

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Nuklearmedizin und Klinische  
Molekulare Bildgebung

Korrelation der Parenchym Blood Volume  
(PBV)-Rotationsangiographie mit der Technecium-99m  
Macroaggregated Albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA)-SPECT/CT zur  
Planung der Selektiven Internen Radiotherapie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Vogel, Jonas

2019

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. C. la Fougère

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Notohamiprodjo

Tag der Disputation:

19.09.2019

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Grundlagen .....</b>	<b>9</b>
2.1 Selektive interne Radiotherapie .....	9
2.1.1 Wirkprinzip .....	9
2.1.2 Indikation.....	10
2.1.3 Kontraindikationen.....	10
2.1.4 Durchführung.....	11
2.1.5 Komplikationen.....	12
2.2 Hepatozelluläres Karzinom .....	13
2.2.1 Epidemiologie.....	13
2.2.2 SIRT bei HCC .....	13
2.3 Kolorektales Karzinom .....	15
2.3.1 Epidemiologie.....	15
2.3.2 SIRT bei CRC.....	15
2.4 <sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT.....	17
2.4.1 Prinzip Emissions-tomographischer Verfahren .....	17
2.4.2 Aufbau SPECT/CT .....	18
2.4.3 Quantifizierung .....	18
2.4.3.1 Totzeitkorrektur .....	19
2.4.3.2 Schwächungskorrektur.....	19
2.4.3.3 Streustrahlenkorrektur.....	19
2.4.3.4 Partialvolumenkorrektur .....	20
2.4.4 <sup>99m</sup> Tc-MAA.....	21
2.5 Rotationsangiographie .....	22
2.5.1 Funktionsweise.....	22
2.5.2 Aufbau C-Bogen.....	22
2.5.3 Kontrastmittel .....	22
2.5.4 Parenchyme Blood Volume-Scan .....	23

2.5.5	Quantifizierung .....	23
2.5.6	Einsatzmöglichkeit bei der SIRT .....	24
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	25
3.2	Akquisition der Aufnahmen .....	26
3.2.1	PBV-Scan.....	26
3.2.2	<sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT.....	27
3.3	Datenerfassung.....	28
3.3.1	Qualitätssicherung .....	28
3.3.2	Definition der Läsionen .....	28
3.3.3	<sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT.....	29
3.3.4	PBV-Rotationsangiographie.....	32
3.4	Auswertung .....	34
3.4.1	Statistische Auswertung.....	34
3.4.2	Quantifizierung der <sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT .....	34
3.4.3	Vergleich OLE-Werte .....	35
3.4.4	Korrelation.....	35
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
4.1	Präinterventionelle Bildgebung .....	37
4.1.1	Tumorentität.....	37
4.1.1.1	<i>HCC</i> .....	37
4.1.1.2	<i>CRC</i> .....	37
4.1.2	Wachstumsform .....	38
4.1.2.1	<i>Kapsuläre Wachstumsform</i> .....	38
4.1.2.2	<i>Diffuse Wachstumsform</i> .....	38
4.1.3	Größe.....	39
4.1.3.1	<i>Kleine Läsionen</i> .....	39
4.1.3.2	<i>Große Läsionen</i> .....	39
4.2	<sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT .....	40
4.2.1	Größe.....	40
4.2.2	OLE-Werte .....	43

4.2.3	<sup>99m</sup> Tc-MAA-Uptake .....	45
4.2.4	Zusammenhang OLE-Werte und <sup>99m</sup> Tc-MAA-Uptake .....	47
4.3	PBV-Rotationsangiographie .....	48
4.3.1	Größe .....	48
4.3.2	OLE-Werte .....	51
4.3.3	PBV .....	53
4.3.4	Zusammenhang OLE-Werte und PBV .....	55
4.4	Vergleich <sup>99m</sup> Tc-MAA-SPECT/CT und PBV- Rotationsangiographie .....	56
4.4.1	Vergleich Größe .....	56
4.4.2	Vergleich OLE-Werte .....	59
4.4.3	Vergleich PBV und <sup>99m</sup> Tc-MAA-Uptake .....	63
4.4.3.1	<i>Tumorentität</i> .....	64
4.4.3.2	<i>Wachstumsform</i> .....	66
4.4.3.3	<i>Größe</i> .....	68
4.4.3.4	<i>Größe und Wachstumsform</i> .....	69
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>71</b>
5.1	Größe .....	72
5.2	OLE-Werte .....	73
5.3	<sup>99m</sup> Tc-MAA-Uptake und PBV .....	75
5.4	Zusammenfassung .....	80
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>81</b>
	Literaturverzeichnis .....	85
	Erklärung zum Eigenanteil .....	90
	Danksagung .....	91

## Abkürzungsverzeichnis

CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
FDCT	Flachkopfdetektorcomputertomographie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
MAA	Macroaggregated Albumin, Makroalbuminaggregat
MRT	Magnetresonanztomographie
OLE	Optische Läsionseigenschaft
OSEM	Ordered subset expectation maximization
PBV	Parenchyme Blood Volume
PET	Positronenemissionstomographie
ROI	Region of Interest
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TBR	Tumor/Background-Uptake
$^{99m}\text{Tc}$	Technetium-99m
$U_{\text{Läsion}}$	$^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake der Läsion [ $\text{kBq}/\text{cm}^3$ ]
$U_{\text{BG}}$	Durchschnittlichen Backgrounduptakes [ $\text{kBq}/\text{cm}^3$ ]
VOI	Volume of Interest
VU	Voruntersuchung
$^{90}\text{Y}$	Yttrium-90

# 1. Einleitung

Lebereigene oder hepatisch metastasierte Tumorerkrankungen machen einen großen Teil der Tumorerkrankungen aus und tragen so maßgeblich zur Morbidität und Mortalität der Gesellschaft bei. Mit rund 64% ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) die häufigste von der Leber ausgehende maligne Neoplasie [1]. Unter den malignen Erkrankungen, die sekundär die Leber befallen, nimmt das kolorektale Karzinom (CRC) mit einem Leberbefall von 17-21% bei Diagnosestellung eine wichtige Stellung ein [1].

Eine Gemeinsamkeit in der Behandlung dieser beider Erkrankungen ist, dass sie in bestimmten Situationen mittels Selektiver interner Radiotherapie (SIRT) therapiert werden können [2, 3].

Die SIRT ist ein auf die Leber beschränktes interdisziplinäres Verfahren, bei welchem mit Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) beladene Mikrosphären über die Leberarterie in die Leber eingeschwenkt werden [4]. Durch das doppelte Gefäßsystem der Leber, bestehend aus Pfortader und Leberarterie, kommt es zu einer selektiven Ablagerung der Mikrosphären im Tumorgewebe, welches vorwiegend arteriell versorgt wird [5]. So sind hohe Strahlungsdosen von über 150 Gy im Tumorgewebe, bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Leberparenchyms (maximal 25 Gy), zu erreichen [6].

Im Rahmen der Voruntersuchung und zur Evaluation, ob eine SIRT für einen bestimmten Patienten sicher durchgeführt werden kann, wird prätherapeutisch eine Simulation des therapeutischen Verfahrens durchgeführt. Hierbei kommt eine diagnostische Angiographie, inklusive digitaler Subtraktionsangiographie, und wenn möglich eine Rotationsangiographie zum Einsatz. Die Rotationsangiographie ist ein angiographisches Verfahren, das Computertomographie (CT)-ähnliche Bilder erzeugt und unter anderem zur besseren Detektion tumorversorgender Gefäße eingesetzt wird. Hierbei kann auch eine Parenchyme-Blood-Volume (PBV)-Rotationsangiographie durchgeführt werden, mittels derer das Blutvolumen des Leberparenchyms und der Läsionen ermittelt werden kann [7].

Anschließend wird die therapeutische Applikation durch die intraarterielle Gabe von Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) markiertem Makroalbuminaggregat (MAA), eine den zur Therapie genutzten Mikrosphären ähnelnde Substanz, simuliert [8]. Um einen extrahepatischen Shunt auszuschließen wird die applizierte Aktivität mittels Szintigraphie und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) des Thorax und des Abdomens gemessen.

Die dreidimensionale Verteilung des Radiopharmakons in der Leber wird ebenfalls durch SPECT abgebildet. Eine zusätzlich angefertigte CT dient hierbei zur anatomischen Orientierung und Schwächungskorrektur der detektierten Strahlung.

Da die Menge an abgelagertem  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA hauptsächlich durch die arterielle Blutversorgung der Läsionen bestimmt ist und dies der Wert ist, der in der PBV-Rotationsangiographie bestimmt wird, scheint ein Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren wahrscheinlich.

Ziel dieser Arbeit ist es diesen Zusammenhang bei den beiden Tumorentitäten HCC und CRC genauer zu beleuchten.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Selektive interne Radiotherapie

Die SIRT ist ein auf die Leber beschränktes radiotherapeutisches Verfahren, mit welchem sich primäre und sekundäre maligne Lebertumore behandeln lassen. Es werden kleine Glas- (Durchmesser: 20-30  $\mu\text{m}$ ) oder Kunstharzpartikel (Durchmesser: 30-40  $\mu\text{m}$ ), sogenannte Mikrosphären, gezielt in die Leberarterie eingeschwenkt wodurch eine Retention im Tumorgewebe bzw. eine Embolisation des Tumorgewebes erzielt wird [4, 9]. Die Mikrosphären sind mit  $^{90}\text{Y}$  beladen, einem hochenergetischen Betastrahler (0,937 MeV, Halbwertszeit 64 Stunden), von welchem die radiotherapeutische Wirkung ausgeht. Die Aktivität pro Sphäre beträgt hierbei 2500 Bq für Glas- und 50 Bq für Kunstharzsphären [9].

#### 2.1.1 Wirkprinzip

Die spezifische Wirkung der SIRT beruht neben einem embolischen Effekt, der von dem Kunstharzpräparat ausgeht, vor allem auf der gezielten Anreicherung radioaktiver Substanzen im Tumorgewebe. Voraussetzung hierfür ist die doppelte Gefäßversorgung der Leber aus Portalvene und Leberarterie. Während das gesunde Lebergewebe zu 80% aus der Pfortader und nur zu 20% aus der Leberarterie versorgt wird, ist dies bei Lebertumoren und Metastasen anders. Wie bei Tumoren üblich, kommt es durch ausgeschüttete Botenstoffe zu einer ausgeprägten Angiogenese. Daraus resultiert eine erhöhte Gefäßdichte im Tumorgewebe. Diese Gefäße werden hauptsächlich aus der Leberarterie gespeist [5].

Werden nun über die Leberarterie Mikrosphären eingebracht, verteilen sich diese vornehmlich in den besser vaskularisierten Tumorarealen. Hier okkludieren sie präkapilläre Gefäße und kumulieren dort [8]. Beim Zerfall des  $^{90}\text{Y}$  emittiert diese Betastrahlung (0,937 MeV), welche durchschnittlich 2,5 mm ins Gewebe

eindringt. Die maximale Eindringtiefe liegt hierbei bei 11 mm [10]. Somit ist eine ideale Anreicherung der Strahlendosis im Tumor bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes möglich. Im Normalfall werden über 150 Gy im Tumorgewebe, bei maximal 25 Gy im gesunden Leberparenchym, appliziert [6]. Die Sphären geben innerhalb der ersten elf Tage 95% ihrer Strahlung ab und verbleiben im Anschluss im Körper. Es sind aktuell zwei unterschiedliche Mikrosphären auf dem Markt, die sich anhand ihres spezifischen Gewichts und der radioaktiven Aktivität pro Sphäre unterscheiden [8].

### **2.1.2 Indikation**

SIRT stellt laut Leitlinien eine Option in der Behandlung des HCC und CRC dar [2, 3]. Darüber hinaus wird sie beispielsweise bei cholangiozellulären Karzinomen und hepatischen Metastasen von (Aderhaut-)Melanomen und Mamma-Karzinomen, sowie Neuroendokrinen-Tumoren eingesetzt [11, 12]. Da es sich um ein auf die Leber begrenztes Verfahren handelt, sollte es nur eingesetzt werden, wenn sowohl der Primärtumor, wie auch potenzielle extrahepatische Metastasen kontrolliert sind und der Leberbefall damit prognosebestimmend ist. Eine spezifische Anreicherung der Mikrosphären im Tumorgewebe und somit eine selektive Therapie ist Voraussetzung. Außerdem dürfen keine Kontraindikationen vorliegen.

Laut aktuellen Leitlinien [2, 3] sollte eine SIRT, nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen keine anderen Therapieoptionen mehr offen stehen. Studien zeigen jedoch, dass SIRT in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen CRCs sowohl das progressionsfreie Überleben, wie auch das Gesamtüberleben steigern [4] und die hepatische Tumorkontrolle verbessert [13].

### **2.1.3 Kontraindikationen**

Eine Kontraindikation ist, neben einem prognosebestimmenden Befall anderer Organe, vor allem eine nicht ausreichende Leberfunktion des Patienten. Diese

kann durch die Erkrankung selbst, aber auch durch vorausgegangene hepato-toxische Therapien bedingt sein. Als Marker hat sich Billirubin etabliert. Ab einem Wert von 2 mg/dL ist eine SIRT kontraindiziert [4]. Ebenfalls sollte eine SIRT bei Vorliegen eines Aszites nicht angewendet werden [14, 15]. Auch dürfen weder eine Therapie mit Capecitabine innerhalb der letzten sechs Wochen, noch eine vorausgegangene perkutane Radiotherapie der Leber vorliegen, da es zu nicht einzuschätzenden kumulativen Schäden kommen kann. Durch die Therapie sollte es zu keiner Schädigung umliegender Organe kommen, weshalb auch nicht zu okkludierende hepatointestinale Gefäße sowie eine Leber-Lungen-Shuntfraktion von über 20% absolute Kontraindikationen darstellen. Eine Lebenserwartung von unter 3 Monaten stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar [8]. Hingegen ist eine Pfortaderthrombose bei lebereigenen Tumoren keine Kontraindikation [16].

#### **2.1.4 Durchführung**

Zuerst müssen durch geeignete Voruntersuchungen mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen und die Indikation zu einer SIRT durch ein Tumorboard gestellt werden. Es empfiehlt sich ein Ganzkörperstaging, um sowohl andere Tumormanifestationen auszuschließen, als auch einen Ausgangsbefund zu Beginn der Therapie zu sichern. Außerdem ist eine genaue Beurteilung der Leber und des Verhältnisses von gesundem Lebergewebe zu Tumor für die Berechnung der zu verabreichenden Dosis wichtig.

Anschließend folgt eine angiographische Darstellung der Bauchgefäße, speziell der Leberarterien. In dieser Sitzung werden mögliche Anastomosen zwischen Lebergefäßen und Arterien anderer Bauchorgane unterbunden und mit dem Gammastrahler  $^{99m}\text{Tc}$  (Halbwertszeit 6 Stunden) markierte MAA-Partikel in die Leberarterien injiziert. Diese haben eine mit den bei der Therapie verwendeten Mikrosphären vergleichbare Partikelgröße [8].

Mittels SPECT/CT und planarer Szintigrafie wird die Verteilung dieser Partikel evaluiert. Ausgeschlossen werden sollte eine Anreicherung der Partikel im Lungengewebe oder im Gastrointestinaltrakt. In das Lungengewebe gelangen die

Partikel durch arterio-venöse Shunts, bedingt durch das Tumorwachstum oder eine vorbestehende Lebererkrankung. Ein Abstrom in den Gastrointestinaltrakt ist ebenfalls durch eine Flussumkehr in den Leberarterien oder nicht getrennte Anastomosen möglich.

Außerdem wird sichergestellt, dass sich die Partikel hauptsächlich im Tumorgewebe anreichern, da nur hierdurch eine Selektivität und eine Schonung der restlichen Leber erzielt wird. An einem zeitnahen zweiten Termin kommt es ebenfalls in einem angiografischen Setting zur eigentlichen Therapie. Hierbei werden die mit  $^{90}\text{Y}$  beladenen Mikrosphären langsam und pulsativ über einen Katheter unter angiographischer Kontrolle in die Leberarterien appliziert. Es werden je nach anatomischer Situation und Ausbreitung des Tumors sowie der Leberfunktion beide oder nur ein Leberlappen behandelt. Anschließend wird mittels einer Bremsstrahlen-Szintigrafie die Verteilung der Mikrosphären dokumentiert und postinterventionelle Symptome wie Übelkeit und Spannungsschmerz behandelt. Es folgt eine tumorspezifische Nachsorge mit erneuter Bildgebung, um das Ansprechen der Therapie zu beurteilen.

### **2.1.5 Komplikationen**

Prinzipiell kann es zu drei verschiedenen Komplikationsfeldern kommen. Pulmonale Komplikationen ergeben sich durch eine zu hohe Shuntfraktion. Mikrosphären, welche die Leber passieren, setzen sich in der Gefäßstrombahn der Lunge fest und können hier zu dosisabhängigen Schädigungen, wie radiogener Pneumonie, führen [17].

Durch Flussumkehr der hepatischen Gefäße oder hepatogastrale Verbindungen, die in der Vorbereitung nicht okkludiert wurden, kann es zu einem Abstrom von Mikrosphären in den Gastrointestinaltrakt kommen. Hier sind Magen- und Duodenalulzera die Hauptkomplikation [18, 19].

Auch eine Entzündungen der Gallenblase oder Bauchspeicheldrüse ist möglich. Des Weiteren kann die Therapie in der Leber selber zu radiogener Schädigung führen. Diese konzentriert sich periportal und geht mit Mikroinfarkten und chronisch entzündlichem Infiltrat einher [17].

## 2.2 Hepatozelluläres Karzinom

### 2.2.1 Epidemiologie

Das HCC ist die zweithäufigste malignombedingte Todesursache und steht an Platz fünf der Neuerkrankungen weltweit. In Deutschland sterben nach Angaben des Robert Koch Instituts jährlich rund 5900 Patienten (Stand 2012) an den Folgen eines HCCs [20]. Ein Rückgang der Neuerkrankungen ist in den nächsten Jahren durch ein steigendes Risikoprofil der Bevölkerung nicht zu erwarten. Hierfür ist hauptsächlich das vermehrte Auftreten von nichtinfektiösen Lebererkrankungen, wie NASH, bedingt durch die erhöhte Inzidenz an metabolischen Erkrankungen, wie Adipositas und Diabetes mellitus, verantwortlich. Zu den weiteren Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs zählen die Virushepatitiden B und C, Leberzirrhose, übermäßiger Alkoholkonsum, sowie seltener chemische Noxen und genetisch-determinierte Erkrankungen.

### 2.2.2 SIRT bei HCC

Laut aktueller Leitlinie kann der Stellenwert der SIRT aktuell noch nicht abschließend eingeschätzt werden [3]. Hilgard et al. empfehlen den palliativen Einsatz einer SIRT jedoch bei bestimmten Patientengruppen (Abb.1) [21].

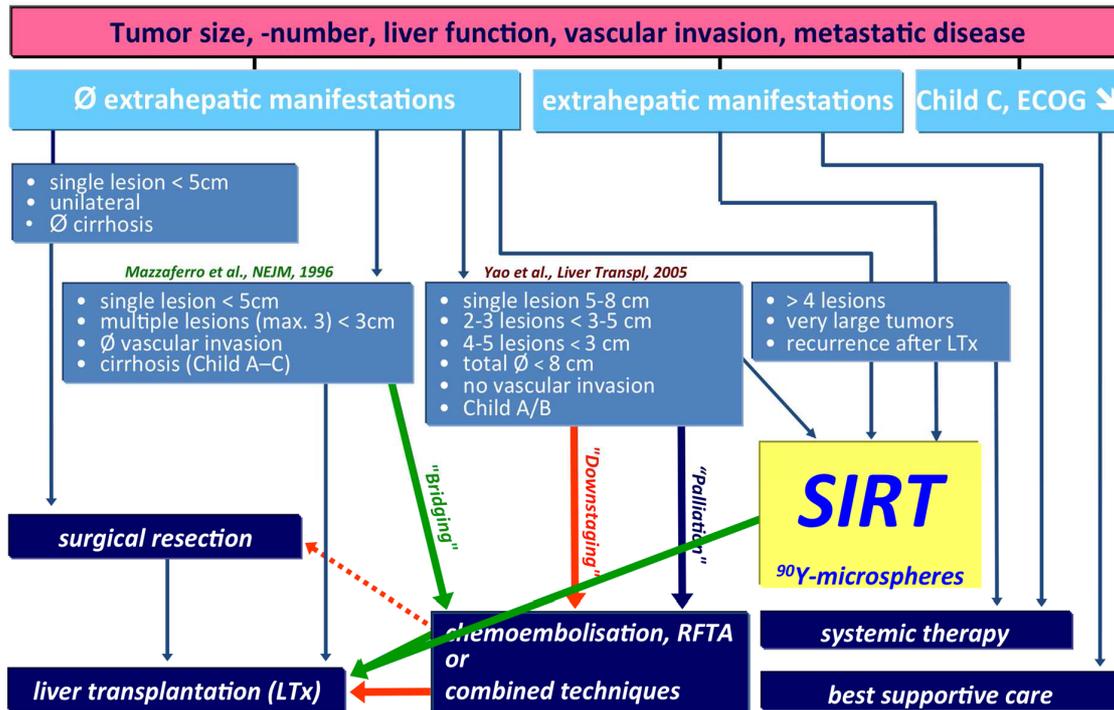


Abb. 1: Therapieschema HCC nach Hilgard et al. [21].

Hierzu gehören Patienten mit multilokulären (> 4 Läsionen), nicht resektablen Primärtumoren oder prognosebestimmender, intrahepatischer Metastasierung bei zusätzlicher extrahepatischer Manifestation.

Bei Patienten mit Pfortaderthrombose können ischämische Effekte minimiert werden, da die SIRT nur zu einer minimalen Okklusion präkapillarer Gefäße führt [16]. Durch die Therapie erhöht sich sowohl die Überlebenszeit, als auch die Lebensqualität der Patienten [22]. In einer Metadatenanalyse von 2015, welche insgesamt 8 Studien mit 1499 Patienten auswertete, wurde SIRT mit Transarterieller Chemoembolisation, der Standardtherapie bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und nicht resektablem Tumor (Barcelona classification of liver cancer stage B), verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass sowohl das Gesamtüberleben, als auch die Zeit bis zur Tumorprogression in der SIRT-Gruppe signifikant höher war [23]. Eine Vergleichsstudie zwischen SIRT und einer Therapie mit Sorafenib bei lokal fortgeschrittenen und nicht operablen HCCs zeigte außerdem eine signifikant bessere Verträglichkeit der SIRT bei vergleichbarer Überlebenszeit [24].

## 2.3 Kolorektales Karzinom

### 2.3.1 Epidemiologie

Neuerkrankungen an einem CRC betreffen jährlich rund 62.250 Patienten in Deutschland, über 25.000 von ihnen versterben pro Jahr an dieser Erkrankung. Somit nimmt es sowohl bei der Anzahl der Neuerkrankungen, als auch dem Anteil der Krebssterbefälle eine entscheidende Rolle ein. Bei Männern steht das CRC an Platz drei der Krebsneuerkrankungen und macht 11,6% aller Krebssterbefälle deutschlandweit aus. Bei Frauen steht es an Platz zwei der Neuerkrankungen und macht 12,1% der Sterbefälle aus (Stand 2012) [20]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der siebten Lebensdekade und das Erkrankungsrisiko steigt linear mit dem Alter an. Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines CRCs lassen sich Tabakkonsum, Übergewicht und fettreiche, ballaststoffarme Diät identifizieren. Auch ist der Einfluss von genetischen Faktoren, chronischen Entzündungen, Alkohol und rotem Fleisch belegt.

