

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie

Selektive interne Radiotherapie zur Behandlung des Cholangiokarzinoms

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Dr. med. univ. Thomas Dertnig  
aus Hallein (Österreich)

2023

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. B. M. S. Schaarschmidt

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. W. P. Fendler

Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 2023

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht (Schaarschmidt et al., 2022a).

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
D U I S B U R G  
E S S E N

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/81270

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20231213-073224-4

Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis: .....	4
1. Einleitung .....	6
1.1 Epidemiologie .....	6
1.2 Lokalisation .....	7
1.3 Risikofaktoren.....	10
1.4 Pathogenese .....	11
1.5 Diagnostik .....	14
1.6 Therapie .....	19
1.6.1 Operative und lokoregionäre Verfahren .....	19
1.6.2 Systemische Chemotherapien.....	23
1.7 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT).....	24
1.7.1 Indikationen und Kontraindikationen.....	24
1.7.2 Prätherapeutische DSA und MAA-Scan .....	26
1.7.3 Ablauf der SIRT-Therapie.....	33
1.7.4 Komplikationen .....	34
1.7.5 Therapiemonitoring .....	35
1.7.6 Klinische Ergebnisse .....	35
2. Fragestellungen.....	37
3. Material und Methoden .....	38
4. Ergebnisse.....	40
4.1 Patientenpopulation .....	40
4.1.1 Fälle .....	40
4.1.2 Patienten .....	47
4.2 Medianes Überleben .....	50
4.3 Time to Hepatic Progression.....	51
4.4 Time to Global Progression .....	52
4.5 Histologische Subtypen .....	53
4.6 Wachstumstypen .....	55
4.7 Vaskularisierungsmuster.....	56
4.8 Hepatische Tumorlast .....	58
4.9 Extrahepatische Metastasierung.....	60

4.10	Primäre versus Sekundäre SIRT .....	61
5.	Diskussion .....	62
5.1	Arbeitsabläufe und Patientenselektion.....	62
5.2	Patientenpopulation .....	63
5.3	Medianes Überleben .....	64
5.4	Time to Hepatic Progression.....	65
5.5	Time to Global Progression .....	66
5.6	Histologische Subtypen .....	66
5.7	Wachstumstypen .....	67
5.8	Vaskularisierungsmuster.....	67
5.9	Hepatische Tumorlast .....	68
5.10	Extrahepatische Metastasierung.....	69
5.11	Primäre versus Sekundäre SIRT .....	70
6.	Zusammenfassung .....	71
7.	Literaturverzeichnis .....	73
8.	Anhang .....	82
8.1	Tabellenverzeichnis .....	82
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	83
8.3	Abkürzungsverzeichnis.....	84
9.	Danksagung .....	86
10.	Lebenslauf .....	87

# 1. Einleitung

Cholangiokarzinome (Gallengangskarzinome) sind eine Gruppe bösartiger Tumore, welche vom Gallenwegsepithel ausgehen. Sie stellen nach dem hepatozellulären Karzinom die zweithäufigste bösartige Tumormanifestation der Leber dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind niedrig und die Tumore werden häufig erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien diagnostiziert. Die einzige kurative Therapie stellt die vollständige Resektion dar. Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist derzeit eine Ultima Ratio Behandlungsoption für Cholangiokarzinome im palliativen Setting. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es die aktuelle Situation der selektiven internen Radiotherapie-Therapie bei der Behandlung von Cholangiokarzinomen am Universitätsklinikum Essen darzustellen und aus dem vorhandenen Datenmaterial Schlüsse für eine verbesserte Therapie in der Zukunft zu ziehen.

## 1.1 Epidemiologie

Das Cholangiokarzinom ist ein seltener Tumor. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 1-2 Fälle pro 100.000 Einwohner in den westlichen Industriestaaten (Landis et al., 1998), wobei die Inzidenzen zwischen den Ländern stark schwanken und in epidemiologischen Untersuchungen teilweise mit den wesentlich häufigeren hepatozellulären Karzinomen zusammengefasst werden (Islami et al., 2021).

In den USA treten jährlich etwa 2000-3000 Neuerkrankungen auf (Landis et al., 1998). In Deutschland wurden im Jahr 2018 bei etwa 5.080 Patienten ein Cholangiokarzinom oder ein Gallenblasentumor neu diagnostiziert, was einer standardisierten Inzidenzrate von 3-3,5 pro 100.000 Einwohnern entspricht (Robert Robert-Koch-Institut, 2021). Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die weltweiten Inzidenzen des Cholangiokarzinoms.

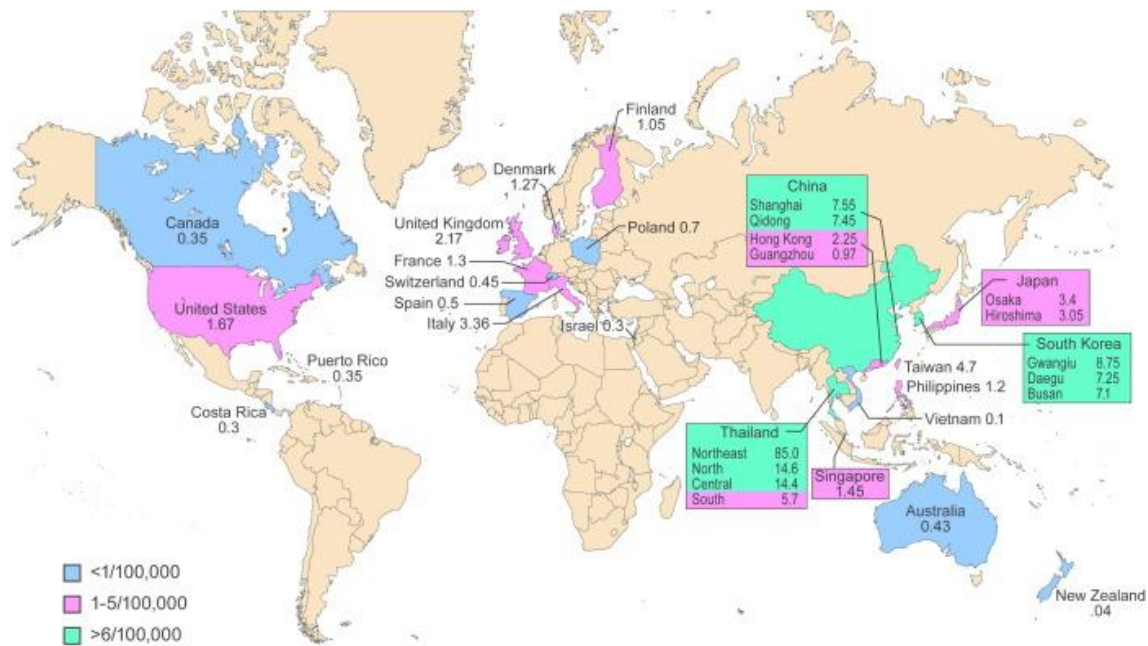


Abbildung 1. Übersicht über die weltweite Inzidenz des Cholangiokarzinoms. Thailand, Südkorea und China weisen deutlich höhere Inzidenzraten auf als etwa Kanada, Australien oder Neuseeland. Japan, Großbritannien und die Vereinigten Staaten liegen etwa im weltweiten Mittelfeld. Mit freundlicher Genehmigung aus (Bridgewater et al., 2014).

Die Inzidenz des Cholangiokarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen (Islami et al., 2021). Es liegt eine männliche Prädominanz vor und die Inzidenz steigt mit dem Alter.

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 77 Jahren bei Frauen und bei 74 Jahren bei Männern, das mittlere Sterbealter bei 79 Jahren bei Frauen und bei 76 Jahren bei Männern (Robert Robert-Koch-Institut, 2021).

Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate betrug in Deutschland 2017-2018 bei Frauen 14 % und bei Männern 17 %, die relativen 5-Jahres-Überlebensraten waren bei Frauen 17 % und bei Männern 20 % (Robert Robert-Koch-Institut, 2021).

## 1.2 Lokalisation

Cholangiokarzinome können in jedem Abschnitt des Gallenwegsystems auftreten.

Gemäß ihrer anatomischen Lokalisation können sie in intrahepatische (iCCA), perihiläre (Tumoren der Heptikusgabel oder auch Klatskin-Tumoren genannt = pCCA) und distale (dCCA) Cholangiokarzinome eingeteilt werden.

Die 1. Aufzweigung des linken / rechten Gallenganges markiert dabei die Grenze zwischen iCCA und pCCA, der Ductus cysticus separiert pCCA von dCCA. Abbildung 2 stellt diese Einteilung bildlich dar.

Intrahepatische Cholangiokarzinome können weiter in den „small duct“ und „large duct“-Typ subkategorisiert werden.

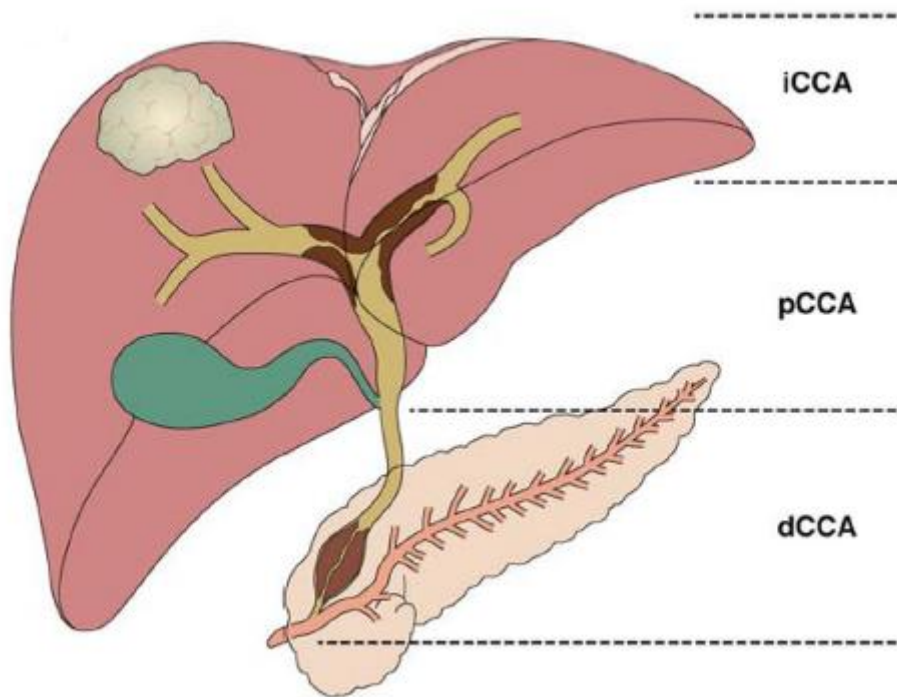


Abbildung 2. Einteilung von Cholangiokarzinomen anhand ihrer anatomischen Lokalisation in intrahepatische (iCCA), perihiläre (pCCA) und distale (dCCA) Tumoren. Mit freundlicher Genehmigung aus (Rizvi and Gores, 2013).

Die Subtypen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer anatomischen Lokalisation, sondern auch aufgrund von Epidemiologie, Ätiologie, Pathogene und der spezifischen Behandlung.

Perihiläre Cholangiokarzinome werden gemäß der Bismuth-Klassifikation anhand ihres Befallsmusters des Ductus hepaticus communis, der Hepaticusgabel und der Segmentabgänge eingeteilt (Bismuth et al., 1992; Bismuth and Corlette, 1975). Typ 1 Tumoren sind dabei auf den Ductus hepaticus communis beschränkt, Typ 2 Tumoren betreffen auch die Hepaticusgabel, bei Typ 3a Tumoren ist auch der rechte Segmentabgang betroffen, bei Typ 3b Tumoren der linke Segmentabgang, Typ 4a Tumoren zeigen ein beidseitiges Heraufreichen bis in die Segmentabgänge und Typ 4b bezeichnet einen multifokalen Tumorbefall der Gallengänge.



Obwohl die Bismuth-Klassifikation in der Stratifizierung der Gallenwegsbeteiligung hilfreich ist, ist die Aussagekraft bezüglich der Resektabilität und des Überlebens begrenzt. Hier ist insbesondere von Nachteil, dass weder vaskuläre Infiltration des Tumors, noch lobäre Atrophie oder eine Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten Eingang in die Klassifikation gefunden haben.

Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt die Einteilung der perihilären Cholangiokarzinome gemäß Bismuth-Klassifikation.

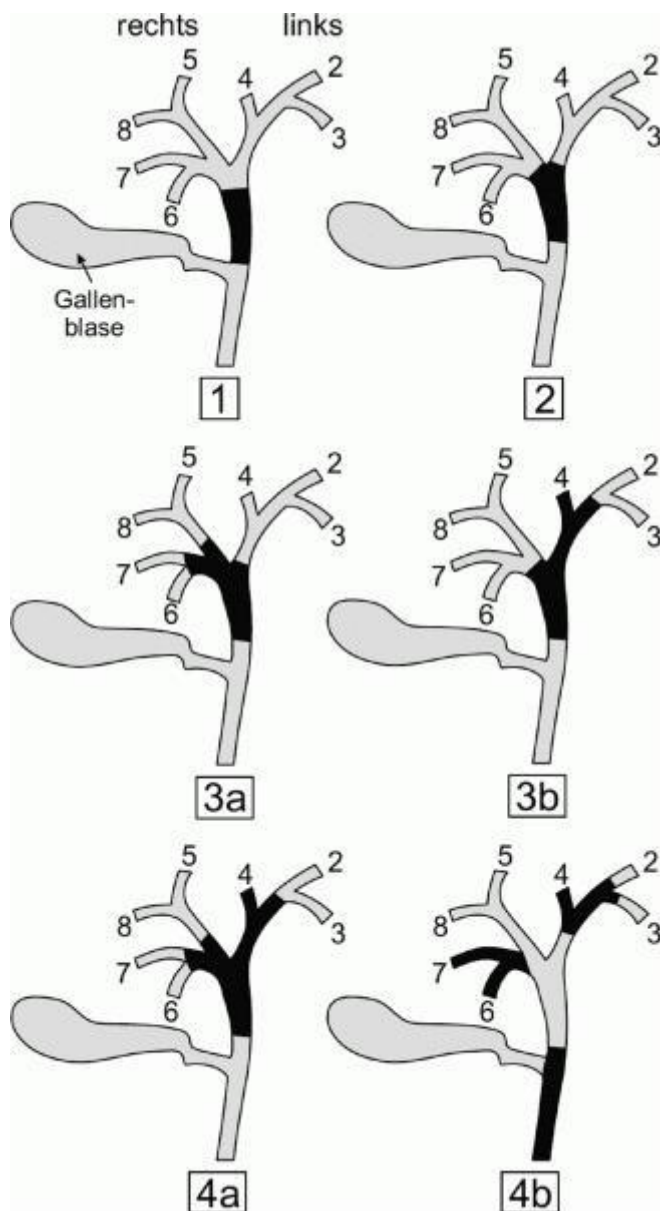


Abbildung 3. Bismuth-Klassifikation der perihilären Cholangiokarzinome. Mit freundlicher Genehmigung aus (Berr et al., 2008).

### 1.3 Risikofaktoren

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für die Entstehung von Cholangiokarzinomen. Dies sind neben metabolischen und lebensstilbedingten Erkrankungen, wie Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen und Alkoholabusus, auch chronische Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose und nichtalkoholische Fettlebererkrankung.

Daneben spielen kongenitale Fehlbildungen der Leber und der Gallenwege sowie Choledochuszysten eine Rolle (Tyson and El-Serag, 2011).

Auch entzündliche Leber- und Gallenwegserkrankungen, wie chronisch-bakterielle und rezidivierende pyogene Cholangitis, Cholelithiasis und Hepatolithiasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronische virale Hepatitiden (Hepatitis B und C) und eine HIV-Infektion prädisponieren für Cholangiokarzinome (Tyson and El-Serag, 2011).

Der singular bedeutendste Risikofaktor in der wesentlichen Welt ist das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Die PSC ist eine Autoimmunerkrankung, welche Inflammation und Strikturen in den intra- und extrahepatischen Gallenwegen verursacht. Es wird vermutet, dass diese dauerhafte Inflammation, Gallenstase und epitheliale Proliferation dem erhöhten Risiko zugrunde liegen. Das Risiko für ein Cholangiokarzinom ist gegenüber der Normalbevölkerung um ein Vielfaches erhöht (Rosen et al., 1991).

Die aktuelle S3-Leitlinie zu biliären Karzinomen empfiehlt bei Patienten mit einer PSC eine halbjährliche Bildgebung zur Tumorerfrüherkennung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die deutlich höhere Inzidenz von Cholangiokarzinomen in Asien im Vergleich zu den westlichen Industriestaaten wird auf parasitäre Infektionen, etwa mit dem chinesischen Leberegel (*Clonorchis sinensis*) oder mit dem Saugwurm *Opisthorchis viverrini*, zurückgeführt (Tyson and El-Serag, 2011).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Onkogene, Veränderungen in inflammatorischen Signalwegen, genetische und epigenetische Faktoren zur Entstehung von Cholangiokarzinomen beitragen (Rizvi and Gores, 2013).

Thorotrast, ein Kontrastmittel welches mittlerweile vom Markt genommen wurde, erhöhte das Risiko eines Cholangiokarzinom um den Faktor 300 gegenüber der Normalbevölkerung (Kato and Kido, 1987).

Die nachfolgende Tabelle 1 fasst die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms noch einmal zusammen.

Tabelle 1. Risikofaktoren cholangiozellulärer Karzinome.

Risikofaktoren von Cholangiokarzinomen	
Metabolisch / Lebensstil	Adipositas Diabetes mellitus Rauchen Alkoholabusus
Chronische Lebererkrankungen	Leberzirrhose Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
Kongenital	Angeborene Fehlbildungen Choledochuszysten
Entzündlich	Chronisch-bakterielle Cholangitis Rezidivierende pyogene Cholangitis Primär Sklerosierende Cholangitis Cholelithiasis Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Hepatitis B und C HIV-Infektion
Parasitär	Clonorchis sinensis Opisthorchis viverrini

#### 1.4 Pathogenese

Bei Cholangiokarzinomen handelt es sich fast ausschließlich um Adenokarzinome. Gemäß WHO-Kriterien können intrahepatische Cholangiokarzinome neben Adenokarzinomen auch muzinöse Karzinome sein.

Das Cholangiokarzinom ist ein Tumor der epithelialen Zellen, wobei bisher unbekannt ist, aus welchen Zellen sich der Tumor tatsächlich entwickelt. Vermutet wird eine maligne Entartung pluripotenter Stammzellen.

Dabei wird eine Serie von Entwicklungsschritten von Hypoplasie, über Metaplasie und Dysplasie bis hin zum Karzinom suspiziert, was als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet wird.

Intrahepatische Cholangiokarzinome sind histologisch sehr vielfältige Malignome. Es wird angenommen, dass sie aus biliären Epithelzellen oder hepatischen Stammzellen entstehen.

Dies wird auf das Vorkommen vom neuralem Zelladhäsionsmolekül 1 (CD56), einem Marker für hepatische Stammzellen, in Cholangiokarzinome zurückgeführt.

Auch Mischtumoren mit Anteilen eines Cholangiokarzinoms und eines hepatozellulären Karzinomen können auftreten.

Es wird angenommen, dass perihiläre und distale Cholangiokarzinome aus den biliären Epithel- und Drüsenzellen hervorgehen. Die Wände von extrahepatischen und größeren intrahepatischen Gallenwegen sind mit muzin-produzierenden kuboidalen Cholangiozyten ausgekleidet. In rezenten Studien wurde gezeigt, dass intrahepatische Cholangiokarzinome eine ähnliche Genexpression und immunhistochemisches Profil aufweisen wie Cholangiozyten der großen intrahepatischen Gallenwege (Komuta et al., 2012).

Darüber hinaus existiert die Hypothese, dass intrahepatische Cholangiokarzinome aus transdifferenzierten und neoplastisch konvertierten Hepatozyten entstehen können (Fan et al., 2012).

Aktuelle Studien legen die Vermutung nahe, dass Cholangiokarzinome nicht aus einer Zellreihe hervorgehen, sondern aus verschiedenen Zellen hervorgehen können.

Cholangiokarzinome entstehen häufig unter inflammatorischen Bedingungen. Eine Reihe von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinasen und auch Gallensäureexposition können zu Veränderungen im Zellzyklus, insbesondere der Proliferation, Apoptose und Seneszenz, führen und so zur Cholangiokarzinogenese beitragen (Rizvi and Gores, 2013).

Mehrere Studien haben versucht die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung von Cholangiokarzinomen zu untersuchen.

In den letzten Jahren wurde vor allem die Rolle von Mutationen in Genen, die für Isocitrat-Dehydrogenase kodieren, untersucht. Diese führen zu einer Dysregulation der epigenetischen und Genexpressionsprofile, zu Resistenz gegenüber Apoptose und verstärkter Zellmigration und -invasion.

Cholangiokarzinogenese geht mit Veränderungen des tumorumgebenden Stromas einher, insbesondere Remodelierung der extrazellulären Matrix, Rekrutierung von Fibroblasten, Alterationen im Migrationsverhalten von Immunzellen und verstärkter Angiogenese.

Daher weisen diese Tumoren ein dichtes und reaktives desmoplastisches Stroma auf. Das Tumorstroma umgibt die maligne entarteten Epithel- und Drüsenzellen und macht

einen Großteil der Tumormasse aus. Das Tumorstroma fördert die Tumorprogression durch reziproke Kommunikation zwischen Tumorzellen und Stromazellen (Sirica, 2011) und stellt eine mögliche Barriere für Chemotherapien dar (Rizvi et al., 2018). Das desmoplastische Stroma und die genetische Heterogenität tragen zu einer erhöhten Resistenz des Cholangiokarzinoms gegenüber Therapien bei.

Intrahepatische Cholangiokarzinome können anhand ihres Wachstumsverhaltens in einen Mass-forming, einen periductal-infiltrierenden und einen intraductalen Ausbreitungstyp eingeteilt werden.

HCC-CCA Mischtumoren weisen histologisch und bildmorphologisch sowohl Kriterien von hepatozellulären als auch von Cholangiokarzinomen auf, etwa eine Koexpression von CK7 und CK19 (Rizvi and Gores, 2013).

Bei der histologischen Bearbeitung und Befundung einer Probe oder eines Resektats sollte die Ausdehnung des Tumors gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen, ein Typing / eine histologische Zurordnung vorgenommen und der Differenzierungsgrad (Grading) und Resektionsstatus (R-Klassifikation) angegeben werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms kann bei klarer Konstellation durch eine konventionelle Histologie gestellt werden. In unklaren Fällen, insbesondere bei intrahepatischen Tumoren, kann die Diagnose durch ergänzende immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen abgesichert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Häufige molekulare Alterationen beim Cholangiokarzinom treten in folgenden Genen auf: RAS-Mutation (10-20%), TP53-Mutation (20-30%), FGFR2-Translokation (15-30%), IDH1/2 (10-20%), ARID1A (5-15%), BAP1 (5-15%), BRAV V600E (3-6%), ERBB2 (2-3%), MSIH (1-2%), NTRK1-3 (<1%) und NRG1 (<1%) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Durch die gezielte Suche dieser bekannten Onkogene mittels Next-Generation Sequencing (NGS) kann die diagnostische Sensitivität gegenüber der konventionellen Zytologie gesteigert werden.

Das histologische Bild ist heterogen und kann von undifferenzierten bis hin zu gut differenziertem Gewebe reichen. Oft zeigt sich fibrotisches oder desmoplastisches Gewebe in der Tumorperipherie. Eine spezifische immunhistochemische Färbung existiert nicht, jedoch kann das Vorliegen von positiven Markierungen für Cytokeratin, carcinoembryonalem Antigen (CEA) und Mucin starke Hinweise für das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms liefern.

