

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Hypertrophieinduktion des linken Leberlappens
nach rechtshepatischer Yttrium-90-Radioembolisation
im Vergleich zur Pfortaderembolisation**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Romy Damm
aus Gera
Magdeburg 2022

1. Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Damm, Romy:

Hypertrophieinduktion des linken Leberlappens nach rechtshepatischer Yttrium-90-Radioembolisation im Vergleich zur Pfortaderembolisation. 2022. - 77 Bl.: 8 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Evaluation der Hypertrophieinduktion des linken Leberlappens nach zwei verschiedenen Embolisationsverfahren im rechten Leberlappen: der Pfortaderembolisation und der transarteriellen Yttrium-90-Radioembolisation.

Zur Überprüfung erfolgte eine Matched-Pair-Analyse von einem Patientenkollektiv nach Yttrium-90-Radioembolisation von rechtshepatischen Lebermalignomen mit Patienten nach präoperativer Pfortaderembolisation. Bei 26 vollständigen Paaren konnte nach Yttrium-90-Radioembolisation ein Volumenzuwachs des linken Leberlappens gezeigt werden, welcher jedoch geringer ausfällt als nach Pfortaderembolisation.

Schlüsselwörter

Lebermetastasen, Lebermalignome, Interventionelle Radiologie, Leberchirurgie, Hypertrophieinduktion, Yttrium-90-Radioembolisation, Pfortaderembolisation.

2. Literaturverzeichnis

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | <u>Dokumentationsblatt</u> | 2 |
| 2. | <u>Literaturverzeichnis</u> | 3 |
| 3. | <u>Abkürzungsverzeichnis</u> | 5 |
| 4. | <u>Einführung</u> | 8 |
| 4.1. | Überblick | 8 |
| 4.2. | Tumorchirurgie der Leber | 9 |
| 4.2.1. | Leberanatomie | 10 |
| 4.2.2. | Anatomische Verfahren | 12 |
| 4.2.3. | Nonanatomische Verfahren | 14 |
| 4.3. | Pfortaderembolisation | 15 |
| 4.3.1. | Prozedere der Pfortaderembolisation | 16 |
| 4.3.2. | Komplikationen durch Pfortaderembolisation | 17 |
| 4.3.3. | Mechanismen der Leberparenchymregeneration bei Pfortaderembolisation | 18 |
| 4.3.4. | Unzureichende Hypertrophie nach Pfortaderembolisation | 21 |
| 4.3.5. | Tumorprogress nach Pfortaderembolisation | 22 |
| 4.4. | Alternative Verfahren zur Hypertrophieinduktion des Leberparenchyms | 25 |
| 4.4.1. | Pfortaderligatur | 25 |
| 4.4.2. | ALPPS / In-Situ-Split | 25 |
| 4.5. | Yttrium-90-Radioembolisation | 26 |
| 4.5.1. | Prozedere der Yttrium-90-Radioembolisation | 27 |
| 4.5.2. | Komplikationen der Yttrium-90-Radioembolisation | 28 |
| 4.5.3. | Tumoransprechen nach Yttrium-90-Radioembolisation | 30 |
| 4.5.4. | Hypertrophie nach einer Yttrium-90-Radioembolisation | 32 |
| 4.5.5. | Spezielle Verfahren der Yttrium-90-Radioembolisation | 33 |
| 4.6. | Zielsetzung | 34 |
| 5. | <u>Material und Methoden</u> | 35 |
| 5.1. | Rationale | 35 |
| 5.2. | Methodik der Yttrium-90-Radioembolisation | 35 |
| 5.3. | Methodik der Pfortaderembolisation | 37 |
| 5.4. | Patientenkollektiv | 38 |
| 5.5. | Matchkriterien | 40 |
| 5.6. | Datenerhebung | 40 |
| 5.7. | Statistik | 43 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6. | <u>Ergebnisse</u> | 44 |
| 6.1. | Patientenkollektiv..... | 44 |
| 6.2. | Kohortenvergleich..... | 46 |
| 6.3. | Kovarianzanalyse | 48 |
| 6.4. | Volumetrieanalyse | 50 |
| 6.5. | Nebenbetrachtungen | 52 |
| 6.5.1. | Laborchemische Analyse | 52 |
| 6.5.2. | Nebenwirkungen nach Y90-Radioembolisation..... | 52 |
| 6.5.3. | Tumoransprechen nach Yttrium-90-Radioembolisation..... | 52 |
| 6.5.4. | Ergebnisse und Komplikationen nach Pfortaderembolisation | 53 |
| 7. | <u>Diskussion</u> | 54 |
| 7.1. | Pfortaderembolisation und Match-Kriterien | 54 |
| 7.2. | Yttrium-90-Radioembolisation zur hepatischen Hypertrophieinduktion..... | 55 |
| 7.3. | Stellenwert der Yttrium-90-Radioembolisation zur Pfortaderembolisation | 56 |
| 7.4. | Limitationen | 58 |
| 7.5. | Ausblick | 59 |
| 8. | <u>Zusammenfassung</u> | 60 |
| 9. | <u>Literaturverzeichnis</u> | 61 |
| 10. | <u>Veröffentlichungen</u> | 73 |
| 11. | <u>Danksagung</u> | 74 |
| 12. | <u>Ehrenerklärung</u> | 75 |
| 13. | <u>Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung</u> | 76 |
| 14. | <u>Lebenslauf</u> | 77 |

3. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| Abb. | Abbildung / Abbildungen |
| ALPPS | Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy |
| ANOVA | Analysis of Variance, Varianzanalyse |
| Atezo / Bev | Atezolizumab / Bevacizumab |
| BCLC | Barcelona Clinic Liver Cancer |
| Bl. | Blatt / Blätter |
| BSA | Body Surface Area, Körperoberfläche |
| BSC | Best Supportive Care |
| bzw. | beziehungsweise |
| CASH | Chemotherapy associated Steatohepatitis |
| cm | Zentimeter |
| CRC | Colorectal Cancer, Kolorektales Karzinom |
| CRLM | Colorectal Cancer Liver Metastases, kolorektale Lebermetastasen |
| CCC | Cholangiocellular Carcinoma, Cholangiozelluläres Karzinom |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTX | Chemotherapie |
| d | Day, Tag |
| EGF | Epidermal Growth Factor, Epidermaler Wachstumsfaktor |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| etc. | et cetera |
| FGF-19 | Fibroblast Growth Factor-19, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-19 |
| FLR | Future Liver Remnant, zukünftige Restleber |
| FLR/TLV | Future Liver Remnant / Total Liver Volume |
| FOLFOXIRI-Bev | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin, Irinotecan - Bevacizumab |
| FU | Fluoruracil |
| GBq | Giga-Becquerel |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| Gd-EOB-DTPA | Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriaminepentaaceticacid |
| Gem/Cis | Gemcitabine / Cisplatin |
| Gpt/L | Gigapartikel / Liter |

| | |
|--------------|---|
| Gy | Gray |
| G0-Phase | Gap 0-Phase |
| G1-Phase | Gap 1-Phase |
| HCC | Hepatocellular Carcinoma, Hepatozelluläres Karzinom |
| HGF | Hepatocyte Growth Factor- α , Hepatozyten-Wachstumsfaktor |
| HVE | Hepatic Vein Embolization, Hepatische Venenembolisation |
| ICG | Indocyanine-Green-Clearance |
| IL-1 | Interleukin-1 |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IL-8 | Interleukin-8 |
| INR | International Normalized Ratio |
| JÜR | Jahres-Überlebensrate |
| keV | Kiloelektronenvolt |
| kg | Kilogramm |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma |
| LVD | Liver Venous Deprivation, Lebervenenendepriation |
| MAA | Macroaggregated Albumin |
| MELD | Model of End Stage Liver Disease |
| MeV | Megaelektronenvolt |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl der Elemente in der Stichprobe |
| NBCA | N-Butyl-2-Cyanoacrylat |
| PET-CT | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PHLF | Posthepatectomy Liver Failure, Posthepatektomie- Leberversagen |
| pro-HGF | pro-Hepatocyte Growth Factor, pro-Hepatozyten- Wachstumsfaktor |
| PVA-Partikel | Polyvinyl Alkohol-Partikel |
| PVE | Portal Vein Embolization, Pfortaderembolisation |
| PVL | Portal Vein Ligation, Pfortaderligatur |
| PVT | Portal Vein Thrombosis, Pfortaderthrombose |
| p | Probabilitas, Wahrscheinlichkeit |
| p.o. | per os |

| | |
|-----------------------|--|
| p-Wert | Signifikanzwert |
| RE | Radioembolisation |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| REILD | Radioembolization Induced Liver Disease, strahleninduzierte Veränderung der Leber |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| ROI | Region of Interest |
| SIRT | Selektive Interne Radiotherapie |
| SD | Standard Deviation, Standardabweichung |
| SOS | Sinusoidal Obstruction Syndrome, sinusoidales Obstruktionssyndrom |
| SPECT | Single-Photonen-Emissionscomputertomographie |
| Spiral-CT | Spiral-Computertomographie |
| Tab. | Tabelle |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| TAE | Transarterielle Embolisation |
| Tc99m-MAA | Technetium-99m-Macroaggregated Albumin, Technetium-99m markiertes makroaggregiertes Albumin |
| TGF- α | Transforming Growth Factor- α |
| TGF- β | Transforming Growth Factor- β |
| TLV | Total Liver Volumen, Gesamtlebervolumen |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor- α |
| TWR | Tumorwachstumsrate |
| T1 | T1-Gewichtung |
| USA | United States of America |
| VOD | Veno-Occlusive Disease, Lebervenenverschlusskrankheit |
| vs. | versus |
| y | Year, Jahr |
| Y90 | Yttrium-90 |
| Y90-Radioembolisation | Yttrium-90-Radioembolisation |
| Y90-RE | Yttrium-90-Radioembolisation |
| z. B. | zum Beispiel |
| % | Prozent |
| μ mol | Mikromol |
| μ mol/l | Mikromol pro Liter |

4. Einführung

4.1. Überblick

Diese Arbeit umfasst den Vergleich zweier Verfahren zur Hypertrophieinduktion des Leberparenchyms vor ausgedehnter Leberresektion: die bereits für diese Indikation etablierte Pfortaderembolisation (PVE / Portal Vein Embolization) mit der hierzu potentiell befähigten Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE). Bei Anwendung der Y90-RE im Einsatzgebiet zur palliativen Therapie von Lebermalignomen konnten Hypertrophieeffekte bereits beobachtet werden. Während die PVE als reines Embolisationsverfahren über das portalvenöse System wirkt und hierbei keinen therapeutischen Einfluss auf Tumorgewebe erwarten lässt, bietet die Y90-RE gleichzeitig auch einen Therapieeffekt im behandelten Leberlappen.

Da einige Patienten vor ausgedehnten Leberteilresektionen nach erfolgter PVE im Zeitintervall bis zur Operation eine Tumorprogression erleiden, könnte durch den Einsatz der Y90-RE diese Problematik verbessert werden. Voraussetzung ist hierbei die ausreichende Wirkung zur Leberhypertrophie, um eine Operation wiederum erst ermöglichen zu können.

In dieser Dissertation wird eine retrospektive Vergleichsstudie beschrieben, die den Effekt der hepatischen Hypertrophie nach Y90-RE bei palliativ behandelten Patienten einem operativen Vergleichskollektiv nach PVE gegenüberstellt, um eine weitere Planung für prospektive Studien zu erlauben. Hierzu erfolgte eine Matched-Pair-Analyse, um die innerhalb der Tumorerkrankung in sehr unterschiedlichen Stadien befindlichen Patientengruppen möglichst vergleichbar zu analysieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in der Zeitschrift - Hepatology - erfolgreich publiziert sowie in der Leitlinie "ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer" aus dem Jahr 2016 der European Society for Medical Oncology (ESMO) zitiert (1,2).

Im Folgenden findet sich zunächst ein Überblick über die Metastasenchirurgie der Leber sowie die Anwendungsgebiete der PVE und Y90-RE.

4.2. Tumorchirurgie der Leber

Chirurgische Verfahren sind Therapie der Wahl zur Behandlung von primären sowie sekundären Lebermalignomen, durch diese Patienten die höchste Chance auf ein Langzeitüberleben haben (3). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) beträgt nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen (CRLM / Colorectal Cancer Liver Metastases) 46 % im Vergleich zu 6 % ohne Resektion (4). Jedoch sind schon zur Diagnosestellung 70 % der Patienten mit CRLM laut einer Arbeit von 2016 nicht operabel. Ursächlich hierfür sind verschiedene absolute und relative Faktoren wie Metastasenanzahl, Metastasenverteilungsmuster, Infiltration von Risikostrukturen, Größe der zukünftigen Restleber (FLR / Future Liver Remnant), extrahepatische Tumormanifestationen sowie schwerwiegende Komorbiditäten (5).

Optionen zur Steigerung der Resektabilität fortgeschrittener primärer und sekundärer Lebertumoren sind die Konversion mittels systemischer Tumortherapien und lokale Verfahren. Bei CRLM ermöglicht die Vierfachkombination aus 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin, Irinotecan mit Bevacizumab (FOLFOXIRI-Bev) exemplarisch eine sekundäre Resektabilität von 39 % bei einer Gesamtansprechrate von 69 % (6).

Des Weiteren können bei einer voraussichtlichen Unterschreitung des postoperativen Mindestrestlebervolumens eine Hypertrophieinduktion der zukünftigen Restleber mittels PVE bzw. zweizeitige chirurgische Verfahren durchgeführt werden (3).

Die postoperative Mortalität der Lebertumorchirurgie beträgt laut einer Übersichtsarbeit im Zeitraum von 2000 - 2010 insgesamt 1,3 % und die postoperative Morbidität 20-50 % (7). Ab einer Resektion von mehr als 3 Lebersegmenten steigt das Mortalitäts- sowie Morbiditätsrisiko deutlich (8). Das größte Mortalitätsrisiko stellt das Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF / Posthepatectomy Liver Failure) dar, welches in der Literatur unterschiedlich definiert ist - in der Regel jedoch durch klinische Befunde (Aszites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie) und / oder laborchemische Parameter (Hyperbilirubinämie, Hypoalbuminämie, verlängerte Prothrombinzeit (Quick / INR)) (7). Die Inzidenz eines PHLF nach Leberresektion beträgt 5,5 % bzw. 20 % selektiv bei Patienten mit Leberzirrhose (8,9). Prädiktive Faktoren für ein PHLF sind das Patientenalter, Diabetes mellitus, Adipositas, Steatosis hepatis, Leberzirrhose Child-Pugh B oder C bzw. MELD (Model of End Stage Liver Disease) > 10, Vorbehandlungen mit systemischen Tumortherapien, erhöhter intraoperativer Blutverlust, Bluttransfusion, verlängertes Pringle-Manöver, Sepsis, Größe des FLR sowie Ergebnisse von Leberfunktionstests (10).

Der wichtigste Faktor zur Vermeidung eines PHLF ist das Vorhandensein einer adäquaten Restleber nach Malignomresektion, welche die Variablen Lebervolumen sowie Leberfunktion aufweist. Bei einem, außer der malignen Grunderkrankung, gesunden Leberparenchym werden 20 % Restlebervolumen bezogen auf die Gesamtleber (TLV / Total Liver Volumen) als ausreichend erachtet. Gerade bei Patienten mit bestehender Cholestase und Z.n. Chemotherapie mit Risiko eines SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome) oder CASH (Chemotherapy associated Steatohepatitis) sollen 30 %, bzw. bei bekannter Leberzirrhose 40 % des Leberparenchyms verbleiben (11–13). Die Unterschreitung dieser Grenzen erfolgt regulär bei multisegmentalen, ausgedehnten Leberresektionen. Typischerweise weisen 75 % der Patienten bei erweiterten Hemihepatektomien rechts ein unzureichendes FLR von weniger als 20 % auf (14).

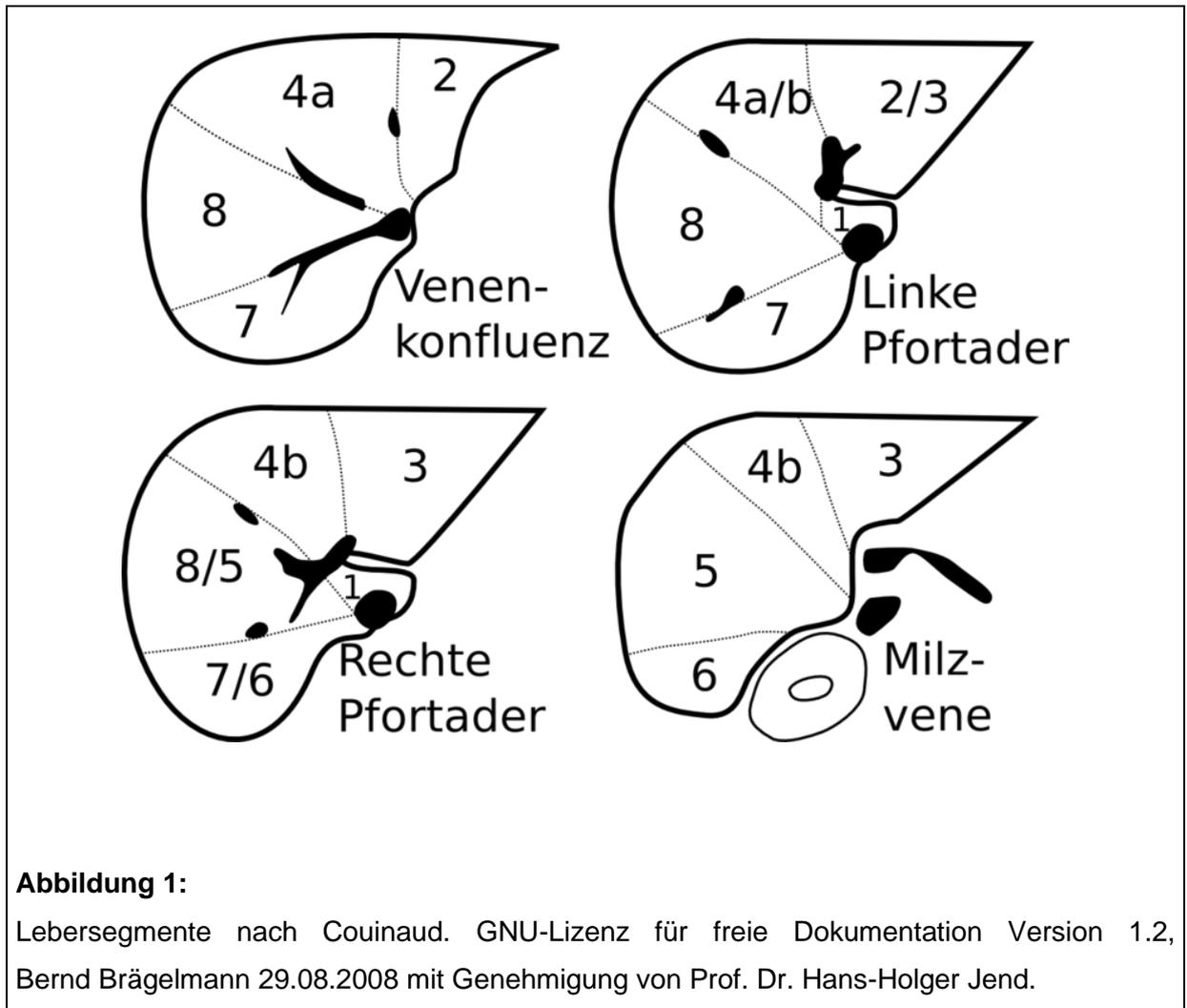
Generell muss man jedoch feststellen, dass durch vermehrte Erfahrung in der Patientenselektion, präoperativen Konditionierung, Weiterentwicklung der Operationstechniken, perioperativem Management sowie in der postoperativen Versorgung ein verbessertes Outcome mit weniger PHLF bei insgesamt aggressiverem Vorgehen zu verzeichnen ist (15).

4.2.1. Leberanatomie

Die anatomische Einteilung der Leber erfolgt rein äußerlich in 4 Leberlappen - in einen Lobus caudatus, einem Lobus quadratus sowie in einen großen rechten und kleineren linken Leberlappen. Der rechte und der linke Leberlappen werden an der ventrodiaphragmalen Leberoberfläche durch das Ligamentum falciforme hepatis getrennt. Diese Trennungslinie entspricht der linken intersektoralen Fissur und ist nur eine scheinbare Trennungsebene.

