

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Strahlenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Einsatz multimodaler Bildgebung für Planung und Kontrolle bildgeführter Therapien bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Timm Denecke
geboren am 18.11.1975 in Nürnberg

Eingereicht: Februar 2011

Dekanin: Univ.-Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Utz Settmacher

2. Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten

Gewidmet meinen Großvätern

Fritz Moosmüller

Kurt Denecke

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	5
I . I	Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	6
I . II	Minimalinvasive Therapien bei Lebermetastasen	8
<i>I . II . I</i>	<i>Laser induzierte Thermotheapie (LITT)</i>	<i>9</i>
<i>I . II . II</i>	<i>CT-gestützte interstitielle HDR-Brachtherapie (CTB)</i>	<i>12</i>
<i>I . II . III</i>	<i>Hepatische arterielle Infusionschemotherapie (HAI)</i>	<i>14</i>
<i>I . II . IV</i>	<i>Transarterielle Radioembolisation (TARE)</i>	<i>15</i>
I . III	Therapiebegleitende Schnittbilddiagnostik	17
II	Szenarien und Darstellung der eigenen Arbeiten	22
II . I	Patientenevaluation vor lebergerichteten minimalinvasiven Therapien	22
<i>II . I . I</i>	<i>Wertigkeit multimodaler Bildgebung in einem standardisierten Entscheidungsalgorithmus: LITT und TARE</i>	<i>23</i>
	• Originalarbeit I: LITT	24
	• Originalarbeit II (Teil 1): TARE	33
II . II	Planung und Durchführung lebergerichteter minimalinvasiver Therapien	45
<i>II . II . I</i>	<i>PET/CT: Morphometabolische Zielvolumen-Definition bei der CTB</i>	<i>45</i>
	• Originalarbeit III	46
<i>II . II . II</i>	<i>Planung und Kontrolle transarterieller Chemotherapie und Radioembolisation: CT-Angiographie und Perfusionsszintigraphie mit SPECT/CT</i>	<i>55</i>
	• Originalarbeit IV: SPECT/CT	56
	• Originalarbeit II (Teil 2): Planung der TARE	65

II . III	Therapiekontrolle nach minimalinvasiver Behandlung von Lebermetastasen	66
<i>II . III . I</i>	<i>Wertigkeit funktioneller Ganzkörperbildgebung mittels FDG-PET nach Thermoablation (LITT)</i>	<i>67</i>
	• Originalarbeit V	68
III	Diskussion	79
IV	Schlussfolgerung	92
V	Zusammenfassung	94
VI	Appendix	98
VI . I	Literatur	98
VI . II	Abkürzungsverzeichnis	112
VI . III	Genehmigungen	115
VI . IV	Danksagung	116
VI . V	Eidesstattliche Erklärung	118

I Einleitung

Im Gegensatz zu chirurgischen und systemisch zytostatischen Therapieverfahren fehlen für die minimalinvasiven lokalablativen Therapieverfahren bei kolorektalen Lebermetastasen große randomisierte Studien, um eine Verbesserung der Überlebensrate nachzuweisen (Schmiegel et al. 2010). Dennoch findet der Einsatz lebergerichteter lokalablativer und regionaler Therapieformen eine zunehmende Verbreitung, da die lokalen Kontrollraten hoch sind und sich Kombinationen mit den etablierten Therapieverfahren im klinischen Einsatz bewährt haben (Gallagher und Kemeny 2010).

Viele verschiedene minimalinvasive lokoregionäre Therapiemodalitäten wurden entwickelt, darunter die Thermoablation (z.B. Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte Thermoablation (LITT)), die Brachytherapie (z.B. CT-gestützte interstitielle Brachytherapie (CTB), transarterielle Radioembolisation (TARE)) und die intraarterielle Verwendung zytostatischer Substanzen (z.B. hepatische arterielle Infusionschemotherapie (HAI)). Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich in der Art und Weise, wie eine Tumorinaktivierung erzielt wird. Allen Verfahren gemein sind der minimalinvasive Charakter und die Notwendigkeit bildgebender Verfahren zur Steuerung der Therapie. Dabei beruhen Risiko, Chancen und therapeutischer Erfolg gleichermaßen auf der Genauigkeit der diagnostischen Bildgebung im Rahmen der Patientenevaluation, der Therapieplanung und -durchführung sowie der Therapiekontrolle.

Die Planung und die Kontrolle lokoregionärer Therapieverfahren stellen besondere Anforderungen an die verfügbaren bildgebenden Modalitäten. Viele innovative Applikationen von Sonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bis hin zu den integrierten Methoden SPECT/CT und PET/CT, helfen, diese Anforderungen zu erfüllen. Bis heute gibt es keine umfassende Richtlinie bei der Auswahl entsprechender bildgebender Verfahren im Zusammenhang mit der lokalablativen Therapie.

Die hier zusammengefassten Arbeiten bewerten den Einsatz bildgebender Verfahren aus dem radiologischen und nuklearmedizinischen Bereich im Rahmen eines multimodalen Diagnostik- und Therapiekonzepts zur Steuerung minimalinvasiver lokoregionärer Therapieverfahren bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome.

I. I Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

Das kolorektale Karzinom ist mit über 70.000 Neuerkrankungen und ca. 30.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren (Schmiegel et al. 2010). Die Prognose ist, in den frühen Stadien der Erkrankung, mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 90% (UICC I: T1/2 N0 M0), 80% (UICC II: T3/4 N0 M0) und 60% (UICC III: N+ M0) noch relativ gut, verschlechtert sich bei Fernmetastasierung (UICC IV) aber deutlich (Andreoni et al. 2007). Die hämatogene Metastasierung kolorektaler Karzinome erfolgt typischerweise als erstes in die Leber. Bei ca. 20-35% der Patienten bestehen bereits synchrone Lebermetastasen bei Diagnosestellung (Taylor 1996, Lewis und Martin 2006). Weitere 50% der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln metachrone Metastasen (Lewis und Martin 2006, Poulou et al. 2009). Aufgeschlüsselt nach Stadien bei Erstdiagnose entwickeln etwa 20% der Patienten im UICC-Stadium II, bzw. 50% im Stadium III, Lebermetastasen, und man kann vermuten, dass die primäre Todesursache dieser Patienten ein Funktionsverlust der Leber durch die Tumorlast ist (Siperstein et al. 2007). Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit ab der Diagnosestellung eines metastasierten kolorektalen Karzinoms bei weniger als einem Jahr, wobei die hepatische Tumorlast ein bedeutender prognostischer Faktor ist (Baden und Andersen 1975, Wood et al. 1976, Bengtsson et al. 1981, Stangl et al. 1994, Scheele et al. 1990).

Die Entscheidung über eine weiterführende Therapie im metastasierten Stadium hängt von der Ausprägung der hepatischen Metastasierung ab. Die Behandlungsmöglichkeiten sind als standardisierter Algorithmus in einer kürzlich novellierten S3-Leitlinie zusammengefasst worden (Schmiegel et al. 2010). Sowohl bei synchronen als auch bei metachronen Metastasen der Leber (und/oder Lunge) stellt deren vollständige, operative Entfernung für einen Teil der Patienten eine Heilungschance mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 25-50% dar (Nordlinger et al. 1996, Hughes et al. 1988, Fong et al. 1997, Scheele et al. 1995, Kato et al. 2003, Jonas et al. 2007). Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen bei Nachweis einer pulmonalen und/oder hepatischen Metastasierung beginnt daher mit der Beurteilung der Resektabilität (Schmiegel et al. 2010). Die therapeutische Strategie bei Metastasierung und in der Palliativsituation sollte z.B. im Rahmen einer Tumorkonferenz interdisziplinär festgelegt werden. Bei R0-resektablen Metastasen (ca. 15-20% aller Fälle mit synchronen oder metachronen Metastasen (Folprecht et al. 2005)) sollte primär die Operation angestrebt werden (Schmiegel et al. 2010).

Fortschritte der Leberchirurgie in Form von neuen Operationsinstrumenten zur Leberdissektion und Resektionsflächenverödung, zweizeitigen Resektionen (Adam et al. 2000), interventioneller Präkonditionierung (z.B. Pfortaderembolisation (Azoulay et al. 2000) vor erweiterten Resektionen, oder auch die Kombination mit neoadjuvanten Therapien (Nordlinger et al. 2008, Grünberger et al. 2008, Folprecht et al. 2005, Folprecht et al. 2010) und lokalablativen Maßnahmen (sekundäre Resektabilität), eröffnen mit akzeptablen Rezidivraten einer zunehmenden Zahl von Patienten die Möglichkeit zum chirurgischen, kurativen Therapieansatz. Vormalig definierte Kontraindikationen, wie Metastasenanzahl >3 , Metastasengröße >5 cm, extrahepatischer Tumorbefall oder erreichbarer Sicherheitssaum <1 cm (Ekberg et al. 1986), werde heute nur noch als prognostische Faktoren angesehen, da auch in diesen Fällen durch die Metastasenresektion ein langfristiges Überleben ermöglicht werden kann (Neumann et al. 2010, Tomlinson et al. 2007). Dennoch erfüllen viele Patienten bei Erstdiagnose von Lebermetastasen die Kriterien für eine kurative Leberresektion nicht (ca. 80%), und ein relevanter Anteil (ca. 60-70%) der resezierten Patienten entwickelt intrahepatische Rezidive, bzw. einen systemischen Progress (Neumann et al. 2010).

Alle Patienten, für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, sollten eine systemische Chemotherapie erhalten (Schmiegel et al. 2010). In den letzten Jahrzehnten führten Entwicklung und Evaluation neuer Zytostatika zu einer Verdoppelung Überlebensraten bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Gallagher und Kemeny 2010). Seit den 60er Jahren ist 5-Fluorouracil (5-FU), ein Fluoropyrimidin, mit Leucovorin (LV) als Bindungsstabilisator, ein wesentlicher Bestandteil der Chemotherapieprotokolle mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens um ungefähr 5 Monate gegenüber einer rein supportiven Therapie (Heidelberger et al. 1957, Sullivan et al. 1964, Scheithauer et al. 1993, Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group 1992). Mittlerweile kommen auch Irinotecan (z.B. FOLFIRI) und Oxaliplatin (z.B. FOLFOX, XELOX) erfolgreich zum Einsatz (Köhne et al. 2005, Goldberg et al. 2004, Cassidy et al. 2008, Fuchs et al. 2007). Die Grenzen der Anwendung sind durch Toxizitäten und Therapierefrakrität bedingt (Grothey et al. 2004). Diese Kombinationsschemata sind in jüngster Zeit durch drei therapeutische Antikörper (i.e. Bevacizumab gegen den "vascular endothelial growth factor" (VEGF); Cetuximab gegen den „epidermal growth factor receptor“ (EGFR); Panitumumab gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR) ergänzt worden, für die gegenüber der bisherigen Schemata zunächst eine Wirksamkeit bei therapierefraktärer Erkrankung belegt wurde

(Hurwitz et al. 2004, Saltz et al. 2008, Giantonio et al. 2007, Cunningham et al. 2004, Van Cutsem et al. 2007).

Zwischen den Indikationen für resezierende und systemische Therapie ergibt sich eine Überlappung mit den Möglichkeiten lokoregionärer Therapieverfahren, die allein oder unterstützend in multimodalen Konzepten den anderen Therapieansätzen beigelegt werden (Gallagher und Kemeny 2010). Die Tendenz zu aggressiveren Versuchen der kurativen oder zytoreduktiven Tumoreradikation aus der Leber bedingen die Etablierung und Entwicklung, sowie die zunehmende Akzeptanz von innovativen, minimalinvasiven Therapiemodalitäten für das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom (Gallagher und Kemeny 2010).

I. II Minimalinvasive lokoregionäre Therapien bei Lebermetastasen

Lokalablative Verfahren haben den Anspruch einer umschriebenen Eradikation von Lebermetastasen, während neue palliative Verfahren mit lokoregionärem Effekt entwickelt wurden um bei niedrigem Risiko eine Progressretardierung zu erreichen. Eine große Zahl verschiedener, minimalinvasiver, lokoregionärer Therapiemodalitäten ist mittlerweile bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen in Evaluation und klinischem Einsatz. Darunter zählt die Thermoablation (z.B. RFA, LITT, Mikrowellenablation und Kryoablation), die Verwendung ionisierender Strahlen sowohl die atemgetriggerte perkutane Radiatio (z.B. Stereotaxie nach bildgestützter Implantation eines Goldmarkers), als auch die interstitielle Brachytherapie (z.B. perkutane CTB in Afterloading-Technik mit Iridium-192-Quellen und TARE mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären) und die intraarterielle Verwendung zytostatischer Substanzen (z.B. transarterielle Chemoembolisation (TACE) und HAI über implantierte Portkatheter) (Solbiati et al. 2001, Vogl et al. 2004, Wurm et al. 2006, Ricke et al. 2004 i, Gray et al. 2001, van der Pool 2010, Martin et al. 2009, Evans 2007).

Hervorzuheben ist, dass diese Verfahren vornehmlich nicht als alleinige Therapie durchgeführt werden, sondern in einem multimodalen Gesamtkonzept mit systemischen und chirurgischen Therapieansätzen kombiniert werden. In dieser sequenziellen oder gleichzeitigen Kombination der einzelnen Verfahren wird zunehmend von sich potenzierenden, synergistischen Effekten ausgegangen (Ricke et al. 2010 i, Sørensen et al. 2007, van Hazel et al. 2004). Dabei ergeben sich eine Vielzahl von Möglichkeiten, die von einem strikt standardisierten Algorithmus eher hin zu einer individuellen

„maßgeschneiderten“ Therapie für den einzelnen Patienten tendieren, was in hohem Maße eine hochgenaue bildgebende Diagnostik zur Darstellung der Tumorausdehnung erfordert.

Neben Effektivitätsanalysen der neuen Therapien in verschiedenen onkologischen Szenarien muss aufgrund der sehr unterschiedlichen Charakteristika der einzelnen therapeutischen Verfahren auch die optimale Strategie der begleitenden bildgebenden Diagnostik eruiert werden, die sich in hohem Maße an die individuelle Situation des Patienten anpassen muss, bzw. diese erst genau erfassen muss (Schnapauff et al. 2009).