Bei CRCs handelt es sich zumeist um Adenokarzinome, die über eine Adenom-Karzinom-Sequenz aus Vorläuferläsionen entstehen. Diese lassen sich im Rahmen der Früherkennung durch Koloskopien identifizieren und behandeln.

### 2.3.2 SIRT bei CRC

SIRT stellt eine Behandlungsoption bei disseminierten Lebermetastasen eines CRC dar. Sie sollte laut aktuellen Leitlinien nur bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung stehen [2]. Außerdem sollte eine alleinige oder dominierende Lebermetastasierung vorliegen. In Studien hat sich eine hohe Ansprechrate von rund 90% der hepatischen Metastasen eines CRCs auf eine SIRT gezeigt [6]. Bei Ansprechen in der ersten Intervention scheint eine erneute SIRT mit gleicher Ansprechrate möglich zu sein. Auch ist es in einigen Fällen möglich, durch kombinierte SIRT und Chemotherapie, ein „Downstaging“ des Tumors zu erreichen und somit eine Resektion oder Transplantation zu ermöglichen. [12]

Es konnte gezeigt werden, dass eine alleinige SIRT das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität und das Gesamtüberleben steigert [25]. In Kombination mit einer systemischen oder auf die Leber begrenzten Chemotherapie fielen diese Ergebnisse noch deutlicher aus [22]. Eine Studie zeigte diesen Effekt auch für Erstlinientherapie bei fortgeschrittener CRC mit einer SIRT in Kombination mit systemischer Chemotherapie [4]. In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei hepatisch metastasiertem, nicht kurativ-resektablen CRC durch eine Erstlinientherapie mit SIRT und Chemotherapie, eine bessere hepatische Tumorkontrolle, als durch alleinige Chemotherapie erzielt werden konnte. Da dies in der Gesamtkohorte jedoch nicht zu einer erhöhten Gesamtüberlebenszeit führte, wird der Einsatz der SIRT als Erstlinientherapie nicht routinemäßig empfohlen, könnte jedoch für ausgewählte Patientengruppen in Betracht gezogen werden [13].

## 2.4 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT

### 2.4.1 Prinzip Emissions-tomographischer Verfahren

In der Nuklearmedizin werden gering radioaktiv-markierte Stoffe (Radiopharmaka) eingesetzt, welche zur Darstellung von Stoffwechselfvorgängen angewendet werden können. Somit können (patho-) biochemische und physiologische Veränderungen nicht invasiv in-vivo gemessen werden. Bei dem Übergang der verwendeten instabilen Isotope in energetisch günstigere Zustände wird Strahlung emittiert. Im Falle der für die SPECT verwendeten Isotope ist dies Gammastrahlung. Diese Strahlung kann unter Zuhilfenahme von Gammakameras detektiert werden.

Eine planare Akquisition führt zur Entstehung eines zweidimensionalen Bildes. Da jedoch die dreidimensionale Verteilung im Körper auf ein zweidimensionales Bild begrenzt wird, kommt es zu Überlagerungen und somit zu einem Informationsverlust. Dies lässt sich durch Emissions-Tomographie vermeiden. Hierbei werden mehrere planare Projektionen aus unterschiedlichen Winkeln aufgenommen. Mittels gefilterter Rückprojektion nach Radon [26] lässt sich die Verteilung des Radiopharmakons in den einzelnen Schichten aus den jeweils korrespondierenden Zeilen der Projektionen errechnen. Statt der gefilterten Rückprojektion werden heute die gängigeren iterativen Rekonstruktionsverfahren verwendet [27]. Bei diesem Annäherungsverfahren wird ein Verteilungszustand des Pharmakons postuliert und solange korrigiert, bis es zu einer Übereinstimmung, der aus dieser Verteilung entstehenden planaren Szintigramme und den tatsächlich gemessenen Aufnahmen, kommt. Bei beiden Verfahren erhält man einen Stapel Schichtbilder entlang einer definierten, meist transversalen, Achse. Aus diesen Bildern lassen sich sagittale, koronare und transversale Schichten rekonstruieren.

### 2.4.2 Aufbau SPECT/CT

Ein SPECT/CT ist ein Hybridgerät, bestehend aus einem SPECT und einem im gleichen Gerät verbauten CT. Die Aufnahmen werden nacheinander akquiriert und der Patient zwischen den Aufnahmen von der einen zur anderen Modalität bewegt. Durch die exakte Kenntnis der Tischbewegung und einer identischen Patientenposition lassen sich die beiden Bilder im Anschluss einfach fusionieren [28].

Die heutigen SPECT-Geräte bestehen meist aus zwei auf einem Gammakameraprinzip beruhenden Detektoren, die üblicherweise in einem Winkel von  $90^\circ$  oder  $180^\circ$  zueinander angeordnet sind, sowie einer nachgeschalteten elektronischen Datenverarbeitung und Ausgabe. Die Detektoren selbst sind aus Kollimator, Szintillator, Photomultiplier und verarbeitender Elektronik aufgebaut [29]. Der Kollimator dient der parallelen Ausrichtung der Strahlung, da nur so auf ihren Ursprung geschlossen werden kann. Außerdem hängt die zu erreichende Auflösung und Sensitivität sehr stark von diesem Bauteil ab. Um eine optimale Auflösung zu erzielen ist neben dem Aufbau des Kollimators vor allem der Abstand zum Patienten wichtig, weshalb dieser in verschiedenen Positionen immer wieder durch optische Methoden nachreguliert wird [28]. In typischen klinischen Anwendungen wird somit eine Auflösung von 7-15 mm [30] bei Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$  erzielt. Im Szintillator erfolgt anschließend eine Umwandlung der  $\gamma$ -Quanten in Licht, welches im Photomultiplier verstärkt und letztendlich orts- und intensitätskodiert gespeichert wird [28].

Der verbaute CT ist heutzutage meist ein moderner Mehrzeilen-CT.

### 2.4.3 Quantifizierung

Man unterscheidet zwischen einer relativen Quantifizierung, die einen Vergleich der gemessenen Aktivität in verschiedenen Regionen in einem Datensatz zulässt und absoluter Quantifizierung, deren Ziel die Ermittlung einer Aktivitätskonzentration im Gewebe ist. Durch absolute Quantifizierung ist somit ein Vergleich mehrerer Untersuchungen von unterschiedlichen Geräten und Zeiten

möglich. Voraussetzung hierfür ist jedoch, neben einer korrekten Funktion des verwendeten Gerätes, die Anwendung verschiedener Korrekturen.

#### *2.4.3.1 Totzeitkorrektur*

Eine Totzeitkorrektur ist notwendig, da jeder Detektor eine endliche Zeit benötigt, um ein detektiertes  $\gamma$ -Quant in einen Impuls zu verwandeln. In dieser Zeit ist es nicht möglich weitere  $\gamma$ -Quanten zu erfassen. Die Totzeitkorrektur wird also mit steigender Zählrate immer wichtiger. Wenn die Totzeit des Systems bekannt ist, lässt sich diese Fehlerquelle jedoch herausrechnen [31].

#### *2.4.3.2 Schwächungskorrektur*

Eine Schwächungskorrektur ist notwendig, da Gammastrahlung beim Durchtritt durch Materie absorbiert wird. Die Anzahl der Strahlen, die den Detektor erreichen, ist also stark abhängig von ihrem Entstehungsort. So erreichen bei einer Tc-Quelle nur 16% der Strahlung aus der Hirnmitte, jedoch 82% aus einer oberflächennahen Schicht den Detektor [32]. Um dies zu korrigieren, wird eine Schwächungskarte der Gammastrahlung des jeweiligen Radiopharmakons erstellt. Hierzu können die durch die CT gewonnenen Schwächungskoeffizienten genutzt werden. Da bei diesem Verfahren Korrekturfaktoren in der Größenordnung von 5 bis 20 angewendet werden, ist die Genauigkeit dieser Berechnung maßgeblich für die Quantifizierbarkeit der Untersuchung [28].

#### *2.4.3.3 Streustrahlenkorrektur*

Bei Durchtritt durch Materie kommt es zur teilweisen Streuung der Gammastrahlung. Der Streustrahlenanteil bei einer SPECT-Untersuchung liegt bei 40-60% und erzeugt auf den Bildern ein Rauschen und somit eine Reduktion der Bildqualität [28]. Bei der Streuung wird der Energiegehalt der meisten  $\gamma$ -Quanten reduziert und unterscheidet sich somit von dem der ungestreuten  $\gamma$ -Quanten. Da bei der Detektion der Energiegehalt gemessen und nur  $\gamma$ -Quanten in einem bestimmten

Energiebereich in die Auswertung einfließen, lässt sich ein Großteil der Streustrahlung herausrechnen. Durch die Messung der Streustrahlung in einem zweiten, niedrigeren Energieband, welches nicht in die Auswertung miteinfließt, lässt sich außerdem auf den Anteil der Streustrahlung im ausgewerteten Energiebereich schließen und sich dieser somit korrigieren [31].

#### 2.4.3.4 *Partialvolumenkorrektur*

Die Partialvolumenkorrektur wird bei kleinen „Regions of Interest“ (ROIs) unterhalb der doppelten Auflösungsgrenze in Gebieten mit ungleicher Aktivitätsverteilung notwendig. Dies liegt daran, dass es auf Grund der beschränkten Auflösung zu einer Vermischung der Signale von außerhalb und innerhalb der ROI kommt. So werden bei hoher Aktivität innerhalb der ROI und niedriger Aktivität in der Umgebung Signale aus der ROI, bedingt durch die geringe Auflösung, fälschlicherweise außerhalb der ROI verortet. Dies führt zu dem Effekt, dass kleine, aktive ROIs, beispielsweise Tumorkläsionen, in ihrer Aktivität abgeschwächt, jedoch vergrößert dargestellt werden. Im Vergleich zum Hintergrund weniger aktive ROIs erscheinen hingegen verkleinert und mit überschätzter Aktivität [30].

Korrigiert lässt sich dies durch Recovery-Koeffizienten, die das Verhältnis von gemessener zu tatsächlicher Aktivitätsverteilung in Abhängigkeit des Volumens der ROI angeben. Recovery-Koeffizienten werden experimentell ermittelt und liegen deshalb nur für einfache geometrische Figuren vor. Da dieses Phänomen stark von dem Auflösungsvermögen des Systems abhängt, lässt es sich auch durch eine Verbesserung dieser abschwächen [30].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass mit modernen SPECT-Geräten unter Verwendung dieser Korrekturverfahren bei  $^{99m}\text{Tc}$ -Scans, auch unter klinischen Bedingungen, eine absolute Quantifizierung möglich ist. Die Abweichung der Messwerte lag, abhängig von der Größe der Läsion, dabei je-

weils unter 10% [30]. Allerdings ist eine absolute Quantifizierung aktuell noch kein Standard in der klinischen Anwendung von SPECT-Untersuchungen.

#### **2.4.4 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA**

Da Technetium-99m ein instabiles Element ist und nicht natürlicherweise in der Biosphäre vorkommt, wird es speziell für den medizinischen Gebrauch erzeugt. Hierfür wird Molybdän-98 mit Neutronen beschossen und zerfällt anschließend unter Emission von Betastrahlung in das metastabile Isotop  $^{99m}\text{Tc}$ , welches in der nuklearmedizinischen Diagnostik eingesetzt wird. Es hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden und sendet beim Übergang in Tc-99 Gammastrahlen mit einer Energie von 142,7 keV aus.  $^{99m}\text{Tc}$  kann beispielsweise an MAA gebunden werden. Vor der Verwendung muss sichergestellt werden, dass über 90% des Technetiums an MAA gebunden sind und das unter 10% der MAA-Partikel außerhalb des Bereichs von 10-90  $\mu\text{m}$  Durchmesser liegen [33].

## 2.5 Rotationsangiographie

### 2.5.1 Funktionsweise

Die Rotationsangiographie bezeichnet ein Verfahren, bei welchem, in einem angiographischen Setting mittels C-Bogen, CT-ähnliche Aufnahmen generiert werden. Hierbei rotiert ein C-Bogen axial um den Patienten und erzeugt aus verschiedenen Winkeln Aufnahmen mittels Röntgenstrahlung. Wie im SPECT werden aus den korrespondierenden Zeilen der verschiedenen Projektionen mittels gefilterter Rückprojektion Schnittbilder errechnet. Diese unterlaufen verschiedene Korrekturen. Es entsteht ein Stapel an axialen Schichtbildern, aus denen sich ein dreidimensionaler Datensatz errechnen lässt. Durch die hohe Anzahl an Projektionen ist bei diesem Verfahren ein besonders hoher Weichteilkontrast zu erreichen [34].

### 2.5.2 Aufbau C-Bogen

Ein C-Bogen besteht aus einer punktförmigen Röntgenquelle, dem sogenannten Generator und einem Flachbilddetektor. Dieser befindet sich im Winkel von genau  $180^\circ$  zur Röntgenquelle auf der gegenüberliegenden Seite des Patienten und detektiert die ausgesandte Röntgenstrahlung nach Durchtritt durch den Patienten. Beide Elemente sind mittels eines C-förmigen Bogens miteinander verbunden. Hierdurch wird eine Rotation um die Längsachse des Patienten ermöglicht.

### 2.5.3 Kontrastmittel

Kontrastmittel können bei bildgebenden Verfahren eingesetzt werden um einen zusätzlichen Informationsgewinn zu erzeugen. Dieser zusätzliche Informationsgewinn kann aus der Identifizierung von funktionellen oder morphologischen Gewebsmerkmalen bestehen. In der CT werden zumeist röntgenpositive Kontrastmittel eingesetzt. Bei intravasaler Applikation kommen nichtionische jodhal-

tige Kontrastmittel zum Einsatz. Da Jod ein röntgendichtes Element ist, hebt es die Röntgendichte im Gewebe an. Durch die Dichteanhebung im jeweiligen Gewebe, kann auf die Jodkonzentration und somit bei intravasaler Gabe auf die Durchblutung geschlossen werden.

#### **2.5.4 Parenchyme Blood Volume-Scan**

Für die Berechnung des PBV werden zwei Aufnahmen mittels Rotationsangiographie benötigt. Zuerst wird eine native Aufnahme des Gewebes angefertigt (mask run). Danach erfolgt die Injektion von Kontrastmittel über den einliegenden Katheter in die Leberarterie oder einen Unterast. Ist ein gleichmäßiger Kontrastmittelfluss (steady state) im Zielgewebe erreicht, wird eine zweite Aufnahme (fill run) akquiriert. In der nachfolgenden Bildbearbeitung erfolgt eine Subtraktion der nativen Aufnahme (mask run) von der kontrastmittelverstärkten Aufnahme (fill run). Lageunterschiede die aus Bewegungen zwischen den beiden Aufnahmen resultieren, werden mittels elastischer Bildregistrierung verrechnet. Aus den so berechneten Dichteunterschieden können nun Blutvolumina bestimmt werden. Hierbei gelten die Dichteunterschiede im Gefäßbaum der Leber als Referenz für reines Blut.

#### **2.5.5 Quantifizierung**

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass zerebelläre Blutvolumenscans von Flachkopfdetektorcomputertomographien (FDCT) mit denen von CTs vergleichbar sind [35, 36].

In einer Untersuchung von 2014 wurde bei 20 Patienten mit HCC PBV-Scans der Leber von einem FDCT mit denen einer CT verglichen [7]. Es konnte eine sehr gute Korrelation zwischen den beiden Untersuchungen festgestellt werden, auch wenn die absoluten Werte der Blutvolumina im FDCT etwas höher lagen, als in der CT. In der Diskussion wird dies hauptsächlich auf unterschiedliche Injektionsprotokolle zurückgeführt.

### **2.5.6 Einsatzmöglichkeit bei der SIRT**

Da die Detektion von kleinen oder schwach vaskularisierten Lebertumoren mittels der konventionelle Angiographie, insbesondere im zirrhotisch umgebauten Lebergewebe, nur sehr begrenzt möglich ist [37], ist in solchen Fällen der Einsatz der Rotationsangiographie, beispielsweise für die Planung einer SIRT möglich. Da ein Zusatznutzen noch nicht abschließend geklärt wurde, ist die Rotationsangiographie noch nicht fest in der Therapieplanung der SIRT verankert. Ihr Einsatz in der Therapieplanung erscheint dennoch sinnvoll [38]. So untersuchte einer retrospektiven Studie von Louie et al. die Auswirkung auf die Therapieplanung. Es konnte gezeigt werden, dass durch den zusätzlichen Einsatz von Rotationsangiographie bei Patienten mit unklarer Gefäßsituation in 52% der Fälle die Therapieplanung angepasst wurde [39].

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Das eingeschlossene Patientenkollektiv besteht aus 34 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2014 bis Februar 2016 eine SIRT-Simulation im Department Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen erhielten. Im Rahmen der SIRT-Simulation wurde nach intraarterieller Platzierung des Katheters ein PBV-Scan der Leber akquiriert. Anschließend erfolgte die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Injektion ( $132,7 \pm 37,8$  MBq) bei gleicher Katheterlage. Zuletzt erfolgte die Akquisition einer SPECT/CT.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $65,7 \pm 9,4$  Jahre. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 15 Personen an einem CRC ( $65,4 \pm 11,0$  Jahre) und 19 Personen an einem HCC ( $65,9 \pm 8,2$  Jahre) erkrankt.

Insgesamt wurden 102 Läsionen untersucht, wobei die Läsionsanzahl pro Patient auf maximal fünf Läsionen begrenzt war.

## 3.2 Akquisition der Aufnahmen

Vor Beginn der Behandlung erhielt jeder Patient 600 mg Perchlorat um eine Aufnahme von freiem Technetium in die Magenschleimhaut zu unterbinden, da hierdurch ein potenzieller Shunt in diese Region überlagert und damit nicht detektiert werden könnte.

### 3.2.1 PBV-Scan

Die Akquisition der PBV-Scans erfolgte in einem angiographischem Setting unter Zuhilfenahme eines Flachbilddetektors (Artis Zee, Siemens Healthcare).

Während der angiographischen Intervention wurden selektiv die relevanten arteriellen Äste aufgesucht, welche die unterschiedlichen Lebersegmente (z.B. A. hepatica dextra und A. hepatica sinistra) versorgen. Nach Sicherstellung der korrekten Lage des Katheters, wurden die jeweiligen Rotationsangiographie-Aufnahmen für die Berechnung der PBV-Scans akquiriert.

Das Aufnahmeprotokoll bestand aus zwei Aufnahmeläufen, einer Nativaufnahme und einer kontrastmittelverstärkten Aufnahme. Für beide Aufnahmen wurden folgende Parameter benutzt: Aufnahmezeit 5 s, 90 kV, Auflösung 616 x 480, 30 x 40 cm, 200 °, 0,8 °/Aufnahme, 248 Aufnahmen, Detektoreingangsdosis 0,36 µGy/Aufnahme. Die Kontrastmittelgabe erfolgte unmittelbar nach Abschluss der Nativaufnahme und wurde bis zum Abschluss der kontrastmittelverstärkten Aufnahme fortgeführt. Zwischen Ende der Nativaufnahme und Beginn der Akquisition der kontrastmittelverstärkten Aufnahme lagen 6 s, um eine gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels in der Leber zu garantieren.

Es wurden 9 ml Kontrastmittel (Ultravist-300, Bayer-Schering Pharma, Berlin, Deutschland), welches zu 36 ml Kontrastlösung verdünnt und mit Hilfe eines Powerinjektors (Medrad, Indianola, PA, USA) mit einer Flussrate von 3 ml/s injiziert wurde, verwendet.

In der weiteren Datenverarbeitung wurden die Nativbilder von der Kontrastmittelverstärkten Aufnahmen subtrahiert und die Subtraktionsbilder unter Zuhilfe-

nahme der arteriellen Inputfunktion skaliert. Die so entstandenen PBV-Karten wurden anschließend zur anatomischen Orientierung über die kontrastmittelverstärkten Aufnahmen gelegt.

### 3.2.2 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT

Die intraarterielle Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA erfolgte sofort nach Abschluss der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen kontrastmittelverstärkten Rotationsangiographie, wobei darauf geachtet wurde, dass sich die Lage des Katheters nicht veränderte. Die durchschnittlich injizierte Aktivität pro Leberlappen betrug hierbei  $74,4 \pm 27,1$  MBq gefolgt von 5 ml Kochsalzlösung zur Spülung.

Da  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA in-vivo nur eine begrenzte Stabilität aufweist, erfolgte die SPECT/CT Akquisition innerhalb einer Stunde nach Injektion des Radiopharmakons um eine Anreicherung von freiem  $^{99m}\text{Tc}$  in die Magenschleimhaut zu minimieren

Es erfolgte die Akquisition planarer Szintigramme von Lunge und Leber gefolgt von einer SPECT/CT. Während der Aufnahme der SPECT (2 Sichtfelder von Thorax und Abdomen, 128 x 128 Matrix, 30 Aufnahmewinkel mit jeweils 15 Sek. pro Aufnahme) wurde der Patient angehalten flach zu atmen um Bewegungsartefakte zu minimieren. Anschließend wurde eine CT (120 kV, Schichtdicke 2,5 mm) angefertigt und hiermit eine Schwächungskorrektur des SPECT durchgeführt. Um eine möglichst gute Koregistrierung von SPECT und CT zu erreichen, wurde der Patient gebeten, während der CT-Aufnahme im ausgeatmeten Zustand die Luft anzuhalten.

Die SPECT-Aufnahmen wurden anschließend mit einem iterativen OSEM Rekonstruktionsprotokoll (4 Iterationen, 10 Untergruppen) rekonstruiert. Zur quantitativen Analyse erfolgte eine automatische Schwächungs-, Streustahlen- und Partialvolumenkorrektur der SPECT-Aufnahmen und die anschließende Koregistrierung mit den CT-Aufnahmen (Evolution, GE Healthcare, Chicago, USA).

## 3.3 Datenerfassung

### 3.3.1 Qualitätssicherung

Die Auswahl der Läsionen erfolgte unter Aufsicht und Anleitung eines radiologischen Oberarztes. Die Auswertung des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie erfolgte getrennt voneinander. Die jeweiligen Betreuer hatten, um eine mögliche Bias zu minimieren, keine Information über die Ergebnisse der jeweils anderen Auswertung.

### 3.3.2 Definition der Läsionen

Die Identifikation der Läsionen erfolgte unter Zuhilfenahme der präinterventionell durchgeführten Bildgebung und der Software Centricity Enterprise Web (Version 3.0, GE Medical Systems). Es wurde immer die aktuellste Bildgebung berücksichtigt und diese als Voruntersuchung (VU) definiert. Sie lag im Schnitt  $38 \pm 21$  Tage zurück, jedoch nie länger als 75 Tage. Bei 18 Patienten war dies eine CT, bei 15 eine Magnetresonanztomographie (MRT) und bei einem Patienten eine Positronenemissionstomographie (PET)/MRT.