Die funktionelle und chirurgisch relevante Einteilung in einen rechten und linken Leberlappen erfolgt entlang der optisch nicht direkt zu erkennenden Hauptgrenzspalte, auch Rex-Cantlie-Ebene genannt (nach Hugo Rex und James Cantlie), welche sich kaudal der Leber in einer gedachten Linie zwischen Gallenblasenbett und Vena cava inferior befindet (16–18).

Die weitere anatomische Segmentierung der Leber geht auf den französischen Chirurgen und Anatomen Claude Couinaud zurück und dessen 1954 sowie 1957 veröffentlichte Unterteilung der Leber in 8 hämodynamisch unabhängige Lebersegmente mittels der drei sagittal verlaufenden Lebervenen und der beiden intrahepatischen Pfortaderäste horizontal. Diese 8 Lebersegmente stellen funktionell autonome Parenchymbezirke dar mit jeweils einem zugehörigen Ast der Arteria hepatica, Vena portae und Ductus hepaticus (19,20).



4.2.2. Anatomische Verfahren

Die anatomischen Verfahren orientieren sich an der funktionellen Anatomie mit Resektionslinien entlang der Segmentgrenzen. Die anatomiegerechten Standardresektionen mit dem höchsten Stellenwert in der Malignomresektion der Leber sind die Hemihepatektomien rechts und links, die erweiterte Hemihepatektomie rechts sowie die linkslaterale Sektorektomie (21).

Die Hemihepatektomie rechts bzw. links orientiert sich an der Hauptgrenzspalte der Leber. Es werden rechts 4 Segmente (Lebersegmente V-VIII) und links 3 (II-IV) entfernt. Indikationen für eine Hemihepatektomie sind Malignome, welche ausgedehnt eine Leberhälfte infiltrieren bzw. einseitig den Zentralvenenstern oder Leberhilus (22).

Die erweiterte Hemihepatektomie rechts, auch Trisektorektomie rechts genannt bzw. das Pendant dazu, die linkslaterale Sektorektomie (Synonyme: Lobektomie links / linkslaterale Leberteilektomie), orientiert sich an der linksintersektoralen Fissur. Hier werden rechts 5 Segmente entfernt (Lebersegmente IV - VIII) bzw. links 2 (II - III). Die Mitentfernung des Lobus caudatus wird nomenklatorisch generell nicht berücksichtigt.

Seltenere Verfahren sind die erweiterte Hemihepatektomie links (Synonym: linksseitige Trisektorektomie) mit Entfernung der Lebersegmente II - V und VIII, die rechts posteriore Sektorektomie mit Resektionslinie an der rechten intersektoralen Fissur (Lebersegmente VI und VII) und die zentralen Resektionen mit Resektionsverläufen an beiden intersektoralen Fissuren.

Anatomiegerechte Segmentresektionen sind ebenfalls möglich. Bei diesen wird zusätzlich die querverlaufende Grenzzone auf Höhe der intrahepatischen Pfortader genutzt (21).

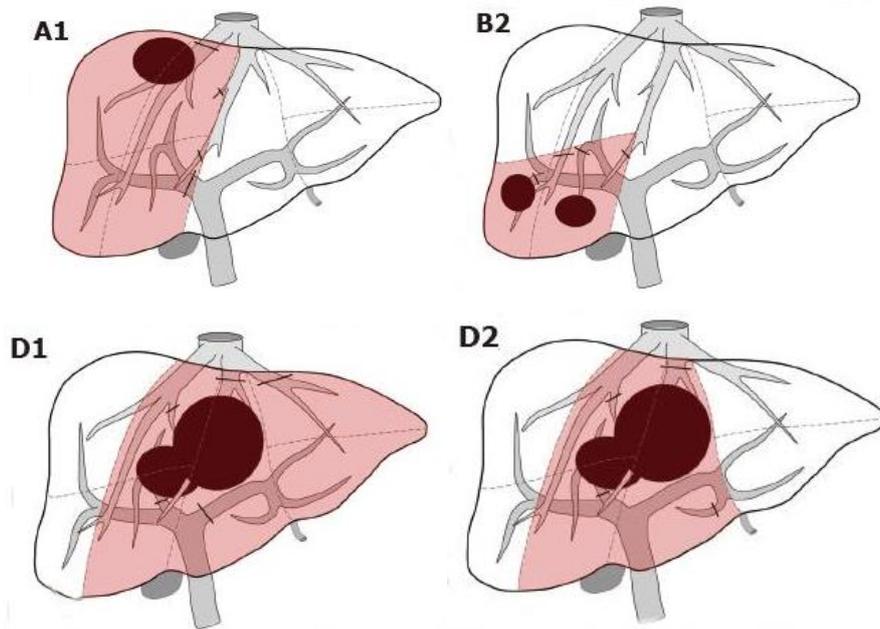


Abbildung 2:

Varianten der Hepatektomie. Ausschnitte gemäß CC BY-NC 4.0 Lizenz nach Fernando Alvarez et al., World J Gastrointest Surg 2016; 8(6): 407-423:

A1 – Hemihepatektomie rechts.

B2 – Bisegmentektomie der Lebersegmente V und VI rechts.

D1 – Erweiterte Hemihepatektomie links bzw. Trisektorektomie links.

D2 – Zentrale Bisektorektomie.

Um eine ausreichende Organfunktion des FLR nach Resektion aufrechtzuerhalten ist eine vorherige Hypertrophieinduktion der verbleibenden Segmente häufig bei den erweiterten Hemihepatektomien, seltener auch bei den Hemihepatektomien erforderlich. 75 % der Patienten weisen bei erweiterten Hemihepatektomien rechts ein unzureichendes FLR von weniger als 20 % auf und 10 % der Patienten bei Hemihepatektomien rechts ein FLR von weniger als 25 % (14). Zur Hypertrophieinduktion des FLR kommt klassischerweise eine PVE zum Einsatz, zudem haben sich invasivere Verfahren zur Hypertrophieinduktion etabliert, hierzu zählen die beiden chirurgischen Verfahren, die Pfortaderligatur (PVL / Portal Vein Ligation) und die Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) als weiterentwickelte Varianten der PVL.

4.2.3. Nonanatomische Verfahren

Nonanatomische / atypische Resektionen werden definiert als lokale Exzision bzw. atypische Resektion von Präparaten mit einem maximalen Durchmesser von 5 cm ohne Berücksichtigung von Segmentstrukturen. Indikationen in der Tumorchirurgie sind Exzisionsbiopsien, Resektionen in Leberzirrhose zur Schonung des FLR, Folgeresektionen nach ausgedehnten Ersteingriffen oder im ersten Schritt einer Two-Stage Hepatectomy mit Tumorresektion im FLR (21).

4.3. Pfortaderembolisation

Die Pfortaderembolisation (PVE) induziert effektiv eine Atrophie im behandelten Leberlappen sowie eine kompensatorische Hypertrophie kontralateral und gilt als Goldstandard zur Erhöhung der funktionellen Leberreserve vor ausgedehnten Leberresektionen mit unzureichender zukünftiger Restleber (FLR / Future Liver Remnant) (23).

Eine PVE ist indiziert, wenn das FLR in Relation zum Gesamtlebervolumen (TLV / Total Liver Volumen) (FLR-Ratio) die Grenze von 20 - 25 % unterschreitet. Unterhalb dieses Wertes kommt es gehäuft zu Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF). Ausnahmen sind Patienten mit einer verminderten Leberparenchymregenerationsfähigkeit wie bei bestehender Cholestase oder Z. n. Chemotherapie. Bei diesen Patienten ist die PVE bei einer FLR-Ratio von unter 30 % indiziert, bei einer vorbekannten Leberzirrhose sogar unter 40 % (11,12).

Kontraindikation einer PVE sind bilobäre Lebermetastasen, welche im FLR nicht ausreichend behandelt werden können, ein Pfortaderverschluss wie z. B. durch einen Tumorthrombus, welcher eine PVE in betreffenden Leberlappen ausschließt, eine klinische manifeste portale Hypertension (Risiko für Non-Target-Embolisation und Blutungen ösophagealer Varizen) sowie eine schwere, nicht einstellbare Gerinnungsstörungen (24). Ein besonders kleines FLR (< 10 %) gilt nicht als Kontraindikation, da insbesondere diese Patienten eine große Hypertrophierate aufweisen und sehr von einer PVE profitieren können (25).

Eine PVE erfolgt üblicherweise rechtsseitig, eine linksseitige PVE ist sehr selten nötig, begründet durch den typischerweise größeren rechten Leberlappen und kleineren linken.

Nach PVE beträgt die mittlere Hypertrophierate des FLR 43 % in einem mittleren Intervall von 4 - 6 Wochen. Interessanter Weise unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der Hypertrophierate stark. Eines der besten Ergebnisse konnte das Team von deBaere aus Frankreich verzeichnen mit einem Zuwachs von 69 %, ihm folgen van Lienden et al. aus den Niederlanden mit 67,4 %. Die Arbeiten mit dem geringsten Zuwachs waren von Covey et al. mit 24,3% sowie Leung mit 29%, beide aus den United States of America (USA). Die übrigen Arbeiten liegen im Mittelfeld, jedoch mehrzählig eher unterhalb der mittleren Hypertrophierate von 43 %.

Nach erfolgter PVE ist durchschnittlich eine Morbidität von 3,9 % und eine Mortalität von 3,8 % zu verzeichnen, die geplante ausgedehnte Leberteileresektion kann zu 85 % durchgeführt werden. Majorkomplikationen nach Hepatektomie sind bei 27 % der Patienten

zu verzeichnen und eine Mortalität von 3 % (15,26–28). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) nach PVE mit nachfolgender Leberresektion beträgt bei kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) 37 % und das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben 21 %.

Limitationen des Verfahrens sind eine technisch nicht erfolgreiche PVE (0,7 %), eine unzureichende Hypertrophieinduktion (2,8 %) und ein Tumorprogress im Intervall zwischen PVE und Resektion (6,1 %). Diese und weitere Faktoren führen zu einer Verhinderung der Resektion in 15 % der Fälle (27,29).

4.3.1. Prozedere der Pfortaderembolisation

Üblicherweise erfolgt der Zugang zur Pfortader interventionsradiologisch durch eine perkutane Punktion unter sonographischer Führung. Der Eingriff erfolgt unter Analgosedierung sowie Monitoring der Vitalparameter.

Es gibt zwei häufig genutzte Zugangswege zur Pfortader:

1. Die perkutane, transhepatische, ipsilaterale Punktion des zu embolisierenden Leberlappens mit retrograder Embolisation des rechten Pfortaderastes.

Vorteilig ist die Komplikationsvermeidung im FLR, eine einfachere Pfortaderpunktion durch größere Pfortaderäste rechtshepatisch und eine einfachere Katheterisierung des Pfortaderastes von Lebersegment IV.

Nachteilig ist das Risiko von Stichkanalmetastasen bei möglicher Tumorpassage sowie Einschränkung bei der Anwendung von Flüssigembolisaten (25).

2. Die perkutane, transhepatische, kontralaterale Punktion des zu embolisierenden Leberlappens. Hier ist die fehlende Tumorpassage vorteilhaft sowie die problemlose Möglichkeit der Durchführung einer finalen Kontrollportographie. Nachteilig ist das Risiko einer möglichen Komplikation im FLR.

Vorteile der interventionellradiologischen PVE im Vergleich zu chirurgischen Verfahren sind unter anderem, dass der Eingriff in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, keine Adhäsionen auftreten, welche die angestrebte Leberresektion beeinträchtigen können sowie eine deutlich verkürzte Hospitalisierungsdauer (25,30).

Zum Pfortaderverschluss kommen verschiedene Materialien zum Einsatz, welche man in Fest- und Flüssigembolisate unterteilen kann.

Wichtigstes Flüssigembolisat ist der Gewebekleber N-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA), Synonym: Enbucrilat, (z. B. Histoacryl®, Fa. B.Braun, Deutschland). Dieser hat den generellen Vorteil der größeren Hypertrophierate im Vergleich zu anderen Verschlussmaterialien, jedoch besteht bei ipsilateraler Punktion das schwerwiegende Risiko des Festklebens des Katheters in der Pfortader (31).

Zu den Festembolisaten gehören PVA-Partikel, Nitinolplugs, Coils, Fibrinkleber und Gelatineschwämme. PVA-Partikel (z. B. Bead Block™ oder DC Bead™, Fa. Boston Scientific, USA) sind größtenteils irreguläre Flocken aus Polyvinyl-Alkohol, welche zu einer lang andauernden peripheren Gefäßokklusion führen. Im Gegenteil dazu führen Gelatine-Schwämme aus Schweinegelatine (z. B. Gelfoam®, Fa. Upjohn, USA) oder Fibrinkleber (z. B. TISSEEL, Baxter Deutschland GmbH, Deutschland) zu einer temporären Gefäßokklusion. Weitere Festembolisate sind Coils sowie Nitinolplugs für zentrale Verschlüsse. Die zentralen Verschlussmaterialien müssen jedoch mit peripheren Embolisaten kombiniert werden, da eine rein zentrale Embolisation, durch Ausbildung portoportaler Kollateralen mit Reperfusion des Parenchyms distal des zentralen Gefäßverschlusses, unzureichend ist (30,32).

Nach durchgeführter Embolisation des betreffenden Pfortaderastes erfolgt als Interventionskontrolle eine finale Portographie.

4.3.2. Komplikationen durch Pfortaderembolisation

Laut einer Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von 2017 beträgt die Morbidität nach PVE 3,9 % und die Mortalität 3,8 %. Die meist verzeichneten Komplikationen sind zu 24 % eine Pfortaderthrombose und zu 16 % ein Ileus. Weitere Komplikationen können sein: Verletzung eines Leberarterienastes mit Hämoperitoneum, subkapsulärem Hämatom der Leber, Leberparenchymlutung; arterioportale und arteriovenöse Fistelbildung, Verletzung der Gallenwege, Pneumothorax, Fehlembolisation des FLR, fixierter Katheter durch NBCA, Abszessbildung, Sepsis, Leberinsuffizienz, Aszites, Übelkeit / Erbrechen (26,33,34).

4.3.3. Mechanismen der Leberparenchymregeneration bei Pfortaderembolisation

Grundsätzlich ist das Ausmaß der Leberregeneration von zwei Faktoren abhängig:

Erstens von der regenerativen Kapazität der Leber, welche abhängig ist vom Patientenalter, Leberparenchymbeeinträchtigung durch Leberzirrhose, Steatosis hepatis, Cholestase, systemischen Tumortherapien, Diabetes mellitus, etc. und zweitens vom Volumen des embolisierten Leberlappens und des FLR.

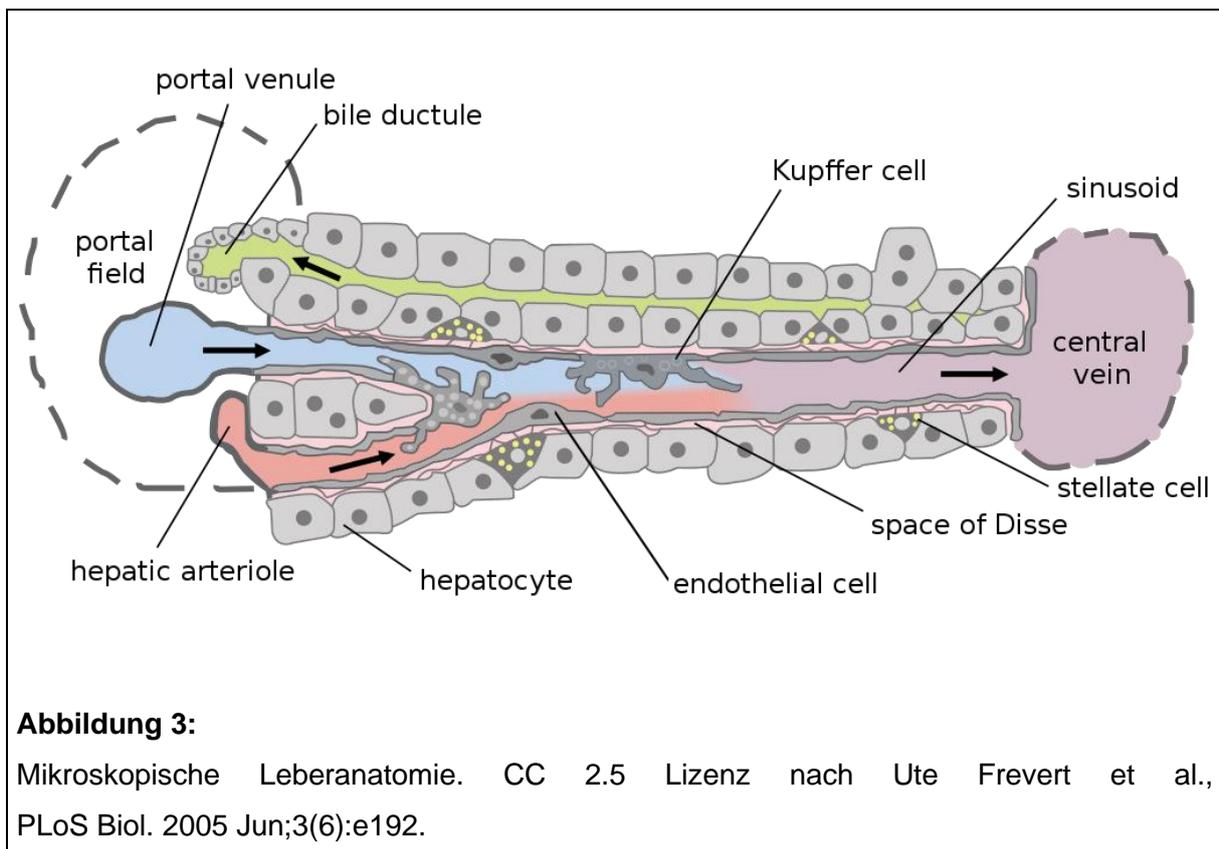
Das mittlere Hypertrophieintervall zwischen PVE und Hepatektomie beträgt ca. 4 - 6 Wochen. De Baere et al. hat keinen Unterschied in der Hypertrophierate feststellen können, wenn das Intervall zwischen PVE und Resektion kleiner oder größer 31 Tage ist. Dies lässt vermuten, dass nach 4 Wochen keine Hypertrophieeffekte mehr nachzuweisen sind und die Größenzunahme abgeschlossen ist (35). Jedoch konnte in einer anderen Arbeit selbst ein Jahr nach PVE ein weiterer Leberparenchymzuwachs detektiert werden. Die Arbeit stützt sich auf Patientendaten, welche nach PVE nicht der geplanten Resektion zugeführt werden konnten. Nach dem 1. Monat wurde ein Wachstum des FLR von 23 % detektiert werden und nach einem Jahr 83,4 % (36).

Zudem bleibt im Atrophie-Hypertrophie-Komplex das Gesamtlebervolumen (TLV) nach PVE konstant, verursacht durch Hypertrophie des nichtembolisierten linken Leberlappens und Atrophie des embolisierten rechten Leberlappens. Dies bekräftigt die Annahme, dass die Lebergröße durch den individuellen funktionellen Anspruch reguliert wird (36). Interessanterweise zeigt sich eine negative Korrelation zwischen dem initialen FLR-Volumen und der FLR-Hypertrophie, das heißt, dass bei einem kleinem FLR eine stärkere Hypertrophie zu erwarten ist als bei einem grenzwertigem FLR. Daher sollten gerade Patienten mit einem sehr kleinem FLR nicht von einer PVE ausgeschlossen werden, da gerade diese Patienten von einer PVE profitieren können (25,35,36). Vermuten lässt, dass ein kleines FLR besonders gesundes und regenerierbares Leberparenchym anzeigt. Dafür spräche auch bei Leberzirrhose die typische Hypertrophie des Lobus caudatus (Lebersegment I) sowie des linken Leberlappens bei gleichzeitiger Atrophie des rechten Leberlappens.