Im Folgenden werden diejenigen bildgeführten minimalinvasiven Verfahren näher erläutert, die Gegenstand der hier zusammengefassten Arbeiten waren.

I. II. I Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

Die lokalablative Thermotherapie kolorektaler Metastasen wird im interdisziplinären Konsens noch nicht abschließend bewertet (Schmiegel et al. 2010). Dies begründet sich in den fehlenden prospektiv randomisierten Studien, die die lokoregionären Verfahren im Vergleich zu den Standards hinsichtlich des Überlebens prüfen. Obwohl die S3-Leitlinie den Einsatz lokoregionärer Verfahren nur im Rahmen klinischer Studien empfiehlt, findet insbesondere die RFA eine breite Akzeptanz und Anwendung in der Praxis (Siperstein et al. 2007). So wird die Thermoablation, in Kombination oder als Ersatz für die Leberteileresektion, auch von vielen chirurgischen Zentren eingesetzt, um eine vollständige Metastasenresektion überhaupt erst zu ermöglichen oder den Parenchymverlust einer Resektion zu minimieren. Aufgrund der zahlreichen Therapieoptionen bei kolorektalen Lebermetastasen, die meist in aufeinander folgenden Kombinationen eingesetzt werden, ist sowohl die retrospektive Datenerhebung als auch die Konzeption prospektiver Studien schwierig. Im randomisierten, prospektiven Studienansatz müsste einem Teil der Patienten eine erfolgversprechende Lokalablation vorenthalten werden, was, in Anbetracht der guten lokalen Kontrollraten und des niedrigen Risikos, ethisch nur schwer vertretbar ist und von den Patienten nicht gewünscht wird. Dies verschließt die Möglichkeit, eine entsprechende, prospektive, klinische Studie zu initiieren. Daher gibt es für kolorektale Lebermetastasen nur orientierende und deskriptive Vergleiche bzw. Kohortenstudien (Sorensen et al. 2007, Vogl et al. 2004, Poulou et al. 2009), während z.B. für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) bereits Daten vorliegen, die die RFA mit der

chirurgischen Resektion bei ausgewählten Patienten praktisch gleich stellen und sie in allgemeingültige Behandlungsalgorithmen integrieren ließen (Llovet et al. 2008).

Hohe lokale Kontrollraten von bis zu 96% nach 1 Jahr sind für die RFA und die LITT beschrieben worden, wenn ihr Einsatz auf Patienten mit begrenzter Metastasengröße (≤ 5 cm) beschränkt bleibt (Vogl et al. 2004, Solbiati et al. 2001, Jakobs et al. 2006). Diese Beschränkungen sind im Allgemeinen jedoch als Richtwert zu sehen, da auch Ablationen größerer Metastasen unter Einsatz multipler Laserapplikatoren oder spezieller RFA-Sonden möglich sind. Allerdings steigt die lokale Progressrate mit der Größe der abladierten Metastase an (van Duijnhoven et al. 2006, Paulet et al. 2008), weshalb in einem interdisziplinären Konsensuspapier das Größenlimit für eine sichere Ablation mittels RFA sogar mit nur ≤ 3 cm angegeben wird (Grundmann et al. 2008). Ein weiterer empirischer Richtwert ist eine Lebermetastasenanzahl von nicht mehr als fünf Metastasen, um eine hepatische Tumorkontrolle erreichen zu können, was durch technische Limitationen und die Krankheitsdynamik selbst bedingt ist. Für die LITT, die der RFA methodisch sehr ähnelt, gibt es im Vergleich zur RFA nur wenige Zentren, die sie praktizieren, und Ergebnisse zu ihrem Einsatz publiziert haben. In der folgenden Tabelle sind einige wichtige RFA- und LITT-Studien im Überblick hinsichtlich des Überlebens dargestellt (Tabelle 1).

Einer der großen Vorteile der RFA ist der relativ geringe apparative Aufwand, der die RFA flexibel einsetzbar macht. Dies bezieht sich auf das eingesetzte bildgebende Verfahren zur Therapiedurchführung (z.B. Sonographie, CT, MRT) und auf die Einsatzart (perkutan in Analgosedierung, intraoperativ in Vollnarkose z.B. in Kombination mit Leberteilresektionen) (Eisele et al. 2009, Kamphues et al. 2010, Sørensen et al. 2007). Obwohl die RFA im offenen MRT eine vielversprechende Möglichkeit ist die Sondenplatzierung und die Ablation in einem einzigen Setting zu verbinden (Chopra et al. 2010 i), ist die MRT als Monitoring-Verfahren ist jedoch für die RFA nur bedingt anwendbar, da hier MRT-kompatible Sonden verwendet werden müssen und während der Ablation eine Bildgebung nicht möglich ist.

Dies steht im Gegensatz zur LITT, bei der die Möglichkeit der Echtzeit-Thermometrie in der MRT als Vorteil gegenüber der RFA diskutiert wird (Nolsoe et al. 1993, Vogl et al. 1995). Die LITT wird minimalinvasiv in Lokalanästhesie und Analgosedierung durchgeführt. Für die bildgestützte Platzierung der mit einem Kühlsystem ausgestatteten Applikatoren eignet sich die CT. Nachdem der Patient in ein MRT überführt wurde wird Laser-Licht eines Nd:YAG Lasers (Wellenlänge 1.064 nm) über Glasfaserapplikatoren in das Gewebe um die Applikatorspitze geleitet (Vogl et al. 2004). Die konsekutive Erhitzung kann mit seriellen

thermosensitiven MRT-Sequenzen ohne Interferenzen beobachtet werden und wird fortgesetzt bis die gesamte Zielläsion, einschließlich eines Sicherheitsaums denaturiert ist (Vogl et al. 2004).

Tabelle 1

Thermoablative Verfahren RFA, LITT und CTB: Tabellarische Zusammenstellung repräsentativer Studien (modifiziert nach Poulou et al. 2009)

Studie	n	Bildführung	Zusatztherapie		n (Mittel)	Metastasen		Überleben nach 1. Behandlung				
			OP	Chemo		Mittlerer Diameter [cm]	extra- hepatisch	Median [Monate]	1 a	2 a	3 a	5 a
RFA												
Solbiati et al. 2001	117	US	24% prä	17% prä, 72% prä und post	74% singulär	2,8	11%	36	93%	69%	46%	NA
Ianitti et al. 2002	123	CT, US	keine	NA	NA	NA	NA	NA	87%	77%	50%	NA
Lencioni et al. 2004	423	CT, US	keine	NA	1,4	2,7	keine	33	86%	63%	47%	24%
Gillams und Lees 2005	167	CT + US	16% prä	80%	4,1	3,9	31%	32	91%	NA	28%	25%
Jakobs et al. 2006	68	CT	16% prä	70%	2,7	2,3	NA	NA	96%	71%	68%	NA
Hänsler et al. 2007	17	US	keine	15/17 prä oder post	1-3	3,6	NA	NA	94%	86%	NA	NA
Sørensen et al. 2007	102	97% US, 3% CT	keine	25% prä, 6% synchron	3,3	2,2	keine	32	87%	62%	46%	44%
Suppiah et al. 2007	30	US, CT	10% post	11 prä, 15 post	1,9	3,1	23%	23,2	NA	NA	NA	NA
LITT												
Vogl et al. 2004	603	CT, MRT	38% prä	NA	3,0 (≤5)	<5 cm	keine	33	86%	64%	49%	33%
CT-Brachytherapie												
Ricke et al. 2010	73	CT (MRT)	33% prä (20,5% RFA)	1.-Linie 86% prä 2./3.- Linie 40% prä	2,2	3,6 cm (1-13,5 cm)	keine	23,4	NA	NA	NA	NA

(n Anzahl, OP Leberteilresektion, Chemo Chemotherapie, a Jahre, NA nicht angegeben)

Kohortenstudien haben ähnliche Überlebensraten gezeigt wie sie mit der Chirurgie und der RFA erreicht wurden; so wird in einer Studie mit 603 Patienten eine 5-Jahres Überlebensrate von 37% berichtet (Vogl et al. 2004, Tabelle 1). Trotz des Vorteils der MR-Thermometrie ist die LITT weit weniger weit verbreitet als die RFA, was sicherlich an dem hohen apparativen Aufwand und den damit verbundenen höheren Kosten liegt. Auch wenn immer noch kontrollierte Studien für die LITT fehlen, kann ein Überlebensvorteil aufgrund der Datenlage erwartet werden, wenn eine vollständige Destruktion aller hepatischer Metastasen erreicht wurde (Vogl et al. 2004).

Ursachen für inkomplette Ablation bzw. lokalen Progress nach vermeintlich vollständiger Ablation können Mikrosatelliten, große Metastasen, ungünstige Geometrie der Zielläsion sowie angrenzende kühlende Strukturen, wie Blutgefäße, sein (Lehmann et al. 2009, Paulet et al. 2008). Außerdem muss eine vorsichtige Abschätzung des Risikos und der technischen Machbarkeit erfolgen, da thermische Ablationsverfahren zu Verletzungen von zentralen Gallenwegen oder auch Nachbarorganen führen kann. Daher sind manche Läsionen einer kompletten thermischen Ablation nicht oder nur bedingt zugänglich, was eine exakte Kenntnis der Anzahl und Topographie der Metastasen und damit ein entsprechend exaktes bildgebendes Verfahren für die Patientenevaluation und Therapieplanung voraussetzt.

I. II. II CT-gestützte interstitielle HDR-Brachytherapie (CTB)

Die CTB ist als Weiterentwicklung lokaler Ablationsverfahren zu verstehen, wobei sie die Vorteile der zielgenauen CT-gestützten Punktion intrahepatischer Läsionen mit der umschriebenen Wirkung ionisierender Strahlen als Ersatz für die thermische Energie verbindet. Die CTB hat Vorteile bei der Behandlung von Läsionen, die aufgrund der Größe oder der Lagebeziehung zu Risikostrukturen wie Blutgefäßen oder Gallengängen für die Thermoablation mittels RFA ungünstig oder ungeeignet sind (Ricke et al 2004 i, Ricke et al. 2004 ii, Pech et al. 2008).

Beim kolorektalen Karzinom ergeben sich hieraus verschiedene Möglichkeiten der Kombination der CTB mit resezierenden und medikamentösen Therapien im kurativen und palliativen Ansatz (Grieser et al. 2009). In einer intraindividuellen Matched-Pair-Analyse (in einem Patienten Einsatz von LITT und CTB an verschiedenen Lebermetastasen) mit 18 Patienten und 36 kolorektalen Lebermetastasen war die CTB mit nur 5/18 lokalen

Progressionen der LITT mit 10/18 lokalen Progressionen überlegen ($p=0,04$) (Pech et al. 2008). In der größten bislang publizierten Serie von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (73 Patienten mit 199 Läsionen von 1-13,5 cm Größe), die sich einer CTB unterzogen, wurde eine mittlere lokale Kontrollrate von 34 Monaten ermittelt (Median nicht erreicht). Als prognostisch positiv auf das Überleben wirkten sich eine Abdeckung mit höheren Dosen (≥ 25 Gy) und eine multimodale Behandlung (Kombination mit Chemotherapie) aus, wobei die wiederholte CTB der prominenteste prognostische Faktor war (Ricke et al. 2010 i, Tabelle 1 Seite 11).

Das Vorgehen bei der CTB beinhaltet die CT-gestützte perkutane Punktion der Lebermetastasen mit Positionierung von Afterloading-Kathetern in individuell benötigter Anzahl, was sich nach Größe und Konfiguration der Läsion richtet. Eine kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung dient als Basis für die dreidimensionale Bestrahlungsplanung. Diese wird mit Hilfe einer dedizierten Software durchgeführt, wobei die Katheter und die Tumorgrenzen im Sinne eines „clinical target volume“ (CTV) definiert werden. Durch Programmierung der Verweilorte und der Verweilzeiten einer Iridium192-Quelle innerhalb der implantierten Katheter wird sodann ein Bestrahlungsvolumen, definiert durch eine zu erzielende Mindestdosis (20-25 Gy i.S. einer Einzelfraktion-High-Dose-Rate-(HDR-)Brachytherapie), an das CTV so angepasst, dass das CTV ausreichend von der Mindestdosis abgedeckt ist und umgebendes Gewebe so weit wie möglich ausgespart wird (Denecke und Lopez Hänninen 2008).

Der Zwischenschritt der Bestrahlungsplanung beinhaltet dabei zwei wesentliche Vorteile gegenüber anderen lokalablativen Verfahren. Zum einen erlaubt er die prospektive Planung anhand einer kontrastmittel-gestützten CT mit liegenden Applikatoren, was in vielen Fällen die konkrete Abgrenzung der Zielläsion erst ermöglicht. Zum anderen kann optional auch auf zusätzliche bildgebende Verfahren (z.B. MRT oder PET) zurückgegriffen werden, die als fusionierte Datensätze für die dreidimensionalen Bestrahlungsplanung verwendbar sind und in schwierigen Fällen zur verbesserten CTV-Definition beitragen können (Steffen et al. 2010).

I. II. III Hepatische arterielle Infusionschemotherapie (HAI)

Die transarteriellen Therapien gelten im Allgemeinen als regionale Therapien, die sie von den lokalablativen Therapien abgrenzt. Da mit ihnen eine vollständige Eradikation der adressierten Metastasen in der Regel nicht möglich ist (abgesehen von neoadjuvanten Anwendungen mit sekundärer Resektabilität), handelt es sich um ein vorrangig palliatives Verfahren (Gallgher und Kemeny 2010). Es wird zwischen verschiedenen Konzepten unterschieden: perfundierende Verfahren mit Chemotherapeutikum (z.B. HAI) und embolisierende Verfahren ohne Chemotherapeutikum (TAE), mit Chemotherapeutikum (TACE) oder mit einem radioaktiven Embolisat (TARE) (Evans 2007). Allen Verfahren ist gemein, dass sie die vorrangig arterielle Versorgung der Lebermetastasen gegenüber dem vorrangig portalvenös versorgten Leberparenchyms ausnutzen, um einen hohen Wirkungsgrad im Tumorgewebe bei Schonung der Leber bzw. auch geringer systemischer Konzentration des Therapeutikums zu erreichen (Evans 2007). Die HAI, die eine hohe zelluläre Extraktion des Chemotherapeutikums durch die hochkonzentrierte langsame Infusion zum Ziel hat, erfuhr über die Zeit mehrere technische Verbesserungen sowohl hinsichtlich der Chemotherapeutika, als auch des Applikationssystems und der kontrollierenden Bildgebung unter Therapie (Hildebrandt et al. 2007, Denecke et al. 2009 i, Ricke et al. 2004 iii).

