

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Machbarkeit und Sicherheit einer kombinierten Therapie  
mittels transarterieller Chemoembolisation mit Irinotecan  
beladenen Mikrosphären (DEBIRI-TACE) und CT-  
gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) zur  
Behandlung von großen, nicht resektablen kolorektalen  
Lebermetastasen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mohamed Aymen Meddeb

aus Tunis, Tunesien

Datum der Promotion: 4. März 2022

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>2 KURZFASSUNG</u></b> .....	<b>8</b>
<b><u>3 ABSTRACT</u></b> .....	<b>10</b>
<b><u>4 EINLEITUNG</u></b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 DAS KOLOREKTALE KARZINOM</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI LEBERMETASTASEN KOLOREKTALER KARZINOME</b> .....	<b>12</b>
4.2.1 CHIRURGIE .....	12
4.2.2 CHEMOTHERAPIE .....	13
4.2.3 BIOLOGICALS/ IMMUNTHERAPIE.....	14
4.2.4 INTERVENTIONELLE VERFAHREN.....	14
<b>4.3 ZIELSETZUNG:</b> .....	<b>20</b>
<b><u>5 METHODIK</u></b> .....	<b>21</b>
<b>5.1 PATIENTENKOLLEKTIV</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2 STUDIENPLANUNG UND ABLAUF:</b> .....	<b>21</b>
<b>5.3 ABLAUF DER INTERVENTIONELLEN VERFAHREN</b> .....	<b>22</b>
5.3.1 DEBIRI-TACE .....	22
5.3.2 CT-HDRBT .....	22
<b>5.4 STUDIENENDPUNKTE</b> .....	<b>25</b>
<b>5.5 STATISTIK</b> .....	<b>27</b>
<b><u>6 ERGEBNISSE</u></b> .....	<b>28</b>
<b>6.1 PATIENTEN UND METASTASEN</b> .....	<b>28</b>

<b>6.2</b>	<b>THERAPIE .....</b>	<b>29</b>
<b>6.3</b>	<b>SICHERHEIT UND LABORCHEMISCHE TOXIZITÄT .....</b>	<b>29</b>
<b>6.4</b>	<b>TECHNISCHER ERFOLG.....</b>	<b>32</b>
6.4.1	LOKALE TUMORKONTROLLE UND PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN .....	32
6.4.2	GESAMTÜBERLEBEN .....	34
<b><u>7</u></b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>35</u></b>
7.1	LEBERCHIRURGIE .....	35
7.2	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....	35
7.3	RFA .....	36
7.4	TACE .....	36
7.5	CT-HDRBT.....	36
7.6	MACHBARKEIT UND RATIONALE DES KOMBINATIONSVRFahrenS.....	37
7.7	LOKALE TUMORKONTROLLE, PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN UND GESAMTÜBERLEBEN	39
7.8	LIMITATIONEN UND AUSBLICK .....	40
<b><u>8</u></b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b><u>9</u></b>	<b><u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG.....</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>LEBENS LAUF .....</u></b>	<b><u>51</u></b>
<b><u>11</u></b>	<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>53</u></b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms. ....	15
Abbildung 2 : Intraarterielle Irinotecan-beladene "Beads" im Lebergewebe eines Studienpatienten bei Z.n. Leberteilresektion. ....	19
Abbildung 3 : Darstellung der Lebermetastasen und Therapieplanung.....	24
Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Kurve für die lokale Tumorkontrolle .....	32
Abbildung 5 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben .....	33
Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben .....	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Standardisierte Klassifikation der Katheter-assoziierten Komplikationen nach der SIR (Stand 2016).....	26
Tabelle 2 : Definition der Lebertoxizität nach der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Version 4.0 (CTCAE).....	26
Tabelle 3 : Überblick über die demographischen Daten der behandelten mit Lebermetastasen beim Kolorektalen Karzinom. ....	28
Tabelle 4 : Die Toxizität nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 " .....	30
Tabelle 5 : Blutwerte vor und nach der Intervention .....	31

## Abkürzungsverzeichnis

### 5

5FU/FA Folinsäure, 5-Fluorouracil

### A

ALAT Alanin-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase

AP Alkalische Phosphatase

ASAT Aspartat-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase

### C

CRC Kolorektales Karzinom

CRLM Kolorektale Lebermetastasen

CT Computertomographie

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

CT-HDRBT Computer Tomographisch-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie

CTV clinical target volume

### D

DEBIRI-TACE transarterielle Chemoembolisation mit Irinotecan beladenen  
Mikrosphären

### E

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR Epidermal growth factor receptor

### F

FOLFIRI Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan, Irinotecan, Fluorouracil and  
Leucovorin

FOLFOX Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin

### G

GGT Gamma-Glutamyltransferase, Gamma-Glutamyltransferase

### H

HDR High dose rate

HIF-1 $\alpha$  hypoxia-inducible factor 1-Alpha

### L

LITT Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie

## M

MAA Makroaggregierte Albuminpartikel  
MRT Magnetresonanztomographie  
MWA Mikrowellenablation

## O

OS Overall Survival / Gesamtüberleben, Overall Survival

## P

PVE Pfortaderembolisation  
PVL Pfortaderligatur  
PFS Progressfree Survival/ Progressionsfreies Überleben  
PPT Partielle Thromboplastinzeit

## R

RFA Radiofrequenzablation

## S

SIR Society of Interventional Radiology  
SIRT Selektive interne Radiotherapie  
SPECT Single photon emission CT

## T

TACE Transarterielle Chemoembolisation

## U

US Ultraschall

## V

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

## 2 Kurzfassung

**Hintergrund:** Das kolorektale Karzinom ist die dritthäufigste maligne Erkrankung weltweit und die Inzidenz zeigt eine steigende Tendenz. Hepatisch metastasierte kolorektale Karzinome gehen mit einer ungünstigen Prognose einher, da die Lebermetastasen aufgrund ihrer Anzahl, Größe oder anatomischen Lage oft nicht resektabel sind. Aus diesem Grund werden minimal invasive Therapieverfahren zunehmend im Rahmen von multidisziplinären Therapiekonzepten eingesetzt.

**Fragestellung:** Die vorliegende prospektive Studie untersuchte die Machbarkeit und Sicherheit der Kombination einer transarteriellen Chemoembolisation mit Irinotecan beladenen Mikrosphären (DEBIRI-TACE) und einer CT-gesteuerten Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) bei Patienten mit nicht-resektablen kolorektalen Lebermetastasen mit einem Durchmesser > 3 cm.

**Material und Methodik:** 23 Patienten (70 Jahre  $\pm$  11.3) mit insgesamt 47 kolorektale Lebermetastasen (62 mm  $\pm$  18.7) erhielten im Zeitraum zwischen Dezember 2015 und Dezember 2017 die oben genannte Kombinationstherapie. Die Therapie-assoziierten Komplikationen wurden nach der Klassifikation der Society of Interventional Radiology erfasst, und die Therapietoxizität nach den Kriterien "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0" eingestuft. Die prä- und postinterventionellen Leberfunktionsparameter wurden mittels Wilcoxon-Tests verglichen und  $p < 0.05$  als Signifikanzniveau festgelegt. Die sekundären Endpunkte (lokale Tumorkontrolle (LTC), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)) wurden anhand der Kaplan-Meier Methode analysiert.

**Ergebnisse:** Bei keinem der Patienten wurden milde oder schwerwiegende periinterventionelle Komplikationen festgestellt. Es wurden signifikante Unterschiede einzelner Blutwerte prä- und postinterventionell beobachtet: Aspartat-Aminotransferase (ASAT,  $p < 0.001$ ), Alanin-Aminotransferase (ALAT,  $p < 0.001$ ), Gamma-Glutamytransferase (GGT,  $p = 0.013$ ) sowie Hämoglobin (Hb,  $p = 0.014$ ). Nach dem Kombinationsverfahren zeigte sich bei 12 Patienten (52.1%) eine Lebertoxizität ersten und zweiten Grades (Bilirubin,  $n = 3$  [13%]; ASAT,  $n = 16$  [70%]; ALA T,  $n = 18$  [78 %]; AP,  $n = 12$  [52%] und Hämoglobin,  $n = 15$  [65%]), bei 9 Patienten (43.5%) eine Lebertoxizität dritten Grades, und ausschließlich bei einem Patienten eine Lebertoxizität

vierten Grades (ASAT, n = 6 (26%), Grad III, n = 5; Grad IV, n = 1; ALAT, n = 3 (13%); GGT, n = 7 (30%); Hb, n = 1 (4%)). Bei allen Patienten zeigte sich die Lebertoxizität nach drei Monaten vollständig regredient ohne spezifische Therapie. Lokale Tumorkontrolle, progressionsfreies Überleben, sowie Gesamtüberleben betragen durchschnittlich jeweils 6, 4 und 8 Monate.

**Schlussfolgerung:** Das Kombinationsverfahren mittels transarterieller Chemoembolisation mit Irinotecan beladenen Mikrosphären und CT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie ist ein sicheres Verfahren. Die Therapie-assoziierte Toxizität ist gering und selbstlimitierend.

### 3 Abstract

**Background:** Globally, colorectal cancer is the third most common type of cancer and the incidence is constantly increasing. The presence of liver metastases is related to a poor outcome, especially if there are no surgical options for the removal of the metastases, due to their size or unfavorable anatomical location. Interventional therapies are therefore being increasingly used in palliative settings.

**Purpose:** This prospective trial evaluated feasibility and safety of combined irinotecan Chemoembolization (DEBIRI-TACE) and CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) in patients with unresectable colorectal liver metastases > 3 cm in diameter.

**Materials and Methods:** 23 patients (age: 70 years  $\pm$  11.3) with 47 colorectal liver metastases (size: 62 mm  $\pm$  18.7) were recruited in the trial between December 2015 and December 2017. Catheter-related adverse events were reported per Society of Interventional Radiology classification, and treatment toxicities were reported per Common Terminology Criteria for Adverse Events. Liver blood tests before and after intervention were compared using Wilcoxon test, considering results with  $p < 0.05$  as significant. Time to local tumor progression, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were estimated by Kaplan–Meier method.

**Results:** No catheter-related major or minor complications were recorded. The periinterventional mortality was zero. There were significant differences in baseline vs. follow-up levels of aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT); both  $p < 0.001$ , gamma-glutamyltransferase (GGT;  $p = 0.013$ ), and hemoglobin ( $p = 0.014$ ). After therapy, 12 of 23 patients (52,1%) presented with new grade I/II toxicities (bilirubin,  $n = 3$  [13%]; ASAT,  $n = 16$  [70%]; ALAT,  $n = 18$  [78%]; ALP,  $n = 12$  [52%] and hemoglobin,  $n = 15$  [65%]). Moreover, grade III/IV toxicities developed in 10 (43.5%; 1 grade IV): ASAT,  $n = 6$  (26%), grade III,  $n = 5$ ; grade IV,  $n = 1$ ; ALAT,  $n = 3$  (13%); GGT,  $n = 7$  (30%); and hemoglobin,  $n = 1$  (4%). However, all new toxicities resolved within 3 months after therapy without additional treatment. Median local tumor control, PFS, and OS were 6, 4, and 8 months, respectively.

**Conclusion:** DEBIRI-TACE and HDRBT is safe and shows low incidence of toxicities, which were self-resolving.

## 4 Einleitung

### 4.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist die dritthäufigste maligne Erkrankung weltweit. Jedes Jahr werden mehr als 1,7 Millionen Fälle neu diagnostiziert, und weltweit etwa 800 000 Menschen versterben am kolorektalen Karzinom.<sup>1</sup> Mit über 73 000 Neuerkrankungen und etwa 27 000 Todesfällen pro Jahr ist das CRC das dritthäufigste Karzinom des Mannes, und das zweithäufigste der Frau in Deutschland.<sup>2</sup>

Bei bis zu 35% der Patienten mit CRC werden bereits bei der Diagnosestellung Lebermetastasen nachgewiesen. Bei circa 60-70% werden Lebermetastasen im Laufe der Erkrankung festgestellt.<sup>3</sup> Eine Lebermetastasierung ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet, das mediane Überleben von Patienten mit unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) wird in der Literatur mit 6-12 Monaten angegeben.<sup>4</sup>

In den letzten 20 Jahren haben sich multidisziplinäre Therapieansätze in der Behandlung des metastasierten CRC immer mehr behauptet. Der kombinierte Einsatz von chirurgischen Verfahren, Chemotherapie, Immuntherapie und lokoregionären Therapieverfahren haben zu einer Verdopplung der durchschnittlichen Überlebensdauer geführt.<sup>5</sup>

Bei Patienten mit hepatischer Metastasierung bleibt die chirurgische Resektion der kolorektalen Lebermetastasen die Therapie der Wahl<sup>2</sup>. Nach R0-Resektion von isolierten Lebermetastasen wird von 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 60% berichtet.<sup>4</sup> Allerdings kommen lediglich zwischen 10 und 20% der Patienten für eine solche Resektion in Frage. Bei den meisten Patienten limitieren eine ungünstige anatomische Lage der Lebermetastasen, eine reduzierte Funktion des restlichen Leberparenchyms oder ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten die Resektionsmöglichkeiten.<sup>6 7</sup>

Bei nicht resektablen Lebermetastasen sehen die Leitlinien eine systemische Chemotherapie vor<sup>5</sup>. Werden die hepatischen Metastasen durch die chemotherapeutische Behandlung in ihrer Größe reduziert, kann eine sekundäre Resektion angestrebt werden. Dieses Verfahren wird „Konversionstherapie“ genannt<sup>7</sup>. Neben den klassischen Chemotherapeutika werden neue Wirkstoffklassen eingesetzt. Beispielsweise zeigte der monoklonale Antikörper Bevacizumab in Kombination mit

Chemotherapeutika in den letzten Jahren einen guten Erfolg in der Tumorkontrolle<sup>8</sup>. Der Antikörper bindet an den Wachstumsfaktor VEGF und hemmt somit die Tumorangiogenese.<sup>9</sup>

## **4.2 Therapeutische Optionen bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome**

### **4.2.1 Chirurgie**

Wie oben erwähnt, fungiert die Leberchirurgie als die einzige Therapieoption mit einer kurativen Intention. Hierbei unterscheidet man klassischerweise zwischen der Hemihepatektomie, der erweiterten Hemihepatektomie, der Segmentektomie, sowie der nicht anatomischen Keilresektion<sup>10</sup>. Mit den modernen Techniken erfolgt die Leberchirurgie als laparotomisches, laparoskopisches, oder roboter-assistierte laparoskopisches Verfahren<sup>11</sup>. Die Resektabilität ist stark von der Anzahl, Lokalisation und Größe der Metastasen, der Leberfunktion und den Begleiterkrankungen des Patienten sowie von der Erfahrung des Operateurs abhängig. Bei zu großen Lebermetastasen erfolgt in den meisten Fällen ein präoperatives Downstaging mittels neoadjuvanter Chemotherapie<sup>12</sup>. Diese strebt in erster Linie eine präoperative Reduktion der Tumormasse an. In Patienten bei denen beide Leberlappen von der Metastasierung betroffen sind wird, vor allem an spezialisierten Zentren, eine zweizeitige Resektion der Lebermetastasen angestrebt (two-stage hepatectomy) um das Risiko einer Leberinsuffizienz zu minimieren<sup>10</sup>. Hierbei werden im Rahmen eines ersten Eingriffs zunächst die Metastasen aus einem der betroffenen Leberlappen reseziert (meist der linke Leberlappen) und erst nach Regeneration und Größenzunahme des verbleibenden Leberparenchyms in einem zweiten Schritt die verbleibenden Metastasen in kontralateralen Lappen reseziert. Ein weiteres Verfahren zur Vorbereitung von Leberresektionen bei denen wenig Restleber übrig bleiben würde ist die präoperative Embolisation bzw. Ligatur des Pfortaderhauptastes des Leberlappens in dem sich die Lebermetastasen Tumor befindet. Die perkutane Pfortaderembolisation (PVE) und die chirurgische Pfortaderligatur (PVL) verursachen eine Schrumpfung des zu resezierenden Leberlappens und eine reaktive Hypertrophie des gesunden kontralateralen Leberlappens<sup>13,14</sup>. In Metaanalysen zeigen sich beide Verfahren ähnlich effektiv und komplikationsarm<sup>15</sup>.