Aufgrund der paucizellulären Natur des Cholangiokarzinoms ist die Sensitivität der zytologischen und pathologischen Diagnose im Vergleich zu anderen Tumoren herabgesetzt. Nichtsdestotrotz haben Fortschritte in der Zellaufarbeitung, wie etwa Fluoreszenz in situ Hybridization (FISH) und Mutationsanalyse, sich zu effektiven Diagnosetools entwickelt.

## 1.5 Diagnostik

Die Diagnose eines Cholangiokarzinoms in einem frühen Stadium bleibt, aufgrund des oft lange Zeit stummen klinischen Charakters, weiterhin eine Herausforderung. Daher werden die meisten Cholangiokarzinome erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert.

Intrahepatische Cholangiokarzinome werden oft lediglich durch Zufall entdeckt. Auch in fortgeschrittenen Stadien berichten Patienten meistens lediglich über Völlegefühle und/oder unspezifische Schmerzen im Bereich der Leber.

Patienten mit extrahepatischen Cholangiokarzinomen präsentieren sich häufiger symptomatisch mit Gewichtsverlust, genereller Schwäche und Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens. Darüber hinaus treten oft die klassischen Symptome einer obstruktiven Cholangiopathie / eines Verschlussikterus auf: Gelbfärbung der Haut und Skleren (Ikterus), teefarbener Urin, acholischer Stuhl, Cholangitis und generalisierter Pruritus.

Patienten mit distalen Cholangiokarzinomen präsentieren sich häufig mit intermittierenden Episoden eines Verschlussikterus, Hepatomegalie und einer tastbaren Gallenblase.

Spezifische Veränderungen der Laborparameter sind selten anzutreffen.

Bei einem begleitenden Verschlussikterus, zeigt sich eine Erhöhung von Bilirubin, alkalischer Phosphatase (AP) und  $\gamma$ -Glutamyltransferasen (GGT), bei fehlender oder nur geringer Erhöhung der Transaminasewerte.

Tumormarker wie CA19-9 und CEA weisen keine hohe Sensitivität oder Spezifität für das Cholangiokarzinom auf und sind somit nur im klinischen Gesamtkontext zur Untermauerung einer Verdachtsdiagnose oder für Verlaufskontrollen einsetzbar.

Aufgrund der unspezifischen Symptome ist eine Sonographie der Oberbauchorgane häufig das erstes bildgebende Verfahren. Ergeben sich Hinweise auf eine

Raumforderung oder bleibt die Ursache unklar, wird meist eine Computertomographie (CT) zur genaueren Beurteilung angeschlossen.

Typische Protokolle in der weiterführenden CT-Abklärung beinhalten eine arterielle, eine portalvenöse und gelegentlich eine Spätphase. Cholangiokarzinome stellen sich als hypodense Raumforderung mit peripher betonter, irregulärer Kontrastmittelanreicherung mit zentripetaler Zunahme in der Kontrastmitteldynamik dar. Intraduktale Tumoren sind charakterisiert durch Kaliberveränderungen der Gallenwege im Sinne fokaler Ektasien mit proximaler Dilatation.

Ergänzend kann hier auch der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) eingesetzt werden. Hier kann häufig eine peripher betonte, irreguläre Kontrastmittelanflutung mit Washout in der Spätphase nachgewiesen werden.

Zur initialen Diagnostik und zum Staging bei kurativer Intention bei Cholangiokarzinome sollten gemäß aktuell gültiger S3-Leitlinie eine mehrphasische MRT-Untersuchung der Leber und eine kontrastverstärkte CT des Thorax und Abdomens durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

MRT-Protokolle zur Abklärung biliärer Karzinome enthalten üblicherweise T1- und T2-gewichtete Sequenzen, eine MRCP, eine hochauflösende, stark T2-gewichtete Sequenz zur Darstellung der Gallenwege, T1 gewichtete „in- und out-of-phase“ Sequenzen, diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und eine mehrphasige Kontrastmitteldynamik bestehend aus nativer, arterieller, portalvenöser, venöser und Spätphase.

Cholangiokarzinome zeigen meist ein hypointenses Signalverhalten in T1-gewichteten Bildern und stellen sich hyperintens in T2-gewichteten Sequenzen dar. In der Kontrastmitteldynamik liegt eine periphere Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase vor mit zentripetaler Zunahme in den folgenden Sequenzen. Gallenwegskarzinome zeigen Signalanhebungen in der DWI und Signalabsenkungen in der ADC (Apparent Diffusion Coefficient) als bildmorphologisches Korrelat für eine Diffusionsrestriktion.

Die MRT ist der CT aufgrund ihres besseren Weichteilkontrasts überlegen und gilt daher als bildgebendes Verfahren der Wahl zur Diagnose eines Cholangiokarzinoms. Dennoch fehlen auch in der MRT eindeutige bildmorphologischer Kriterien, die ein intrahepatisches Cholangiokarzinom zweifelsfrei von einem hepatozellulären Karzinom differenzieren.

Differentialdiagnostisch müssen intrahepatische Cholangiokarzinome auch von den wesentlich häufigeren Metastasen extrahepatischer Karzinome unterschieden werden. Zu den Tumoren die am häufigsten hepatisch metastasieren gehören neben Lungen-, Mamma-, Magen- und Pankreaskarzinomen auch neuroendokrine Tumoren.

Daher können Cholangiokarzinome nur histologisch sicher diagnostiziert werden.

Die nachfolgende Abbildung 4 stellt den Diagnosealgorithmus zur Abklärung von Cholangiokarzinomen exemplarisch dar.

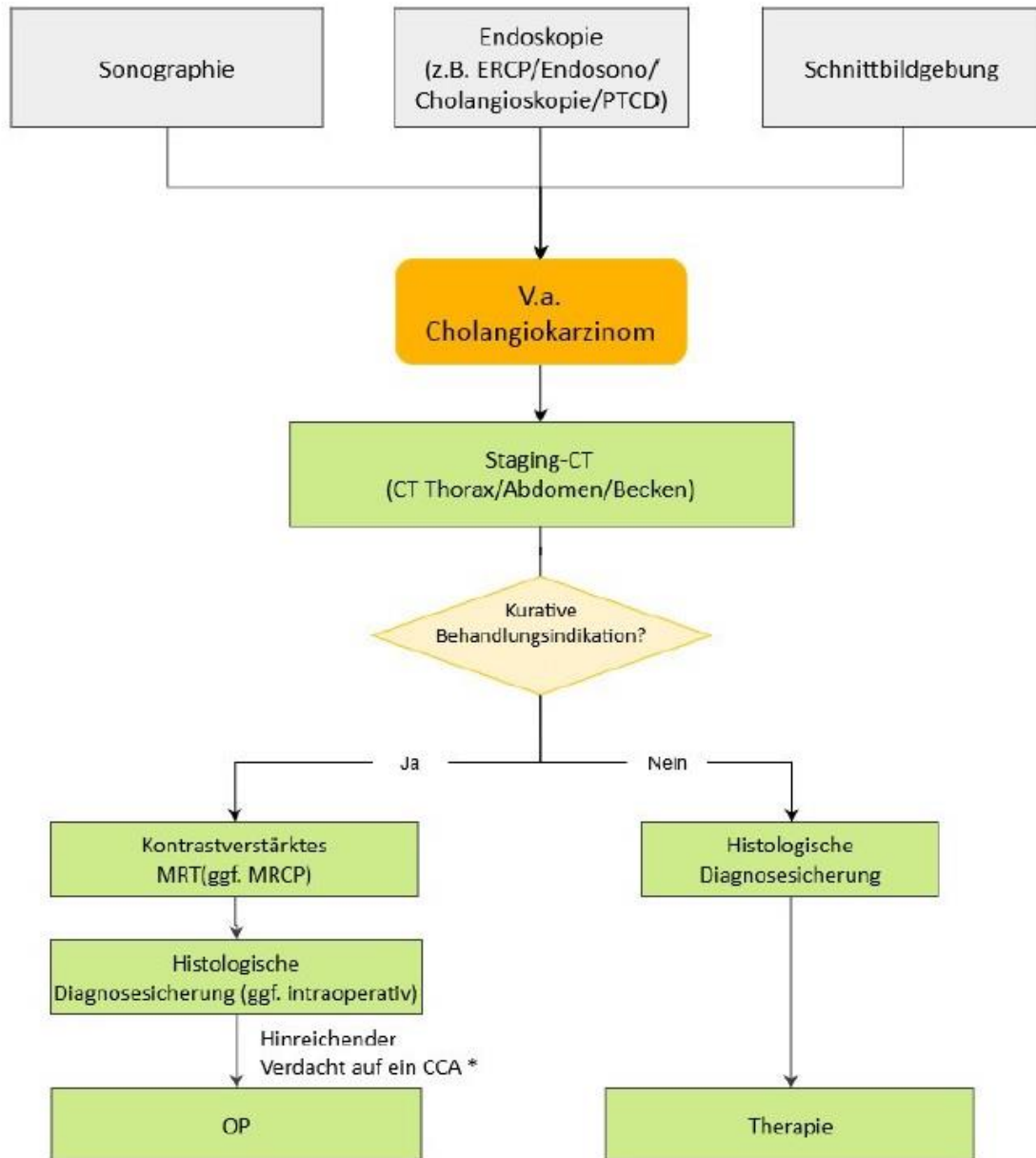


Abbildung 4. Diagnosealgorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf ein Cholangiokarzinom gemäß aktueller S3-Leitlinie. Mit freundlicher Genehmigung aus (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die Darstellung der Gallenwege mit Kontrastmittel kann endoskopisch mittels einer sogenannten endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) erfolgt. Dieses invasive Verfahren ermöglicht sowohl die Entnahme einer Gewebeprobe zur



histologischen Sicherung als auch die Anlage eines Gallengangsstents zur Entlastung eines Gallenaufstaus / einer Cholestase. Alternativ kann eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) durchgeführt werden.

Als nicht-invasive Alternative zur Diagnostik hat die Magnetresonanztomographie (MRCP) in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese ersetzt jedoch nicht die Notwendigkeit einer biopsischen Probenentnahme zur histologischen Sicherung.

Zur histologischen Probenentnahme kann neben der ERCP und bildgestützten Verfahren (Ultraschall-, CT- oder MRT-gesteuert) auch eine laparoskopische oder offene chirurgische Probenentnahme erfolgen.

Der endoskopische Ultraschall kann zum lokalen Staging und zur gezielten Probenentnahme verwendet werden. Im Rahmen einer ERCP sollte zur Diagnosesicherung eines extrahepatischen Cholangiokarzinoms eine Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie entnommen werden. Durch den Einsatz der Cholangioskopie in Kombination mit einer visuell gezielten Biopsie kann die Diagnosesensitivität erhöht werden.

Das Staging des intrahepatischen Cholangiokarzinoms sollte einheitlich gemäß der aktuellen 8. Edition der AJCC/UICC erfolgen. Diese ist in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Staging des Cholangiokarzinoms gemäß 8. Edition AJCC/UICC (Brierley et al., 2017).

Staging des intrahepatischen Cholangiokarzinoms	
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5 cm ohne vaskuläre Infiltration
T1b	Solitärer Tumor > 5 cm ohne vaskuläre Infiltration
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer vaskulärer Infiltration oder multiple Tumoren mit / ohne vaskuläre Infiltration
T3	Tumor mit Perforation des viszeralen Peritoneums
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0
IIIB	T4 und / oder N1 M0
IV	Jedes T und N Stadium M1

In der neuesten AJCC/UICC Edition wurde das T1 Stadium subkategorisiert mit einem Cut-off von 5 cm, da in internationalen Studien eine Tumorgöße von > 5 cm als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert wurde (Lee and Chun, 2018). Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen von Stadium IV auf IIIB heruntergestuft.

## 1.6 Therapie

Die nachfolgende Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Therapie intrahepatischer Cholangiokarzinome.

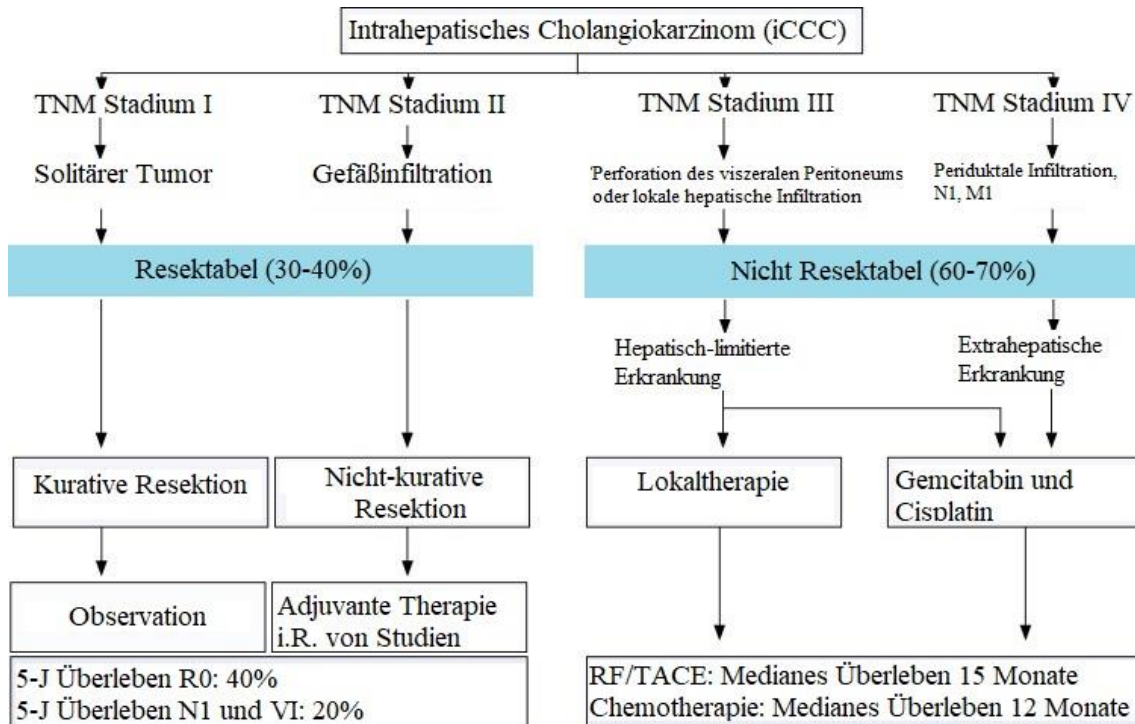


Abbildung 5. Übersicht über die Therapie intrahepatischer Cholangiokarzinome. Adaptiert mit freundlicher Genehmigung aus (Bridgewater et al., 2014).

Ein Grund für das aktuelle Fehlen einer effektiven gezielten Therapie für diese tödliche Krankheit ist in der deutlichen intertumoralen und intratumoralen Heterogenität des Cholangiokarzinoms zu suchen.

### 1.6.1 Operative und lokoregionäre Verfahren

Die derzeit einzige kurative Therapie des nicht-metastasierten Cholangiokarzinoms stellt die vollständige Resektion dar. Eine Resektion eines intrahepatischen, perihilären oder distalen Cholangiokarzinoms sollte jedoch nur erfolgen, wenn eine vollständige Resektion (R0-Status) möglich erscheint.

Als Kriterien für die Operabilität eines Cholangiokarzinoms gelten das Nichtvorliegen von Lymphknoten-, Leber- und Fernmetastasen, einer Infiltration der Pfortader oder benachbarter Organe.

Bei Fehlen eindeutiger Kriterien einer Inoperabilität erhalten viele Patienten eine Probelaparotomie, da die Operabilität oft erst intraoperativ abschließend beurteilt werden kann.

Resektabilität wird auch durch die Möglichkeit einer biliären Rekonstruktion und durch ein ausreichendes Maß an zurückbleibenden Lebergewebe (Future Liver Remnant = FLR) bestimmt.

Future Liver Remnant (FLR) ist definiert als der Prozentsatz des verbleibenden funktionellen Lebertumors gegenüber des präoperativen funktionellen Lebertumors (Gesamtlebertumor – Tumortumor). FLR dient dabei als Prädiktor der zukünftigen Leberfunktion und wird als Surrogatparameter für das Risiko der Entwicklung eines post-Hepatektomie Leberversagens verwendet. Generell sind FLR von 20 % bei ansonsten gesunder Leber mit einem guten postoperativen Outcome assoziiert. Bei Patienten mit milder oder moderater Steatose, Cholestase oder geringer Zirrhose sollte der FLR 30-35% betragen, bei schwerer Steatose und Cholestase 40 % nicht unterschreiten (Khan et al., 2018).

Vor einer möglichen Resektion muss das gesamte Ausmaß der Leberbeteiligung evaluiert werden, um eine vollständige Resektion mit einem ausreichenden verbliebenen Lebertumor zu gewährleisten (Khan and Dageforde, 2019). Wenn notwendig können Patienten so einer präoperativen Therapie zur Steigerung des FLR zugeführt werden. Die Pfortaderembolisation ist die am weitesten verbreitete Methode zur Steigerung des FLR. Die Effektivität der Induktion einer lobären Hypertrophie des Lebertumors bei geringer Komplikationsrate wurde in vielen Studien gezeigt.

Die Wahl des operativen Verfahrens hängt von der Lokalisation ab.

Intrahepatische Cholangiokarzinome werden operativ mittels Leberteilresektion behandelt.

Perihiläre Cholangiokarzinome zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits eine Infiltration der Pfortader oder Leber und sind dadurch häufig inoperabel. Bei Operabilität wird ein aggressives chirurgisches Vorgehen gewählt mit Teilresektion der Leber, der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege.

In einer Konsensusentscheidung der amerikanischen Hepato-Pancreato-Biliary Association gelten nicht-metastasierte perihiläre Cholangiokarzinome als unresektabel bei 1) bilateraler Ausdehnung in die Segmentabgänge, 2) unilateraler Atrophie und contralateraler Beteiligung der Segmentabgänge oder vaskulärer Strukturen und 3)

unilateraler Beteiligung der Segmentabgänge und kontralateraler Beteiligung vaskulärer Strukturen (Mansour et al., 2015).

Distale Cholangiokarzinome können mittels Kausch-Whipple-Operation behandelt werden, dabei handelt es sich um eine partielle Duodenopankreatektomie, bei der neben dem Pankreaskopf, das Duodenum, die Gallenblase, der distale Gallengang, das Magenantrum und regionäre Lymphknoten entfernt werden. In den letzten Jahren hat sich jedoch zunehmend die partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire durchgesetzt, bei welcher der Magen inklusive Pylorus und einer schmalen Duodenalmanschette erhalten bleibt (sog. Pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie).

Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte eine präoperative biliäre Drainage erfolgen. Eine palliative biliäre Drainage soll Patienten mit symptomatischem Gallenwegverschluss angeboten werden.

Nach chirurgischer Tumorentfernung besteht ein Rezidivrisiko von 40-80%. Insbesondere Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1), positiven Resektionsrändern (R1) oder niedrigem Differenzierungsgrad (G3) haben ein hohes Rezidivrisiko (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Dabei sind Resektionsstatus und das Vorhandensein von lokoregionären Lymphknotenmetastasen die wichtigsten Faktoren für das Outcome nach Resektion (Khan and Dageforde, 2019).

Rezidivraten hängen von vielen Faktoren ab, wie positiven Resektionsrändern, Tumortyp (Mass-forming, intraduktalem oder periduktalem Wachstumstyp), Tumorgöße, Multifokalität, lymphovaskulärer Infiltration, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, Prognostic Nutritional Index, erhöhtem CA 19-9 und Lymphknotenstatus (Khan and Dageforde, 2019).

Die stärkste Determinante für das Überleben ist der Resektionsstatus. Patienten mit positiven Resektionsrändern (R1) haben ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit negativen Resektionsrändern (R0) (Endo et al., 2008).

Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollte Patienten gemäß aktueller Leitlinie nach chirurgischer Tumorentfernung (R0, R1) eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin oder eine Strahlentherapie angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Eine neoadjuvante Chemotherapie soll bei primär resektablen Tumoren nicht außerhalb von klinischen Studien erfolgen. Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumortherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Nach Resektion/Ablation eines Cholangiokarzinoms sollte nach 4-12 Wochen erstmals, im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate ein biphasisches CT oder ein dynamisches MRT durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines Cholangiokarzinoms kann eine neuerliche Resektion durchgeführt werden, wenn eine komplette Resektion möglich erscheint.

Wenn ein auf die Leber beschränktes Rezidiv nicht erneut operativ behandelt werden kann, stellt die thermische Ablation das Mittel der Wahl dar, sofern eine vollständige Tumorkontrolle möglich erscheint (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Aufgrund der schlechten Überlebens- und häufigen Rezidivraten stellt das intrahepatische Cholangiokarzinom eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation da, daher sollte diese außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Bei sehr kleinen intrahepatischen Cholangiokarzinomen < 2 cm erreichte die Lebertransplantation ähnliche Kurationsraten wie beim hepatozellulären Karzinom innerhalb der Milan-Kriterien (Sapisochin et al., 2014).

Bei irresektablem, nicht-metastasiertem perihilärem Cholangiokarzinom innerhalb der Mayo-Kriterien kann eine Lebertransplantation erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Die Mayo-Kriterien beinhalten folgende Punkte: Vorliegen eines irresektablen perihilären Cholangiokarzinoms oder perihilären Cholangiokarzinoms in PSC-Zirrhose, histologisch bestätigtes perihiläres Cholangiokarzinom oder CA19-9 > 1000 kU/L mit Vorliegen radiologischer Zeichen einer malignen Stenose, Tumordurchmesser < 3 cm und keine Lymphknotenmetastasen oder extrahepatische Tumormanifestation.

Lokal-ablative Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) können nach Tumorboardbeschluss durchgeführt werden, wenn eine begrenzte Tumorausdehnung vorliegt, aber eine Resektion, zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten, nicht möglich ist.

Ist der Tumor nicht mehr resektabel aber weiterhin auf die Leber begrenzt, können transarterielle Verfahren wie die Leberchemoperfusion/hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) angewandt werden. Bei der HAIC wird eine hohe Dosis von Chemotherapeutikum in die Leber über die A. hepatica appliziert. Der vaskuläre Zugang kann einerseits über die chirurgische Katheterimplantation oder über einen intraarteriellen Katheter von transfemoral erfolgen.

In der Literatur wurde durch diese Therapie bei einigen Patienten ein erfolgreiches Downstaging der Erkrankung erreicht, was auf eine mögliche zukünftige Rolle in Borderline-resektablen Situationen hoffen lässt (Khan and Dageforde, 2019).

Der Wirkmechanismus der TACE basiert auf der Kombination aus kapillärer Vasookklusion und der lokalen Applikation von Chemotherapeutikum in die hepatischen Tumormanifestationen. Neben einer konventionellen TACE mit Lipiodol stehen auch neue Verfahren wie biologisch abbaubare Stärke-Mikrosphären (degradable starch microspheres = DSM) und Drug eluting beads (DEB) zur Verfügung. Ein weiteres transarterielles Verfahren stellt die selektive interne Radiotherapie (SIRT) dar, auf die in Kapitel 1.7, näher eingegangen wird.

Beim fortgeschrittenen intrahepatischen Cholangiokarzinom ohne extrahepatischen Befall können diese Verfahren ab der Zweitlinie oder additiv zur Chemotherapie nach Tumorboardbeschluss erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Intraduktale, lokalablativ Verfahren (Photodynamische Therapie und intraduktale RFA) können nach Beschluss des Tumorboards durchgeführt werden, um eine effektive Palliation zu ermöglichen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy = SBRT) kann nach Beschluss in einer Tumorkonferenz bei fehlenden alternativen Therapieoptionen angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

### 1.6.2 Systemische Chemotherapien

Allen Patienten mit einem Cholangiokarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Zur Therapie des Cholangiokarzinoms werden folgende Chemotherapeutika eingesetzt: Fluorouracil und Folinsäure, Gemcitabin als Monotherapie, Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan oder Capecitabin.