Nachdem früh die Hypertrophie-Effekte der PVE auf makroskopischer Ebene zu beobachten waren, sind die Vorgänge auf zellulärer Ebene unverändert Gegenstand aktueller Forschung. Bisher konnte kein einzelner Faktor ausgemacht werden, welcher alleinig ursächlich ist, vielmehr ist es ein komplexer Vorgang aus verschiedenen Mechanismen. Im Folgenden soll dies skizziert werden:

Nach erfolgter PVE perfundiert das gesamte portale Blut in die nichtembolisierten Pfortaderäste des FLR mit Hyperämie im FLR und Perfusionsausfall im embolisierten Pfortadergebiet (32). Unzureichend geklärt ist, ob der Hypertrophietrigger durch den Perfusionsausfall in den embolisierten Segmenten oder durch die Hyperämie im FLR zu suchen ist. Im embolisierten Leberlappen kommt es zu einer periportaln Inflammation mit Untergang der Hepatozyten und Dilatation der Lebersinusoide, im FLR durch Hyperämie zu vaskulärem Stress mit nachfolgend erhöhter Mitoseaktivität.

Grundsätzlich für das Verständnis der Hypertrophie ist die zelluläre Architektur des Leberparenchyms. Die Leber besteht zu 80 % aus Hepatozyten. Die übrigen 20 % setzen sich aus Gallengangsepithelien, Endothelzellen der Gefäße, Sternzellen (Ito-Zellen) und Kupferzellen zusammen (37).



Um nach Hypertrophie ein intaktes Organ zu erhalten, müssen alle Zellen des Leberparenchyms proliferieren. Untersuchungen haben ergeben, dass sich zuerst die Hepatozyten teilen und die übrigen Zellarten zeitversetzt nach 24 Stunden (38). Hepatozyten proliferieren in Zellclustern von 10 - 14 Zellen. Diese Zellcluster stellen jedoch die ursprüngliche Leberarchitektur nicht wieder her. Dies geschieht mit Hilfe von Sternzellen, welche extrazelluläre Matrix zeitverzögert produzieren. Ebenso zeitversetzt werden Kupferzellen aktiviert, welche aus Monozyten differenzierte Makrophagen sind und die Lebersinusoide auskleiden.

Zur Regulation der Leberregeneration sind unterschiedliche Wachstumsfaktoren und Zytokine beteiligt. Bekannt sind der Hepatozyten-Wachstumsfaktor- α (HGF / Hepatocyte Growth Factor- α) der Sternzellen, der Epidermale Wachstumsfaktor (EGF / Epidermal Growth Factor) aus den Brunnerschen Drüsen des Duodenums, der Transforming Growth Factor- α (TGF- α) ebenso aus den Sternzellen, Insulin aus den β -Zellen und Glucagon aus den α -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas.

Die wichtigsten Zytokine sind der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), das Interleukin-1 und Interleukin-6 (IL-1 und IL-6), welche von den Kupferzellen gebildet werden. Eine zusätzliche Wirkung zeigt das Norepinephrin aus dem Nebennierenmark.

Grundsätzlich werden zwei Arten der Leberparenchymregeneration unterscheiden, die wachstumsfaktorabhängige und eine zytokinabhängige Signalkaskade.

1. Wachstumsfaktorabhängiger Pathway:

Der wichtigste Wachstumsfaktor ist der HGF, welcher am stärksten mitogen auf die Hepatozyten wirkt und als Schlüsselfaktor der Leberregeneration gilt. HGF gilt zudem als initialer mitogener Stimulus, da er Hepatozyten aus der Ruhephase / G₀-Phase des Zellzyklus in die G₁-Phase übertreten lässt. Dies ist eine Besonderheit der Hepatozyten, dass sie aus dem ausdifferenzierten G₀-Stadium wieder in den Zellzyklus eintreten können. (39) Zudem kann HGF in Hepatozytenkulturen trotz Abwesenheit anderer Wachstumsfaktoren die Hepatozyten zur Teilung anregen. (32) Pro-HGF wird von den Sternzellen durch Stimulation mittels IL-1 und IL-6 synthetisiert und durch die Protease Urokinase aktiviert (39).

2. Zytokinabhängiger Pathway:

Wichtigster Bestandteil des zytokinabhängigen Pathway ist IL-6, welches durch Einwirkung des TNF- α in den Kupferzellen gebildet wird. Dieses stimuliert über

verschiedene intrazelluläre Mechanismen, wie der Bildung akuter Phase-Proteine, die Zellteilung, wenn auch weniger stark als der Wachstumsfaktor HGF. Nachgeordnet wirkt EGF aus den Brunnerschen Drüsen des Duodenums ebenfalls mitogen auf Hepatozyten. Norepinephrin aus dem Nebennierenmark stimuliert die EGF-Sekretion der Brunnerschen Drüsen. Auch Insulin erhöht die Proliferation der Hepatozyten wenn Wachstumsfaktoren anwesend sind (39).

Zusätzlich wurden weitere laborchemische Parameter untersucht, um eine Korrelation zur Leberhypertrophie zu finden. In klinischen und experimentellen Studien wurde ein Einfluss von Thrombozyten auf die Leberregeneration nach Hepatektomien sowie akutem und chronischem Leberversagen gefunden. Es wird unter anderem die Ausschüttung mitogener Faktoren diskutiert (40,41).

4.3.4. Unzureichende Hypertrophie nach Pfortaderembolisation

2,8 % der Patienten weisen eine nicht ausreichende Hypertrophie des FLR auf, sodass aufgrund dessen die geplante Leberresektion nicht durchgeführt werden kann (29). Folgende Möglichkeiten stehen in diesem Fall zur Verfügung:

1. Konservatives Prozedere: Konservativ kann das Intervall zwischen PVE und Leberresektion von 4 - 6 Wochen auf 6 - 8 Wochen oder länger erweitert werden, da selbst nach einem Jahr ein Leberparenchymzuwachs zu verzeichnen ist (25,36).

2. Kombination einer rechtsseitigen PVE mit sequentiell, interventionsradiologischem Verschluss der ipsilateralen Lebervene (LVD / Liver Venous Deprivation /// HVE / Hepatic Vein Embolization): Die Embolisation der ipsilateralen Lebervene nach PVE führt zu einer Erhöhung des Volumenzuwachses des FLR. In einer kleinen Kohorte von 12 Patienten wurde ein FLR/TLV von 34,8 % vor PVE verzeichnet, 1 - 2 Wochen nach PVE ein 39,7 %, 2 Wochen nach LVD 44,2 % und 1 Woche nach rechtsseitiger Hemihepatektomie 64,5 %. Es wurden neben dem Verschluss eines falschen Lebervenenastes keine weiteren verfahrensspezifischen Komplikationen vermerkt (42).

3. Kombination einer rechtsseitigen PVE mit sequenzieller, ipsilateraler, transarterieller Embolisation (TAE) bzw. transarterieller Chemoembolisation (TACE): Mit dieser Verfahrenskombination werden zusätzlich die typischerweise arteriell versorgten Lebermalignome embolisiert, welche nach erfolgter PVE durch

intrahepatische Shunts sowie kompensatorische arterielle Hyperperfusionen profitieren würden (43). Dieses Verfahren bewirkt eine höhere Hypertrophieinduktion des FLR und hat einen besonders starken antineoplastischen Effekt, welcher dem Tumorprogress im Intervall entgegenwirkt. Man kann im Kombinationsverfahren bei 83 % der Patienten eine vollständige Tumornekrose nachweisen, hingegen bei alleiniger PVE nur bei 5 %. Nachteilig jedoch ist das regelmäßige Auftreten einer Leberparenchymnekrose (5 - 35 %). Das Verfahren wurde in einer Studie an Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom (HCC) durchgeführt und es konnte eine größere Hypertrophie des FLR festgestellt werden als bei alleiniger PVE (12 % PVE / TACE vs. 8 % PVE) (44).

Anmerkung: Die PVE ahmt eine Pfortaderthrombose (PVT / Portal Vein Thrombosis) nach, welche normalerweise eine Kontraindikation zur TACE darstellt, durch das erhöhte Risiko einer Leberparenchymnekrose und Verschlechterung der Leberfunktion. Jedoch haben in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen bei Patienten mit einer PVT eine selektive TACE sicher und mit gutem Ergebnis durchgeführt (45).

4.3.5. Tumorprogress nach Pfortaderembolisation

Für das Wachstum intrahepatischer Metastasen spielt neben den oben genannten Hypertrophiemechanismen des Leberparenchyms, welche sich ebenso günstig auf das Metastasenwachstum auswirken wie auf das Wachstum des Leberparenchyms, die arterielle Abhängigkeit der Metastasen eine wichtige Rolle. Schon 1951 wurde von Biermann et al demonstriert, dass Lebertumore ihr Blutvolumen von der Leberarterie erhalten und nicht über die Pfortader (46). Das Leberparenchym wird üblicherweise zu 20 % mit sauerstoffreichem Blut der Leberarterie und zu 80 % mit dem nährstoffreichen Blut der Pfortader versorgt. Nach Pfortaderembolisation kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg des arteriellen Blutflusses im embolisierten Leberlappen (47). Konsekutiv dazu wurde in der Hypertrophiephase nach PVE ein stärkeres Metastasenwachstum vor allem im embolisierten Leberlappen beschrieben (48). Laut einer Studie beträgt die mediane Tumorwachstumsrate (TWR) von PVE-Patienten 0,15 ml/d vor PVE und steigt nach PVE auf 0,85 ml/d an. Zudem zeigten sich 25 % neue Metastasen im FLR nach PVE (49). Dieses Ergebnis konnte in weiteren Arbeiten bestätigt werden (TWR PVE-Gruppe 0,36 ml/d vs. Kontrollgruppe ohne PVE 0,05 ml/d) (50).

Um einem Tumorprogress gezielt entgegenzusteuern, gibt es in der wissenschaftlichen Literatur folgende Möglichkeiten:

1. Kombination PVE und TAE / TACE als Maßnahme gegen den Tumorprogress kann man die PVE zusätzlich mit einer TACE kombinieren, welche zusammen einen besonders starken antineoplastischen Effekt aufweisen, jedoch auch das Risiko einer Leberparenchymnekrose birgt (siehe Unzureichende Hypertrophie nach PVE).

2. PVE unter fortgeführter systemischer Tumorthherapie: Bekannt ist, dass systemische Tumorthapien typische, pathologische Veränderungen des Leberparenchyms verursachen. Gerade bei Patienten mit CRLM ist dies gut untersucht. Die klassischen Chemotherapeutika haben folgende Risiken und führen zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität nach Leberresektionen durch eingeschränkte regenerative Kapazität etc. (51,52).

FU-basierter Chemotherapie (5-FU / 5-Fluoruracil): Steatosis, 16,6 % der Patienten.

Irinotecan: CASH (Chemotherapy associated Steatohepatitis), 20,2 % der Patienten.

Oxalinplatin: SOS (Sinusoidal Obstruction Syndrome), 18,9 % der Patienten (51).

Bevacizumab: Kein Hinweis auf Leberparenchymveränderung, keine Erhöhung der Mortalität oder Morbidität (53).

Um diese Problematik zu umgehen wird Üblicherweise auf eine perioperative Chemotherapie verzichtet und die neoadjuvante Therapie 4 Wochen vor Resektion bzw. vor PVE pausiert. Zusätzlich wird, um das Risiko eines PHLF zu minimieren, ein Cut-off-Wert der FLR-Ratio von 30 % angesetzt, damit die assoziierte Einschränkung des Hypertrophievermögens berücksichtigt wird (28).

Um jedoch einen Tumorprogress im Intervall zwischen PVE und Resektion zu minimieren, oder im besten Falle eine Tumorregression zu erzielen, wurde überprüft, ob systemische Tumorthapien (CTX) vor PVE bzw. zwischen PVE und Resektion weiter verabreicht werden können. In verschiedenen Arbeiten wurde eine ausreichende Hypertrophie des FLR nach PVE unter fortgeführter CTX festgestellt (Zuwachs des FLR von 28 % mit CTX vs. 34 % unter pausierter CTX) sowie ein Abnahme des Tumolvolumens (-24 % mit CTX vs. +28 % unter pausierter CTX) (54–56).

In der Gesamtbetrachtung der Fragestellung Tumorprogress durch PVE sollte man jedoch folgendes beachten:

Die Hypertrophiemechanismen des Leberparenchyms nach PVE und der konsekutive Tumorprogress werden sich vermutlich von denen nach Leberteilesektion nicht grundlegend unterscheiden. Nach einer Leberteilesektion werden zudem zusätzliche tumorgünstige Faktoren beschrieben - durch intraoperative Palpation zirkulierende Tumorzellen, operativ bedingte lokale hypoxische Gewebeschäden durch z. B. ein Pringle-Manöver, operativ bedingte Immunsuppression und Inflammation - (57).

Fest steht, dass nach alleiniger Leberteilesektion auch tumorgünstige Faktoren vorliegen wie nach einer PVE. Nach einer Leberteilesektion bei CRLM beträgt die 5-JÜR 40 %, bzw. 37 % bei PVE / Leberteilesektion (29,52). Eine weitere Arbeit, welche das Ergebnis von erweiterten Hepatektomien von CRLM mit und ohne PVE vergleicht kommt zu einem ähnlichen Ergebnis: 5-JÜR von 38 % in der Gruppe ohne PVE versus 42 % in der PVE-Gruppe (58). Nach Leberteilesektion erleiden insgesamt 60 % der Patienten ein Tumorrezidiv, ca. 30 % ein intrahepatisches Rezidiv (52).

Da die 5-JÜR nach alleiniger Leberteilesektion und der Kombination PVE / Leberteilesektion vergleichbar sind, könnte man die Hypothese aufstellen, dass durch PVE nicht mehr Tumorprogress als durch die Leberresektion getriggert wird und man den Teil der Patienten herausfiltern kann, welche durch intrahepatischen Progress nicht von einer Resektion profitieren würden (57).

4.4. Alternative Verfahren zur Hypertrophieinduktion des Leberparenchyms

Da die Pfortaderembolisation (PVE) durch Tumorprogress und unzureichende Hypertrophie nicht immer zur Resektion führt, werden im Folgenden alternative chirurgische Techniken beschrieben:

4.4.1. Pfortaderligatur

Die Pfortaderligatur (PVL / Portal Vein Ligation) ist das chirurgische Pendant zur PVE mit vergleichbarer Hypertrophieinduktion (PVL 38,5 % vs. PVE 43 %), Morbidität (PVL 5,2 % vs. PVE 3,9 %) und Mortalität (30-Tages-Mortalität PVL 2,8 % vs. PVE 3,8 %) (26). Es wurde von einigen Autoren eine Überlegenheit gegenüber der PVE propagiert, von anderen eine Unterlegenheit, jedoch überwiegt aktuell der Tenor, dass keine signifikanten Unterschiede bestehen (26,59,60).

Vorteile der Pfortaderligatur sind die gleichzeitige Exploration der lokalen Tumorsituation und das fehlende Risiko einer Tumorpassage im Vergleich zur interventionsradiologischen ipsilateralen Pfortaderpunktion - nachteilig wirkt jedoch die Invasivität durch Durchführung einer Laparotomie in Allgemeinanästhesie und eine verlängerte Hospitalisierungszeit. Hepatische Abszesse machen mit 37,5 % den größten Anteil der Komplikationen aus. Weitere Komplikationen sind Adhäsionen, mit möglicherweise erschwerten Operationsbedingungen in Folge sowie Sepsis / Multiorganversagen, Nachblutungen, Gallenleckagen, Darmperforationen und Leberversagen. Aufgrund der Invasivität kommt dieses Verfahren hauptsächlich bei einer Two-staged Hepatectomy zum Einsatz (25,26,61).

4.4.2. ALPPS / In-Situ-Split

Eine Weiterentwicklung der Pfortaderligatur ist die Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) oder auch im deutschen Sprachraum häufig In-Situ-Split genannt. Dieses Verfahren hebt den Nachteil der Pfortaderligatur auf, indem durch zusätzliche Leberparenchydissektion zwischen FLR und dem zu resezierenden Leberlappen im ersten operativen Schritt eine Eröffnung intrahepatischer Pfortaderkollateralen unterbunden wird und die Hypertrophie des FLR im Vergleich zur PVE deutlich ansteigt (75 %). Dieses Verfahren wurde primär von Schnitzbauer et al. 2012 beschrieben. Je nach Autor und dessen Indikationsstellung kann gleichzeitig eine Tumorresektion des FLR im Sinne einer Two-staged-Hepatectomy erfolgen. Nach einem deutlich verkürztem Hypertrophieintervall von 9 Tagen erfolgt im zweiten Schritt die eigentliche Leberteileresektion. Dieses Verfahren ist aufgrund der Invasivität mit vermehrten Komplikationen (64 %) assoziiert und weist eine höhere perioperative Mortalität (12 %) und Morbidität (44 %) auf (62).

4.5. Yttrium-90-Radioembolisation

Die Y90-Radioembolisation (Y90-RE) oder auch synonym verwendet, die selektive interne Radiotherapie (SIRT), ist ein interventionsradiologisches und nuklearmedizinisches Verfahren zur lokoregionären Therapie von Lebermalignomen mit endovaskulärer Applikation eines Radiopharmakons über die Leberarterie.

Das chemische Element Yttrium mit der Ordnungszahl 39 und Massezahl 89 gehört zu den Übergangsmetallen und zählt zu den seltenen Erden. Yttrium mit der Massezahl 90 ist ein instabiles Isotop mit einer Halbwertszeit von 64,1 Stunden, welches unter Emission von β^- -Teilchen zu stabilem Zirkonium-90 zerfällt. Das Nuklid Yttrium-90 stellt im Körper eine punktförmige Strahlenquelle dar mit einer maximalen Energie von 2,27 MeV und mittleren Energie von 0,935 MeV. Die Eindringtiefe in Weichteilgewebe / Wasser beträgt maximal 11 mm und die mittlere Reichweite 2,5 mm (63). Ein Giga-Becquerel (GBq) Yttrium-90 erzeugt in einem Kilogramm Weichgewebe eine Strahlendosis von 50 Gray (Gy). Nach 11 Tagen sind intrahepatisch ca. 94 % der Gesamtdosis appliziert (64). Zur Applikation werden zuvor Kunstharzmikrosphären (SIR-Spheres®) oder Glasmikrosphären (TheraSphere™) mit unterschiedlicher Partikelgröße und Nukliddichte mit dem Radionuklid Yttrium-90 beladen.

Die Y90-RE stellt eine Therapiemöglichkeit im palliativen Setting zur Behandlung von Lebermalignomen mit fehlender operativer Option dar. Insbesondere arteriell hypervaskularisierte Tumore mit einem diffusen bzw. multifokalem Befallsmuster der Leber sind zur Behandlung geeignet, da sich die Y90-Mikrosphären stark im Tumorgewebe anreichern und gesundes Leberparenchym geschont wird. Ausgenutzt wird die duale Gefäßversorgung der Leber, bei der gesundes Parenchym zum Großteil portalvenös versorgt wird. Lebertumore weisen demgegenüber eine verstärkte, arterielle Vaskularisation auf (46). Die Radioembolisation kommt bei primären Lebertumoren wie dem hepatozellulären sowie cholangiozellulärer Karzinom (HCC und CCC) zur Anwendung. Eine weitere Indikation sind sekundäre Lebermalignome mit einer leberdominanten Metastasierung bzw. prognosebestimmenden Lebermetastasierung wie dem kolorektalen Karzinom, Mammakarzinom, aber auch bei neuroendokrinen Tumoren (65–67).

Die Indikationsstellung sollte möglichst durch ein interdisziplinäres Tumorboard erfolgen und wurde für das HCC, CCC und kolorektale Lebermetastasen (CRLM) in aktuellen Leitlinien erwähnt (2,68,69).

Kontraindikationen sind ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, eine eingeschränkte Leberfunktion, eine intrahepatische Tumorlast > 60 %, ein ausgeprägter hepatopulmonaler Shunt oder nicht verschließbare gastrointestinale Shunts (70).

4.5.1. Prozedere der Yttrium-90-Radioembolisation

Die initiale Evaluation des Patienten erfolgt mittels mehrphasigem Spiral-CT des Abdomens und ggf. venösen CT des Thorax sowie MRT der Leber zur Einschätzung des Lebervolumens, des intrahepatischen Tumorlast und der Gefäßanatomie. Zusätzlich werden behandlungsrelevante laborchemische Parameter bestimmt (Blutbild / Gerinnung / leberspezifische Parameter) (71).