In der Regel kann eine Leberresektion erfolgen, wenn mindestens ein Leberrestvolumen von über 25% mit adäquater Perfusion vorhanden ist, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von primären Lebererkrankungen (beispielsweise Leberzirrhose) soll jedoch ein größeres Restvolumen bestehen<sup>16</sup>. Zur präoperativen Einschätzung der Leberfunktion wurde an der Charité von Stockmann et al. ein dynamischer Leberfunktionstest entwickelt, der auf der Verstoffwechslung von <sup>13</sup>C-Methacetin durch das leberspezifische Cytochrom-P450-1A2-System beruht<sup>17</sup>.

Zusammengefasst stellt die Leberresektion der Goldstandard in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen dar. Das mediane Überleben nach Leberresektion bei CRLM beträgt 42,5 Monate<sup>18</sup>.

#### 4.2.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Therapie der CRLM. Man unterscheidet zwischen neoadjuvanten, adjuvanten sowie palliativen chemotherapeutischen Behandlungsansätzen.

Die **neoadjuvante Chemotherapie** verfolgt eine kurative Intention und dient der präoperativen Reduktion der Tumormasse mit dem Ziel, eine verbesserte Resektion und einen größeren Leberrestvolumen zu erreichen.

Die **adjuvante Chemotherapie** dient der postoperativen Sicherung des Therapieerfolges nach vollständiger R0-Resektion. Das Ziel ist hier ein Tumorrezidiv nach chirurgischer Resektion zu verhindern.

Die **palliative Chemotherapie** wird bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium im Sinne einer verbesserten Tumorkontrolle eingesetzt, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, die Symptome zu mildern und gegebenenfalls das Überleben zu verlängern.

Dank neuer Substanzen konnte das Gesamtüberleben der Patienten in den letzten Jahren deutlich verlängert werden. So konnten mittels Kombinationstherapien Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie Folinsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan (FOLFIRI) die mediane Überlebenszeit von bis zu 20 Monaten erreicht werden, gegenüber 16,9 Monaten im Kontrollarm der Monotherapie mit Folinsäure, 5-Fluorouracil (5FU/FA)<sup>19,20</sup>. Heutzutage wird die Chemotherapie in Kombination mit der Antikörpertherapie durchgeführt.

### 4.2.3 Biologicals/ Immuntherapie

Die Biologicals stellen die Pointe der modernen Medizin dar, und werden in der Behandlung von verschiedenen malignen, metabolischen und immunologischen Krankheitsbildern zunehmend eingesetzt. In der Therapie des metastasierten CRC haben sich zwei Substanzen als sicher und effektiv erwiesen:

**Bevacizumab** ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (Subtyp IgG1), welcher den vaskulär endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) inhibiert, und somit die Angiogenese hemmt<sup>8</sup>.

**Cetuximab** ist ein chimärer monoklonaler Antikörper (Subtyp IgG1) welcher den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor) inhibiert. Durch die hohe Dichte an EGFR auf der Zelloberfläche, kommt es bei den Tumorzellen zu einer Beschleunigung des Stoffwechsels und somit zu deren Proliferation. Cetuximab bindet an EGFR und es kommt zu der Verlangsamung der Proliferationsrate der Tumorzellen<sup>21</sup>. Bevacizumab und Cetuximab werden bei sowohl kurativen als auch palliativen Ansätzen in Mono- oder Kombinationstherapie bei dem metastasierten CRC verwendet<sup>22</sup>. Van Cutsem et al. haben in der CRYSTAL Studie gezeigt, dass der Einsatz von Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI mit einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten einherging, als die FOLFIRI allein (46,9% vs. 38,7%), allerdings wurde dieser Vorteil ausschließlich bei Tumoren mit Expression eines k-ras-Wildtyps beobachtet<sup>23</sup>.

### 4.2.4 Interventionelle Verfahren

Minimal-invasive bildgesteuerte Verfahren werden zunehmend als Ergänzung oder in einzelnen Fällen gar als Alternative zu der klassischen operativen und medikamentösen Therapie von Patienten mit nicht resektablen CRLM eingesetzt. Sowohl interstitielle als auch intraarterielle Verfahren gewinnen im Rahmen von multimodalen Behandlungsansätze zunehmend an Wert. Der Einsatz dieser Verfahren wurde bislang überwiegend in Fallserien und Kohortenstudien untersucht, sodass der onkologische Stellenwert bislang nicht vollständig geklärt wurde. Zudem empfehlen die Leitlinien, solche Therapiemaßnahmen ausschließlich in erfahrenen Zentren und innerhalb klinischer Studien durchzuführen.<sup>2</sup>

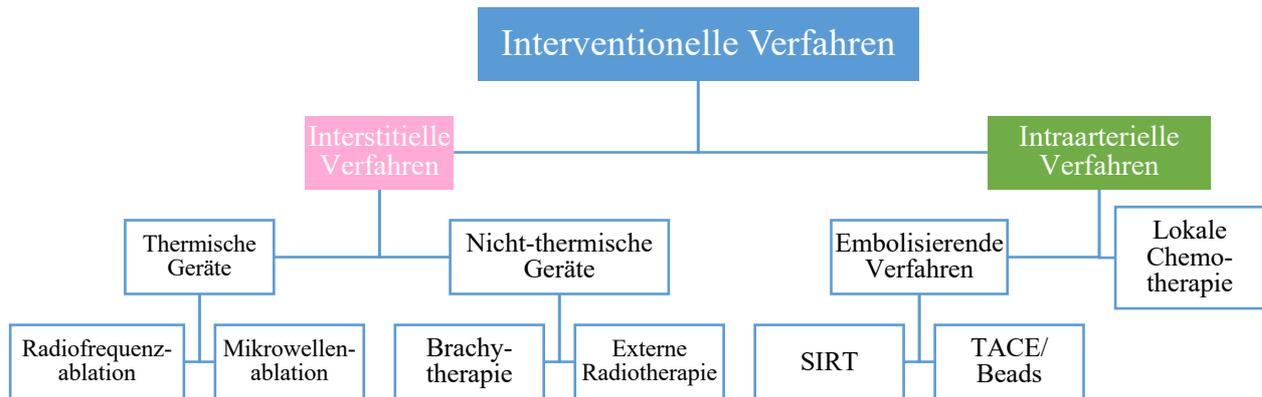


Abbildung 1: Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms.

TACE = transarterielle Chemotherapie. SIRT = selektive interne Radiotherapie. Adaptiert Nach ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.

#### 4.2.4.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist gut geprüftes und klinisch häufig angewandtes thermoablatives Verfahren, bei dem ein hochfrequenter Wechselstrom im Radiofrequenzbereich (300-500 kHz) über Nadelelektroden appliziert wird, der zu einer thermischen Destruktion des Tumors führt<sup>24</sup>. Die RFA-Elektroden können offen-chirurgisch, laparoskopisch oder perkutan, unter Ultraschall-, CT- oder MRT-Kontrolle ins Tumorgewebe platziert werden. Ein Stromfluss wird über einen Wechselstromgenerator zwischen den Elektroden generiert, der eine Oszillation der Ionen im elektrischen Feld und damit eine Gewebeerhitzung mit konsekutiver Gewebsnekrose bewirkt. Insgesamt hängt das Ausmaß der Gewebeerstörung von der erreichten Temperatur und Einwirkzeit ab. Erst bei Temperaturen von 60-100°C entsteht eine irreversible Denaturierung der Proteine. Zur kompletten Ablation des zu behandelnden Tumors wird nicht nur die vollständige Ablation des Tumors, sondern auch des umgebenden, „gesunden“ Leberparenchyms in 1 cm um den Tumor als Sicherheitssaum angestrebt<sup>25</sup>.

Die RFA zeigt sehr gute Ergebnisse bei CRLM mit maximalem Durchmesser von 4 cm. Gillams et al haben das 5-Jahres-Überleben nach RFA-Ablation von 291 Patienten mit CRLM untersucht. Das mediane Überleben betrug 59 Monaten nach Ablation, und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 40%<sup>26</sup>.

Die wichtigsten Limitationen für die klinische Anwendung der RFA bei Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren sind die Lage und Größe der zu behandelnden Tumore. Mit den aktuellen verfügbaren Sonden können Metastasen von bis zu 3 cm Durchmesser zuverlässig und effektiv abladiert werden<sup>27</sup>. Zusätzlich ist eine Lage der Metastase in der Nähe von größeren Gefäßen für die Effektivität dieser Therapie ungünstig, da diese die für die Ablation des Tumors benötigte Wärme abtransportieren können und somit eine unzureichende Behandlung verursachen können. Dieser Effekt wird in der Literatur als „Heat sink effect“ beschrieben, und wurde bei Gefäßen ab 3 mm Durchmesser beobachtet<sup>28</sup>. Eine weitere Herausforderung für die thermische Ablation stellen hilusnahen Lebertumore dar. Aufgrund der Thermosensibilität der Gallengangstrukturen besteht bei Tumoren mit enger Lagebeziehung zum Leberhilus die Gefahr einer thermischen Schädigung der zentralen Gallenwege, woraus Gallengangleckage, -strikturen und -verschlüsse entstehen können<sup>29</sup>.

Die RFA ist also ein sicheres, effektives und häufig angewandtes Verfahren sowohl bei primären als auch bei sekundären Lebertumoren, zeigt jedoch klare Limitationen bei der Behandlung von Tumoren größer als 3 cm, sowie für gefäßnahe oder hilusnahe Tumore.

#### **4.2.4.2 Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie (LITT)**

Die laserinduzierte interstitielle Therotheapie (LITT) ist ein perkutanes photothermisches Ablationsverfahren. Hierbei werden „Nd:YAG“ und Halbleiterlaser der Wellenlänge 1 060 nm beziehungsweise 940 bis 980 nm eingesetzt<sup>30</sup>. Das Laserlicht wird über eine Laserfaser direkt in das umgebende Tumorgewebe eingestrahlt und in Wärmeenergie verwandelt. Ähnlich wie bei der RFA, kommt es durch Gewebserwärmung mit Temperaturen über 60°C zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrosen<sup>30</sup>. Es wird hierbei eine Gewebnekrose von maximal 5 cm Durchmesser erreicht sodass auch der Einsatz der LITT bei größeren Tumoren eingeschränkt ist. Die Limitationen der LITT unterscheiden sich nicht wesentlich von denjenigen der RFA: der „Heat sink effect“ beeinflusst maßgeblich die lokale Tumorkontrolle bei Tumoren die sich in der Nähe von großen Gefäßen befinden. Vorteilhaft im Vergleich zur RFA ist die Möglichkeit der direkten Darstellung des Ablationsvorgangs mittels thermosensibler Sequenzen im MRT.

#### 4.2.4.3 Mikrowellenablation (MWA)

Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein thermisches Ablationsverfahren, bei dem Mikrowellen mit einer Frequenz von 2450 MHz für eine Zeitdauer von 60 Sekunden perkutan oder intraoperativ appliziert werden<sup>31,32</sup>. Vergleichsstudien mit anderen thermischen Verfahren wie die RFA zeigen, dass der „Heat sink effect“ bei der MWA weniger ausgeprägt und die Behandlungszeit kürzer als bei der RFA ist. In einer retrospektiven Vergleichsanalyse, zeigten Van Tilborg et al., dass sowohl RFA als auch MWA sicher und effektiv in der Behandlung von CRLM sind: es gab sowohl bei der lokalen Tumorkontrolle ( $p = 0.559$ ) als auch bei dem Gesamtüberleben ( $p=0.078$ ) keinen signifikanten Unterschied bei den beiden Interventionen, wobei die Komplikationsrate bei der Behandlung der peribiliären CRLM bei der MWA höher war ( $p=0,002$ )<sup>33</sup>.

#### 4.2.4.4 CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT)

Die CT-HDRBT ist ein radioablatives Verfahren, bei dem eine radioaktive Strahlenquelle über einen perkutan eingebrachten Katheter direkt in den Tumorkern appliziert wird, und der Tumor in Nachladungs-(Afterloading-)Technik bestrahlt wird. Bei der CT-HDRBT wird eine *high dose rate* (HDR) Strahlendosis verwendet, die definitionsgemäß 12 Gy/h übersteigt.