Als Erstlinientherapie gilt die Kombinationstherapie von Gemcitabin und Cisplatin. Das mediane Überleben in fortgeschrittenen Stadien unter dieser Therapie beträgt weniger als ein Jahr (Valle et al., 2010).

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.

Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX (Kombination aus Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem interdisziplinären/molekularen Tumorboard erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Bei Cholangiokarzinomen unter Systemtherapie sollte alle 6–12 Wochen die diagnostisch am besten geeignete Schnittbildgebung durchgeführt werden. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzipien von RECIST 1.1 orientieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

In der Vergangenheit wurden mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere gezielte molekulare Therapien für die Behandlung des Cholangiokarzinoms evaluiert (Rizvi et al., 2018). Keine zeigte sich der aktuellen Standardtherapie derart überlegen, dass die Leitlinien diese als Therapie außerhalb eines individuellen Heilversuchs empfehlen.

## 1.7 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

### 1.7.1 Indikationen und Kontraindikationen

Eine relativ neue minimalinvasive endovaskuläre Therapieform für das Cholangiokarzinom ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT). Vor allem im englischen Sprachraum wird der Begriff Radioembolisation / Radioembolization synonym verwendet, wobei nicht jede Form der SIRT eine embolisierende Komponente aufweist.

Dabei handelt es sich um ein transarterielles Therapieverfahren bei dem ein an Glas- oder Kunstharzmikrosphären gebundener  $\beta$ -Strahler in die Leber appliziert wird. Der verwendete  $\beta$ -Strahler ist meistens Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), welches eine Halbwertszeit von etwa 64 Stunden und eine mittlere Reichweite im Gewebe von 2,5-3,5 mm besitzt. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren auch Holmium-166 ( $^{166}\text{Ho}$ ) als Alternative erprobt (Braat et al., 2018).

Der Wirkmechanismus beruht auf einer verstärkten Anreicherung der Mikrosphären in hypervaskularisierten Tumoranteilen bei weitgehender Aussparung des normalen Lebergewebes, wodurch die Strahlenwirkung auf die Tumoreale fokussiert wird (Lauenstein et al., 2013).



Der Zugang erfolgt in der Regel transfemorale. Die Mikrosphären können sowohl lobär, in die rechte oder linke Leberarterie, als auch selektiv in Segmentarterien oder sogar supraselektiv unmittelbar in tumorversorgende Gefäße appliziert werden. Eine Therapie der gesamten Leber in einer Sitzung ist möglich, bei eingeschränkter Leberfunktion können die Leberlappen auch nacheinander im Abstand von etwa sechs Wochen behandelt werden.

Die SIRT kann sowohl bei multifokalem Tumorbefall, als auch bei sehr großen Tumormanifestationen und selbst beim Vorliegen einer Pfortaderthrombose erfolgreich eingesetzt werden (Lauenstein et al., 2013). Darüber hinaus kann eine SIRT auch beim Vorliegen extrahepatischer Metastasen durchgeführt werden, wenn die hepatische Tumorlast der limitierende Faktor für das Gesamtüberleben ist (Lauenstein et al., 2013).

SIRT wird derzeit vorwiegend bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien eingesetzt. Die Entscheidung für eine SIRT sollte im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.

Kontraindikationen für eine SIRT stellen eine große extrahepatische Tumorlast, prä-/peritherapeutisch nicht (temporär) verschließbare viszerale Shunts, eine erhöhte Lungendosis / Lungenshuntfraktion >10%, eine deutlich eingeschränkte Leberfunktion und eine sehr hohe hepatische Tumorlast >70% dar, aufgrund des erhöhten Risikos eines Leberversagens. In den meisten Zentren wird auch ein einliegender biliärer Stent als relative Kontraindikation für eine SIRT gesehen, da in diesen Fällen das Risiko für eine Cholangitis oder Abszedierung deutlich erhöht ist (Lauenstein et al., 2013).

Zur prätherapeutischen Planung einer SIRT sollte eine aktuelle Schnittbilddiagnostik des Abdomens vorliegen um die Gefäßanatomie, die hepatische Tumorlokalisierung und Tumorlast sowie das Vorliegen extrahepatischer Metastasen zu bewerten und eine Lebervolumetrie durchzuführen.

Die Schnittbilddiagnostik sollte eine arterielle Phase beinhalten. Darüber hinaus ist auch eine aktuelle CT- Bildgebung des Thorax und ggf. auch eine Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Metastasen sinnvoll.

Im nächsten Schritt wird eine prätherapeutische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt, um anatomische Varianten der arteriellen Leberversorgung und die Flussdynamik der Leberarterien zu evaluieren sowie mögliche extrahepatische Shunts und extrahepatische Tumorfeeder zu identifizieren und gegebenenfalls zu verschließen. (Lauenstein et al., 2013).

In der gleichen Sitzung wird intraarteriell eine radioaktive Testsubstanz,  $^{99m}\text{Tc}$  Technetium [ $^{99m}\text{Tc}$ ] - markierte Albuminpartikel, appliziert und anschließend eine

Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT-CT) durchgeführt, zur Beurteilung des Lungen-Shunts und zur Detektion gastrointestinaler Shunts.

## 1.7.2 Prätherapeutische DSA und MAA-Scan

### 1.7.2.1 Ablauf der DSA

Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung der Leistenregion erfolgt die Anlage eines transfemorale arteriellen Gefäßzugangs über eine 5-F-Schleuse. Anschließend wird die Aorta und ihre viszerale Gefäßabgänge dargestellt, zur Identifikation möglicher anatomischer Normvarianten oder extrahepatischer Tumorfeeder. Mittels 5-F-Cobra- oder Sidewinder-Katheter erfolgt im nächsten Schritt die gezielte Darstellung des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior. Dies ist in den nachfolgenden Abbildungen 6-8 dargestellt.



Abbildung 6. Mesenterikographie. Nach Einführen eines Sidewinderkatheters mit Terumodraht in die A. mesenterica superior zeigt sich kein lebersversorgendes Gefäß.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.

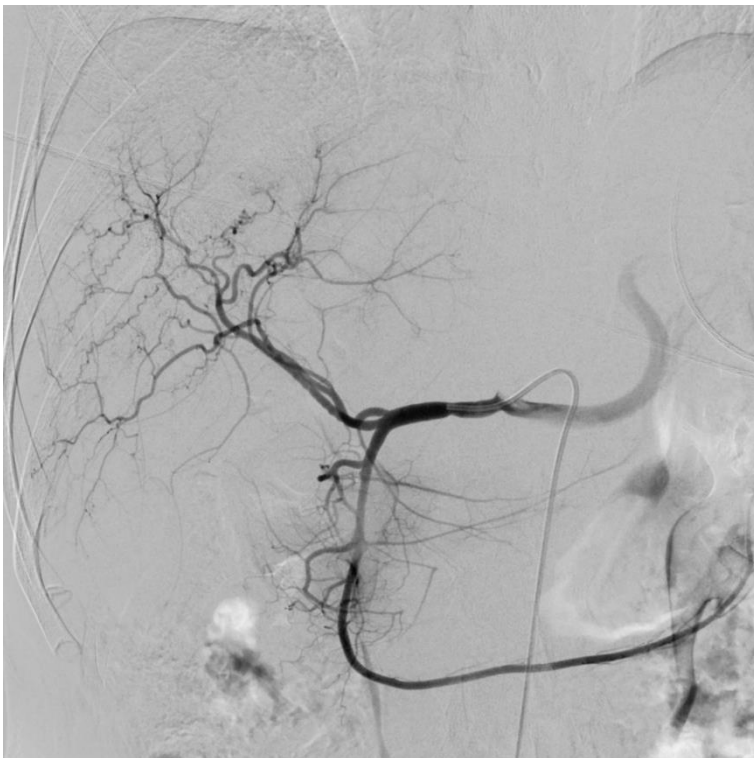


Abbildung 7 und Abbildung 8. Coeliacographie sowie angiographisches Bild nach KM-Injektion in die A. hepatica communis. Nach drahtgestützter Sondierung des Truncus coeliacus zeigt sich, dass die A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra abgeht (Michels Typ 2). Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.

Da eine Pfortaderthrombose keine Kontraindikation für eine SIRT darstellt, kann auf eine indirekte Portographie verzichtet werden (Memon et al., 2013).

Anschließend erfolgt die selektive Sondierung der A. hepatica communis und Anfertigung einer Kontrastmittelserie mittels automatischen Injektors. Im nächsten Schritt wird ein 3-F-Mikrokatheter eingewechselt und die beiden Leberlappen jeweils selektiv mittels Injektor und manueller Kontrastmittelgabe dargestellt. Dies ermöglicht die genaue Tumorverteilung, den Anteil an hyperarterialisiertem Tumorgewebe und die arteriellen Flussverhältnisse zu verifizieren. Dies ist in der nachfolgenden Abbildung 9 dargestellt.



Abbildung 9. Vorschub des Makrokatheters in die A. hepatica communis und eines Mikrokatheters in die A. hepatica dextra und Angiographie. Aufteilung der A. hepatica dextra in einen ventralen und dorsalen Ast, wobei aus dem ventralen Ast die A. gastrica dextra abgeht. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.

Die Anatomie der arteriellen Leberversorgung kann anhand der Michels-Klassifikation eingeteilt werden (Michels, 1955) und ist in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt. Die Normalanatomie (Michels Typ 1) der Leberarterien liegt bei Abgang der A. hepatica communis aus dem Truncus coeliacus und Aufzweigung in eine linke und eine rechte Leberarterie nach Abgang der A. gastroduodenalis vor.

Tabelle 3. Anatomische Varianten der arteriellen Leberversorgung gemäß Michels-Klassifikation.

Klassifikation der anatomischen Varianten der arteriellen Leberversorgung nach Michels	
Typ 1	Normalanatomie mit A. hepatica communis aus Truncus coeliacus
Typ 2	A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra
Typ 3	A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior
Typ 4	Kombination aus Typ 2 und Typ 3, A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra und A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior
Typ 5	Akzessorische A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra
Typ 6	Akzessorische A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior
Typ 7	Kombination aus Typ 5 und Typ 6, Akzessorische A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra und akzessorische A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior
Typ 8	A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior und akzessorische A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra oder A. hepatica sinistra aus A. gastrica sinistra und akzessorische A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior
Typ 9	A. hepatica communis aus A. mesenterica superior
Typ 10	A. hepatica communis aus A. gastrica sinistra

Anatomische Normvarianten der arteriellen Leberversorgung stellen keine Kontraindikation für eine SIRT dar, können aber gegebenenfalls zusätzliche Positionierungen des Mikrokatheters notwendig machen, um alle Tumormanifestationen erfolgreich zu therapieren.

Eine Verschleppung der <sup>90</sup>Y-Mikrosphären in extrahepatische Gefäße, vor allem Arterien des Magen-Darm-Traktes wie die A. gastroduodenalis und A. gastrica dextra, kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie Nekrosen oder Strahlenulcera führen und sollte unter allen Umständen vermieden werden.

Die zusätzliche Akquisition von Rotationsserien in der DSA kann die Sensitivität der Detektion von Shuntverbindungen verbessern (Heusner et al., 2010).

Meist ist es ausreichend durch eine Neupositionierung des Mikrokatheters distal des Abgangs des Shunts eine Verschleppung radioaktiver Mikrosphären zu verhindern. Sollte dies nicht gelingen, können extrahepatische Shunts prä-/peritherapeutisch permanent mittels Coil-Embolisation oder temporär mittels Gelatinepartikel versorgt werden. Nach einer Embolisation ist es notwendig den erfolgreichen Verschluss mittels einer Kontrastmittelserie zu dokumentieren. Aufgrund der ausgeprägten arteriellen Kollateralisierung des Magen-Darm-Traktes ist das Risiko einer Durchblutungsstörung oder Ischämie gering.

Eine Identifikation oder Sondierung der meist sehr peripher abgehenden A. falciforme, die Teile der ventralen Bauchwand versorgt, ist selten nötig. Eine Verschleppung von radioaktiven Mikrosphären kann zu einer Strahlendermatitis führen, was durch die lokale Applikation eines Kühlpacks während der Intervention verhindert oder deutlich abgeschwächt werden kann (Lauenstein et al., 2013). Eine perfundierte A. falciforme stellt somit keine Kontraindikation für eine SIRT dar.

Tumorassoziierte arteriportalvenöse Fisteln können auch zu einer portalvenösen Verschleppung radioaktiver Mikrosphären führen, was in einer verringerten Anreicherung im Tumorgewebe und einer erhöhten Dosis im gesunden Lebergewebe resultiert. Dementsprechend sollten größere arteriportalvenöse Fisteln prätherapeutisch verschlossen werden. Ist dies nicht möglich, stellen sie eine Kontraindikation für eine SIRT dar.

In der DSA sollten auch mögliche extrahepatische Tumorfeeder identifiziert und prätherapeutisch embolisiert werden. Die häufigsten extrahepatischen arteriellen Tumorfeeder entspringen aus der A. phrenica inferior und A. suprarenalis.

#### 1.7.2.2 Albuminpartikelgabe

Im letzten Schritt der prätherapeutischen DSA erfolgt die intraarterielle Applikation von radioaktiven  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Albuminpartikel (Macroaggregated Albumin = MAA oder Humanes Serum Albumin = HSA), welche in etwa die gleiche Größe wie die  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären besitzen und daher geeignet sind die zu erwartende Verteilung der Mikrosphären vorherzusagen. Darüber hinaus kann der Grad der Hyperperfusion der Tumoren, weitere in der DSA nicht abgrenzbare extrahepatische Shunts und das Ausmaß des Lungenshunts bestimmt werden (Lauenstein et al., 2013)

Die Applikation der Testsubstanz sollte unter den gleichen Bedingungen erfolgen wie die spätere Therapie, insbesondere die verwendeten Marko- und Mikrokathetersysteme und Katheterpositionen sollten ident sein, um eine Verschleppung der Mikrosphären zu vermeiden.

Da  $^{99m}\text{Tc}$  von den Belegzellen des Magens sezerniert wird und so einen gastralen Shunt vortäuschen kann, muss 2 Stunden vor der geplanten Angiographie Natriumperchlorat (Irenat®) eingenommen werden.

Danach werden geeignete Katheterpositionen für die spätere Therapie definiert, die eine gleichmäßige Verteilung im zu therapierenden Leberanteil sicherstellen sollen.

Entscheidend ist auch ein entsprechender Abstand von kritischen Gefäßen, die nicht embolisiert werden können (Lauenstein et al., 2013).

Das radioaktive  $^{99m}\text{Tc}$  Technetium wird von der Nuklearmedizin bereitgestellt und in speziellen Strahlenschutzbehältern aufbewahrt. Eine Kontamination ist unbedingt zu vermeiden. Die Albuminpartikelgabe ist in der nachfolgenden Abbildung 10 dargestellt.



Abbildung 10. Einführen eines Mikrokatheters und eines Mikrodrahtes, Sondierung beider Äste und Hepatikographie (hier AHD dargestellt). Anschließend erfolgte die MAA-Injektion in die AHS und AHD ventralis sowie dorsalis jeweils mit anschließender Spülung des Katheters und Dokumentation der unveränderten Katheterlage. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.

Danach wird das Kathetermaterial vorsichtig zurückgezogen und die Schleuse entfernt. Um eine (Nach-)Blutung zu vermeiden erfolgte eine manuelle Kompression der Punktionsstelle für 15-30 Minuten und die Anlage eines Druckverbandes. Dieser kann nach sechs Stunden gelockert werden und sollte bis zum nächsten Tag angelegt bleiben. In dieser Zeit ist Bettruhe zu halten. Alternativ kann ein arterielles Verschlussystem eingebracht werden.

### 1.7.2.3 SPECT-CT

Abschließend werden Aufnahmen mittels SPECT akquiriert, um die Verteilung der Testsubstanz zu beurteilen. Darüber hinaus kann die Lungen-Shunt-Fraktion berechnet werden.

Des Weiteren muss festgestellt werden, ob eine ausreichende Hyperperfusion der Lebertumoren gegeben ist. Sollte eine extrahepatische Nuklidanreicherung stattgefunden haben, muss die prätherapeutische DSA wiederholt werden, um die kritischen Gefäße zu identifizieren und zu verschließen (Lauenstein et al., 2013).

Kontraindikationen für eine SIRT stellen eine Lungendosis über 30 Gy beziehungsweise eine Lungen-Shunt-Fraktion über 10 % und persistierende Shunts zum Magen-Darm-Trakt dar.

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen typische SPECT Befunde nach  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Applikation



Abbildung 11. SPECT nach Applikation der radioaktiven Testsubstanz  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA in die AHS und AHD ventralis sowie dorsalis. Es zeigen sich multiple, tracer-mehranreichernde Tumormanifestationen in beiden Leberlappen. Kein Nachweis einer extrahepatischen Traceranreicherung / eines Shuntes. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.



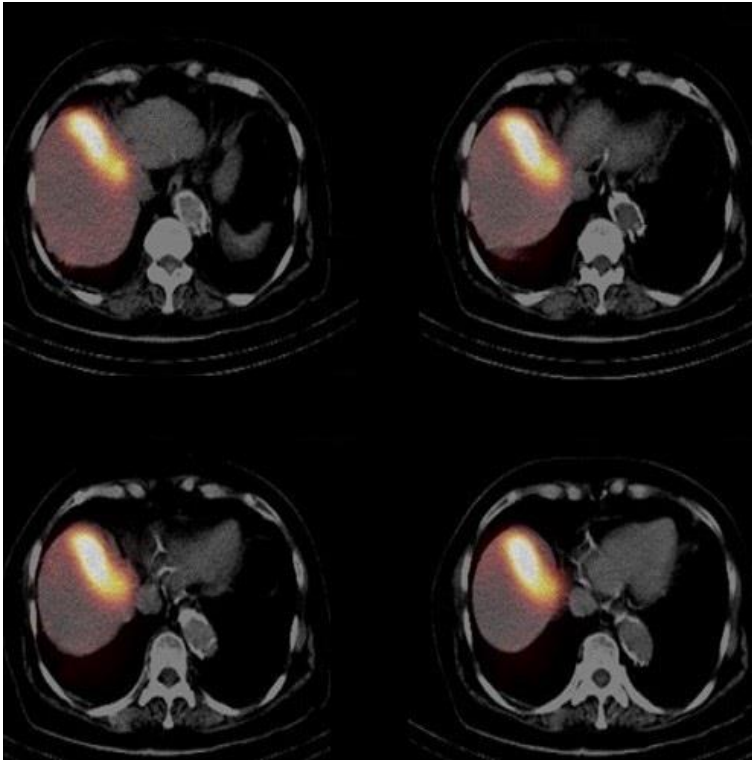


Abbildung 12. SPECT bei einem anderen Patienten. Tracermehranreichernde Tumormanifestationen in S4 nach MAA-Injektion in die S2/3 Segmentarterien und S4-Äste der AHS. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie – Universitätsklinikum Essen.

### 1.7.3 Ablauf der SIRT-Therapie

Auf Basis der Lebervolumetrie wird in Abhängigkeit vom Leber- und Tumolvolumen eine Dosimetrie durchgeführt, zur Abschätzung der benötigten Menge radioaktiver Mikrosphären und zur Evaluation der gewünschten therapeutischen Dosis. Bei  $^{90}\text{Y}$ -Kunstharzmikrosphären (SIR-Sphere®) wird für die Dosimetrie die Körperoberfläche und die Tumorlast benötigt, bei  $^{90}\text{Y}$ -Glasmikrosphären (TheraSphere®) ist der durch das arterielle Gefäß versorgte Leberanteil, in welchen die Mikrosphären appliziert werden, ausreichend.

Abhängig von der Verfügbarkeit der  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären erfolgte die SIRT-Therapie meist wenige Wochen nach dem MAA-Scan. Die Durchführung der therapeutischen SIRT entspricht technisch weitgehend der prätherapeutischen DSA.

Bei  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären handelt es sich um offene radioaktive Stoffe, die dem Medizinproduktegesetz unterliegen. Dementsprechend sollte neben einem fachkundigen Nuklearmediziner mit Umgangsgenehmigung für  $^{90}\text{Y}$  auch stets ein Medizinphysiker involviert sein.

Analog zur prätherapeutischen DSA erfolgt im ersten Schritt zunächst eine arterielle Gefäßdarstellung, um zwischenzeitliche Veränderungen der arteriellen Gefäßanatomie, eine Rekanalisierung embolisierter Gefäße oder Ausbildung von Kollateralen auszuschließen. Gegebenenfalls können kritische Gefäße erneut Coil-embolisiert oder temporär verschlossen werden.

Danach wird ein Mikrokatheter in die vorher festgelegte Therapieposition gebracht. Glasmikrosphären (TheraSphere) können anschließend kontinuierlich mittels Injektor appliziert werden. Dies sollte unter intermittierender Durchleuchtung geschehen, um eine Dislokation des Mikrokatheters auszuschließen.

Bei Kunstharz-Mikrosphäre (SIR-Sphere) erfolgt die Injektion hingegen fraktioniert mit zwischenzeitlicher Kontrastmittelgabe. Aufgrund der embolisierenden Komponente muss eine arterielle Stase frühzeitig erkannt werden, um eine retrograde Verschleppung der Mikrosphären zu verhindern.

Anschließend wird das Kathetersystem vorsichtig unter Beachtung des Strahlenschutzes entfernt.

Gemäß den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission in Deutschland sollten SIRT-Patienten 2 Tage stationär betreut werden. Im angloamerikanischen Raum werden jedoch SIRT-Therapien auch ambulant durchgeführt (Gates et al., 2014).

#### 1.7.4 Komplikationen

Bei entsprechender Patientenselektion und -vorbereitung ist die Komplikationsrate bei SIRT-Therapie sehr gering. Zu den allgemeinen Nebenwirkungen zählen Abgeschlagenheit, Übelkeit und abdominale Schmerzen. Diese Symptome können bis zu zwei Wochen nach Therapie auftreten und werden analgetisch beziehungsweise antiemetisch behandelt.

Eine schwerwiegende, aber seltene Komplikation stellt Verschleppung radioaktiver Mikrosphären in extrahepatische Organe dar, insbesondere den Magen-Darm-Trakt, Pankreas und die Gallenblase. Diese kann zu Ulzerationen oder gar zu einer Perforation führen mit entsprechender Notwendigkeit einer chirurgischen Sanierung (Lauenstein et al., 2013).

Durch die SIRT-Therapie werden auch gesunde Leberzellen geschädigt werden. Ein Anstieg der Leberenzyme ist nahezu bei allen SIRT-Patienten zu beobachten. In seltenen Fällen kann es zu einer Strahlenhepatitis oder Strahlenfibrose kommen. Um dieses Risiko möglichst gering zu halten, ist es bei eingeschränkter Leberfunktion zu

empfehlen die Injektion der Mikrosphären in zwei Therapiesitzungen aufzuteilen (Laidlaw and Johnson, 2021).

### 1.7.5 Therapiemonitoring

Es gibt keine allgemeingültigen Empfehlungen zum Monitoring nach SIRT, in den meisten Zentren wird jedoch eine Verlaufsbildgebung 4 Wochen nach Therapie und danach im Abstand von 3 Monaten durchgeführt. Das Therapieansprechen wird zumeist nach den RECIST 1.1-Kriterien bewertet (Eisenhauer et al., 2009).