Die Rolle der HAI bei Patienten mit Lebermalignomen ist über viele Jahre diskutiert worden, wobei die meisten Erfahrungen bei ausschließlich hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen gemacht wurden (Cohen et al. 1996, Cohen und Kemeny 2003, MACG 1996). In einigen randomisierten Studien wurde die HAI mit Fluoropyrimidin Floxuridin (FUDR) oder 5-Fluorouracil (5-FU) mit der intravenösen Chemotherapie verglichen (Cohen und Kemeny 2003, Nelson und Freels 2006). Insgesamt verbesserte die HAI die Ansprechrate und verlängerte die Zeit bis zum Tumorprogress, aber dies wurde durch den fehlenden Überlebensvorteil in den meisten Studien wieder ausgeglichen (Cohen und Kemeny 2003, MAGC 1996, Nelson und Freels 2006, Sadahiro et al. 2004).

Anders als die HAI mit FUDR, die üblicherweise über chirurgisch implantierte Medikamentenpumpen erfolgt, verlangt die Gabe von 5-FU wegen der systemischen Maximalkonzentration von 25 mg/ml eine externe Pumpe mit intermittierender Verabreichung über intraarterielle Portsysteme. In diesem Zusammenhang haben sich minimalinvasiv implantierbare Portsysteme zu einer vielversprechenden Alternative zu den

chirurgisch implantierten Systemen entwickelt. Die minimalinvasiven Portsysteme ermöglichen die Initiierung der HAI ohne vorangegangene Laparotomie (Lorenz und Müller 2000, Kerr et al. 2003, Heinrich et al. 2003). Neuere Arbeiten zeigten, dass die (assistierte) Offenheitsrate länger ist als die der herkömmlichen chirurgisch implantierten, intraarteriellen Portsysteme (im Median 19 vs. 14 Monate; $p=0,01$); bzw. der interventionell implantierte Port kann gewechselt werden, der chirurgisch implantierte nicht (Ricke et al. 2004 iii, Hildebrandt et al. 2007). Dies bedeutet, im Vergleich zur älteren Datenlage, eine weit geringere Anzahl von Therapieversagern aufgrund von Portdysfunktionen, was die HAI in der neueren Literatur als wirkungsvolle Option zur Erhöhung der Response-Rate von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erscheinen lässt, und dies insbesondere auch bei ausgedehnt chirurgisch und chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten (Gallagher und Kemeny 2010, Hildebrandt et al. 2007). Ob sich hierdurch die erhofften Verbesserungen des Überlebens ergeben muss in Folgestudien untersucht werden.

Ein potenzieller Nachteil minimalinvasiver Portsysteme ergibt sich aus dem, über eine lange Strecke lose im Gefäß flottierenden Portkatheter. Es besteht ein höheres Risiko für Katheterdislokationen und Gefäßalterationen. Daher ist neben der angiographisch bildgeführten Implantation des Portsystems auch eine wiederholte Lagekontrolle, z.B. mittels DSA (Lehner et al. 1987)) vor Chemotherapieapplikation mit entsprechenden bildgebenden Verfahren notwendig.

I. II. IV Transarterielle Radioembolisation (TARE)

Die TARE stellt eine andere innovative, transarterielle Therapieform dar. Sie besteht in der selektiven, intraarteriellen Gabe von radioaktiven Glas- oder Kunstharzmikrosphären in die Leber. Die TARE setzt weniger auf einen hypoxischen Effekt der Embolisation als auf eine Brachytherapie mittels der präkapillär im Tumor embolisierten, Betastrahler-(Yttrium-90-) beladenen Mikrosphären, wodurch kumulative Dosen von bis zu mehreren Hundert Gy vor allem in der Tumorperipherie erreicht werden (Campbell et al. 2001). Die Tumorperipherie als gefäßreiche, und damit – für die Wirkung der Radiatio entscheidend – sauerstoffreiche, Wachstumszone der Metastasen ist somit der Hauptwirkungsort der TARE.

Tabelle 2

Zusammenstellung der relevanten Studien zur TARE bei kolorektalen Lebermetastasen (modifiziert nach Ahmadzadehfar et al. 2010)

Studie	N	Situation	Therapie (Chemo, Material)	Design	Response-Rate	Mediane Zeit bis Progress nach TARE [Monate]	Medianes Gesamtüberleben nach TARE [Monate]
Gray et al. 2001	74	Erstlinie n=64; >Erstlinie n=10	HAI FUDR ± Kunstharz	randomisiert Phase-III	44% vs. 17,6%	hepatisch: 15,9 vs. 9,7	17 vs. 15,9
Van Hazel et al. 2004	21	Erstlinie	5-FU/LV ± Kunstharz	randomisiert Phase-II	91% vs. 0%	18,6 vs. 3,6	29,4 vs. 14,1
Lewandowski et al. 2005	27	Salvage, ≥Zweitlinie	Glas	prospektiv Phase-II	35%, SD 52%	NA	9,3 (95%-KI: 7,2-13,3)
Kennedy et al. 2006	208	Salvage	Kunstharz	retrospektiv	(FDG-PET 85%), SD 55%	NA	Responder 10,5
Stubbs et al. 2006	100	Gemischt (Erstlinie)	HAI 5-FU + Kunstharz	retrospektiv	(Größenreduktion 74%), SD 20%	NA	11
Mancini et al. 2006	35	Salvage ≥Drittlinie	Kunstharz	prospektiv multizentrisch Phase-II	12,5%, SD 75%	NA	NA
Sharma et al. 2007	20	Erstlinie	FOLFOX4 + Kunstharz	prospektiv Phase-I	90%	9,3 (hepatisch 12,3)	NA
Sato et al. 2008	51	Salvage	Glas	prospektiv Phase-II	NA	NA	15,2
Mulcahy et al. 2009	72	Gemischt; 39% ≥Drittlinie	Glas	prospektiv	40% (FDG-PET: 77%), SD 44,5%	hepatisch: 15,4	14,5
Rühl, Denecke et al. 2009	58	≥Drittlinie	Kunstharz	retrospektiv, matched pair	41,4% SD 17,2%	5,5 vs. 2,1	8,3 vs. 3,5

(NA nicht angegeben, SD stable Disease, KI Konfidenzintervall, HAI hepatische arterielle Infusionschemotherapie)

Die Applikation setzt eine Testangiographie zur Planung des Applikationsortes in die Leberarterien voraus, die auch eine intraarterielle Injektion eines Testembolisates, eines rein diagnostischen, embolisierenden Radiopharmakons (Technetium-99m-markiertes makroaggregiertes Albumin (MAA)) beinhaltet. In der nachfolgenden Szintigraphie kann so das Perfusionsterritorium, die Metastasenreicherung und der intrahepatische, arteriovenöse Shunt in die Lunge beurteilt werden. Die erhobenen Befunde gehen sämtlich exekutiv in die

Therapieentscheidung und die Dosimetrie der eigentlichen TARE ein (Lopez Hänninen und Denecke 2007).

Die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie, die zur Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) führte, schloss 71 Patienten ein, die entweder mit FUDR alleine oder in Kombination mit Yttrium90-Kunstharzmikrosphären intraarteriell behandelt wurden. Der Median für die Zeit bis zur Progression war in der TARE-Gruppe signifikant länger (15,9 vs. 9,7 Monate, $p=0,001$) (Gray et al. 2001). Auch mit den Glasmikrosphären wurden bei an sich austherapierten Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ermutigende Ergebnisse mit erreichter „stable disease“ oder „partial response“ in mehr als 50% der Fälle erzielt (Andrews et al. 1994). Eine Übersicht der relevanten Studien zur Behandlung kolorektaler Lebermetastasen mit TARE ist in Tabelle 2 (Seite 16) gegeben.

Derzeit wird die TARE in Deutschland nach Ausschöpfung der etablierten chemotherapeutischen Möglichkeiten eingesetzt und ist hierfür seit kurzer Zeit in Deutschland in Form der Kunstharzmikrosphären zugelassen und von den Krankenkassen anerkannt, die sie über eine Zusatzentgeldregelung refinanzieren. Ebenfalls möglich ist der Einsatz der TARE bereits früher im Behandlungsalgorithmus, als First-line-Therapie, um die Responderate der Standardchemotherapie zu erhöhen (Gray et al. 2001, van Hazel et al. 2004); ein Konzept, das derzeit auch in Europa im Rahmen von multizentrischen Studien geprüft wird.

I . III Therapiebegleitende bildgebende Diagnostik

Alle erläuterten innovativen Therapieansätze haben gemeinsam, dass sie bildgeführt durchgeführt werden, und, dass ihr Risiko und ihr Erfolg von der Genauigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren zu großen Teilen abhängt. Die Vorbereitung und Durchführung dieser minimalinvasiven Therapien bedürfen einer bildgebenden Diagnostik für die adäquate Patientenauswahl, bzw. die Therapieentscheidung (Evaluation), für die Therapieplanung und die Beobachtung der Therapiedurchführung sowie für die Nachkontrolle (Follow-up). Aus der Follow-up-Untersuchung leitet sich gleichermaßen wieder eine Therapieentscheidung, bzw. Re-Evaluation ab, indem hier lokale Progression oder neue Tumorherde ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden, woraus sich, vereinfacht

gesprächen, eine abwartende Haltung, eine Wiederholung der minimalinvasiven Therapie oder eine Änderung der Therapiestrategie ergibt.

Die moderne radiologische und nuklearmedizinische Diagnostik bietet eine Vielzahl an bildgebenden Modalitäten wie den Ultraschall (US), die CT, die MRT, die Szintigraphie mit der SPECT und die Positronenemissionstomographie PET, bis hin zu den integrierten Methoden SPECT/CT und PET/CT. Diese Modalitäten sind je nach Spezifikationen hilfreich bei der Patientenevaluation, der Therapieplanung/-durchführung (Targeting, Monitoring) und der Therapiekontrolle. Alle bildgebenden Verfahren durchliefen in den letzten Jahren eine rasche technische Evolution, parallel zu den Neu- und Weiterentwicklungen der bildgeführten minimalinvasiven Therapien.

Der Ultraschall und die CT visualisieren morphologische Gegebenheiten aufgrund ihrer Echogenität bzw. ihrer Röntgendichte in echtzeit-dynamischer (CT-Fluoroskopie) und statischer Bildgebung sowie die Perfusion (dargestellt mit intravenösem Kontrastmittel). Die Entwicklungen der CT mit der Einführung der Spiral- und Mehrzeilen-CT führten zu der Möglichkeit eines raschen Scan-Vorgangs bei sehr hoher Auflösung (Schichtdicke im Submillimeterbereich). In Kombination mit einer hohen Bildmatrix ergibt sich die Voxelisotropie, wodurch ein 3D-Datensatz mit multiplanarer Nachbearbeitungsmöglichkeit entsteht (Kalender et al. 1990, Rogalla et al. 2009). Auf diese Weise erlangt die CT die Möglichkeit eine noninvasive, angiographische Abbildung des arteriellen Systems zu erstellen und gleichzeitig in weiteren Kontrastierungsphasen hepatische Parenchymdiagnostik und sogar direkte Gallengangsvisualisierung zu ermöglichen, was auch von der eigenen Arbeitsgruppe, hauptsächlich im Rahmen der chirurgischen Therapieplanung, evaluiert wurde (Grieser et al. 2010, Denecke et al. 2009 ii, Lopez Hänninen et al. 2005, Denecke et al. 2006, Rothe et al. 2010, Lehmkuhl et al. 2007). Auch rasche Ganzkörper-CT-Untersuchungen sind möglich, und die Sensitivität bei der Auffindung pulmonaler Rundherde und Metastasen, auch mit Hilfe entsprechender Bildnachbearbeitung (Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) und Computer-aided-Diagnosis-(CAD-)Systeme), ist bislang von den anderen Methoden nicht erreicht (Valencia et al. 2006, Hein et al. 2009). So bleibt der CT ein hoher Stellenwert in der Diagnostik kolorektaler Karzinome, trotz der rapiden Weiterentwicklung der teils konkurrierenden MRT-Technik, erhalten.

Die MRT erweitert die anatomische Bildinformation eines CT-Datensatzes um weitere Kriterien, wie den Wasser-/Fettgehalt, die Diffusion oder die Kinetik des verwendeten spezifischen Kontrastmittels (z.B. RES-Funktion mit Eisenpartikeln (SPIO),

Hepatozytenfunktion mit Gd-EOB/Gd-BOPTA); auch die Visualisierung von Temperaturänderungen ist möglich. Dies erhöht die Sensitivität und Spezifität bei der Darstellung von Leberläsionen (Huppertz et al. 2004, Coenegrachts et al. 2009) und eröffnet Möglichkeiten des Echtzeit-Monitorings hinsichtlich Punktion und Temperatur bei der LITT (Meister et al. 2007, Fischbach et al. 2010, Vogl et al. 2004, Ricke et al. 2010 ii). Die Ganzkörper-MRT, mit den üblichen anatomischen Sequenzen und auch diffusionsgewichteten Ganzkörperaufnahmen, wurde durch schnellere Sequenzen und parallele Bildgebung ermöglicht, und steht derzeit für das Staging und Restaging beim kolorektalen Karzinom unter Evaluation (Huppertz et al. 2010, Schmidt et al. 2009).

