 15: 188–192

Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A, Nemcek AA, Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008. 47: 71–81

Kuo Y-H, Wu I-P, Wang J-H, Hung C-H, Rau K-M, Chen C-H, Kee K-M, Hu T-H, Lu S-N. The outcome of sorafenib monotherapy on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Investigational new drugs*. 2018. 36: 307–314

Lau WY, Lai ECH, Yu SCH. Management of Portal Vein Tumor Thrombus. *World Scientific Publishing*. 2008: 739–760

Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The British journal of dermatology*. 2009. 161: 1045–1051

Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2010. 30: 52–60

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 1999. 19: 329–338

Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of hepatology*. 2008. 48 Suppl 1: 20-37

Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, França A, Brú C, Navasa M, Ayuso Md, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998. 27: 1572–1577

Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008a. 100: 698–711

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al... Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008b. 359: 2497-8; author reply 2498-2499

Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2005. 25: 181–200

Luo J, Guo R-P, Lai ECH, Zhang Y-J, Lau WY, Chen M-S, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Annals of surgical oncology*. 2011. 18: 413–420

Mafeld S, Littler P, Hayhurst H, Manas D, Jackson R, Moir J, French J. Liver Resection After Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2019

Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, Maccauro M, Marchianò A, Bongini M, Lanocita R, Civelli E, Bombardieri E, Camerini T, Spreafico C. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013. 57: 1826–1837

Minagawa M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *WJG*. 2006. 12: 7561

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

Park KW, Park J-W, Choi JI, Kim TH, Kim SH, Park HS, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim C-M. Survival analysis of 904 patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008. 23: 467–473

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Brit. J. Surg.* 1973; 60: 646-654

Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel M-I, Hiotis S, Labow DM, Llovet JM, Schwartz ME. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009. 137: 850–855

Röcken C, Neumann U. Anatomie der Leber und Pathologie der Lebertumoren. *Viszeralchirurgie*. 2007. 42: 215–222

Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006. 66: S83-8

Salem R, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, Courtney A. Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2004. 15: 335–345

Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres. *Gastroenterology*. 2010. 138: 52–64

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006a. 17: 1425–1439

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006b. 17: 1571–1593

Shepherd FA, Rotstein LE, Houle S, Yip T-CK, Paul K, Sniderman KW. A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1992. 70: 2250–2254

Shi J, Lai ECH, Li N, Guo W-X, Xue J, Lau WY, Wu M-C, Cheng S-Q. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Annals of surgical oncology*. 2010. 17: 2073–2080

Somma F, Stoia V, Serra N, D'Angelo R, Gatta G, Fiore F. Yttrium-90 trans-arterial radioembolization in advanced-stage HCC. *PloS one*. 2019. 14: e0216935

Tsochatzis E, Garcovich M, Marelli L, Papastergiou V, Fatourou E, Rodriguez-Peralvarez ML, Germani G, Davies N, Yu D, Luong TV, Dhillon AP, Thorburn D, Patch D, O'Beirne J, Meyer T, Burroughs AK. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013. 33: 944–949

Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong S-C, Yamashina K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *WJG*. 2007. 13: 414–420

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). *The Lancet. Oncology*. 2017. 18: 1624–1636

Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler K, Bechstein WO, Zeuzem S, Abdelkader A. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007. 179: 1113–1126

Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, Richli WR, Wright K, Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovascular and interventional radiology*. 1990. 13: 153–160

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003. 124: 91–96

10. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie zwei Personen: Zum einen Herrn Prof. Dr. med. Hans Schild für die Überlassung und Betreuung dieser thematisch höchst interessanten Doktorarbeit, zum anderen Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Claus Christian Pieper, der die Arbeit von Beginn an mitbetreut hat und nach der Emeritierung von Herrn Prof. Dr. Schild mein Doktorvater wurde.

Ferner möchte ich Herrn Dr. med. Simon Jonas Enkirch für seine Unterstützung bei der Datenerhebung danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Jennifer Nadal, Mitarbeiterin der medizinisch-statistischen Beratung der Uni Bonn, die mir bei Fragen zur statistischen Auswertung behilflich war.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar aus der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn für seine freundliche Unterstützung danken. Er gab uns Zugang zu archivierten Patientenakten zur Vervollständigung nicht-digitalisierter Patientendaten.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und Till Fischermanns für ihre große und treue Unterstützung danken.