Prätherapeutisch erfolgt eine diagnostische Angiographie mit dem Ziel der Sicherstellung der Mikrosphärenverteilung im Zielgebiet. Dies beinhaltet die Evaluation anatomischer Gefäßvarianten mit Identifikation von Kollateralen bzw. Überlaufgefäßen sowie ggf. deren Verschluss zur Vermeidung von Non-Target-Embolisationen mittels Coils. Zudem werden die Flussverhältnisse im Tumor überprüft, um eine Stenosierung bzw. einen langsamen antegraden Blutfluss auszuschließen, da ein Reflux ebenfalls eine Non-Target-Embolisation hervorrufen kann. Über einen Mikrokatheter wird eine Testdosis mit Technetium-99m markiertem makroaggregiertem Albumin (Tc99m-MAA) in das zu behandelnde Leberstromgebiet verabreicht (72). Das metastabile Technetium-99 zerfällt unter Emission von Gammastrahlung und einer Strahlungsenergie von 140 keV (Hauptphotopeak) in einer HWZ von 6 Stunden. Postinterventionell wird über eine planare Gammakamera oder mittels Single-Photonen-Emissionen-CT (SPECT) bzw. SPECT-CT die Gammastrahlung detektiert und stellt die Aktivitätsverteilung im intrahepatischen Tumorgewebe und möglicherweise eine unerwünschte Anreicherung in dem nicht zur Therapie vorgesehenen, tumorfreien Leberlappen oder extrahepatisch pulmonal bzw. abdominell, hier insbesondere Gallenblase, Duodenum, Magen, dar. Im Anschluss erfolgt die Evaluationsauswertung und eine Dosiskalkulation anhand der Körperoberfläche, des intrahepatischen Tumolvolumens und des hepatopulmonalen Shunts oder anhand des Lebervolumens und der Tumorlast (73,74).

Die Y90-RE erfolgt dann typischerweise 1 bis 2 Wochen nach Evaluation einzeitig (gesamte Leber oder tumortragender Leberlappen) oder im Intervall (75). Über einen transfemorale Zugang wird durch einen selektiv eingebrachten Mikrokatheter die gewünschte arterielle Strombahn der Leber mittels Yttrium-90-beladenen Glas- oder Kunstharzmikrosphären embolisiert. Die Mikrosphären reichern sich vorzugsweise im hypervaskularisierten präkapillären Gefäßbett der Malignome an und verbleiben dort (76).

Postinterventionell erfolgt die Kontrolle der Dosisverteilung per Bremsstrahlen-SPECT-CT, unter Ausnutzung der γ -Quanten, welche durch die Bremsstrahlung der emittierten Elektronen (β^- -Teilchen) in Kernnähe freigesetzt werden.

Zur Bestimmung der Verteilung ist auch ein PET-CT geeignet - dies ist möglich, da eine sehr geringe Menge an Positronen (β^+ -Strahlung) emittiert werden. Der Kern des Zirkonium 90 kann nach Yttrium 90-Zerfall sich noch in einem angeregtem Zustand befinden. Wenn die Anregungsenergie mindestens 1,022 MeV entspricht, kann es zur Bildung eines Elektron-Positron-Paares durch innere Paarbildung kommen, jedoch wurde auch die innere Konversion als ursächlich beschrieben (ein Proton zerfällt zu einem Neutron und Positron). Das ausgesendete β^+ -Teilchen trifft im Gewebe nach kurzer Entfernung auf ein Elektron (β^- -Teilchen) und beide werden vernichtet (Annihilation). Die frei werdende Energie wird in Form von zwei hochenergetischen Photonen mit je 511 keV im 180 Grad-Winkel zueinander ausgesandt (Vernichtungsstrahlung), welche wiederum mit hoher Ortskodierung per PET-CT detektiert werden kann (77).

Als Nachsorge wird eine klinische Untersuchung, Erhebung von laborchemischen Parametern sowie eine Bildgebung mittels CT und MRT in einem Intervall von 6 oder 12 Wochen nach Intervention durchgeführt, um das Tumoransprechen zu kontrollieren und etwaige Komplikationen zu erkennen.

4.5.2. Komplikationen der Yttrium-90-Radioembolisation

Obwohl die Einbringung des radioaktiven Embolisats bei der Radioembolisation transarteriell erfolgt, wird die Wirkung auf das Leberparenchym durch die Radiosensibilität der kleinen Lebervenen und Sinusoide bestimmt. Erste Erfahrungen hierzu stammen von der myeloablativen Therapie mittels Ganzkörperbestrahlung vor der hämatologischen Stammzelltransplantation (78). Insbesondere in der Kombination mit hepatotoxischer Chemotherapie wurden hier Leberversagen beobachtet und als Ursache eine fibrinoide Kongestion der Sinusoide bzw. kleinen Lebervenen (Veno-Occlusive Disease, VOD) histopathologisch identifiziert (79,80). Später wurde dieser Pathomechanismus, welcher

auch nach Chemotherapie allein oder in Kombination mit einer Radiotherapie auftreten kann unter dem Begriff des sinusoidalen Obstruktionssyndrom (SOS) zusammengefasst (81–83). Bei Vorliegen einiger Spezifika in der klinischen Manifestation wurde zudem beim Auftreten nach Radioembolisation der Begriff der Radioembolization Induced Liver Disease (REILD) geprägt (84). Hierbei zeigen sich in einem Intervall von 4 bis 8 Wochen klinisch ein Aszites und Ikterus. Laborchemisch zeigt sich dies durch eine Hyperbilirubinämie, jedoch ohne nennenswerten Anstieg der Transaminasen. Ein häufiges Auftreten wird insbesondere bei fortgesetzter Chemotherapie sowie bei Patienten mit einer Leber Grunderkrankung beschrieben (85). Insgesamt tritt das Phänomen der REILD aber hauptsächlich bei einer einzeitigen RE der gesamten Leber auf, da sich strahlenassoziierte Nebenwirkungen durch ein sequenzielles Vorgehen weitgehend verhindern lassen, bzw. klinisch nicht zum Vorschein kommen (86). Neben der sequenziellen Y90-RE ist eine medikamentöse REILD-Prophylaxe mit Substanzen wie Ursodeoxycholsäure, Prednisolon, Pentoxifyllin, Pantoprazol und/oder Enoxaparin im vulnerablen Zeitraum denkbar, jedoch gibt es hierfür noch keine belastbare Evidenz (85,87).

Weitere Nebenwirkungen treten insbesondere durch eine extrahepatische Fehlembolisation auf. Besonders anfällig sind hierfür Nachbarorgane, die aus kleinen Arterien im Bereich der Arteria hepatica versorgt werden. Durch Rückstrom infolge einer Stase der intrahepatischen Leberarterien oder veränderte Rheologie können so Y90-Mikrosphären in Nachbarorgane verschleppt werden (87–89). Eine potentielle Fehlembolisationslokation ist die Gallenblase, deren Arteria cystica typischerweise aus der rechten Leberarterie entspringt (88). Die Häufigkeit einer radiogenen Cholezystitis wird im niedrigen einstelligen Prozentbereich angegeben und kann vielfach konservativ behandelt werden. Zur Prävention ist bei Anreicherung der Gallenblase im MAA-SPECT nach der Planungsangiographie eine prophylaktische temporäre oder permanente Embolisation der Arteria cystica vor der Y90-RE geeignet (87,90,91). Schwerwiegender ist die Verschleppung von Y90-Mikrosphären in gastrointestinale Kollateralgefäße. Während die prätherapeutische Embolisation der Arteria gastrica dextra als meist proximal aus der linken Leberarterie entspringendes Gefäß weitgehend empfohlen wird, besteht keine gesicherte Datenlage zur Embolisation von Gefäßen wie der Arteria gastroduodenalis (87,92,93). Die Inzidenz einer gastrointestinalen Ulzeration nach Y90-RE wird in der Literatur zwischen 0,7 % und 13,6 % angegeben, einzelne Studien bis zu 28,6 % (89). Bei entsprechender Vorsicht während der Angiographie bzw. Y90-Applikation kann ein gastrointestinales Ulkus letztlich gut vermieden werden und in den meisten Fällen ist eine posttherapeutische Applikation von Protonenpumpenhemmern zur Behandlung ausreichend.

Eine weitere Komplikation stellt die radiogene Pneumonitis mit Lungenfibrosierung im Verlauf dar. Dies ist begründet durch eine Verschleppung der Y90-Mikrosphären aus der Leber in die Lunge über intrahepatische arterio-venöse Shunts, welche das Kapillarnetz der Leber umgehen. Nach Evaluation wird dies mittel Gammakamera, SPECT oder SPECT-CT quantifiziert. Bei Verwendung von SIR-Spheres® sollte bei einem hepatopulmonalen Shunt von mehr als 20 % keine Y90-RE mehr erfolgen und zwischen 10 – 15 % eine 20 %ige Dosisreduktion, bzw. zwischen 15 – 20 % eine 40 %ige durchgeführt werden (94).

4.5.3. Tumoransprechen nach Yttrium-90-Radioembolisation

Bei den primären Lebertumoren ist das HCC die häufigste Tumorentität gefolgt von dem CCC, für beide Entitäten bestehen mittlerweile Empfehlungen zur Y90-RE anhand aktueller Leitlinien (68,69).

Entsprechend der Barcelona Clinic Liver Cancer-Einteilung (BCLC) wird eine Y90-RE als alternative, lokoregionäre Therapie im unifokalen Stadium A eines HCCs angesehen, wenn weder eine operative Therapie noch eine der etablierten, interventionellradiologischen Verfahren, wie eine Radiofrequenzablation (RFA) oder transarterielle Chemoembolisation (TACE), möglich sind.

Gleiches gilt für das multifokale Stadium BCLC B, wenn weder eine Resektion, eine Transplantation oder eine TACE möglich ist. In dem sehr heterogenen Stadium BCLC B wurde zudem eine Subklassifikation vorgeschlagen, für die eine Y90-RE für ein ausgedehnteres B-Stadium (BCLC B2) geeigneter erscheint als eine TACE (95,96).

Im fortgeschrittenen Stadium BCLC C konnte jedoch in mehreren, multizentrischen Studien (SIRveNIB, SARA, SORAMIC) kein Überlebensvorteil gegenüber der jahrelangen systemischen Standardtherapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Sorafenib gezeigt werden (97–99). Lediglich sekundäre Endpunkte wie die Lebensqualität waren für die Y90-RE vorteilhafter. Erst in einer gepoolten Analyse der drei Studien konnte wenigstens die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bewiesen werden (100). In der Erstlinienbehandlung des Stadiums BCLC C wurden jedoch mittlerweile die Y90-RE und Sorafenib durch eine kombinierte Immuntherapie mittels Atezolizumab und Bevacizumab (Atezo / Bev) in der Effektivität weit überholt (101).

Beim deutlich selteneren CCC findet sich für die Y90-RE eine deutlich kleinere Datenlage. Im nicht-operablen Stadium besteht die Standardtherapie des CCC in einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin (Gem / Cis) (102). Aufgrund des

Fehlens effektiver Zweitlinientherapien kann nachfolgend eine Y90-RE als Therapie erwogen werden (69). Die Daten einer randomisierten Studie (SIRCCA / NCT02807181) in der Erstlinientherapie als Kombination mit Gem / Cis stehen jedoch noch aus (Stand: 31.12.2021) (103).

Neben dem HCC besteht die häufigste Anwendung der Y90-RE bei einem CRLM. Typischerweise muss dabei eine leberdominante Metastasierung vorliegen, die als prognostisch führend betrachtet wird (104). In mehreren, randomisierten Studien zur Erstlinienbehandlung konnte jedoch kein Vorteil im Gesamtüberleben, lediglich im progressionsfreien Überleben der Leber gegenüber der Standardchemotherapie nachgewiesen werden (105,106). Ein wichtiger Nebenaspekt lag jedoch in einem Überlebensvorteil (22,0 Monate versus 17,1 Monate) für Patienten mit einem rechtsseitigem kolorektalen Karzinom, bei denen aufgrund einer aggressiveren Biologie und häufigeren kRAS-Mutationen eine systemische Tumorthherapie geringer wirksam ist (107). Weiterhin wurde die sekundäre Resektabilitätsrate durch Hinzunahme einer Y90-RE zur Standardchemotherapie bei CRLM von 28,9 % auf 38,1 % signifikant verbessert (108).

Eine weitere, etablierte Therapieindikation ist die Salvage-Therapie bei Patienten, bei denen etablierte systemische Tumorthapien versagt haben oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr toleriert werden. In einer Matched-Pair-Analyse konnte so ein Überlebensvorteil für die Y90-RE gegenüber Best Supportive Care (BSC) mit 8,3 Monaten versus 3,5 Monaten Gesamtüberleben gezeigt werden (109). Durch entsprechende Patientenselektion lassen sich sogar bis zu 13,4 Monate Gesamtüberleben erreichen (110). Aufgrund der Datenlage folgten Leitlinienempfehlungen zum Einsatz der Y90-RE beim hepatisch oligometastasierten CRC sowie in der Salvage-Situation (2).

Für andere Entitäten mit deutlich weniger verfügbarer Evidenz, wie z. B. einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom, bestehen für die Y90-RE entsprechend nur schwache Empfehlungen für selektierte Patienten (111).

4.5.4. Hypertrophie nach einer Yttrium-90-Radioembolisation

Die Folgen einer Leberbestrahlung im Allgemeinen und einer Behandlung mittels Y90-RE im Speziellen werden histopathologisch als sinusoidales Obstruktionssyndrom beschrieben (83,85). Frühe Untersuchungen konnten bereits die Ablagerung extrazellulärer Matrix in den Sinusoiden und Zentralvenen mit konsekutiver Nekrose der Leberzellen zeigen. Die Zentralvenen und Lebersinusoiden obstruieren primär durch folgende Faktoren: Durch Strahlenschäden an den Endothelzellen erfolgt eine lokale Aktivierung des Gerinnungssystems mit Ablagerung von Fibrin. In Folge wandern Fibroblasten ein und bilden Kollagenfäden, welche das Fibrin ersetzen. Zusätzlich bleiben im Fibrin-/Kollagenetz weitere Blutbestandteile haften, welche die Okklusion verstärken (81,112). Extravasal kommt es zu einer vermehrten Aktivierung von parenchymatösen Sternzellen mit Bildung von extrazellulärer Matrix, welche zu einer Fibrosierung des Leberparenchyms führt. Durch die hepatozelluläre Schädigung und den parenchymatösen Umbau resultiert eine Größenreduktion des behandelten Leberparenchyms (113).

In molekularen Untersuchungen der sehr ähnlichen Lebertoxizität nach Stammzelltransplantation konnte unter anderem der Transforming Growth Factor- β (TGF- β) als wichtiger Mediator identifiziert werden (114). Arbeiten speziell zur Y90-RE befassten sich bisher ausschließlich mit der Bestimmung von Zytokinen und konzentrierten sich auf deren Vorhersagekraft in Bezug auf die globale Leberfunktion und Überlebensprognose (115,116). Insbesondere die Interleukine-6 und -8 (IL-6 und IL-8) konnten in diesen Studien als prognostische Marker erkannt werden. In einer Arbeit wurden weiterhin der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor, HGF) und der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-19 (Fibroblast Growth Factor-19, FGF-19) bestimmt und ein signifikanter Anstieg nach Y90-RE nachgewiesen, sowie die Assoziation von HGF zur Y90-RE und deren Hepatotoxizität bestätigt werden (117).

Sicher nachgewiesen werden konnte jedoch bereits der morphologische Aspekt einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens nach ipsilateraler Y90-RE. Es wurde eine Volumenzunahme des kontralateralen Leberlappens von 20 % bzw. 25 % beim sequenziellen, einseitigen Vorgehen beschrieben (86,118).

Nach einer Radiation Segmentectomy wird ebenfalls eine Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens verzeichnet, exemplarisch 26-47 % in einem Intervall von 1,5 - 9 Monaten nach Intervention (119).

Einen konkreten Einfluss scheint hier das Zeitintervall zu haben. Es konnte ein Volumenzuwachs von 24 % nach 1,5 bis 3 Monaten, von 35 % nach 3 bis 6 Monaten sowie von 45 % nach 9 Monaten bei Patienten, welche initial ein nicht resektables Lebermalignom hatten und mittels Y90-RE eine Überbrückungstherapie zur Resektion erhielten, gezeigt werden (120).

4.5.5. Spezielle Verfahren der Yttrium-90-Radioembolisation

1. Sequenzielle Yttrium-90-Radioembolisation: Die therapeutische Limitation der Y90-RE stellt die Radiosensibilität des Leberparenchyms dar, welche durch das spezifische Krankheitsbild der Radioembolization Induced Liver Disease (REILD) charakterisiert ist (84). Um dies zu umgehen wird in der Regel eine sequentielle Therapie beider Leberlappen in einem Zeitintervall von 4 bis 8 Wochen durchgeführt, wodurch die erstbehandelte Leberhälfte zur zweiten Therapiesitzung bereits eine partielle Regeneration aufweist und so eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen möglich ist (86).

2. Radiation Lobectomy: Bei der Radiation Lobectomy wird intraarteriell eine ablative Dosis von 120 - 200 Gy des Y90 in eine Lappenarterie verabreicht mit der Intention der hochgradigen Atrophie des tumortragenden Leberlappens und der vollständigen Ablation der dort lokalisierten Tumore (121,122).

3. Radiation Segmentectomy: Analog zur Radiation Lobectomy kann die Gabe von Y90 in die Segmentarterien von ein bis zwei Lebersegmenten kleinere Tumormanifestationen mit einer ablativen Dosis von mindestens 200 Gy behandeln. Bei einer Dosis von unter 190 Gy kommt es jedoch bei 25 % der Patienten zu keiner vollständigen Tumornekrose, bei über 190 Gy bei 65 % und bei mehr als 240 Gy bei 90-100 % (123).

4.6. Zielsetzung

Aufgrund der bisherigen Literatur kann für die Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE) ein ähnlicher Hypertrophieeffekt wie bei einer Pfortaderembolisation (PVE) angenommen werden. Die wenigen Untersuchungen zur systemischen Zytokinantwort zeigen hierbei auch Gemeinsamkeiten bei der Bedeutung des Zytokins IL-6 sowie der Hochregulation von Wachstumsfaktoren wie dem HGF.

Im Gegensatz zur PVE besitzt die Y90-RE einen primär therapeutischen Effekt auf Lebermetastasen. In Hinblick auf die primäre Irresektabilität könnte dies ein potentieller Vorteil gegenüber der PVE darstellen. Grundvoraussetzung ist jedoch ein hinreichende Hypertrophieinduktion ähnlich zum Standardverfahren der PVE. In der Literatur wurden jedoch bisher kaum die beiden Verfahren konkret gegenübergestellt.

Die vorliegende Arbeit soll folglich das Potential der Yttrium-90-Radioembolisation zur Hypertrophieinduktion des Leberparenchyms im Vergleich und als mögliche Alternative zur Pfortaderembolisation anhand einer Matched-Pair-Analyse evaluieren.

5. Material und Methoden

5.1. Rationale

Die vorliegende Studie untersucht separate Patientenkollektive zweier Institute unter Anwendung einer Matched-Pair-Analyse. Eingeschlossen wurden Patienten, welche mittels Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE) der Leber im Universitätsklinikum Magdeburg (Deutschland) behandelt wurden sowie Patienten, welche eine Pfortaderembolisation (PVE) im Institut Gustave-Roussy in Villejuif bei Paris (Frankreich) erhielten.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurde auf eine nachträgliche Patientenaufklärung verzichtet und die Datenauswertung durch die jeweiligen Ethikkommissionen genehmigt.

Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung der relativen Volumenzunahme des nicht embolisierten Leberlappens nach Durchführung einer der beiden genannten Verfahren. Die Y90-RE erfolgte in einem palliativen Therapieansatz, im Kontext der Hypertrophieinduktion wird der nichtembolisierte Leberlappen jedoch im Folgenden wie bei der präoperativen PVE als zukünftige Restleber (Future Liver Remnant / FLR) genannt. Die Daten zur PVE wurden bereits 2010 separat durch de Baere et al. publiziert (35).

5.2. Methodik der Yttrium-90-Radioembolisation

Bei der Y90-RE werden radioaktive Kunstharzmikrosphären (SIR-Spheres, Sirtex Medical, Australia) verwendet. Die 20 bis 60 μm großen und mit dem β -Strahler Yttrium-90 beladenen Sphären zeichnen sich durch eine Halbwertszeit von 64,1 h sowie eine mittlere Energie von 0,935 MeV aus und die mittlere Reichweite im Gewebe beträgt etwa 2,5 mm (124). Die Therapie erfolgte interventionsradiologisch in der Angiographie in Subtraktionstechnik mit transfemoralem Zugang unter Zuhilfenahme von Selektiv- und Mikrokathetern.