Die CT-HDRBT stellt eine Weiterentwicklung der bereits in den 1980er Jahre eingesetzte intraoperative Radiotherapie (IORT) dar. Die IORT ist ein invasives und dosimetrisch weniger genaues Verfahren, bei dem die Katheterplatzierung meistens palpatorisch oder ultraschallgesteuert erfolgt<sup>34</sup>. Die CT-HDRBT ermöglicht eine präzise CT- oder MRT-gesteuerte Positionierung der Katheter sowie eine exakte dreidimensionale Bestrahlungsplanung anhand der unmittelbar nach der Katheterplatzierung akquirierten CT-Datensätze.

Unter Aufwendung hoher Strahlendosen im Tumorkern ( $> 50$  Gy) wird eine vollständige Destruktion der Tumorzellen unter Schutz des umliegenden Gewebes und der benachbarten Organe angestrebt. Das Leberparenchym zeigt im Vergleich zum Tumorgewebe eine hohe Strahlentoleranz, sodass die CT-HDRBT in der Regel ohne hochgradige Beeinträchtigung der Leberfunktion einhergeht.

Im Vergleich zu den thermoablativen Verfahren wie die RFA können die Limitationen in Bezug auf Tumorage und -größe mit der CT-HDRBT überwunden werden.

Die Effektivität der CT-HDRBT wurde bereits bei nicht-operablen primären Lebertumoren untersucht. Colletini et. al haben 98 Patienten mit 212 inoperablen HCC zwischen 2007 und 2013 mittels CT-HDRBT behandelt. Der mittlere Durchmesser der Tumoren lag bei 5 cm. Das mediane Überleben nach Therapie betrug 29,2 Monate. Somit konnte gezeigt werden, dass die CT-HDRBT eine sichere und wirksame Therapie bei großen, inoperablen primären Lebertumoren darstellt<sup>35</sup>.

In der Literatur werden niedrige, durch die CT-HDRBT verursachte Komplikationsraten beschrieben<sup>36</sup>

#### **4.2.4.5 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)**

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) macht sich die duale Blutversorgung der Lebertumoren zunutze. Während das Leberparenchym überwiegend über die Pfortader versorgt wird, erhalten Lebertumore ihre Blutversorgung vor allem aus den Ästen der Leberarterie.<sup>37</sup> Bei der TACE wird das Chemotherapeutikum selektiv in das den Tumor versorgende Gefäß injiziert und dieses anschließend mit Hilfe eines Embolisats verschlossen.

Da die Aufnahme des Chemotherapeutikums und des Embolisats mit der Blutversorgung des Tumors korreliert, spielt die TACE bei der Behandlung hypervaskularisierter Tumoren wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC) eine zentrale Rolle. Die TACE gilt mittlerweile als Therapie der Wahl für die Behandlung des nicht-resektablen HCC im intermediären Stadium (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B), ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der systemischen Therapie mit Tamoxifen wurde bereits in einer Metaanalyse aus dem Jahre 2003 beschrieben<sup>38</sup>.

Auch bei der Behandlung von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigt die TACE vielversprechende Ergebnisse. Insbesondere die transarterielle Chemoembolisation mit Irinotecan beladenen Mikrosphären (DEBIRI-TACE) wurde als sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung nicht-resektabler kolorektaler Lebermetastasen nach Versagen der systemischen Chemotherapie mit einer Ansprechrate von 75% und einer Überlebensrate von 19 Monaten beschrieben<sup>39 40</sup>.

Irinotecan hemmt das Enzym DNA-Topoisomerase I, das die räumliche Anordnung der DNA reguliert und in vielen Tumoren hyperexprimiert wird. Ferner erhöht das

Chemotherapeutikum den zytotoxischen Effekt ionisierender Strahlen und wirkt somit als „radiosensitizer“ bei der Radiochemotherapie für die Behandlung von soliden Tumoren wie das kolorektale Karzinom oder das Bronchialkarzinom.<sup>31</sup> In einer Vergleichsstudie der Phase III zeigte die TACE mittels Irinotecan gegenüber der systemischen Chemotherapie mit FOLFIRI eine signifikante Steigerung des Gesamtüberlebens, der lokalen Tumorkontrolle sowie des progressionsfreien Überlebens<sup>31</sup>.

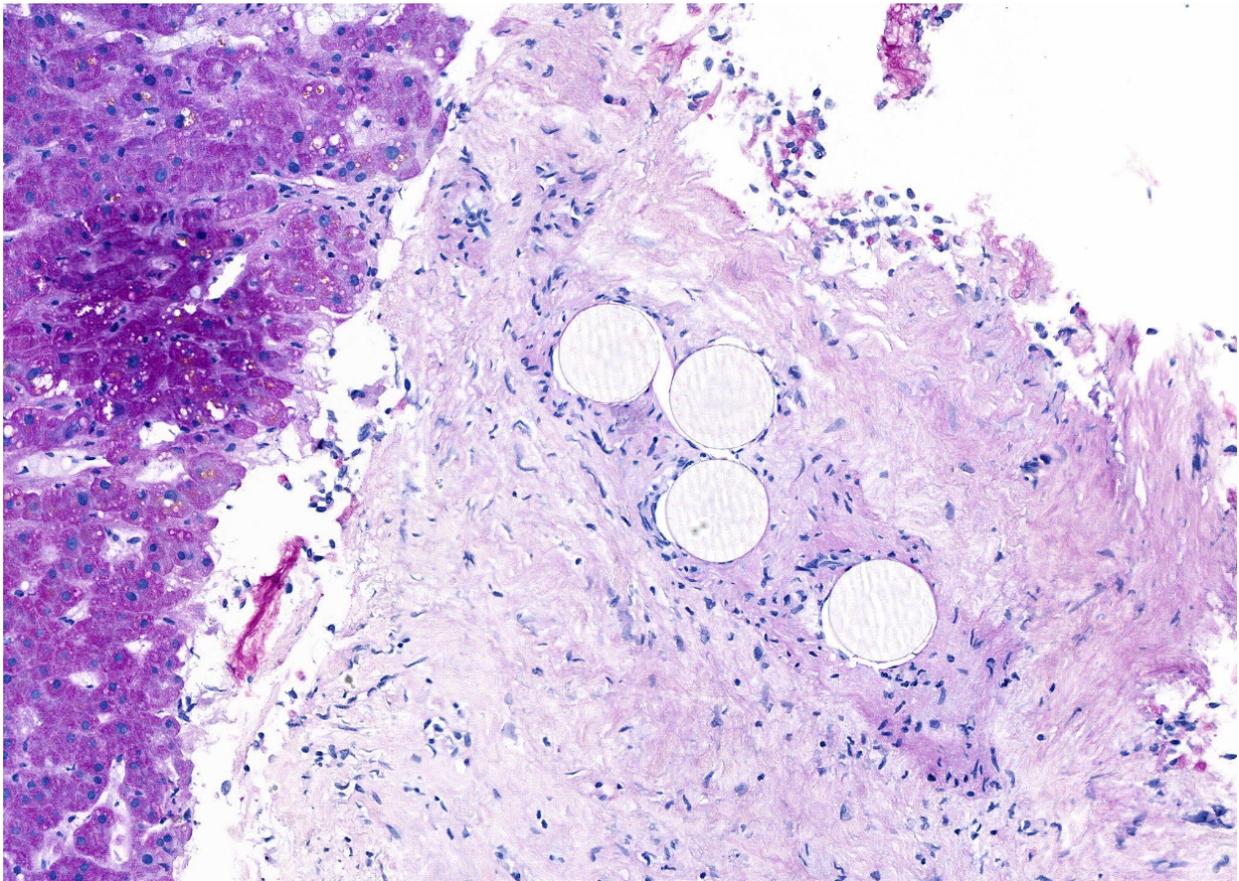


Abbildung 2 : Intraarterielle Irinotecan-beladene "Beads" im Lebergewebe eines Patienten nach Leberteilresektion.

#### 4.2.4.6 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die Radioembolisation oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist ein katheterbasiertes, nuklearmedizinisches Verfahren zur Behandlung von nicht-resektablen primären und sekundären Lebertumoren. Ähnlich wie bei der TACE, erfolgt die intrahepatische Gabe des Radioembolisats intraarteriell über einen Mikrokatheter. Das Radioembolisat besteht aus 20-40  $\mu$  m Glas- oder Kunstharzkügeln (Mikrosphären), die mit <sup>90</sup>Yttrium (<sup>90</sup>Y) beladen sind. Der  $\beta$ -Strahler <sup>90</sup>Y hat eine Reichweite von 2,5- 3,5

mm und eine Halbwertszeit von ca. 64h. Durch die Anreicherung der Mikrosphären im Tumorgewebe wird eine lokale Strahlendosis von bis zu 150-300 Gy erreicht<sup>41</sup>.

Nach erfolgter diagnostischer Angiographie des Truncus coeliacus und insbesondere der Leberarterie, werden die arteriellen Verbindungen vor allem zum Gastrointestinaltrakt (Beispielsweise A. gastroduodenalis und A. gastrica dextra) embolisiert um eine non-target-Embolisation zu verhindern. In einem weiteren Schritt werden die mit <sup>99m</sup>Tc markierten makroaggregierten Albuminpartikel (MAA) appliziert und eine „single photon emission CT“-Untersuchung (SPECT) durchgeführt. Diese Untersuchung simuliert die Y90-Radioembolisation und soll zum einen eine Verbindung zur Lunge, und zum anderen auch eine Fehlanreicherung in anderen Organen ausschließen<sup>42</sup>. Das Fehlen anderer prognoselimitierender, extrahepatischer Tumormanifestationen, eine gute Tumervaskularisation und eine adäquate Leberfunktion mit normalen Gerinnungswerten und Bilirubinwerten < 2 mg/dl sind Voraussetzungen für die Durchführung einer Radioembolisation<sup>43,44</sup>. Dieses Verfahren zeichnet sich durch einzeitiges Vorgehen aus, kann aber auch mit anderen Therapieformen kombiniert werden.

### **4.3 Zielsetzung:**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Machbarkeit und Sicherheit eines Kombinationsverfahren aus DEBIRI-TACE und CT-HDRBT bei CRLM ab einer Größe von 3 cm prospektiv zu prüfen. Ein weiteres Ziel der Arbeit war, das Gesamtüberleben, die lokale Tumorkontrolle sowie das progressionsfreie Überleben nach dem Kombinationsverfahren zu ermitteln.

## **5 Methodik**

### **5.1 Patientenkollektiv**

Zwischen Dezember 2015 und Dezember 2017 wurden 23 Patienten mit insgesamt 47 Lebermetastasen kolorektaler Karzinome in der Klinik für Radiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin eingeschlossen und mittels DEBIRI-TACE sowie anschließender CT-HDRBT behandelt.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Bis zu drei nicht resektable kolorektale Lebermetastasen ab einer Größe von 3 cm.
- Keine oder im klinischen Verlauf größenkonstante extrahepatische Metastasen.
- Mittels Computer Tomographie (CT), Ultraschall (US) oder Magnetresonanztomographie (MRT) dokumentierte regelrechte Perfusion und Flussprofil der Pfortader ohne Nachweis einer Tumordinfiltration.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status  $\leq 2$ .
- Keine vorausgegangenen lokalen oder lokoregionären interventionellen Therapien.
- Keine Hirnmetastasen.

### **5.2 Studienplanung und Ablauf:**

Die prospektive Machbarkeitsstudie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Ethiknummer EA1/043/15). Die Studie wurde nach Maßstäben der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten wurden über das Studienkonzept, Therapiemöglichkeiten und die Risiken umfassend aufgeklärt, und deren mündliche und schriftliche Einwilligung wurde vor dem Studieneinschluss eingeholt.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz (bestehend aus Gastroenterologen, Onkologen, Viszeralchirurgen mit hepatobiliärem Schwerpunkt, Radiologen sowie Strahlenmediziner) vorgestellt. Hier wurden die Fälle diskutiert und die Operabilität der Lebermetastasen evaluiert. Alle eingeschlossene Patienten wurden durch den Leberchirurgen als nicht resektabel erklärt.

Der Primärtumor wurde bei allen Patienten operativ entfernt, bevor sie sich einer interventionellen Therapie unterzogen.

Anzahl, Lage und maximaler axialer Durchmesser der Lebermetastasen wurden mittels multimodaler Bildgebung (CT oder MRT) bestimmt und in den Ergebnissen festgehalten.

Sowohl die klinische Untersuchung und die radiologische Bildgebung als auch die Leberfunktionsprüfung erfolgten vor der Intervention, sowie vier bis sechs Wochen postinterventionell, anschließend jeweils in dreimonatigen Abständen.

### **5.3 Ablauf der interventionellen Verfahren**

Am Aufnahmetag erfolgte die klinische sowie die laborchemische Evaluierung des Allgemeinzustands des Patienten und der Ausschluss einer floriden Infektion. Am zweiten stationären Tag erfolgte die DEBIRI-TACE und am dritten Tag die CT-HDRBT.

#### **5.3.1 DEBIRI-TACE**

Vor der transarteriellen Chemoembolisation erfolgte die Prämedikation mit Antiemetika (8 mg Ondansetron i.v.) sowie Glucocorticoiden (20 mg Dexamethason i.v.). Eine Analgetikatherapie (15 mg Piritramid i.v.) wurde bei Bedarf während der Intervention appliziert. Nach Lokalanästhesie erfolgte die Punktion der Arteria femoralis communis in Seldinger Technik. Unter angiographischer Kontrolle (Philips Allura FD20) wurden mittels eines 5-French Katheters der Truncus coelicus sowie die Arteria mesenterica superior sondiert um die Tumorversorgung zu evaluieren. Anschließend wurden die Tumorversorgende Segmentarterien mittels eines 2.4-F Mikrokatheters selektiv sondiert. Die kontrollierte Injektion des Embolisatmaterials (Embozene Tandem™, Boston Scientific) erfolgte segmental bis eine Stase des Blutflusses in den tumorversorgenden Gefäßen unter fluoroskopischer Kontrolle beobachtet wurde.

#### **5.3.2 CT-HDRBT**

Die CT-HDRBT erfolgt in drei Schritte. Zuerst erfolgte die CT-gestützte intratumorale Platzierung des Afterloadingkatheters. Im Anschluss die Planung und Dosimetrie der Einzeit-Hochdosisbestrahlung und zuletzt die Therapie mittels eines Brachytherapiegerätes in Afterloading-Technik.