Auch wenn Ganzkörperbildgebung mittels CT und MRT ebenfalls möglich ist, gilt die Ganzkörperbildgebung mittels PET mit dem Radiopharmakon Fluor-18-Fluorodeoxyglukose (FDG) zur Darstellung der Glukoseutilisation als besonders sensitiv in der intra- und extrahepatischen Ausbreitungsdiagnostik und spezifisch bei der Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und (therapieinduzierter) Narbe. Zwar ist der verwendete Uptake-Mechanismus, nämlich zelluläre membranständige Glukosetransporter (Glut 1-3) unspezifisch und überall im Körper vorhanden, jedoch weisen sich Zellen maligner Tumoren, oft in Abhängigkeit ihres Differenzierungsgrades, durch eine gesteigerte Expression dieser Glukosetransporter und eine gesteigerte Glykolyse-Aktivität aus (Warburg 1956, Riedl et al. 2007). Dies trifft neben den meisten anderen malignen Tumoren auch auf kolorektale Karzinome zu und hat, je nach Ausprägung, auch prognostische Bedeutung (Gu et al. 2006, Riedl et al. 2007).

Der Tracer FDG ist ein Glukoseanalogon. Eine Hydroxylgruppe der Glukose wird gegen Fluor-18 ersetzt, wodurch eine stabile und (in verwendeter Dosis) nicht toxische Markierung der Glukose mit einem positronenemittierenden Radionuklid entsteht. Es wird das sogenannte intrazelluläre „metabolic trapping“ genutzt, bei dem die FDG in die Zelle aufgenommen und dort durch die Hexokinase phosphoryliert wird. In diesem Zustand kann der Metabolit jedoch nicht gleich weiter abgebaut und auch nicht sofort wieder aus der Zelle ausgeschleust werden (Southworth et al. 2003). Nach einer Uptake-Zeit von einer Stunde kann mit Hilfe der PET die Glukoseutilisationsverteilung im gesamten Körper gemessen werden. Das Ergebnis ist ein hochaufgelöster 3D-Bilddatensatz, der eine Ganzkörper- und Schnittbildvisualisierung, sowie eine Quantifizierung ermöglicht. Der vermutete gewebeabhängige Effekt bzgl. der unterschiedlich starken weiteren Metabolisierung der phosphorylierten FDG bleibt dabei unberücksichtigt (Southworth et al. 2003). Die gemessene

Aktivität kann mit Hilfe des Standard-Uptake-Value (SUV), der unter anderem die verabreichte Aktivitätsmenge und das Verteilungsvolumen berücksichtigt, absolut quantifiziert werden. Die Wertigkeit und Genauigkeit des SUV und seiner Abwandlungen (Ratio zur Hintergrundaktivität, Verrechnung mit Tumolvolumen, etc.) werden bis heute debattiert, zeigten aber bei verschiedensten Indikationen bereits valide Ergebnisse (Visser et al. 2010).

Die Wertigkeit dieser funktionellen, noninvasiven Diagnostik konnte im klinischen Einsatz für eine Vielfalt von Tumorentitäten und onkologische Szenarien im Bereich des (Re)Stagings, der Therapieverlaufsbeurteilung und des Rezidivnachweises erfolgreich eingesetzt werden (Weber 2009, Pöpperl et al. 2009). Insbesondere der Vergleich zu den morphologischen Verfahren der diagnostischen Bildgebung (CT und MRT), bzw. die potenziellen Synergien der morphometabolischen Bildgebung stellen einen der Schwerpunkte unserer eigenen Arbeitsgruppe dar; so konnten wir, neben den hier dargelegten Arbeiten zu kolorektalen Lebermetastasen, im Rahmen unterschiedlicher Einsatzgebiete (z.B. neuroonkologische Biopsie- und Strahlentherapieplanung; kinderonkologische Fragestellungen zu Staging, Therapieansprechen und Restaging bei Lymphomen, Sarkomen und Wilmstumoren; Rezidivdiagnostik des Pankreaskarzinoms; Therapieansprechen des Rektumkarzinoms) eine Überlegenheit und/oder zusätzliche Wertigkeit der FDG-PET mehrfach belegen (Plotkin et al. 2006 i, Plotkin et al. 2010, Amthauer et al. 2005 i, Furth, Denecke et al. 2006, Furth et al. 2009, Völker, Denecke et al. 2007, Denecke, Hundsdörfer et al. 2010, Furth et al. 2006, Misch et al. 2008, Ruf et al. 2006; Amthauer et al. 2004, Denecke et al. 2005 i).

Das sensitive Ganzkörperstaging mit FDG-PET ist in der Situation des Restagings vor weiterer Therapie beim kolorektalen Karzinom von (therapie-)entscheidender und auch prognostischer Bedeutung und scheint den anderen bildgebenden Verfahren auch hier überlegen zu sein (Huebner et al. 2000, Bipat et al. 2005). Die Verwendung der neu entwickelten PET/CT-Hybridgeräte führt zu einer weiteren Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, was in dem synergistischen Zusammenspiel der beiden Komponenten PET und CT unter Verwendung der FDG als PET-Tracer und intravenösem CT-Kontrastmittel begründet ist (Kühl et al. 2007).

Bezüglich der szintigraphischen Methoden ist nur die statische arterielle Perfusions-Szintigraphie inklusive SPECT mit Tc-99m-MAA Gegenstand der hier vorliegenden Arbeiten ist. Das bildgebende Signal entsteht aus präkapillär arteriell embolisierten Albuminpartikeln,

die mit Technetium-99m als Gammastrahler markiert sind. So gelingt im Hochkontrastverfahren, da praktisch keine Hintergrundaktivität existiert, der hochsensitive visuelle Nachweis des tatsächlichen Perfusionsterritoriums, welches von einem intraarteriellen Applikationsort aus erreicht wird (Ziessman et al. 1985, Kaplan et al. 1980, Pelosi et al. 2000). Die Bestimmung des hepatischen arteriovenösen Shunt-Volumens, das bei der Dosimetrie der TARE eine große Rolle spielt, ist mit dieser Methode möglich (Denecke et al. 2009 i).

Sowohl die PET als auch die SPECT profitieren dabei von der Verwendung in Hybridgeräten (PET/CT, SPECT/CT), die eine inhärente Fusion mit parallel akquirierten CT-Daten ermöglichen um einerseits eine Schwächungskorrektur zu vollführen und andererseits die diagnostische Sicherheit durch die exakte anatomische Korrelation zu erhöhen (Beyer und Townsend 2006, Bocher et al. 2000). Der Einsatz der Hybridbildgebung im Rahmen chirurgischer und onkologischer Fragestellungen stellt einen Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe dar. Der teils deutliche Einfluss auf das therapeutische Management durch die höhere diagnostische Genauigkeit der Hybridgeräte wurde von unserer Arbeitsgruppe, neben den hier dargestellten Arbeiten zu kolorektalen Lebermetastasen, auch für verschiedene andere Indikationen unter Verwendung unterschiedlichster Tracer belegt (z.B. Perfusion und Hypoxie bei Subarachnoidalblutungen (PET/CT mit F-18-MISO und CT-Perfusionsmessung), Staging und Restaging neuroendokriner Tumoren (SPECT/CT mit In-111-Octreoscan und PET/CT mit Ga-68-DOTATOC), Restaging des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (SPECT/CT nach I-131-Therapie), Strahlentherapieplanung bei Meningeomen (PET/CT mit Ga-68-DOTATOC) und Restaging von Kopf-Hals-Tumoren (SPECT/CT mit I-123-IMT), Vaskulitis (PET/CT mit F-18-FDG) (Sarrafzadeh et al. 2010, Amthauer et al. 2004, Elgeti et al. 2008, Ruf et al. 2010, Ruf et al. 2004, Nyuyki et al. 2010, Ruf et al. 2007 i, Ruf et al. 2007 ii, Plotkin et al. 2006 ii, Denecke et al. 2007 i).

Schließlich ist die Angiographie als invasives Verfahren mit selektiver luminaler projektionsradiographischer Darstellung der Arterien zu nennen. Sie ermöglicht im Subtraktionsverfahren (DSA) und hoher Auflösung die direkte Visualisierung feinsten Gefäßstrukturen innerhalb eines Perfusionsterritoriums. Zudem stehen interventionelle Verfahren zur Rekanalisierung (z.B. Ballon, Stent), Medikamentenapplikation (z.B. Chemoperfusion, Radioembolisation, Chemoembolisation) und Gefäßokklusion (z.B. Plug, Coil, Partikel, Flüssigembolisat) zur Verfügung (Liu et al. 2005, Maurer et al. 2010, Denecke et al. 2007, Lopez Hänninen et al. 2005, Lehmkuhl et al. 2007, Denecke et al. 2010). Die

DSA spielt im Rahmen der regionalen transarteriellen Therapieverfahren eine entscheidende Rolle zur Planung und Durchführung der Behandlung.

In dieser Vielzahl an unterschiedlichen Spezifika der einzelnen bildgebenden Modalitäten und weiteren entscheidenden Faktoren, wie der Verfügbarkeit, die zum Teil auch von sozioökonomischen Aspekten abhängig ist, begründet sich, warum bisher keine generelle Empfehlung für einen Algorithmus existiert, der je nach onkologischem Szenario und angestrebter Therapiestrategie die optimale bildgebende Diagnostik im Rahmen der Planung, Durchführung und Kontrolle minimalinvasiver bildgeführter Therapien vorschlägt. Da die individuelle Tumorsituation eines Patienten möglichst genau erfasst und in die weiteren Überlegungen mit einbezogen werden muss, und darüber hinaus die einzelnen Therapieverfahren sehr unterschiedliche Anforderungen an die Therapievorbereitung stellen, ist es schwierig einen allgemeinen diagnostischen Algorithmus für die bildgebenden Verfahren zu standardisieren. Voraussetzung hierfür ist es, den Stellenwert und die Wertigkeit der einzelnen Verfahren bei speziellen onkologischen Szenarien im Rahmen der minimalinvasiven Therapie kolorektaler Lebermetastasen zu bestimmen.

II Szenarien und Darstellung der eigenen Arbeiten

II. I Patientenevaluation vor lebergerichteten minimalinvasiven Therapien

Entscheidend für die Wahl der Therapiestrategie ist zunächst, ob ein kurativer Ansatz möglich ist oder eine primär palliative Therapie angestrebt wird. Für den kurativen Therapieansatz ist die Leberchirurgie anerkannter Goldstandard. Die systemische Chemotherapie hat einen festen Stellenwert als alleinige Therapie bei Irresektabilität. Sie ist auch die einzige Therapie, die einem systemischen Tumorbefall gerecht wird. (Schmiegel et al. 2010)

Bei Irresektabilität, Inoperabilität und singulären bzw. oligotopen Metastasen können lokalablativ Therapien zum Einsatz kommen. Eine empirische Regel für die kurative Lokalablation ist die „5er-Regel“. Sie besagt, dass nicht mehr als fünf Lebermetastasen von je nicht mehr als 5 cm Durchmesser für die Indikationsstellung der Lokalablation vorliegen sollen (Vogl et al. 2004). Bei Irresektabilität und in der palliativen Situation kann die lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen eingesetzt werden, falls der hepatische Befall als prognoselimitierend angesehen wird und technisch behandelbar ist. Je nach Verfügbarkeit kann die CT-gestützte Brachytherapie (CTB) als lokalablativ Verfahren eingesetzt werden,

mit welcher es gelingt wesentlich größere Zielläsionen effizient und risikoarm zu behandeln als mit der Thermoablation (Ricke et al. 2010 i). Die Indikationsstellung zur CTB folgt einem individuellen Entscheidungsprozess, der sich, neben der klinischen Situation, nach Form, Größe, Lage und Anzahl der Läsionen richtet. Bei disseminiertem Befall kommt die transarterielle Therapie (z.B. TARE) in Frage. Sie kann in Abhängigkeit der Leberfunktion bis zu einer Tumorlast von 60-70% eingesetzt werden.

Um die für eine Therapieentscheidung relevanten Informationen zu gewinnen stehen uns als schnittbildgebende Verfahren die CT, die MRT und die FDG-PET zur Verfügung.

II . I . I Wertigkeit multimodaler Bildgebung in einem standardisierten Entscheidungsalgorithmus: LITT und TARE

Relevante eigene Originalarbeiten:

- **Originalarbeit I**

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy: impact of positron emission tomography with fluor-18-fluorodeoxyglucose on therapeutic decision making.

Amthauer H*, Denecke T*, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf, Langrehr J, Lopez Hänninen E, Plotkin M, Stroszczyński C, Riess H, Ricke J. (*contributed equally)
Nuklearmedizin 2006;45(4):177-184.

- **Originalarbeit II (Teil 1)**

Planning Transarterial Radioembolization of Colorectal Liver Metastases with Yttrium90-Microspheres: Evaluation of a Sequential Diagnostic Approach Using Different Radiologic and Nuclear Medicine Imaging Techniques.

Denecke T, Rühl R, Stelter L, Hildebrandt B, Werk M, Grieser C, Stiepani H, Plotkin M, Podrabsky P, Ricke J, Amthauer H, Lopez Hänninen E.
Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

Ziel der aufgeführten Studien war es, den Stellenwert der FDG-PET bei der Evaluation von Patienten vor lokalablativer Therapie zu bestimmen sowie die Wertigkeit der einzelnen schnittbildgebenden Verfahren in einem Entscheidungsalgorithmus für Patienten mit chemotherapieresistenten Lebermetastasen vor geplanter TARE zu beurteilen.

Originalarbeit I: Evaluation vor lokalablativer Therapie mittels LITT

Bei 68 konsekutiven Patienten (26 Frauen, 42 Männer, Alter: 38-84 Jahre), die sich zur LITT von kolorektalen Lebermetastasen vorstellten, erfolgte ein präinterventionelles Staging mit konventioneller Bildgebung (Thorax/Abdomen-CT, Leber-MRT, Röntgen-Thorax) als Standarddiagnostik und einer FDG-PET. Das Bildmaterial wurde separat verblindet analysiert. Mit den Ergebnissen des Stagings wurden Therapieentscheidungen in einer interdisziplinären Expertenrunde, anhand eines standardisierten Algorithmus, der die Möglichkeiten keine Therapie, Metastasenresektion, Thermoablation oder systemische Therapie/supportive care erlaubte, zunächst für die konventionelle Bildgebung und danach erneut unter Berücksichtigung des, bis dahin unbekanntes, PET-Befundes getroffen. Die anhand der konventionellen Bildgebung getroffenen Therapieentscheidungen in Abhängigkeit des extra- und intrahepatischen Befundes wurden der Therapieentscheidung unter Miteinbeziehung des FDG-PET-Befundes gegenübergestellt. Die Resultate wurden mit dem klinischen Verlauf sowie den verfügbaren histopathologischen Ergebnissen validiert.