Ein Therapieansprechen in der Schnittbilddiagnostik kann häufig erst nach 3 Monaten festgestellt werden, da es aufgrund von Mikroinfarzierung und Ödembildung sogar zu einer initialen Größenzunahme / einem Pseudoprogess kommen kann. Im Falle eines Therapieerfolgs kommt es zu einer Größenabnahme, Nekrotisierung und schließlich Narbenbildung des Tumors.

Ein eng gewähltes Intervall von Bildgebungskontrollen kann helfen, Patienten mit fehlendem Therapieansprechen frühzeitig zu identifizieren.

Neben CT und MRT kann auch die PET/CT zum Therapiemonitoring eingesetzt werden, als Tracer dient Fluordesoxyglukose (Gühne et al., 2019).

Bei Therapieansprechen kommt es zu einer Abnahme des Standardized Uptake Value des Tumors, einem Maß für die Traceraufnahme (Gühne et al., 2019).

Darüber hinaus können Biomarker zum Therapiemonitoring eingesetzt werden, etwa CA 19-9 (Brown et al., 2022).

### 1.7.6 Klinische Ergebnisse

Da es sich bei der SIRT um ein vergleichsweise junges therapeutisches Verfahren handelt, ist die vorliegende Datenlage zu den Ergebnissen bei unterschiedlichen Tumoren begrenzt.

Lediglich bei HCC liegen große prospektive Analysen vor, die die SIRT mit der Standardtherapie vergleichen (SARAH-Studie und SIRveNIB: SIRT versus Sorafenib, SORAMIC: SIRT und Sorafenib versus Sorafenib Monotherapie) (Chow et al., 2018; Ricke et al., 2015; Vilgrain et al., 2017).

Die Erfolgsrate der SIRT bei HCC ist abhängig vom Ausmaß des Tumorbefalls und der Einschränkung der Leberfunktion. Patienten mit Child-Pugh-Stadium A haben

gegenüber Patienten mit Child-Pugh-B eine längere Überlebenszeit und eine längere Zeit zur Tumorprogression (Time to Progression/TTP) (Salem et al., 2010).

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit zwischen 7 und 21 Monaten beträgt (Vente et al., 2009). Darüber hinaus zeigte die SIRT im Vergleich zur TACE eine längere TTP und weniger Nebenwirkungen (Salem et al., 2011). In Einzelfällen war es sogar möglich ein Downstaging mit Bridging to Transplant oder anschließender chirurgischer Resektion zu erreichen.

SIRT wurde auch erfolgreich bei Patienten mit Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren angewendet. Auch Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms können von einer SIRT-Therapie profitieren. Inwieweit SIRT bei Lebermetastasen eines Mammakarzinoms Erfolg verspricht, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Zur SIRT-Therapie des Cholangiokarzinoms liegen derzeit nur wenige Arbeiten in der Literatur vor. Gegenwärtig wird die SIRT beim Cholangiokarzinom meist als Ultima Ratio Behandlungsoption im palliativen Setting eingesetzt.

In einer vorangegangenen Studie konnte bei nichtresektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom unter SIRT ein medianes Überleben von 11-22 Monaten erzielt werden (Hoffmann et al., 2012). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine SIRT mit Yttrium-90-Partikeln (<sup>90</sup>Y) das Tumolvolumen in unresektablen intrahepatischen Cholangiokarzinomen erfolgreich reduzieren und so Patienten eine Tumorresektion ermöglichen kann (Rayar et al., 2015; Shaker et al., 2018).

Darüber hinaus ist belegt, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung von SIRT und Bestrahlung profitieren (Kolarich et al., 2018).

In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Phase 2 Studie (MISPHEC) erzielte die SIRT in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin bei therapienaiven, unresektablen intrahepatischen Cholangiokarzinomen ein hohes Therapieansprechen und in einigen Fällen ein Down-Staging in ein resektables Tumorstadium (Edeline et al., 2020).

Aufgrund des Fehlens von größeren prospektiven Vergleichsstudien ist die Evidenz für lokalablativem Verfahren beim Cholangiokarzinom gering. Die aktuellen Empfehlungen in onkologischen Leitlinien basieren hauptsächlich auf Metaanalysen, die sich auf wenige prospektive und retrospektive Studien mit kleinen Patientenkohorten stützen (Mosconi et al., 2021). Daher werden mit Spannung die Ergebnisse einer aktuell laufenden Studie erwartet (SIRCCA-Trial, NCT02807181), welche die SIRT gefolgt von einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin als Primärtherapie der Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin gegenübergestellt (Sirtex Medical, 2022).

## 2. Fragestellungen

Die selektive interne Radiotherapie ist derzeit meist eine Ultima Ratio Behandlungsoption für das Cholangiokarzinom im palliativen Setting.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Einsatz der SIRT-Therapie bei der Behandlung von Cholangiokarzinomen am Universitätsklinikum Essen zu untersuchen und aus dem vorhandenen Datenmaterial Schlüsse für eine verbesserte Therapie in der Zukunft zu ziehen.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Doktorarbeit folgende konkrete Fragestellungen:

1. Wie hoch ist das mediane Überleben bei Patienten mit Cholangiokarzinom nach SIRT-Therapie?
2. Wie hoch ist die mediane Time to Hepatic Progression (TTHP)?
3. Wie hoch ist die mediane Time to Global Progression (TTGP)?
4. Unterscheidet sich die mediane Überlebenszeit zwischen Patienten mit unterschiedlichen Subtypen des Cholangiokarzinoms (intrahepatisches Cholangiokarzinom, Klatskin, HCC/CCC-Mischtumoren)?
5. Unterscheidet sich die mediane Überlebenszeit zwischen Patienten mit unterschiedlichen Wachstumsformen des Cholangiokarzinoms (Diffus versus Mass-forming)?
6. Ergeben sich Unterschiede im Überleben aufgrund des Vaskularisierungsgrades der Tumormanifestationen (hypervaskularisiert, hypovaskularisiert, gemischt)?
7. Ist das mediane Überleben abhängig von der hepatischen Tumorlast?
8. Ergeben sich Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit und ohne extrahepatische Metastasierung?
9. Unterscheidet sich das mediane Überleben bei Patienten, die eine SIRT als primäre Therapie erhalten haben, gegenüber Patienten, die eine SIRT erst nach anderen Therapieformen (sekundär) erhalten haben?

### 3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der im Krankenhaus- und Radiologischen-Informationssystem am Universitätsklinikum Essen vorliegenden Daten zu SIRT-Behandlungen bei Patienten mit Cholangiokarzinomen.

Ein diesbezügliches positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen liegt vor (Aktenzeichen: 20-9747-BO).

Eingeschlossen wurden insgesamt 120 Datensätze über einen Zeitraum von Februar 2007 bis März 2021. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines histologisch gesicherten Cholangiokarzinom und die Zuweisung zur SIRT-Evaluation.

Die Bewertung des TNM-Status und Tumorstadiums nach UICC erfolgte nach Aktenlage, die Zuweisung der Subtypen (intrahepatisches Cholangiokarzinom, Klatskin-Tumor, HCC/CCC-Mischtumor) gemäß Histologiebefund.

Die Festlegung des Wachstumstyps, der Vaskularisation und der hepatischen Tumorlast erfolgte visuell anhand der letzten vorliegenden Schnittbilddatensätze vor MAA-Scan. Die Auswertung des Therapieansprechens erfolgte gemäß RECIST 1.1 – Kriterien (Eisenhauer et al., 2009).

Für die Berechnung des Überlebens wurde das Datum des MAA-Scans und das mittels Vitalstatusrecherche erhobene Sterbedatum herangezogen. Bei Patienten, die eine sequentielle SIRT-Therapie in zwei Sitzungen oder wiederholte SIRT-Therapien bei Tumorprogress oder –rezidiven erhalten hatten, wurde lediglich das Datum des ersten MAA-Scans für die Berechnung des Überlebens herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienendes noch lebten, wurden als zensierte Daten mit Datum der Vitalstatuserhebung oder letzten Verlaufskontrolle in die Auswertung aufgenommen.

Das Überleben wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert und visualisiert, der Vergleich von Subgruppen wurde mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Auf eine ergänzende Alphafehlerkorrektur wurde im Rahmen dieser explorativen Studie verzichtet.

Als technische Hilfsmittel kamen das Krankenhausinformationssystem (Medico, CGM, Deutschland), das radiologische Informationssystem (Centricity RIS-i 5.0, GE Healthcare, Illinois, USA) und zur Bildbetrachtung das Picture Archiving and Communication System (Centricity PACS RA1000, GE Healthcare, Illinois, USA) des Instituts für Radiologie zum Einsatz. Darüber hinaus wurden das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 2019, Microsoft, Washington, USA)

und das Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 27, IBM, New York, USA) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulation

#### 4.1.1 Fälle

Über einen Zeitraum von Februar 2007 bis März 2021 wurden in 120 Fällen Patienten mit einem Cholangiokarzinom dem Institut für Radiologie für eine SIRT-Evaluation zugewiesen.

In 96,7% (116/120) der Fälle wurde ein MAA-Scan durchgeführt, in 3,3% (4/120) der Fälle nicht. Die Gründe hierfür waren in jeweils einem Fall (0,8%, 1/120):

- eine höchstgradige Stenose der AHS, über die die Durchführung einer SIRT technisch nicht möglich war,
- ein einliegender Gallengangsstent als Kontraindikation,
- ein thrombotischer Verschluss des TC, mit Kollateralisierung über die AMS und A. gastroduodenalis sowie
- ein deutlicher Tumorprogress mit neuen pulmonalen Metastasen, in welchem Falle eine systemische Chemotherapie sinnvoller erschien.

In 47,5% (57/120) der Fälle wurde eine SIRT-Therapie durchgeführt und in 27,5% (33/120) der Fälle entschied man sich gegen eine SIRT. In 10,8% (13/120) der Fälle handelte es sich um eine Reevaluation mit neuerlicher Durchführung eines MAA-Scans, danach wurden in weiteren 9,2% (11/120) der Fälle schlussendlich eine SIRT durchgeführt, in 1,7% (2/120) der Fälle nicht. Dies ist in nachfolgendem Flussdiagramm dargestellt (Abb. 13).



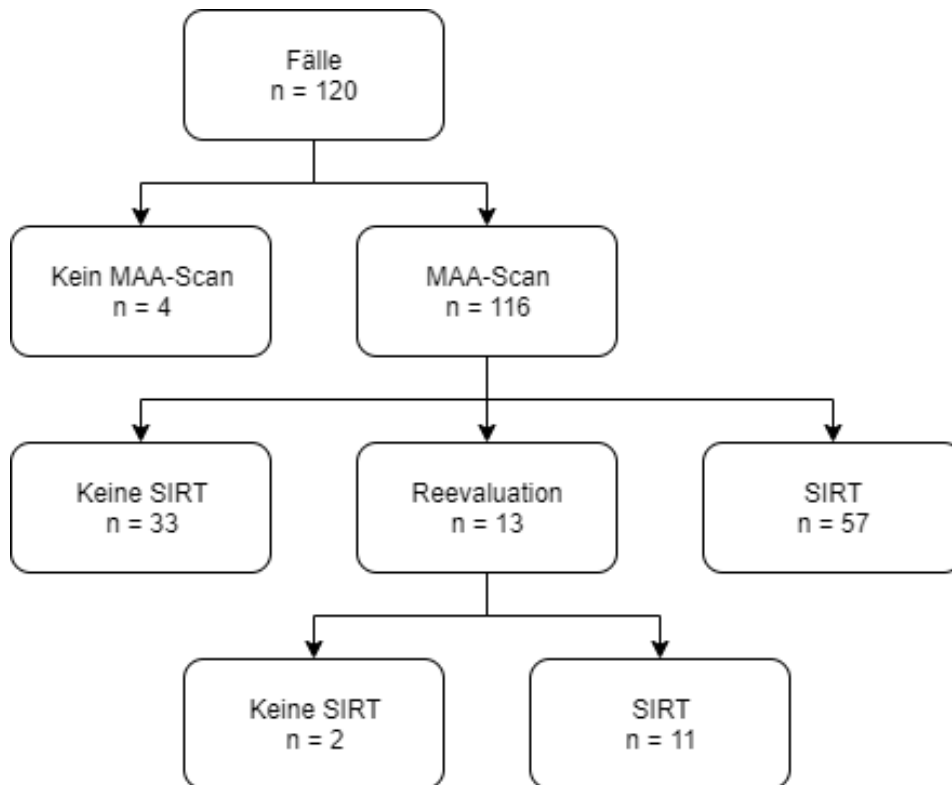


Abbildung 13. Flussdiagramm über den Ablauf nach Zuweisung zur SIRT-Evaluation.

Das T-Stadium zum Zeitpunkt des MAA-Scans war in 4,2% (5/120) der Zuweisungen unbekannt (Tx), in 0,8% (1/120) T1, in 5% (6/120) T2, in 2,5% (3/120) T3, in 74,2% (89/120) T4 und in 13,3% (16/120) handelte es sich um ein Lokalrezidiv.

In 46,6% (56/120) der Fälle lagen zum Zeitpunkt des MAA-Scans

Lymphknotenmetastasen vor (N1), bei 53,3% (64/120) der Zuweisungen nicht. In 30% (36/120) der Fälle lagen zum Zeitpunkt des MAA-Scans bereits Fernmetastasen vor (M1), in 70% (84/120) nicht.

62,5% (75/120) der Zuweisungen wiesen eine extrahepatische Metastasierung (einschließlich Lymphknotenfiliae) auf, 37,5% (45/120) nicht. Die extrahepatischen Metastasen verteilten sich auf Lymphknoten (46,6%, 56/120), pulmonale Filiae (13,3%, 16/120), peritoneale Metastasen (5,8%, 7/120), Knochenmetastasen (6,6%, 8/120) und Hirnmetastasen (1,6%, 2/120).

Das Tumorstadium nach UICC war in 0,8% (81/120) der Zuweisungen unbekannt, in 0,8% (1/120) I, in 0,8% (1/120) II, in 1,6% (2/120) III, in 66,7% (80/120) IVa und in 29,2% (35/120) der Fälle IVb.

Die Tumorstadien zum Zeitpunkt des MAA-Scans sind in nachstehender Tabelle 4 noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4. Patientenpopulation. TNM und Tumorstadium.

<b>Patientenpopulation</b>		
Kriterium	%	Anzahl (n)
Zuweisungen	100,0	120
<b>TNM</b>		
Tx	4,2	5
T1	0,8	1
T2	5,0	6
T3	2,5	3
T4	74,2	89
Rezidiv	13,3	16
N0	53,3	64
N1	46,6	56
M0	70,0	84
M1	30,0	36
<b>Extrahepatische Metastasen</b>		
Ja	62,5	75
Nein	37,5	45
LYM	46,6	56
PUL	13,3	16
PER	5,8	7
OSS	6,6	8
CER	1,6	2
<b>Tumorstadium nach UICC</b>		
Unbekannt	0,8	1
Stadium I	0,8	1
Stadium II	0,8	1
Stadium III	1,6	2
Stadium IVa	66,7	80
Stadium IVb	29,2	35

In Bezug auf die Vortherapie waren zum Zeitpunkt des MAA-Scans 20% (24/120) der Fälle noch therapienaiv, 19,2% (23/120) wurden zuvor bereits hepatisch reseziert, wovon in 5,8% (7/120) bereits ein hepatisches Rezidiv reseziert wurde, in 2,5% (3/120) der Fälle hatte eine extrahepatische Tumorresektion stattgefunden, 15% (18/120) der Fälle waren mit SIRT vortherapiert, 3,3% (4/120) mittels Bestrahlung, 2,5% (3/120) mittels lokalablativen Verfahren, 2,5% (3/120) mittels TACE, 8,3% (10/120) der Fälle wurden mit Antikörpern, 2,5% (3/120) mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelt, und in 72,5% (87/120) der Fälle wurde zuvor chemotherapeutisch behandelt.

Bei den mittels Chemotherapie vorbehandelten Fällen war die Anzahl der Therapielinien in 3,3% (4/120) unbekannt, 32,5% (39/120) der Fälle hatten die Patienten eine Chemotherapielinie, 38,3% (46/120) der Fälle hatten bereits zwei oder mehr Chemotherapielinien erhalten.

Die Vortherapien sind in nachfolgender Tabelle noch einmal dargestellt.

Tabelle 5. Übersicht über die Vortherapien.

<b>Vortherapien</b>		
Kriterium	%	Anzahl (n=120)
Keine Vortherapie	20,0	24
Hepatische Resektion	19,2	23
Hepatische Rezidivresektion	5,8	7
Extrahepatische Resektion	2,5	3
SIRT	15,0	18
RTx	3,3	4
Lokalablation	2,5	3
TACE	2,5	3
Antikörper	8,3	10
TKI	2,5	3
CTx	72,5	87
Anzahl der Linien unbekannt	3,3	4
eine Chemotherapielinie	32,5	39
≥2 Chemotherapielinien	38,3	46

Das Ansprechen auf die Vortherapie nach RECIST 1.1 Kriterien war in 8,3% (10/120) der Fälle nicht zu evaluieren, in 20% (24/120) lag keine Vortherapie vor, in 3,3% (4/120) der Fälle lag ein Partial Response (PR) vor, in 14,2% (17/120) der Fälle eine Stable Disease (SD) und in 54,2% (65/120) der Fälle eine Progressive Disease (PD).

Als Voruntersuchungen vor MAA-Scan lagen in 76,7% (92/120) der Fälle eine rezente CT, in 20% (24/120) eine MRT und in 1,6% (2/120) der Fälle sowohl eine rezente CT als auch eine MRT vor. In 5% (6/120) der Fälle war zum Zeitpunkt der Recherche keine Voruntersuchung mehr in unseren Computersystemen auffindbar.

In 80,8% (97/120) der Fälle lag keine Pfortaderthrombose vor, in 11,7% (14/120) eine partielle Pfortaderthrombose und in 7,5% (9/120) der Fälle konnte das Vorliegen einer Pfortaderthrombose nicht evaluiert werden.

In 29,2% (35/120) der Fälle hatten die Patienten zum Zeitpunkt des MAA-Scans Aszites, in 68,3% (82/120) nicht und in 2,5% (3/120) der Fälle war dies nicht suffizient zu beurteilen.

Das Wachstumsmuster der hepatischen Tumormanifestationen war in 26,7% (32/120) der Fälle Mass-forming, in 68,3% (82/120) diffus und in 5% (6/120) der Fälle nicht eruiert. Die Anzahl der hepatischen Läsionen betrug dabei in 20,8% (25/120) der Fälle 1, in 14,2% (17/120)  $\leq 3$ , in 24,2% (29/120)  $\leq 10$  und in 35,8% (43/120)  $> 10$  Läsionen, in 5% (6/120) der Fälle war die Anzahl der hepatischen Läsionen nicht zu ermitteln.

Die hepatische Tumorlast betrug in 32,5% (39/120) der Fälle  $< 25\%$ , in 33,3% (40/120) zwischen 25-50% und in 29,2% (35/120)  $> 50\%$ , und in 5% (6/120) war die hepatische Tumorlast nicht bestimmbar.

In 56,6% (68/120) der Fälle waren die hepatischen Tumormanifestationen hypervaskularisiert, in 31,7% (38/120) hypovaskularisiert, in 4,2% (5/120) lag ein gemischtes Bild vor und in 7,5% (9/120) der Fälle konnte das Vaskularisierungsmuster nicht beurteilt werden.

Die genaue Stratifizierung der hepatischen Tumormanifestation ist in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5. Vaskularisationsmuster, Tumortyp und hepatische Tumorlast.

<b>Hepatische Tumormanifestationen</b>		
Kriterium	%	Anzahl (n)
<b>Vaskularisierungsmuster</b>	100,0	120
Hypervaskularisiert	56,6	68
Hypovaskularisiert	31,7	38
Gemischt	4,2	5
Unbekannt	7,5	9
<b>Wachstumstyp</b>		
Mass-forming	26,8	32
Diffus	68,3	82
Unbekannt	5,0	6
<b>Hepatische Tumorlast</b>		
$< 25\%$	32,5	39
25 – 50 %	33,3	40
$> 50 \%$	29,2	35
Unbekannt	5,0	6

In 27,5% (33/120) der Fälle wurde keine SIRT durchgeführt und in 10,8% (13/120) der Fälle erfolgte eine Reevaluation. Nach erneutem MAA-Scan konnte dabei in weiteren 9,2% (11/120) der Fälle schlussendlich eine SIRT durchgeführt, in 1,7% (2/120) der Fälle nicht.

Die Gründe warum keine SIRT durchgeführt wurde, waren wie folgt (Mehrfachnennungen):

- Keine Traceranreicherung (6,7%, 8/120)
- Das Vorliegen eines Shunts / extrahepatische Traceranreicherung (11,7%, 14/120)
- Ungünstige Gefäßanatomie (4,2%, 5/120)
- Schlechter Allgemeinzustand des Patienten (2,5%, 3/120)
- Einliegender Gallenwegssten (2,5%, 3/120)
- Unzureichende Leberfunktion / schlechte Leberwerte (0,8%, 1/120)
- Höhergradige Kontrastmittelreaktion (0,8%, 1/120)
- Negativer Tumorboardbeschluss zwischen MAA-Scan und geplantem SIRT-Termin (3,3%, 4/120)
- Tod vor SIRT-Termin (0,8%, 1/120)
- Fehlende Hypervaskularisation der Tumormanifestationen (0,8%, 1/120)
- Deutlicher extrahepatischer Progress zum Zeitpunkt der geplanten SIRT (3,3%, 4/120)
- Multifokaler Befall mit sehr kleinen Läsionen (1,7%, 2/120)
- Fehlender Progress unter Vortherapie (0,8%, 1/120)
- Gründe nicht mehr sicher feststellbar (3,3%, 4/120)

Nachfolgend ist der Anteil an tatsächlich durchgeführten SIRT-Therapien bei Patienten mit Cholangiokarzinom im Verhältnis zu den Zuweisungen dargestellt (Abb. 14 und Tab. 7).

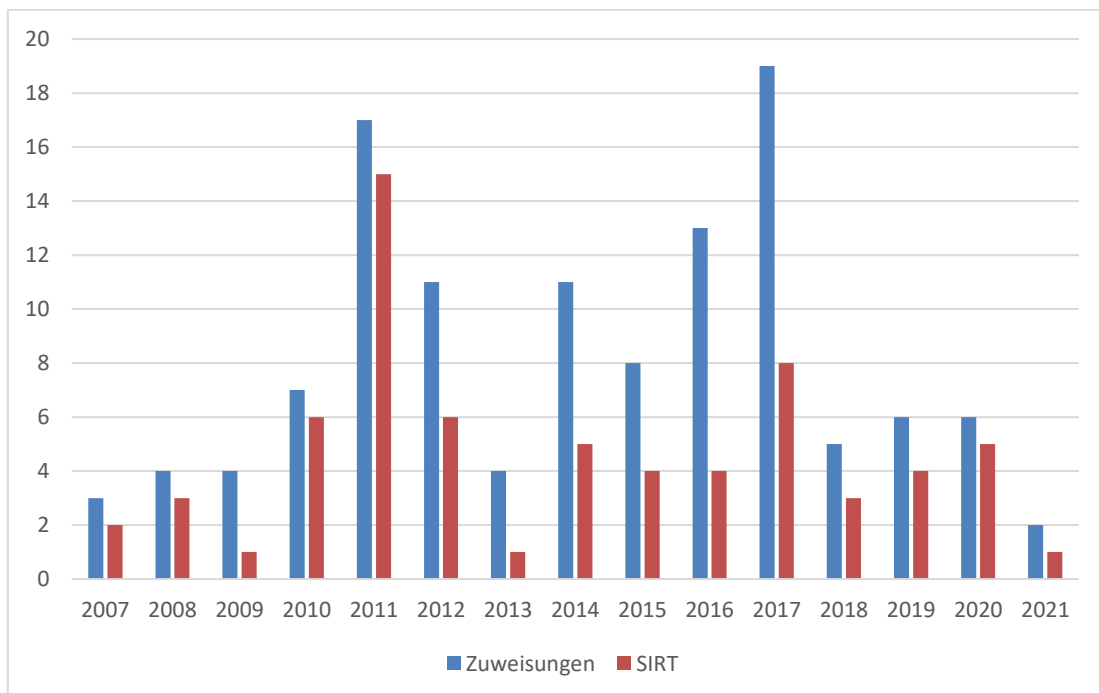


Abbildung 14. Zuweisungen und SIRT-Therapien nach Jahren.