Die Implantierung der Afterloading-Katheter erfolgte unter CT-fluoroskopischer Sicht (Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland). Unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter wurden die Patienten mit einer Kombination aus Midazolam und Fentanyl analgosediert. Nach kutaner Lokalanästhesie mittels 20 ml Lidocain (Xylonest 1%) wurden die Metastasen mit einer 17-G-Nadel bilgesteuert punktiert. Nach der Punktion wurde eine 270 mm lange 6-F Schleuse (Radiofocus, Terumo<sup>TM</sup>, Tokio, Japan) über einen steifen angiografischen Führungsdraht (Amplatz, Boston Scientific, Boston, USA) eingeführt. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und ein endgeschlossener 350 mm langer 6-F Afterloadingkatheter (Primed<sup>TM</sup>, Halberstadt Medizintechnik GmbH Halberstadt, Germany) über die Schleuse eingesetzt. Abhängig von der Größe und Ausdehnung des Tumors wurden ein oder mehrere Afterloadingkatheter eingebracht, die für die anschließende Therapieplanung mit Zahlen markiert wurden. Nach Fixierung der implantierten Afterloadingkatheter mittels Hautnähte wurde ein kontrastmittelgestütztes (Ultravist® 370, Bayer, Berlin, Deutschland) Spiral-CT der Leber in Atemanhaltetechnik angefertigt, dessen Datensätze als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dienten.

Die Planung der Bestrahlung erfolgte mit der Bestrahlungsplanungssoftware Brachyvision<sup>TM</sup> (Gammamed<sup>TM</sup>, Varian, Palo Alto, CA, USA). Hierbei wurde mittels des akquirierten CT-Datensatzes die Leber beziehungsweise der Tumor dreidimensional in Kombination mit der exakten Lage aller Afterloadingkatheter dargestellt.

Die Metastase inklusive des hypervaskularisierten Randsaums wurde als klinisches Zielvolumen (CTV) definiert und gleichzeitig alle relevanten Risikostrukturen (z. B. Gallenblase, Magen, Darmanteile) im Programm eingezeichnet und so bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt. Die Haltezeiten der Iridium-192 Festkörperquelle innerhalb des Katheters wurde halbautomatisch optimiert. So konnten sowohl die vollständige Abdeckung des Zielvolumens als auch eine gleichzeitige Schonung der Risikostrukturen gewährleistet werden. Die angestrebte minimale tumorumschließende Dosis betrug 20 Gy. Die Bestrahlung dauerte in der Regel zwischen 10 und 30 Minuten. Beim Entfernen der Brachytherapiekatheter wurde Gelatinschaum (Gelfoam; Pfizer Inc, New York, New York) durch die Schleuse in den Stichkanal eingebracht, um Sickerblutungen zu verhindern.

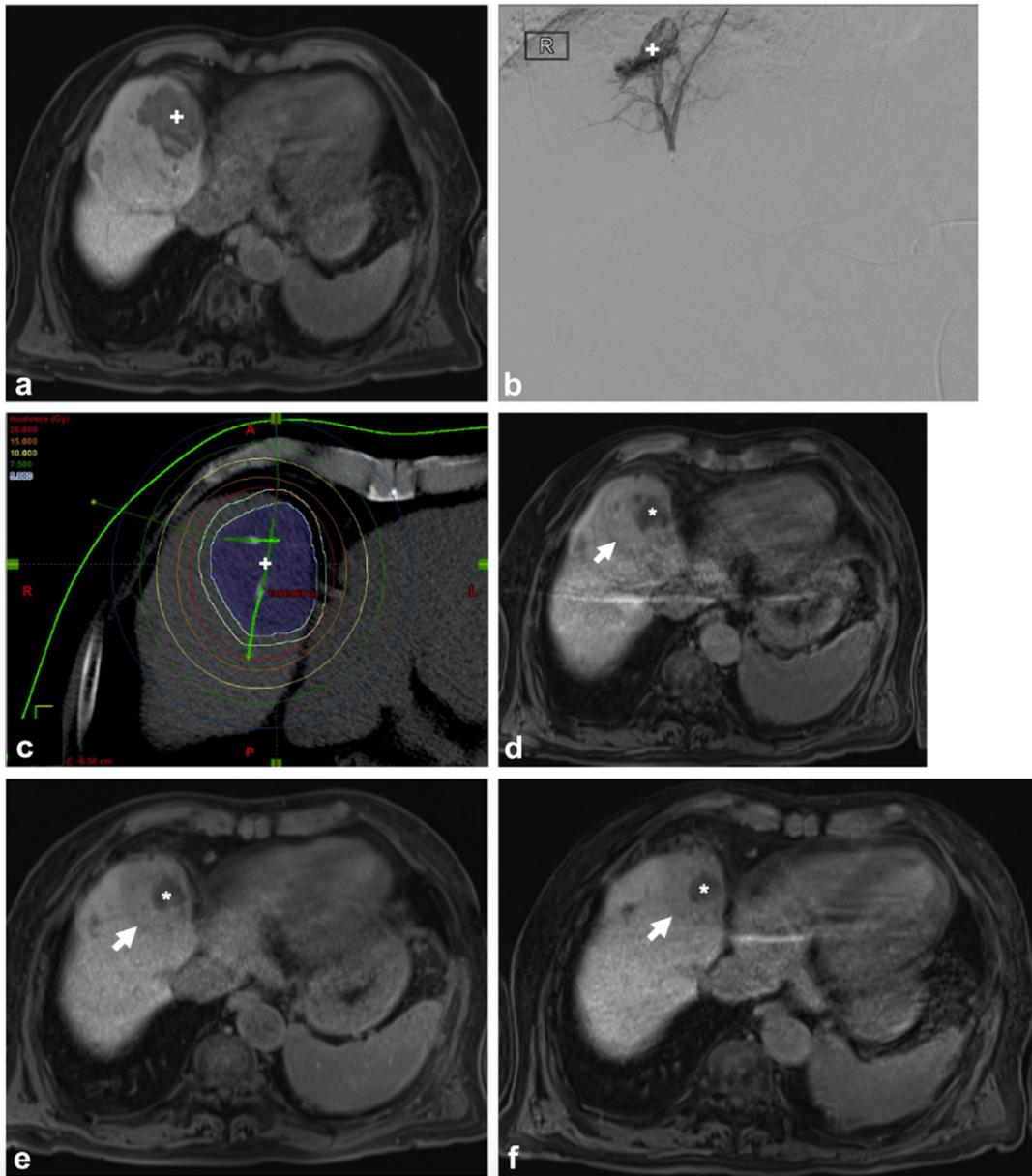


Abbildung 3 : Darstellung der Lebermetastasen und Therapieplanung.

Bilder des gleichen Patienten: a) präinterventioneller Befund mittels MRT mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel. b) Angiographie der segmentalen DEBIRI-TACE. c) Planungs-CT für die CT-HDRBT. d) MRT-Verlaufskontrolle zwei Monate, e) fünf Monate, f) acht Monate nach der Therapie. +) Tumor. \*) Nekroseareal. →) postradiogene parenchymale Perfusionsdefizite

#### 5.4 Studienendpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren die Machbarkeit und Sicherheit des oben genannten Kombinationsverfahrens. Die interventionsbedingten Komplikationen wurden anhand der klinischen Untersuchung sowie der multimodalen Bildgebung erhoben. Interventionsbedingte Komplikationen wurden gemäß den Standards der Society of Interventional Radiology (SIR) (Version 2016, siehe Tabelle 1) definiert<sup>45</sup>.

Die Beurteilung der Leberfunktion erfolgte während des Followups anhand laborchemischer Werte: Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-glutamyltransferase (GGT), Hämoglobin (Hb), sowie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Die Toxizität wurde nach der vierten Version der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (CTCAE, siehe Tabelle 2) definiert.<sup>46</sup> Die Normwerte wurden geschlechterspezifisch eingetragen.

Das Todesdatum des Patienten wurde als sekundärer Endpunkt der Gesamtüberlebensanalyse (OS) definiert. Falls die Patienten der Nachbeobachtung verloren gingen, wurden sie zensiert.

Als lokale Tumorprogression wurde jede erneute Größenzunahme oder jedes Anzeichen einer Revitalisierung der behandelten Läsionen definiert. Dementsprechend wird die Lokale Tumorkontrolle (LTC) als die fehlende lokale Tumorprogression definiert.

Der Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde als die lokale Tumorkontrolle und fehlende Progression der intra- oder extrahepatischen Metastasen sowie neu aufgetretener Metastasen definiert.

Ein weiterer Endpunkt war die technische Effektivitätsrate, welche durch die Prozentzahl der erfolgreich behandelten Metastasen definiert wurde. Diese konnte mithilfe der post-interventionellen MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (Dinatriumgadoksetat, Primovist®) ermittelt werden. Die Bestrahlung mit mehr als 10 Grey führt zu einer reduzierten Aufnahme des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels in den Hepatozyten.<sup>47</sup> Der Erfolg ist gegeben, wenn sich um die Läsion ein vollständiger hypointenser Randsaum in der Kontrastmittel-verstärkten T1-gewichteten Sequenz ausbildet. Der hypointense Randsaum entspricht der postradiogenen Unfähigkeit der Hepatozyten, leberspezifisches Kontrastmittel aufzunehmen.

Schweregrad	Komplikationstyp	Beschreibung
Minor	A	Keine therapeutische Konsequenz
	B	Minimale Therapie (Stationäre Aufnahme für eine Nacht zur weiteren Beobachtung)
Major	C	Therapie notwendig, minimaler stationärer Aufenthalt (<48 Stunden)
	D	Umfassende Therapie notwendig, Prolongierter stationärer Aufenthalt (>48 Stunden)
	E	Komplikation(en) mit verbleibenden Schäden
	F	Exitus letalis

Tabelle 1 : Standardisierte Klassifikation der Katheter-assoziierten Komplikationen nach der SIR (Stand 2016)

Laborwerte	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Bilirubin [mg/dL]	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN
ASAT [U/L]	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
ALAT [U/L]	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
AP [U/L]	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
GGT [U/L]	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
aPTT [s]	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.5 x ULN	>2.5 x ULN; Spontane Blutung	
INR	>1 - 1.5 x ULN; >1 - 1.5-fache des Ausgangswertes bei Antikoagulation	>1.5 - 2.5 x ULN; >1.5 - 2.5-fache des Ausgangswertes bei Antikoagulation	>2.5 x ULN; >2.5-fache des Ausgangswertes bei Antikoagulation	
Hämoglobin [g/dL]	<LLN -10.0	<10.0 - 8.0	<8.0	

Tabelle 2 : Definition der Lebertoxizität nach der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Version 4.0 (CTCAE)

ASAT = Aspartat Aminotransferase, ALAT = Alanin Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = Alkalische Phosphatase, INR = international ratio of prothrombin time, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit. ULN = Obere Normgrenze. LLN = Untere Normgrenze

## **5.5 Statistik**

Die erhobenen Daten wurden mit dem Software IBM SPSS (Superior Performance Software System Version 25.0) statistisch ausgewertet. Die lokale Tumorkontrolle, das progressionsfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Blutwerte sowie Toxizität vor und nach der Intervention wurden mittels Wilcoxon-Tests analysiert. Das Signifanzniveau wurde mit einem p-Wert  $< 0.05$  definiert.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patienten und Metastasen

Im Zeitraum zwischen Dezember 2015 und Dezember 2017 wurden bei 23 Patienten insgesamt 47 Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (7 Frauen (30% der gesamten Studienpopulation), Durchschnittsalter 70 Jahre  $\pm$  11.3, Spannweite: 52 - 88 Jahre) mittels transarterieller Chemoembolisation sowie anschließender CT-gestützter Hochdosis-Brachytherapie behandelt. Die demographischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 3 zusammengefasst:

Parameter	Wert n = 23
Anteil Frauen (%)	7 (30%)
Alter (Jahre) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	70 $\pm$ 11.3 (52 - 88)
Ras Mutation / Wild-typ / Unbekannt (%)	6 (26%) / 6 (26%) / 11 (48%)
Extrahepatische Metastasen (%)	8 (35%)
Lebervolumen (cm <sup>3</sup> ) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	1762.0 $\pm$ 518.6 (1019.8 – 3264.9)
Diameter der Läsion (mm) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	59 $\pm$ 18.7 (30 - 110)
Läsionsvolumen (cm <sup>3</sup> ) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	97.3 $\pm$ 123.9 (26.9 - 453)
Läsionsvolumen in Relation zum Lebervolumen (%) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	8.3 $\pm$ 7.1 (1.2 – 25.5)
Abdeckung der Läsion (%) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	98.2 $\pm$ 13.1 (60.5 – 100.0)
Anzahl der Katheter (MW $\pm$ SD, Spannweite)	3 $\pm$ 1.1 (1 - 5)
Irinotecan Dosis (mg) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	75 $\pm$ 21.7 (50 - 150)
Irinotecan Dosis / CTV (mg/cm <sup>3</sup> ) (MW $\pm$ SD, Spannweite)	0.75 $\pm$ 0.72 (0.18 – 2.79)

Tabelle 3 : Überblick über die demographischen Daten der behandelten mit Lebermetastasen beim Kolorektalen Karzinom.

MW= Mittelwert. SD= Standardabweichung.

Anzahl, Lage und maximaler axialer Durchmesser von typischen Lebermetastasen wurden bestimmt und in den Ergebnissen festgehalten. Bei neun Patienten (39%) lag eine solitäre Metastase vor, bei vier Patienten (17.4%) zeigten sich zwei Metastasen und 10 Patienten (43.5%) wiesen drei Lebermetastasen auf. Der durchschnittliche Durchmesser

der Lebermetastasen lag vor der Intervention bei 62 mm (Spannweite 30 – 110 mm). Zum Zeitpunkt der ersten Intervention hatten alle Patienten eine progrediente Lebermetastasierung nach Zweitlinien-Chemotherapie. Acht Patienten (35%) hatten ein intrahepatisches Rezidiv nach stattgehabter Leberresektion. Ferner lagen bei Acht Patienten (35%) extrahepatische Metastasen vor. Bei vier Patienten lagen lymphonodale, bei drei Patienten pulmonale (bei einem Patienten sowohl lymphonodale als auch pulmonale) und bei zwei Patienten ossäre Metastasen vor.