Die FDG-PET detektierte 210 tumorsuspekte Läsionen; davon waren 48 mit der konventionellen Bildgebung nicht erfasst worden (richtig-positiv: 46/48). Demgegenüber waren 24 Läsionen nur mit der konventionellen Bildgebung erfasst worden (richtig-positiv: 12/24). Im Vergleich zur konventionellen Bildgebung führten diskrepante Befunde in der FDG-PET bei 25 Patienten (37%) zu Therapieänderungen. Dies war in 11 Fällen auf einen veränderten intrahepatischen Befund zurückzuführen, in 14 Fällen lag eine Änderung des extrahepatischen Stagings vor. In 20 Fällen war die Therapieentscheidung in Anbetracht des tatsächlichen klinischen Verlaufes korrekt, also in 29% aller eingeschlossener Patienten ($p=0,003$). In den übrigen 5 Fällen zeigte der klinische Verlauf, dass eine inadäquate Therapieänderung durch nachgeschaltete Biopsien vermieden werden konnte.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hänninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J:

Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions.

Nuklearmedizin. 2006;45(4):177-84.

Originalarbeit II (Teil 1): Evaluation vor regionaler Therapie mittels TARE

Die Vorbereitung der Patienten zur TARE folgte in dem für den retrospektiven Studieneinschluss relevanten Zeitraum in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité einem Evaluationsalgorithmus, der Re-Staging- und Therapieplanungsuntersuchungen beinhaltet.

Insgesamt wurden 22 konsekutive Patienten (7 Frauen, 15 Männer, Alter: 58 (\pm 17) Jahre), die sich mit bekannten kolorektalen Lebermetastasen vorstellten und aufgrund ihrer Vorgeschichte für das Therapieverfahren geeignet erschienen (Irresektabilität in der Vorgeschichte, keine weiteren chemotherapeutischen Optionen), in die Vorbereitungsdiagnostik eingeschleust und auch retrospektiv in diese Studie eingeschlossen. So wurden insgesamt 22 Patienten mittels einer CT des Thorax und Abdomens (bei n=9 als Teil der PET/CT) untersucht, 17 Patienten erhielten eine Leber-MRT mit Gd-EOB und 18 Patienten unterzogen sich einer FDG-PET (n=9) bzw. FDG-PET/CT (n=9).

Alleine in der CT stellten sich bei 18% (n=4) der Patienten Kontraindikationen aufgrund extrahepatischen Progresses (n=3) und der Gefäßsituation (n=1) heraus. Ein falsch-positiver CT-Befund, der als Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms gewertet wurde, konnte mit der FDG-PET widerlegt werden. Die MRT erbrachte ebenfalls eine hohe Wertigkeit bei der Entscheidungsfindung, da auf Basis der MRT-Befunde bei drei Patienten der lokalablativen Therapie mittels CTB der Vorzug gegeben wurde. Bei dieser Entscheidung waren die MRT und die PET (Sensitivität, Zielvolumendefinition) der CT überlegen. Die FDG-PET stimmte mit der CT hinsichtlich des Erkennens extrahepatischer Progression überein. Bei einem Patienten erkannte die FDG-PET neu aufgetretene Knochenmetastasen, die in der CT nicht zu sehen waren. Der bei einem Patienten in der CT erhobene Verdacht auf ein Lokalrezidiv nach Rektumkarzinom wurde in der PET ausgeräumt. Bei einem Patienten, der eine lokalablativ Behandlung erhalten sollte gelang mittels FDG-PET die Identifikation einer zusätzlichen Zielläsion, die weder in der MRT noch in der CT detektiert wurde. Von den eingeschlossenen 22 Patienten wurden schließlich 13 Patienten tatsächlich der weiteren Planung für die TARE zugeführt.

Die CT von Thorax und Abdomen mit gefäßoptimierten Leberkontrastierungsphasen eignet sich als Basisdiagnostik und half in 73% der Fälle die algorithmus-gemäß adäquate Therapieentscheidung zu treffen. Die Hinzuziehung der Informationen aus den beiden Verfahren MRT mit Gd-EOB und FDG-PET führte zur korrekten Alteration der Therapieentscheidung in 27% der Fälle.

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E:

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0836-2>

II . II Planung und Durchführung lebergerichteter minimalinvasiver Therapien

II . II . I PET/CT: Morphometabolische Target-Volume-Definition für die CT-gestützte interstitielle HDR-Brachytherapie

Die Leberchirurgie von Lebermetastasen bedarf einer präoperativen Bildgebung um die Resektabilität einzuschätzen und eine exakte Planung des Eingriffes vorzunehmen. Allerdings steht dem Chirurgen an der freigelegten Leber auch die Palpation und der hochsensitive intraoperative Ultraschall zur Verfügung, nach deren Ergebnissen der Eingriff bei Bedarf modifiziert werden kann. Die intraoperative Kontrolle steht den minimalinvasiven Verfahren naturgemäß nicht zur Verfügung. Vielmehr basiert der Eingriff vollständig auf der Planungsbildgebung und der interventionsführenden Bildgebung.

Die Herausforderung bei der CTB besteht darin, das „clinical target volume“ (CTV) zu bestimmen, das die makroskopisch sichtbare Tumorausdehnung („gross tumor volume“, GTV) und einen Sicherheitssaum beinhaltet. Anders als bei der RFA oder der LITT gibt der Zwischenschritt der Bestrahlungsplanung Raum für die Integration zusätzlicher Datensätze bereits vorher akquirierter Untersuchungen, die mit der Planungs-CT registriert werden können. Denkbar wären als Datenquellen die MRT oder auch die FDG-PET.

Relevante eigene Originalarbeiten:

- **Originalarbeit III**

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT guided percutaneous interstitial high-dose-rate (HDR) single fraction brachytherapy of colorectal liver metastases.

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Lopez Hänninen E, Denecke T.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

Ziel der Studie war es, die FDG-PET als Datenquelle zur Verbesserung der CTB-Planung bezüglich der Änderung des CTV und der frühen lokalen Progressrate bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen zu evaluieren.

Originalarbeit III: Planung der CTB mit PET/CT

Es wurden 25 CT-Brachytherapiesitzungen bei 19 Patienten (5 Frauen, 14 Männer, medianes Alter: 66,9 Jahre) mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen in die retrospektive Analyse einbezogen. Die Patienten unterzogen sich kurz vor der Therapie einer FDG-PET zum Restaging und zur Therapieentscheidungsfindung. Die Durchführung der CT-Brachytherapie mittels Iridium192-Quelle erfolgte nach dem Standardvorgehen anhand einer kontrastmittelgestützten Planungs-CT. Die Bestrahlungsplanung wurde retrospektiv erneut durchgespielt, wobei nun die FDG-PET-Datensätze koregistriert mit der Planungs-CT der Planung zu Grunde lag. Zum einen wurde die Änderung des CTV durch die zusätzliche Einbeziehung der FDG-PET, zum anderen wurde die frühe Progressionsrate (lokaler Progress <9 Monate nach Therapie) in Abhängigkeit der CTV-Abdeckung mit der angestrebten Mindestdosis von 20 Gy in der Einzelfraktion betrachtet.

Die FDG-PET detektierte bei einem Patienten eine neue Tumormanifestation, die vorher in der MRT und CT nicht visualisiert wurde. Das CTV der CT-Planung lag im Median bei 68 ml (Bereich: 4-260 ml) und betrug nach Berücksichtigung der FDG-PET-Informationen 78 ml (Bereich: 4-273 ml) mit einer signifikanten Änderung um im Median 24,5% des Ausgangsvolumens (IQ-Bereich: 2.1-71.5%; $p=0,022$). Ein Zuwachs des CTV resultierte in 15 Fällen, eine Reduktion des CTV in 6 und in 4 Fällen waren die CTV identisch.

Aufgrund der o.g. Restriktionen konnte nicht in allen Fällen (weder in der CT-basierten noch in der PET/CT-basierten Planung) eine 100%-Abdeckung der CTV mit der angestrebten Mindestdosis von einmalig 20 Gy erreicht werden; eine Abdeckung unter 95% wurde als unzureichend angesehen. Eine frühe lokale Progression nach CT-Brachytherapie lag in 8 von 18 Fällen mit hinreichender Nachbeobachtungszeit vor. Die Stratifizierung nach Abdeckung des CT-CTV zeigte keinen signifikanten Unterschied der frühen lokalen Progressionsrate, während die Stratifizierung nach Abdeckung des PET/CT-CTV eine signifikant höhere frühe lokale Progressionsrate bei Abdeckung <95% erbrachte ($p=0,004$). Die Änderungen des CTV durch die zusätzlichen PET-Informationen, deren klinische Relevanz sich in der Verknüpfung mit einer frühen lokalen Progression bei unzureichender Abdeckung zeigt, waren bei lokoregionärer vorbehandelten Metastasen besonders deutlich ($n=11$; Spearman Rho: $r=0,69$; $p=0,020$), während die CTV bei nur systemisch vorbehandelten Metastasen ähnlicher waren ($n=14$; Spearman Rho: $r=0,890$; $p<0,001$).

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T.

Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(4):1178-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.047>

II . II . II Planung und Kontrolle transarterieller Chemotherapie und Radioembolisation: CT-Angiographie und Perfusionsszintigraphie mit SPECT/CT

Bei der regionalen transarteriellen Therapie der Leber spielt, neben der Zugangsplanung, das Verteilungsterritorium des intraarteriell applizierten therapeutischen Agens eine entscheidende Rolle, welches über die gewählte Katheterposition erreicht wird, wobei nicht nur die Abdeckung der gesamten tumortragenden Leber von Bedeutung ist, sondern auch die Aussparung extrahepatischer Areale, wie die Fehlleitung des Therapeutikums in das gastrointestinale Strombett. Darüber hinaus dient die Planungsbildgebung bei der TARE auch der Dosimetrie, da das gemessene arteriovenöse Shuntvolumen bei der Dosisberechnung berücksichtigt werden muss. Geeignete bildgebende Verfahren sind hier die CT-Angiographie (CTA), die Angiographie (DSA) und die Perfusionsszintigraphie mit intraarterieller Tracer-Applikation und SPECT/CT.

Relevante eigene Originalarbeiten:

- **Originalarbeit IV**

Fusion imaging using a hybrid SPECT/CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-1010. ii

- **Originalarbeit II (Teil 2)**

Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium90-microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using different radiologic and nuclear medicine imaging techniques.

Denecke T, Rühl R, Stelter L, Hildebrandt B, Werk M, Grieser C, Stiepani H, Plotkin M, Podrabsky P, Ricke J, Amthauer H, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2008;18(5):892-902.

Sowohl die Möglichkeiten der Vorplanung einer Portimplantation und der TARE mittels CT-Angiographie als auch die Kontrolle von deren Perfusionsterritorien mittels Perfusionsszintigraphie und SPECT/CT werden in den nachfolgend erwähnten Studien behandelt.

Originalarbeit IV: Kontrolle minimalinvasiv implantierter arterieller Leberports mit SPECT/CT

Ziel der Studie war es die Genauigkeit der Port-Perfusionsszintigraphie unter besonderer Berücksichtigung der SPECT- und SPECT/CT-Technik bei der Beurteilung des Perfusionsmusters arterieller Leberportsysteme hinsichtlich der intrahepatischen Tumorabdeckung und des Ausschlusses relevanter extrahepatischer Chemoperfusion zu bestimmen. Desweiteren wurde die klinische Relevanz der Befunde analysiert.

Es wurden 24 konsekutive Patienten (12 Frauen, 12 Männer, Alter: 36-80 Jahre) mit histologisch gesicherten Lebermetastasen kolorektaler Adenokarzinome eingeschlossen, die im Rahmen einer Phase-II-Studie mit intraarterieller Chemotherapie der Leber behandelt wurden. Alle Patienten wurden mit einer Portperfusionsszintigraphie inklusive integrierter SPECT/CT untersucht. Als Referenz diente die Zusammenschau aller im Verlauf angewandten bildgebenden Modalitäten und der klinischen Daten.

Für die Darstellung der Perfusionsterritorien der intraarteriellen Leberportsysteme wurden über das arterielle Port-System 200 MBq Tc-99m-MAA (Pulmocis, BayerSchering Pharma, Leverkusen, Deutschland) appliziert. Die verwendete Doppelkopf-Gammakamera (Millennium VG Hawkeye, GE Medical Systems) ist ein SPECT/CT-Hybridsystem und erlaubt, neben einer Schwächungskorrektur, die Transmissions-Tomogramme als anatomische Referenz mit den Emissions-Tomogrammen zu überlagern. Es wurden jeweils eine planare Szintigraphie und eine SPECT/CT akquiriert.

Durch den Einsatz der Szintigraphie und SPECT ließ sich bei 3/24 Patienten eine extrahepatische Perfusion nachweisen. Mit Hilfe der integrierten SPECT/CT und der inhärenten Bildfusion konnten Perfusionsalterationen auf lobärer Ebene in 100% korrekt dargestellt werden. Mit Hilfe der planaren Aufnahmetechnik gelang dies in 67%, bzw. unter Betrachtung der alleinigen SPECT-Untersuchung in 86% der Lobi. Betrachtet man die Perfusion der einzelnen Lebersegmente (n=138) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der SPECT/CT im Vergleich zur SPECT allein (Korrektheit 100% vs. 84%; $p < 0,001$). Aufgrund der Durchführung der Portszintigraphie ergab sich eine Änderung der Therapie bei 8/24 Patienten (33%), bei zwei dieser Patienten war die Erfassung des Befundes nur durch den Einsatz der SPECT/CT möglich.