Initial wurde eine angiographische Evaluation des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior durchgeführt, bei der zunächst die Leberarterienanatomie untersucht wurde sowie mögliche Feeder zum Gastrointestinaltrakt. Um einen späteren Abstrom der Y90-Mikrosphären zu Nachbarorganen über kollaterale Gefäße zu verhindern, wurden die betreffenden Gefäße, üblicherweise die A. gastroduodenalis, A. gastrica dextra sowie weitere, je nach Anatomie und Risiko, mittels thrombogener Coils (Tornado oder Hilal, Cook, Irland) oder Gefäßplugs (Amplatzer Vascular Plug, St. Jude Medical, USA) verschlossen (125). Abschließend erfolgte die diagnostische Gabe von 75 - 150 MBq Tc99m-MAA

(LyoMAA, Covidien, Deutschland), mit der die spätere Radionuklidverteilung in der Leber abgeschätzt und ein Abstrom in die Lunge über Gefäßshunts geschätzt werden kann (72). Die Verteilung des Tc99m-MAA im Oberbauch wurde mittels SPECT (e.cam® 180, Siemens Medical, Deutschland (Zweikopf SPECT-Gammakamera)) dokumentiert und eine Non-Target-Embolisation ausgeschlossen. Bei vorhandener abdomineller extrahepatischer Deposition wurde die Evaluation wiederholt. Um eine irrtümliche Non-Target-Embolisation des Magens auszuschließen, wurde vor Evaluation in unserem Hause 1200 mg (60 Tropfen) Natriumperchlorat per Os verabreicht. Dies verhindert, dass das bei der Tc99-MAA-Verstoffwechslung entstehende Tc99-Pertechnetat über die Magenschleimhaut sezerniert wird und im SPECT eine fehlerhaft gastrointestinale Deposition anzeigt. Das Ausmaß des hepato-pulmonalen Shunts wurde mittels planarer Verteilungsszintigraphie (e.cam® 180, Siemens Medical, Deutschland (Zweikopf SPECT-Gammakamera)) bestimmt.

Zur Erhebung der hepato-pulmonalen Shuntfraktion wurde die Region-of-Interest-Technik (ROI) angewandt:

$$\text{Shunt (Lunge)} = \frac{\text{ROI (Lunge)}}{\text{ROI (Leber) + ROI (Lunge)}}$$

Im Falle eines relevanten Shunts von > 10 % wurde eine Dosisreduktion vorgenommen, bei einem Shunt > 20 % bestand eine Kontraindikation zur Y90-RE.

Die geplante Therapiedosis wurde mit Hilfe der Körperoberflächen-Methode (BSA-Methode) berechnet (73). Die Kalkulation erfolgte mit primärer Berechnung der Ganzleberdosis unter Einbeziehung der Tumorlast und Aufteilung der Dosis bei sequenziellen Therapien bzw. Reduktion der Dosis bei einzeitigen Therapien anhand des Verhältnisses des zu embolisierenden Lebervolumens zum Gesamtlebervolumen.

Die Dosiskalkulation erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Aktivität (GBq)} = (\text{BSA} - 0,2) + (\text{Tumorlast in \%} / 100)$$

Nach Auswertung der Evaluation und Dosiskalkulation erfolgte in unserem Hause eine "SIRT-Konferenz" mit dem interventionellen Radiologen, Nuklearmediziner, Ambulanzarzt und Stationsarzt. In der Fallzusammenschau wurde eine Therapieentscheidung getroffen und ein Therapieplan erstellt.

In der nächsten Angiographiesitzung erfolgte dann die definitive Therapie, bei der die Y90-Mikrosphären selektiv in die A. hepatica dextra appliziert wurden sowie ggf. in die Lebersegment IV-Arterie. Die Distribution wurde anschließend mittels Bremsstrahlen-SPECT-CT kontrolliert und nach erfolgter Therapie das postinterventionelle Procedere in der "SIRT-Konferenz" festgelegt.

Im Patientenkollektiv dieser Studie erfolgte die Y90-RE zunächst oder ausschließlich des rechten Leberlappens und ggf. des IV-Leberlappens unter REILD-protektiver Medikation. Diese beinhaltete Prednisolon (1 x 5 mg/d) und Ursodeoxycholsäure (1 x 500 mg/d) sowie eine Ulkus-Prophylaxe mittels Pantoprazol (1 x 20 mg/d) über insgesamt 8 Wochen zur Reduktion der strahleninduzierten Schädigung des Leberparenchyms und GIT. Eine klinische sowie bildgebende und laborchemische Verlaufskontrolle wurde nach 6 oder 12 Wochen durchgeführt (126).

5.3. Methodik der Pfortaderembolisation

Die PVE erfolgte überwiegend in Allgemeinanästhesie, vereinzelt in Sedierung. Die Embolisationen der rechtshepatischen Pfortader wurden im kontralateralen Zugang durchgeführt (35). Hierbei erfolgte eine sonographisch geführte Punktion eines segmentalen Pfortaderastes im linken Leberlappen mit einer Chibanadel und anschließend die angiographische Darstellung der portalen Strombahn. Über einen Selektivkatheter konnten in Folge die rechtsseitigen tumortragenden Leberabschnitte katheterisiert und embolisiert werden. Im Studienkollektiv erfolgte die Embolisation mittels N-Butyl-Cyanoacrylat (Histoacryl, Braun, Deutschland) in einer Suspension mit öligem Kontrastmittelmittel (Lipiodol, Guerbet, Frankreich). Im Falle einer zusätzlichen Embolisation des Lebersegments IV in Vorbereitung einer erweiterten Hemihepatektomie rechts wurden ergänzend weitere Embolisate wie z. B. PVA-Partikel (Contour, Boston Scientific, USA), Gelatinepartikel (Embosphere, Biosphere Medical, USA) oder thrombogene Coils (Tornado, Cook, Irland) verwendet. Das Ergebnis des Eingriffes wurde abschließend durch eine Portographie dokumentiert.

Bei Nachweis von kleinen Metastasen im linken Leberlappen wurde zeitgleich eine perkutane RFA durchgeführt.

5.4. Patientenkollektiv

Yttrium-90-Radioembolisation:

Insgesamt 320 Patienten, welche im Zeitraum von Oktober 2006 bis März 2012 eine Radioembolisation im Universitätsklinikum Magdeburg erhielten, wurden auf die Eignung zum Studieneinschluss retrospektiv untersucht.

Dabei galten folgende Einschlusskriterien:

- (I) Kein Vorliegen einer Leberzirrhose.**
- (II) Sekundäre Lebermalignome, keine primären Lebertumore.**
- (III) Bildgebung mittels MRT und / oder CT vor und nach Y90-RE.**
- (IV) Tumorbeteiligung der Lebersegmente IV bis VIII ohne oder mit maximal 2 % Tumorlast der Lebersegmente II und III.**
- (V) Keine Chemotherapie 3 Monate vor Y90-RE bzw. im Intervall zwischen Y90-RE und postinterventioneller Bildgebung.**
- (VI) Ausreichende Erhebung leberspezifischer laborchemischer Parameter und klinischer Daten vor und nach Y90-RE.**

Von 320 überprüften Patienten erfüllten 35 Patienten diese Kriterien.

Darunter befanden sich 19 Frauen und 16 Männer. Bei 29 Patienten wurde eine Y90-RE des rechten Leberlappens (Lebersegmente V - VIII) durchgeführt und bei 6 Patienten zusätzlich das Lebersegment IV therapiert. Ein FLR von weniger als 25 % wiesen 34 Patienten auf und 1 Patient mehr als 25 %.

Pfortaderembolisation:

Mit der Publikation von de Baere et al. standen Daten von insgesamt 141 PVE-Patienten von August 1987 bis Dezember 2005 zur Verfügung (35). Alle Patienten erhielten zur Vorbereitung einer rechtsseitigen Hemihepatektomie oder einer erweiterten Hemihepatektomie rechts eine PVE zur präoperativen Hypertrophieinduktion aufgrund eines initial zu geringen Restlebervolumens.

Eine PVE war indiziert, wenn der rechte Leberlappen sowie ggf. das Lebersegment IV ein FLR von < 25 % in einer ansonsten gesunden Leber aufwies bzw. < 40 % bei einer verminderten Leberparenchymregenerationsfähigkeit bei pathologischem Indocyanine-Green-Clearance-Wert (ICG).

Korrespondierend zum Kollektiv der Y90-RE galten folgende Einschlusskriterien zur Studie:

- (I) Keine Leberzirrhose.**
- (II) Bildgebung mittels CT vor und nach PVE.**
- (III) Kein Leberchirurgischer Eingriff vor PVE
(zentrale Hepatektomie, linksseitige Trisegmentectomie etc.)**

Von 141 überprüften Patienten erfüllten 107 Patienten diese Kriterien.

Darunter befanden sich 47 Frauen und 60 Männer. Nach PVE wurden bei 70 Patienten eine Hemihepatektomie rechts (Lebersegmente V - VIII) sowie bei 37 Patienten eine erweiterte Hemihepatektomie rechts (Lebersegmente IV - VIII) durchgeführt. 12 Patienten wiesen im ICG-Test pathologische Werte auf (Indikation PVE bis FLR < 40 %). Kein Patient erhielt im Intervall zwischen PVE und postinterventioneller Bildgebung eine systemische Tumorthherapie. 9 Patienten erhielten eine zeitgleich zur PVE ein perkutane RFA des linken Leberlappens bei Detektion kleiner Metastasen.

5.5. Matchkriterien

Für die Matched-Pair-Analyse galten folgende Kriterien zur Bildung vergleichbarer Patientenpaare:

- (I) FLR/TLV-Ratio vor Therapie (< 25 % versus ≥ 25 %).**
- (II) Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie (ja vs. nein).**
- (III) Thrombozytenanzahl (< 200 Gpt/L vs. ≥ 200 Gpt/L).**
- (IV) Ausmaß der Embolisation (Segmente IV - VIII vs. Segmente V - VIII).**

Nur vollständige übereinstimmende Paare wurden in die Analyse eingeschlossen.

5.6. Datenerhebung

Zur Bildauswertung dienten vor und nach dem Eingriff durchgeführte CT- oder MRT-Untersuchungen. Patienten, welche mittels Y90-RE behandelt wurden, erhielten ein MRT der Leber (Achieva 1,5 T, Philips Healthcare, Niederlande) mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Vital, Deutschland). Die Volumetrie der Leber und der Metastasen erfolgte in T1-gewichteten fettgesättigten 3D-Gradientenechosequenzen (T1 GRE THRIVE fs) nach Kontrastmittelapplikation in 3 mm Schichten mit Hilfe von OsiriX (Antoine Rosset, 2003-2011), einem Computerprogramm zur Darstellung und Verarbeitung radiologischer DICOM-Bilddaten. Im Falle einer Kontraindikation zur MRT erfolgte die Bildgebung ersatzweise mittels mehrphasigem KM-Spiral-CT (Aquillion 16, Toshiba Medical Systems, Deutschland) in einer Schichtdicke von 5 mm.

Die Patienten erhielten vor PVE ein KM-Spiral-CT mit portalvenöser Kontrastmittelphase. Die akquirierten Bilder mit einer maximalen Schichtdicke von 5 mm wurden auf der zugehörigen Workstation (Advantage, GE Medical Systems, USA) volumetrisch ausgewertet.

Im Bilddatensatz wurden primär das Gesamtlebervolumen (TLV), abzüglich des Tumolvolumen sowie das zukünftige Restlebergewebe (FLR), ebenso abzüglich des Tumolvolumens, bestimmt. Die Bezeichnung FLR wird hierbei zur Vereinfachung auch für die Patienten nach Y90-RE verwendet, obwohl diese in palliativer Intention behandelt wurden.

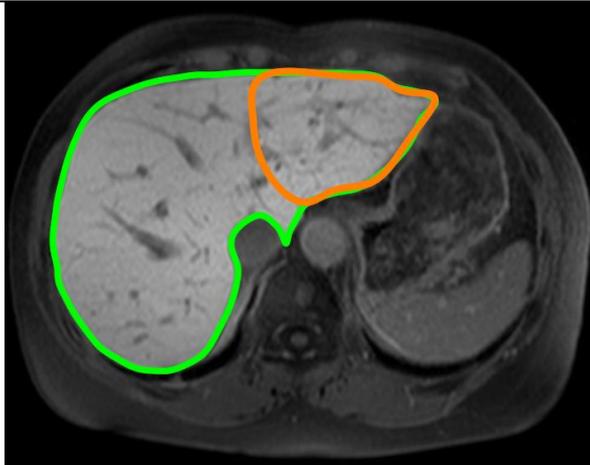


Abbildung 4:

Transversalschnitt der Leber im MRT in einer T1 gewichteten, fettgesättigten Gradientenechosequenz. Lebervolumetrie der gesamten Leber (grüner ROI) und des linkslateralen Leberlappens (orangener ROI).

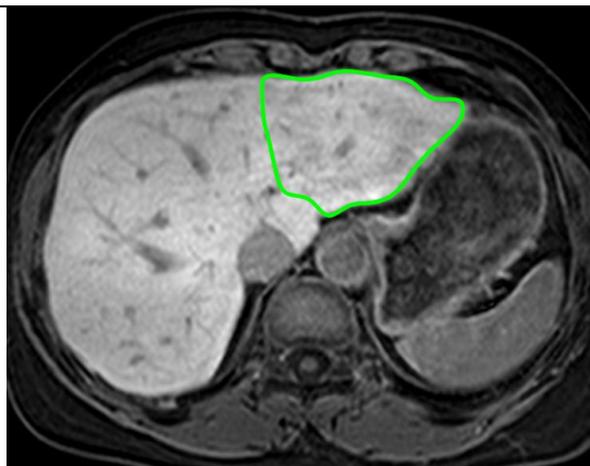


Abbildung 5:

Transversalschnitt der Leber im MRT in einer T1 gewichteten, fettgesättigten Gradientenechosequenz. Volumetrie des linkslateralen Leberlappens - Lebersegmente II und III - vor Y90-RE (grüner ROI).

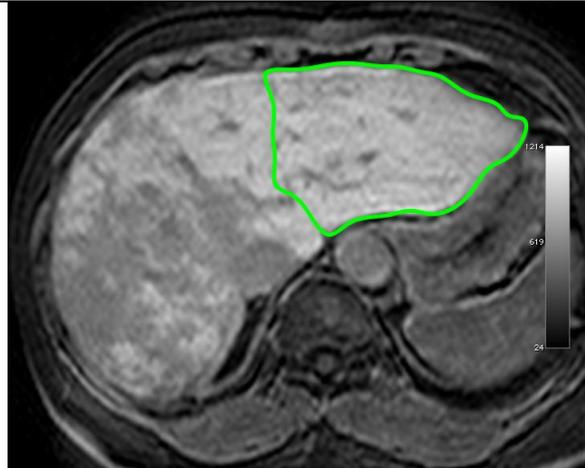


Abbildung 6:

Transversalschnitt der Leber im MRT in einer T1 gewichteten, fettgesättigten Gradientenechosequenz. Volumetrie des linkslateralen Lappens - Lebersegmente II und III - (grüner ROI) wie in Abbildung 2, jedoch mit deutlicher Hypertrophie des FLR. Bei Z. n. erfolgter rechtshepatischer Y90-RE - Lebersegmente V – VIII. Das Lebersegment IVa/b ist ausgespart und wurde separat volumetriert. Der rechte Leberlappen zeigt eine verminderte Verstoffwechslung des hepatobiliären Kontrastmittels als Ausdruck einer posttherapeutisch hepatozytären Dysfunktion.

Neben der relativen Volumenänderung des FLR als primären Endpunkt wurde die absolute Volumenzunahme des FLR, die absoluten sowie relativen Volumenänderungen des embolisierten Leberlappens als auch der Gesamtleber als sekundäre Endpunkte analysiert. Alle Volumina sind abzüglich der Tumorumfänge, was auch in der Formel zur Berechnung des Verhältnisses von FLR zur Gesamtleber (FLR-Ratio) berücksichtigt wurde (35):

$$\text{FLR-Ratio} = \frac{(\text{Lebervolumen}^{\text{FLR}} - \text{Tumorumfang}^{\text{FLR}})}{(\text{Lebervolumen}^{\text{Gesamtleber}} - \text{Tumorumfang}^{\text{Gesamtleber}})}$$

Für die Gruppe der Patienten nach Y90-RE erfolgte zusätzlich die Bestimmung des Tumoransprechens anhand RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) im behandelten Leberlappen sowie eine Verlaufskontrolle im FLR. Ergänzend erfolgte die Auswertung des leberspezifischen Laborparameters Bilirubin vor und nach Intervention die Dokumentation der auftretenden Nebenwirkungen anhand der CTCAE Version 4.02 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute, USA).

5.7. Statistik

Die Auswertung wurde durch das Unternehmen Data Reduction LLC (Mark Van Buskirk, USA) mit Hilfe der Software SAS (SAS Institute Inc., USA) ausgeführt.

Unterschieden wurden die Behandlungsarme Y90-RE und PVE. Als deskriptive Statistik wurden stetige Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung, zusätzlich der Median ggf. mit Range angeführt, sowie kategoriale Variablen entsprechend ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungen in den Therapiegruppen erfolgte eine Varianzanalyse (ANOVA) der stetigen Variablen sowie eine Auswertung der Häufigkeitsdaten in Abhängigkeit der minimal erwarteten Häufigkeit mittels Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test. Eine Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die relativen und absoluten Veränderungen der Lebervolumina wurden anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der FLR-Ratio vor Therapie als Kovariate analysiert. Die prä- und postinterventionelle Statistik beinhaltet die absoluten und relativen Volumenänderungen mit Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Medians.

6. Ergebnisse

6.1. **Patientenkollektiv**

Aus der initialen Kohorte von 35 Patienten mit einer rechtshepatischen Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE) bzw. von 141 Patienten mit einer entsprechenden rechtsseitigen Pfortaderembolisation (PVE), bzw. 107 Patienten mit entsprechenden Einschlusskriterien, konnten anhand der Matchkriterien insgesamt 26 vollständig übereinstimmende Paare gebildet werden. Insgesamt standen der Analyse somit Daten von 52 Patienten zur Verfügung. Eingeschlossen wurden 23 Frauen und 29 Männer in einem mittleren Alter von 57,7 Jahren.

Die Y90-RE bzw. PVE erfolgte bei Metastasen folgender Tumorentitäten:

| Tumorentität | Y90-RE | PVE | Gesamt |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Kolorektales Karzinom | 12 / 26; 46 % | 22 / 26; 85 % | 34 / 52; 65 % |
| Mammakarzinom | 8 / 26; 31 % | 2 / 26; 8 % | 10 / 52; 19% |
| Sonstige: Magenkarzinom, Analkarzinom, Larynxkarzinom, Urothelkarzinom, Prostatakarzinom, Oropharynxkarzinom Gallenblasenkarzinom | 6 / 26; 23 % | 2 / 26; 8% | 8 / 52; 15 % |

Sämtliche Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Chemotherapielinie erhalten, wobei der Großteil der Patienten zur Y90-RE mindestens zwei Linien durchlaufen hatte (n = 20; 77 %) jedoch nur 2 Patienten in der PVE-Kohorte (n = 2; 8 %):

| Chemotherapielinien | Y90-RE | PVE | Gesamt |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Erstlinie | 6 / 26; 23 % | 24 / 26; 92 % | 30 / 52; 58 % |
| Zweitlinie | 12 / 26; 46 % | 2 / 26; 8 % | 14 / 52; 27 % |
| Drittlinie | 3 / 26; 12 % | 0 / 26 0 % | 3 / 52; 6 % |
| Viertlinie | 4 / 26; 15 % | 0 / 26 0 % | 4 / 52; 8 % |
| > Viertlinie | 1 / 26; 4 % | 0 / 26 0 % | 1 / 52; 2% |

Die Systemtherapien setzten sich anhand der verwendeten Substanzen wie folgt zusammen:

| Substanz | Y90-RE | PVE | Gesamt |
|--|---------------|---------------|---------------|
| 5-Fluorouracil | 15 / 26; 58 % | 23 / 26; 88 % | 38 / 52; 73 % |
| Oxaliplatin | 10 / 26; 38 % | 14 / 26; 54 % | 24 / 52; 46 % |
| Cisplatin | 4 / 26; 15 % | 3 / 26; 12 % | 7 / 52; 13 % |
| Carboplatin | 3 / 26; 12 % | 0 / 26; 0 % | 3 / 52; 6 % |
| Irinotecan | 9 / 26; 35 % | 3 / 26; 12 % | 12 / 52; 23 % |
| Capecitabine | 3 / 26; 12 % | 0 / 26; 0 % | 3 / 52; 6 % |
| Bevacizumab | 6 / 26; 23 % | 0 / 26; 0 % | 6 / 52; 12 % |
| Cetuximab | 7 / 26; 27 % | 0 / 26; 0 % | 7 / 52; 13 % |
| Sonstige (keine Angaben zur Häufigkeitsverteilung): Taxol, Epirubicin, Cyclophosphamid, Antrazykline, Gemcitabine, Mitomycin C, Vinorelbin, Etoposid, Trastuzumab | | | |

6.2. Kohortenvergleich

Bei der Y90-RE erfolgte die Embolisation eines mittleren Lebervolumens von 1157 ± 260 ml mit einer mittleren Therapieaktivität von $1,2 \pm 0,25$ GBq (1,2; Range: 0,8 bis 1,7 GBq).