Pro Patient wurden durchschnittlich  $3,3 \pm 1,6$  Läsionen definiert, wobei die Anzahl pro Patient auf maximal fünf Läsionen begrenzt war. Bei mehr als 5 Läsionen erfolgte die Auswahl der Läsionen so, dass möglichst repräsentative Läsionen in verschiedenen Größen über die gesamte Leber verteilt ausgewählt wurden.

Die Größe der Läsionen wurde jeweils in der axialen Schicht mit dem größten Anschnitt, durch zwei zueinander senkrecht stehende Durchmesser definiert, wobei der zuerst gewählte Durchmesser immer dem Maximaldurchmesser entsprach.

Des Weiteren erfolgte eine Klassifizierung der Läsionen anhand von Tumorentität, Wachstumsform und Größe. Die Tumorentität (HCC oder CRC) wurde aus den Patientendaten übernommen. Eine Unterscheidung der Wachstumsform (diffus oder kapsulär) geschah unter Zuhilfenahme der präinterventionellen

Bildgebung unter Anleitung und Aufsicht eines erfahrenen radiologischen Oberarztes. Als kapsulär wurden Läsionen klassifiziert, die sich scharf zum umliegenden Gewebe abgrenzen ließen und ein überwiegend kugelförmiges Wachstum zeigten. Bei schlechter Abgrenzbarkeit galt die Läsion als diffus. Die Läsionen wurden der Größe des Maximaldurchmessers (Durchmesser 1) nach in 2 Gruppen unterteilt ( $\leq 25$  mm und  $> 25$  mm).

### 3.3.3 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT

Die Auswertung der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT erfolgte mit der Software HERMES WS Browser (Version 1.6, HERMES Medical Solutions AB). Dafür wurden die SPECT-Daten anhand der mitaufgezeichneten CT mit der jeweiligen Voraufnahme (CT oder MRT) koregistriert. Die Koregistrierung erfolgte über einen automatischen programinternen Logarithmus mittels Verschiebung und Rotation in allen Ebenen. Falls große Abweichungen bestanden, die beispielsweise durch eine unterschiedliche Lagerung oder Atemlage des Patienten bei der Voruntersuchung auftraten, erfolgte eine manuelle Korrektur der Koregistrierung. War auch so eine Koregistrierung beispielsweise durch eine extrem andere Lagerung nicht möglich, die Läsion aber im low-dose CT der SPECT/CT-Untersuchung sichtbar, so wurde diese zur Auswertung herangezogen. War die Läsion hier nicht sicher abzugrenzen wurde die Läsion als nicht auswertbar klassifiziert.

Anschließend wurden die Läsionen in jeder axialen Schicht eingezeichnet und durch das Programm ein Volume of Interest (VOI) erzeugt. Die Größe der Läsionen orientierte sich hierbei an den anatomischen Gegebenheiten, die aus der Voruntersuchung abzuleiten waren. Es wurden jedoch auch im  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT sichtbare Läsionsausläufer miteingezeichnet, soweit diese als medizinisch plausibel angesehen wurden. Die so erzeugten VOIs wurden analog zu den Läsionen in der Voruntersuchung vermessen. In der axialen Schicht mit dem größten Läsionsanschnitt erfolgte die Bestimmung zweier zueinander senkrecht stehender Durchmesser. Hierbei wurde der erste Durchmesser wieder als Maximaldurchmesser gewählt.

Zu späteren Vergleichszwecken erfolgte außerdem die Bestimmung einer Hintergrundaktivität. Hierzu wurde eine in etwa  $50 \text{ cm}^3$  ( $50,8 \pm 1,6 \text{ cm}^3$ ) große VOI eingezeichnet. Es wurde darauf geachtet, dass sich innerhalb der VOIs keine Läsionen oder Artefakte befanden. Da bei einem Teil der Patienten eine seitengetrennte Injektion der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Partikel erfolgte, wurde jeweils eine Hintergrundaktivität für den rechten und linken Leberlappen bestimmt. So konnten in der nachträglichen Berechnung die jeweilige Hintergrundaktivität auf Läsionsseite herangezogen werden.

Für die erzeugten VOIs (Läsionen und Hintergrundaktivität) erfolgte die Bestimmung des Volumen (in  $\text{cm}^3$ ) und der Gesamtaktivität (in counts).

Außerdem erfolgte die optische Einteilung der Läsionen anhand einer visuellen Ordinalskala in 6 Kategorien (optische Läsionseigenschaft; OLE). Die Werte der Skala reichten von 0 bis 5 (Abb. 2) und waren wie folgt definiert:

OLE 0: Geringerer Uptake als umliegendes Normalgewebe

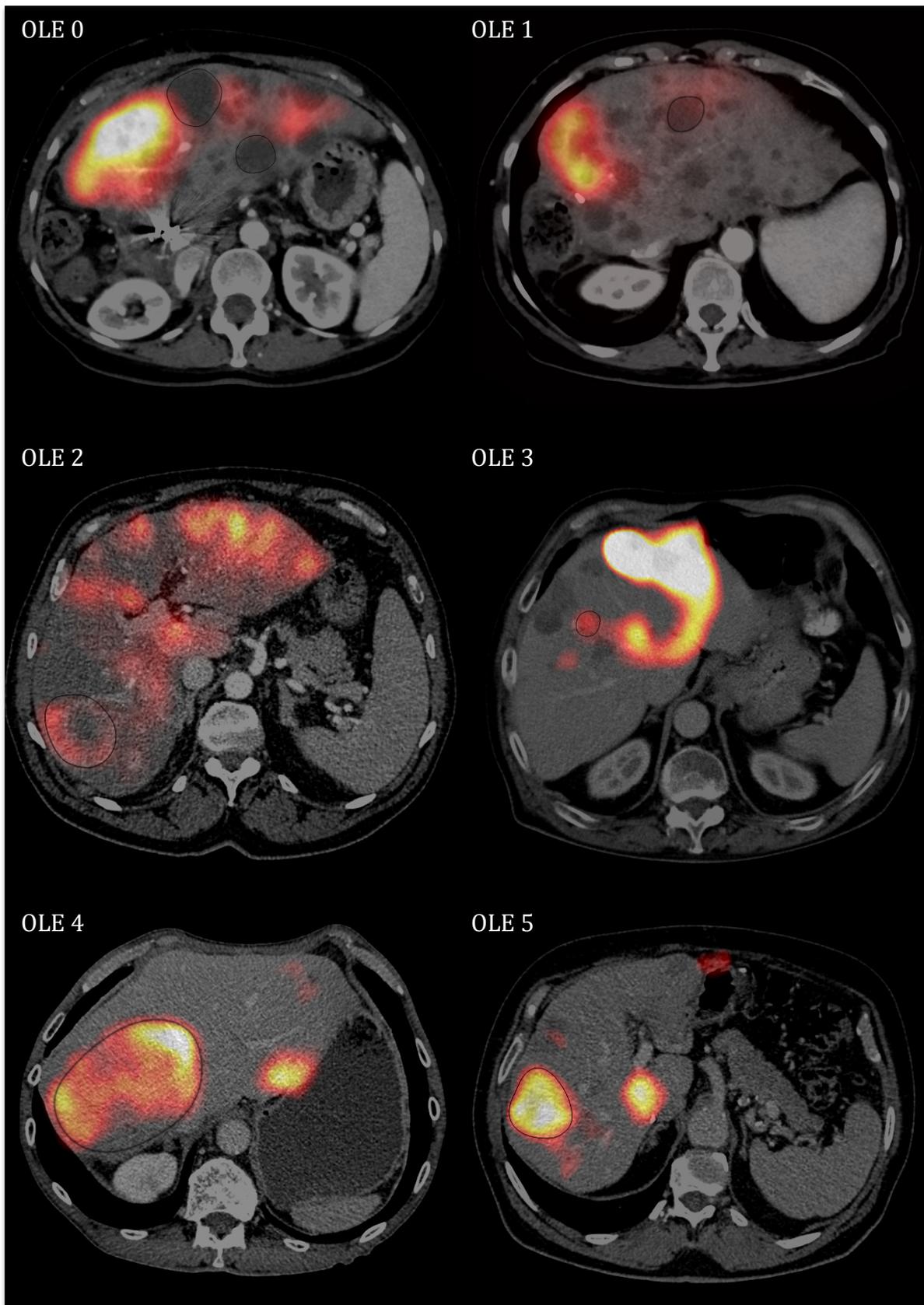
OLE 1: Gleicher Uptake, wie umliegendes Normalgewebe

OLE 2: Schwach gesteigerter und inhomogener Uptake

OLE 3: Schwach gesteigerter und homogener Uptake

OLE 4: Stark gesteigerter und inhomogener Uptake

OLE 5: Stark gesteigerter und homogener Uptake



**Abb. 2:** Beispielhafte Läsionen für die jeweiligen OLE-Werte.

### 3.3.4 PBV-Rotationsangiographie

Die Verarbeitung und Auswertung der akquirierten Daten erfolgte an einer kommerziell erhältlichen Workstation (Syngo XWP, Siemens Healthcare).

Anhand der Voruntersuchung wurden die zuvor ausgewählten Läsionen aufgesucht. In der axialen Schicht mit dem größten Läsionsanschnitt wurde die Läsion eingezeichnet und so eine ROI erstellt. Dabei orientierte sich die Größe der ROI maßgeblich an den anatomischen Gegebenheiten, die aus der kontrastmittelverstärkten Aufnahme abzuleiten waren. Läsionsausläufer in der PBV-Karte wurden, soweit sie medizinisch als plausibel erachtet wurden, miteingezeichnet. Die so erzeugten ROIs wurden analog zur Voruntersuchung vermessen und zwei zu einander senkrecht stehende Durchmesser definiert. Der erste Durchmesser wurde wieder als Maximaldurchmesser gewählt.

Zum späteren Vergleich mit der Hintergrundaktivität wurden zusätzlich ROIs mit einem Durchmesser von 2 cm in artefaktfreien, repräsentativen Bereichen eingezeichnet. Da die Bildakquisition für beide Leberlappen getrennt stattfand, wurde auch jeweils eine Hintergrundaktivität für jeden Leberlappen bestimmt.

Für alle ROIs (Läsionen und Hintergrundaktivität) wurde das durchschnittliche PBV (in ml/100 ml) und die Standardabweichung (in ml/100ml) ermittelt.

Außerdem erfolgte analog zur Auswertung der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT die optische Einteilung der Läsionen anhand einer visuellen Ordinalskala mit 6 Kategorien. Die Werte der Skala reichten von 0 bis 5 (Abb. 3) und waren wie folgt definiert:

OLE 0: Geringeres PBV als umliegendes Normalgewebe

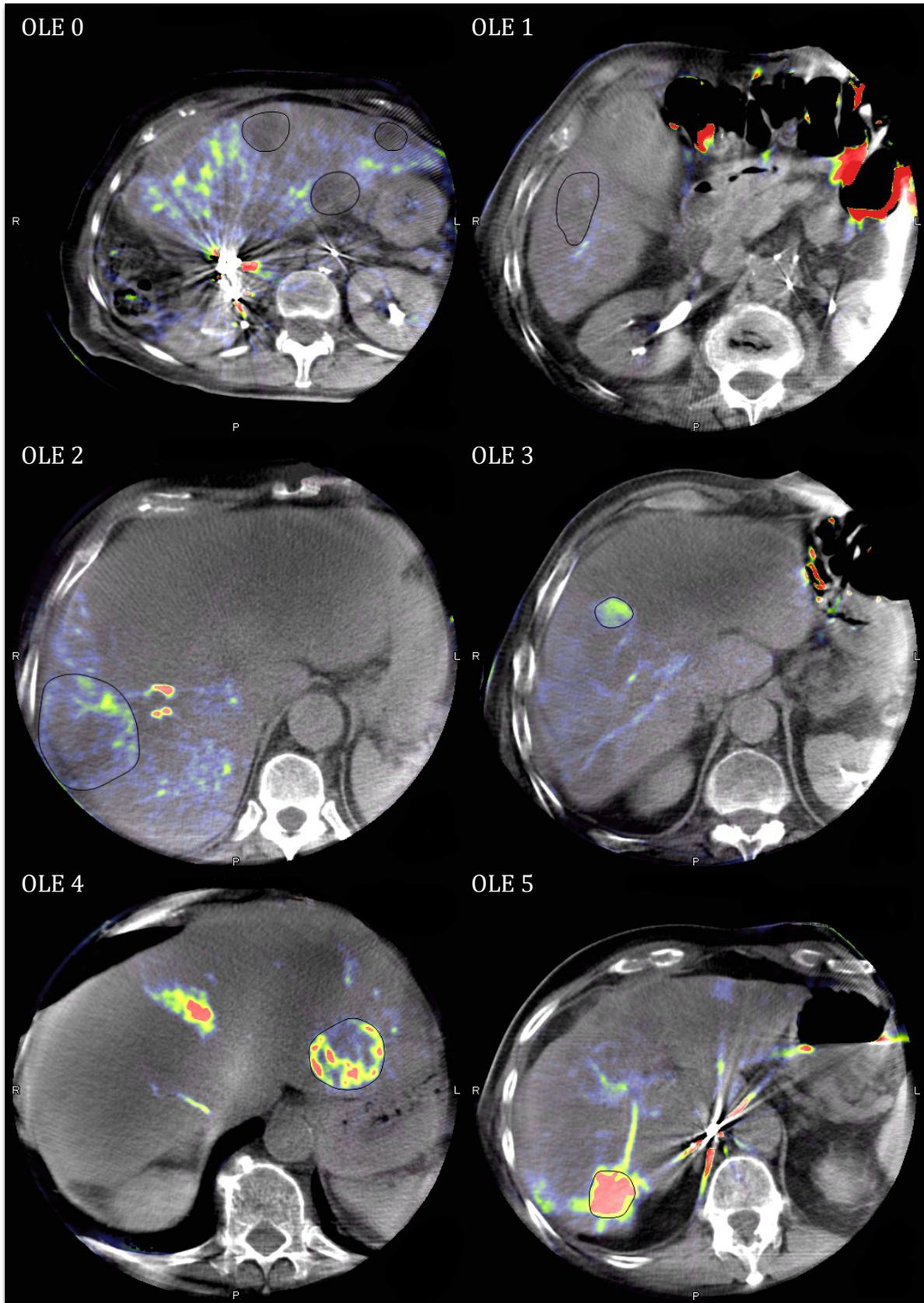
OLE 1: Gleiches PBV, wie umliegendes Normalgewebe

OLE 2: Schwach gesteigertes und inhomogenes PBV

OLE 3: Schwach gesteigertes und homogenes PBV

OLE 4: Stark gesteigertes und inhomogenes PBV

OLE 5: Stark gesteigertes und homogenes PBV



**Abb. 3:** Beispielhafte Läsionen für die jeweiligen OLE-Werte.

## 3.4 Auswertung

### 3.4.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Statistiksoftware JMP (Version 13.1, SAS Institut Inc.). Zur Berechnung der Signifikanzwerte wurde bei einer Kombination aus nominalen und metrischen Variablen der Wilcoxon Rangsummentest für unverbundene, nicht normalverteilte Stichproben verwendet. Bei metrischen Variablen erfolgte die Testung mittels linearer Regression. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p = 0,05$  angesetzt.

### 3.4.2 Quantifizierung der $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT

Die in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT ermittelten Messwerte Volumen ( $V$  in  $\text{cm}^3$ ) und Gesamtaktivität (counts) wurden unter Zuhilfenahme unten stehender Formel zu dem quantitativen Wert Aktivität ( $U$  in  $\text{kBq}/\text{cm}^3$ ) verrechnet. In die Berechnung flossen außerdem eine Gerätekonstante ( $k_G$ ), die Geräteempfindlichkeit ( $E_G$  in  $\text{counts}/(\text{s} * \text{MBq})$ ), sowie die Messzeit ( $t$  in s) ein.

$$U = \left( \frac{\text{counts}}{V \times k_G \times E_G \times t} \right) \times 1000$$

Ausschließlich die so ermittelten Werte des mittleren  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake der Läsionen ( $U_{\text{Läsion}}$ , in  $\text{kBq}/\text{cm}^3$ ) und des durchschnittlichen Backgrounduptakes ( $U_{\text{BG}}$ , in  $\text{kBq}/\text{cm}^3$ ), sowie der aus ihnen ermittelte Quotient des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Tumor/Background-Uptakes (TBR) wurden zur weiteren Auswertung verwendet.

### 3.4.3 Vergleich OLE-Werte

Zum späteren Vergleich der OLE-Werte von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und PBV-Rotationsangiographie wurde die Übereinstimmung dieser klassifiziert.

*Genauere Übereinstimmung:* Die Läsion weist in beiden Untersuchungen den gleichen OLE-Wert auf.

*Ungefähre Übereinstimmung:* Die Läsion weist in den beiden Untersuchungen OLE-Werte auf, die nicht exakt, aber in einem der beiden Merkmale Speichermuster oder Intensität übereinstimmen. Nach dem Speichermuster passen die Paare OLE 2 und OLE 4 (inhomogen) sowie OLE 3 und OLE 5 (homogen) zusammen. Der Intensität nach ergeben sich die Paare OLE 0 und OLE 1 (nicht gesteigerter Uptake/PBV), OLE 2 und 3 (schwach gesteigerter Uptake/PBV) und OLE 4 und OLE 5 (stark gesteigerter Uptake/PBV).

*Keine Übereinstimmung:* Die Läsionen weisen in den beiden Untersuchungen OLE-Werte auf, die sowohl in den Merkmalen Speichermuster wie auch Intensität nicht übereinstimmen.

### 3.4.4 Korrelation

Die Korrelationen zwischen zwei metrischen Variablen wurden mit Hilfe linearer Regression in JMP ermittelt. Bis  $r = 0,3$  wurde von keiner Korrelation ausgegangen. Bei  $r > 0,3$  lag eine Korrelation vor, die gleichzeitig signifikant war. Für  $r < 0,3$  und  $r > 0,5$  wurde diese als schwach und für  $r < 0,5$  und  $r > 0,7$  als gut klassifiziert. Werte von  $r > 0,7$  wurden als sehr gute Korrelation angesehen.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Präinterventionelle Bildgebung

Es wurden insgesamt 102 Läsionen ausgewertet. Die Läsionen wurden nach drei Kriterien klassifiziert, der Tumorentität (HCC N = 48 oder CRC N = 54), der Wachstumsform (kapsulär oder diffus) und der Größe ( $\leq 25$  mm oder  $> 25$  mm). Die präinterventionelle Bildgebung lag  $38 \pm 21$  Tage zurück, wobei keine der Voruntersuchungen mehr als 75 Tage vor der Intervention durchgeführt wurde. Die Größe der Läsionen erstreckte sich von 5 mm bis 138 mm (Durchmesser 1) und 5 mm bis 99 mm (Durchmesser 2). Die Durchschnittsgröße lag bei  $35,9 \pm 27,4$  mm (Durchmesser 1) und  $27,7 \pm 19,2$  mm (Durchmesser 2).

#### 4.1.1 Tumorentität

##### 4.1.1.1 HCC

65% (N = 31) der HCCs zeigten ein kapsuläres Wachstum, die restlichen 35% (N = 17) wuchsen diffus. Die Größe der HCCs erstreckte sich von 5 mm bis 138 mm (Durchmesser 1) und von 5 mm bis 99 mm (Durchmesser 2). Der mittlere Durchmesser betrug  $38,3 \pm 32,1$  (Durchmesser 1) und  $29,3 \pm 21,7$  mm (Durchmesser 2). 46% (N = 22) fielen in die Größenkategorie  $\leq 25$  mm, 54% (N = 26) in die Kategorie  $> 25$  mm.

##### 4.1.1.2 CRC

Bei den CRCs betrug der Anteil der kapsulär wachsenden Läsionen 43% (N = 23), der Anteil mit diffuser Wachstumsform lag bei 57% (N = 31). Die Größe erstreckte sich hierbei von 9 mm bis 101 mm (Durchmesser 1) und von 7 mm bis 83 mm (Durchmesser 2). Die Durchschnittsgröße lag bei  $33,8 \pm 22,7$  mm (Durchmesser 1) und  $26,3 \pm 16,8$  mm (Durchmesser 2). Damit lagen 44% (N = 24) in der Größenkategorie  $\leq 25$  mm und 56% (N = 30) in die Kategorie  $> 25$  mm.

#### 4.1.2 Wachstumsform

Die Wachstumsform wurde bei 54 der Läsionen als kapsulär und bei 48 als diffus gewertet.

##### 4.1.2.1 Kapsuläre Wachstumsform

Bei Läsionen mit kapsulärem Wachstum handelte es sich in 57% (N = 31) der Fälle um HCCs in 43% (N = 23) um CRCs. Die Größe von kapsulär wachsenden Läsionen erstreckte sich von 8 mm bis 138 mm (Durchmesser 1) und von 7 mm bis 99 mm (Durchmesser 2). Die durchschnittliche Größe betrug  $33,8 \pm 27,4$  mm (Durchmesser 1) und  $27,1 \pm 18,9$  mm (Durchmesser 2). Somit lagen jeweils 50% (N = 27) in den Kategorien  $\leq 25$  mm und  $> 25$  mm.

##### 4.1.2.2 Diffuse Wachstumsform

Die diffusen Läsionen waren zu 35% (N = 17) HCCs und zu 65 % (N = 31) CRCs. Ihre Größe reichte von 5 mm bis 104 mm (Durchmesser 1) und von 5 mm bis 85 mm (Durchmesser 2). Der mittlere Durchmesser betrug  $38,2 \pm 27,6$  mm (Durchmesser 1) und  $28,3 \pm 19,8$  mm (Durchmesser 2). 40% (N = 19) waren  $\leq 25$  mm und 60% (N = 29)  $> 25$  mm groß.

### 4.1.3 Größe

Die Läsionen wurden in 46 kleine ( $\leq 25$  mm) und 56 große Läsionen ( $> 25$  mm) unterteilt.

#### 4.1.3.1 Kleine Läsionen

Unter den kleinen Läsionen handelte es sich in 48% (N = 22) um HCCs, bei 52% (N = 24) um CRCs. 59% (N = 27) wuchsen kapsulär, 41% (N = 19) diffus. Die Minimalgröße betrug jeweils 5 mm (Durchmesser 1 und Durchmesser 2), bei einer Durchschnittsgröße von  $14,9 \pm 5,1$  mm (Durchmesser 1) und  $12,8 \pm 4,2$  mm (Durchmesser 2).

#### 4.1.3.2 Große Läsionen

Die großen Läsionen waren zu 46% (N = 26) HCCs und zu 54% (N = 30) CRCs. 48% (N = 27) wiesen ein kapsuläres, 52% (N = 29) ein diffuses Wachstumsmuster auf. Der Maximaldurchmesser betrug, bei einer durchschnittlichen Größe von  $53,1 \pm 26,3$  mm (Durchmesser 1) und  $39,9 \pm 18,2$  mm (Durchmesser 2), 138 mm (Durchmesser 1) und 99 mm (Durchmesser 2).