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H:

Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(9):1003-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-005-1794-z>

Originalarbeit II (Teil 2): Multimodaler Algorithmus zur Planung der TARE

Ziel des im Folgenden dargestellten zweiten Teils der Studie war es die Wertigkeit der einzelnen Komponenten eines standardisierten Entscheidungsalgorithmus zur endgültigen Therapieentscheidung mit den Kriterien „Therapie technisch möglich“, „aberrante Gefäße“, „extrahepatische Anreicherung“ und „relevanter arteriovenöser Shunt“ zu bestimmen. Hierzu wurde der Informationsbeitrag der Szintigraphie, der SPECT und der SPECT/CT hinsichtlich extrahepatischer Akkumulationen separat verblindet ausgewertet.

Von den ursprünglich eingeschlossenen 22 Patienten blieben wie oben beschrieben noch 13 Patienten, die sich nach der interdisziplinären Empfehlung zu einer TARE dem weiterführenden Planungsalgorithmus unterzogen. Alle 13 Patienten hatten bereits eine CT-Angiographie (Multidetektor-CT (16/64 Zeilen, rekonstruierte Schichtdicke 0,625/0,75 mm) im Rahmen der Staging-CT (oder PET/CT) erhalten und wurden nun mit einer Planungsangiographie der Leberarterien und einer arteriellen Leberperfusionsszintigraphie (Tc-99m-MAA über den Katheter, planare Szintigraphie und SPECT/CT (Millenium VG Hawkeye, GE Medical Systems)) untersucht.

Einen dosisrelevanten Effekt erbrachte die planare Szintigraphie durch relevante Shunt-Volumina (intrahepatischer arteriovenöser Shunt) in 38% der Fälle (5 von 13 Patienten). In 31% der Fälle (4 von 13 Patienten) fand sich in der SPECT/CT eine extrahepatische Akkumulation, was wiederholte Angiographien zur Folge hatte; 2 der Fälle waren in der SPECT ohne Zuhilfenahme der SPECT/CT-Fusionsbilder falsch-negativ bewertet worden. Die präinterventionelle CTA zeigte zwar in allen 13 Fällen die leberarterielle Anatomie korrekt an, war aber, trotz hochauflösender Schichten, nicht in der Lage, die für extrahepatische Akkumulationen verantwortlichen „Non-target“-Arterien zu visualisieren (0/3 Fälle). Die DSA zeigte die verantwortlichen aberranten Arterien (n=3) bzw. das insuffiziente Coiling der A. gastroduodenalis (n=1) erst in der wiederholten Untersuchung nach auffälliger Szintigraphie an. Die komplikationslose Applikation der Y-90-Mikrosphären anhand des mit den genannten diagnostischen Instrumenten erstellten Plans bestätigte sich in allen 13 Fällen durch den klinischen Verlauf und die posttherapeutisch akquirierten Bremsstrahlungs-Szintigraphien inklusive SPECT/CT, die keine extrahepatischen Anreicherungen aufzeigten.

Abdruck der Originalarbeit: siehe Seiten 34-44

II . III Therapiekontrolle nach Thermoablation von Lebermetastasen

Nach lokaler Therapie von Lebermetastasen (operativ oder lokalablativ), ist es von großer Bedeutung ein mögliches Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen und zu lokalisieren. Hiervon hängt das weitere Vorgehen, z.B. hinsichtlich einer Re-Resektion der Leber (nach erster Metastasektomie in ca. 50% wieder Ort des rezidivierenden Tumorwachstums), das in spezialisierten Zentren keine erhöhte Komplikationsrate aufweist und den Patienten ein Langzeitüberleben ermöglichen kann (Thelen et al. 2007). Analog kann auch die Situation nach Lokalablation betrachtet werden, wobei das frühe Erkennen einer behandelbaren Rezidivmetastase besonders wichtig ist, da es einen klaren Zusammenhang des Therapieerfolges bzw. der Therapiemöglichkeit und der Zielläsionsgröße gibt.

Im Gegensatz zur Metastasenresektion, bei der ein tumorfreier Sicherheitsabstand kurze Zeit später histopathologisch nachgewiesen werden kann, braucht die bildgestützte lokalablativ Therapie eine adäquate Bildgebung um den Therapieerfolg zu kontrollieren. Hierzu muss die eingesetzte Bildgebung zwischen normalem Gewebe, Ablationsnarbe und residualem/rezidivierendem vitalen Tumorgewebe unterscheiden können. Der Ultraschall spielt bei der Verlaufskontrolle von Ablationsarealen eine große Rolle. Allerdings ist die Untersuchung und Interpretation der sonographischen Bilder schwierig und verlangt einen erfahrenen Untersucher. Abgesehen von der Anwendung von Ultraschallkontrastmittel ist der Untersucher oftmals allein auf das Größenkriterium angewiesen, wobei eine schrumpfende Ablationszone aber ein randständig wachsendes Rezidiv durchaus längere Zeit maskieren kann. Die CT wird ebenfalls in der Nachsorge der RFA angewandt (Park et al. 2008). Der Befund stützt sich hierbei maßgeblich auf morphologische Deskriptiva mit kontrastmittelausgesparter Hypodensität, was der Thermoablationsnekrose entspricht. Bei der LITT allerdings findet man häufiger heterogene Ablationszonen, die eine Beurteilung mittels CT erschweren, wobei die Änderung der Tumorvaskularisation als Indikator für eine Komplettablation der Zielläsion dienen kann (Hegenscheid et al. 2010). Die MRT bietet einen der CT überlegenen Weichteilkontrast und vermag ebenso die Perfusionscharakteristik der Läsion zu visualisieren. Aber auch die MRT weist Limitationen bei der Trennung zwischen vitalem Tumor und Ablationsnekrose auf, insbesondere wenn es im Randbereich der Ablationszone zu reaktiven und regenerierenden Prozessen und Gefäßeinsprossungen mit Veränderung der Narbe über die Zeit kommt (Orth et al. 1997, Germer et al. 1998). Die

Nekroseentwicklung allein in den ersten 48 Stunden scheint progredient zu verlaufen, so dass deren größeres Ausmaß nicht direkt nach sondern 48 Stunden nach LITT erst MR-morphologisch demarkiert ist; daraus ergibt sich eine mangelnde Aussagekraft der Ablationskontrolle mittels MRT direkt nach LITT (Kühn et al. 2008). Die andauernden Veränderungen der Nekrosezone und die Schwierigkeit der Differenzierung von Rest- bzw. Rezidivgewebe spiegeln sich in den verschiedenen (teils vielversprechenden) Versuchen wider, die MRT-Bildgebung für die Verlaufskontrolle nach Thermoablation zu optimieren (Germer et al. 1998, Pech et al. 2004, Puls et al. 2003). Die MRT ist ein potentes Verfahren für die bildgebende Kontrolle der Patienten nach Thermoablation, wobei auch ein leberoptimiertes Untersuchungsprotokoll naturgemäß nicht den Ausschluss extrahepatischen Tumorwachstums leisten kann. Dies ist aber bei steigendem Tumormarker und/oder inkonklusivem intrahepatischen Befund gefordert.

Die FDG-PET erscheint für diese Indikation gut geeignet. Die wichtigsten Anforderungen, d.h. das Ganzkörper-Restaging, der sensitive Nachweis von Tumor in der Leber, die Abgrenzung gegenüber Narbengewebe und die hohe Genauigkeit beim Lokalrezidivausschluss, sind erfüllt (Huebner et al. 2000, Kinkel et al. 2002, Bipat et al. 2005, Fernandez et al. 2004).

II . III . I Wertigkeit funktioneller Ganzkörperbildgebung mittels FDG-PET nach Thermoablation (LITT)

Relevante eigene Originalarbeiten:

- **Originalarbeit V**

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Ruhl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Lopez Hänninen E.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-830.

Ziel der Arbeit war die Bewertung der Genauigkeit der Ablationszonenbeurteilung mittels PET und die Einschätzung der klinischen Wertigkeit der PET durch die zusätzliche Ganzkörper-Information zu bestimmen.

Originalarbeit V: Kontrolle nach LITT

In eine retrospektiven Fallanalyse wurden Patienten eingeschlossen, die nach LITT von kolorektalen Lebermetastasen wegen inkonklusiver MRT oder Residuum- bzw. Rezidivverdacht mittels FDG-PET untersucht wurden.

Insgesamt wurden 21 Patienten (9 Frauen, 12 Männer, Alter: 38-79 Jahre) in unterschiedlichen Zeitabständen nach LITT mittels Ganzkörper-FDG-PET bei inkonklusivem MRT-Befund (n=8) oder Residuum-/Rezidivverdacht (erhöhter CEA: n=9) untersucht. Vier PET-Untersuchungen wurden unmittelbar nach Therapie (definiert als Tag 1-3 nach LITT) wegen potenziell verbliebenen restvitalen Tumorgewebes durchgeführt. Neben einem Ganzkörper-Restaging wurden konkret die mit LITT behandelten Läsionen unter Zuhilfenahme der CT- und MRT-Aufnahmen vom Behandlungszeitpunkt für die Lokalisationsbestimmung visuell und semiquantitativ aus adaptierten „regions of interest“ (ROI) mit Bestimmung von SUVmax und T/N-Ratio (statistische Auswertung mittels ROC-Analyse) beurteilt. Der Referenzstandard waren die histopathologische Sicherung von 25 einzelnen Läsionen und die klinische sowie bildgebende (MRT) Verlaufskontrolle (>12 Monate).

Bei den 21 Patienten lagen insgesamt 54 mittels LITT behandelte Metastasen vor. In dieser selektierten Hochrisikogruppe fand sich eine lokale Progression bei 29 dieser Metastasen. Die ROC-Analyse zeigte eine hohe Genauigkeit beider semiquantitativer Auswertungen (SUVmax: AUC=0,990; T/N: AUC=0,968) von 94% (51/54) für den Nachweis von vitalem Tumor im Bereich der Ablationszone. Die visuelle Beurteilung war mit 96% Genauigkeit (52/54), einem falsch-negativen Befund 3 Tage nach LITT und 1 falsch-positiven Befund 54 Tage nach LITT, der semiquantitativen Methode sogar überlegen.

Wenn man die zusätzlichen extrahepatischen Tumormanifestationen, die mit der FDG-PET detektiert wurden, mit einbezieht, dann führte der Einsatz der FDG-PET mit Therapiestrategieänderungen anhand eines standardisierten Entscheidungsalgorithmus (siehe auch Abschnitt II.II.I) in 43% der Fälle (9 von 21 Fälle, 7 davon korrekt) zu einer signifikanten Einflussnahme auf das therapeutische Management (p=0,007).

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL:

Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease.

Acta Radiol. 2007;48(8):821-30.

<http://dx.doi.org/10.1080/02841850701545771>

III Diskussion

Die dargestellten Arbeiten umfassen retrospektiv erhobene Daten zu den bildgebenden Methoden CT, MRT, SPECT/CT und PET in den drei Bereichen Therapieevaluation, Therapieplanung und Therapiekontrolle der innovativen, minimalinvasiven Behandlungsmethoden LITT, CTB, TARE und HAI bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Nachdem die klinische Wertigkeit der einzelnen Therapieverfahren in der Einleitung skizziert wurde, soll nun auf die Bedeutung der bildgebenden Verfahren und die erhobenen Ergebnisse eingegangen werden.

Therapieentscheidung

Für die Therapieentscheidung „lokale, regionale oder systemische Therapie“ bei kolorektalen Lebermetastasen wird ein Re-Staging notwendig, welches mehreren Ansprüchen genügen muss. Hierbei geht es um den Ausschluss extrahepatischer Metastasen, die bei kolorektalen Metastasen vor allem pulmonal, in Lymphknoten, peritoneal oder pleural und schließlich im Skelettsystem auftreten. Des Weiteren ist eine detaillierte Darstellung der Lebermetastasen inklusive ihrer topographischen Beziehungen zu den anatomischen Strukturen (lobäre/segmentale Zuordnung, Lagebeziehung zu Pfortader, Gallengängen und Lebervenen) von entscheidender Bedeutung für die Therapiewahl und -planung. Das gilt nicht nur für die Operation (in besonderem Maße bei den modernen navigierten Verfahren (Chopra et al. 2010 ii), sondern auch für die Lokalablation und hier insbesondere für die thermischen Verfahren, da hier die Berücksichtigung von Risikostrukturen (z.B. Darm, Gallengang) und großen Gefäßen wegen der potenziellen Kühlungseffekte essenziell ist.