Tabelle 6. Zuweisungen und durchgeführte SIRT-Therapien nach Jahren aufgeschlüsselt.

<b>Zuweisungen zur SIRT-Therapie nach Jahren</b>			
Jahr	Zuweisungen	SIRT	%
2007	3	2	67%
2008	4	3	75%
2009	4	1	25%
2010	7	6	86%
2011	17	15	88%
2012	11	6	55%
2013	4	1	25%
2014	11	5	45%
2015	8	4	50%
2016	13	4	31%
2017	19	8	42%
2018	5	3	60%
2019	6	4	67%
2020	6	5	83%
2021	2	1	50%
Gesamt	120	68	57%

Die Lungen-Shunt-Fraktion nach MAA-Scan betrug in 89,2% (107/120) der Fälle < 10 % und in 7,5% (9/120) der Fälle > 10 %, in 3,3% (4/120) der Fälle wurde, wie oben erwähnt, kein MAA-Scan durchgeführt. In 17,5% (21/120) der Fälle wurde ein Coiling im Rahmen des MAA-Scans durchgeführt, in 82,5% (99/120) der Fälle nicht.

In 56,6% (68/120) der Fälle wurde eine SIRT durchgeführt, wovon 97,1% (66/68) mit Glass- und 2,9% (2/68) mit Kunstharzmikrosphären behandelt wurden. Im Rahmen der SIRT-Therapie kam es in 10,2% (7/68) zu einer Recoilembolisation und in 1,5% (1/68) zu einem temporären Gefäßverschluss.

Die Therapie erfolgte in 25% (17/68) der Fälle unilobär, in 42,6% (29/68) bilobär, in 2,9% (2/68) zentral in die AHC, in 2,9% (2/68) selektiv in Segmentarterienäste und in 26,5% (18/68) sequenziell in zwei Sitzungen.

Tabelle 7. SIRT-Therapie.

<b>SIRT</b>		
Kriterium	%	Anzahl (n)
SIRT	100,0	68
Glasmikrosphären	97,1	66
Kunstharzmikrosphären	2,9	2
Unilobär	25,0	17
Bilobär	42,6	29
Zentral	2,9	2
Selektiv	2,9	2
Sequentiell	26,5	18

Bei 92,6% (63/68) der SIRT-Therapien traten keine Komplikationen oder Nebenwirkungen auf.

In zwei Fällen trat eine Kontrastmittelreaktion auf, in einem Fall traten abdominelle Schmerzen auf, in einem Fall waren die Entzündungswerte nach SIRT-Therapie deutlich erhöht und in einem Fall trat eine Dissektion der AHC auf.

#### 4.1.2 Patienten

Nach Patienten aufgeschlüsselt ergibt sich folgendes Bild:

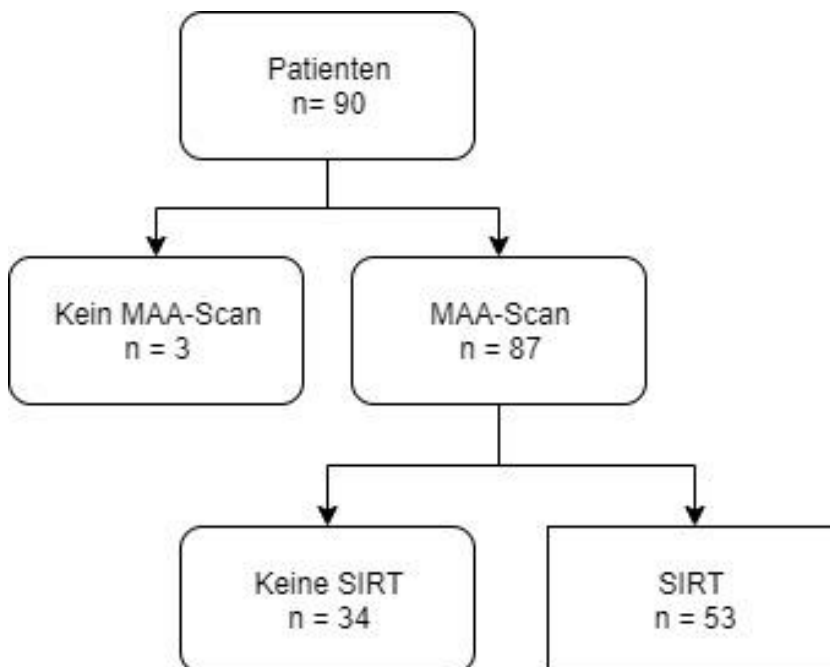


Abbildung 15. Patientenpopulation.

Insgesamt wurden 90 Patienten für eine SIRT-Therapie evaluiert, 45,6% (41/90) Frauen und 54,4% (49/90) Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 63,2 Jahren zum Zeitpunkt des MAA-Scans (Frauen 61,3 Jahre und Männer 64,8 Jahre).

Bei 3,3% (3/90) der Patienten wurde kein MAA-Scan durchgeführt, bei 96,7% (87/90) der Patienten erfolgte ein MAA-Scan.

73,3% (66/90) der Patienten erhielten 1 MAA-Scan, bei 22,2% (20/90) der Patienten wurde mehr als 1 MAA-Scan durchgeführt (2 MAA-Scans: 14,4%, 13/90, 3 MAA-Scans 5,5%, 5/90, 4 MAA-Scans 1,1%, 1/90 und 5 MAA-Scans 1,1%, 1/90).

58,9% (53/90) der Patienten erhielten eine SIRT, 37,8% (34/90) nicht.

Histologisch lagen 77,8% (70/90) intrahepatische Cholangiokarzinome, 8,9% (8/90) Klatskin-Tumoren und 13,3% (12/90) HCC/CCC-Mischtumoren vor.

Die Patientencharakteristika sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 8. Patientenklassifikation.

<b>Patienten</b>		
Kriterium	%	Anzahl (n)
Patienten	100,0	90
Frauen	45,6	41
Männer	54,4	49
Patienten mit > 1 MAA-Scan	22,2	20
<b>Tumorsubtyp</b>		
iCCC	77,8	70
Klatskin-Tumor	8,9	8
HCC/CCC-Mischtumor	13,3	12

Wie oben genannt wurden insgesamt 68 SIRT-Therapien durchgeführt, die Differenz ergibt sich, da zwölf Patienten (13,3%, 12/90) mehr als eine SIRT erhielten, neun davon im Rahmen einer sequentiellen Therapie (10%, 9/90) und sechs im Rahmen einer wiederholten SIRT-Therapie (6,7%, 6/90), wobei es sowohl mehrfache sequentielle als auch die Kombination aus sequentieller und wiederholter SIRT-Therapie gab.

Wie unter Material und Methoden erläutert, wurde bei Patienten die eine sequentielle oder wiederholte SIRT-Therapien erhalten hatten lediglich der erste MAA-Scan für die Berechnung des Überlebens herangezogen.

Nach Abzug dieser Interventionen verblieben 53 Patienten mit Cholangiokarzinom die eine SIRT erhalten haben, 6 Patienten lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch (zensiert, 11,3%, 6/53).



Wie sich die Patientenpopulation in dieser Subgruppe zusammensetzt, ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 9. Subpopulation Patienten mit SIRT (ohne sequentielle oder mehrfache SIRT).

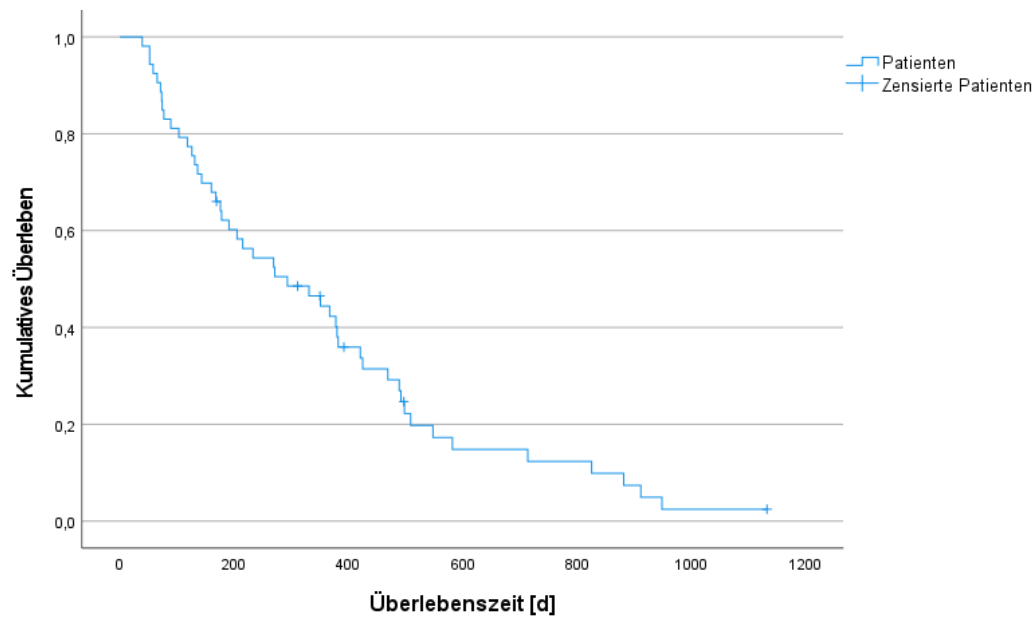
<b>Patienten SIRT</b>			
Kriterium	Anzahl (n)	<b>Tumorstadium nach UICC</b>	
Patienten	53	III	1
Männer	26	IVa	34
Frauen	27	IVb	18
<b>Tumorsubtyp</b>		<b>Vortherapie</b>	
iCCC	44	Keine Vortherapie	10
Klatskin-Tumor	3	Hepatische Resektion	16 (4 Rezidiv)
HCC/CCC-Mischtumor	6	Extrahepatische Resektion	2
<b>Durchschnittsalter</b>		RTx	2
59,64 Jahre (Männer 62,27, Frauen 57, 11 Jahre)		Lokalablation	2
		TACE	3
<b>Tumorstadium</b>		Antikörper	5
Unbekannt	3	TKI	3
T2	4	CTx	41
T3	1	(Unbekannt 1, 1st Line 15, 2nd Line 12, 3rd Line 9, 4th Line 3, 5th Line 1)	
T4	35		
Rezidiv	10	<b>Tumortyp</b>	
N0	26	Mass-forming	10
N1	27	Diffus	43
M0	34	<b>Vaskularisierung</b>	
M1	19	Hypervaskularisiert	32
<b>Extrahepatische Metastasen</b>		Hypovaskularisiert	18
Ja	37	Gemischt	3
Nein	16	<b>Hepatische Tumorlast</b>	
(LYM 27, PUL 10, PER 1, OSS 3, CER 1)		<25%	20
		25-50%	16
		>50%	17

## 4.2 Medianes Überleben

Das mediane Überleben nach SIRT bei Cholangiokarzinom betrug 293 Tage (Standardfehler (r) = 79, 95% Konfidenzintervall (KI): 138,2 – 447,8) (Abb. 16A).

In Monaten betrug das mediane Überleben nach SIRT bei Cholangiokarzinom 9 Monate (r = 2,5, 95%, KI: 4,1 – 13,9) (Abb. 16B).

**A**



**B**

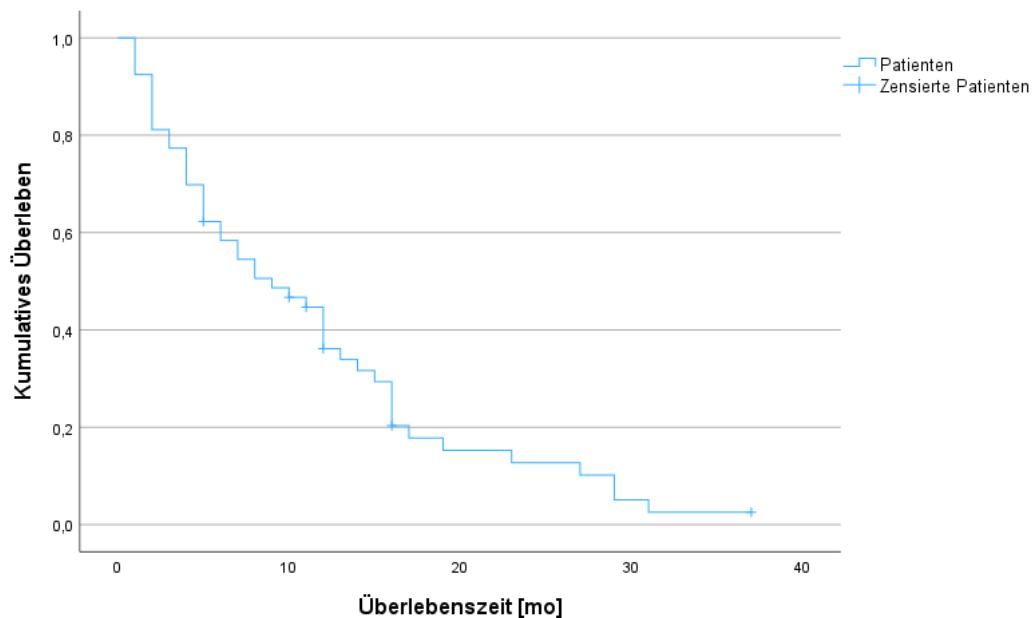


Abbildung 16. Kaplan-Meier-Kurven Überleben nach SIRT. Das kumulative Überleben ist gegenüber der Überlebenszeit in Tagen (A) und Monaten (B) aufgetragen.

### 4.3 Time to Hepatic Progression

Bei 96,2% (51/53) der Patienten war zum Zeitpunkt des Studienabschlusses bereits ein hepatischer Progress oder der Tod eingetreten (zensiert n = 2, 3,8%, 2/53).

Die Zeit bis zu einem hepatischen Progress bei Cholangiokarzinom nach SIRT betrug im Median 127 Tage (r = 12,0, KI: 103,6-150,4) (Abb. 17).

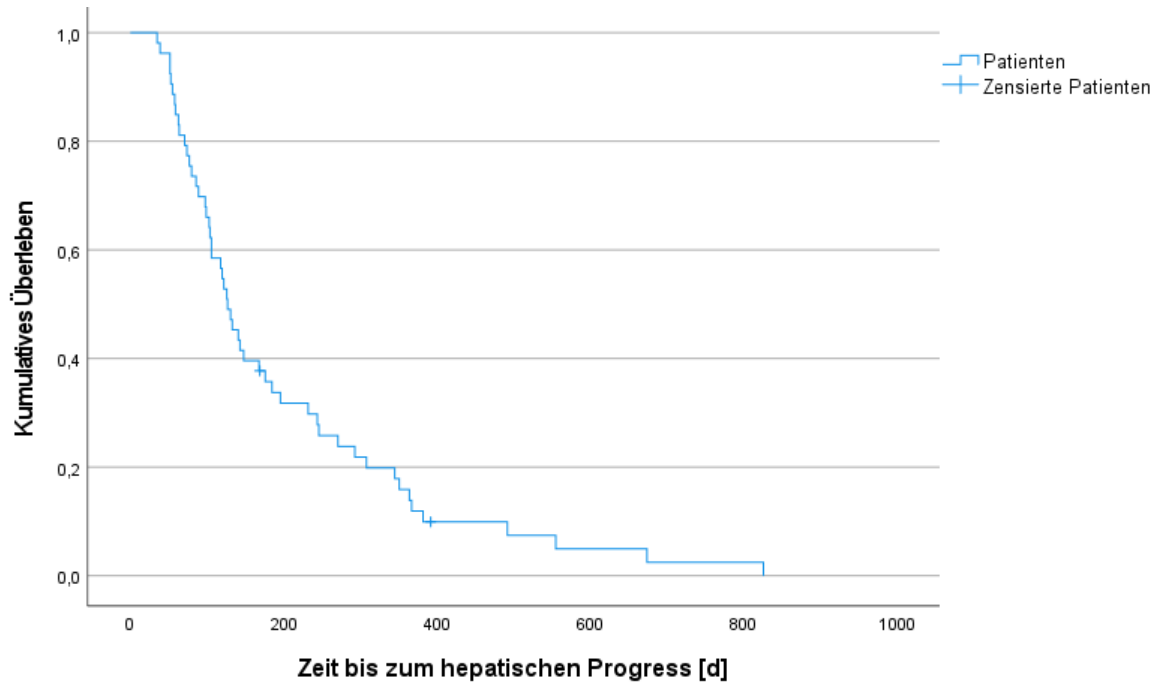


Abbildung 17. Kaplan-Meier-Kurve. Time to Hepatic Progression.

#### 4.4 Time to Global Progression

Bei 94,3% (50/53) der Patienten war zum Zeitpunkt des Studienabschlusses bereits ein extrahepatischer Progress oder der Tod eingetreten (zensiert, n = 3, 5,7%, 3/53).

Die Zeit bis zu einem extrahepatischen Progress bei Cholangiokarzinom nach SIRT betrug im Median 146 Tage (r = 19,2, KI: 108,3-183,7) (Abb. 18).

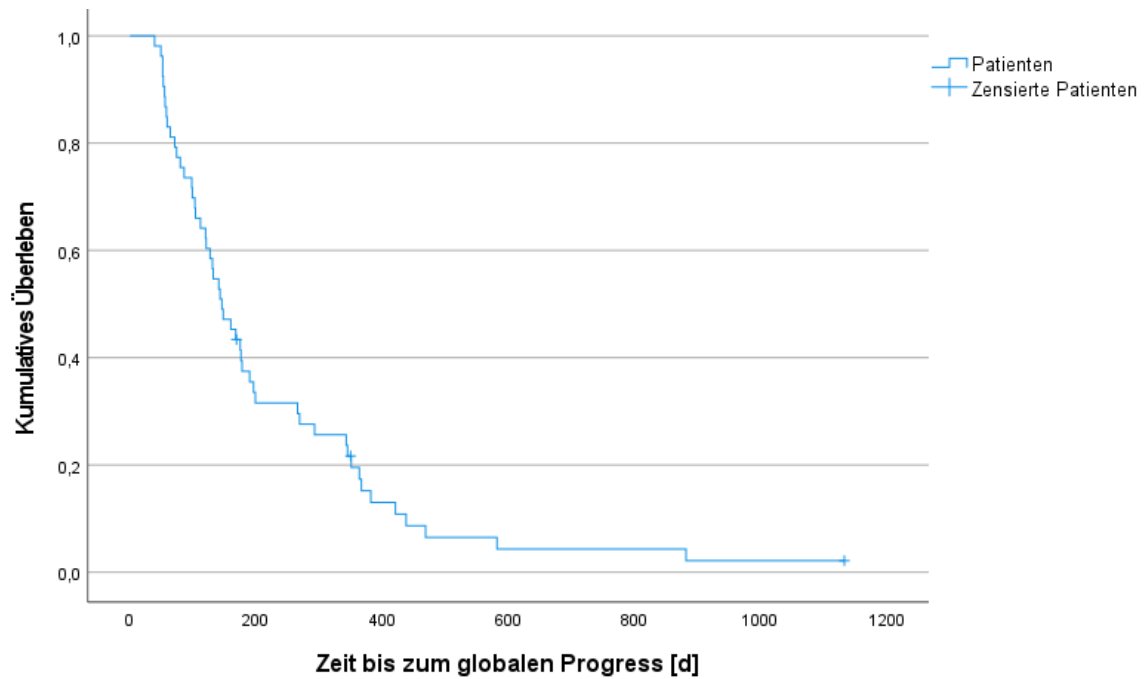


Abbildung 18. Kaplan-Meier-Kurve Time to Global Progression.

## 4.5 Histologische Subtypen

Von 53 Patienten mit Cholangiokarzinom hatten 44 histologisch ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (83%, 44/83), drei einen Klatskin-Tumor (5,7%, 3/53) und sechs Patienten einen HCC/CCC-Mischtumor (11,3%, 6/53). Sechs Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch (zensiert, 13,6 %, 6/44).

Das mediane Überleben nach SIRT bei intrahepatischem Cholangiokarzinom betrug 293 Tage (r = 107,9, KI: 81,5-504,5).

Das mediane Überleben nach SIRT bei Klatskin-Tumor betrug 269 Tage (r = 187,8, KI: 0-637,1).

Das mediane Überleben nach SIRT bei HCC/CCC-Mischtumor betrug 380 Tage (r = 179,4, KI: 28,3-731,7) (Abb. 19).

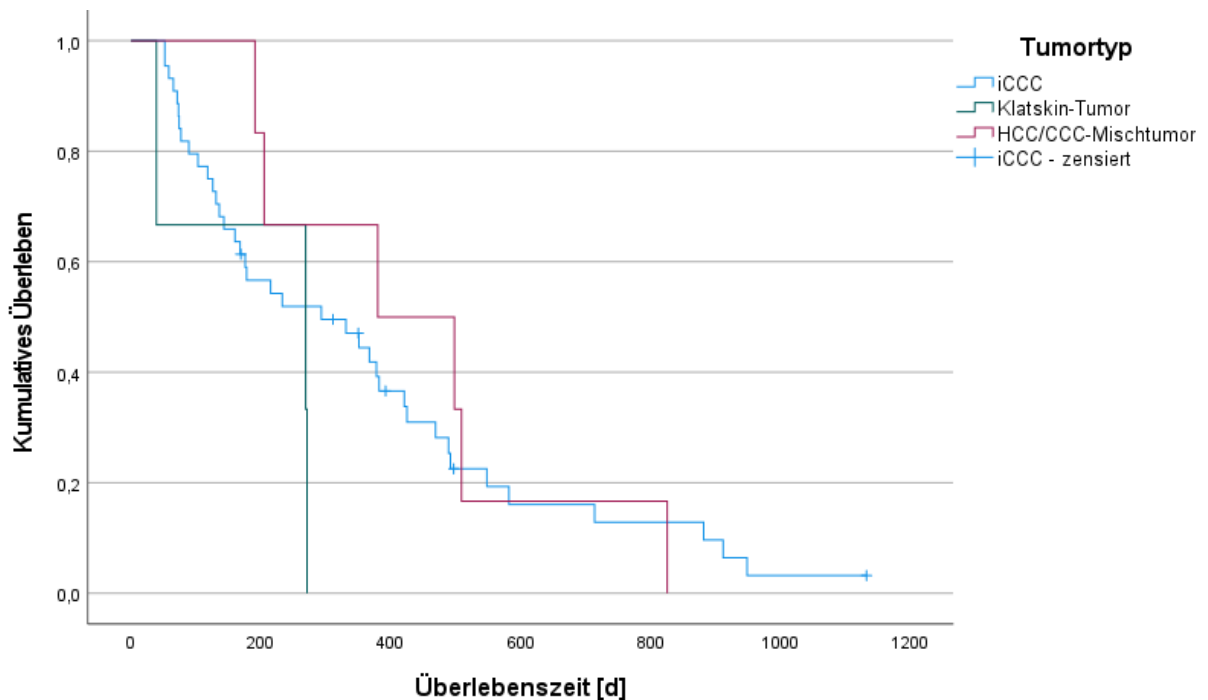


Abbildung 19. Kaplan-Meier-Kurve Überleben nach Tumortyp.