## 4.2 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT

### 4.2.1 Größe

Die in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT gemessene Durchschnittsgröße betrug  $38,9 \pm 26,7$  mm (VU:  $35,9 \pm 27,4$  mm) im Durchmesser 1 und  $29,1 \pm 17,5$  mm (VU:  $27,7 \pm 19,2$  mm) im Durchmesser 2. Ähnlich wie im Gesamtdurchschnitt war auch in den Untergruppen (Tumorentität, Wachstumsform, Größe) zu sehen, dass die Werte in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT leicht höher ausfielen als in der VU (Tabelle1).

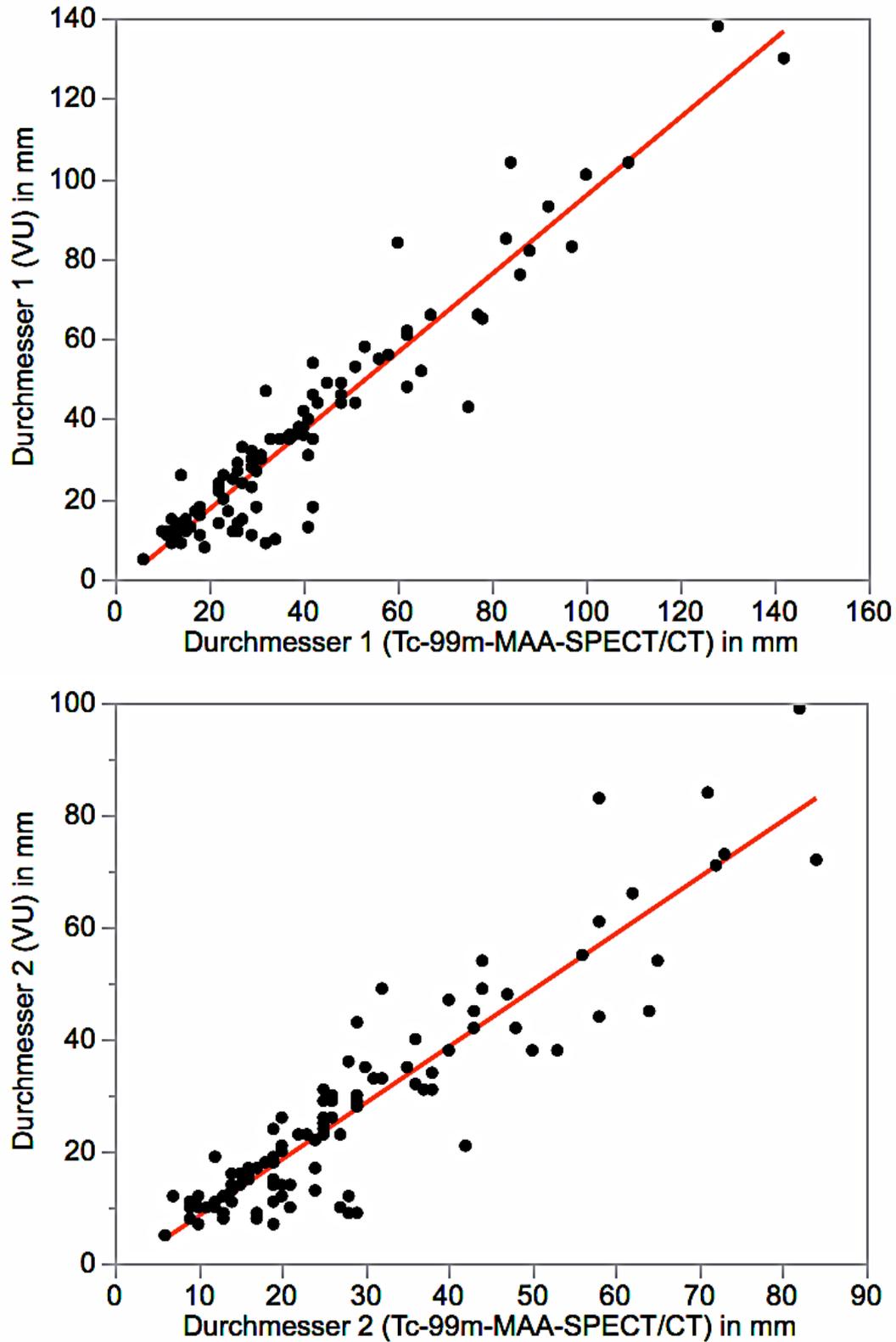
**Tabelle 1:** Durchmesser 1 und 2 der VU und der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT unterteilt nach Tumorentität, Wachstumsform und Größe.

		Durchmesser 1 [mm]		Durchmesser 2 [mm]	
		VU	$^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT	VU	$^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT
<b>Gesamt</b>		$35,9 \pm 27,4$	$38,9 \pm 26,7$	$27,7 \pm 19,2$	$29,1 \pm 17,5$
<b>Tumorentität</b>					
	<b>HCC</b>	$38,3 \pm 32,1$	$42,0 \pm 30,2$	$29,3 \pm 21,7$	$30,9 \pm 19,2$
	<b>CRC</b>	$33,8 \pm 22,7$	$36,0 \pm 23,1$	$26,3 \pm 16,8$	$27,5 \pm 15,9$
<b>Wachstumsform</b>					
	<b>kapsulär</b>	$33,8 \pm 27,4$	$37,0 \pm 27,4$	$27,1 \pm 18,9$	$29,3 \pm 17,4$
	<b>diffus</b>	$38,2 \pm 27,6$	$41,0 \pm 26,0$	$28,3 \pm 19,8$	$29,0 \pm 17,8$
<b>Größe</b>					
	<b>≤ 25 mm</b>	$14,9 \pm 5,1$	$20,5 \pm 8,0$	$12,8 \pm 4,2$	$16,5 \pm 7,5$
	<b>&gt; 25 mm</b>	$53,1 \pm 26,3$	$54,0 \pm 27,2$	$39,9 \pm 18,2$	$39,5 \pm 17,2$

In der Abb. 4 ist eine sehr gute Korrelation (Durchmesser 1:  $r = 0,96$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,92$ ) der Durchmesser 1 und 2 der VU und der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT zu sehen. Die Durchmesser, die durch das  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT ermittelt wurden, liegen jedoch durchweg etwas höher, als die der VU (Achsenabschnitt: Durchmesser 1: - 2,1 mm, Durchmesser 2: - 1,7 mm; Steigung: Durchmesser 1: 0,98, Durchmesser 2: 1,01).

Um einen Bias durch ein Tumorwachstum zwischen VU und Intervention bewerten zu können, wurden die Läsionen nach der Dauer zwischen VU und Intervention in zwei gleichgroße Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe mit kurz zurückliegender VU ( $21 \pm 16$  Tage) lag der Größenunterschied zwischen VU und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT bei 1,8 mm (Durchmesser 1) bzw. 1,4 mm (Durchmesser 2). Die Gruppe mit den lange zurückliegenden VU ( $53 \pm 11$  Tage) erreichte einen Größenunterschied von 4,2 mm (Durchmesser 1) bzw. 1,4 mm (Durchmesser 2).

Auch wenn ein Trend zu einem größeren Unterschied zwischen den Durchmesser von VU und SPECT/CT mit längerem Intervall zwischen den beiden Untersuchungen vorliegt, so ist dieser Unterschied dennoch nicht signifikant (Durchmesser 1:  $p = 0,44$ , Durchmesser 2:  $p = 0,92$ ).



**Abb. 4:** Korrelation der Läsionsdurchmesser der Voruntersuchung (VU) mit den Durchmessern der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT. (Durchmesser 1:  $r = 0,96$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,92$ ).

#### 4.2.2 OLE-Werte

Im  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT wurden die Läsionen vorwiegend als homogen Uptake-gesteigerte Läsionen mit OLE 3 (N = 30) und OLE 5 (N = 43) klassifiziert. Inhomogen Uptake-gesteigerte Läsionen (OLE 2: N = 5; OLE 4: N = 12) und nicht Uptake-gesteigerte Läsionen (OLE 0: N = 4; OLE 1: N = 8) traten deutlich seltener auf.

Bei den Tumorentitäten fällt auf, dass HCCs in 60% der Fälle einen stark gesteigerten Uptake (OLE 4 und OLE 5) aufweisen, CRCs jedoch nur in 48%. Ebenfalls ist der Anteil nicht Uptake-gesteigerte Läsionen (OLE 0 und OLE 1) bei den HCCs (6 %) deutlich niedriger als bei den CRCs (17 %).

Die Wachstumsform betreffend lässt sich feststellen, dass obwohl jeweils homogene Speichermuster vorherrschend sind, der Anteil an inhomogen Uptake-gesteigerten Läsionen (OLE 2 und OLE 4) in der Gruppe mit kapsulärem Wachstum deutlich höher liegt (22%), als in der Gruppe mit diffusem Wachstum (10%).

Die Größe der Läsionen scheint vor allem auf die Homogenität der Speicherung einen Einfluss zu haben. So gibt es (ggfs. auflösungsbedingt) keine kleine Läsion ( $\leq 25$  mm) mit inhomogenem Speichermuster (OLE 2 und OLE 4), wohingegen der Anteil bei den großen Läsionen ( $> 25$  mm) bei 30% liegt. Der Anteil der stark Uptake-gesteigerten Läsionen (OLE 4 und OLE 5) liegt in der Gruppe der kleinen Läsionen ( $\leq 25$  mm) bei 43%. In der Gruppe der großen Läsionen ( $> 25$  mm) beträgt er 63%.

**Tabelle 2:** Verteilung der Läsionen auf die jeweiligen OLE-Werte im  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT.

		Anzahl Läsionen je OLE-Wert ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT)					N	
		0	1	2	3	4		5
<b>Gesamt</b>		4	8	5	30	12	43	102
<b>Tumorentität</b>								
	<b>HCC</b>	0	3	4	12	6	23	48
	<b>CRC</b>	4	5	1	18	6	20	54
<b>Wachstumsform</b>								
	<b>kapsulär</b>	2	4	5	16	7	20	54
	<b>diffus</b>	2	4	0	14	5	23	48
<b>Größe</b>								
	<b>≤ 25 mm</b>	1	6	0	19	0	20	46
	<b>&gt; 25 mm</b>	3	2	5	11	12	23	56

Der Zusammenhang zwischen OLE-Wert und dem Durchmesser der Läsion ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Größe der Läsionen und die Intensität der Speicherung scheinen in keinem Zusammenhang zu stehen. Jedoch fällt auf, dass die Durchschnittsgröße der Läsionen mit inhomogenem Speichermuster (OLE 2 und OLE 4) deutlich höher ausfällt als bei homogenen Uptake-gesteigerten und nicht Uptake-gesteigerten Läsionen.

**Tabelle 3:** Durchschnittliche Durchmesser abhängig vom OLE-Wert.

	OLE-Wert ( $^{99m}\text{Tc-MAA-SPECT/CT}$ )					
	0	1	2	3	4	5
<b>Durchmesser 1</b> ( $^{99m}\text{Tc-MAA-SPECT/CT}$ ) [mm]	29,8 $\pm 6,4$	23,8 $\pm 11,1$	84,2 $\pm 38,1$	24,8 $\pm 13,3$	73,3 $\pm 28,6$	37,4 $\pm 20,9$
<b>Durchmesser 2</b> ( $^{99m}\text{Tc-MAA-SPECT/CT}$ ) [mm]	27,3 $\pm 7,1$	17,9 $\pm 7,0$	56,0 $\pm 9,5$	19,9 $\pm 9,4$	58,2 $\pm 19,7$	26,6 $\pm 11,6$

#### 4.2.3 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ -Uptake

Zur quantitativen Analyse der Läsionen wurde der mittlere  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ -Uptake der Läsionen ( $U_{\text{Läsion}}$ ), der durchschnittliche Backgrounduptake ( $U_{\text{BG}}$ ) und der  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ -Tumor/Background-Uptake (TBR) betrachtet (Tabelle 4).

Der durchschnittliche Uptake ( $U_{\text{Läsion}}$ ) aller Läsionen beträgt  $76,0 \pm 110,9 \text{ kBq/cm}^3$ , woraus sich eine TBR von  $5,7 \pm 5,2$  ergibt.

Die Tumorentität scheint  $U_{\text{Läsion}}$  am stärksten zu beeinflussen. So weisen HCCs mit  $99,6 \pm 154,6 \text{ kBq/cm}^3$  einen höheren Uptake auf, als CRCs mit  $55,0 \pm 35,8 \text{ kBq/cm}^3$ . Mit Backgroundkorrektur ergibt sich ein signifikanter Unterschied von  $7,6 \pm 6,8$  (HCC) zu  $3,9 \pm 2,1$  (CRC) ( $p = 0,009$ ).

Kapsuläre Läsionen weisen ebenfalls eine erhöhte, jedoch statistische nicht signifikant höhere TBR ( $6,3 \pm 5,7$ ) im Vergleich zu diffusen Läsionen (TBR:  $4,9 \pm 4,6$ ) auf. Die Läsionsaktivität unterscheidet sich dabei nur geringgradig (kapsulär:  $77,6 \pm 146,3 \text{ kBq/cm}^3$  zu diffus:  $74,2 \pm 48,0 \text{ kBq/cm}^3$ ). Der Unterschied ist lediglich auf die unterschiedliche Backgroundaktivität zurückzuführen.

Auch die Läsionsaktivität und die TBR von Läsionen  $\leq 25 \text{ mm}$  ( $U_{\text{Läsion}}$ :  $91,6 \pm 155,9 \text{ kBq/cm}^3$ ; TBR:  $6,0 \pm 6,0$ ) sind nicht signifikant ( $U_{\text{Läsion}}$ :  $p = 0,57$ ; TBR:  $p = 0,24$ ) unterschiedlich im Vergleich zu Läsionen  $> 25 \text{ mm}$  ( $U_{\text{Läsion}}$ :  $63,2 \pm 48,3 \text{ kBq/cm}^3$ ; TBR:  $5,4 \pm 4,5$ ).

Der Backgrounduptake wird von der Tumorentität kaum (HCC:  $15,5 \pm 14,8$  kBq/cm<sup>3</sup> zu CRC:  $15,1 \pm 8,2$  kBq/cm<sup>3</sup>) und von der Größe der Läsionen nur leicht ( $\leq 25$  mm:  $16,9 \pm 14,0$  kBq/cm<sup>3</sup> zu  $> 25$  mm:  $13,9 \pm 9,3$  kBq/cm<sup>3</sup>), jedoch nicht signifikant beeinflusst. Der Unterschied in der Backgroundaktivität zwischen kapsulären ( $12,6 \pm 12,0$  kBq/cm<sup>3</sup>) und diffusen ( $18,3 \pm 11,7$  kBq/cm<sup>3</sup>) Wachstumsform ist hingegen signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4:** <sup>99m</sup>Tc-MAA-Uptake der Läsionen ( $U_{Läsion}$ ), durchschnittliche Backgrounduptake ( $U_{BG}$ ) und <sup>99m</sup>Tc-MAA-Tumor/Background-Uptake (TBR) der verschiedenen Subgruppen.

	$U_{Läsion}$ [kBq/cm <sup>3</sup> ]	$U_{BG}$ [kBq/cm <sup>3</sup> ]	TBR
<b>Gesamt</b>	$76,0 \pm 110,9$	$15,3 \pm 11,7$	$5,7 \pm 5,2$
<b>Tumorentität</b>			
<b>HCC</b>	$99,6 \pm 154,6$	$15,5 \pm 14,8$	$7,6 \pm 6,8$
<b>CRC</b>	$55,0 \pm 35,8$	$15,1 \pm 8,2$	$3,9 \pm 2,1$ }
<b>Wachstumsform</b>			
<b>kapsulär</b>	$77,6 \pm 146,3$	$12,6 \pm 12,0$	$6,3 \pm 5,7$
<b>diffus</b>	$74,2 \pm 48,0$	$18,3 \pm 11,7$ }	$4,9 \pm 4,6$
<b>Größe</b>			
<b><math>\leq 25</math> mm</b>	$91,6 \pm 155,9$	$16,9 \pm 14,0$	$6,0 \pm 6,0$
<b><math>&gt; 25</math> mm</b>	$63,2 \pm 48,3$	$13,9 \pm 9,3$	$5,4 \pm 4,5$

\* : Unterschied signifikant

Es konnte kein Zusammenhang zwischen <sup>99m</sup>Tc-MAA-Uptake und Größe der Läsionen gefunden werden. Sowohl die Korrelation von  $U_{Läsion}$ , als auch der TBR mit Durchmesser 1 und Durchmesser 2 in der <sup>99m</sup>Tc-MAA-SPECT/CT zeigten keine Korrelation ( $r < 0,30$ ).

Zwischen  $U_{\text{Läsion}}$  und  $U_{\text{BG}}$  konnte hingegen eine schwache Korrelation ( $r = 0,40$ ) nachgewiesen werden. Eine Korrelation zur injizierten Aktivität konnte weder für  $U_{\text{Läsion}}$  noch für  $U_{\text{BG}}$  nachgewiesen werden ( $r < 0,30$ ).

#### 4.2.4 Zusammenhang OLE-Werte und $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA-Uptake}$

Die TBRs steigen mit steigendem OLE-Wert. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,0001 als signifikant anzusehen. Läsionen mit visuell stark gesteigertem Uptake (OLE 4 und OLE 5) weisen mit  $6,1 \pm 3,9$  (OLE 4) und  $8,2 \pm 6,7$  (OLE 5) die höchsten TBRs auf. Auch Läsionen mit visuell schwach gesteigertem Uptake (OLE 2 und OLE 3) haben eine höhere TBR (OLE 2:  $3,1 \pm 0,8$ ; OLE 3:  $3,6 \pm 2,1$ ) als nicht Uptake-gesteigerte Läsionen (OLE 0: TBR =  $3,0 \pm 1,4$ ; OLE 1: TBR =  $2,4 \pm 1,8$ ).

Auch weisen bei gleicher Intensität Läsionen mit einem homogenen Speichermuster höhere TBRs auf, als Läsionen mit einem inhomogenen Speichermuster (OLE 3: TBR =  $3,6 \pm 2,1$  zu OLE 2: TBR =  $3,1 \pm 0,8$ ; OLE 5: TBR =  $8,2 \pm 6,7$  zu OLE 4: TBR =  $6,1 \pm 3,9$ ).

**Tabelle 6:** TBR in Abhängigkeit des OLE-Wertes.

	OLE-Wert ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA-SPECT/CT}$ )					
	0	1	2	3	4	5
TBR	$3,0 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,8$	$3,1 \pm 0,8$	$3,6 \pm 2,1$	$6,1 \pm 3,9$	$8,2 \pm 6,7$

## 4.3 PBV-Rotationsangiographie

### 4.3.1 Größe

Die Durchschnittsgröße aller Läsionen weist, gemessen in der VU und der PBV-Rotationsangiographie, keinen wesentlichen Unterschied auf (Durchmesser 1:  $35,9 \pm 27,4$  zu  $36,7 \pm 27,2$ ; Durchmesser 2:  $27,7 \pm 19,2$  zu  $27,5 \pm 18,0$ ).

Auch in den Untergruppen (Tumorentität, Wachstumsform und Größe) liegen, wie in Tabelle 7 dargestellt, die Mittelwerte der Durchmesser sehr nahe zusammen. Alle Abweichungen liegen unter zwei Millimetern. Die größten Abweichungen ist in der Gruppe der CRCs nachzuweisen (Abweichung: Durchmesser 1: 1,4 mm, Durchmesser 2: 0,7 mm) und der Läsionen  $\leq 25$  mm (Abweichung: Durchmesser 1: 1,8 mm, Durchmesser 2: 1,4 mm).

**Tabelle 7:** Durchmesser 1 und 2 der VU und des PBV-Scans unterteilt nach Tumorentität, Wachstumsform und Größe.

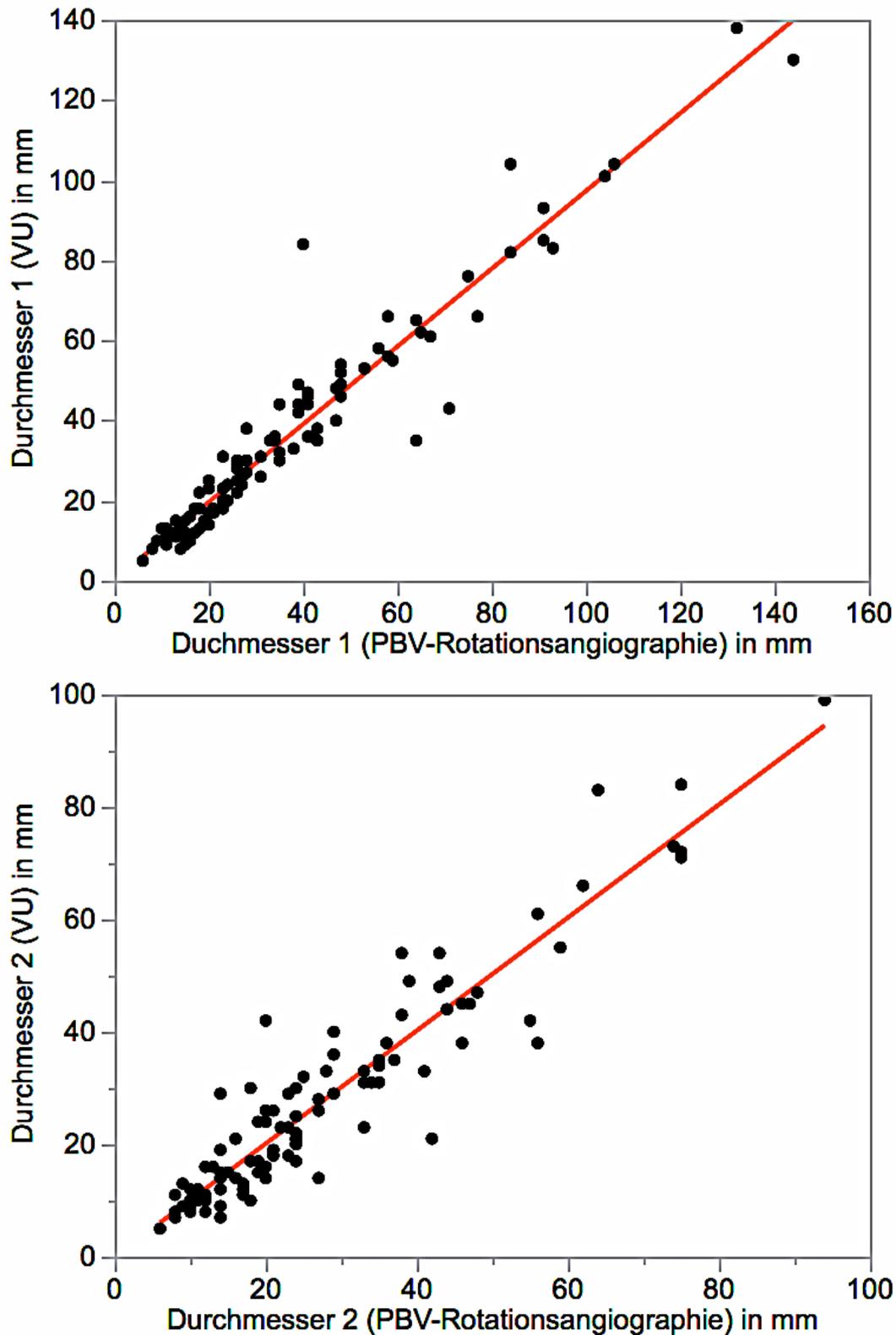
		Durchmesser 1 [mm]		Durchmesser 2 [mm]	
		VU	PBV-Scan	VU	PBV-Scan
<b>Gesamt</b>		$35,9 \pm 27,4$	$36,7 \pm 27,2$	$27,7 \pm 19,2$	$27,5 \pm 18,0$
<b>Tumorentität</b>					
	<b>HCC</b>	$38,3 \pm 32,1$	$38,4 \pm 31,2$	$29,3 \pm 21,7$	$28,2 \pm 20,1$
	<b>CRC</b>	$33,8 \pm 22,7$	$35,2 \pm 23,2$	$26,3 \pm 16,8$	$27,0 \pm 16,1$
<b>Wachstumsform</b>					
	<b>kapsulär</b>	$33,8 \pm 27,4$	$34,8 \pm 27,7$	$27,1 \pm 18,9$	$27,2 \pm 18,3$
	<b>diffus</b>	$38,2 \pm 27,6$	$38,9 \pm 26,7$	$28,3 \pm 19,8$	$27,9 \pm 17,9$
<b>Größe</b>					
	<b><math>\leq 25</math> mm</b>	$14,9 \pm 5,1$	$16,7 \pm 5,1$	$12,8 \pm 4,2$	$14,2 \pm 4,5$
	<b><math>&gt; 25</math> mm</b>	$53,1 \pm 26,3$	$53,2 \pm 26,9$	$39,9 \pm 18,2$	$38,5 \pm 17,5$

Betrachtet man auch hier die Gruppen mit kurz ( $21 \pm 16$  Tage) und lang ( $53 \pm 11$  Tage) zurückliegender VU getrennt, fällt auf, dass der mittlere Größenunterschied zwischen VU und Rotationsangiographie bei kurz zurückliegender VU mit 0,1 mm (Durchmesser 1) und -0,3 mm (Durchmesser 2) geringer ist als bei lang zurückliegender VU (Durchmesser 1: 1,7 mm, Durchmesser 2: 0 mm). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Durchmesser 1:  $p = 0,12$ , Durchmesser 2:  $p = 0,99$ ).