Das Minimum an notwendiger radiologischer Diagnostik ist hier eine CT des Abdomens und des Thorax (Schmiegel et al. 2010). Weitere diagnostische Mittel sind, in Abhängigkeit der klinischen Situation, die MRT, die Koloskopie und die Skelettszintigraphie. Im Rahmen der hier dargestellten Arbeiten ist vor allem die FDG-PET die geprüfte Untersuchungsmodalität, allerdings nicht im Hinblick auf die chirurgische Intervention, sondern auf die Möglichkeiten und Erfolgsaussichten einer lokalablativen Maßnahme oder einer regionalen Therapie. Dies gewinnt an Bedeutung vor dem Hintergrund, dass die

alleinige CT für die Planung von Lokalablationen mittels RFA als zu ungenau angesehen wird (Wallace et al. 2001)

Die FDG-PET wurde bereits erfolgreich für das Restaging von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen vor geplanter, kurativer Leberresektion eingesetzt. Sie führt im Allgemeinen durch die hochsensitive Ganzkörperuntersuchung zur Detektion zusätzlicher extrahepatischer Befunde. Die hohe Sensitivität und auch Spezifität bezüglich Lebermetastasen, extrahepatischer Metastasen und Lokalrezidiven wurde vielfach in Studien und Metaanalysen belegt (Kinkel et al. 2002, Bipat et al. 2005, Huebner et al. 2000). Allerdings zeigt sich in einer aktuellen Metaanalyse von 24 Studien neueren Datums (2004-2009), dass hinsichtlich intrahepatischer Metastasen die MRT der FDG-PET und der CT im läsionsbasierten Vergleich signifikant überlegen ist (n=2.613; Sensitivität CT: 70%, FDG-PET: 75%, MRT: 87%; Spezifitäten nicht signifikant unterschiedlich), was sich in einzelnen Analysen mit speziellen Sequenztechniken (z.B. Diffusionsbildgebung) oder leberspezifischen Kontrastmitteln besonders bei der Detektion von Kleinstmetastasen umso mehr bestätigt (Niekel et al. 2010, Coenegrachts et al. 2009, Rapoport et al. 2007). Die Stärke der FDG-PET bleibt jedoch wegen der Möglichkeit des Ganzkörperstagings bestehen. Die Detektion zusätzlicher Tumormanifestationen durch die FDG-PET spricht dann oft gegen eine kurative Resektionsmöglichkeit, was sich auch in einer prognostischen Wertigkeit widerspiegelt. So ließ sich in einer prospektiven Studie mit 100 Patienten (Metastasen: synchron n=52, singular n=63, unilateral n=78, <5 cm n=60, >3 Segmente n=75, Sicherheitsabstand >1 cm n=52), die neben den Standarduntersuchungen auch mittels Ganzkörper-FDG-PET untersucht wurden und unter Berücksichtigung des PET-Befundes noch die Kriterien für eine kurative Metastasektomie erfüllten, gegenüber vergleichbaren Studien zur Lebermetastasenresektion eine deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 58% vs. 25-35% nachweisen (Fernandez et al. 2004). In einer ähnlichen Studie wurden prognostische Faktoren bei 285 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die nach FDG-PET-Untersuchung als kurativ resektabel eingestuft und reseziert worden waren, analysiert, und es zeigte sich, dass sich die Prognose nunmehr alleine nach den Prognosefaktoren des Primärtumors richtete (Tan et al. 2008). Hinsichtlich der klinischen Wertigkeit der FDG-PET vor chirurgischer Behandlung der Lebermetastasen zeigt sich beispielsweise, dass bei Patienten, bei denen präoperativ eine extrahepatische Metastasierung mittels FDG-PET ausgeschlossen wurde, die Prognose im langen Verlauf ausschließlich nach den bekannten Prognosefaktoren des Primärtumors richtet. Eine prospektive Arbeit von Joyce et al. konnte

zeigen, dass es bei 17 von 71 Patienten mit potenziell resektablen hepatischen Metastasen (24%) nach Durchführung eines PET(-CT) aufgrund zusätzlich identifizierter extrahepatischer und/oder nicht resektabler Läsionen zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens kam (Joyce et al. 2006). In einer ebenfalls prospektiv angelegten Studie wurden die Daten eines präoperativen CT durch ein PET/CT reevaluiert. Dies hatte in 21% der Fälle eine Änderung der Behandlungsplanung zur Folge (Selzner et al. 2004). Eine prospektiv randomisierte Studie mit 150 Patienten (nur CT: n=75, zusätzlich FDG-PET: n=75) mit kolorektalen Lebermetastasen vor geplanter Leberresektion hat gezeigt, dass eine überflüssige Laparotomie von Patienten in einem von sechs Fällen durch eine vorherige FDG-PET vermieden werden kann (Ruers et al. 2009).

Die positive Datenlage zum präoperativen Staging mittels FDG-PET hat sich somit zunehmend verdichtet und wird derzeit aktuell vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Krankenversorgung (IQWiG) hinsichtlich einer Zulassung der Indikation für die Refinanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen in der ambulanten Krankenversorgung in Deutschland geprüft. Auch ist bereits 2008 in die S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome eine Empfehlung für das präoperative Restaging mittels FDG-PET für Patienten mit Lebermetastasen und einem Fong-Score >2 aufgenommen worden, da dies in etwa 25% der Patienten, meist bedingt durch den Nachweis weiterer Metastasen, eine Änderung der therapeutischen Strategie zur Folge hat (Schmiegel et al. 2010).

Neben den oben genannten Studien gehen die Autoren der Leitlinie bei der Erläuterung der Empfehlung explizit auf eine Arbeit ein, die auch Gegenstand der vorliegenden Habilitationsschrift ist (Schmiegel et al. 2010, Amthauer, Denecke et al. 2006). In dieser Studie fand sich, in Einklang mit den Ergebnissen der zitierten Studien, eine hohe Wertigkeit der FDG-PET hinsichtlich des Nachweises therapieentscheidender zusätzlicher intra- oder extrahepatischer Tumormanifestationen. Hierdurch kam es, basierend auf einem Restaging mit Leber-MRT und CT, in 37% der Fälle zu einer korrekten Alteration der ursprünglichen Therapieentscheidung. Allerdings ist das untersuchte Szenario insofern unterschiedlich zur präoperativen Situation, als dass Patienten eingeschlossen wurden, die größtenteils bereits mehrere Therapien, inklusive Leberteilresektionen, durchlaufen hatten und daher das Behandlungsziel eine minimalinvasive risikoarme Lokalablation und nicht die kurative Leberchirurgie war. Dies bedingt naturgemäß, dass sich die Patienten bereits in einer fortgeschrittenen Krankheitsphase befinden, bei der die Wahrscheinlichkeit extrahepatischen Befall zu detektieren höher ist, als z.B. beim primären Restaging wegen neu diagnostizierten

metachronen Lebermetastasen. Als Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie sind die Retrospektivität der Analyse und der hypothetische Standard-Entscheidungsalgorithmus zu nennen, welcher zwangsläufig eine gewisse Pragmatisierung zur Folge hat. Allerdings ist hier zu betonen, dass die Therapieentscheidung bei fast allen Fällen auch dem tatsächlichen Prozedere entsprach, und dass mit Hilfe des weiteren klinischen Verlaufes geprüft wurde, ob die jeweilige hypothetische Entscheidung korrekt gewesen ist (Amthauer, Denecke et al. 2006).

Dieser Arbeit verwandt ist die Teilanalyse einer weiteren hier dargestellten Arbeit, die sich mit der Nachsorge nach erfolgter Lokalablation bei 21 Hochrisiko-Patienten beschäftigt. Anhand des gleichen Entscheidungsalgorithmus wurde für die posttherapeutische Situation ein ähnliches Spektrum an therapieentscheidenden Befunden durch die FDG-PET detektiert, was ebenfalls zu einer Therapieänderung (inklusive wiederholter Thermoablationen) sogar in 43% der Fälle führte (Denecke et al. 2007 ii).

Auch in dem Szenario zur Evaluation von Patienten zur TARE zeigte sich die FDG-PET als wertvolles Instrument für das extrahepatische Restaging, wobei die geringe Patientenzahl hier nur Einzelfallbeobachtungen erlaubt. In dem direkten Vergleich zur CT und MRT ist hier, wie auch bei den anderen lebergerichteten bildgestützten Therapien, jedoch zu betonen, dass eine anatomisch detaillierte Darstellung der Topographie der Lebermetastasen mit dem höchstmöglich genauen Verfahren erforderlich ist, was nach dem derzeitigen Kenntnisstand die MRT mit hepatotropem Kontrastmittel ist. Dennoch sind selbst bei der kleinen Patientengruppe sowohl für die MRT als auch für die PET/CT entscheidende Befunde zu verzeichnen gewesen, die durch die anderen Verfahren nicht detektiert wurden, was auch hier die FDG-PET zu einem wertvollen Zusatzverfahren zur MRT macht.

Insgesamt lässt sich die FDG-PET als Ganzkörperverfahren hervorragend in die Restaging-Algorithmen integrieren. Anhand der dargestellten Ergebnisse lässt sich ableiten, dass die FDG-PET die Indikationsstellung lokalablativer Verfahren und regionaler Therapie mittels TARE beeinflusst, bzw. exakter macht. Somit erscheint der Einsatz der FDG-PET nahezu unverzichtbar bei Hochrisikopatienten, insbesondere da zu erwarten ist, dass, wie für die Leberchirurgie bereits gezeigt, richtige Indikationen für lokoregionäre Therapien den Ergebnisausgang positiv beeinflussen werden und schlussendlich auch zu einer gesteigerten Akzeptanz dieser therapeutischen Verfahren führt (Fernandez et al. 2004, Ruers et al. 2009).

Neben der Eigenschaft der FDG-PET als Ganzkörperuntersuchungsverfahren ist ihre Fähigkeit zur Differenzierung zwischen vitalem Tumor, normalem Gewebe und Narbe/Nekrose hervorzuheben (Huebner et al. 2000). Im Rahmen der Evaluation von Patienten vor Therapie spielt dies vor allem bei der Beurteilung bereits lokal vorbehandelter Tumormanifestationen eine Rolle. So ist der Rezidivausschluss nach Rektumkarzinom (Lokalrezidivrate nach fünf Jahren in der Größenordnung von 12-23% abhängig von Stadium, Lokalisation, (neo)adjuvanter Therapie, chirurgischer Technik und Zentrum (CCCG 2001)) in der morphologischen Bildgebung mittels CT oder gar MRT innerhalb präsakraler Narbenformationen oft schwierig. In allen drei hier aufgeführten Arbeiten zur Patientenevaluation zeigte die FDG-PET durch Nachweis oder Ausschluss lokaler Rezidive von Rektumkarzinomen eine zusätzliche Wertigkeit zur CT.

Planung der lokalablativen Therapie mittels CTB

Ein weiteres Einsatzgebiet der FDG-PET, bei der ihre Fähigkeit zur Differenzierung zwischen vitalem Tumor und normalem Gewebe hilfreich ist, ist die Strahlentherapieplanung. Dieser Vorteil ist vor allem bei der Strahlentherapieplanung des Lungenkarzinoms evaluiert und belegt worden (van Baardwijk et al. 2006, Greco et al. 2007). Die hier beobachteten Änderungen des Bestrahlungsfeldes sind hauptsächlich durch befallene Lymphknotenstationen, als auch durch Atelektasen, die ohne FDG-PET nicht hätten detektiert werden können, bedingt (van Baardwijk et al. 2006, Greco et al. 2007).

In der hier erläuterten Studie zum Einsatz der FDG-PET bei der Brachytherapie von Lebermetastasen wird ein ähnliches Prinzip verfolgt und auch ähnliche Ergebnisse erhoben (Steffen et al. 2010); dies geht über die PET-gestützte Applikatorpositionierung im Rahmen der Thermoablation hinaus (Kühl et al. 2008 i, Hosten et al. 2000). Einschränkend ist bei diesen Studienansätzen die Schwierigkeit der Bildfusion in atemabhängig verschiebbaren Körperregionen anzuführen, die in der vorliegenden Arbeit auch nicht durch Korrekturmaßnahmen, wie Atemtriggerung o.ä., kompensiert wurde. Zwar löst die integrierte PET/CT, die zum Teil auch in den hier untersuchten Kollektiven zur Anwendung kam, einige der Probleme, da aber die Datensätze der CT und der PET nacheinander in unterschiedlichen Atemtechniken akquiriert werden, verbleiben Restunsicherheiten auch bei der inhärenten Fusion (Grgic et al. 2009 i, McQuaid et al. 2008). Allerdings wurde in der dargestellten

Arbeit die Bildfusion gezielt für die Leber durchgeführt und die Atemlage der zugrunde liegenden Planungs-CT ist typischerweise ein Atemstop in Atemmittellage, was der PET-Messung in freier Atmung entspricht (Grgic et al. 2009 ii). Somit wurde in allen Fällen ein plausibles Fusionsergebnis erzielt und eine Entsprechung sowohl der Lebersilhouette als auch der eindeutig identifizierbaren intrahepatischen Läsionen erreicht.

Als weitere Einschränkung ist die Definition vitalen Tumorgewebes bzw. dessen Außengrenze zur Definition des CTV zu nennen. Alle bisher überwiegend für Lungenkarzinome entwickelten automatischen Erkennungsalgorithmen sind bislang unzureichend für hepatische Malignome mit höherer Hintergrundaktivität und insbesondere (vorbehandelte) kolorektale Metastasen, die eine sehr variable Glukoseanreicherung aufweisen können. Daher wurde, wie in den maßgeblichen Arbeiten zur Strahlentherapieplanung des Lungenkarzinoms, mit manuell adjustierten Schwellenwerten gearbeitet, was wiederum eine gewisse Subjektivität zur Folge hat. Der hierdurch potenziell verursachte Fehler ist allerdings bei den jetzigen Möglichkeiten geringer einzustufen als der Fehler automatischer Algorithmen.

Der Einfluss der FDG-PET auf die CTV-Definition war signifikant, was mit einer Reduktion des CTV und zu bestrahlendem Volumen einherging. Dass diese Änderungen, die im retrospektiven Ansatz gemessen wurden, auch Einfluss auf das Therapieergebnis haben könnten, lässt sich den Studienergebnissen entnehmen. Es zeigte sich hierbei eine signifikant höhere Rate an frühen lokalen Progressionen bei denjenigen Patienten, die keine vollständige Abdeckung der PET-definierten CTVs durch den tatsächlich angewandten CT-basierten Bestrahlungsplan hatten. Die größten Änderungen des CTV und damit auch der größte potenzielle Benefit durch exaktere Therapieplanung durch die PET war bei Patienten mit lokoregionärer Vorbehandlung beobachtet worden. Dies ist auf die problematische Differenzierung regressiver, avitaler Läsionsanteile und umgebenden Lebergewebes von vitalem Tumor in der CT zu erklären. Auch lassen neuere Erkenntnisse zum notwendigen Sicherheitssaum um das CT- oder MRT-bestimmte GTV kolorektaler Lebermetastasen vermuten, dass die exakte Zielvolumendefinition mittels CT alleine nicht ausreichend ist, da sonst kleine Tumorsatelliten hier nicht erfasst werden können (Seidensticker et al. 2010). Also auch hier kommt die Gewebisdifferenzierung der FDG-PET vorteilhaft zum Einsatz. Die MRT als Alternative kann ebenfalls Tumor von Lebergewebe gut unterscheiden, insbesondere unter der Verwendung leberspezifischen Kontrastmittels, aber die Unterscheidung vitaler und avitaler Tumoranteile gelingt hier nicht sicher.