## 6.2 Therapie

Die durchschnittlich injizierte Irinotecan-Dosis betrug 75 mg (50-100 mg). Bei der CT-HDRBT wurden im Durchschnitt drei Afterloading-Katheter eingesetzt (1-5 Katheter). Bei einem Patienten wurden bei zeitgleicher Behandlung von zwei Metastasen fünf Katheter eingesetzt. Die Anzahl der angewendeten Katheter hing von der Metastasengröße, -Form sowie -Lokalisation ab. Die durchschnittliche Tumor-umschließende Dosis betrug 20 Gy. Das klinische Zielvolumen wurde festgelegt als das Volumen, in dem makroskopisches Tumorstadium stattfindet, inklusive eines zusätzlichen Sicherheitssaumes von ca. 15 mm. Im Durchschnitt lag das CTV bei  $97.3 \pm 123.9 \text{ cm}^3$ . Die durchschnittliche Abdeckung des CTV betrug im Mittel  $98.2\% \pm 13.1\%$ .

## 6.3 Sicherheit und laborchemische Toxizität

Die Kombinationstherapie wurde von allen Patienten gut toleriert. Es kam zu keinem intra- oder periprozeduralen Sterbefall. Ebenso wurden keine schwerwiegenden Komplikationen registriert. Laborchemisch wurde eine Toxizität Grad I-III bei 22 Patienten festgestellt (95.7%). Die Toxizität ist in der Tabelle 2 und die dazugehörigen Blutwerte in der Tabelle 3 aufgeführt. Bei Aufnahme zeigten 19 Patienten (82.6%) eine Toxizität Grad I und II: Bilirubin 4% (N=1), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 30% (N=7), Alanin-Aminotransferase (ALAT) 22% (N=5), Gamma-glutamyltransferase (GGT) 52% (N=12), Alkalische Phosphatase (AP) 39% (N=9), Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) 13% (N=3) und Hämoglobin (Hb) 52% (N=12). 3 Patienten (13%) zeigten eine Toxizität Grad III bei Aufnahme: Gamma-glutamyltransferase (GGT) 13% (N=3) and Alkalische Phosphatase (AP) 4% (N=1).

Die signifikanten Unterschiede nach der Intervention waren die Toxizität für ASAT, ALAT (beide  $p < 0.001$ ) und Hämoglobin ( $p=0.014$ ). Nach der Therapie zeigte sich bei 12 von 23 (52,1%) Patienten eine neue Toxizität Grad I/II: Bilirubin 13% (N=3), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 70% (N=16), Alanin-Aminotransferase (ALAT) 78% (N=18),

Alkalische Phosphatase (AP) 52% (N=12) and Hämoglobin (Hb) 65% (N=15). Bei 10 von 23 Patienten (43,5%) kam es zu einer Toxizität Grad III/IV: Aspartat-Aminotransferase (ASAT) 26% (N=6, Grad III N=5, Grad IV N=1), Alanin-Aminotransferase (ALAT) 13% (N=3), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) 30% (N=7) und Hämoglobin (Hb) 4% (N=1). Bei allen Patienten zeigte sich jedoch eine vollständige Regredienz der Toxizität nach drei Monaten ohne zusätzliche Therapie, (Siehe Tabelle 4)

Laborwert	Grad	Ausgangswert (%)	Toxizität nach Therapie (%)	p-Wert*
Bilirubin [mg/dL]	1/2	1 (4)	3 (13)	0.317
	3/4	0 (0)	0 (0)	
ASAT [U/L]	1/2	7 (30)	16 (70)	<0.001
	3/4	0 (0)	6 (26)	
ALAT [U/L]	1/2	5 (22)	18 (78)	<0.001
	3/4	0 (0)	3(13)	
GGT [U/L]	1/2	12 (52)	12 (52)	0.013
	3/4	3(13)	7 (30)	
AP [U/L]	1/2	9 (39)	12(52)	0.564
	3/4	1 (4)	0 (0)	
INR	1/2	0 (0)	0 (0)	1.000
	3/4	0 (0)	0 (0)	
aPTT [s]	1/2	3 (13)	2 (9)	0.317
	3/4	0 (0)	0 (0)	
Hämoglobin [g/dL]	1/2	12(52)	15 (65)	0.014
	3/4	0 (0)	1 (4)	

Tabelle 4 : Die Toxizität nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 "

\*Wilcoxon-Test. ASAT = Aspartat Aminotransferase, ALAT = Alanin Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = Alkalische Phosphatase, INR = international ratio of prothrombin time, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

	Präinterventionell n = 23	Postinterventionell n = 23	Delta	p-Wert
Bilirubin [mg/dL]	0.51 ± 0.29 (0.18 - 1.54)	0.81 ± 0.35 (0.24 - 1.52)	0.31 ± 0.36 (-0.69 - 0.93)	0.001
ASAT [U/L]	40 ± 24 (21 - 124)	198 ± 294 (31 - 1490)	158 ± 295 (1 - 1459)	<0.001
ALAT [U/L]	31 ± 25 (10 - 128)	120 ± 119 (19 - 581)	89 ± 123 (-13 - 571)	<0.001
GGT [U/L]	133 ± 109 (20 - 368)	160 ± 120 (29 - 385)	27 ± 54 (-60 - 146)	0.050
AP [U/L]	150 ± 118 (13 - 606)	153 ± 101 (21 - 512)	2 ± 34 (-94 - 67)	0.584
INR	1.03 ± 0.10 (0.90 - 1.25)	1.09 ± 0.08 (0.93 - 1.24)	0.07 ± 0.08 (-0.05 - 0.26)	0.001
aPTT [s]	33.93 ± 4.18 (27.10 - 43.30)	33.72 ± 3.71 (26.40 - 41.80)	-0.33 ± 3.29 (-6.00 - 8.50)	0.372
Hämoglobin [g/dL]	12.72 ± 1.58 (8.30 - 15.20)	12.17 ± 1.59 (7.80-15.40)	0.55 ± 0.87 (-0.40 - 3.10)	0.003

Tabelle 5 : Blutwerte vor und nach der Intervention

Mittelwert ± Standard Deviation (min - max). ASAT = Aspartat Aminotransferase, ALAT = Alanin Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = Alkalische Phosphatase, INR = international ratio of prothrombin time, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit

## 6.4 Technischer Erfolg

Nach 6 Wochen zeigte sich in der ersten Verlaufskontrolle bei 21 Patienten (91.3%) eine vollständige Abdeckung des Tumors. Bei zwei Patienten erfolgte die CT-HDRBT aufgrund der Tumorgöße in zwei Sitzungen. Während der Intervention traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Nach der Intervention und im 30-Tages-Zeitraum verstarben keine Patienten.

### 6.4.1 Lokale Tumorkontrolle und progressionsfreies Überleben

Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 8 Monaten konnte ein lokaler Tumorprogress bei 5 Patienten (21.7%) festgestellt werden. Die lokale Tumorkontrolle betrug nach 6 Monaten 85%.

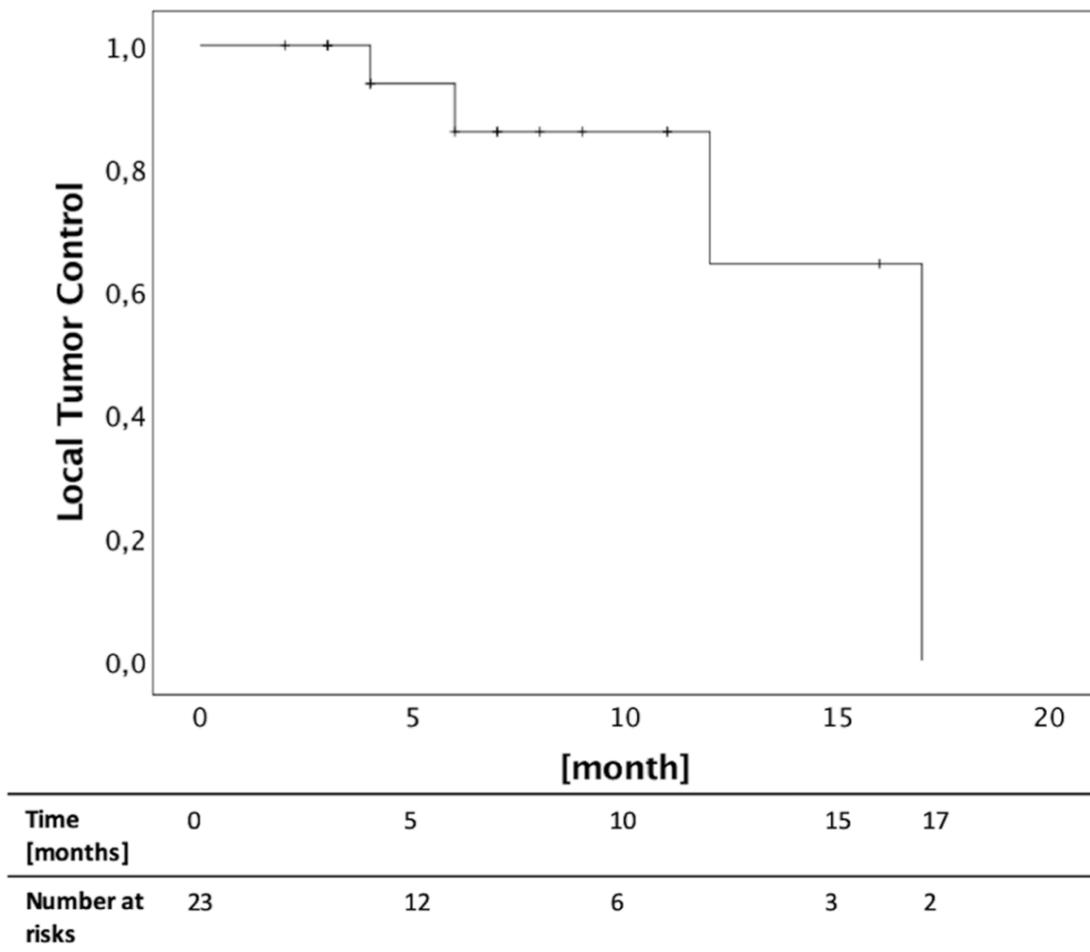


Abbildung 4 – Kaplan-Meier-Kurve für die lokale Tumorkontrolle

Bei 4 von 23 Patienten (17.3%) zeigte sich ein systemischer Progress der Tumorerkrankung in Form eines nicht-lokalen intrahepatischen beziehungsweise extrahepatischen Tumorprogresses. Bei zwei Patienten wurden neue intrahepatische Metastasen festgestellt, diese wurden erfolgreich mit Y90 – Radioembolization behandelt. Die zwei anderen Patienten zeigten sowohl intra- als auch extrahepatische Metastasen, und erhielten somit eine systemische Chemotherapie. Bei einem Patienten konnte der Progress mit einer erneuten CT-HDRBT erfolgreich behandelt werden. Während des gesamten Follow-ups entwickelten insgesamt 15 Patienten (65.2%) intra- und extrahepatische Metastasen. Das progressionsfreie Überleben betrug im Durchschnitt 4 Monate (1-17 Monate).

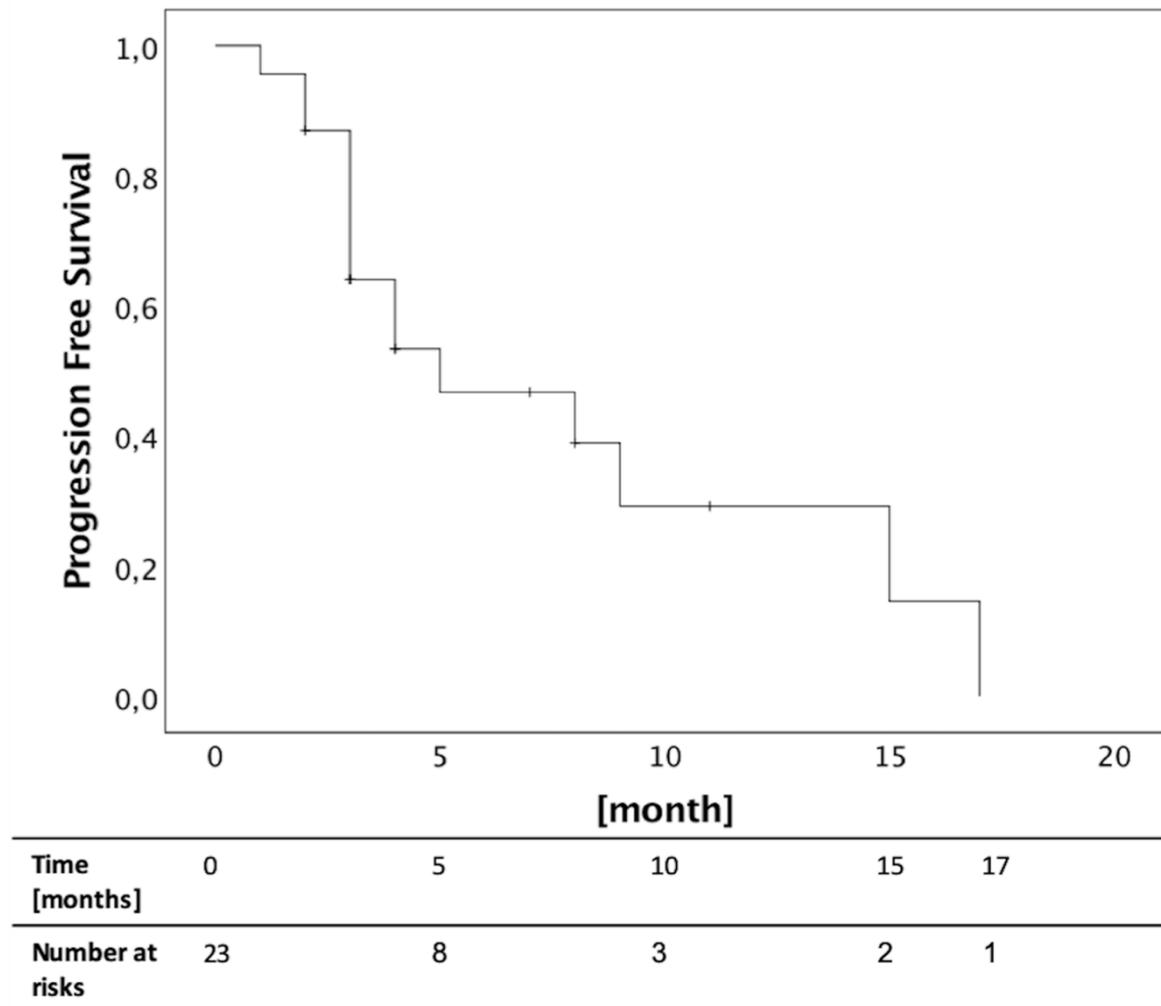


Abbildung 5 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben

### 6.4.2 Gesamtüberleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens ergab ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten (3-23 Monaten) für die gesamte Studienpopulation, berechnet ab dem Datum der ersten Intervention. Vier Patienten starben während des gesamten Beobachtungszeitraums.