Obwohl sich Trends bezüglich einer kürzeren Überlebenszeit bei Klatskin-Tumoren und einer längeren Überlebenszeit bei HCC/CCC-Mischtumoren verglichen dem intrahepatischen Cholangiokarzinom zeigen, erreichen diese keine statistische Signifikanz bei 5% Überschreitungswahrscheinlichkeit (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 10. Paarweise Subgruppenanalyse der histologischen Subtypen mittels Log-Rank-Test.

Subtyp	iCCC		Klatskin		Mischtumor	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
iCCC			1,941	0,164	0,179	0,672
Klatskin	1,941	0,164			2,563	0,109
Mischtumor	0,179	0,672	2,563	0,109		

## 4.6 Wachstumstypen

Von 53 Patienten mit Cholangiokarzinom hatten zehn Patienten einen Mass-forming (18,9%, 10/53) und 43 Patienten einen diffusen Wachstumstyp (81,1%, 43/54). Sechs Patienten mit diffusem Wachstumstyp lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch (zensiert, 14 %, 6/43).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einem Mass-forming Wachstumstyp betrug 380 Tage ( $r = 80,6$ , KI: 221,9-538,0).

Das mediane Überleben bei einem diffusen Wachstumstyp betrug 233 Tage ( $r = 50,8$ , KI: 133,4-332,6) (Abb. 20).

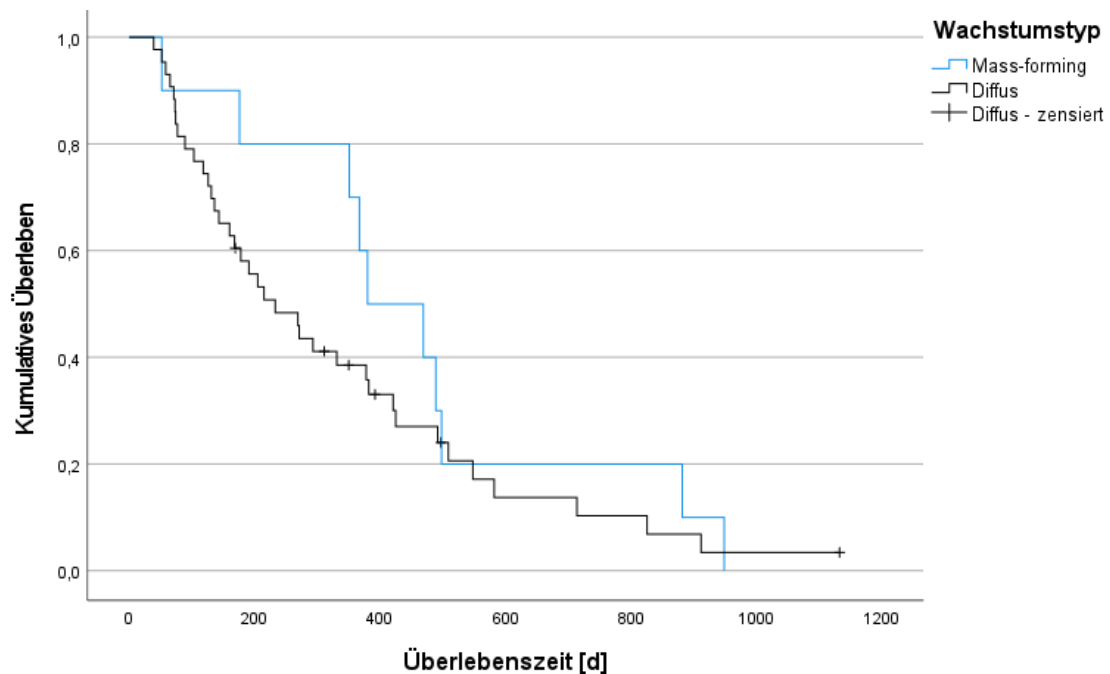


Abbildung 20. Kaplan-Meier-Kurve Überleben in Abhängigkeit vom Wachstumstyp.

Innerhalb der ersten 500 Tage zeichnet sich ein Trend zu einem längeren Überleben bei Mass-forming Wachstumstyp gegenüber diffusem Wachstum ab, der jedoch danach deutlich abnimmt und insgesamt statistisch nicht signifikant ist ( $\chi^2: 0,867$ ,  $p = 0,352$ ).

## 4.7 Vaskularisierungsmuster

Von 53 Patienten mit Cholangiokarzinom hatten 32 CT/MR-morphologisch hypervaskularisierte hepatische Tumormanifestationen (60,4%, 32/53), 18 Patienten wiesen hypovaskularisierte Tumormanifestationen auf (34,0%, 18/53) und 3 Patienten hatten ein gemischtes Vaskularisationsmuster (5,7%, 6/53). Sechs Patienten mit hypervaskularisierten Tumormanifestationen lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch (zensiert, 18,8 %, 6/32).

Das mediane Überleben nach SIRT bei hypervaskularisierten Tumormanifestationen betrug 421 Tage ( $r = 46,2$ , KI: 330,4-511,6).

Das mediane Überleben nach SIRT bei hypovaskularisierten Tumormanifestationen betrug 131 Tage ( $r = 53,0$ , KI: 27,0-234,9).

Das mediane Überleben nach SIRT bei gemischtem Vaskularisationsmuster betrug 205 Tage ( $r = 50,6$ , KI: 105,8-304,2) (Abb. 21).

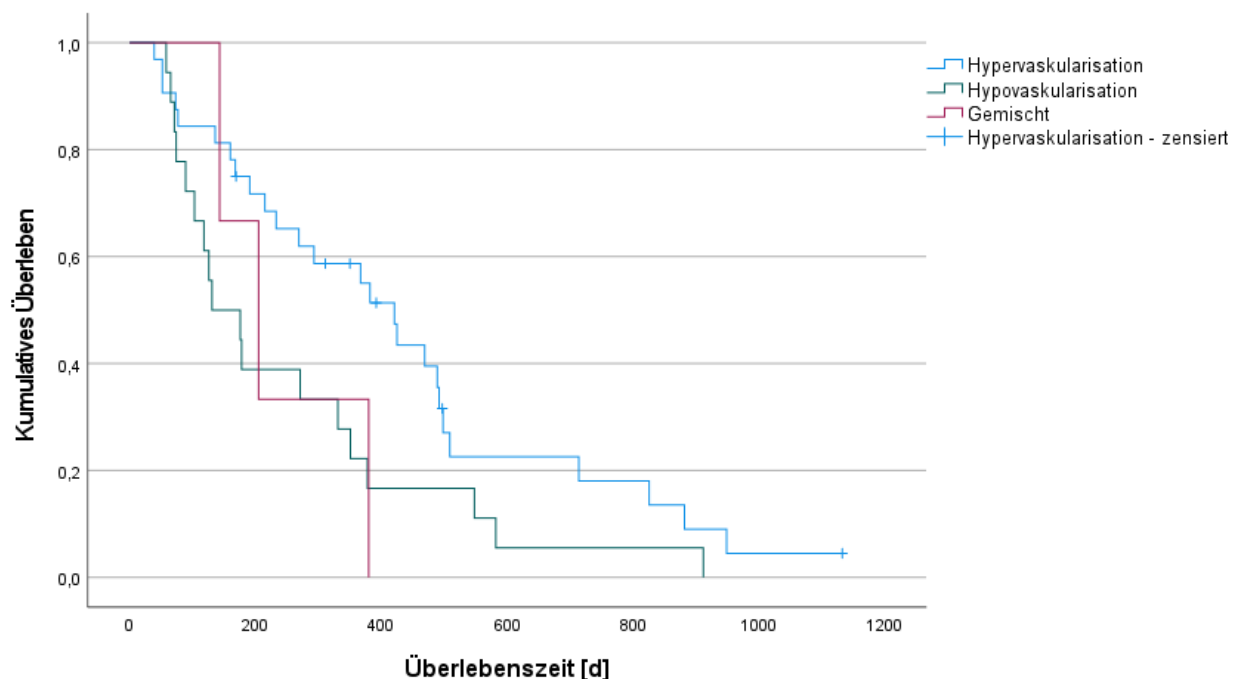


Abbildung 21. Kaplan-Meier-Kurve Überleben in Abhängigkeit vom Vaskularisierungsgrad der hepatischen Tumormanifestationen.

CT/MRT-morphologisch hypervaskularisierte Manifestationen des Cholangiokarzinoms zeigen bei 5%-Konfidenzintervall ein signifikant besseres Überleben nach SIRT als hypovaskularisierte Manifestationen des Cholangiokarzinoms (siehe nachfolgende Tabelle). Ein gemischt hyper-hypovaskularisiertes Perfusionsmuster scheint tendenziell beim Überleben zwischen Hyper- und Hypovaskularisation zu liegen, wobei hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde (siehe Tabelle 12).



Tabelle 11. Paarweise Subgruppenanalyse der Vaskularisierungsmuster mittels Log-Rank-Test.

<b>Subgruppenanalyse Vaskularisierungsmuster</b>						
	Hypervask.		Hypovask.		Gemischt	
Subtyp	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
Hyperv.			4,297	0,038	2,558	0,110
Hypov.	4,297	0,038			0,049	0,825
Gemischt	2,558	0,110	0,049	0,825		

## 4.8 Hepatische Tumorlast

37,7% (20/53) der Patienten mit Cholangiokarzinom hatten eine hepatische Tumorlast von < 25%, 2 Patienten lebten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses noch (zensiert n = 2, 10 %, 2/20).

30,2% (16/53) der Patienten hatten eine Tumorlast zwischen 25-50% (zensiert n = 1, 6,3 %, 1/16) und 32,1% (17/53) der Patienten eine hepatische Tumorlast von >50% (zensiert n = 3, 17,6 %, 3/17).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast <25% betrug 351 Tage (r = 61,5, KI: 230,4-471,6).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast zwischen 25-50% betrug 269 Tage (r = 56, KI: 159,2-378,8).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast >50% betrug 191 Tage (r = 44,6, KI: 103,6-278,4) (Abb. 22).

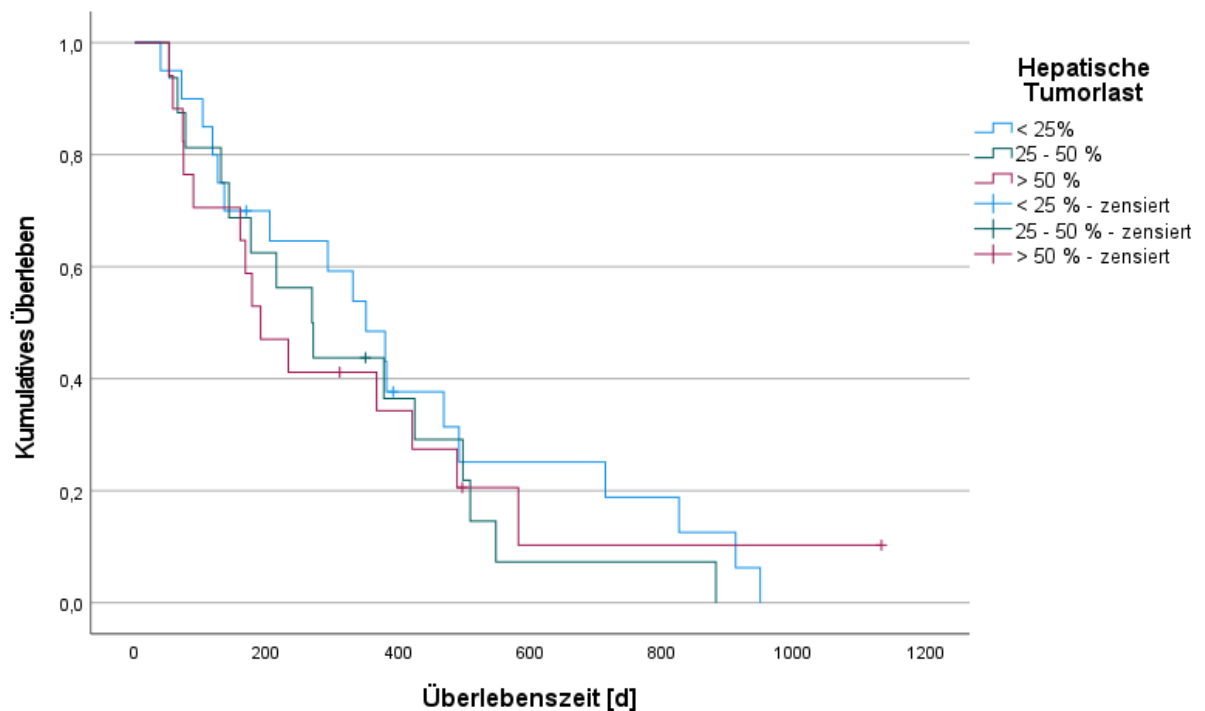


Abbildung 22. Kaplan-Meier-Kurve Überleben in Abhängigkeit von der hepatischen Tumorlast.

Statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens nach SIRT in Abhängigkeit von der hepatischen Tumorlast (Tab. 13).

Tabelle 12. Paarweise Subgruppenanalyse der hepatischen Tumorlast mittels Log-Rank-Test.

<b>Subgruppenanalyse hepatische Tumorlast</b>						
	<25%		25-50%		>50%	
Subtyp	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
<25%			0,736	0,391	0,165	0,685
25-50%	0,736	0,391			0,002	0,966
>50%	0,165	0,685	0,002	0,966		

## 4.9 Extrahepatische Metastasierung

69,8% (37/53) der Patienten mit Cholangiokarzinom hatten zum Zeitpunkt der SIRT-Evaluation extrahepatische Metastasen (inklusive Lymphknotenmetastasen), 6 Patienten lebten zum Abschluss der Studie noch (zensiert 16,2 %, 6/53) und 30,2% (16/53) der Patienten nicht.

Das mediane Überleben nach SIRT bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen betrug 269 Tage ( $r = 67,5$ , KI: 136,7-401,3).

Das mediane Überleben nach SIRT bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen betrug 492 Tage ( $r = 88,0$ , KI: 319,5-664,5) (Abb. 23).

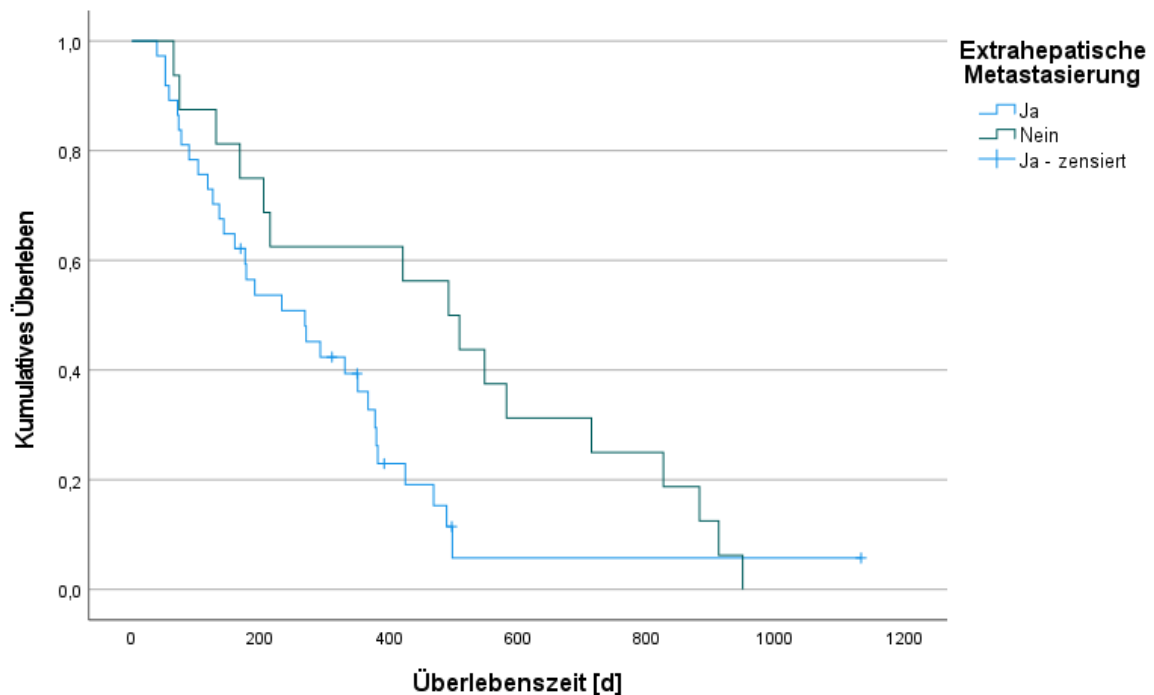


Abbildung 23. Kaplan-Meier-Kurve Überleben extrahepatische Metastasierung versus keine.

Patienten ohne extrahepatische Metastasierung hatten nach SIRT gegenüber Patienten mit extrahepatischen Filiae ein signifikant längeres Überleben bei einem 5% Konfidenzintervall ( $\chi^2$ : 4,066,  $p = 0,044$ ).

## 4.10 Primäre versus Sekundäre SIRT

Bei 18,9% (10/53) der Patienten mit Cholangiokarzinom erfolgte eine SIRT als Primärtherapie und bei 81,1% (43/53) eine SIRT nach Vortherapie / sekundäre SIRT (zensiert n = 6, 14 %, 6/43).

Das mediane Überleben nach primärer SIRT betrug 215 Tage (r = 61,7, KI: 94,1-335,9). Das mediane Überleben nach sekundärer SIRT betrug 331 Tage (r = 87,8, KI: 158,9-503,1) (Abb. 24).

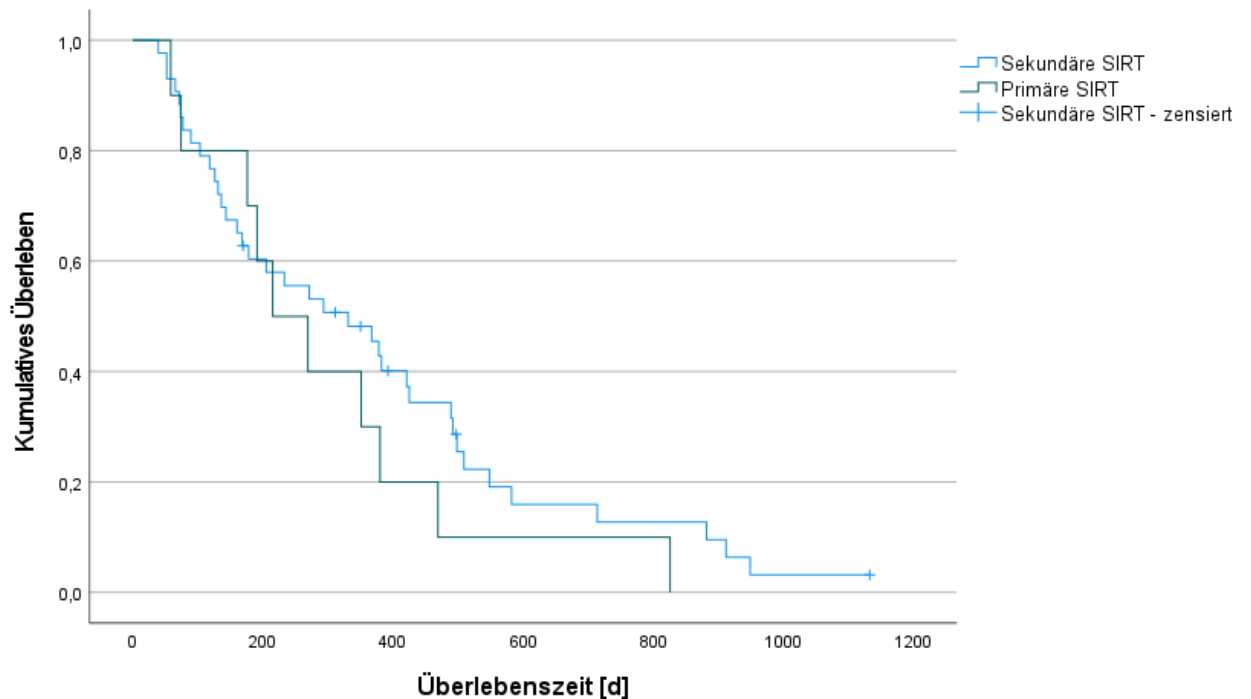


Abbildung 24. Kaplan-Meier-Kurve Überleben Primäre versus Sekundäre SIRT.

Zwischen Patienten, die primär und sekundär eine SIRT erhalten haben, bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens ( $\chi^2$ : 0,973,  $p= 0,324$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Arbeitsabläufe und Patientenselektion

Von 120 Zuweisungen für einen MAA-Scan wurde dieser auch tatsächlich in 116 Fällen durchgeführt (96,7%, 116/120). In den 4 Fällen, in denen kein MAA-Scan gemacht wurde, war dies in 2 Fällen aufgrund von patientenbedingten Faktoren in der DSA nicht möglich (höchstgradige Stenose der AHS und thrombotischer Verschluss des TC mit Kollateralisierung), lediglich in 2 Fällen hätte man durch eine zeitnahe Schnittbilddiagnostik (deutlicher Tumorprogress) oder durch genauere Patientenselektion (einliegender Gallengangsstent) auf die Terminierung einer DSA / eines MAA-Scans verzichten können.

Die Quote von 68 SIRT-Therapien auf 116 MAA-Scans (58,6%) scheint dagegen auf den ersten Blick weniger überzeugend. Insbesondere Kontraindikationen wie ein schlechter Allgemeinzustand (n = 3), ein einliegender Gallengangsstent (n = 3), eine unzureichende Leberfunktion (n = 1), ein negativer Tumorboardbeschluss bezüglich einer SIRT-Therapie nach MAA-Scan (n = 4), ein deutlicher extrahepatischer Progress (n = 4) oder ein fehlender Progress unter Vortherapie (n = 1) sind höchstwahrscheinlich durch eine Verkürzung der Zeitspannen zwischen auswärtiger Bildgebung und Zuweisung an ein SIRT-Zentrum, Zuweisung und Tumorboardbeschluss, Tumorboardbeschluss und MAA-Scan und zwischen MAA-Scan und SIRT-Therapie reduzierbar. Während die ersten drei Punkte durch eine Verbesserung der Organisation und der klinischen Abläufe adressiert werden können, ist für Zeitspanne zwischen MAA-Scan und SIRT die Bestellung, Herstellung und Lieferung der radioaktiven Sphären verantwortlich.

Insbesondere durch den breiteren Einsatz von Holmium-Mikrosphären ( $^{166}\text{Ho}$ ) könnten sich hier in den nächsten Jahren Verbesserungen ergeben.  $^{166}\text{Ho}$ -Mikrosphären können sowohl als Alternative für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  im MAA-Scan als auch für  $^{90}\text{Y}$  in der SIRT eingesetzt werden (Braat et al., 2018). Somit könnten Planung und Therapie eventuell während des selben Klinikaufenthaltes durchgeführt werden (Roekel et al., 2020).

Neben den möglichen organisatorischen Verbesserungen gibt es auch klinische Vorteile. Aufgrund der identen Morphologie ergeben sich so nur minimale Unterschiede in der hepatischen Verteilung zwischen Scout und Therapie. Darüber hinaus überschätzt  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  im Vergleich zu  $^{166}\text{Ho}$  die Lungen-Shunt-Fraktion häufiger (Elschot et al., 2014). Durch den breiteren Einsatz von  $^{166}\text{Ho}$  könnten Patienten, denen eine SIRT bisher aufgrund einer erhöhten Lungen-Shunt-Fraktion im  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Scan verwehrt wurde, doch noch in den Genuss dieses innovativen Therapieverfahrens kommen. Insgesamt erhofft man sich von  $^{166}\text{Ho}$  eine verlässlichere prätherapeutische Bildgebung und dadurch verbesserte individualisierte Therapieplanung. Hindernisse für den breiteren Einsatz von  $^{166}\text{Ho}$  stellen derzeit die begrenzte kommerzielle Verfügbarkeit und die vergleichsweise

kompliziertere und zeitaufwändigere Herstellung im Vergleich zu <sup>99m</sup>Tc-Mikrosphären dar.