Das mittlere embolisierte Lebervolumen in der PVE-Gruppe betrug 1101 ± 264 ml, eine Quantifizierung des Embolisationsmaterials war methodenbedingt nicht möglich.

Bei der statistischen Analyse der Patientencharakteristika konnte zwischen den Behandlungsgruppen ein hochsignifikanter Unterschied des Induktionszeitraumes (Zeitintervall Y90-RE vs. PVE bis zur posttherapeutischen Bildgebung) mit einem Mittelwert von 46 vs. 35 Tagen bzw. einem Median von 46 (27-79) vs. 33 (24-56) nachgewiesen werden ($p = < 0,001$). Weitere, statistisch hochsignifikante Unterschiede fanden sich für die Häufigkeit kolorektaler Lebermetastasen (CRLM) (12 / 26 vs. 22 / 26 bzw. 46 % vs. 85 %; $p = 0,008$) sowie für die Vorbehandlung mit mehr als einer Chemotherapielinie (20 / 26 vs. 2 / 26; 77 % vs. 8 %; $p < 0,001$). Des Weiteren fand sich ein signifikanter Unterschied der mittleren Thrombozytenanzahl (272,9 GPt/l vs. 206,7 GPt/l; $p = 0,026$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden sich bei relevanten Faktoren wie dem Gesamtlebervolumen (TLV), der zukünftigen Restleber (FLR), dem Volumenverhältnis von zukünftiger Restleber zur Gesamtleber (FLR-Ratio) sowie zwischen dem embolisierten Lebervolumen. Weiterhin waren Alter und Geschlecht sowie Größe und Gewicht ähnlich.

Die Matchkriterien wurden zur Bestätigung bzw. Gegenprüfung ebenfalls in dieser Analyse eingeschlossen und zeigten den statistisch zu erwartenden p-Wert von 1,0.

| Tabelle 4 | | | |
|---------------------------------|---|--|----------------|
| Variablen | Y90-RE | PVE | p-Werte |
| | <i>n oder MW ± SD; (Median (Range))</i> | <i>n oder MW ± SD, (Median(Range))</i> | |
| Patientencharakteristika | | | |
| Alter (Jahre) | 59 ± 11; (58) | 56 ± 7; (56) | 0,235 |
| Alter > 65 y / < 65 y | n = 9 / n = 17 | n = 3 / n = 23 | 0,095 |
| Geschlecht (männlich/weiblich) | n = 12 / n = 14 | n = 17 / n = 9 | 0,264 |
| Körpergröße (cm) | 169 ± 9; (169) | 172 ± 8; (173) | 0,267 |
| Gewicht (kg) | 77 ± 13; (79) | 75 ± 15; (73) | 0,601 |
| FLR vor Therapie (ml) | 369 ± 142; (339) | 382 ± 166; (323) | 0,763 |
| FLR-Ratio vor Therapie (%) | 24 ± 8; (24) | 26 ± 7; (24) | 0,480 |
| Embolisiertes Lebervolumen (ml) | 1157 ± 260; (1153) | 1101 ± 264; (1083) | 0,460 |
| Gesamtlebervolumen (ml) | 1525 ± 308; (1447) | 1489 ± 374; (1446) | 0,712 |
| Induktionszeitraum (d) | 46 ± 10; (46 (27-79)) | 35 ± 8; (33 (24 - 56)) | < 0,001 |
| Thrombozytenzahl (Gpt/L) | 273 ± 134; (257) | 207 ± 63; (211) | 0,026 |
| kolorektale Lebermetastasen | n = 12 (46 %) | n = 22 (85 %) | 0,008 |
| Chemotherapielinien (1 / >1) | n = 6 / n = 20 | n = 24 / n = 2 | < 0,001 |
| Applizierte Y90-Aktivität (GBq) | 1,2 ± 0,25; (1,2 (0,8 - 1,7)) | - | |
| Matchkriterien | | | |
| FLR-Ratio ≥ 25 % | n = 12 (46 %) | n = 12 (46 %) | 1,0 |
| Thrombozytenzahl ≥ 200 Gpt/L | n = 17 (65 %) | n = 17 (65 %) | 1,0 |
| Platinhaltige Chemotherapie | n = 17 (65 %) | n = 17 (65 %) | 1,0 |
| Embolisation Lebersegment IV | n = 6 (23 %) | n = 6 (23 %) | 1,0 |

6.3. Kovarianzanalyse

Im ersten Schritt erfolgte die Analyse möglicher Einflussfaktoren der Hypertrophieinduktion (FLR-Zuwachs) aus den Basischarakteristika des Patientenkollektivs. Sowohl die Matchkriterien selbst als auch die potentiellen Einflußfaktoren auf die Hypertrophieinduktion wie die Induktionszeit, vorangegangene Chemotherapielinien und die Behandlungsmethode (Y90-RE vs. PVE) unterliefen zunächst einer univariaten Kovarianzanalyse.

Als Kovariate wurde die FLR-Ratio, welche ein wesentlicher Einflussfaktor des Hypertrophiepotentials darstellt, gewählt, da kleine Lebervolumina eine stärkere Hypertrophie aufweisen als größere.

Die Matchkriterien zeigten hier wiederum keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Im univariaten ANCOVA konnte ein hochsignifikanter Einfluss des Behandlungsarmes (Y90-RE vs. PVE) ($p < 0,001$), ein signifikanter Einfluss der Patientengröße ($p = 0,023$), des Primärtumors (CRLM vs. übrige Entitäten) ($p = 0,036$), der Induktionszeit (unter oder über 40 Tage) ($p = 0,036$) sowie der vorangegangenen Chemotherapielinien (1 oder > 1) ($p = 0,049$) gezeigt werden.

Anschließend erfolgte eine multivariate Kovarianzanalyse dieser Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die FLR-Hypertrophie, der Einschluss erfolgt für alle Variablen mit $p \leq 0,05$ (* siehe Tabelle 5). Mit Ausnahme der Patientengruppe (Y90-RE vs. PVE) konnte hier jedoch keine statistische Signifikanz der univariat signifikant erscheinenden Variablen auf den FLR-Zuwachs nachgewiesen werden.

Es lässt sich somit zusammenfassen, dass lediglich die Embolisationsmethode (Y90-RE vs. PVE) ausschlaggebend für die Hypertrophieinduktion war (** siehe Tabelle 5).

| Tabelle 5 | | |
|--|---|---|
| Variablen | p-Wert (univariate ANCOVA in Bezug auf die Veränderung des FLR in %) | p-Wert (multivariate ANCOVA in Bezug auf die Veränderung des FLR in %) |
| <i>Patientencharakteristika</i> | | |
| Y90-RE vs. PVE | < 0,001* | 0,022** |
| Geschlecht | 0,078 | |
| Alter | 0,623 | |
| Gewicht | 0,435 | |
| Körpergröße | 0,023* | |
| Kolorektales Karzinom ja / nein | 0,036* | 0,640 |
| Induktionszeit < 40 d vs. ≥ 40 d | 0,036* | 0,583 |
| Vorherige Chemotherapielinien ≤ 1 vs. > 1 | 0,049* | 0,560 |
| Thrombozytenzahl | 0,075 | |
| <i>Matchkriterien</i> | | |
| FLR-Ratio < 25 % vs. ≥ 25 % | 0,814 | |
| Thrombozytenzahl < 200 Gpt/L vs. ≥ 200 Gpt/L | 0,240 | |
| Platinhaltige Chemotherapie ja / nein | 0,769 | |
| Embolisation Lebersegment IV ja / nein | 0,300 | |
| | | |

6.4. Volumetrieanalyse

Neben der primären Zielvariable, des prozentualen FLR-Zuwachses, wurden die absoluten Volumengrößen vor und nach Embolisation sowie der absolute Volumenzuwachs erfasst. Verglichen wurde zwischen den beiden Embolisationstechniken (Y90-RE vs. PVE) sowie die Änderung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

In beiden Gruppen (Y90-RE und PVE) kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg des relativen (29 % vs. 62 %) und des absoluten (102 ml vs. 208 ml) FLR-Volumens, jedoch war ein hochsignifikant stärkerer Zuwachs in der PVE-Gruppe zu verzeichnen.

Die Lebervolumina sowie Volumenänderungen zeigten sich wie folgt:

| Tabelle 6 | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Variablen | Y90-RE | PVE | p-Wert Y90 RE vs. PVE |
| | <i>MW ± SD, (Median)</i> | <i>MW ± SD; (Median)</i> | |
| <i>FLR</i> | | | |
| Volumen vorher (ml) | 369 ± 142; (339) | 382 ± 166; (323) | 0,763 |
| Volumen nachher (ml) | 471 ± 204; (435) | 590 ± 222; (535) | |
| Absolute Änderung (ml) | 102 ± 107; (80) | 208 ± 115; (176) | < 0,001 |
| Relative Änderung (%) | 29 ± 23; (25) | 62 ± 37; (51) | < 0,001 |
| p-Wert (vorher vs. nachher) | < 0,001 | < 0,001 | |
| <i>Embolisierter Leberlappen</i> | | | |
| Volumen vorher (ml) | 1157 ± 260; (1153) | 1101 ± 264; (1083) | 0,460 |
| Volumen nachher (ml) | 1061 ± 305; (1028) | 966 ± 251; (945) | 0,294 |
| p-Wert (vorher vs. nachher) | 0,002 | < 0,011 | |
| <i>Gesamte Leber</i> | | | |
| Volumen vorher (ml) | 1525 ± 308; (1447) | 1489 ± 374; (1446) | 0,712 |
| Volumen nachher (ml) | 1531 ± 354; (1558) | 1566 ± 391; (1432) | 0,214 |
| p-Wert (vorher vs. nachher) | 0,847 | 0,059 | |

Eine grafische Übersicht der Volumenänderungen gibt folgende Abbildung:

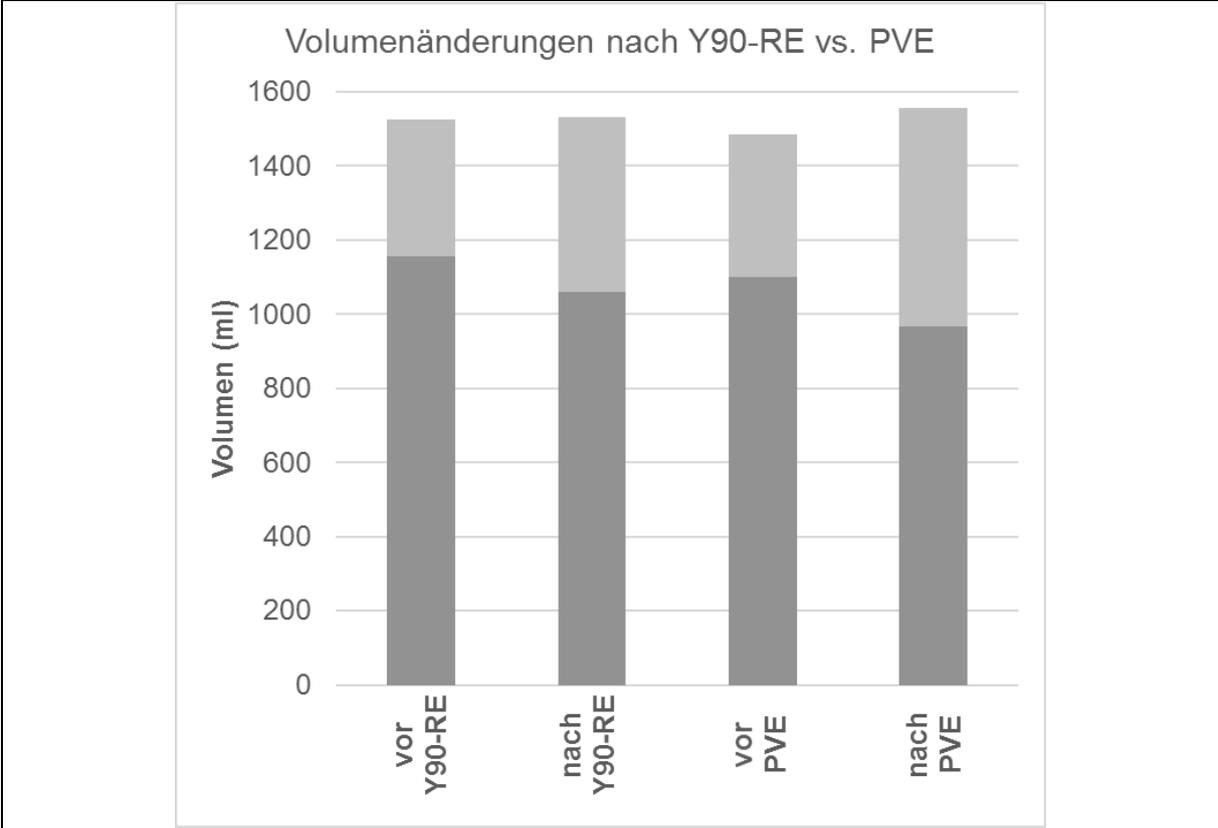


Abbildung 7:

Volumenänderungen des FLR (hellgrau) nach Y90-RE und PVE sowie des embolisierten Leberlappens (dunkelgrau).

6.5. Nebenbetrachtungen

Durch die zeitlich versetzte Datenerfassung an zwei wissenschaftlichen Standorten liegen weitere Daten vor, die im Einzelnen nicht auf den direkten Vergleich von Y90-RE und PVE abgestimmt wurden.

Unter anderen stellt die Y90-RE ein therapeutisches Verfahren dar und somit kann zusätzlich deren Wirkung auf die Tumorerkrankung des ipsilateral embolisierten Leberlappen analysiert werden.

Weiterhin sind Daten zu dem letztlich operativen Outcome nach PVE verfügbar.

6.5.1. Laborchemische Analyse

Der leberspezifische Laborparameter Bilirubin betrug vor Y90-RE im Median 7,9 $\mu\text{mol/l}$ (4,1 – 27,2 $\mu\text{mol/l}$) sowie postinterventionell im Median 8,3 $\mu\text{mol/l}$ (4,2 – 20,8 $\mu\text{mol/l}$) bei einem oberen Grenzwert der Norm von 21 $\mu\text{mol/L}$. Die Erhöhung war statistisch nicht signifikant.

6.5.2. Nebenwirkungen nach Y90-Radioembolisation

Die Nebenwirkungen wurden anhand der CTCAE klassifiziert. Zwei Toxizitäten 3. Grades wurden nach Y90-RE beobachtet: Ein Fall mit einer akuten radiogenen Cholezystitis durch Deposition von Y90-Mikrosphären in der Gallenblasenwand durch Fehlembolisation der Arteria cystica sowie ein weiterer Patient mit Entwicklung einer Leukopenie auf dem Boden einer vorbestehenden chemotherapieassoziierten Myelosuppression, welche sich nach Gabe von G-CSF (Granulozyte-Colony Stimulating Factor) zurückbildete (127).

6.5.3. Tumoransprechen nach Yttrium-90-Radioembolisation

Die Auswertung des Tumoransprechens im rechten Leberlappen nach Y90-RE erfolgte analog RECIST 1.1. Es zeigten sich von insgesamt 26 Patienten 19 Fälle einer Stable Disease (73 %), 5 Fälle einer partiellen Remission (19 %), ein Fall einer kompletten Remission (4 %) sowie ein weiterer mit einem Progress (4 %).

18 Patienten (69 %) hatten bereits zur rechtshepatischen Embolisation eine geringe Tumorlast im FLR. Bei einem der 18 Patienten (4 %) kam es im Zeitraum bis zur nächsten Bildgebung zu neuen Lebermetastasen im unbehandelten FLR, bei weiteren 10 Patienten (39 %) zu einer Größenzunahme und bei den übrigen 7 Patienten (27 %) blieben die Metastasen stabil. Bei einem (4 %) weiteren Patienten entstanden in einem prätherapeutisch tumorfreien FLR neue Metastasen.

6.5.4. Ergebnisse und Komplikationen nach Pfortaderembolisation

Die induzierte Hypertrophie nach PVE war mit einem niedrigen Ausgangsvolumen des FLR assoziiert, ein großes FLR-Volumen korrelierte negativ signifikant mit der Hypertrophie (Pearson $r = -0,55$; $p < 0,001$). Gleiches galt für einen hohen Anteil des FLR am Gesamtlebervolumen (Pearson $r = -0,52$; $p < 0,001$). Ebenso war eine signifikant geringere Hypertrophie bei vorheriger Chemotherapie (systemisch oder intraarteriell) mit Platinderivaten (Cisplatin oder Oxaliplatin) oder zwischenzeitlicher Radiofrequenzablation (RFA) von Metastasen im FLR zu beobachten ($p = 0,048$ bzw. $p = 0,02$). Nach Adjustierung dieser Faktoren um das prätherapeutisch vorliegende FLR-Volumen war für die platinhaltige Chemotherapie und RFA im FLR jedoch nicht mehr das Signifikanzniveau zu erreichen ($p = 0,16$ bzw. $p = 0,51$).

In der Laborwertanalyse wurde kein Zusammenhang zwischen FLR-Hypertrophie und Höhe von Bilirubin, Transaminasen, Alkalische Phosphatase, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl gefunden (p -Werte zwischen 0,31 und 0,99). Gleiches galt für die Länge der Pausierung einer zytotoxischen Chemotherapie vor der PVE ($p = 0,7$).

Die angestrebten Leberresektionen konnten bei 88 % der Patienten nach im Mittel 34 Tagen (24 bis 56 Tagen) durchgeführt werden. Die Operation musste bei 9 % der Patienten aufgrund zwischenzeitlich extrahepatischer Metastasierung (Peritonealkarzinose, Lymphknotenmetastasen) sowie bei 3 % der Patienten aufgrund einer Lebermetastasierung im FLR abgesetzt werden.

Nach PVE und anschließender Resektion wurden bei den insgesamt 94 resezierten Patienten 25 Komplikationen (26,7 %) in folgender, absteigenden Häufung registriert:

Transientes Leber- oder Nierenversagen $n = 10$, Pleuraergüsse oder Aszites $n = 6$, Gallenleckagen mit Drainagebedarf $n = 3$, Blutungen mit Transfusionsbedarf $n = 3$, Multiorganversagen $n = 3$, Myokardinfarkt $n = 1$ sowie Pfortaderthrombose mit hepatorenalem Syndrom $n = 1$.

7. Diskussion

Bei der Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE) wurde wie bei der Pfortaderembolisation (PVE) eine Volumenzunahme des unbehandelten Leberlappens beobachtet. Da zu den Hypertrophieeffekten bei der Y90-RE therapeutische Effekte auf Lebermetastasen als gesichert gelten, sollte überprüft werden, ob eine Y90-RE ähnliche Hypertrophieergebnisse erzielen kann wie eine PVE, um dies ggf. vor einer ausgedehnten Leberresektion zur Hypertrophie einer zu kleinen zukünftigen Restleber (FLR) anwenden zu können, mit dem Benefit der zusätzlichen Malignomsbehandlung im embolisierten Leberlappen.