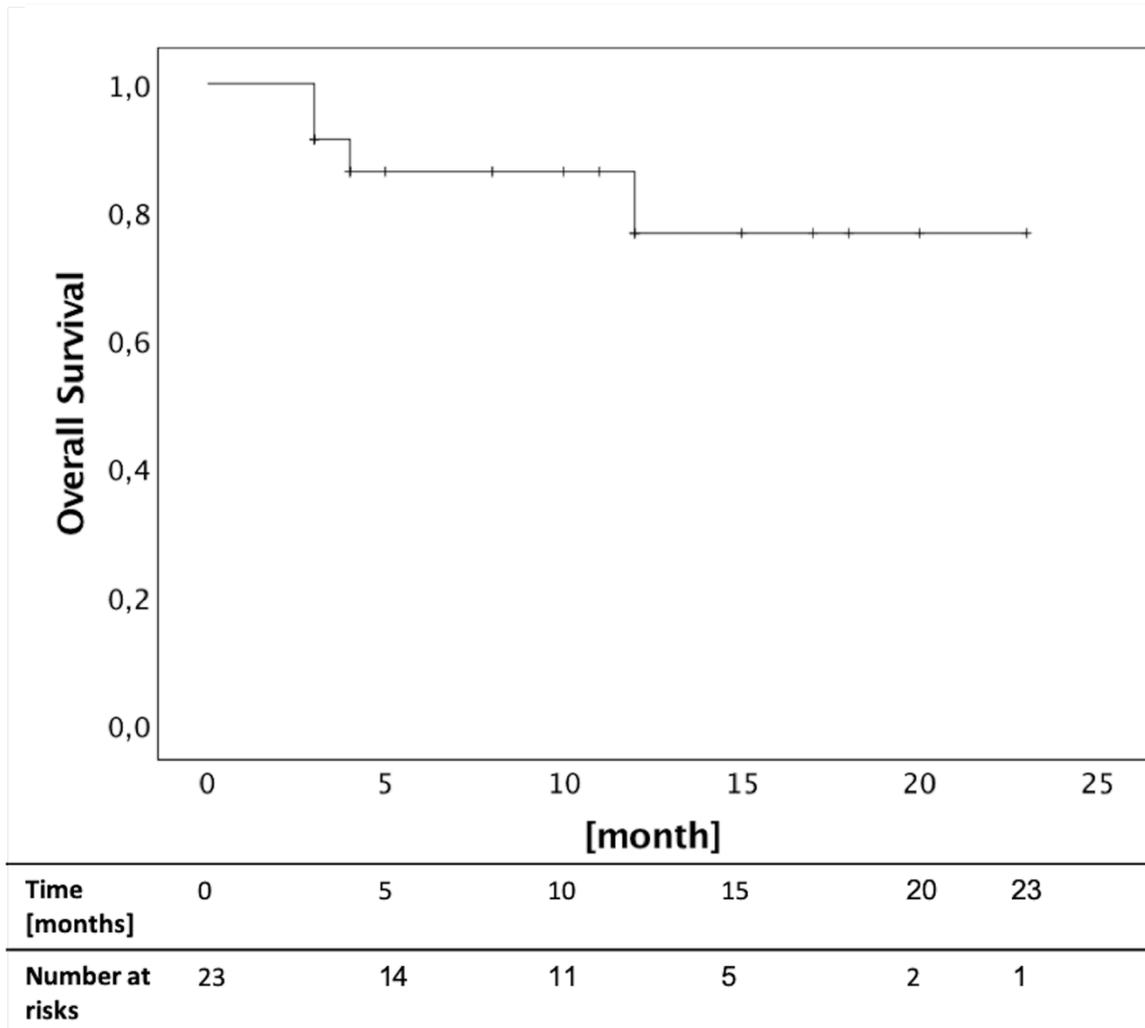


Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben

## 7 Diskussion

Die Ergebnisse dieser prospektiven Machbarkeitsstudie an 23 Patienten mit 47 kolorektalen Lebermetastasen legen die Sicherheit und Effektivität einer kombinierten Therapie mittels DEBIRI-TACE und CT-HDRBT dar.

Obwohl sich die Therapie des metastasierten CRC in den letzten Jahren maßgeblich weiterentwickelt hat, stellt die hepatische Metastasierung weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar.

### 7.1 Leberchirurgie

Bei der Therapie der Lebermetastasen wird die chirurgische Leberresektion als einzige potentiell kurative Therapieoption angesehen und sollte bei Patienten mit resektablen Lebertumoren als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen.<sup>48</sup> In einer Studie von McLoughlin et al. wurde die 5-Jahres-Überlebensrate nach primärer Resektion von isolierten Lebermetastasen zwischen 24 und 40% eingeschätzt<sup>49</sup>. Dennoch ist die Mehrzahl der kolorektalen Lebermetastasen technisch oder funktionell nicht resektabel.<sup>50</sup> Retrospektive Studien zeigen, dass nur zwischen 10% und 25% der Patienten aufgrund der Metastasenanzahl, -lokalisation oder der Komorbiditäten operiert werden konnten.<sup>12</sup>

### 7.2 Medikamentöse Therapie

Bei ausschließlich systemisch behandelten Patienten beträgt das Überleben bei kolorektalen Lebermetastasen nur wenige Monate. In der CORRECT Studie wurde beispielsweise Regorafenib, ein Tyrosinkinaseinhibitor mit der palliativen Chemotherapie in einer randomisierten Phase III Studie verglichen. Dabei betrug das progressionsfreie Überleben und das gesamte Überleben jeweils 1.9 und 6.4 Monate<sup>51</sup>. Werden Lebermetastasen R0-reseziert, verlängert sich das Überleben maßgeblich und die 5-Jahres-Überlebensrate kann um bis zu 60% steigen<sup>4</sup>.

### 7.3 RFA

Die Radiofrequenzablation ist bisher das meist angewandte und untersuchte ablativ Verfahren. In einer randomisierten Phase II-Studie zeigte sich, dass die Kombination aus der Radiofrequenzablation (RFA) und der systemischen Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) führt.<sup>52</sup> Dennoch ist die Größe der Metastasen der wichtigste limitierende Faktor, und die Effektivität der RFA nimmt bei großen (> 3-4 cm) oder ungünstig gelegenen Metastasen (beispielsweise bei hilusnaher Lokalisation) drastisch ab. In einer prospektiven Studie an 109 Patienten zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 52,8% für Lebermetastasen mit einer Größe zwischen 2.6 – 4.0 cm und 68,8% bei einer Größe ab 4.1 cm.<sup>53</sup>

### 7.4 TACE

Die Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt und ist inzwischen eine der am häufigsten durchgeführten Prozeduren in der interventionellen Onkologie. Fiorentini et al. haben die einzige randomisierte Studie durchgeführt, die die TACE mit Irinotecan-beschichteten Mikosphären (DEBIRI) mit einer systemischen Chemotherapie vergleicht. 74 Patienten mit hepatisch metastasierten CRC mit fehlendem Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene intravenöse Chemotherapieregime wurden in dieser Phase-III-Studie in einen Behandlungsarm mit zwei im einmonatigen Behandlungsintervall aufeinanderfolgende Zyklen DEBIRI (n=36) und acht im zweiwöchigen Intervall aufeinanderfolgende intravenöse Chemotherapiezyklen nach dem FOLFIRI-Schema (n=38) randomisiert. Es konnte gezeigt werden, dass der DEBIRI-Arm in der Studie eine signifikant höhere progressionsfreie Überlebenszeit von 225 Tagen im Vergleich zu 94 Tagen im Behandlungsarm mit der konventionellen systemischen Chemotherapie nach FOLFIRI-Schema hatte.<sup>54</sup>

### 7.5 CT-HDRBT

Die CT-HDRBT ist ein radioablativ Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen bei CRC. Dieses Verfahren wird seit 15 Jahren in unserem Zentrum angewendet und stellt eine Weiterentwicklung der intraoperativen Bestrahlung dar, welche in den späten 1980er Jahren angewandt wurde.

Anders als thermische Ablationsverfahren wie die RFA zeigt die CT-HDRBT keine Limitationen hinsichtlich der Größe und Lage der zu behandelnden Lebertumoren.

Im Jahre 2004 konnten Ricke et al. zeigen, dass die CT-HDRBT eine erfolgreiche Ablation von primären und sekundären Lebertumoren größer als 5 cm ermöglicht.<sup>55</sup> Dieser Effekt konnte in weiteren Studien bestätigt werden. In einer Studie aus unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die CT-HDRBT gute Ergebnisse bei sehr großen Lebertumoren erzielt. In einer Gruppe von 35 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen (HCC) mit einem mittleren Tumordurchmesser von 7.1 cm (Spannweite 5-12 cm) zeigten nur zwei der behandelten Patienten einen lokalen Tumorprogress (6.7%) nach einem mittleren Follow-up von 12.8 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15.4 Monate. Somit konnte gezeigt werden, dass die lokale Tumorkontrolle der CT-HDRBT beim HCC primär nicht von der Größe der HCC-Herde abhängig ist<sup>56</sup>.

Auch bei großen CRLM war die lokale Tumorkontrolle nach CT-HDRBT vielversprechend. In einer weiteren Studie aus unserer Arbeitsgruppe betrug die lokale Tumorkontrolle bei Metastasen größer als 4 cm 65.8% nach 12 Monaten und 58.5% nach 24 Monaten. Das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 36 Monaten war jeweils 87.6% und 57.3% und 41.6%<sup>57</sup>.

Ein besonderer Vorteil der CT-HDRBT zeigte sich bei der Behandlung von hilusnahen Lebermetastasen. Die Therapie von hilusnahen Lebertumoren stellt wegen der anatomischen Nähe zu Risikostrukturen wie Gallengängen und Lebergefäßen eine Herausforderung dar. In den meisten Fällen gelten diese Lebertumoren aufgrund der verbleibenden geringeren Leberreserve als nicht resektabel. Die thermischen Ablationsverfahren zeigen aufgrund des „Heat Sink Effect“ einen limitierten Therapieerfolg. Bei perivaskulär gelegenen Läsionen wird die zur thermischen Ablation erforderliche Hitze durch die Gefäße rasch abtransportiert, sodass es häufiger zu unvollständigen Ablationen kommt<sup>28</sup>. Darüber hinaus können hohe Temperaturen schwerwiegende biliäre Komplikationen durch Schädigung der Gallenwege verursachen<sup>58</sup>.

## **7.6 Machbarkeit und Rationale des Kombinationsverfahrens**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass das Kombinationsverfahren der DEBIRI-TACE und CT-HDRBT gut vertragen wurde. Es wurden bei der Patientenkohorte

keine schwerwiegenden intra- oder periprozeduralen Komplikationen festgestellt. Die laborchemische Toxizität war gering und selbstlimitierend. Komplikationen wie Leberabszess, Leberversagen oder intraabdominelle Blutungen traten nicht auf.

Das Rationale des Kombinationsverfahren basiert auf der Annahme, dass in der präoperativen Bildgebung unsichtbaren Mikrometastasen, die sich im umliegenden Gewebe der großen Lebermetastasen befinden, für die Lokalrezidive nach Ablation verantwortlich sind. Es wurden in mehreren Studien intrahepatische Mikrometastasen beobachtet, die sich in der Umgebung der sichtbaren Metastasen befinden, und somit mutmaßlich für die hohe Rezidivrate nach lokaler Tumorbehandlung von größeren Lebermetastasen verantwortlich sind. Nanko et al. haben bei 56% der Patienten histologisch Mikrometastasen gesichert, die um bis zu 38.2 mm entfernt von der Hauptmetastase waren.<sup>59</sup> Zudem wurde in derselben Studie festgestellt, dass die Anzahl der Mikrometastasen zunahm, je größer die Hauptmetastase war.

Mit der Kombination aus der segmentalen transarteriellen Gabe des Chemotherapeutikums und der CT-HDRBT sollen zum einen eine effektive und vollständige Ablation der großen Lebermetastase erreicht werden und zum anderen die perifokalen Mikrometastasen in der Umgebung der Hauptmetastase mitbehandelt werden. Hierbei besteht auch eine positive Wechselwirkung zwischen dem Chemotherapeutikum und der Bestrahlung: Irinotecan katalysiert den zytotoxischen Effekt der ionisierenden Strahlen, und die Radioablation führt zu einer erhöhten Sensibilität der Tumorzellen gegenüber der Chemotherapie.

Der synergistische Effekt der kombinierten transarteriellen und thermisch-interstitiellen Ablationsverfahren wurde bereits in der Therapie von nicht-resektablen hepatozellulären Karzinomen größer als 3 cm erfolgreich getestet und validiert. Obwohl es keine Studie gibt, die diesen therapeutischen Effekt bei der Kombination der transarteriellen Chemoembolisation mit der CT-HDRBT zeigt, ist davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse übertragen lassen.

Die Grundlage dieser Annahme ist die Wechselwirkung zwischen Irinotecan und der Bestrahlung bei der Inhibierung von „hypoxia-inducible factor 1-Alpha“ (HIF-1 $\alpha$ ). HIF ist ein Transkriptionsfaktor, der wichtig für die Reaktion der Zelle auf eine Hypoxie ist. Bei ausreichender Sauerstoffversorgung der Zelle ist die  $\alpha$ -Untereinheit über einen von zwei konservierten Prolin-Resten hydroxyliert. Dies führt zu einem Abbau von HIF-1 $\alpha$  durch

das Proteasom. Tritt eine Hypoxie ein, wird die Hydroxylase gehemmt, da sie Sauerstoff als Co-Substrat benötigt und HIF- $\alpha$  kann nun Signalwege aktivieren, um die Zelle zu schützen.<sup>60</sup> Eine der wichtigsten Effekte der Aktivierung von HIF-1 $\alpha$  ist die über „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) induzierte Neoangiogenese. Die Neoangiogenese ist besonders relevant für das Tumorwachstum. Okuno et al. haben herausgefunden, dass die Bestrahlung zu einer Überexpression von HIF-1 $\alpha$  führt, was wiederum das Tumorwachstum fördert. SN-38, die aktivierte Form von Irinotecan, hemmt im Gegensatz zur Bestrahlung die Aktivierung von HIF-1 $\alpha$ . Die Kombination der Bestrahlung mit Irinotecan hemmt somit die Zellproliferation mehr als die isolierte Bestrahlung, und somit wirkt die aktivierte Form von Irinotecan als „Radiosensitizer“.<sup>61</sup>

### **7.7 Lokale Tumorkontrolle, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben**

Als wichtigster Parameter für die Beurteilung einer lokalablativen Technik gilt die lokale Tumorkontrolle. Die in der Literatur angegebenen lokalen Rezidivraten für mit TACE-therapierte CRLM variieren stark. Besonders die Tumorgöße beeinflusst die lokale Tumorkontrolle mit einem drastischen Anstieg der lokalen Tumorprogressionsrate bei Lebermetastasen größer als 3 cm im Durchmesser.