**Tabelle 8:** Durchmesser 1 und 2 der VU und der PBV-Rotationsangiographie in Abhängigkeit zur Dauer zwischen VU und PBV-Scan.

		Durchmesser 1 [mm]			Durchmesser 2 [mm]		
		VU	PBV-Scan	Differenz	VU	PBV-Scan	Differenz
<b>Abstand VU zu PBV-Scan</b>							
	<b>kurz</b>	37,5 ± 23,6	37,5 ± 23,5	0,1 ± 8,8	29,7 ± 17,6	29,4 ± 17,3	-0,3 ± 7,3
	<b>lang</b>	34,2 ± 31,0	36,0 ± 30,6	1,7 ± 6,3	25,7 ± 20,7	25,7 ± 18,6	0,0 ± 5,7

Die Läsionsdurchmesser, die in der PBV-Rotationsangiographie gemessen wurden, stimmen sehr gut mit den Durchmessern der VU überein (Durchmesser 1:  $r = 0,96$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,94$ ). Es kommt zu einer exakten Schätzung der Durchmesser der VU auf Grundlage der PBV-Rotationsangiographie (Achsenabschnitt: Durchmesser 1: 0,2 mm, Durchmesser 2: 0,0 mm; Steigung: Durchmesser 1: 0,97, Durchmesser 2: 1,00).



**Abb. 5:** Korrelation der Läsionsdurchmesser der Voruntersuchung (VU) mit den Durchmessern der PBV-Rotationsangiographie. (Durchmesser 1:  $r = 0,96$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,94$ ).

### 4.3.2 OLE-Werte

In der visuellen Klassifikation der PBV-Rotationsangiographie überwiegen mit 58% Läsionen mit homogenem Verteilungsmuster (OLE 3 und OLE 5). Dabei zeigen je die Hälfte dieser Läsionen ein schwach (OLE 3, N = 29) oder stark (OLE 5, N = 30) gesteigertes PBV. Läsionen mit inhomogenem Verteilungsmuster (OLE 2 und OLE 4) machen lediglich 33% aller Läsionen aus, wobei hier Läsionen mit stark gesteigertem PBV überwiegen (OLE 4, N = 24 zu OLE 2, N = 10). Bei 9% (N = 9) aller Läsionen findet sich keine Steigerung des PBVs (OLE 0 und OLE 1).

Bei den Tumorentitäten fällt auf, dass die Rate an schwach (OLE 2 und OLE 3) und stark (OLE 4 und OLE 5) PBV-gesteigerten Läsionen mit 38% (HCC, N = 18) zu 39% (CRC, N = 21) und 60% (HCC, N = 29) zu 65% (CRC, N = 35) vergleichbar ist. Jedoch weisen 73% (N = 35) der HCCs ein homogenes Verteilungsmuster (OLE 3 und OLE 5) auf. Bei den CRCs liegt dies nur in 44% (N = 24) der Fälle vor. Dementsprechend weisen CRCs häufiger inhomogen gesteigerte Verteilungsmuster (OLE 2 und OLE 4) auf (CRC: 41%, N = 22 zu HCC: 25%, N = 12). Auch ist der Anteil der nicht PBV-gesteigerten Läsionen (OLE 0 und OLE 1) ist bei den CRCs höher, als bei den HCCs (CRC: 15%, N = 8 zu HCC: 2%, N = 1).

Es fällt kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Wachstumsformen auf. Sowohl der Anteil an schwach (OLE 2 und OLE 3: kapsulär: 39%, N = 21 zu diffus: 38%, N = 18) und stark (OLE 4 und OLE 5: kapsulär: 52%, N = 28 zu diffus: 54%, N = 26) PBV-gesteigerten Läsionen, sowie der Anteil Läsionen mit inhomogenem (OLE 2 und OLE 4: kapsulär: 33%, N = 18 zu diffus: 33%, N = 16) und homogenem (OLE 3 und OLE 5: kapsulär: 57%, N = 31 zu diffus: 58%, N = 28) Verteilungsmuster ist sehr ähnlich.

Ähnlich wie in der  $^{99m}\text{Tc}$ -SPECT/CT fällt auch in der PBV-Rotationsangiographie auf, dass der Anteil an Läsionen mit inhomogenem Verteilungsmuster (OLE 2 und OLE 4) in der Gruppe  $\leq 25$  mm deutlich niedriger ausfällt ( $\leq 25$  mm: 20%, N = 9 zu  $> 25$  mm: 45%, N = 25). Folglich ist der Anteil der homogen verteilten Läsionen (OLE 3 und OLE 5) erhöht ( $\leq 25$  mm: 72%, N = 33 zu  $> 25$  mm: 46%, N = 26). Die Intensität ist in beiden Gruppen ver-

gleichbar. 41% ( $\leq 25$  mm, N = 19) bzw. 37% ( $> 25$  mm, N = 20) sind schwach PBV-gesteigert (OLE 2 und OLE 3), 50% ( $\leq 25$  mm, N = 23) bzw. 55% ( $> 25$  mm, N = 31) hingegen stark (OLE 4 und OLE 5). Die Verteilung der Läsionen auf die jeweiligen OLE-Werte ist in Tabelle 9 aufgezeichnet.

**Tabelle 9:** Verteilung der Läsionen auf die jeweiligen OLE-Werte im PBV-Scan.

		Anzahl Läsionen je OLE-Wert (PBV-Scan)						N
		0	1	2	3	4	5	
<b>Gesamt</b>		6	3	10	29	24	30	102
<b>Tumorentität</b>								
	<b>HCC</b>	0	1	3	15	9	20	48
	<b>CRC</b>	6	2	7	14	15	10	54
<b>Wachstumsform</b>								
	<b>kapsulär</b>	4	1	5	16	13	15	54
	<b>diffus</b>	2	2	5	13	11	15	48
<b>Größe</b>								
	<b><math>\leq 25</math> mm</b>	3	1	1	18	8	15	46
	<b><math>&gt; 25</math> mm</b>	3	2	9	11	16	15	56

Der Zusammenhang zwischen OLE-Wert und dem Durchmesser der Läsion ist in Tabelle 10 dargestellt. Keine, schwache oder starke PBV-Steigerung scheint in keinem Zusammenhang zur Läsionsgröße zu stehen. Jedoch fällt auf, dass die Durchschnittsgröße der Läsionen mit inhomogenem Verteilungsmuster (OLE 2 und OLE 4) deutlich höher ausfällt als bei Läsionen mit homogen oder nicht gesteigertem PBV.

**Tabelle 10:** Durchschnittliche Durchmesser abhängig vom OLE-Wert.

	OLE-Wert (PBV-Scan)					
	0	1	2	3	4	5
<b>Durchmesser 1</b>	29,8	30,0	63,1	28,7	41,6	30,9
<b>PBV-Scan [mm]</b>	± 7,4	± 6,2	± 36,1	± 21,0	± 32,5	± 24,0
<b>Durchmesser 2</b>	24,2	22,0	44,5	23,6	31,2	24,5
<b>PBV-Scan [mm]</b>	± 5,7	± 7,5	± 23,5	± 16,8	± 22,5	± 17,2

#### 4.3.3 PBV

In der PBV-Rotationsangiographie findet sich keine Korrelation zwischen  $PBV_{Läsion}$  und  $PBV_{BG}$  ( $r = 0,29$ ). Dies erscheint schlüssig, da während der Bildakquisition schon eine Normierung auf die einfließende Kontrastmittelkonzentration stattfindet. Außerdem weist der Background große Inhomogenitäten auf. Bei einem mittlerem  $PBV_{BG}$  von  $2,7 \pm 1,8$  ml/100 ml ergab sich eine durchschnittliche Standardabweichung von  $2,2 \pm 1,0$  ml/100 ml. Deshalb wurde zur Auswertung der nicht Background-korrigierte Wert  $PBV_{Läsion}$  verwendet und keine TBR gebildet.

Das durchschnittliche PBV aller Läsionen beträgt  $11,3 \pm 7,9$  ml/100 ml. Mit  $14,0 \pm 9,2$  ml/100 ml zu  $8,8 \pm 5,4$  ml/100 ml weisen HCCs ein signifikant höheres PBV auf als CRCs ( $p = 0,004$ ). Auch kleine Läsionen mit  $\leq 25$  mm weisen ein signifikant höheres PBV auf, als größere Läsionen  $> 25$  mm ( $\leq 25$  mm:

13,0 ± 8,6 ml/100 ml zu > 25 mm: 9,9 ± 6,9 ml/100 ml, p = 0,047). Die kapsuläre und diffuse Wachstumsform liegen mit 11,1 ± 7,9 ml/100 ml (kapsulär) zu 11,4 ± 8,0 ml/100ml (diffus) sehr nahe zusammen. Dies ist auch nochmal in Tabelle 11 gezeigt.

**Tabelle 11:**  $PBV_{Läsion}$  unterteilt nach Tumorentität, Wachstumsform und Größe.

		$PBV_{Läsion}$ [ml/100 ml]
<b>Gesamt</b>		11,3 ± 7,9
<b>Tumorentität</b>		
	<b>HCC</b>	14,0 ± 9,2
	<b>CRC</b>	8,8 ± 5,4
} *		
<b>Wachstumsform</b>		
	<b>kapsulär</b>	11,1 ± 7,9
	<b>diffus</b>	11,4 ± 8,0
<b>Größe</b>		
	<b>≤ 25 mm</b>	13,0 ± 8,6
	<b>&gt; 25 mm</b>	9,9 ± 6,9
} *		

\* : Unterschied signifikant

Obwohl das  $PBV$  kleiner Läsionen ( $\leq 25$  mm) signifikant höher war, als das großer Läsionen ( $> 25$  mm) konnte kein direkter Zusammenhang zwischen  $PBV$  und Größe der Läsionen gefunden werden. Die Korrelation von  $PBV_{Läsion}$  mit Durchmesser 1 und Durchmesser 2 der  $PBV$ -Rotationsangiographie zeigte keine Korrelation ( $r < 0,3$ ).

#### 4.3.4 Zusammenhang OLE-Werte und PBV

Wie in Tabelle 12 zu sehen steigt mit steigendem OLE-Wert auch das  $PBV_{\text{Läsion}}$  signifikant ( $p < 0.0001$ ) an. Das höchste  $PBV_{\text{Läsion}}$  mit  $11,1 \pm 6,0$  ml/100 ml (OLE 4) und  $19,1 \pm 7,9$  ml/100 ml (OLE 5) haben die optisch stark PBV-gesteigerten Läsionen. Das  $PBV_{\text{Läsion}}$  der optisch schwach PBV-gesteigerten Läsionen (OLE 2:  $PBV_{\text{Läsion}}$ :  $5,5 \pm 2,2$  ml/100 ml; OLE 3:  $PBV_{\text{Läsion}}$ :  $8,0 \pm 3,9$  ml/100 ml) liegt immer noch über dem  $PBV_{\text{Läsion}}$  der Läsionen, die optisch keine vermehrtes PBV (OLE 0:  $PBV_{\text{Läsion}}$ :  $2,6 \pm 0,6$  ml/100 ml; OLE 1:  $PBV_{\text{Läsion}}$ :  $2,6 \pm 1,4$  ml/100 ml) zeigen. Auch zeigen homogene Läsionen bei gleicher Speicherintensität ein erhöhtes  $PBV_{\text{Läsion}}$  gegenüber inhomogenen Läsionen (OLE 3:  $8,0 \pm 3,9$  ml/100 ml zu OLE 2:  $5,5 \pm 2,2$  ml/100 ml; OLE 5:  $19,1 \pm 7,9$  ml/100 ml zu OLE 4:  $11,1 \pm 6,0$  ml/100 ml).

**Tab 12:**  $PBV_{\text{Läsion}}$  in Abhängigkeit des OLE-Wertes.

	OLE-Wert (PBV-Scan)					
	0	1	2	3	4	5
<b><math>PBV_{\text{Läsion}}</math> [ml/100 ml]</b>	2,6 $\pm 0,6$	2,6 $\pm 1,4$	5,5 $\pm 2,2$	8,0 $\pm 3,9$	11,1 $\pm 6,0$	19,1 $\pm 7,9$

## 4.4 Vergleich $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und PBV-Rotationsangiographie

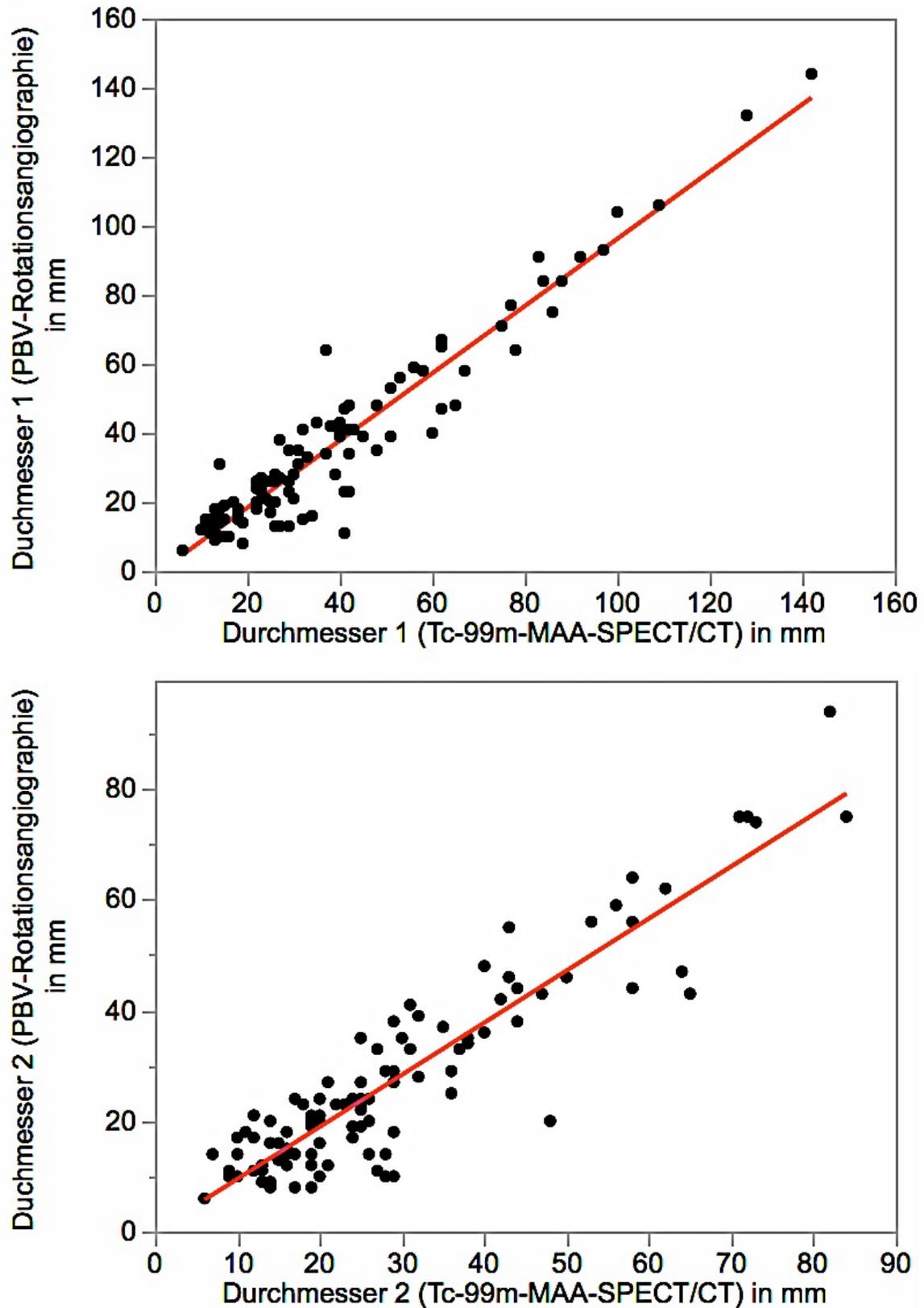
### 4.4.1 Vergleich Größe

Die Läsionsdurchmesser der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT liegen leicht über denen der PBV-Rotationsangiographie (Durchmesser 1:  $38,9 \pm 26,7$  zu  $36,7 \pm 27,2$ ; Durchmesser 2:  $29,1 \pm 17,5$  zu  $27,5 \pm 18,0$ ). Dieser Trend setzt sich in allen Subgruppen fort. Besonders groß ist der Unterschied bei den HCCs (Durchmesser 1:  $42,0 \pm 30,2$  zu  $38,4 \pm 31,2$ ; Durchmesser 2:  $29,1 \pm 17,5$  zu  $28,2 \pm 20,1$ ) und den Läsionen  $\leq 25$  mm (Durchmesser 1:  $20,5 \pm 8,0$  zu  $16,7 \pm 5,1$ ; Durchmesser 2:  $16,5 \pm 7,5$  zu  $14,2 \pm 4,5$ ).

**Tabelle 13:** Läsionsdurchmesser der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie unterteilt nach Tumorentität, Wachstumsform und Größe.

		Durchmesser 1 [mm]		Durchmesser 2 [mm]	
		PBV-Scan	$^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT	PBV-Scan	$^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT
<b>Gesamt</b>		$36,7 \pm 27,2$	$38,9 \pm 26,7$	$27,5 \pm 18,0$	$29,1 \pm 17,5$
<b>Tumorentität</b>					
	<b>HCC</b>	$38,4 \pm 31,2$	$42,0 \pm 30,2$	$28,2 \pm 20,1$	$30,9 \pm 19,2$
	<b>CRC</b>	$35,2 \pm 23,2$	$36,0 \pm 23,1$	$27,0 \pm 16,1$	$27,5 \pm 15,9$
<b>Wachstumsform</b>					
	<b>kapsulär</b>	$34,8 \pm 18,3$	$37,0 \pm 27,4$	$27,2 \pm 18,3$	$29,3 \pm 17,4$
	<b>diffus</b>	$38,9 \pm 26,7$	$41,0 \pm 26,0$	$27,9 \pm 17,9$	$29,0 \pm 17,8$
<b>Größe</b>					
	<b><math>\leq 25</math> mm</b>	$16,7 \pm 5,1$	$20,5 \pm 8,0$	$14,2 \pm 4,5$	$16,5 \pm 7,5$
	<b><math>&gt; 25</math> mm</b>	$53,2 \pm 26,9$	$54,0 \pm 27,2$	$38,5 \pm 17,5$	$39,5 \pm 17,2$

Die gemessenen Läsionsdurchmesser der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie korrelieren, wie in Abbildung 6 dargestellt, sehr gut miteinander (Durchmesser 1:  $r = 0,95$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,91$ ). Jedoch wird auch hier sichtbar, dass die Durchmesser in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT höher liegen als in der PBV-Rotationsangiographie (Y-Achsenabschnitt: Durchmesser 1:  $-1,1$  mm, Durchmesser 2:  $0,1$  mm; Steigung: Durchmesser 1:  $0,97$ , Durchmesser 2:  $0,94$ ).



**Abb. 6:** Korrelation der Läsionsdurchmesser der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und des PBV-Scans (Durchmesser 1:  $r = 0,95$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,91$ ).