7.1. Pfortaderembolisation und Match-Kriterien

Das Standardverfahren zur Induktion einer hepatischen Hypertrophie vor einer ausgedehnten Leberteileresektion stellt zweifellos die PVE dar. Das Ausmaß der Hypertrophie wird im Mittel mit etwa 43% beschrieben und liegt zwischen 24,3% und 69% - in vorliegender Studie 62 % (26,128,129). Um die Y90-RE mit der etablierten PVE vergleichen zu können, wäre eine prospektive, randomisierte Studie von Nöten. Um jedoch erste Vergleiche tätigen zu können, entschieden wir uns für eine retrospektive Analyse mit Homogenisierung der Patienten mittels Match-Kriterien, die einen direkten Einfluss auf die Leberhypertrophie aufweisen. Als Ausschlusskriterien fungierten Faktoren, welche die Leberhypertrophie negativ beeinflussen wie eine Leberzirrhose sowie peritherapeutische CTX-Gabe.

Neben der Leberparenchymvorschädigung scheint ein wichtiger Hypertrophiefaktor das FLR vor Embolisation zu sein, wobei kleinere Volumina einen stärkeren Zuwachs aufweisen. Dieses erhöhte Hypertrophiepotential wird durch einen gleichzeitig größeren embolisierten Leberlappen mit konsekutiv erhöhten Blutfluss im FLR verursacht (25). In der PVE-Kohorte wurde vor Hemihepatektomie bzw. erweiterter Hemihepatektomie rechts die Indikation zur PVE mit einem FLR < 25 % bei ansonsten Lebergesunden gestellt bzw. < 40 % bei Patienten mit pathologischem ICG-Test und daraus abgeleiteter eingeschränkter Leberfunktion. Um eine Vergleichbarkeit beider Gruppen zu erreichen, wurde ein FLR von kleiner oder größer gleich 25 % bezogen auf das Gesamtlebervolumen als Matchkriterium aufgenommen.

Im PVE-Kollektiv wurde zudem unterschieden zwischen der Indikation zur Hemihepatektomie rechts bzw. erweiterter Hemihepatektomie rechts (prächirurgische Embolisation der Lebersegmente V – VIII vs. Lebersegmente IV - VIII) mit konsekutiv durchgeführter oder fehlender Embolisation des Pfortaderastes zum Lebersegment IV. Da eine fehlende oder durchgeführte Embolisation in diesem Segment das bestehende Verhältnis zwischen FLR und Gesamtleber ändert, wurde dies ebenso berücksichtigt.

Einen bewiesenen Einfluss auf das Ausmaß der Hypertrophie des FLR hat eine vorangegangene systemische Tumorthherapie. Diese kann vor PVE oder im Intervall zwischen PVE und Resektion stattfinden und es wurde belegt, dass der Volumenzuwachs im Vergleich zu unbehandelten Patienten kleiner ausfällt (51,52). Als wichtiger Faktor hat sich dabei erwiesen, dass platinhaltige CTX zu einer geringeren Hypertrophie oder zumindest einer längeren Wartezeit bis zum gewünschten Volumenzuwachs führt. Eine Erklärung hierfür ist das sinusoidale Obstruktionssyndrom der Leber (SOS), welches durch Oxaliplatin ausgelöst werden kann. Aber auch andere Chemotherapeutika beeinträchtigen die Leberfunktion. Unter FU-basierter Chemotherapie (5-FU / 5-Fluoruracil) kommt es gehäuft zu einer Steatosis hepatis und unter Irinotecan zu einer Chemotherapy associated Steatohepatitis (CASH) (51). Als Konsequenz dieser Daten wurden in der vorgelegten Studie die Vorbehandlung mit platinhaltigen Substanzen als Match-Kriterium integriert. Eine CTX im Intervall zwischen PVE und Leberchirurgie erfolgte nicht.

Zudem wurden verschiedene Laborparameter zur Vorhersage der Hypertrophie nach PVE untersucht und es konnte eine positive Korrelation mit der Thrombozytenzahl demonstriert werden (40). Obwohl im vorliegenden PVE-Kollektiv fast ausschließlich normwertige Thrombozyten vorlagen, fand die Thrombozytenzahl zum Ausschluss etwaiger Inhomogenitäten zwischen beiden Patientenkollektiven Eingang in die Match-Kriterien.

7.2. Yttrium-90-Radioembolisation zur hepatischen Hypertrophieinduktion

Nach Etablierung der Y90-RE zur Behandlung fortgeschrittener Lebermalignome fielen in Nachsorgeuntersuchungen bald typische, morphologische Veränderungen auf. Nach Y90-RE eines Leberlappens wies der behandelte Leberlappen eine Größenreduktion als auch eine reduzierte Speicherung des hepatobiliären Kontrastmittels auf, während die unbehandelten Lebersegmente eine Hypertrophie zeigten (86,130). Die Leberschädigung resultiert aus einer vermehrten Aktivierung von Sternzellen, welche verstärkt extrazelluläre Matrix bilden und zu einer hepatischen Fibrose führen. Zusätzlich zeigt sich eine histologisch das Bild einer Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, Veno-Occlusive Disease) bzw. sinusoidale Obstruktionssyndrom der Leber (SOS), welche obligat ab einer Dosis von mehr als 30 Gy vorliegt, jedoch ohne automatisch klinisch sichtbar im Sinne einer Radioembolization Induced Liver Disease (REILD) zu werden (118). Mit dem beobachteten Volumenzuwachs des kontralateralen Leberlappens nach ipsilateraler Y90-RE, welcher in der vorliegenden Studie 29 % betrug, konnten die Ergebnisse der Arbeiten von Seidensticker et al. und Jakob et al. bestätigt werden, deren Zuwächse der kontralateralen Lebersegmente mit 20 % bzw. 25 % angegeben wurden (86,118).

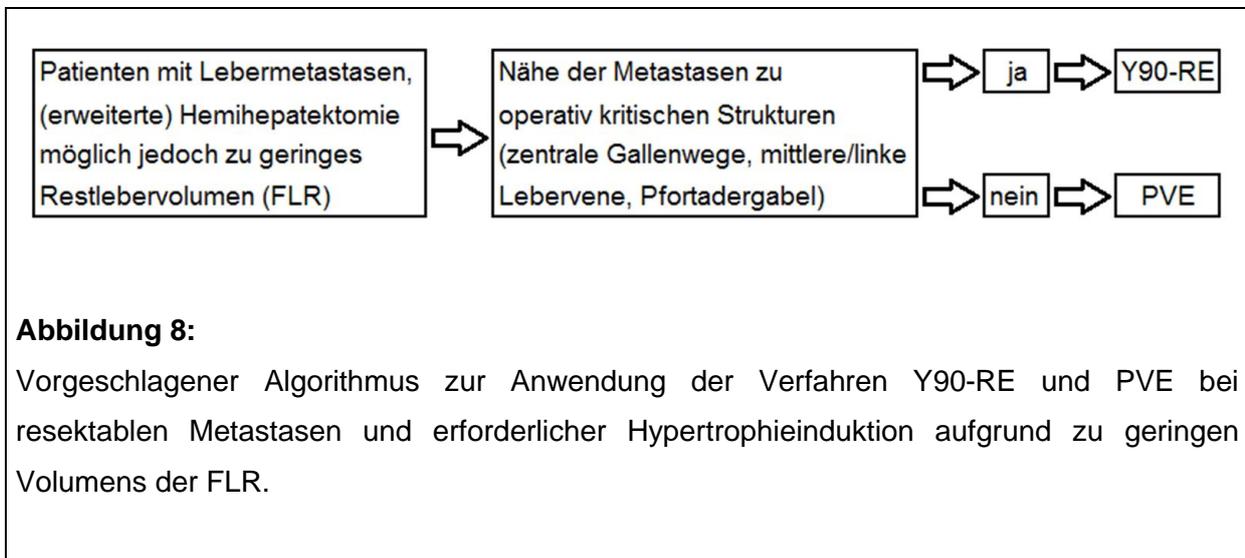
7.3. Stellenwert der Yttrium-90-Radioembolisation zur Pfortaderembolisation

In dieser Studie wurden 52 Patienten, je 26 Patienten in der Y90-RE- sowie PVE-Gruppe miteinander gematched. Mit einem volumetrischen Zuwachs des FLR von 62 % war die PVE in der vorgestellten Kohorte deutlich der Y90-RE überlegen (29 %). Vorausgeschickt werden muss jedoch, dass diese Daten aus einem Patientenkollektiv mit dem größten Zuwachs nach PVE in der internationalen Literatur stammen (25). Als Grund kann hier eine langjährige Erfahrung angegeben werden. Die Arbeitsgruppe um deBaere war außerhalb von Japan, die erste Gruppe, welche Arbeiten zur PVE veröffentlichten und schon 1987 erste Patienten behandelte. Zudem erfolgte ein kombinierter Einsatz mehrerer Embolisierungstechniken, welcher ebenso mit einer erhöhten Hypertrophie assoziiert ist (30).

Demgegenüber zeichnet sich die Y90-RE durch eine standardisierte Aktivitätsberechnung aus, welche wenig Spielraum für ein aggressiveres Vorgehen lässt. Nachdem der Hypertrophieeffekt nach Y90-RE signifikant geringer ausfiel als nach PVE und die Y90-RE auch das kostenintensivere Verfahren darstellt, bleibt die Frage nach einem sinnvollen Einsatz. Entscheidend ist hier die Häufigkeit einer Tumorerkrankung im Zeitintervall bis zur Operation. In unserer Arbeit konnte eine Stabilisierung der Tumorerkrankung im rechten Leberlappen im Intervall bei 96 % der Patienten erreicht werden. Ein Tumorprogress im rechten Leberlappen wurde in der PVE-Kohorte nicht erfasst. Da sich unsere Y90-RE-Patienten nicht im kurativen Setting befanden und in der PVE-Kohorte es keine Auswertung des Tumorprogresses im rechten Leberlappen gab, ist ein Vergleich nur bedingt möglich.

Sollte also der Volumenzuwachs des FLR das entscheidende Ziel zum Erreichen einer kurativen Behandlung sein, muss die PVE weiter als Standard angesehen werden. Demgegenüber waren Patienten zur geplanten Y90-RE in dieser Studie mit mehreren Therapielinien systemisch vorbehandelt und aufgrund eines ausgedehnten Leberbefalls keine Kandidaten für eine Operation. Den zusätzlichen Nutzen der Tumorkontrolle durch die Y90-RE müsste man dann in Fällen anwenden, bei denen ein Tumorprogress im zu behandelnden Leberlappen z. B. durch die anatomische Nähe zu operativ kritischen Strukturen wie zentrale Gallenwege, der mittleren oder linken Lebervene oder der Pfortadergabel, in einem kurzen Zeitintervall zur Irresektabilität führen würden.

Die Entscheidungsfindung hinsichtlich des am besten geeigneten Verfahrens lässt sich also wie folgt vorschlagen:



7.4. Limitationen

Die beiden Kohorten, die in der Matched-Pair-Analyse verglichen wurden, stammten aus zwei europäischen Zentren (Frankreich bzw. Deutschland) und wurden in unterschiedlichen Zeiträumen behandelt. Es können somit einerseits institutionelle Besonderheiten nicht ausgeschlossen werden und die Patientenkohorten unterschieden sich deutlich. In der PVE-Gruppe fanden sich überwiegend Patienten mit CRLM (85 %) im kurativen Setting und in der Y90-RE-Gruppe waren alle Patienten palliativ behandelt und es fanden sich weniger als die Hälfte der Patienten mit CRLM (46 %). Zudem wurden die chemotherapeutischen Regime im Intervall beider Studien deutlich intensiviert. Weiterhin haben die Patienten in der Kohorte der Y90-RE aufgrund des fortgeschritteneren Tumorstadiums meist mehr als eine Chemotherapielinie durchlaufen. Der Effekt einer zytotoxischen Therapie auf den Hypertrophieeffekt beider Verfahren kann zwar nicht quantifiziert werden, aber der Einfluss, insbesondere platinhaltiger Regime auf die Leberfunktion im Allgemeinen kann als gesichert gelten (131,132). Entsprechend konnte zumindest die Vorbehandlung mit den beiden Derivaten Cisplatin und Oxaliplatin in die Matchkriterien aufgenommen und somit dem schwer berechenbaren Effekt entgegengewirkt werden.

Eine wichtige Fragestellung ist zudem, inwieweit die beiden Verfahren Y90-RE und PVE bezüglich des Wirkmechanismus miteinander vergleichbar sind. Streng betrachtet wird in der PVE die Pfortader, ein großes Gefäß, welches 80 % der Leberversorgung übernimmt, embolisiert, welche dann in Folge verschlossen bleibt, bestenfalls ohne Eröffnung intrahepatischer Shunts. Es erfolgt eine deutliche Umverteilung des portalvenösen Blutes überwiegend ins FLR. Im Vergleich dazu erreicht die Y90-RE allenfalls eine kurzzeitige Stase des Blutflusses in einem kleinen Gefäß, welches insgesamt nur 20 % der Leberversorgung ausmacht. Kurze Zeit nach Intervention ist die rechte Leberarterie wieder vollständig perfundiert (47). Schlussfolgern kann man daraus, dass der Hypertrophieeffekt der Y90-RE durch die Leberparenchymbestrahlung zu gering ist im Vergleich zur Hypertrophie nach PVE durch den Perfusionsausfall rechtshepatisch und Hyperämie im FLR (32).

Bis heute dürfte jedoch keine Patientenkohorte existieren, die einen uneingeschränkten Vergleich der Y90-RE mit der PVE erlauben würde. Wichtige Faktoren wären:

Erstlinientherapie, unilobäre Y90-RE bei sicher resektablen Lebermetastasen und lediglich zu kleinem FLR, höhere Yttrium-90-Dosis analog zur Radiation Segmentectomy / Radiation Lobectomy.

Dann wäre vielleicht in einem typischen Zeitintervall von PVE zur Leberresektion (4 Wochen) eine vergleichbare Volumenzunahme des FLR denkbar.

7.5. Ausblick

Aufgrund der erhobenen Daten wurden bereits weitere Studien initiiert. Da bisher lediglich der volumetrische Effekt beider Methoden auf das FLR untersucht werden konnte, soll in erster Linie die Restleberfunktion quantifiziert werden. Hierbei wird postuliert, dass der Funktionszugewinn nach Y90-RE der PVE gleichwertig sein könnte und sich der Stellenwert der Y90-RE somit erhöhen ließe. Als Parameter wurden zunächst die segmentale Leberleistung anhand der Mebrofenin-Szintigraphie sowie die globale Leberfunktion anhand der Eliminationskinetik von Indocyanin-Green-Clearance gewählt (133,134). Längerfristig müssten diese oder andere Surrogate der Leberfunktion eine ausreichende Vergleichbarkeit des Funktionszugewinns belegen können, um randomisierte Studien zu rechtfertigen. Weiterhin erfolgt die Y90-RE in dieser Studie mit einer standardisierten Aktivität des β -Strahlers Yttrium-90 (BSA-Modell) mit dem Ziel einer Tumorkontrolle bei stark fortgeschrittener und vorbehandelter Erkrankung. Eine höhere Dosierung war aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht möglich, da in dieser Situation immer mit einem zeitnahen Behandlungsbedarf des anderen Leberlappens bei dortigem Progress gerechnet werden muss (85,86). Im Falle einer (potentiellen) Resektabilität könnte zukünftig auf den zu resezierenden Leberlappen die Aktivitätsberechnung der Radiation Segmentectomy / Radiation Lobectomy angewendet werden (120,135). Bei dieser aggressiveren Form der Y90-RE wird eine ablativ Dosis mit mindestens 200 Gy auf das Lebervolumen kalkuliert und somit potentiell eine stärkere Parenchymfibrose induziert, die wiederum eine Aussicht auf eine stärkere Hypertrophie bieten könnte.

Da die Y90-RE das deutlich kostenintensivere Verfahren gegenüber der Pfortaderembolisation darstellt, könnte so bei einer dann vergleichbaren Hypertrophieinduktion der Vorteil einer Tumorkontrolle durch die Y90-RE gezeigt werden, um medizinökonomischen Kriterien zu genügen und damit eine breite Verfügbarkeit zu unterstützen.

In den letzten Jahren – nach Abschluss der Datenerhebung – wurde zudem eine die PVE ergänzende Embolisation der abführenden Lebervene als Induktor einer noch größeren Hypertrophie postuliert (LVD / Liver Venous Deprivation). Erste Daten an sehr kleinen Patientenkollektiven zeigen einen entsprechenden Effekt, jedoch befinden sich randomisierte Studien bisher noch im Stadium der Patientenrekrutierung (136,137). Denkbar ist aber auch eine Kombination aus PVE und Y90-RE zur Maximierung des Hypertrophieeffekts bei gleichzeitiger Ausnutzung der therapeutischen Wirksamkeit der Y90-RE. Auch hier fehlen bisher entsprechende Untersuchungen und letztlich wären verschiedenste Kombinationen der Embolisation in den drei Lebergefäßsystemen (Leberarterien, Portalvenen und Lebervenen) zu gleichen oder unterschiedlichen Zeitpunkten denkbar.

8. Zusammenfassung

Ausgedehnte Leberresektionen in der Metastasenchirurgie bedürfen bei einem zu kleinen zukünftigen Restlebervolumen einer vorherigen Hypertrophieinduktion. Das wichtigste Verfahren zum Erreichen einer Hypertrophie der zukünftigen Restleber stellt die Pfortaderembolisation dar.

Die vorgelegte Arbeit analysiert die Wertigkeit der Yttrium-90-Radioembolisation zur Induktion einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens im Vergleich zur Pfortaderembolisation. Als potentielle Vorteile werden der therapeutische Effekt einer Yttrium-90-Radioembolisation im Gegensatz zur Pfortaderembolisation betrachtet.

Um einen möglichst realistischen Vergleich zwischen zwei retrospektiven Patientenkohorten zu erlauben, wurde eine Matched-Pair-Analyse unter Beachtung klinischer Einflussfaktoren der Hypertrophieinduktion als Matchkriterien gewählt. Es konnte hierbei ein signifikanter Volumenzuwachs des kontralateralen Leberlappens nach Yttrium-90-Radioembolisation nachgewiesen werden, welcher jedoch geringer ausfiel als bei der zu vergleichenden Pfortaderembolisationskohorte. In der deskriptiven Analyse ist hierzu einschränkend festzustellen, dass die Erkrankungsstadien in der Patientengruppe der Yttrium-90-Radioembolisation weiter fortgeschritten waren.

Der klinische Stellenwert der Yttrium-90-Radioembolisation liegt am ehesten bei speziellen Konstellationen, in denen der Gesamtbedarf eines ausreichenden Hypertrophieeffekts eher gering ist und ein Tumorprogress im Hypertrophieintervall im zu resezierenden Leberlappen je nach Lage zu anatomischen Risikostrukturen deutliche Nachteile für den Patienten mit sich bringen würde.

Des Weiteren sollte es ein Ziel sein, in folgenden Arbeiten über das reine Volumen der Restleber hinaus den funktionellen Aspekt zu betrachten, der letztlich für das klinische Ergebnis ausschlaggebend ist. Weiterhin muss eine noch bessere Vergleichbarkeit der Patientenkollektive - idealerweise im Rahmen von prospektiven randomisierten Studien – erzielt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmischer R, van Buskirk M, Stübs P, u. a. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatol Baltim Md.* Mai 2014;59(5):1864–73.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, u. a. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* August 2016;27(8):1386–422.
3. Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* Januar 2003;5(1):2–23.
4. Lemke J, Cammerer G, Ganser J, Scheele J, Xu P, Sander S, u. a. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer.* Dezember 2016;15(4):e183–92.
5. Hübner M, McCormack L, Clavien PA. [Surgical therapy of liver tumors: resection vs. ablation]. *Praxis.* 17. August 2005;94(33):1255–9.
6. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 13. Juli 2017;3(7):e170278.
7. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How Much Remnant Is Enough in Liver Resection? *Dig Surg.* 2012;29(1):6–17.
8. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, u. a. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* Oktober 2002;236(4):397–406; discussion 406-407.
9. Whemming A. The hippurate ratio as an indicator of functional hepatic reserve for resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*1, *2. *J Gastrointest Surg.* Juni 2001;5(3):316–21.
10. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg.* Oktober 2018;34:4–10.
11. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* Oktober 2006;13(10):1271–80.
12. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, u. a. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB.* August 2009;11(5):445–51.