Bei der MIRACLE III Studie wurden 80 TACE-Verfahren bei 18 Patienten mit CRLM durchgeführt (im Durchschnitt 4,4 Prozeduren pro Patienten). Die durchschnittliche Läsionsgröße betrug 46.9 mm (Spannweite: 6.5 – 154.5 mm). Pro Verfahren wurde durchschnittlich 87.5 mg Irinotecan in 40  $\mu$ m großen „Beads“ verwendet. Die lokale Tumorkontrolle lag bei 41.2%, nach 6 Monaten und bei 17.6% nach 12 Monaten. Das durchschnittliche PFS betrug 5.9 Monate (Spannweite 27-409 Tage), und das mittlere Gesamtüberleben war 13.5 Monate. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wiederholung der TACE-Verfahren zum einen sicher ist, und zum anderen das Gesamtüberleben verlängert.

Iezzi et al. haben eine prospektive Phase II Studie durchgeführt, die die Effektivität der DEBIRI-TACE in Kombination mit Capecitabine evaluiert. Insgesamt wurden 54 TACE Verfahren bei 20 Patienten durchgeführt, die einen Progress nach mindestens zwei Chemotherapiezyklen zeigten. Zu den Metastasengröße gab es keine Angaben. Bei dem TACE-Verfahren wurden 100 mg Irinotecan in 70 bis 150  $\mu$ m großen Beads appliziert. Patienten mit bilobären Metastasen erhielten die Intervention alle zwei Wochen, während

Patienten mit unilobären Metastasen alle vier Wochen behandelt wurden. Alle Patienten erhielten 1000mg/m<sup>2</sup> Capecitabine nach Protokoll, bis zum Progress der Erkrankung. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass die Kombination von TACE und Capecitabin sicher und effektiv ist. Hierbei zeigte sich eine lokale Tumorkontrolle von 60% nach 11 Monaten.<sup>62</sup> Das progressionsfreie Überleben und das gesamte Überleben betragen jeweils 4 und 7.3 Monate.

Die Ergebnisse unserer Studie sind hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle vielversprechend: Nach einem Follow-up von 11 Monaten zeigten 19 von 23 Patienten (85%) eine lokale Tumorkontrolle. Obwohl das PFS und das OS keine primären Endpunkte der vorliegenden Studie waren, waren diese beiden Parameter Vergleichbar mit denjenigen der CORRECT Studie, der MIRACLE III Studie sowie der TACE+Capecitabine Studie.

### **7.8 Limitationen und Ausblick**

Ein struktureller Schwachpunkt unserer Studie ist ohne Zweifel das kleine Patientenkollektiv (23 Patienten). Zukünftige prospektive Studien mit größeren Fallzahlen, etwa im Rahmen von multizentrischer Studien für das Kombinationsverfahren mit Irinotecan-TACE und CT-HDRBT bei CRLM wären wünschenswert, um die hier erhobenen Ergebnisse valider zu gestalten. Auch in Bezug auf die LTC, PFS und OS sind die Daten nicht vollständig mit anderen Studien vergleichbar, da in dieser Studie lediglich Patienten inkludiert wurden, die Lebermetastasen größer als 3 cm aufwiesen. Darüber hinaus wird der Vergleich dadurch erschwert, dass die Patienten in der Regel mehrfach und unterschiedlich vorbehandelt wurden, und verschiedene klinische Zustände zeigten.

Eine weitere Limitation ist, dass die modernen prognostischen histologischen und molekularen Marker wie KRAS-, BRAF-Mutation oder die Mikrosatelliteninstabilität während der Studiendurchführung noch nicht verbreitet waren und bei einem Teil der Patienten nicht bestimmt wurden.

Bei der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass unser Kombinationsverfahren nicht nur sicher durchzuführen ist, sondern dass es ein großes Potential zeigt, die lokale Tumorkontrolle, und progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben zu verlängern, und somit die Möglichkeiten der palliativen Tumorthherapie bei diesem Patientenkollektiv zu erweitern. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen, kann eine retrospektive

matched-pair Studie durchgeführt werden, die das Kombinationsverfahren mit CT-HDRBT allein vergleicht. Ferner sollte die Effektivität des Kombinationsverfahrens mit weiteren interventionellen Verfahren (beispielsweise RFA) verglichen werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Collaboration, G. B. of D. C., Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Dicker, D. J., Chimed-Orchir, O., Dandona, R., Dandona, L., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., Hancock, J., Hay, R. J., Hunter-Merrill, R., Huynh, C., Hosgood, H. D., Johnson, C. O., Jonas, J. B., Khubchandani, J., Kumar, G. A., Kutz, M., Lan, Q., Larson, H. J., Liang, X., Lim, S. S., Lopez, A. D., MacIntyre, M. F., Marczak, L., Marquez, N., Mokdad, A. H., Pinho, C., Pourmalek, F., Salomon, J. A., Sanabria, J. R., Sandar, L., Sartorius, B., Schwartz, S. M., Shackelford, K. A., Shibuya, K., Stanaway, J., Steiner, C., Sun, J., Takahashi, K., Vollset, S. E., Vos, T., Wagner, J. A., Wang, H., Westerman, R., Zeeb, H., Zoeckler, L., Abd-Allah, F., Ahmed, M. B., Alabed, S., Alam, N. K., Aldahri, S. F., Alem, G., Alemayohu, M. A., Ali, R., Al-Raddadi, R., Amare, A., Amoako, Y., Artaman, A., Asayesh, H., Atnafu, N., Awasthi, A., Saleem, H. B., Barac, A., Bedi, N., Bensenor, I., Berhane, A., Bernabé, E., Betsu, B., Binagwaho, A., Boneya, D., Campos-Nonato, I., Castañeda-Orjuela, C., Catalá-López, F., Chiang, P., Chibueze, C., Chitheer, A., Choi, J.-Y., Cowie, B., Damtew, S., Neves, J. das, Dey, S., Dharmaratne, S., Dhillon, P., Ding, E., Driscoll, T., Ekwueme, D., Endries, A. Y., Farvid, M., Farzadfar, F., Fernandes, J., Fischer, F., G/hiwot, T. T., Gebru, A., Gopalani, S., Hailu, A., Horino, M., Horita, N., Hussein, A., Huybrechts, I., Inoue, M., Islami, F., Jakovljevic, M., James, S., Javanbakht, M., Jee, S. H., Kasaeian, A., Kedir, M. S., Khader, Y. S., Khang, Y.-H., Kim, D., Leigh, J., Linn, S., Lunevicius, R., Razek, H. M. A. E., Malekzadeh, R., Malta, D. C., Marcenes, W., Markos, D., Melaku, Y. A., Meles, K. G., Mendoza, W., Mengiste, D. T., Meretoja, T. J., Miller, T. R., Mohammad, K. A., Mohammadi, A., Mohammed, S., Moradi-Lakeh, M., Nagel, G., Nand, D., Nguyen, Q. L., Nolte, S., Ogbo, F. A., Oladimeji, K. E., Oren, E., Pa, M., Park, E.-K., Pereira, D. M., Plass, D., Qorbani, M., Radfar, A., Rafay, A., Rahman, M., Rana, S. M., Søreide, K., Satpathy, M., Sawhney, M., Sepanlou, S. G., Shaikh, M. A., She, J., Shiue, I., Shore, H. R., Shrim, M. G., So, S., Soneji, S., Stathopoulou, V., Stroumpoulis, K., Sufiyan, M. B., Sykes, B. L., Tabarés-Seisdedos, R., Tadese, F., Tedla, B. A., Tessema, G. A., Thakur, J. S., Tran, B. X., Ukwaja, K. N., Uzochukwu, B. S. C., Vlassov, V. V., Weiderpass, E., Terefe, M. W., Yebyo, H. G., Yimam, H. H., Yonemoto, N., Younis, M. Z., Yu, C., Zaidi, Z., Zaki, M. E. S., Zenebe, Z. M., Murray, C. J. L. & Naghavi, M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Jama Oncol* (2016). doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688
2. Vogl, T. J., Schmiegel, W., Pox, C., Pereira, P. L., Brambs, H. J., Lux, P., Fischer, S. & Diseases, G. S. for D. and M. Aktualisierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms: Bedeutung für die Radiologische Diagnostik und Intervention. *Röfo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren* **185**, 699–708 (2013).
3. Riel, J. M. G. H. van, Groenigen, C. J. van, Greve, J. de, Gruia, G., Pinedo, H. M. & Giaccone, G. Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Oncol* **15**, 59–63 (2004).
4. Welch, J. P. & Donaldson, G. A. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* **189**, 496–502 (1979).

5. Cutsem, E. V., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Krieken, J. H. V., Aderka, D., Aguilar, E. A., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., Ciardiello, F., D'Hoore, A., Diaz-Rubio, E., Douillard, J.-Y., Ducreux, M., Falcone, A., Grothey, A., Gruenberger, T., Haustermans, K., Heinemann, V., Hoff, P., Köhne, C.-H., Labianca, R., Laurent-Puig, P., Ma, B., Maughan, T., Muro, K., Normanno, N., Österlund, P., Oyen, W. J. G., Papamichael, D., Pentheroudakis, G., Pfeiffer, P., Price, T. J., Punt, C., Ricke, J., Roth, A., Salazar, R., Scheithauer, W., Schmoll, H. J., Tabernero, J., Taïeb, J., Tejpar, S., Wasan, H., Yoshino, T., Zaanan, A. & Arnold, D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **27**, 1386–1422 (2016).
6. House, M. G., Ito, H., Gönen, M., Fong, Y., Allen, P. J., DeMatteo, R. P., Brennan, M. F., Blumgart, L. H., Jarnagin, W. R. & D'Angelica, M. I. Survival after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients during Two Decades at a Single Institution. *J Am Coll Surgeons* **210**, 744–752 (2010).
7. Adam, R., Pascal, G., Castaing, D., Azoulay, D., Delvart, V., Paule, B., Levi, F. & Bismuth, H. Tumor Progression While on Chemotherapy. *Ann Surg* **240**, 1052–1064 (2004).
8. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Cochrane Central Register Control Trials Central* **2005**, (2018).
9. Willett, C. G., Boucher, Y., Tomaso, E. di, Duda, D. G., Munn, L. L., Tong, R. T., Chung, D. C., Sahani, D. V., Kalva, S. P., Kozin, S. V., Mino, M., Cohen, K. S., Scadden, D. T., Hartford, A. C., Fischman, A. J., Clark, J. W., Ryan, D. P., Zhu, A. X., Blaszkowsky, L. S., Chen, H. X., Shellito, P. C., Lauwers, G. Y. & Jain, R. K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* **10**, 145–147 (2004).
10. Heinrich, S. & Lang, H. Hepatic resection for primary and secondary liver malignancies. *Innovative Surg Sci* **2**, 1–8 (2017).
11. Acevedo-Moreno, L.-A. & Aucejo, F. Surgical Management of Liver Metastases from Colorectal Carcinoma. *Dig Dis Interventions* **01**, 163–170 (2017).
12. Fong, Y. & Salo, J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* **26**, 514–23 (1999).
13. Shindoh, J., Vauthey, J.-N., Zimmitti, G., Curley, S. A., Huang, S. Y., Mahvash, A., Gupta, S., Wallace, M. J. & Aloia, T. A. Analysis of the Efficacy of Portal Vein Embolization for Patients with Extensive Liver Malignancy and Very Low Future Liver Remnant Volume, Including a Comparison with the Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy Approach. *J Am Coll Surgeons* **217**, 126–133 (2013).
14. Pandanaboyana, S., Bell, R., Hidalgo, E., Toogood, G., Prasad, K. R., Bartlett, A. & Lodge, J. P. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* **157**, 690–8 (2015).
15. Aussilhou, B., Lesurtel, M., Sauvanet, A., Farges, O., Dokmak, S., Goasguen, N., Sibert, A., Vilgrain, V. & Belghiti, J. Right Portal Vein Ligation is as Efficient as Portal Vein Embolization to Induce Hypertrophy of the Left Liver Remnant. *J Gastrointest Surg* **12**, 297–303 (2007).

16. Clavien, P.-A., Petrowsky, H., DeOliveira, M. L. & Graf, R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *New Engl J Med* **356**, 1545–1559 (2007).
17. Stockmann, M., Lock, J. F., Malinowski, M., Scharfenberg, A., Morawietz, L. & Neuhaus, P. 1073 ACCURATE DIAGNOSIS AND GRADING OF CIRRHOSIS USING THE NEW LIMAX TEST. *J Hepatol* **56**, S422 (2012).
18. Rees, M., Tekkis, P. P., Welsh, F. K. S., O'Rourke, T. & John, T. G. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg* **247**, 125–135 (2008).
19. Douillard, J., Cunningham, D., Roth, A., Navarro, M., James, R., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L. & Rougier, P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* **355**, 1041–1047 (2000).
20. Gramont, A. de, Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Bail, N. L., Louvet, C., Hendl, D., Braud, F. de, Wilson, C., Morvan, F. & Bonetti, A. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* **18**, 2938–2947 (2000).
21. Zhuang, H., Xue, Z., Wang, L., Li, X., Zhang, N. & Zhang, R. Efficacy and immune mechanisms of cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Oncol Cancer Res* **8**, 207–214 (2011).
22. Fuchs, C. S., Marshall, J. & Barrueco, J. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Updated Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol* **26**, 689–690 (2008).
23. Cutsem, E. V., Lang, I., D'haens, G., Moiseyenko, V., Zaluski, J., Folprecht, G., Tejpar, S., Kisker, O., Stroh, C. & Rougier, P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol* **26**, 2 (2008).
24. Goldberg, S. N., Charboneau, J. W., Dodd, G. D., Dupuy, D. E., Gervais, D. A., Gillams, A. R., Kane, R. A., Lee, F. T., Livraghi, T., McGahan, J. P., Rhim, H., Silverman, S. G., Solbiati, L., Vogl, T. J., Wood, B. J. & Ablation, I. W. G. on I.-G. T. Image-guided Tumor Ablation: Proposal for Standardization of Terms and Reporting Criteria. *Radiology* **228**, 335–345 (2003).
25. Goldberg, S. N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *European J Ultrasound* **13**, 129–147 (2001).
26. Gillams, A. R. & Lees, W. R. Five-year Survival following Radiofrequency Ablation of Small, Solitary, Hepatic Colorectal Metastases. *J Vasc Interv Radiol* **19**, 712–717 (2008).
27. Pereira, P. L., Clasen, S., Boss, A., Schmidt, D., Gouttefangeas, C., Burkart, C., Wiskirchen, J., Tepe, G. & Claussen, C. D. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Der Radiologe* **44**, 347–357 (2004).