An dieser Stelle zu erwähnen ist, dass aufgrund des langen Einschlusszeitraums zurückreichend bis 2007 auch viele Fälle aus einer Zeit inkludiert wurden als die SIRT als neues Verfahren am Universitätsklinikum Essen etabliert wurde: Hier war die Erfahrungen hinsichtlich Patientenselektion und Arbeitsabläufen sicherlich noch eingeschränkt.

Die meisten der genannten Fälle datieren aus dieser Zeit (insbesondere 2012-2017), die Quote an durchgeführten SIRT-Therapien nach MAA-Scan konnte in den letzten Jahren deutlich verbessert werden (siehe auch Tabelle 7).

Die Faktoren, die erst in der DSA oder durch den MAA-Scan zu Tage treten, wie eine fehlende Traceranreicherung (n = 8), das Vorliegen eines Shunts oder einer extrahepatischen Traceranreicherung (n = 14), eine Gefäßanatomie, die eine SIRT letztlich unmöglich macht oder eine fehlende Hypervaskularisation der Tumormanifestationen, sind hingegen nicht vermeidbar oder stellen letztlich sogar die Indikation für diese prätherapeutische Abklärung dar.

## 5.2 Patientenpopulation

Wie bei einer überwiegend als Ultima Ratio Behandlung genutzten Therapie zu erwarten, befanden sich die meisten zugewiesenen Fälle von Cholangiokarzinomen in hohen TNM und Tumorstadien (87,5% Patienten in T4, 46,7% in N1, 30% in M1, 95,8% in Tumorstadium IVa oder IVb).

Zudem hatte in den meisten Fällen bereits eine Vortherapie stattgefunden Hier wiesen gemäß RECIST 1.1 Kriterien 67,7% der Fälle einen Progress unterlaufender Behandlung vor Zuweisung zum MAA-Scan auf.

In der vorliegenden Patientenpopulation schien ein diffuser Wachstumstyp (68,3%) häufiger zu sein als Mass-forming (26,6%). Die hepatische Tumorlast war weitgehend gleich auf die 3 Kategorien <25%, 25-50% und >50% verteilt.

Die Mehrzahl der hepatischen Manifestation der Cholangiokarzinome war CT-/MRT-morphologisch hypervaskularisiert (56,6%)

Die Lungen-Shunt-Fraktion nach MAA-Scan betrug lediglich in 9 Fällen > 10 % (7,7%).

Auf Patientenebene wurden 90 Personen für eine SIRT-Therapie evaluiert, mit einem geringen Überhang an Männern (54,4%) und einem durchschnittlichen Alter von 63,2

Jahren zum Zeitpunkt des MAA-Scans. Dies ist bedeutend jünger als das in der Literatur vorbeschriebene mittlere Erkrankungsalter von 77 Jahren bei Frauen und von 74 Jahren bei Männern in Deutschland (Robert Robert-Koch-Institut, 2021). Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass multipel vortherapierte und / oder jüngere Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung eher an ein großes Zentrum angebunden werden als ältere und / oder therapienaive Patienten. Hierdurch ist ein Selektionsbias denkbar.

Bei 20 Patienten wurde mehr als ein MAA-Scan durchgeführt.

Die Mehrzahl der Patienten hatte histologisch ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (77,7%), HCC/CCC-Mischtumoren (13,3%) und Klatskin-Tumoren (8,9%) hingegen waren deutlich seltener. Diese Verteilung entspricht sowohl der klinischen Erfahrung und als auch der epidemiologischen Datenlage (Rizvi and Gores, 2013).

Bei Patienten mit Cholangiokarzinom wurden fast ausschließlich SIRT-Therapien mit Glassmikrosphären durchgeführt (97,1%). Diese erfolgten meist bilobär (42,6%), sequentiell in zwei Sitzungen (26,4%) oder unilobär (25%). Zwölf Patienten erhielten mehr als eine SIRT, neun davon als sequentielle Therapie.

Übereinstimmend mit der Literatur (Riaz et al., 2009) war die Komplikationsrate bei SIRT in der vorliegenden Studie sehr niedrig (7,3%). Auch die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem erwartbaren Spektrum und waren gut zu therapieren (siehe 4.1.1).

### 5.3 Medianes Überleben

Das mediane Überleben nach SIRT bei allen eingeschlossenen Subtypen des Cholangiokarzinoms betrug 9 Monate ( $r = 2,5$ , 95%, KI: 4,1 – 13,9). Das mediane Überleben nach SIRT bei intrahepatischem Cholangiokarzinom betrug 293 Tage ( $r = 107,9$ , KI: 81,5-504,5).

Dies deckt sich mit Ergebnissen aus einer vorangegangenen Studie (Hoffmann et al., 2012) bei der bei nichtresektablen intrahepatischen Cholangiokarzinomen unter SIRT ein medianes Überleben von 11-22 Monaten erzielt werden konnte. Zu erwähnen ist, dass in dieser Studie Patienten mit niedriger Tumormasse (<25%) und ECOG 0 Status ein deutlich längeres Überleben hatten als Patienten mit ECOG1 oder höherer Tumormasse.

In der MISPEHC-Studie wurden bei unresektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom SIRT und Chemotherapie als First-Line Therapie eingesetzt. Dadurch wurde ein medianes Gesamtüberleben von 22 Monaten erzielt (95% KI: 14-52 Monate) (Edeline et al., 2020). Das etwas längere Überleben könnte durch die



aggressivere Kombinationstherapie gegenüber der SIRT als Monotherapie erklärt werden. Darüber hinaus zu erwähnen sind die methodischen Unterschiede: Die meisten Patienten am Uniklinikum Essen waren mehrfach vortherapiert und wiesen somit ein längeres Gesamtüberleben nach Diagnosestellung im Vergleich zur alleinigen Beobachtung des Überlebens nach SIRT auf.

In der Literatur wird ein medianes Überleben nach SIRT von bis zu 14,3 Monaten angegeben, was in etwa dem medianen Überleben nach TACE entspricht (Zhen et al., 2019). In Metaanalysen betrug das mediane Überleben nach TACE bei Cholangiokarzinom bis zu 15,9 Monaten (Edeline et al., 2021).

Für die HAIC wird in der Literatur in medianes Überleben von bis zu 25 Monaten angegeben (Cercek et al., 2020).

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine veröffentlichten Vergleichsstudien, die die TACE und SIRT beim Cholangiokarzinom direkt gegenüberstellen. Da sich in den verfügbaren Metaanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen HAIC, TACE und SIRT gezeigt haben, müssen andere Faktoren zur Auswahl des geeigneten Verfahrens gefunden werden. Im Vergleich zur TACE sind sowohl postinterventionelle Infektionen als auch das post-Embolisationssyndrom nach SIRT sehr selten (Buettner et al., 2020).

Zusammengefasst stellt die SIRT eine gute Behandlungsmethode für Cholangiokarzinome dar. Die Auswirkungen auf das mediane Überleben müssen jedoch in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

#### 5.4 Time to Hepatic Progression

Die Zeit bis zu einem hepatischen Progress bei Cholangiokarzinom nach SIRT betrug im Median 127 Tage ( $r = 12,0$ , KI: 103,6-150,4). In Anbetracht der teils mehrfachen Vorbehandlungen und fortgeschrittenen Tumorstadien konnte also eine lange lokale Tumorkontrolle erzielt werden.

In der MISPHEC Studie konnte zum Vergleich ein medianes Progression-freies Intervall von 14 Monaten (95% KI: 8-17 Monate) bei therapienaiven Patienten erzielt werden (Edeline et al., 2020).

Es wurde bereits gezeigt, dass die Kombination aus Chemotherapie und SIRT eine gute Erstlinientherapie beim unresektablen intrahepatischen Cholangiokarzinom darstellt (Edeline et al., 2020).

Aufgrund dieser langen Time to Hepatic Progression scheint die SIRT aber auch eine vielversprechende Therapie für Patienten mit einem Oligo- bzw. isoliert hepatischen Progress zu sein.

Insgesamt konnte durch eine SIRT bei Cholangiokarzinomen eine gute lokale Tumorkontrolle gezeigt werden.

## 5.5 Time to Global Progression

Die Zeit bis zu einem extrahepatischen Progress bei Cholangiozellulärem Karzinom nach SIRT betrug im Median 146 Tage ( $r = 19,2$ , KI: 108,3-183,7).

Obwohl es sich bei der SIRT um eine Lokaltherapie der Leber handelt und somit der extrahepatische Progress nicht direkt beeinflusst wird, ist die Time to Global Progression dennoch insofern interessant, als dass man versucht durch eine lokale hepatische Tumorkontrolle auch die Wahrscheinlichkeit für ein Neuauftreten extrahepatischer Metastasen zu senken.

Verglichen mit neuroendokrinen Tumoren oder Aderhautmelanomen, bei denen der Progress der hepatischen Metastasen einer der entscheidendsten Faktoren für das Überleben ist (Rindi et al., 2007; The Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2001), scheint dies bei Cholangiokarzinomen nicht so zu sein. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass der Progress der extrahepatischen Metastasen / globale Progress einen stärkeren Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, als die hepatische Tumorkontrolle. Dies zeigt sich auch im signifikant geringeren Überleben beim Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, siehe hierzu auch 5.10. Insofern kann man schließen, dass die Time to Global Progression entscheidender ist als die Time to Hepatic Progression.

## 5.6 Histologische Subtypen

Obwohl sich Trends bezüglich einer kürzeren Überlebenszeit bei Klatskin-Tumoren und einer längeren Überlebenszeit bei HCC/CCC-Mischtumoren verglichen mit dem intrahepatischen Cholangiokarzinom zeigen, erreichen diese keine statistische Signifikanz bei 5%-Konfidenzintervall.

Zukünftig werden weitere multizentrische Studien mit einer größeren Patientenpopulation notwendig sein, um diese Trends zu untermauern.

Die kürzere Überlebenszeit bei Klatskin-Tumoren ist selbstverständlich auch dadurch begründet, dass es sich bei hepatischen Tumormanifestationen bereits um Fernmetastasen und ein entsprechend fortgeschrittenes Tumorstadium handelt.

Das längere Überleben bei HCC/CCC-Mischtumoren könnte mit der niedrigen Aggressivität der hepatozellulären Anteilen begründet sein, so haben Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom insgesamt eine bessere Prognose als Patienten mit einem Cholangiokarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Für den HCC/CCC Mischtumor besteht derzeit keine eigene TNM-Klassifikation.

## 5.7 Wachstumstypen

Das mediane Überleben nach SIRT bei einem Mass-forming Wachstumstyp betrug 380 Tage ( $r = 80,6$ , KI: 221,9-538,0).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einem diffusen Wachstumstyp betrug 233 Tage ( $r = 50,8$ , KI: 133,4-332,6).

Innerhalb der ersten 500 Tage zeichnet sich ein Trend zu einem längeren Überleben bei Mass-forming Wachstumstyp gegenüber diffusem Wachstum ab, der jedoch danach deutlich abnimmt und insgesamt statistisch nicht signifikant ist. In Zukunft könnten multizentrische Studien oder eine größere Patientenpopulation diesen Trend bestätigen.

Das längere Überleben von Mass-forming Wachstumstyp gegenüber diffusem Wachstum lässt sich mit dem Wirkmechanismus der SIRT erklären, so sollten einzelne, große Raumforderungen im Schnitt mehr radioaktive Mikrosphären und somit Dosis akkumulieren als multiple kleine Tumormanifestationen. Da das Therapieansprechen maßgeblich von der Strahlendosis abhängt, scheinen daher Tumoren vom Mass-forming Wachstumstyp vermehrt zu profitieren: Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass höhere Strahlendosen als 158 Gray bzw. 260 Gray bei  $^{90}\text{Y}$ -SIRT prädiktive Faktoren für den Tumorresponse mit oder ohne begleitende Chemotherapie waren (Edeline et al., 2020; Manceau et al., 2018).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Mass-forming Wachstumstyp des Cholangiokarzinoms ein etwas längeres medianes Überleben im Vergleich zum diffusen Wachstumstyp zu haben scheint.

## 5.8 Vaskularisierungsmuster

Das mediane Überleben nach SIRT bei CT-morphologisch hypervaskularisierten Tumormanifestationen betrug 421 Tage ( $r = 46,2$ , 330,4-511,6).

Das mediane Überleben nach SIRT bei hypovaskularisierten Tumormanifestationen betrug 131 Tage ( $r = 53,0, 27,0-234,9$ ).

Das mediane Überleben nach SIRT bei gemischtem Vaskularisationsmuster betrug 205 Tage ( $r = 50,6, 105,8-304,2$ ).

CT/MRT-morphologisch hypervaskularisierte Manifestationen des Cholangiokarzinoms zeigen bei 5%-Konfidenzintervall ein signifikant besseres Überleben nach SIRT als hypovaskularisierte Manifestationen des Cholangiokarzinoms. Ein gemischt hyperhypovaskularisiertes Perfusionsmuster scheint tendenziell beim Überleben zwischen Hyper- und Hypovaskularisation zu liegen, wobei hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Dies ist ebenfalls mit dem Wirkmechanismus der SIRT zu erklären, hypervaskularisierte beziehungsweise besser durchblutete Tumormanifestationen akkumulieren in der SIRT mehr radioaktive Mikrosphären und Dosis als schlechter perfundierte. Auch hier ist noch einmal Bezug zu nehmen auf die Arbeit von (Edeline et al., 2020) und (Manceau et al., 2018), die zeigen konnten, dass höhere Strahlendosen bei  $^{90}\text{Y}$ -SIRT prädiktive Faktoren für den Tumorresponse darstellen.

## 5.9 Hepatische Tumorlast

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast  $<25\%$  betrug 351 Tage ( $r = 61,5, \text{KI: } 230,4-471,6$ ).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast zwischen  $25-50\%$  betrug 269 Tage ( $r = 56, \text{KI: } 159,2-378,8$ ).

Das mediane Überleben nach SIRT bei einer hepatischen Tumorlast  $>50\%$  betrug 191 Tage ( $r = 44,6, \text{KI: } 103,6-278,4$ ).

Statistisch ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens nach SIRT in Abhängigkeit von der hepatischen Tumorlast. Dies ist ein sehr überraschendes Ergebnis, sollte man doch annehmen, dass Patienten mit niedriger Tumorlast ein besseres Ansprechen auf SIRT und längeres Überleben haben sollten.

Dies steht im Gegensatz zu bereits veröffentlichten Arbeiten zur SIRT-Therapie bei neuroendokrinen Tumoren, in denen die Tumorausdehnung negativ mit dem Gesamtüberleben korreliert (Schaarschmidt et al., 2022b).

Mögliche Gründe für dieses Ergebnis könnten in methodischen Unschärfen wie einer rein visuellen Einteilung in die drei Kategorien ( $<25\%$ ,  $25-50\%$ ,  $>50\%$ ) liegen. In den meisten Fällen lagen nur CT-Voruntersuchungen vor, in denen insbesondere die

Tumorlast bei diffusen Tumormanifestationen im Vergleich zur MRT schlecht abgeschätzt werden kann.

Dies ist jedoch nur eingeschränkt relevant, da es sich bei der Tumorlast um ein Kontinuum handelt, das keinen scharfen Cut-Off zwischen den einzelnen Kategorien hinsichtlich des Überlebens aufweist.

Letztlich ist auch die teils niedrige Patientenanzahl in den einzelnen Kategorien ein limitierender Faktor.

Auch in der Literatur finden sich dazu widersprüchliche Ergebnisse. So wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie ein negativer Effekt einer hohen hepatischen Tumorlast auf das mediane Überleben beschrieben (Paprottka et al., 2021), dies steht jedoch im Kontrast zu unseren Daten und weiteren vorliegenden Studien (Köhler et al., 2019).

Die Gründe für dieses überraschende Ergebnis und mögliche Confounder müssen in Zukunft in multizentrischen Studien mit genauer Analyse der einzelnen Subkategorien weiter untersucht werden.

## 5.10 Extrahepatische Metastasierung

Das mediane Überleben nach SIRT bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen einschließlich Lymphknotenmetastasen betrug 269 Tage ( $r = 67,5$ , KI: 136,7-401,3). Das mediane Überleben nach SIRT bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen betrug 492 Tage ( $r = 88,0$ , KI: 319,5-664,5).

Patienten ohne extrahepatische Metastasierung haben nach SIRT gegenüber Patienten mit extrahepatischen Filiae ein signifikant längeres Überleben bei 5% Konfidenzintervall.

Dies bestätigt die Arbeitshypothese, dass Patienten mit ausschließlich hepatischen Manifestationen des Cholangiokarzinoms mehr von einer SIRT profitieren als Patienten mit extrahepatischen Metastasen beziehungsweise in fortgeschrittenen Tumorstadien. Weiter deckt sich dies mit den allgemeinen Überlebensdaten bei Cholangiokarzinomen.

Im Vergleich zur Studie von Köhler et al., 2019 zeigte sich ein Einfluss von extrahepatischen Metastasen auf das mediane Überleben. Dies stimmt auch mit Daten von Jia et al., 2017 überein, die Lymphknotenmetastasen als entscheidenden Faktor für das Überleben identifizierten.

## 5.11 Primäre versus Sekundäre SIRT

Zwischen Patienten, die primär und sekundär eine SIRT erhalten haben, bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens (primäre SIRT: 215 Tage ( $r = 61,7$ , KI: 94,1-335,9); sekundäre SIRT: 331 Tage ( $r = 87,8$ , KI: 158,9-503,1)). Dies ist höchstwahrscheinlich durch die niedrige Patientenzahl zu erklären. Das vorliegende Datenmaterial lässt eine abschließende Beurteilung des Werts der SIRT als Erstlinientherapie nicht zu.

Auf den ersten Blick ernüchtern die vorliegenden Daten jedoch, da das mediane Überleben der primären SIRT niedriger ausfällt als in chirurgischen Vergleichsstudien oder im ENSCCA-Register (Izquierdo-Sanchez et al., 2022). Auch andere multizentrische Studien berichteten von einem medianen Überleben von bis zu 16 Monaten (Buettner et al., 2020). Die hohe Rate von Patienten mit Leberzirrhose in unserer Patientenkohorte stellt jedoch einen möglichen Selektionsbias dar. Darüber hinaus wurden hauptsächlich Patienten mit SIRT behandelt, die keine geeigneten Patienten für eine chirurgische Resektion oder eine Chemotherapie waren.

Darum könnte die minimalinvasive SIRT mit geringen Nebenwirkungen dennoch eine gute Option für Patienten sein, für die eine Resektion oder Chemotherapie nicht in Frage kommt.

In der MISPHEC-Studie erzielte die SIRT in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin bei therapienaiven, unresektablen intrahepatischen Cholangiokarzinomen ein hohes Therapieansprechen und in einigen Fällen ein Down-Staging in ein resektables Tumorstadium (Edeline et al., 2020).

Dies lässt hoffen, dass die SIRT in Zukunft häufiger als Erstlinientherapie eingesetzt wird.

In zukünftigen Studien ist auch zu klären, ob Patienten in niedrigeren Tumorstadien von einer SIRT-Therapie profitieren. Dazu sind jedoch großangelegte prospektive Vergleichsstudien notwendig.

Neue Einblicke diesbezüglich erhofft man sich von den lange erwarteten Ergebnissen des SIRRCA-Trials (Sirtex Medical, 2022).

## 6. Zusammenfassung

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist derzeit eine Ultima Ratio Behandlungsoption für Cholangiokarzinome (CCC) im palliativen Setting.

Am Universitätsklinikum Essen wurden im untersuchten Studienzeitraum mehrheitlich Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien behandelt. In dieser Kohorte betrug das mediane Überleben nach SIRT bei CCC 9 Monate ( $n = 53$ ,  $r = 2,5$ , Konfidenzintervall (KI): 4,1 – 13,9), mit einer medianen Zeit bis zu einem hepatischen Progress von 127 Tagen ( $n = 53$ ,  $r = 12,0$ , KI: 103,6-150) und einer medianen Zeit bis zu einem extrahepatischen Progress von 146 Tagen ( $n = 53$ ,  $r = 19,2$ , KI: 108,3-183,7). Die SIRT als Therapie für CCC zeigt somit eine vielversprechende hepatische Tumorkontrolle und scheint einen positiven Effekt auf das Überleben zu haben.

Erwartungsgemäß zeigten Patienten mit hypervaskularisierten hepatischen Tumormanifestationen gegenüber hypovaskularisierten (421 Tage,  $n = 32$ ,  $r = 46,2$ , KI: 330,4-511,6 versus 131 Tage,  $n = 18$ ,  $r = 53,0$ , KI: 27,0-234,9) und Patienten ohne extrahepatische Metastasierung gegenüber Patienten mit extrahepatischen Filiae (492 Tage,  $n = 16$ ,  $r = 88,0$ , KI: 319,5-664,5 versus 269 Tage,  $n = 37$ ,  $r = 67,5$ , KI: 136,7-401,3) ein längeres Überleben.

Obwohl sich Trends bezüglich einer kürzeren Überlebenszeit bei Klatskin-Tumoren und einer längeren Überlebenszeit bei Cholangiozellulär-Hepatozellulären-Mischtumoren verglichen mit dem intrahepatischen CCC zeigten, erreichten diese keine statistische Signifikanz.

Innerhalb der ersten 500 Tage zeichnete sich ein Trend zu einem längeren Überleben bei Mass-forming Wachstumstyp gegenüber diffusem Wachstum ab, der jedoch insgesamt statistisch nicht signifikant war. In Zukunft könnten multizentrische Studien oder eine größere Patientenpopulation diesen Trend bestätigen.

Eine hohe hepatische Tumorlast hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (<25%: 351 Tage,  $n = 20$ ,  $r = 61,5$ , KI: 230,4-471,6; >50%: 191 Tage,  $n = 17$ ,  $r = 44,6$ , KI: 103,6-278,4), sodass auch Patienten mit ausgedehnten Tumormanifestationen bei entsprechender Eignung eine SIRT angeboten werden kann.

In zukünftigen Studien ist auch zu klären, ob Patienten in niedrigeren Tumorstadien von einer SIRT-Therapie profitieren. Dazu sind jedoch großangelegte prospektive Vergleichsstudien notwendig.

## Summary

At the moment selective internal radiation therapy (SIRT) is an ultima ratio treatment option for cholangiocellular carcinoma (CCC) in a palliative setting.

In this study at the university hospital in Essen most of the patients had advanced cancer stages. The median overall survival of patients with CCC treated with SIRT was 9 months (n = 53, r = 2,5, confidence interval (CI): 4,1 – 13,9) with a median time to hepatic progression of 127 days (n = 53, r = 12,0, CI: 103,6-150) and a median time to global progression of 146 days (n = 53, r = 19,2, CI: 108,3-183,7). SIRT as a treatment option for CCC shows promising hepatic tumor control and seems to have a positive effect on median overall survival.

As expected, patients with hypervascular hepatic tumor manifestations had a longer survival than patients with hypovascular lesions (421 days, n = 32, r = 46,2, CI: 330,4-511,6 versus 131 days, n = 18, r = 53,0, CI: 27,0-234,9) and patients without extrahepatic metastases had a longer survival than patients with extrahepatic metastases (492 days, n = 16, r = 88,0, CI: 319,5-664,5 versus 269 days, n = 37, r = 67,5, CI: 136,7-401,3).