#### 4.4.2 Vergleich OLE-Werte

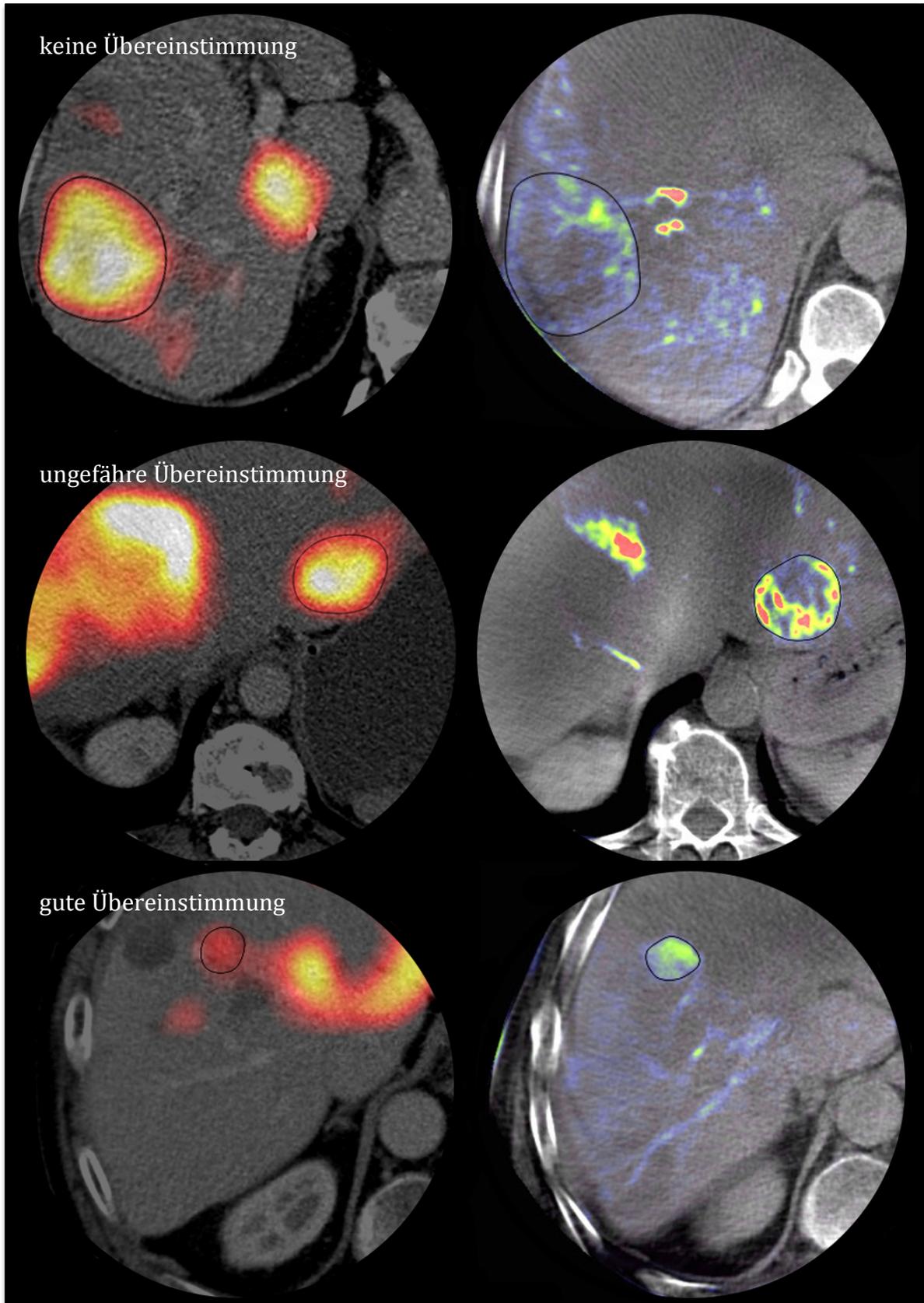
Bei 52 der 102 Läsionen (51%) kommt es zu einer genauen Übereinstimmung der OLE-Werte. Davon entfallen 77% (N = 40) auf Läsionen mit homogenem Verteilungsmuster (OLE 3: 17; OLE 5: 23). Die restlichen 23% (N = 12) Übereinstimmungen verteilen sich auf Läsionen mit inhomogenen oder nicht gesteigertem Uptake/PBV.

Bei 36% (N = 37) kommt es zu einer ungefähren Übereinstimmung. Lediglich 13 Läsionen (13%) weisen keine Übereinstimmung auf.

In Abb. 7 finden sich beispielhaft Abbildungen je eines Läsionspaares mit genauer, ungefährender sowie ohne Übereinstimmung. Die Tabelle 14 zeigt die jeweiligen OLE-Werte der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie, sowie deren Korrelation.

**Tabelle 14:** Vergleich OLE-Werte der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie

		OLE (SPECT/CT)					
		0	1	2	3	4	5
OLE (PBV-Scan)	0	3	3	-	-	-	-
	1	1	2	-	-	-	-
	2	-	-	2	3	3	2
	3	-	2	3	17	1	6
	4	-	-	-	7	5	12
	5	-	1	-	3	3	23



**Abb. 7:** Beispiele für genaue, ungefähre und keine Übereinstimmung zwischen der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie.

Eine genauere Aufgliederung der Korrelation nach Tumorentität, Wachstumsform und Größe ist in Tabelle 15 zu finden. Es findet sich bei 52% (N = 25) der HCCs und 50% (N = 27) der CRCs eine genau Übereinstimmung. Mit 80% (HCC, N = 20) und 74% (CRC, N = 20) entfällt auch hier der größte Anteil auf Läsionen mit homogenem Speichermuster. Zu einer ungefähren Übereinstimmung kommt es bei 35% der HCCs (N = 17) und 37% der CRCs (N = 20). Keine Übereinstimmung findet sich hingegen bei jeweils 13% der HCCs (N = 6) und CRCs (N = 7).

Auch bei den kapsulären und diffusen Läsionen kommt es bei 52% (kapsulär, N = 28) bzw. 50% (diffus, N = 24) zu einer exakten Übereinstimmung. Ebenfalls sind die meisten (kapsulär: 72%, N = 20; diffus: 82%, N = 20) dieser Läsionen homogen speichernd. Kapsuläre Läsionen zeigen in 35% (N = 19) eine ungefähre Übereinstimmung, diffuse in 38% (N = 18). Beide Läsionstypen weisen in jeweils 13% (kapsulär, N = 7; diffus, N = 6) keine Übereinstimmung auf.

Abhängig von der Größe, liegen die exakten Übereinstimmungen bei 54% ( $\leq 25$  mm, N = 25) und 45% ( $> 25$  mm, N = 25). Bei den Läsionen  $\leq 25$  mm entfallen 96% der Übereinstimmungen auf Läsionen mit homogenem Speichermuster. In der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT wurden keine inhomogenen OLE-Werte (OLE 2 und OLE 4) für Läsionen  $\leq 25$  mm vergeben. Hierdurch ist auch die Anzahl an Läsionen mit ungefähre Übereinstimmung erniedrigt ( $\leq 25$  mm: 30%, N = 14 zu  $> 25$  mm: 43%, N = 24), sowie die Anzahl ohne Übereinstimmung erhöht ( $\leq 25$  mm: 15%, N = 7 zu  $> 25$  mm: 11%, N = 6).

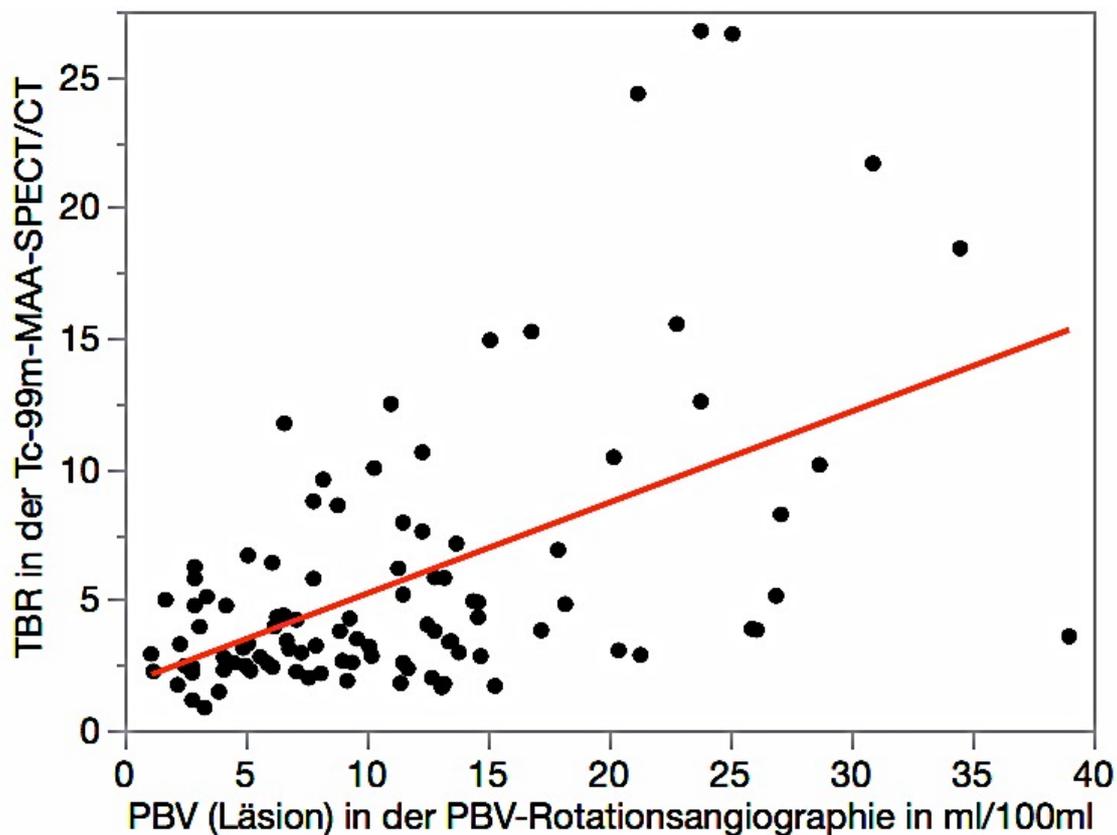
**Tabelle 15:** Vergleich OLE-Werte der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und der PBV-Rotationsangiographie unterteilt nach Subgruppen.

Tumorentität															
HCC							CRC								
N = 48							N = 54								
		OLE (SPECT/CT)								OLE (SPECT/CT)					
		0	1	2	3	4	5			0	1	2	3	4	5
OLE (PBV-Scan)	0	-	-	-	-	-	-	OLE (PBV-Scan)	0	3	3	-	-	-	-
	1	-	1	-	-	-	-		1	1	1	-	-	-	-
	2	-	-	1	2	-	-		2	-	-	1	1	3	2
	3	-	1	3	5	1	5		3	-	1	-	12	-	1
	4	-	-	-	3	3	3		4	-	-	-	4	2	9
	5	-	1	-	2	2	15		5	-	-	-	1	1	8
Wachstumsform															
kapsulär							diffus								
N = 54							N = 48								
		OLE (SPECT/CT)								OLE (SPECT/CT)					
		0	1	2	3	4	5			0	1	2	3	4	5
OLE (PBV-Scan)	0	2	2	-	-	-	-	OLE (PBV-Scan)	0	1	1	-	-	-	-
	1	-	1	-	-	-	-		1	1	1	-	-	-	-
	2	-	-	2	1	1	1		2	-	-	-	2	2	1
	3	-	1	3	9	1	2		3	-	1	-	8	-	4
	4	-	-	-	4	3	6		4	-	-	-	3	2	6
	5	-	-	-	2	2	11		5	-	1	-	1	1	12
Größe															
$\leq 25$ mm							$> 25$ mm								
N = 46							N = 56								
		OLE (SPECT/CT)								OLE (SPECT/CT)					
		0	1	2	3	4	5			0	1	2	3	4	5
OLE (PBV-Scan)	0	1	2	-	-	-	-	OLE (PBV-Scan)	0	2	1	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-	-		1	1	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	1	-	-		2	-	-	2	2	3	2
	3	-	2	-	12	-	4		3	-	-	3	5	1	2
	4	-	-	-	4	-	12		4	-	-	-	3	5	8
	5	-	1	-	2	-	12		5	-	-	-	1	3	11

#### 4.4.3 Vergleich PBV und $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake

Wie in der Auswertung des PBVs (Kapitel: 3.3.4, S. 32) dargelegt, erfolgte die Auswertung der PBV-Rotationsangiographie mittels des Wertes  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$ . Dieser Wert wurde auch in diesem Abschnitt verwendet und mit dem Wert TBR der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT verglichen. Der Wert TBR wurde ausgewählt, da obwohl keine direkte Korrelation zwischen  $U_{\text{Läsion}}$  und der injizierten Aktivität vorliegt, ein Einfluss dieser, sowie anderer Faktoren, auf  $U_{\text{Läsion}}$  nicht ausgeschlossen werden kann. Die Verwendung des auf den Hintergrund normierten Wertes TBR reduziert diese Einflüsse.

Über alle Läsionen hinweg (unabhängig von der Tumorentität) konnte eine gute Korrelation ( $r = 0,52$ ) von TBR und  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  nachgewiesen werden (Abb. 8).

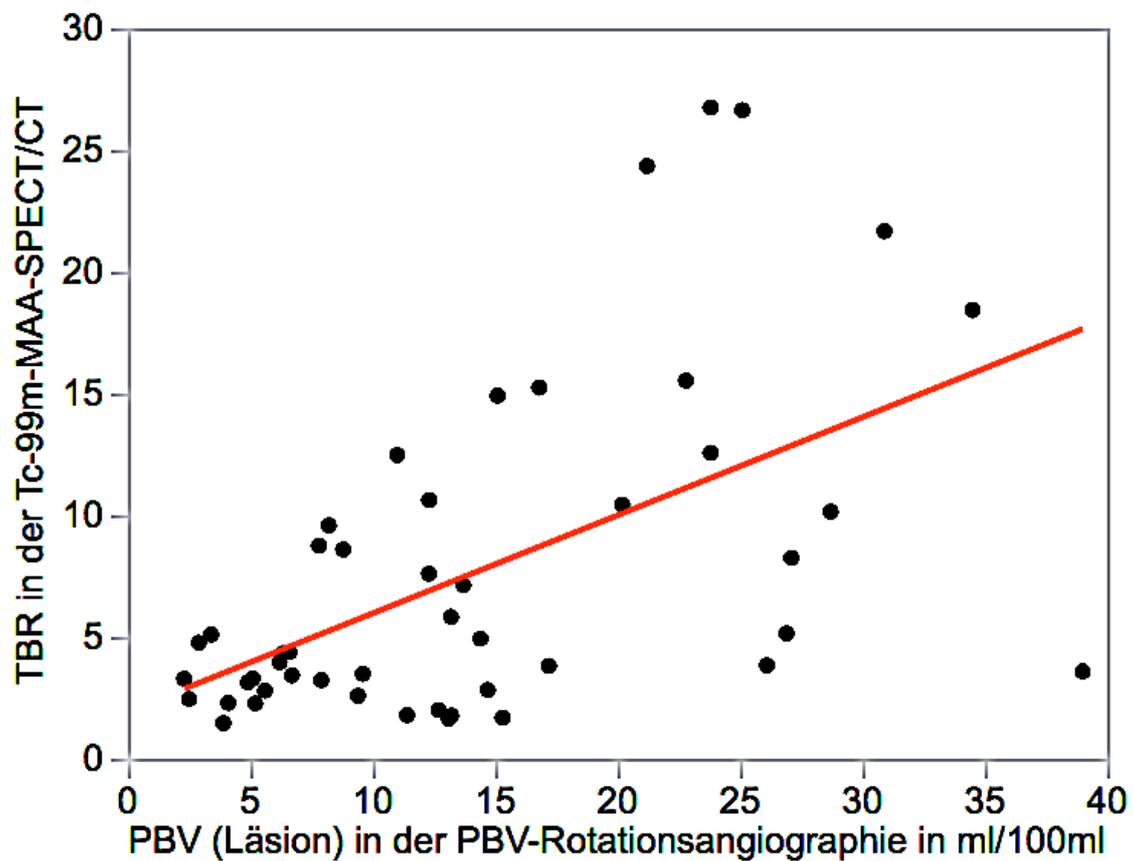


**Abb. 8:** Korrelation von TBR und  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  aller Läsionen. ( $r = 0,52$ ).

Eine genauere der Korrelation für die einzelnen Untergruppen (Tumorentität, Wachstumsform und Größe) und deren Subgruppen wird im Folgenden dargestellt.

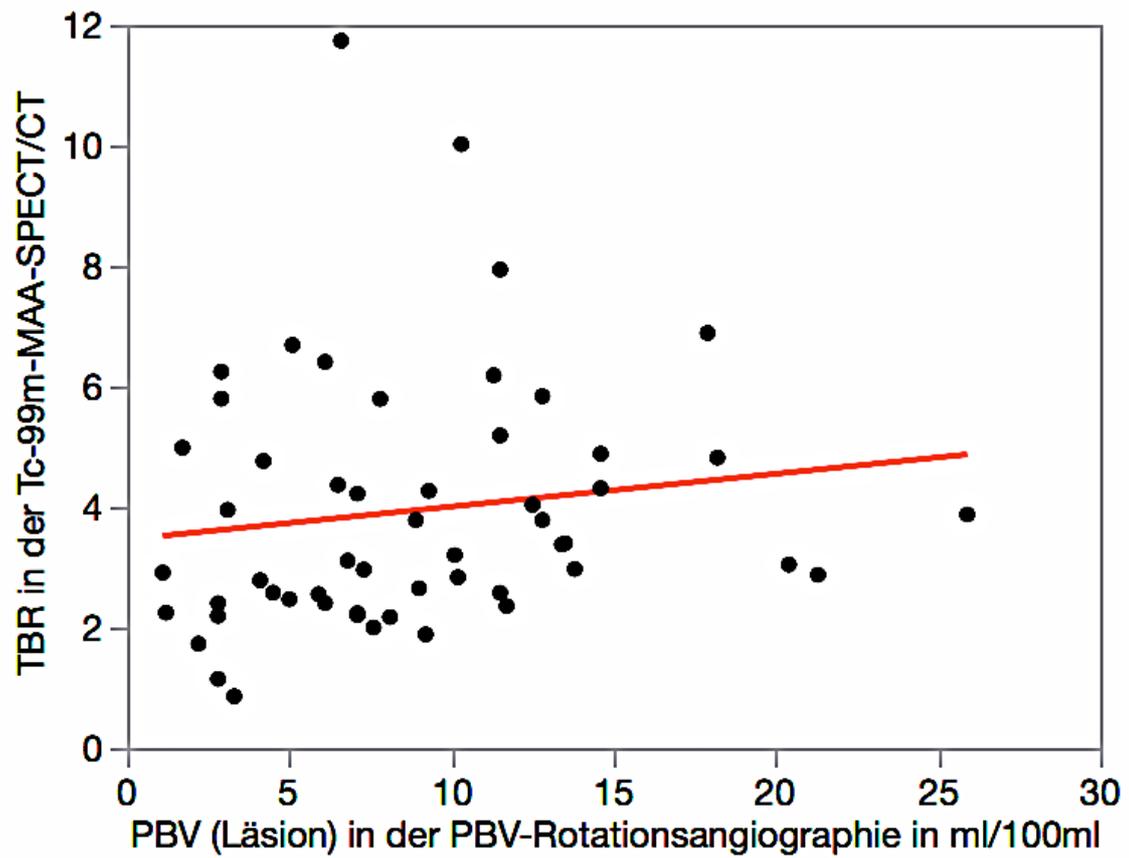
#### 4.4.3.1 Tumorentität

Bei den Tumorentitäten zeigte sich, dass die Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  in der Gruppe der HCCs leicht höher lag ( $r = 0,53$ ), als über alle Läsionen betrachtet (Abb. 9).



**Abb. 9:** Korrelation von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  aller HCCs. ( $r = 0,53$ ).

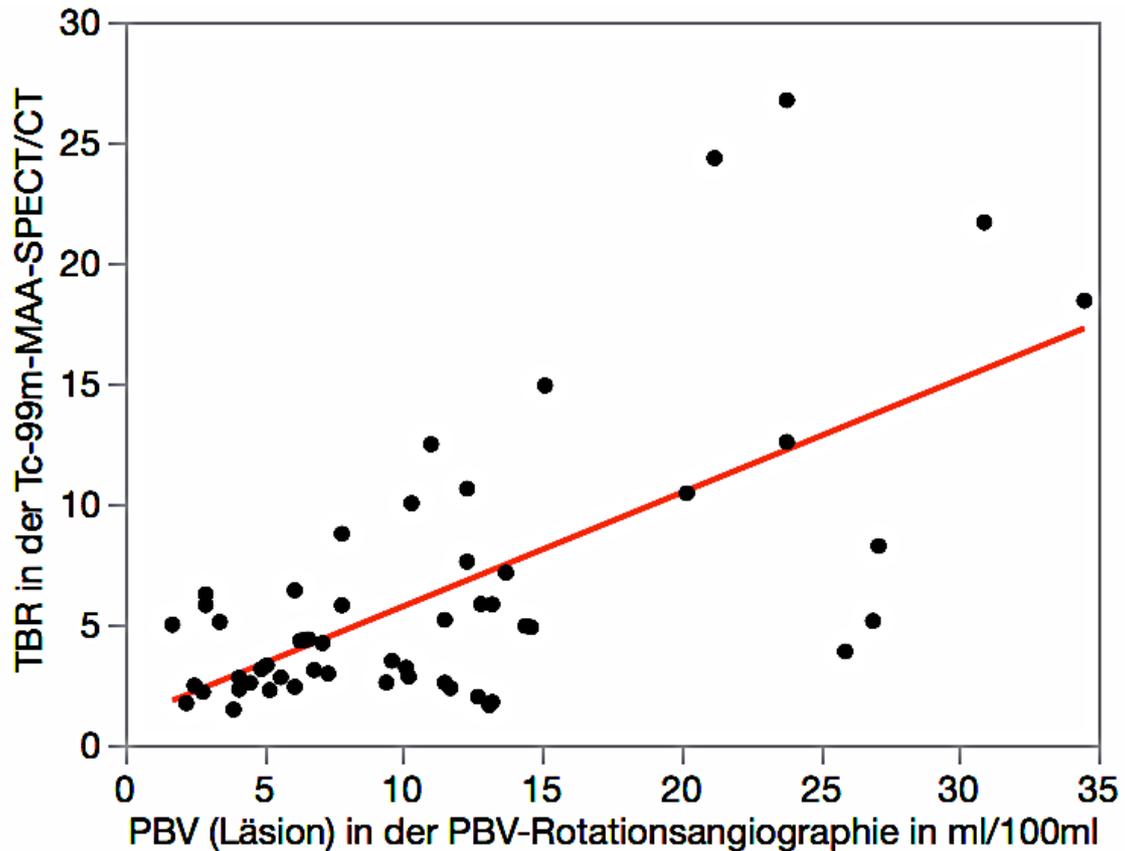
Hingegen zeigte sich in der Gruppe der CRCs keine Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  ( $r = 0,03$ , Abb. 10).



**Abb. 10:** Korrelation von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  aller CRCs. ( $r = 0,03$ ).

#### 4.4.3.2 Wachstumsform

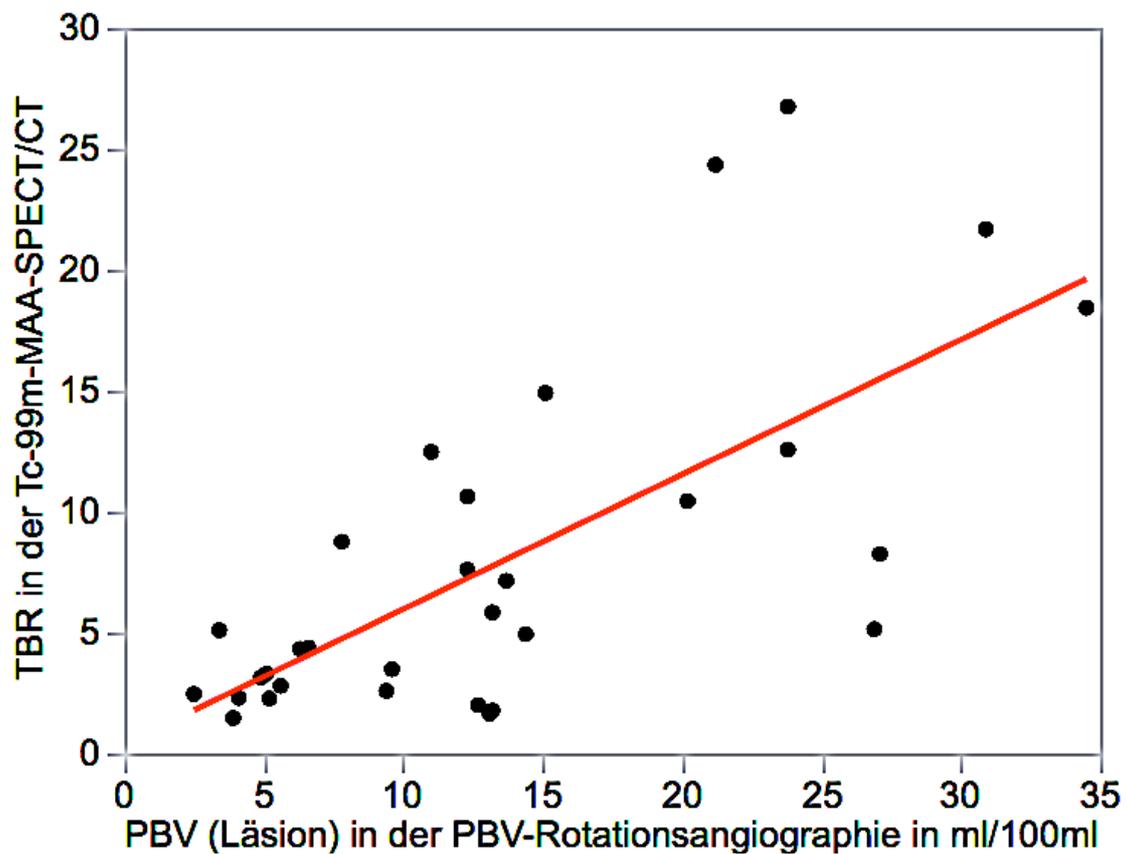
Kapsuläre Läsionen unabhängig der Tumorentität weisen allgemein eine gute Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  von  $r = 0,64$  auf (Abb. 11).