28. Lu, D. S. K., Raman, S. S., Vodopich, D. J., Wang, M., Sayre, J. & Lassman, C. Effect of Vessel Size on Creation of Hepatic Radiofrequency Lesions in Pigs. *Am J Roentgenol* **178**, 47–51 (2002).
29. Mulier, S., Mulier, P., Ni, Y., Miao, Y., Dupas, B., Marchal, G., Wever, I. D. & Michel, L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Brit J Surg* **89**, 1206–1222 (2002).
30. Muralidharan, V., Malcontenti-Wilson, C. & Christophi, C. Interstitial Laser Hyperthermia for Colorectal Liver Metastases: The Effect of Thermal Sensitization and the Use of a Cylindrical Diffuser Tip on Tumor Necrosis. *J Clin Laser Med Sur* **20**, 189–196 (2002).
31. Dou, J., Liang, P. & Yu, J. Microwave ablation for liver tumors. *Abdom Radiol* **41**, 650–658 (2016).
32. Gillams, A., Goldberg, N., Ahmed, M., Bale, R., Breen, D., Callstrom, M., Chen, M. H., Choi, B. I., Baere, T. de, Dupuy, D., Gangi, A., Gervais, D., Helmberger, T., Jung, E.-M., Lee, F., Lencioni, R., Liang, P., Livraghi, T., Lu, D., Meloni, F., Pereira, P., Piscaglia, F., Rhim, H., Salem, R., Sofocleous, C., Solomon, S. B., Soulen, M., Tanaka, M., Vogl, T., Wood, B. & Solbiati, L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur Radiol* **25**, 3438–3454 (2015).
33. Tilborg, A. A. J. M. van, Scheffer, H. J., Jong, M. C. de, Vroomen, L. G. P. H., Nielsen, K., Kuijk, C. van, Tol, P. M. P. van den & Meijerink, M. R. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Inter Rad* **39**, 1438–1446 (2016).
34. Willett, C. G. Intraoperative radiation therapy. *Int J Clin Oncol* **6**, 209–214 (2001).
35. Colletini, F., Schreiber, N., Schnapauff, D., Denecke, T., Wust, P., Schott, E., Hamm, B. & Gebauer, B. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* **191**, 405–412 (2015).
36. Mohnike, K., Wolf, S., Damm, R., Seidensticker, M., Seidensticker, R., Fischbach, F., Peters, N., Hass, P., Gademann, G., Pech, M. & Ricke, J. Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy : Complications and risk factors. *Strahlentherapie Und Onkologie Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft Et Al* **192**, 288–96 (2016).
37. Vogl, T. J., Mack, M. G., Eichler, K., Zangos, S., Naguib, N. N. & Gruber-Rouh, T. [Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases]. *Röfo Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Röntgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin* **183**, 12–23 (2010).
38. Llovet, J. M. & Bruix, J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* **37**, 429–442 (2003).
39. Martin, R. C. G., Joshi, J., Robbins, K., Tomalty, D., Bosnjakovik, P., Derner, M., Padr, R., Rocek, M., Scupchenko, A. & Tatum, C. Hepatic Intra-Arterial Injection of Drug-Eluting Bead,

Irinotecan (DEBIRI) in Unresectable Colorectal Liver Metastases Refractory to Systemic Chemotherapy: Results of Multi-Institutional Study. *Ann Surg Oncol* **18**, 192–198 (2010).

40. Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., Senzolo, M., Cholongitas, E., Davies, N., Tibballs, J., Meyer, T., Patch, D. W. & Burroughs, A. K. Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *Cardiovasc Inter Rad* **30**, 6–25 (2006).

41. Murthy, R., Xiong, H., Nunez, R., Cohen, A. C., Barron, B., Szklaruk, J., Madoff, D. C., Gupta, S., Wallace, M. J., Ahrar, K. & Hicks, M. E. Yttrium 90 Resin Microspheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases after Failure of Multiple Chemotherapy Regimens; Preliminary Results. *J Vasc Interv Radiol* **16**, 937–945 (2005).

42. Denecke, T., Rühl, R., Hildebrandt, B., Stelter, L., Grieser, C., Stiepani, H., Werk, M., Podrabsky, P., Plotkin, M., Amthauer, H., Ricke, J. & Hänninen, E. L. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol* **18**, 892–902 (2008).

43. Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., Murthy, R., McEwan, A. J., Nutting, C., Benson, A., Espat, J., Bilbao, J. I., Sharma, R. A., Thomas, J. P. & Coldwell, D. Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* **68**, 13–23 (2007).

44. Bangeas, P., Chorti, A., Papavramidis, T. & Tsoulfas, G. Current Trends on the Treatment Sequence for Colorectal Cancer with Liver Metastases. *Curr Colorectal Cancer Reports* **14**, 64–68 (2018).

45. Ahmed, M., Solbiati, L., Brace, C. L., Breen, D. J., Callstrom, M. R., Charboneau, J. W., Chen, M.-H., Choi, B. I., Baère, T. de, Dodd, G. D., Dupuy, D. E., Gervais, D. A., Gianfelice, D., Gillams, A. R., Lee, F. T., Leen, E., Lencioni, R., Littrup, P. J., Livraghi, T., Lu, D. S., McGahan, J. P., Meloni, M. F., Nikolic, B., Pereira, P. L., Liang, P., Rhim, H., Rose, S. C., Salem, R., Sofocleous, C. T., Solomon, S. B., Soulen, M. C., Tanaka, M., Vogl, T. J., Wood, B. J., Goldberg, S. N., Ablation, I. W. G. on I.-G. T., Panel, I. O. S. F. E., Radiology, T. A. C. of the S. of I. & Europe, the S. of P. C. of the C. and I. R. S. of. Image-Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *J Vasc Interv Radiol* **25**, 1691-1705.e4 (2014).

46. U.S. Department of Health and Human Services NIOH, National Cancer Institute. CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.

47. Ricke, J., Wust, P., Stohlmann, A., Beck, A., Cho, C. H., Pech, M., Wieners, G., Spors, B., Werk, M., Rosner, C., Hänninen, E. L. & Felix, R. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I–II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biology Phys* **58**, 1496–1505 (2004).

48. Chow, F. C.-L. & Chok, K. S.-H. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatology* **11**, 150–172 (2019).

49. McLoughlin, J. M., Jensen, E. H. & Malafa, M. Resection of Colorectal Liver Metastases: Current Perspectives. *Cancer Control* **13**, 32–41 (2017).
50. STEELE, G. & RAVIKUMAR, T. S. Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer Biologic Perspectives. *Ann Surg* **210**, 127–138 (1989).
51. Grothey, A., Cutsem, E. V., Sobrero, A., Siena, S., Falcone, A., Ychou, M., Humblet, Y., Bouché, O., Mineur, L., Barone, C., Adenis, A., Tabernero, J., Yoshino, T., Lenz, H.-J., Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Cihon, F., Cupit, L., Wagner, A., Laurent, D. & Group, for the C. S. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**, 303–312 (2013).
52. Ruers, T., Coevorden, F. V., Punt, C. J. A., Pierie, J.-P. E. N., Borel-Rinkes, I., Ledermann, J. A., Poston, G., Bechstein, W., Lentz, M.-A., Mauer, M., Folprecht, G., Cutsem, E. V., Ducreux, M., Nordlinger, B., (EORTC), E. O. for R. and T. of C., Group, G.-I. T. C., (ALM-CAO), A. L. und tumoren in der C. A. O. & CCSG), N. C. R. I. C. C. S. G. (NCRI. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *Jnci J National Cancer Inst* **109**, (2017).
53. Solbiati, L., Ierace, T., Tonolini, M., Osti, V. & Cova, L. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *European J Ultrasound* **13**, 149–158 (2001).
54. Fiorentini, G., Aliberti, C., Tilli, M., Mulazzani, L., Graziano, F., Giordani, P., Mambrini, A., Montagnani, F., Alessandroni, P., Catalano, V. & Coschiera, P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* **32**, 1387–95 (2012).
55. Ricke, J., Wust, P., Wieners, G., Beck, A., Cho, C. H., Seidensticker, M., Pech, M., Werk, M., Rosner, C., Hänninen, E. L., Freund, T. & Felix, R. Liver Malignancies & colon; CT-Guided Interstitial Brachytherapy in Patients with Unfavorable Lesions for Thermal Ablation. *J Vasc Interv Radiol* **15**, 1279–1286 (2004).
56. Collettini, F., Schnapauff, D., Poellinger, A., Denecke, T., Schott, E., Berg, T., Wust, P., Hamm, B. & Gebauer, B. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5–7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol* **22**, 1101–1109 (2011).
57. Collettini, F., Lutter, A., Schnapauff, D., Hildebrandt, B., Puhl, G., Denecke, T., Wust, P. & Gebauer, B. Unresectable Colorectal Liver Metastases: Percutaneous Ablation Using CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy (CT-HDBRT). *Röfo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren* **186**, 606–612 (2014).
58. Raman, S. S., Aziz, D., Chang, X., Ye, M., Sayre, J., Lassman, C. & Lu, D. S. K. Minimizing Central Bile Duct Injury during Radiofrequency Ablation: Use of Intraductal Chilled Saline Perfusion—Initial Observations from a Study in Pigs. *Radiology* **232**, 154–159 (2004).

59. Nanko, M., Shimada, H., Yamaoka, H., Tanaka, K., Masui, H., Matsuo, K., Ike, H., Oki, S. & Hara, M. Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg Today* **28**, 707–713 (1998).
60. Greer, S. N., Metcalf, J. L., Wang, Y. & Ohh, M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *Embo J* **31**, 2448–2460 (2012).
61. Okuno, T., Kawai, K., Hata, K., Muro, K., Emoto, S., Kaneko, M., Sasaki, K., Nishikawa, T., Tanaka, T. & Nozawa, H. SN-38 Acts as a Radiosensitizer for Colorectal Cancer by Inhibiting the Radiation-induced Up-regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Anticancer Res* **38**, 3323–3331 (2018).
62. Iezzi, R., Marsico, V. A., Guerra, A., Cerchiaro, E., Cassano, A., Basso, M., Devicienti, E., Rodolfo, E., Barone, C. & Bonomo, L. Trans-Arterial Chemoembolization with Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads (DEBIRI) and Capecitabine in Refractory Liver Prevalent Colorectal Metastases: A Phase II Single-Center Study. *Cardiovasc Inter Rad* **38**, 1523–1531 (2015).

## 9 Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung

„Ich, Mohamed Aymen Meddeb, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Machbarkeit und Sicherheit einer kombinierten Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation mit Irinotecan beladenen Mikrosphären (DEBIRI-TACE) und CT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) zur Behandlung von großen, nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen “ (Englischer Titel: Feasibility and Safety of CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy Combined with Transarterial Chemoembolisation Using Irinotecan- Loaded Microspheres for the Treatment of Large, Unresectable Colorectal Liver Metastases) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilsklärung

Herr Mohamed Aymen Meddeb hatte folgenden Anteil an dieser Publikation:

Federico Colletini, Martin Jonczyk, Mohamed Aymen Meddeb, Gero Wieners, Dominik Geisel, Dirk Schnapauff, Bernhard Gebauer, Feasibility and Safety of CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy Combined with Transarterial Chemoembolisation Using Irinotecan-Loaded Microspheres for the Treatment of Large, Unresectable Colorectal Liver Metastases, J Vasc Interv Radiol. 2020 Feb;31(2):315-322.

Herr Meddeb führte die Erhebung der Daten sowie die statistische Auswertung nach Beratung durch. Die Interpretation der Ergebnisse führte Herr Meddeb mit Unterstützung der Koautoren durch. Herr Dr. med. Martin Jonczyk betreute den Doktoranden Herrn Meddeb als Ansprechpartner. Herr PD. Dr. med. Federico Colletini übernahm als Doktorvater während der gesamten Studie eine beratende und überprüfende Funktion.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des Charité Centrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der mir an der Charité die exzellente klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat, die ich in Deutschland gesucht hatte.

Mein besonders größter Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Federico Colletini für die Überlassung dieser interessanten Aufgabenstellung und die stets freundliche und kompetente Betreuung meinen Dank aussprechen. Des Weiteren danke ich besonders Herrn Dr. med. Martin Jonczyk für seine intensive und herzliche Betreuung. Er hat mich mit viel Geduld und Enthusiasmus mit den für die vorliegende Arbeit notwendigen bildradiologischen und statistischen Methoden vertraut gemacht und war mir zu jeder Zeit der Arbeit eine große Hilfe und Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Naima und Mohamed Ezzedine, meinen zwei Geschwistern Ines und Nadia, die mich von klein auf unterstützten, mir das Studium ermöglicht und jeder Zeit meinen Rücken gestärkt haben. Ein besonderes Dankeschön geht an meine Freundin Ida, die mich in den letzten Wochen und bei der Corona-Pandemie wesentlich unterstützt und mein Selbstwertgefühl gestärkt hat.

Diese Arbeit schenke ich meiner Heimat Tunesien, in der die Demokratie seit einer Dekade blüht, und wünsche, dass ich dem Land in naher Zukunft etwas zurückgeben kann, als Dank und Würdigung für die Werte, die Kompetenzen und die Lebensfreude, die es mir in meiner Kindheit gab.