A trend for a shorter survival of patients with Klatskin tumors and a longer survival of patients with hepatocellular-cholangiocellular mixed tumors compared to patients with intrahepatic CCC was observed, but did not reach statistical significance.

During the first 500 days a trend towards a longer survival of patients with a mass-forming growth type compared to a diffuse growth type was observed, which did not reach the level of statistical significance. Multicentric studies in the future with an increased patient population could bolster these results.

A high hepatic tumor burden did not have a statistically significant impact on overall survival (<25%: 351 days, n = 20, r = 61,5, CI: 230,4-471,6; >50%: 191 days, n = 17, r = 44,6, CI: 103,6-278,4) so that even patients with widespread tumor manifestations can be offered SIRT as treatment option.

Future prospective studies are needed to evaluate the benefit of SIRT in patients with early tumor stages.



## 7. Literaturverzeichnis

- 1) Berr, F., Kiesslich, T., Wolkersdörfer, G., 2008. Lokale Tumorablation beim Cholangiokarzinom: Photodynamische Therapie. *J. Für Gastroenterol. Hepatol. Erkrank.* 6, 7–10.
- 2) Bismuth, H., Corlette, M.B., 1975. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 140, 170–178.
- 3) Bismuth, H., Nakache, R., Diamond, T., 1992. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 215, 31–38.  
<https://doi.org/10.1097/00000658-199201000-00005>
- 4) Braat, A.J.A.T., Prince, J.F., van Rooij, R., Bruijnen, R.C.G., van den Bosch, M.A.A.J., Lam, M.G.E.H., 2018. Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up: A cohort study. *Eur. Radiol.* 28, 920–928. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4998-2>
- 5) Bridgewater, J., Galle, P.R., Khan, S.A., Llovet, J.M., Park, J.-W., Patel, T., Pawlik, T.M., Gores, G.J., 2014. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 60, 1268–1289.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.021>
- 6) Brierley, J.D., Gospodarowicz, Mary K., Wittekind, Christian, 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell.
- 7) Brown, Z.J., Hewitt, D.B., Pawlik, T.M., 2022. Biomarkers of intrahepatic cholangiocarcinoma: diagnosis and response to therapy. *Front. Biosci. Landmark Ed.* 27, 85. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703085>
- 8) Buettner, S., Braat, A.J.A.T., Margonis, G.A., Brown, D.B., Taylor, K.B., Borgmann, A.J., Kappadath, S.C., Mahvash, A., IJzermans, J.N.M., Weiss, M.J., Lamarca, A., Bell, J.K., Valle, J.W., Hagendoorn, J., Koerkamp, B.G., Sze, D.Y., Lam, M.G.E.H., 2020. Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 31, 1035-1043.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.02.008>
- 9) Cercek, A., Boerner, T., Tan, B.R., Chou, J.F., Gönen, M., Boucher, T.M., Hauser, H.F., Do, R.K.G., Lowery, M.A., Harding, J.J., Varghese, A.M., Reidy-Lagunes, D., Saltz, L., Schultz, N., Kingham, T.P., D’Angelica, M.I., DeMatteo, R.P., Drebin,

- J.A., Allen, P.J., Balachandran, V.P., Lim, K.-H., Sanchez-Vega, F., Vachharajani, N., Majella Doyle, M.B., Fields, R.C., Hawkins, W.G., Strasberg, S.M., Chapman, W.C., Diaz, L.A., Kemeny, N.E., Jarnagin, W.R., 2020. Assessment of Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Combination With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 6, 60–67.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3718>
- 10) Chow, P.K.H., Gandhi, M., Tan, S.-B., Khin, M.W., Khasbazar, A., Ong, J., Choo, S.P., Cheow, P.C., Chotipanich, C., Lim, K., Lesmana, L.A., Manuaba, T.W., Yoong, B.K., Raj, A., Law, C.S., Cua, I.H.Y., Lobo, R.R., Teh, C.S.C., Kim, Y.H., Jong, Y.W., Han, H.-S., Bae, S.-H., Yoon, H.-K., Lee, R.-C., Hung, C.-F., Peng, C.-Y., Liang, P.-C., Bartlett, A., Kok, K.Y.Y., Thng, C.-H., Low, A.S.-C., Goh, A.S.W., Tay, K.H., Lo, R.H.G., Goh, B.K.P., Ng, D.C.E., Lekurwale, G., Liew, W.M., GebSKI, V., Mak, K.S.W., Soo, K.C., Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group, 2018. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 36, 1913–1921.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0892>
- 11) Edeline, J., Lamarca, A., McNamara, M.G., Jacobs, T., Hubner, R.A., Palmer, D., Groot Koerkamp, B., Johnson, P., Guiu, B., Valle, J.W., 2021. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat. Rev.* 99, 102258.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102258>
- 12) Edeline, J., Toucheffeu, Y., Guiu, B., Farge, O., Tougeron, D., Baumgaertner, I., Ayav, A., Campillo-Gimenez, B., Beuzit, L., Pracht, M., Lièvre, A., Le Sourd, S., Boudjema, K., Rolland, Y., Boucher, E., Garin, E., 2020. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Oncol.* 6, 51–59.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>
- 13) Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J., 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- 14) Elschot, M., Nijssen, J.F.W., Lam, M.G.E.H., Smits, M.L.J., Prince, J.F., Viergever, M.A., van den Bosch, M.A.A.J., Zonnenberg, B.A., de Jong, H.W.A.M., 2014.

- (<sup>99m</sup>Tc)-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with <sup>166</sup>Ho-microspheres. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 1965–1975. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2784-9>
- 15) Endo, I., Gonen, M., Yopp, A.C., Dalal, K.M., Zhou, Q., Klimstra, D., D'Angelica, M., DeMatteo, R.P., Fong, Y., Schwartz, L., Kemeny, N., O'Reilly, E., Abou-Alfa, G.K., Shimada, H., Blumgart, L.H., Jarnagin, W.R., 2008. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann. Surg.* 248, 84–96. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176c4d3>
- 16) Fan, B., Malato, Y., Calvisi, D.F., Naqvi, S., Razumilava, N., Ribback, S., Gores, G.J., Dombrowski, F., Evert, M., Chen, X., Willenbring, H., 2012. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J. Clin. Invest.* 122, 2911–2915. <https://doi.org/10.1172/JCI63212>
- 17) Gates, V.L., Marshall, K.G., Salzig, K., Williams, M., Lewandowski, R.J., Salem, R., 2014. Outpatient single-session yttrium-90 glass microsphere radioembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 25, 266–270. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.11.005>
- 18) Gühne, F., Drescher, R., Seifert, P., Freesmeyer, M., 2019. Minimal-activity PET/CT for efficacy control after SIRT (MAPECSI) - clinical implementation of a resource-saving, liver-focused protocol. *Nukl. Nucl. Med.* 58, 363–370. <https://doi.org/10.1055/a-0985-3954>
- 19) Heusner, T.A., Hamami, M.E., Ertle, J., Hahn, S., Poeppel, T., Hilgard, P., Bockisch, A., Forsting, M., Antoch, G., 2010. Angiography-based C-arm CT for the assessment of extrahepatic shunting before radioembolization. *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* 182, 603–608. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245192>
- 20) Hoffmann, R.-T., Paprottka, P.M., Schön, A., Bamberg, F., Haug, A., Dürr, E.-M., Rauch, B., Trumm, C.T., Jakobs, T.F., Helmberger, T.K., Reiser, M.F., Kolligs, F.T., 2012. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 35, 105–116. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0142-x>
- 21) Islami, F., Ward, E.M., Sung, H., Cronin, K.A., Tangka, F.K.L., Sherman, R.L., Zhao, J., Anderson, R.N., Henley, S.J., Yabroff, K.R., Jemal, A., Benard, V.B.,

2021. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J. Natl. Cancer Inst.* djab131. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab131>

- 22) Izquierdo-Sanchez, L., Lamarca, A., La Casta, A., Buettner, S., Utpatel, K., Klumpen, H.-J., Adeva, J., Vogel, A., Lleo, A., Fabris, L., Ponz-Sarvisé, M., Brustia, R., Cardinale, V., Braconi, C., Vidili, G., Jamieson, N.B., Macias, R.I., Jonas, J.P., Marzioni, M., Hołowko, W., Folseraas, T., Kupčinskas, J., Sparchez, Z., Krawczyk, M., Krupa, Ł., Scripcariu, V., Grazi, G.L., Landa-Magdalena, A., Ijzermans, J.N., Evert, K., Erdmann, J.I., López-López, F., Saborowski, A., Scheiter, A., Santos-Laso, A., Carpino, G., Andersen, J.B., Marin, J.J., Alvaro, D., Bujanda, L., Forner, A., Valle, J.W., Koerkamp, B.G., Banales, J.M., 2022. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J. Hepatol.* 76, 1109–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.010>
- 23) Jia, Z., Paz-Fumagalli, R., Frey, G., Sella, D.M., McKinney, J.M., Wang, W., 2017. Resin-based Yttrium-90 microspheres for unresectable and failed first-line chemotherapy intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary results. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 143, 481–489. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2291-4>
- 24) Kato, I., Kido, C., 1987. Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period. *Jpn. J. Cancer Res. Gann* 78, 1187–1192.
- 25) Khan, A.S., Dageforde, L.A., 2019. Cholangiocarcinoma. *Surg. Clin. North Am., Diseases of the Biliary Tract* 99, 315–335. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.004>
- 26) Khan, A.S., Garcia-Aroz, S., Ansari, M.A., Atiq, S.M., Senter-Zapata, M., Fowler, K., Doyle, M.B., Chapman, W.C., 2018. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 52, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2018.01.042>
- 27) Köhler, M., Harders, F., Lohöfer, F., Paprottka, P.M., Schaarschmidt, B.M., Theysohn, J., Herrmann, K., Heindel, W., Schmidt, H.H., Pascher, A., Stegger, L., Rahbar, K., Wildgruber, M., 2019. Prognostic Factors for Overall Survival in Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization. *J. Clin. Med.* 9, E56. <https://doi.org/10.3390/jcm9010056>
- 28) Kolarich, A.R., Shah, J.L., George, T.J., Hughes, S.J., Shaw, C.M., Geller, B.S., Grajo, J.R., 2018. Non-surgical management of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, 2004-2015: an NCDB analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 9, 536–545. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.02.04>

- 29) Komuta, M., Govaere, O., Vandecaveye, V., Akiba, J., Van Steenberghe, W., Verslype, C., Laleman, W., Pirenne, J., Aerts, R., Yano, H., Nevens, F., Topal, B., Roskams, T., 2012. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. Baltimore, Md 55, 1876–1888. <https://doi.org/10.1002/hep.25595>
- 30) Laidlaw, G.L., Johnson, G.E., 2021. Recognizing and Managing Adverse Events in Y-90 Radioembolization. *Semin. Interv. Radiol.* 38, 453–459. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735617>
- 31) Landis, S.H., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P.A., 1998. Cancer statistics, 1998. *CA. Cancer J. Clin.* 48, 6–29. <https://doi.org/10.3322/canjclin.48.1.6>
- 32) Lauenstein, T.C., Altenbernd, J.C., Wetter, A., 2013. Selektive interne Radiotherapie – ein Update. *Interv. Radiol. Scan* 01, 143–162. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344333>
- 33) Lee, A.J., Chun, Y.S., 2018. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin. Clin. Oncol.* 7, 6–6. <https://doi.org/10.21037/cco.v0i0.20321>
- 34) Leitlinienprogramm Onkologie, S., 2021. Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome.
- 35) Manceau, V., Palard, X., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Boudjema, K., Lievre, A., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Brun, V., Uguen, T., Edeline, J., Garin, E., 2018. A MAA-based dosimetric study in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated with a combination of chemotherapy and 90Y-loaded glass microsphere selective internal radiation therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 45, 1731–1741. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3990-7>
- 36) Mansour, J.C., Aloia, T.A., Crane, C.H., Heimbach, J.K., Nagino, M., Vauthey, J.-N., 2015. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* 17, 691–699. <https://doi.org/10.1111/hpb.12450>
- 37) Memon, K., Kulik, L., Lewandowski, R.J., Mulcahy, M.F., Benson, A.B., Ganger, D., Riaz, A., Gupta, R., Vouche, M., Gates, V.L., Miller, F.H., Omary, R.A., Salem, R., 2013. Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J. Hepatology*. 58, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.003>

- 38) Michels, N.A., 1955. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs, with a descriptive atlas. Lippincott, Philadelphia.
- 39) Mosconi, C., Solaini, L., Vara, G., Brandi, N., Cappelli, A., Modestino, F., Cucchetti, A., Golfieri, R., 2021. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-a Systemic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 44, 728–738. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02800-w>
- 40) Paprottka, K.J., Galiè, F., Ingrisich, M., Geith, T., Ilhan, H., Todica, A., Michl, M., Nadjiri, J., Paprottka, P.M., 2021. Outcome and Safety after 103 Radioembolizations with Yttrium-90 Resin Microspheres in 73 Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-An Evaluation of Predictors. *Cancers* 13, 5399. <https://doi.org/10.3390/cancers13215399>
- 41) Rayar, M., Sulpice, L., Edeline, J., Garin, E., Levi Sandri, G.B., Meunier, B., Boucher, E., Boudjema, K., 2015. Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstaging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma to surgical treatment. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 3102–3108. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4365-3>
- 42) Riaz, A., Lewandowski, R.J., Kulik, L.M., Mulcahy, M.F., Sato, K.T., Ryu, R.K., Omary, R.A., Salem, R., 2009. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 20, 1121–1130; quiz 1131. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.05.030>
- 43) Ricke, J., Bulla, K., Kolligs, F., Peck-Radosavljevic, M., Reimer, P., Sangro, B., Schott, E., Schütte, K., Verslype, C., Walecki, J., Malfertheiner, P., SORAMIC study group, 2015. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 35, 620–626. <https://doi.org/10.1111/liv.12622>
- 44) Rindi, G., D’Adda, T., Froio, E., Fellegara, G., Bordi, C., 2007. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr. Pathol.* 18, 145–149. <https://doi.org/10.1007/s12022-007-0020-x>
- 45) Rizvi, S., Gores, G.J., 2013. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 145, 10.1053/j.gastro.2013.10.013. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>

- 46) Rizvi, S., Khan, S.A., Hallemeier, C.L., Kelley, R.K., Gores, G.J., 2018. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15, 95–111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
- 47) Robert Robert-Koch-Institut, 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018 172.
- 48) Roekel, C. van, Harlianto, N.I., Braat, A.J.A.T., Prince, J.F., Hoven, A.F. van den, Bruijnen, R.C.G., Lam, M.G.E.H., Smits, M.L.J., 2020. Evaluation of the Safety and Feasibility of Same-Day Holmium-166 -Radioembolization Simulation and Treatment of Hepatic Metastases. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 31, 1593–1599. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.01.032>
- 49) Rosen, C.B., Nagorney, D.M., Wiesner, R.H., Coffey, R.J., LaRusso, N.F., 1991. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.* 213, 21–25.
- 50) Salem, R., Lewandowski, R.J., Kulik, L., Wang, E., Riaz, A., Ryu, R.K., Sato, K.T., Gupta, R., Nikolaidis, P., Miller, F.H., Yaghami, V., Ibrahim, S.M., Senthilnathan, S., Baker, T., Gates, V.L., Atassi, B., Newman, S., Memon, K., Chen, R., Vogelzang, R.L., Nemcek, A.A., Resnick, S.A., Chrisman, H.B., Carr, J., Omary, R.A., Abecassis, M., Benson, A.B., Mulcahy, M.F., 2011. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140, 497-507.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.049>
- 51) Salem, R., Lewandowski, R.J., Mulcahy, M.F., Riaz, A., Ryu, R.K., Ibrahim, S., Atassi, B., Baker, T., Gates, V., Miller, F.H., Sato, K.T., Wang, E., Gupta, R., Benson, A.B., Newman, S.B., Omary, R.A., Abecassis, M., Kulik, L., 2010. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 138, 52–64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.006>
- 52) Sapisochin, G., de Lope, C.R., Gastaca, M., de Urbina, J.O., López-Andujar, R., Palacios, F., Ramos, E., Fabregat, J., Castroagudín, J.F., Varo, E., Pons, J.A., Parrilla, P., González-Diéguez, M.L., Rodríguez, M., Otero, A., Vazquez, M.A., Zozaya, G., Herrero, J.I., Antolin, G.S., Perez, B., Ciria, R., Rufian, S., Fundora, Y., Ferron, J.A., Guiberteau, A., Blanco, G., Varona, M.A., Barrera, M.A., Suarez, M.A., Santoyo, J., Bruix, J., Charco, R., 2014. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver

transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann. Surg.* 259, 944–952. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000494>

- 53) Schaarschmidt, B.M., Kloeckner, R., Dertnig, T., Demircioglu, A., Müller, L., Auer, T.A., Pinto Dos Santos, D., Steinle, V., Miederer, M., Gebauer, B., Radunz, S., Kasper, S., Weber, M., Theysohn, J., 2022a. Real-life experience in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma by 90Y radioembolization: A multicenter retrospective study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* jnumed.122.264598. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264598>
- 54) Schaarschmidt, B.M., Wildgruber, M., Kloeckner, R., Nie, J., Steinle, V., Braat, A.J.A.T., Lohoefer, F., Kim, H.S., Lahner, H., Weber, M., Theysohn, J., 2022b. 90Y Radioembolization in the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms: Results of an International Multicenter Retrospective Study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 63, 679–685. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262561>
- 55) Shaker, T.M., Chung, C., Varma, M.K., Doherty, M.G., Wolf, A.M., Chung, M.H., Assifi, M.M., 2018. Is there a role for Yttrium-90 in the treatment of unresectable and metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma? *Am. J. Surg.* 215, 467–470. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.11.022>
- 56) Sirica, A.E., 2011. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 44–54. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.222>
- 57) Sirtex Medical, 2022. Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Study Evaluating SIR-Spheres Y-90 Resin Microspheres Preceding Cisplatin-gemcitabine (CIS-GEM) Chemotherapy Versus CIS-GEM Chemotherapy Alone as First-line Treatment of Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (Clinical trial registration No. NCT02807181). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
- 58) The Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2001. Assessment of Metastatic Disease Status at Death in 435 Patients With Large Choroidal Melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS Report No. 15. *Arch. Ophthalmol.* 119, 670–676. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.5.670>
- 59) Tyson, G.L., El-Serag, H.B., 2011. Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Hepatol. Baltim. Md* 54, 173–184. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>



- 60) Valle, J., Wasan, H., Palmer, D.H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., Madhusudan, S., Iveson, T., Hughes, S., Pereira, S.P., Roughton, M., Bridgewater, J., ABC-02 Trial Investigators, 2010. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 362, 1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
- 61) Vente, M. a. D., Wondergem, M., van der Tweel, I., van den Bosch, M. a. a. J., Zonnenberg, B.A., Lam, M.G.E.H., van Het Schip, A.D., Nijsen, J.F.W., 2009. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur. Radiol.* 19, 951–959. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1211-7>
- 62) Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A.D., Pageaux, G.-P., Sibert, A., Bouattour, M., Lebtahi, R., Allaham, W., Barraud, H., Laurent, V., Mathias, E., Bronowicki, J.-P., Tasu, J.-P., Perdrisot, R., Silvain, C., Gerolami, R., Mundler, O., Seitz, J.-F., Vidal, V., Aubé, C., Oberti, F., Couturier, O., Brenot-Rossi, I., Raoul, J.-L., Sarran, A., Costentin, C., Itti, E., Luciani, A., Adam, R., Lewin, M., Samuel, D., Ronot, M., Dinut, A., Castera, L., Chatellier, G., SARAH Trial Group, 2017. 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.* 18, 1624–1636. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6)
- 63) Zhen, Y., Liu, B., Chang, Z., Ren, H., Liu, Z., Zheng, J., 2019. A pooled analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 12, 4489–4498. <https://doi.org/10.2147/OTT.S202875>

## 8. Anhang

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Risikofaktoren cholangiozellulärer Karzinome.....	11
Tabelle 2. Staging des Cholangiokarzinoms gemäß 8. Edition AJCC/UICC .....	18
Tabelle 3. Michels-Klassifikation. ....	29
Tabelle 4. Patientenpopulation. TNM und Tumorstadium.....	42
Tabelle 6. Vaskularisationsmuster, Tumortyp und hepatische Tumorlast. ....	44
Tabelle 7. SIRT-Therapien nach Jahren. ....	46
Tabelle 8. SIRT-Therapie. ....	47
Tabelle 9. Patientenklassifikation.....	48
Tabelle 10. Subpopulation Patienten mit SIRT .....	49
Tabelle 11. Subgruppenanalyse histologischen Subtypen.....	54
Tabelle 12. Subgruppenanalyse Vaskularisierungsmuster .....	57
Tabelle 13. Subgruppenanalyse hepatische Tumorlast .....	59

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Weltweite Inzidenz des Cholangiokarzinoms..	7
Abbildung 2. Einteilung anhand anatomischer Lokalisation.....	8
Abbildung 3. Bismuth-Klassifikation der pCCA. ....	9
Abbildung 4. Diagnosealgorithmus .....	16
Abbildung 5. Therapieübersicht .....	19
Abbildung 6. Mesenterikographie. ....	26
Abbildung 7 und Abbildung 8. Coeliacographie. ....	27
Abbildung 9. Hepatikographie. ....	28
Abbildung 10. Selektive Hepatikographie.....	31
Abbildung 11. SPECT. ....	32
Abbildung 12. SPECT .....	33
Abbildung 13. Ablauf nach Zuweisung zur SIRT-Evaluation. ....	41
Abbildung 14. Zuweisungen und SIRT-Therapien nach Jahren. ....	45
Abbildung 15. Patientenpopulation. ....	47
Abbildung 16. Überleben nach SIRT.. ....	50
Abbildung 17. Time to Hepatic Progression. ....	51
Abbildung 18. Time to Global Progression.....	52
Abbildung 19. Überleben nach Tumortyp.....	53
Abbildung 20. Überleben in Abhängigkeit vom Wachstumstyp.....	55
Abbildung 21. Überleben in Abhängigkeit vom Vaskularisierungsgrad. ....	56
Abbildung 22. Überleben in Abhängigkeit von der hepatischen Tumorlast. ....	58
Abbildung 23. Überleben extrahepatische Metastasierung versus keine. ....	60
Abbildung 24. Überleben primäre versus sekundäre SIRT.....	61

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

SIRT	Selektive interne Radiotherapie
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCA	Cholangiozelluläres Karzinom
iCCA	Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
pCCA	Perihiläres Cholangiozelluläres Karzinom
dCCA	Distales Cholangiozelluläres Karzinom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridization
AP	Alkalischer Phosphatase
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
CEUS	Contrast enhanced ultrasound, kontrastmittelverstärkter Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
MRCP	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
DWI	Diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
FLR	Future Liver Remnant
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
RFA	Radiofrequenzablation
MWA	Mikrowellenablation
HAIP	Liver hepatic artery infusion pump, Leberchemoperfusion
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy, Hochpräzisionsradiotherapie
FOLFOX	Kombinationschemotherapie aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei Behandlung solider Tumoren
TKI	Tyrosin Kinase Inhibitor
Y90	Yttrium – 90
<sup>99m</sup> Tc	<sup>99m</sup> -Technetium
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie

MAA	Macroaggregated Albumin
HSA	Humanes Serum Albumin
TC	Truncus coeliacus
AHD	Arteria hepatica dextra
AHS	Arteria hepatica sinistra
RTx	Radiotherapie
CTx	Chemotherapie

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Benedikt Schaarschmidt meinen Dank für die Betreuung meiner Doktorarbeit aussprechen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Jens Theysohn für seine Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem Univ.-Prof. Dr. med. Michael Forsting.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Doktorarbeit.

## 10. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.