**Abb. 11:** Korrelation von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  bei kapsulären Läsionen. ( $r = 0,64$ ).

Für die Gruppe der diffusen Läsionen ergibt sich hingegen nur eine schwache Korrelation von TBR zu  $PBV_{\text{Läsion}}$  ( $r = 0,35$ ).

Die beste Übereinstimmung von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  weisen HCCs mit kapsulärem Wachstumsmuster auf (Abb. 12). Die Korrelation liegt hierbei bei  $r = 0,69$ .



**Abb. 12:** Korrelation von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  aller kapsulären HCCs. ( $r = 0,69$ ).

Für HCCs vom diffusen Wachstumstyp kann hingegen kein Zusammenhang ( $r = 0,21$ ) von TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  nachgewiesen werden.

In der Gruppe der CRCs zeigt sich keine Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  ( $r = 0,03$ , Abb. 10), sowohl bei kapsulärem ( $r = 0,20$ ) wie auch bei diffusem ( $r = 0,08$ ) Wachstumstyp.

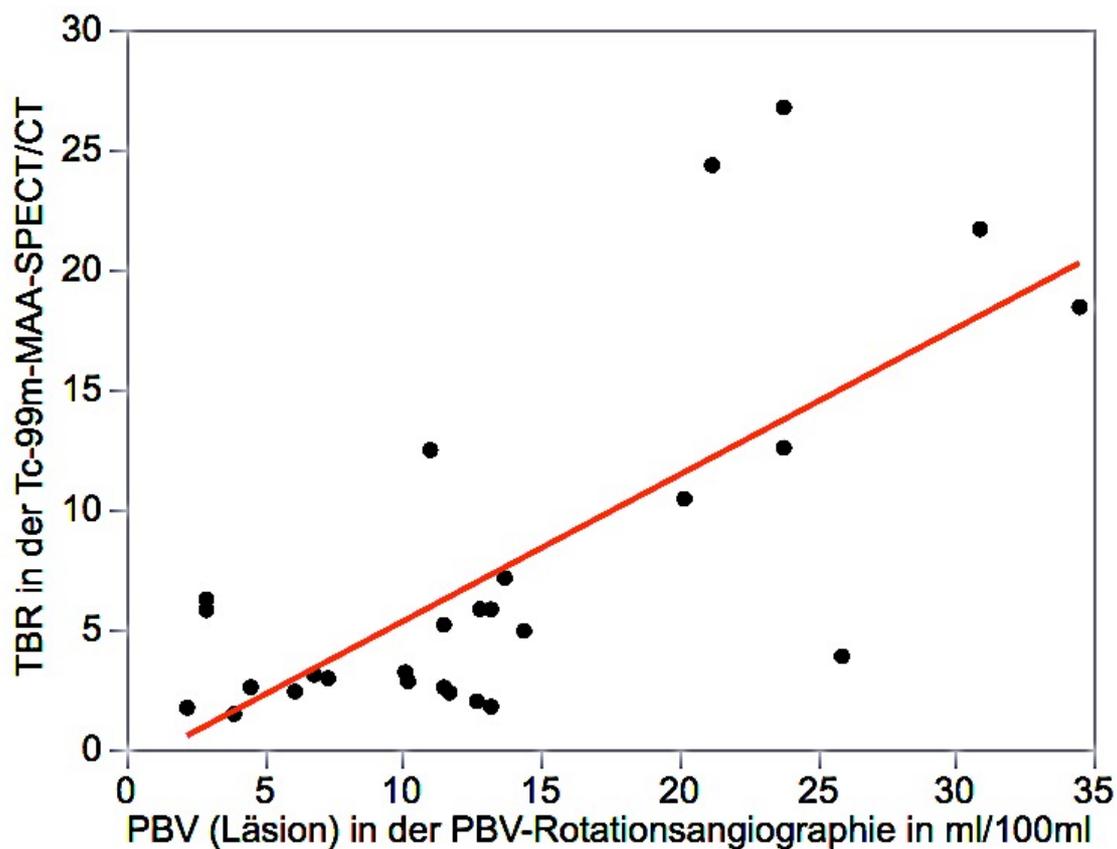
#### 4.4.3.3 Größe

Die Größe hat allgemein nur wenig Einfluss auf den Zusammenhang zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$ . Es ergibt sich sowohl für Läsionen  $\leq 25$  mm, als auf Läsionen  $> 25$  mm eine gute Korrelation ( $\leq 25$  mm:  $r = 0,50$ ;  $> 25$  mm:  $r = 0,53$ ).

Auch hier bestätigte sich, dass die Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  bei HCC größenabhängig zu sein scheint (HCCs  $\leq 25$  mm:  $r = 0,46$ ; HCCs  $> 25$  mm:  $r = 0,58$ ), hingegen bei CRC unabhängig von der Größe keine Korrelation zwischen TBR und  $PBV_{\text{Läsion}}$  (CRCs  $\leq 25$  mm:  $r = 0,21$ ; CRCs  $> 25$  mm:  $r = 0,14$ ) nachweisbar ist.

#### 4.4.3.4 Größe und Wachstumsform

Kleine kapsuläre Läsionen  $\leq 25$  mm wiesen insgesamt die beste Korrelation auf ( $r = 0,71$ ) (Abb.13), während größere kapsuläre Läsionen  $> 25$  mm nur schwach korrelierten ( $r = 0,40$ ).



**Abb. 13:** Korrelation von TBR und  $PBV_{Läsion}$  für kapsuläre Läsionen  $\leq 25$  mm ( $r = 0,71$ ).

Bei diffusen Läsionen konnte ebenfalls eine Größenabhängigkeit nachgewiesen werden (diffus  $\leq 25$  mm  $r = 0,23$ ; diffus  $> 25$  mm  $r = 0,59$ ).



## 5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war ein Vergleich von PBV-Rotationsangiographie und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT bei SIRT-Patienten mit HCCs und hepatisch metastasierten CRCs, da prinzipiell beide Untersuchungen eine Aussage über das Perfusionsverhalten und somit die mögliche Deposition von  $^{90}\text{Y}$  markierten Sphären geben sollten. Eine gründliche Literaturrecherche erbrachte keine Studien, die einen Zusammenhang zwischen PBV-Rotationsangiographie und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT in Lebergewebe untersuchten, womit diese Studie die Erste auf diesem Gebiet darstellt.

Der Vergleich PBV-Rotationsangiographie und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT erscheint prinzipiell sinnvoll, da eine zeitnahe intraarterielle Applikation von Kontrastmittel und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA über denselben und gleich lokalisierten Katheter erfolgt. Die Ergebnisse dieses Vergleiches sind deshalb nicht so sehr von Störfaktoren, sondern allenfalls von einem unterschiedlichen Kontrastverhalten der Tumoren auf die beiden Untersuchungstechniken abhängig und sollten deshalb miteinander übereinstimmen.

Da die Rotationsangiographie im aktuellen SIRT-Simulation-Setting noch kein klinischer Standard ist, sollte im Rahmen dieser Studie die Komplementarität beider Methoden für die SIRT-Planung untersucht werden. Erste Erkenntnisse aus dieser Studie könnten einen Aufschluss geben, ob die Rotationsangiographie für die SIRT-Therapieplanung mittels Partitionsmodell, bei dem auch die relative Verteilung / Perfusion der Leberherde für die Therapieplanung eine Rolle spielt, hilfreich sein könnte. Derzeit wird für das Partitionsmodell die relative  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Verteilung verwendet. Jedoch haben diverse Studien, wie zuletzt Ilhan et al., nachgewiesen, dass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT keine gute Korrelation mit den Posttherapiescans ( $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlen-SPECT/CT,  $^{90}\text{Y}$ -PET/CT) aufweist und deshalb nicht ideal zur Therapieplanung geeignet ist [40-43].

Eine Grundvoraussetzung für weitere Untersuchungen in diese Richtung ist jedoch ein grundsätzlicher Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungsmoda-

litäten, wie er erstmals in dieser Arbeit durchgeführt worden ist. Hieran anschließend sind zukünftige Untersuchungen, wie beispielsweise eine Korrelation der PBV-Rotationsangiographie mit Posttherapie-Scans, denkbar.

Man kann jedoch derzeit davon ausgehen, dass die PBV-Rotationsangiographie als zusätzliches Verfahren Anwendung finden könnte und die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT in der SIRT-Simulation derzeit nicht ersetzen kann, da die letztgenannte Methode ebenfalls Aussagen zum dystrophen Abstrom in Lunge und Magendarmtrakt zulässt.

## 5.1 Größe

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, folgte die präinterventionelle Bildgebung keinem einheitlichen Studienprotokoll und es musste auf die bei dem Patienten zuletzt durchgeführte Untersuchung zurückgegriffen werden.

Hieraus ergibt sich das Problem, dass bei Größendifferenzen ein Tumorwachstum, aufgrund des unterschiedlichen Abstands zwischen präinterventionellen Bildgebung und Intervention, als Ursache nicht ausgeschlossen werden kann.

Außerdem zeigte eine Studie, dass die Wahl der Modalität MRT oder CT Einfluss auf die Einschätzung von Durchmesser und Wachstumsform bei Leberläsionen hat [44].

Es konnten sehr gute Korrelationen (Durchmesser 1:  $r = 0,96$ ; Durchmesser 2:  $r = 0,94$ ) zwischen der gemessenen Größe in der VU und der PBV-Rotationsangiographie nachgewiesen werden. Diese Daten werden auch von Syha et al. bestätigt ( $r = 0,98$ ) [45].

Beim direkten Vergleich von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und PBV-Rotationsangiographie ergibt sich auch eine sehr gute Korrelation von Durchmesser 1 ( $r = 0,95$ ) und Durchmesser 2 ( $r = 0,91$ ). Die im SPECT/CT bestimmten Werte liegen jedoch im Durchschnitt 2,2 mm (Durchmesser 1) und 1,6 mm (Durchmesser 2) höher. Betrachtet man nun sowohl in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-

SPECT/CT als auch in der PBV-Rotationsangiographie die nach Dauer zwischen VU und Intervention aufgeteilten Werte, ergeben sich zwei Trends. Zum einen ist erkennbar, dass die Größendifferenz zur VU mit längerem Intervall steigt und somit wahrscheinlich durch ein Tumorwachstum zu erklären ist. Auf der anderen Seite liegen die Werte im  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT zwischen 1,4-2,4 mm über denen der PBV-Rotationsangiographie. Dieser Fehler ist letztendlich am ehesten methodisch bedingt und durch die geringe Auflösung, ungenaue Fensterung und daraus resultierende Messfehler im SPECT/CT zu erklären.

## 5.2 OLE-Werte

Bei einer kritischen Beobachtung der Methodik muss angemerkt werden, dass es sich bei der in dieser Arbeit verwendeten visuellen Ordinalskala um eine selbst definierte und nicht evaluierte Skala handelt. Ähnliche Ordinalskalen um die optischen Eigenschaften von Läsionen zu beschreiben, wurden jedoch schon sowohl für die PBV Rotationsangiographie [46], als auch für das SPECT/CT [40, 47] verwendet.

Die optisch bestimmten OLE-Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit den ermittelten TBR und PBV Werten. So sind die in den unterschiedlichen OLE-Gruppen ermittelten TBR und PBV Mittelwerte mit steigendem OLE-Wert aufsteigend sortiert und unterscheiden sich signifikant. Mit der verwendeten Skala scheint also eine optische Einschätzung der TBR und des PBVs möglich zu sein. Diese optische Einschätzbarkeit wurde ebenfalls in einer Studie von Haste et al. für eine weitestgehend ähnliche Skala, lediglich ohne die Unterteilung nach dem Speicherungsmuster, für die TBR bestätigt [47].

Die Beobachtung, dass in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT 88% der Läsionen einen gesteigerten und nur 8% bzw. 4% einen gleichen oder verringerten Uptake aufweisen, lässt sich durch eine Studie von Ilhan et al., die mit 92% (gesteigert), 1,5% (gleich) und 5,7% (verringert) vergleichbare Werte ermittelt hat [40],

bestätigen. Allerdings entspricht die Verteilung von Uptake-gesteigerten Läsionen mit homogenem und inhomogenem Speichermuster mit 17% zu 76% (HCCs und CRCs) keinesfalls der von uns ermittelten Daten (71% zu 17%) [40], obwohl die Akquisition der Daten in beiden Arbeiten sehr ähnlich erfolgte. Als Erklärung kommen eine unterschiedliche Fensterung bei der Auswertung, welche bei Ilhan et al. nicht angegeben ist, und ein unterschiedliches subjektives Empfinden, ab wann eine Läsion als inhomogen zu werten ist, in Betracht. Dennoch bleibt diese Diskrepanz bemerkenswert.

In der PBV-Rotationsangiographie wiesen 91% der Läsionen ein gesteigertes, 6% ein gleiches und nur 3% ein geringeres PBV als der Background auf. Diese Werte stimmen gut mit den Ergebnissen der SPECT/CT überein. Der Anteil von homogenen zu inhomogenen Läsionen beträgt hingegen lediglich 58% zu 33%, was sich jedoch durch die höhere Auflösung der PBV-Rotationsangiographie gut erklären lässt. Ein Literaturvergleich der ermittelten OLE-Werte ist aktuell nicht möglich. Zwar ist dies nicht die erste Arbeit, die eine optische Einteilung der Läsionen in der PBV-Rotationsangiographie vornimmt, jedoch unterscheiden sich andere Skalen, beispielsweise durch das Miteinbeziehen tumorversorgender Gefäße zu stark von der in dieser Arbeit verwendeten Skala.

51% aller Läsionen weisen eine genaue und 36% eine ungefähre Übereinstimmung (Übereinstimmung von Speichersintensität oder Speichermuster) der OLE-Werte zwischen SPECT/CT und Rotationsangiographie auf. Tumorentität und Wachstumsform haben hierauf scheinbar kaum Einfluss und somit liegt der Wert in diesen Subgruppen auch jeweils im Bereich 50-52% für genaue und 35-38% für ungefähre Übereinstimmung.

Die Größe der Läsionen scheint hingegen eine Rolle zu spielen. So ist die genaue Übereinstimmung bei Läsionen  $\leq 25$  mm, mit 54%, besser als bei Läsionen  $> 25$  mm (45%). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bedingt durch die limitierte Auflösung der beiden Untersuchungen, die Differenzierung von homogenem zu inhomogenem Speichermuster bei kleineren Läsionen erschwert ist. Die Auflösungsgrenze der Rotationsangiographie wird bei Leberuntersu-

chungen zwar mit 0,5 mm angegeben [48], dennoch ist der Anteil an Läsionen  $\leq 25$  mm mit inhomogenem Speichermuster erniedrigt. In der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT beträgt die Auflösungsgrenze lediglich 7-15 mm [30]. Hier wurde keine Läsion als inhomogen klassifiziert. Dies führt zu einer häufigeren genaueren Übereinstimmung, da Läsionen vermehrt als homogen klassifiziert werden. Kompensatorisch liegt der Wert für ungefähre Übereinstimmung in dieser Gruppe mit 30% unter dem Gesamtdurchschnitt.

Der Anteil von Läsionen ohne Übereinstimmung liegt bei insgesamt 13% und ist über alle Subgruppen hinweg sehr stabil (11-15%).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit über 50% genauer Übereinstimmung und nur 13% Fälle ohne Übereinstimmung, eine gute Vergleichbarkeit der optischen Einschätzung der beiden Untersuchungsmethoden gegeben ist. Diese ist nahezu unabhängig von Tumorentität und Wachstumsform. Lediglich der Anteil von genauer Übereinstimmung sinkt mit steigender Größe zugunsten der ungenauen Übereinstimmung.

### 5.3 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake und PBV

Im  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT kann es vor allem durch die Koregistrierung zu Messfehlern gekommen sein. Da schon die SPECT und die CT nicht zeitgleich akquiriert werden, kann es bereits hier zu Verschiebungen, bedingt durch Patientenbewegung zwischen den Untersuchungsschritten kommen [49]. Auch die nachträgliche Koregistrierung von SPECT und VU ist schwierig, da der Patient nicht identisch gelagert ist und es so zu Lageunterschieden der Organe kommen kann.

Eine weitere Ungenauigkeit ist in der Akquisition der verschiedenen Aufnahmen begründet. Durch die schnelle Akquisitionszeit kommt es in der CT bei Patientin, die den Atem anhalten können, zu keinen Bewegungsartefakten [50]. Jedoch können Strukturen (Läsionen, Organe) je nach Atemlage bei Aufnahme komprimiert oder elongiert imponieren [50]. Im MRT kommt es, aufgrund der längeren Aufnahmezeit, zu einer größeren Anfälligkeit gegenüber Bewegungs-

artefakten, bedingt durch Atmung, Peristaltik und Herzschlag [51]. Zur Minimierung dieser Artefakte werden neben einer immer schnelleren Bildakquisition verschiedene Methoden zur Bewegungskorrektur verwendet [51]. In der Leberbildgebung spielt hierbei die Unterdrückung von Atemartefakten, mittels Atemtriggerung, eine wichtige Rolle [52]. Für die SPECT ist nochmals eine längere Akquisitionszeiten notwendig, weshalb die Aufnahme im Normalfall unter flacher Atmung stattfindet. Deshalb sind Artefakte bedingt durch die Atemverschieblichkeit von Thorax und Abdomen, die zu einer Reduktion der Auflösung führen, unvermeidlich [53].

Zwar wurde versucht, mittels automatischer und manueller Korrektur, diese Effekte zu minimieren, eine exakte Deckung von SPECT und anatomischer Bildgebung ist dennoch aus oben genannten Gründen nicht möglich.

Ein grundsätzliches Problem bei der Ermittlung der PBV-Karten und ein wesentlicher Faktor für Messungenauigkeit der PBV ist die Tatsache, dass sich in der PBV-Rotationsangiographie, anders als in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT, keine Volumina sondern nur Schichten vermessen lassen. Somit beziehen sich alle PBV-Werte auf die Auswertung der Läsion in einem einzelnen Schnittbild, wohingegen zur Bestimmung der TBR die komplette Läsion über alle Schichtbilder hinweg betrachtet wurde. Technisch ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch kein anderes Vorgehen möglich.

Auch wenn die Injektion über den intraarteriell exakt gleich gelegenen Katheter erfolgte, so müssen beim Vergleich der beiden Modalitäten die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAAs und des jodhaltigen Kontrastmittels, sowie die unterschiedlichen Injektionsprotokolle berücksichtigt werden, welche eine unterschiedlichen Verteilung in den jeweiligen Modalitäten verursachen könnte. Durch die zeitnahe Injektion beider Stoffe über denselben Katheter, konnten jedoch viele Problemfelder, die in der Literatur beschrieben wurden und durch eine unterschiedliche Katheterposition, sowie zeitlichen Abstand zwischen den Untersuchungen entstehen, umgangen werden [40, 47, 54].

Der gemessene  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake der Läsionen wurde in ein Verhältnis zum Backgrounduptake gesetzt und so der Wert TBR gebildet. Die Verwendung eines solchen Quotienten ist üblich und wurde auch von Haste et al. und Ilhan et al. durchgeführt [40, 47]. Auf eine Backgroundkorrektur von  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  wurde hingegen verzichtet. Dies scheint üblich zu sein und so geben beispielsweise Syha et al. [45] und Müller et al. [55] ihre Ergebnisse auch nicht backgroundkorrigiert an. Eine Forschungsgruppe um Prof. Dr. med. Thomas Vogl hat in einer älteren Arbeit noch den Tumor-Leber-Kontrast ( $= \text{PBV}_{\text{Läsion}} - \text{PBV}_{\text{BG}}$ ) verwendet [46], nutzte in einer aktuelleren Publikation aber ebenfalls das nicht backgroundkorrigiertes PBV [56]. Logisch begründen lässt sich dies in der Tatsache, dass bei der PBV-Messung bereits eine Normierung des Blutvolumens stattfindet und zudem die Werte des Backgrounds sehr niedrig sind und starken Schwankungen unterliegen, weshalb sie das Ergebnis stark verfälschen würden.

In unserer Untersuchung liegt der durchschnittliche Uptake ( $U_{\text{Läsion}}$ ) aller Läsionen bei  $76,0 \pm 110,9 \text{ kBq/cm}^3$ , woraus sich eine TBR von  $5,7 \pm 5,2$  ergibt. Für HCCs beträgt diese  $7,6 \pm 6,8$  und passt damit sehr gut zu einer Studie von Garin et al., die eine TBR von  $7,2 \pm 7,8$  für HCCs angibt [57]. In Studien von Rhee et al. und Ilhan et al. zeigten sich mit einer TBR von  $2,90 \pm 1,62$  (81% HCCs) und  $2,11 \pm 1,25$  (nur HCCs) jedoch deutlich niedrigere Werte [40, 58]. Eine mögliche Ursache für eine Abweichung der in dieser Arbeit erhobenen Werte, könnte in der unterschiedlichen Bildauswertung begründet sein. Während wir sowohl die Läsionen, als auch der Background dreidimensional bestimmt haben, erfolgte bei den anderen drei Autoren die Auswertung einzelnen Schnittbildern, ähnlich der Auswertung unserer Daten der PBV-Rotationsangiographie. Betrachtet man allerdings die Tatsache, dass Rhee et al. und Garin et al. vergleichbare Patientenkollektive genau gleich auswerteten, aber trotzdem sehr unterschiedliche TBRs bestimmt haben, ist die Hauptursache der differierenden TBRs weiterhin unklar.