13. Pessaux P, Chenard M-P, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg.* August 2010;147(4):e193–201.
14. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey J-N. Total and segmental liver volume variations: Implications for liver surgery. *Surgery.* April 2004;135(4):404–10.
15. Salem AI, Winslow ER. Current technical aspects of oncological hepatic surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* April 2017;16(2):147–54.
16. Rex H. Beiträge zur Morphologie der Säugerleber. *Morphologisches Jahrbuch* 1888;14:517-616.
17. Vauthey J-N, Zimmitti G, Shindoh J. From Couinaud to molecular biology: the seven virtues of hepato-pancreato-biliary surgery. *HPB.* August 2012;14(8):493–9.
18. Van Gulik TM, Van Den Esschert JW. James Cantlie’s early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. *HPB.* März 2010;12(2):81–3.
19. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques: notes sur l’architecture anatomiques et chirurgicale du foie. *Presse Med;* 1954;62:709-712.
20. Couinaud C. *Le foie. Études anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson. 1957.
21. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chir.* Februar 2001;72(2):113–24.
22. Steger U, Kellersmann A, Germer C. Hemihepatektomie. *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie.* 22. Juni 2016;141(03):253–5.
23. Kim D, Cornman-Homonoff J, Madoff DC. Preparing for liver surgery with “Alphabet Soup”: PVE, ALPPS, TAE-PVE, LVD and RL. *Hepatobiliary Surg Nutr.* April 2020;9(2):136–51.
24. May B, Madoff D. Portal Vein Embolization: Rationale, Technique, and Current Application. *Semin Interv Radiol.* Juni 2012;29(02):081–9.
25. Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, u. a. Portal Vein Embolization: What Do We Know? *Cardiovasc Intervent Radiol.* Oktober 2012;35(5):999–1008.
26. Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, u. a. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* September 2017;26(3):257–67.
27. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, u. a. Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection: A Meta-Analysis. *Ann Surg.* Januar 2008;247(1):49–57.

28. Elias D, Ouellet J-F, de Baère T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: Long-term results and impact on survival. *Surgery*. März 2002;131(3):294–9.
29. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, u. a. Portal Vein Embolization Before Liver Resection: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Februar 2013;36(1):25–34.
30. Uhl M, Euringer W, Makowiec F, Adam U, Schneider A, Langer M. Partielle Pfortaderembolisation als Vorbereitung zur ausgedehnten Leberteileresektion: eine interdisziplinäre Herausforderung. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. Januar 2007;179(1):31–7.
31. Wajswol E, Jazmati T, Contractor S, Kumar A. Portal Vein Embolization Utilizing N-Butyl Cyanoacrylate for Contralateral Lobe Hypertrophy Prior to Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. September 2018;41(9):1302–12.
32. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal Vein Embolization in Preparation for Major Hepatic Resection: Evolution of a New Standard of Care. *J Vasc Interv Radiol*. Juni 2005;16(6):779–90.
33. Kodama Y, Shimizu T, Endo H, Miyamoto N, Miyasaka K. Complications of Percutaneous Transhepatic Portal Vein Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. Dezember 2002;13(12):1233–7.
34. Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, Hakime A, Gorin G, Gillet M, u. a. Preoperative Percutaneous Portal Vein Embolization: Evaluation of Adverse Events in 188 Patients. *Radiology*. Februar 2005;234(2):625–30.
35. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, u. a. Predictive Factors for Hypertrophy of the Future Remnant Liver After Selective Portal Vein Embolization. *Ann Surg Oncol*. August 2010;17(8):2081–9.
36. Corrêa D. Kinetics of Liver Volume Changes in the First Year After Portal Vein Embolization. *Arch Surg*. 1. April 2010;145(4):351.
37. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Oktober 2004;5(10):836–47.
38. Black DM, Behrns KE. A scientist revisits the atrophy–hypertrophy complex. *Surg Oncol Clin N Am*. Oktober 2002;11(4):849–64.
39. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver Regeneration. *Science*. 4. April 1997;276(5309):60–6.
40. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, u. a. Platelet-Derived Serotonin Mediates Liver Regeneration. *Science*. 7. April 2006;312(5770):104–7.
41. Lisman T, Porte RJ. Mechanisms of platelet-mediated liver regeneration. *Blood*. 4. August 2016;128(5):625–9.

42. Hwang S, Lee S-G, Ko G-Y, Kim B-S, Sung K-B, Kim M-H, u. a. Sequential Preoperative Ipsilateral Hepatic Vein Embolization After Portal Vein Embolization to Induce Further Liver Regeneration in Patients With Hepatobiliary Malignancy. *Ann Surg.* April 2009;249(4):608–16.
43. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Marin Hargreaves G, Lemoine A, u. a. Percutaneous Portal Vein Embolization Increases the Feasibility and Safety of Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Injured Liver: *Ann Surg.* November 2000;232(5):665–72.
44. Vilgrain V, Sibert A, Zappa M, Belghiti J. Sequential Arterial and Portal Vein Embolization in Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: The Hospital Beaujon Experience. *Semin Interv Radiol.* Juni 2008;25(2):155–61.
45. Quirk M. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3462.
46. Bierman HR, Byron RL, Kelley KH, Grady A. Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J Natl Cancer Inst.* August 1951;12(1):107–31.
47. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kanai M, Hayakawa N, Yamamoto H. Immediate increase in arterial blood flow in embolized hepatic segments after portal vein embolization: CT demonstration. *Am J Roentgenol.* Oktober 1998;171(4):1037–9.
48. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 10. Dezember 2002;86(6):784–8.
49. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor Progression After Preoperative Portal Vein Embolization. *Ann Surg.* November 2012;256(5):812–8.
50. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* Februar 2009;100(4):617–22.
51. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, u. a. Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol.* 1. Mai 2006;24(13):2065–72.
52. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The Surgical Treatment of Hepatic Metastases in Colorectal Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 14. Mai 2010 [zitiert 9. März 2022]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0335>
53. Chaudhury P, Hassanain M, Bouganim N, Salman A, Kavan P, Metrakos P. Perioperative chemotherapy with bevacizumab and liver resection for colorectal cancer liver metastasis. *HPB.* Februar 2010;12(1):37–42.

54. Deipolyi A, Zhang Y, Khademhosseini A, Naidu S, Borad M, Sahin B, u. a. Portal Vein Embolization: Impact of Chemotherapy and Genetic Mutations. *J Clin Med*. 1. März 2017;6(3):26.
55. Goere D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy Does Not Impair Hypertrophy of the Left Liver After Right Portal Vein Obstruction. *J Gastrointest Surg*. März 2006;10(3):365–70.
56. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R, u. a. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol*. Juni 2006;79(942):473–8.
57. Govaert KM, Jongen JMJ, Kranenburg O, Borel Rinkes IHM. Surgery-induced tumor growth in (metastatic) colorectal cancer. *Surg Oncol*. Dezember 2017;26(4):535–43.
58. Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, u. a. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg*. 14. November 2013;100(13):1777–83.
59. Broering D. Portal Vein Embolization vs. Portal Vein Ligation for Induction of Hypertrophy of the Future Liver Remnant. *J Gastrointest Surg*. Dezember 2002;6(6):905–13.
60. Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, Jochum W, El-Badry AM, Graf R, u. a. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver. *Hepatology*. Mai 2008;47(5):1615–23.
61. Rauchfuss F, Scheuerlein H, Lopatta E, Dittmar Y, Schüle S, Settmacher U. Pfortaderembolisation zur Konditionierung erweiterter Leberresektionen - aktueller Stand und Ausblick. *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie*. 15. August 2013;138(04):442–8.
62. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, u. a. Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Ann Surg*. März 2012;255(3):405–14.
63. Ahmadzadehfar H, Biersack H-J, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med*. März 2010;40(2):105–21.
64. Großer OS, Nultsch M, Laatz K, Ulrich G, Seidensticker R, Pethe A, u. a. Radioembolisation mit ⁹⁰Y-markierten Mikrosphären: Posttherapeutische Therapievalidierung mit Bremsstrahlungs-SPECT. *Z Für Med Phys*. Dezember 2011;21(4):274–80.
65. Feretis M, Solodkyy A. Yttrium-90 radioembolization for unresectable hepatic metastases of breast cancer: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol*. 15. Februar 2020;12(2):228–36.

66. Boas FE, Bodei L, Sofocleous CT. Radioembolization of Colorectal Liver Metastases: Indications, Technique, and Outcomes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. September 2017;58(Suppl 2):104S-111S.
67. Neuroendokrine Tumoren NeT eV. Netzwerk, and Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren eV. „S2k-leitlinie neuroendokrine tumore.“ *Zeitschrift für Gastroenterologie* 56.06 (2018): 583-681.
68. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, u. a. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1. Oktober 2018;29(Suppl 4):iv238–55.
69. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, u. a. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. September 2016;27(suppl 5):v28–37.
70. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, u. a. Radioembolization versus Standard Care of Hepatic Metastases: Comparative Retrospective Cohort Study of Survival Outcomes and Adverse Events in Salvage Patients. *J Vasc Interv Radiol*. Januar 2012;23(1):96–105.
71. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. August 2006;17(8):1251–78.
72. Uliel L, Royal HD, Darcy MD, Zuckerman DA, Sharma A, Saad NE. From the angio suite to the γ -camera: vascular mapping and 99mTc-MAA hepatic perfusion imaging before liver radioembolization--a comprehensive pictorial review. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. November 2012;53(11):1736–47.
73. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review. *Ann Nucl Med*. August 2011;25(7):455–61.
74. Toskich BB, Liu DM. Y90 Radioembolization Dosimetry: Concepts for the Interventional Radiologist. *Tech Vasc Interv Radiol*. Juni 2019;22(2):100–11.
75. Powerski MJ, Scheurig-Münkler C, Banzer J, Schnapauff D, Hamm B, Gebauer B. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: A survey among interventional centers in Europe. *Eur J Radiol*. Juli 2012;81(7):e804–11.
76. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*. 1. April 2000;45(4):1023–33.
77. Werner M, Kupferschläger J, Brechtel K, Beyer T, Bares R, Claussen C, u. a. In-vivo-Detektion des Betastrahlers Yttrium-90 im PET/CT nach Selektiver Interner Radiotherapie (SIRT) der Leber. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. April 2011;183(S 01):s-0031-1279097.

78. Farthing MJ, Clark ML, Sloane JP, Powles RL, McElwain TJ. Liver disease after bone marrow transplantation. *Gut*. Juni 1982;23(6):465–74.
79. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukaemia. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 6. Januar 1979;55(1):5–10.
80. Reed GB, Cox AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol*. April 1966;48(4):597–611.
81. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30. März 1995;31(5):1237–48.
82. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. Februar 2002;22(1):27–42.
83. Bayraktar U-D, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol*. 7. April 2007;13(13):1912–27.
84. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, u. a. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 1. April 2008;112(7):1538–46.
85. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, u. a. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. März 2013;57(3):1078–87.
86. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malfertheiner P, u. a. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Oktober 2012;35(5):1109–18.
87. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, u. a. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology*. September 2017;66(3):969–82.
88. Hickey R, Lewandowski RJ. Hepatic radioembolization complicated by radiation cholecystitis. *Semin Interv Radiol*. Juni 2011;28(2):230–3.
89. Naymagon S, Warner RRP, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub JL, u. a. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci*. September 2010;55(9):2450–8.

90. Prince JF, van den Hoven AF, van den Bosch MAAJ, Elschot M, de Jong HWAM, Lam MGEH. Radiation-induced cholecystitis after hepatic radioembolization: do we need to take precautionary measures? *J Vasc Interv Radiol JVIR*. November 2014;25(11):1717–23.
91. Powerski M, Busse A, Seidensticker M, Fischbach F, Seidensticker R, Strach K, u. a. Prophylactic embolization of the cystic artery prior to radioembolization of liver malignancies--an evaluation of necessity. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Juni 2015;38(3):678–84.
92. Paprottka PM, Jakobs TF, Reiser MF, Hoffmann RT. Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Juni 2012;35(3):454–62.
93. Paprottka PM, Paprottka KJ, Walter A, Haug AR, Trumm CG, Lehner S, u. a. Safety of Radioembolization with (90)Yttrium Resin Microspheres Depending on Coiling or No-Coiling of Aberrant/High-Risk Vessels. *Cardiovasc Intervent Radiol*. August 2015;38(4):946–56.
94. Teichgräber U, Gebauer B. Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären. *Onkol*. August 2017;23(8):609–18.
95. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, u. a. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. November 2012;32(4):348–59.
96. Cappelli A, Sangro P, Mosconi C, Deppe I, Terzi E, Bilbao JI, u. a. Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma of intermediate B2 substage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. März 2019;46(3):661–8.
97. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, u. a. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Dezember 2019;71(6):1164–74.
98. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, u. a. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Juli 2018;36(19):1913–21.
99. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, u. a. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Dezember 2017;18(12):1624–36.
100. Venerito M, Pech M, Canbay A, Donghia R, Guerra V, Chatellier G, u. a. NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Metaanalysis of Selective Internal Radiation Therapy with 90Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Dezember 2020;61(12):1736–42.

101. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, u. a. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 14. Mai 2020;382(20):1894–905.
102. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, u. a. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 8. April 2010;362(14):1273–81.
103. NCT02807181. SIRT Followed by CIS-GEM Chemotherapy Versus CIS-GEM Chemotherapy Alone as 1st Line Treatment of Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (SIRCCA).
104. De Groote K, Prenen H. Intrahepatic therapy for liver-dominant metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 15. September 2015;7(9):148–52.
105. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, u. a. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. Mai 2016;34(15):1723–31.
106. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, u. a. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* September 2017;18(9):1159–71.
107. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, Taieb J, Ricke J, Peeters M, u. a. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. *Clin Colorectal Cancer.* Dezember 2018;17(4):e617–29.
108. Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, Jeyarajah R, Martin RCG, Bruns CJ, u. a. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. *Br J Surg.* Dezember 2019;106(13):1837–46.
109. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, u. a. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Oktober 2012;35(5):1066–73.
110. Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M, u. a. Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. *BMC Cancer.* 20. Juli 2016;16:509.
111. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, u. a. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast Edinb Scotl.* Oktober 2014;23(5):489–502.

112. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* November 1980;104(11):584–8.
113. Paprottka PM, Schmidt GP, Trumm CG, Hoffmann RT, Reiser MF, Jakobs TF. Changes in normal liver and spleen volume after radioembolization with (90)Y-resin microspheres in metastatic breast cancer patients: findings and clinical significance. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Oktober 2011;34(5):964–72.
114. Pihusch V, Pihusch M, Penovici M, Kolb HJ, Hiller E, Pihusch R. Transforming growth factor beta-1 released from platelets contributes to hypercoagulability in veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Thromb Res.* 2005;116(3):233–40.
115. Seidensticker M, Powerski M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Garlipp B, u. a. Cytokines and 90Y-Radioembolization: Relation to Liver Function and Overall Survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* August 2017;40(8):1185–95.
116. Fernandez-Ros N, Iñarrairaegui M, Paramo JA, Berasain C, Avila MA, Chopitea A, u. a. Radioembolization of hepatocellular carcinoma activates liver regeneration, induces inflammation and endothelial stress and activates coagulation. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* Mai 2015;35(5):1590–6.
117. Cousins MM, Devasia TP, Maurino CM, Mikell J, Schipper MJ, Kaza RK, u. a. Pre-treatment sTNFR1 and HGF levels predict toxicity and overall survival after 90Y radioembolization: potential novel application of biomarkers for personalized management of hepatotoxicity. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 9. September 2021;jnumed.121.262447.
118. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghmai V, u. a. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. *Dig Dis Sci.* September 2008;53(9):2556–63.
119. Malhotra A, Liu DM, Talenfeld AD. Radiation Segmentectomy and Radiation Lobectomy: A Practical Review of Techniques. *Tech Vasc Interv Radiol.* Juni 2019;22(2):49–57.
120. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, u. a. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol.* November 2013;59(5):1029–36.
121. Gulec SA, Pennington K, Hall M, Fong Y. Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment: a novel approach to improving the safety of major hepatic resections. *World J Surg Oncol.* 8. Januar 2009;7:6.
122. Siddiqi NH, Devlin PM. Radiation lobectomy-a minimally invasive treatment model for liver cancer: case report. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* Mai 2009;20(5):664–9.

123. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, u. a. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatol Baltim Md.* Juli 2014;60(1):192–201.
124. Lee EJ, Chung HW, Jo J-H, So Y. Radioembolization for the Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancers. *Nucl Med Mol Imaging.* Dezember 2019;53(6):367–73.
125. Bulla K, Hubich S, Pech M, Löwenthal D, Ricke J, Dudeck O. Superiority of proximal embolization of the gastroduodenal artery with the Amplatzer vascular plug 4 before yttrium-90 radioembolization: a retrospective comparison with coils in 134 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* April 2014;37(2):396–404.
126. Seidensticker M, Fabritius MP, Beller J, Seidensticker R, Todica A, Ilhan H, u. a. Impact of Pharmaceutical Prophylaxis on Radiation-Induced Liver Disease Following Radioembolization. *Cancers.* 21. April 2021;13(9):1992.
127. Kosiek O, Strach K, Pech M, Schulz H-U, Lippert H, Meyer F. [Finding-specific minimally invasive approach for acute radiation-induced cholecystitis after (90)Y-radioembolisation of intrahepatic metastases]. *Zentralbl Chir.* Februar 2013;138(1):84–7.
128. Covey AM, Tuorto S, Brody LA, Sofocleous CT, Schubert J, von Tengg-Kobligk H, u. a. Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases. *AJR Am J Roentgenol.* Dezember 2005;185(6):1620–6.
129. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatol Baltim Md.* Dezember 1996;24(6):1386–91.
130. Seidensticker M, Burak M, Kalinski T, Garlipp B, Koelble K, Wust P, u. a. Radiation-induced liver damage: correlation of histopathology with hepatobiliary magnetic resonance imaging, a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Februar 2015;38(1):213–21.
131. Brouquet A, Belghiti J. Chemotherapy and its effect on liver hypertrophy: implications for portal vein embolization and resection. *Semin Interv Radiol.* Juni 2008;25(2):162–7.
132. Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard M-P, Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, u. a. Sinusoidal obstruction syndrome compromises liver regeneration in patients undergoing two-stage hepatectomy with portal vein embolization. *Surg Today.* Januar 2011;41(1):7–17.
133. de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* September 2009;35(9):957–62.

134. Rassam F, Olthof PB, Richardson H, van Gulik TM, Bennink RJ. Practical guidelines for the use of technetium-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun.* April 2019;40(4):297–307.
135. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF, u. a. Radiation Lobectomy: Preliminary Findings of Hepatic Volumetric Response to Lobar Yttrium-90 Radioembolization. *Ann Surg Oncol.* Juni 2009;16(6):1587–96.
136. Niekamp AS, Huang SY, Mahvash A, Odisio BC, Ahrar K, Tzeng C-WD, u. a. Hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce additional liver hypertrophy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Eur Radiol.* Juli 2020;30(7):3862–8.
137. Deshayes E, Piron L, Bouvier A, Lapuyade B, Lermite E, Vervueren L, u. a. Study protocol of the HYPER-LIV01 trial: a multicenter phase II, prospective and randomized study comparing simultaneous portal and hepatic vein embolization to portal vein embolization for hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy for colo-rectal liver metastases. *BMC Cancer.* 19. Juni 2020;20(1):574.

10. Veröffentlichungen

Publikation in einem wissenschaftlichen Journal:

Garlipp B, de Baere T, Damm R, **Irmscher R**, van Buskirk M, Stübs P, Deschamps F, Meyer F, Seidensticker R, Mohnike K, Pech M, Amthauer H, Lippert H, Ricke J, Seidensticker M:
Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization.
Hepatology (2014) 59(5):1864-73.

Vorträge/Abstract:

Seidensticker M, Garlipp B, **Irmscher R**, Damm R, Seidensticker R, Mohnike K, Ulrich G, Pech M, Lippert H, Amthauer H, Ricke J:
Hypertrophieinduktion des linken Leberlappens nach rechtshepatischer Yttrium-90-Radioembolisation
Deutscher Röntgenkongress (2012)

Nennung innerhalb einer Leitlinie:

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D:
ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.
Annals of Oncology (2016) 27(8):1386-422.

11. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

12. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Hypertrophieinduktion des linken Leberlappens
nach rechtshepatischer Yttrium-90-Radioembolisation
im Vergleich zur Pfortaderembolisation**

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch PD Dr. Robert Friedrich Damm und Prof. Dr. Max Seidensticker

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.03.2022

Romy Damm

13. Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 10.03.2022

Romy Damm

14. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.