Das Ergebnis dieser Arbeit, dass die TBR bei HCCs höher als bei CRCs ist, wird allerdings auch durch Ilhan et al. bestätigt [40]. Größe und Wachstumsform beeinflussten die TBR nicht signifikant. Es ließen sich auch keine anderen Arbeiten finden, die den Einfluss dieser Merkmale auf die TBR untersucht haben.

Das in dieser Arbeit gemessene durchschnittliche  $PBV_{\text{Läsion}}$  aller Läsionen beträgt  $11,3 \pm 7,9$  ml/100 ml. Das durchschnittliche  $PBV_{\text{BG}}$  liegt bei  $2,7 \pm 1,8$  ml/100 ml. Damit liegt  $PBV_{\text{Läsion}}$  zwischen Werten aus der Literatur, die mit  $7,5 \pm 5,6$  ml/100ml für eine Kohorte mit HCCs und CRCs [56] und  $18,3 \pm 6,2$  ml/100 ml für eine Kohorte mit ausschließlich HCCs angegeben werden [45]. Das gesunde Leberparenchym wird in dieser Studie mit  $2,9 \pm 1,2$  ml/100 ml angegeben und stimmt so mit unseren Messwerten gut überein [45].

Betrachtet man die Tumorentitäten getrennt ergibt sich ein  $PBV_{\text{Läsion}}$  von  $14,0 \pm 9,2$  ml/100 ml für HCCs und  $8,8 \pm 5,4$  ml/100 ml für CRCs. Die für HCCs ermittelten Werte stimmen gut mit den Daten von Syha et al überein, die ein mittleres PBV für HCCs von  $18,3 \pm 6,2$  ml/100 ml angeben [45]. Vogl et al. ermitteln hingegen lediglich ein PBV von  $9,9 \pm 9,2$  ml/100 ml für HCCs, obwohl in allen drei Studien dasselbe Injektionsprotokoll verwendet wurde [56]. Auch die PBV-Werte für CRCs werden von Vogl et al. mit  $6,4 \pm 4,0$  ml/100 ml niedriger angegeben, als die von uns ermittelten. Allerdings stimmt das relative Verhältnis zwischen HCC und CRC überein. Auch Paul et al. ermittelt einen höheren Tumor-Background-Kontrast ( $PBV_{\text{Läsion}} - PBV_{\text{BG}}$ ) für HCCs im Vergleich zu CRCs [46]. Eine mögliche Erklärung wäre entweder in der Methodik der PBV-Karten zu suchen bzw. in der Größe der ROI. Eine Überschätzung der PBV-ROI würde zwangsläufig zu einer Unterschätzung der PBV-Werte führen. Die Verwendung einer älteren Version der Rekonstruktionssoftware, sowie eines geringfügig anderen Flachkopfdetektormodels könnte eine weitere Quelle für die unterschiedlicher Messwerte bei Vogt et al. sein.

Wir konnten ein signifikant höheres PBV für Läsionen  $\leq 25$  mm gegenüber Läsionen  $> 25$  mm nachweisen ( $13,0 \pm 8,6$  ml/100 ml zu  $9,9 \pm 6,9$  ml/100 ml), die Wachstumsform hingegen hat keinen Einfluss auf das PBV. In einer Studie in

der allerdings nur HCCs betrachtet wurden, zeigte ein signifikant höheres PBV für kapsulär-wachsende Läsionen gegenüber diffus-wachsenden Läsionen, jedoch kein Einfluss der Tumorgöße auf das PBV [45]. Die Daten widersprechen also den in dieser Arbeit ermittelten Werten.

Betrachtet man alle 102 Läsionen ergibt sich eine gute Korrelation ( $r = 0,52$ ) zwischen  $PBV_{Läsion}$  und TBR. Eine gute Korrelation ergibt sich außerdem für die Gruppe der HCCs ( $r = 0,53$ ), Läsionen mit kapsulärem Wachstumsmuster ( $r = 0,64$ ), sowie für Läsionen  $\leq 25$  mm ( $r = 0,50$ ) und  $> 25$  mm ( $r = 0,53$ ) Durchmesser. CRCs und Läsionen mit diffusem Wachstumsmuster zeigten hingegen keine (CRC) oder nur eine geringe (diffuse Wachstumsform:  $r = 0,35$ ) Übereinstimmungen. Eine bessere Korrelation ist also besonders bei HCCs und kapsulärer Wachstumsform gegeben. So ist es nicht verwunderlich, dass kapsuläre HCCs mit  $r = 0,69$  eine annähernd sehr gute Korrelation aufweisen.

Die Größe der Läsionen als alleiniger Faktor, hat keinen Einfluss auf die Korrelation. Betrachtet man die Größe im Zusammenhang mit anderen Faktoren stellt man fest, dass bei HCCs Läsionen mit  $> 25$  mm eine bessere Korrelation ( $r = 0,60$ ) aufweisen, bei kapsulären Wachstumsform hingegen Läsionen mit  $\leq 25$  mm ( $r = 0,71$ ).

Eine schlechtere Vergleichbarkeit ergibt sich für CRCs und Läsionen mit diffusem Wachstumsmuster. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass die Mehrheit der CRCs ein diffuses Wachstum aufweist und diffus wachsende Läsionen häufiger CRCs sind. Es kommt auch in keiner der Untergruppen der CRCs zu einer Korrelation von  $PBV_{Läsion}$  und TBR. Bei den diffus wachsenden Läsionen zeigen lediglich Läsionen mit  $> 25$  mm eine Korrelation ( $r = 0,59$ ).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die von uns ermittelte TBR mit den Literaturwerten gut übereinstimmt, sich die Ursache der sehr variierenden Literaturwerte allerdings nicht klären lässt.  $PBV_{Läsion}$  und  $PBV_{BG}$  liegen jeweils im Bereich der Literaturwerte. Auch die Tatsache, dass HCCs sowohl eine höhere TBR, als auch ein erhöhtes  $PBV_{Läsion}$  verglichen zu CRCs haben, konnten wir bestätigen. Insgesamt liegt eine gute Korrelation von TBR und  $PBV_{Läsion}$  vor. Die Tumorentität HCC und die Wachstumsform kapsulär beeinflussen die-

se Vergleichbarkeit positiv. CRC und diffuse Wachstumsform beeinflussen sie hingegen negativ. Der Einfluss der Größe wird erst in Kombination mit weiteren Faktoren relevant.

## 5.4 Zusammenfassung

Sowohl PBV-Rotationsangiographie als auch  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT bilden die Größe der Läsionen zuverlässig ab. Auch sind die ermittelten Durchmesser der beiden Modalitäten sehr gut vergleichbar und es konnte eine gute optische Übereinstimmung der beiden Methoden nachgewiesen werden.

PBV und TBR liefert für die Gesamtkohorte eine gute Korrelation. Insbesondere für die im Allgemeinen gut arterialisierten HCC-Läsionen und Läsionen mit kapsulärer Wachstumsform liegt eine gute Vergleichbarkeit vor. Für andere Subgruppen, wie beispielsweise CRCs und Läsionen mit diffusem Wachstumstyp, ist diese Korrelation jedoch deutlich schlechter.

Das PBV könnte also einen zusätzlichen Parameter darstellen, um die durch das  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT schlecht vorhersagbare Verteilung der SIRT-Partikel, besser abschätzen zu können. Dabei beschränkt sich die Anwendung nicht nur auf die gut korrelierenden HCCs, sondern ist gerade für CRCs interessant. Diese weisen zwar im Vergleich eine schlechtere Korrelation zwischen PBV und TBR auf, da die Korrelation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlen-SPECT/CT im Vergleich zu anderen Subgruppen jedoch ebenfalls besonders schlecht ist [40], könnte gerade die Tatsache, dass die PBV-Rotationsangiographie andere Läsionseigenschaften misst, zu einer besseren Einschätzung der Verteilung der SIRT-Partikel führen.

Ob das PBV für diese Fragestellung hilfreich ist, müsste in zukünftigen Studien untersucht werden.

## 6. Zusammenfassung

Die SIRT stellt eine Option in der Behandlung primärer Lebertumoren, wie dem HCC, und hepatischer Metastasen anderer Tumorentitäten, wie dem CRC, dar. In der Vorbereitung der SIRT kommen dabei die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und die PBV-Rotationsangiographie zum Einsatz.

Nach selektiver Katheterisierung der Leberarterien in einem angiographischen Setting erfolgt zuerst die Akquisition eines PBV-Scans, dessen Einsatz in der Vorbereitung der SIRT sich aktuell lediglich auf eine Optimierung der Katheterpositionierung beschränkt. Anschließend werden über denselben Katheter  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte MAA-Partikel in die Leber eingeschwenkt und ihre Verteilung anschließend mittels SPECT/CT dreidimensional abgebildet.

Während die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT zum Ausschluss eines dystrophen Abstroms der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Partikel in Lunge und Magendarmtrakt den Goldstandard darstellt, ist eine Voraussage der Verteilung der zur Therapie genutzten SIRT-Sphären nur bedingt möglich. Langfristig könnte deshalb das PBV einen zusätzlichen Parameter zur Vorhersage der SIRT-Partikel-Verteilung darstellen und zur SIRT-Therapieplanung mittels Partitionsmodell, bei dem auch die relative Verteilung / Perfusion der Leberherde für die Therapieplanung eine Rolle spielt, hilfreich sein. Grundvoraussetzung hierfür ist jedoch eine gewisse Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT. Ziel dieser Arbeit war deshalb die erstmalige Untersuchung der visuellen, sowie quantitativen, Vergleichbarkeit dieser beiden Methoden.

Dafür wurden insgesamt 102 Läsionen bei 34 Patienten mit HCC oder hepatisch metastasiertem CRC, die im Zeitraum von Oktober 2014 bis Februar 2016 eine SIRT-Simulation im Department Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen erhielten, ausgewertet. Nach Akquisition der Aufnahmen wurden unter Zuhilfenahme der VU die gleichen Läsionen in beiden Untersuchungsmodalitäten aufgesucht und gemäß ihrer optischen Erscheinung anhand der OLE-Skala

eingeteilt. Zusätzlich wurde der TBR ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT), beziehungsweise das  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  (PBV-Rotationsangiographie) bestimmt.

Die meisten Tumoren zeigten sowohl in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT (88%), als auch der PBV-Rotationsangiographie (91%) einen im Vergleich zum Background gesteigerten Uptake/PBV. Der Anteil von homogen zu inhomogen Uptake-gesteigerten Läsionen betrug 71% zu 17% und für PBV-gesteigerte Läsionen 58% zu 33%. Lediglich 6% bzw. 4% aller Läsionen wiesen einen gleichen und 4% bzw. 3% einen geringeren Uptake/PBV als der Background auf. Beim Vergleich der beiden Untersuchungsmodalitäten kam es bei 51% aller Läsionen zu einer genauen, bei 36% zu einer ungefähren (Übereinstimmung von Speicherungsintensität oder Speicherungsmuster) und nur bei 13% zu keiner Übereinstimmung der OLE-Werte. Diese Verteilung ist nahezu unabhängig von Tumorentität und Wachstumsform.

Der in dieser Arbeit ermittelte durchschnittliche  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake aller Läsionen liegt bei  $76,0 \pm 110,9 \text{ kBq/cm}^3$ , woraus sich eine TBR von  $5,7 \pm 5,2$  ergibt. Für HCCs beträgt diese  $7,6 \pm 6,8$  und ist signifikant höher als für CRCs ( $3,9 \pm 2,1$ ).

Das durchschnittliche  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  aller Läsionen ist  $11,3 \pm 7,9 \text{ ml/100 ml}$ . Betrachtet man die Tumorentitäten getrennt, ergibt sich auch hier ein signifikant höheres  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  von  $14,0 \pm 9,2 \text{ ml/100 ml}$  für HCCs im Vergleich zu  $8,8 \pm 5,4 \text{ ml/100 ml}$  für CRCs.

Die Korrelation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake und  $\text{PBV}_{\text{Läsion}}$  ist über alle Läsionen betrachtet gut ( $r = 0,52$ ). Dabei ist die Vergleichbarkeit für HCCs ( $r = 0,53$ ) ebenfalls gut, besonders in der Subgruppe der HCCs mit kapsulärer Wachstumsform ( $r = 0,69$ ). In der Gruppe der CRCs kommt es hingegen zu keiner Korrelation.

Im Literaturvergleich finden sich für die ermittelten PBV-Werte gute Vergleichsdaten. Die TBR hingegen wird in der Literatur sehr schwankend angegeben. Zwar stimmen die ermittelten Werte gut mit einem Teil dieser Daten überein, jedoch ist es unklar, warum andere Studien bei vergleichbarem Vorgehen andere Ergebnisse liefern.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit erstmals eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und PBV-Rotationsangiographie nachgewiesen werden. Vor allem bei HCCs kommt es zu einer guten Korrelation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-Uptake und PBV. Dies eröffnet die Möglichkeit in nachfolgenden Studien die Einsatzmöglichkeiten der PBV-Rotationsangiographie als komplementäres Verfahren in der Therapieplanung der SIRT zu untersuchen.



## Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.*
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, and h.l.-o.d.L.h. AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL.
4. Gulec, S.A., *Y-90 Radiomicrosphere Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases*. Semin Nucl Med, 2016. **46**(2): p. 126-134.
5. Wallace, S., et al., *Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastase*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1990. **13**: p. 153-160.
6. Stubbs, R.S. and S.K. Wickremesekera, *Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases*. HPB (Oxford), 2004. **6**(3): p. 133-209.
7. Zhuang, Z.G., et al., *Hepatic Blood Volume Imaging with the Use of Flat-Detector CT Perfusion in the Angiography Suite: Comparison with Results of Conventional Multislice CT Perfusion*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2014. **25**(5): p. 739-746.
8. Hoffmann, R.T., et al., *Selective internal radiotherapy for advanced liver tumors and metastases*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(41): p. 2099-2102.
9. Kallini, J.R., et al., *Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere((R)) with SIR-Spheres((R)) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017. **40**(7): p. 1033-1043.
10. Murthy, R., et al., *Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications*. Radiographics, 2005. **25** (1): p. 41-55.
11. Golubnitschaja, O., et al., *Patients with hepatic breast cancer metastases demonstrate highly specific profiles of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after SIRT treatment as compared to other primary and secondary liver tumours*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 357.
12. Moir, J.A., et al., *Selective internal radiation therapy for liver malignancies*. Br J Surg, 2015. **102**(12): p. 1533-1540.

13. Wasan, H.S., et al., *First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(9): p. 1159-1171.
14. Mantry, P.S., et al., *Selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study*. *J Gastrointest Oncol*, 2017. **8**(5): p. 799-807.
15. Müller, S.P., et al., *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren*. 2014.
16. Salem, R., et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(1): p. 52-64.
17. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. **17**(8): p. 1251-1278.
18. Yip, D., et al., *Radiation-Induced Ulceration of the Stomach Secondary to Hepatic Embolization with Radioactive Yttrium Microspheres in the Treatment of Metastatic Colon Cancer*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2004. **19**(3): p. 347-349.
19. Lau, W.Y., et al., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 1998. **40**(3): p. 583-592.
20. *Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.*
21. Hilgard, P., et al., *Selective internal radiotherapy (radioembolization) and radiation therapy for HCC-current status and perspectives*. *Gastroenterologie*, 2009. **47**(1): p. 37-54.
22. Duan, H. and M. Hoffmann, *Selective internal radiotherapy (SIRT) of liver tumors*. *Radiologe*, 2015. **55**(1): p. 48-52.
23. Zhang, Y., et al., *Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*. *Biosci Trends*, 2015. **9**(5): p. 289-298.
24. Vilgrain, V., et al., *Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2017. **18**(12): p. 1624-1636.

25. Raval, M., et al., *Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer*. *Front Oncol*, 2014. **4**: p. 120.
26. Radon, J., *Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeit*. *Ber. Verh. Sächs. Akad. Wiss. Leipzig*, 1917.
27. Luig, H., et al., *An Iterative Strategy for Determination of the Source Distribution in Single-Photon Emission Tomography with a Rotating Gamma Camera (SPECT)*. *Nuklearmedizin Archive*, 1988(4): p. 140-146.
28. Ritt, P., J. Hornegger, and T. Kuwert, *Technical and Physical Aspects of SPECT / CT* *Der Nuklearmediziner* 2011;. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
29. Cherry, S., J. Sorenson, and M. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*. 2003, Philadelphia: Elsevier Inc.
30. Ritt, P., et al., *Absolute quantification in SPECT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. **38** (1): p. 69-77.
31. Geworski, L., *Voraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie*. 2003, Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
32. Budinger, T.F., G.T. Gullberg, and R.H. Huesman, *Emission computed tomography- Image Reconstruction from Projections: Implementation and Application*. 1979, Berlin: Springer. 147-246.
33. Fukuoka, M., et al., *Studies of quality control of 99mTc-labelled macroaggregated albumin- Part 1. Aggregation of non-mercaptalbumin and its conformation*. *Nuclear Medicine and Biology*, 1993. **20**(5): p. 643-648.
34. Pellerin, O., et al., *Can C-arm cone-beam CT detect a micro-embolic effect after TheraSphere radioembolization of neuroendocrine and carcinoid liver metastasis?* *Cancer Biother Radiopharm*, 2013. **28**(6): p. 459-65.
35. Ahmed, A.S., et al., *C-arm CT measurement of cerebral blood volume: an experimental study in canines*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009. **30**(5): p. 917-922.
36. Struffert, T., et al., *Cerebral blood volume imaging by flat detector computed tomography in comparison to conventional multislice perfusion CT*. *Eur Radiol*, 2011. **21**(4): p. 882-909.
37. Sumida, M., et al., *Accuracy of angiography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma*. *Am J Roentgenol*. **147**: p. 531-606.
38. Bapst, B., et al., *Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016. **39**(1): p. 8-20.

39. Louie, J.D., et al., *Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolization*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(5): p. 606-613.
40. Ilhan, H., et al., *Predictive Value of 99mTc-MAA SPECT for 90Y-Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors*. J Nucl Med, 2015. **56**(11): p. 1654-1660.
41. Song, Y.S., et al., *PET/CT-Based Dosimetry in 90Y-Microsphere Selective Internal Radiation Therapy: Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on (99m)Tc-MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(23): p. e945.
42. Wondergem, M., et al., *99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization*. J Nucl Med, 2013. **54**(8): p. 1294-1301.
43. Fabbri, C., et al., *SPECT/CT 90Y-Bremsstrahlung images for dosimetry during therapy*. Ecancermedicallscience, 2008. **2**: p. 106.
44. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System: Discordance Between Computed Tomography and Gadoxetate-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Detection of Hepatocellular Carcinoma Major Features*. J Comput Assist Tomogr, 2018. **42**(1): p. 155-161.
45. Syha, R., et al., *C-arm computed tomography parenchymal blood volume measurement in evaluation of hepatocellular carcinoma before transarterial chemoembolization with drug eluting beads*. Cancer Imaging, 2015. **15**: p. 22.
46. Paul, J., E.C. Mbalisike, and T.J. Vogl, *Ultrafast cone-beam computed tomography imaging and postprocessing data during image-guided therapeutic practice*. Eur Radiol, 2014. **24**(11): p. 2866-2875.
47. Haste, P., et al., *Correlation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin and Yttrium-90 Glass Microsphere Biodistribution in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of Pretreatment Single Photon Emission CT and Posttreatment Positron Emission Tomography/CT*. J Vasc Interv Radiol, 2017. **28**(5): p. 722-730.
48. Tacher, V., et al., *How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer*. Radiology, 2015. **274**(2): p. 320-334.
49. Bybel, B., et al., *SPECT/CT imaging: clinical utility of an emerging technology*. Radiographics, 2008. **28**(4): p. 1097-1113.
50. Prokop, M., M. Galanski, and C. Schaefer-Prokop, *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral-CT und Multislice-CT*. 2 ed. Referenz-Reihe-Radiologie, ed. U. Mödder. 2007, Deutsche Nationalbibliothek: Georg Thieme Verlag.

51. Zaitsev, M., J. Maclaren, and M. Herbst, *Motion artifacts in MRI: A complex problem with many partial solutions*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(4): p. 887-901.
52. Ehman, R.L., et al., *Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages*. AJR Am J Roentgenol, 1984. **143**(6): p. 1175-1182.
53. Yonezawa, T., et al., *Application of breath-holding SPECT with high-speed-rotation technique in hepatic-function scintigraphy*. Radiol Phys Technol, 2008. **1**(2): p. 234-237.
54. Chiesa, C., et al., *Radioembolization of hepatocarcinoma with (90)Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(11): p. 1718-1738.
55. Mueller, K., et al., *Reproducibility of Parenchymal Blood Volume Measurements Using an Angiographic C-arm CT System*. Acad Radiol, 2016. **23**(11): p. 1441-1445.
56. Vogl, T.J., et al., *Intraprocedural blood volume measurement using C-arm CT as a predictor for treatment response of malignant liver tumours undergoing repetitive transarterial chemoembolization (TACE)*. Eur Radiol, 2016. **26**(3): p. 755-763.
57. Garin, E., et al., *Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results*. J Nucl Med, 2012. **53**(2): p. 255-263.
58. Rhee, S., et al., *Semi-Quantitative Analysis of Post-Transarterial Radioembolization (90)Y Microsphere Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography (PET/CT) Images in Advanced Liver Malignancy: Comparison With (99m)Tc Macroaggregated Albumin (MAA) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*. Nucl Med Mol Imaging, 2016. **50**(1): p. 63-69.

## Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Christian la Fougère (Nuklearmedizin) und PD Dr. med. Gerd Grözinger (Interventionelle Radiologie) durchgeführt.

Das Vorgehen bei der Auswertung, sowie die Festlegung welche Daten ausgewertet wurden, erfolgte gemeinsam mit Prof. Dr. med Christian la Fougère, PD Dr. med. Gerd Grözinger und Dr. med. Matthias Weissinger (Nuklearmedizin).

Die Auswertung der SPECT/CT erfolgte selbständig nach Einweisung und Rücksprache mit Prof. Dr. med. Christian la Fougère und Dr. med. Matthias Weissinger.

Die Identifikation der Läsionen in der präinterventionelle Bildgebung, sowie die Auswertung der Rotationsangiographie wurde unter Supervision von PD Dr. med Gerd Grözinger von mir selbständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.11.2018

## Danksagung

Für das Gelingen dieser Arbeit muss ich mich bei vielen Personen bedanken.

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. med Christian la Fougère für das Ermöglichen dieser Arbeit, die intensive Unterstützung und persönliche Betreuung im gesamten Verlauf. Ich konnte mich jederzeit mit meinen Fragen und Problemen an ihn wenden.

Ein großer Dank gilt außerdem Dr. med Gerd Grözinger und Dr. med. Matthias Weissinger für die Zeit, oft auch nach Feierabend, in der sie mich in die Auswertung der Läsionen eingearbeitet und meine Ergebnisse kontrolliert haben.

Ein weiterer Dank gilt Dipl. Phys. Jürgen Kupferschläger, der mir wiederholt bei physikalischen Fragestellungen weitergeholfen hat.

Zuletzt möchte ich mich noch bei Dipl. Ing. Martin Böckle bedanken, der mir bei allen größeren und kleineren Alltagsproblemen, die im Laufe einer mehrjährigen Doktorarbeit aufgetreten sind immer hilfsbereit und freundlich zur Seite stand.