Therapiekontrolle nach Thermoablation

Der klare Vorteil der FDG-PET, analog zur Lokalrezidivdiagnostik nach Rektumkarzinom, zeigt sich beim Einsatz zur Nachkontrolle lokal abladiertes Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. So wurde die FDG-PET bereits mit vielversprechenden Ergebnissen zur Kontrolle maligner Leberläsionen nach thermoablativer Behandlung mittels Kryotherapie oder RFA eingesetzt (Anderson et al. 2003, Langenhoff et al. 2002, Donckier et al. 2003). Der gegenwärtige Standard für den Nachweis einer lokalen Progression nach Thermoablation von Lebermetastasen ist neben dem Ultraschall, der zunehmend mit Kontrastmittel durchgeführt wird, seit langem die CT und die MRT (Meloni et al. 2006, Mason et al. 2007, Eisele et al. 2007, Berber et al. 2000, Dromain et al. 2002, McLoughlin et al. 1995, Vogl et al. 2004, Park et al. 2008, Filippone et al. 2007, Choi et al. 2001). Welche die hierbei überlegene Methode ist, bleibt noch weitgehend ungeklärt. Es existieren Hinweise, dass die MRT eine lokale Progression früher detektieren kann, als die CT (Dromain et al. 2002). Mit den technischen Weiterentwicklungen, wie Mehrzeilen-CT und leberspezifische MRT-Kontrastmittel, sind beide Verfahren sehr hilfreich, um neu aufgetretene Metastasen nachzuweisen (Filippone et al. 2007, Germer et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass die morphologischen Zeichen in der CT und der MRT nach Thermoablation sehr variabel sein können. So müssen die hypovaskularisierten Ablationszonen nicht zwangsläufig eine eindeutige Kontrastmittelaufnahme zeigen, wenn es zum lokalen Progress kommt (Choi et al. 2001). In 37% der Fälle bewirkt der lokale Progress zunächst nur eine Formveränderung der Ablationszone (Chopra et al. 2001). Folglich sind inkonklusive Befunde in der CT und MRT nach Lokalablation nicht selten. Zusätzlich finden sich Problemstellungen, wie postablativer Anstieg der Tumormarker, dessen Quelle es gilt ausfindig zu machen, um eine Therapieentscheidung treffen zu können.

Für die FDG-PET existierten bislang noch keine Daten, die die Genauigkeit bei der Beurteilung der lokalen Kontrolle nach Laserablation von Lebermetastasen einschätzen. Vielversprechende Ergebnisse wurden jedoch für die Therapiekontrolle nach RFA in Studien mit kleinen Fallzahlen publiziert (Donckier et al. 2003, Anderson et al. 2003, Langenhoff et al. 2002). So kam die FDG-PET in einer Studie von Anderson et al. (2003) bei 13 Patienten zur Verlaufskontrolle nach RFA von malignen Lebertumoren verschiedener Entitäten zum Einsatz. Alle 11 Rezidive konnten mittels FDG-PET korrekt identifiziert werden. Es gab keine falsch-positiven Befunde. Im Vergleich dazu erreichten CT und MRT eine Sensitivität

von 50% (2/4) und 43% (3/7), was aber aufgrund der geringen Fallzahl und dem hohen Anteil an Rezidiven nicht zwingend repräsentativ ist. Zudem waren FDG-PET, CT und MRT nicht zeitgleich, sondern mit Abständen von bis zu 2 Monaten durchgeführt worden. Eine weitere Arbeit untersuchte den Einsatz der FDG-PET bei 23 Patienten mit hepatischen Metastasen von kolorektalen Karzinomen, die mit Kryoablation (n=17) und RFA (n=6) behandelt wurden. Insgesamt kamen 56 Läsionen zur Auswertung. Unter 5 positiven Befunden in der FDG-PET waren 4 Rezidive und 1 Abszess. Falsch-negative FDG-PET-Befunde wurden nicht beobachtet. In allen 4 Fällen konnten die Rezidive mit der FDG-PET früher identifiziert werden, als mit der vergleichend durchgeführten CT (Langenhoff et al. 2002). Weiterführend ist der Einsatz der FDG-PET/CT in den letzten Jahren geprüft worden, wobei die diagnostische Genauigkeit von der Kombination der PET mit dem Kontrastmittel-CT profitiert (Kühl et al. 2008 ii, Veit et al. 2006, Antoch et al. 2005). Ihre Wertigkeit wird der MRT mit Kontrastmittel gleich gestellt (Kühl et al. 2008 ii).

Bezüglich der LITT gilt es zu diskutieren, ob sich die Ergebnisse dieser Studien, in denen Radiofrequenz- und Kryoablation zum Einsatz kamen, direkt auf die Situation nach LITT übertragen lassen. Dennoch lässt diese Beobachtung eine hohe Wertigkeit der FDG-PET in der Kontrolle nach Thermoablation vermuten. In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz der FDG-PET zur Evaluation der lokalen Kontrolle nach LITT von hepatischen Metastasen kolorektaler Karzinome geprüft. Die FDG-PET kam hier nur bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein lokales oder systemisches Rezidiv zum Einsatz. Hierdurch werden Situationen repräsentiert, in denen die konventionelle diagnostische Aufarbeitung inkonklusiv war und eine dringende Therapieentscheidung getroffen werden musste. Aufgrund dieser Einschlusskriterien war die Anzahl der Rezidive bzw. Residuen in der untersuchten Patientengruppe hoch. Zur Zeit der FDG-PET-Untersuchung lag bei 29 von 54 LITT-Läsionen Rest- bzw. Rezidivtumor vor. Bei einer von sechs Läsionen, die unmittelbar (ein bis drei Tage) nach LITT untersucht wurden, war die visuelle Auswertung der FDG-PET falsch-negativ. Im Gegensatz dazu wurden alle Fälle lokaler Progression der abladierten Läsionen im frühen (eine Woche bis drei Monate) und späten (ab drei Monate) Kontrollintervall mittels FDG-PET richtig erkannt.

In der vorliegenden Analyse wurde eine LITT-Läsion falsch-positiv beurteilt. Allerdings konnte die Ursache für die erhöhte Tracer-Anreicherung nicht abschließend geklärt werden. Man kann vermuten, dass der Glukosemetabolismus nach LITT durch reaktive Gewebsveränderungen gesteigert werden kann, ohne dass vitales Tumorgewebe vorliegt. Die

Transformation von Nekrosezonen beinhaltet Vorgänge wie Ödematisierung, inflammatorische Veränderungen, initiale Hyperperfusion und lang anhaltende Hypervaskularisation (Orth et al. 1997, Germer et al. 1998). Insbesondere inflammatorische und regenerative Prozesse könnten die Ergebnisse der FDG-PET in Richtung falsch-positiv beeinflussen und auch in der vorliegenden Studie für die beiden falsch-positiven Läsionen verantwortlich sein, wie in einem in-vivo Experiment mit RFA gesunder Lebern gezeigt werden konnte (Vogt et al. 2007). Diese Veränderungen sind zeitabhängig und somit ist das Zeitintervall nach Therapie von großer Bedeutung für die Kontrolle mittels FDG-PET. Auch wenn in der Gruppe der Läsionen, die unmittelbar nach LITT untersucht wurden, kein falsch-positiver Befund beobachtet wurde, kann aufgrund der kleinen Fallzahl hier keine definitive Aussage getroffen werden. Allerdings zeigte sich in dieser Gruppe ein falsch-negativer Fall, vermutlich verursacht durch geringe Mengen residualen vitalen Tumors. Ähnliches wurde in einer anderen Studie zur RFA berichtet, was die Hypothese stützt, dass die FDG-PET für den Ausschluss von Resttumor direkt nach Thermoablation nicht zuverlässig ist (Veit et al. 2006). Als Limitation für eine definitive Einordnung der Genauigkeit der FDG-PET anhand der vorliegenden Studie, muss die kleine Patientenzahl erwähnt werden, was insbesondere für die Untergruppe der unmittelbar nach LITT untersuchten abladierten Metastasen gilt. Ein direkter Vergleich zwischen MRT und FDG-PET war aufgrund des Studiendesigns wegen des Selektions-Bias nicht möglich, da hauptsächlich Patienten mit problematischen Befunden in der MRT eingeschlossen wurden.

Neben dieser visuellen Analyse wurden auch semiquantitative Analysen durchgeführt, die sich bei vergleichbaren Szenarien als nützlich erwiesen haben. Die SUVmax-Analyse als absoluter Wert und nach Normalisierung mit der Speicherintensität der Leber zeigten in der vorliegenden Studie, dass eine standardisierte Auswertung hochgradig genau sein kann (Genauigkeit 94% für beide Verfahren), jedoch brachten sie keine weitere Verbesserung der Ergebnisse nach visueller Analyse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse lassen eine hohe Wertigkeit der FDG-PET als zuverlässiges diagnostisches Instrument zur Evaluation der lokalen Kontrolle und zur Detektion von neuen intra- und extrahepatischen Manifestationen nach LITT von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome vermuten, insbesondere unter Berücksichtigung der Möglichkeiten des gleichzeitigen Ganzkörperstaging. So kann sich der Einsatz der FDG-PET entscheidend auf die Wahl der weiterführenden Therapiestrategie auswirken. Die Anwendung der FDG-PET zur Verlaufskontrolle nach LITT erscheint sinnvoll, abgesehen von Kontrollen

unmittelbar nach Intervention, bei denen die diagnostische Genauigkeit eingeschränkt sein kann. Für eine definitive Klärung des optimalen Zeitfensters für den Einsatz der FDG-PET im Rahmen eines Kontrollalgorithmus nach LITT sind entsprechend geplante Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

Planung der transarteriellen Therapien

Während die FDG-PET für die Patientenevaluation, Therapienachkontrolle, sowie Brachytherapieplanung geeignet ist, stellt die Durchführung der transarteriellen Therapien ganz unterschiedliche Anforderungen an die begleitende Bildgebung. Da die therapeutische Wirkung insbesondere bei der TARE regional auf die Leber beschränkt ist, spielt der Ausschluss extrahepatischer Manifestationen im Rahmen des Restagings eine wichtige Rolle, vergleichbar der Situation vor Chirurgie oder Lokalablation. Darüber hinaus konnte bereits gezeigt werden, dass die CT bei der Gefäßbeurteilung für die chirurgische Pumpenimplantation wertvoll ist (Sahani et al. 2004, Kapoor et al. 2003). Die Besonderheit liegt jedoch in der Therapieplanung und Durchführung. Die transarteriellen Therapien kolorektaler Lebermetastasen werden naturgemäß primär mit Hilfe der digitalen Subtraktionsangiographie durchgeführt. Dies umfasst auch die hier behandelten Verfahren HAI und TARE (Evans 2007).

Die Vorbereitung der minimalinvasiven Implantation von arteriellen Leberports wie auch die Planung des Zugangsweges bei der TARE erfolgt zwar abschließend in der Angiographie, jedoch ist die Vorkenntnis über die genaue leberarterielle Anatomie sehr hilfreich, da die arterielle Leberversorgung einen hohen Grad an Variabilität aufweisen kann (Liu et al. 2005). Während früher die invasive Angiographie das Mittel der Wahl war, um präoperativ die Anatomie der viszeralen Arterien darzustellen, hat die CT mit den technischen Weiterentwicklungen in Form der Mehrzeilen-CT und der damit verbundenen höheren Auflösung und schnelleren Scan-Geschwindigkeit diese Funktion mittlerweile fast gänzlich übernommen. Die rasche Scan-Geschwindigkeit bei erhaltener hoher Auflösung (niedriger Schichtdicke) wird dabei durch einen breiten Detektor mit paralleler Schicht-Akquisition erreicht, was die Voraussetzung für die Vermeidung von Bewegungsartefakten und die Abtastung des Untersuchungsgebiet in der kurzen arteriellen First-Pass-Phase des Kontrastmittelbolus ist. So lassen sich, wie wir bereits für die Planung von

Lebertransplantationen und Nierenlebenspenden zeigen konnten, die viszerale Arterien mit Ihren Varianten mit Hilfe der Mehrzeilen-CT zuverlässig darstellen, was auch für eventuelle Trunkusstenosen gilt (Lopez Hänninen et al. 2005, Grieser et al. 2010). Diese Faktoren spielen für die Machbarkeit, das interventionelle Vorgehen und die Materialwahl bei den transarteriellen regionalen Therapien eine große Rolle. Mit Hilfe der dreidimensionalen Visualisierung werden auch notwendige Winkel- und Abstandsmessungen möglich, die für das interventionelle Vorgehen bestimmend sind. So lässt sich mit einer zuverlässigen Darstellung der Leberarterien vor dem eigentlichen angiographischen Eingriff die Intervention vereinfachen, die Sicherheit erhöhen, die Untersuchungszeit und die Strahlenexposition verringern sowie zusätzlich benötigte Ressourcen (Kathetermaterial für diagnostische Darstellungen) einsparen, was wir für die minimalinvasive Implantation arterieller Leberportsysteme belegen konnten (Lehmkuhl et al. 2007).

Ähnlich der Portimplantation kann die CTA präinterventionell zur Therapieplanung der TARE eingesetzt werden. Allerdings weist die TARE auch wesentliche methodische Unterschiede und Risiken auf, die andere Anforderungen an die Planungsbildgebung stellen. Die arterielle Embolisation von radioaktiven Mikrosphären erfolgt einzeitig und definitiv. Da eventuelle Komplikationen durch gastrointestinale Fehlembolisationen erst spät klinisch auffällig werden, ist auch eine Unterbrechung der Therapie im Gegensatz zur intraarteriellen Chemotherapie nicht möglich. Ein Dosiszusammenhang zwischen fehlembolisiertem Material und auftretenden Komplikationen, wie das gefürchtete, schlecht heilende Strahlenulcus bis hin zu Stenosen und Ulkusblutungen, ist bisher nicht nachgewiesen worden. Trotz der vielfältigen vorbereitenden Maßnahmen tritt das schwer therapierbare, gastrointestinale Strahlenulcus mit einer Häufigkeit von 2,9-4,8% auf (Naymagon et al. 2010). Demnach gilt, dass die Identifikation und, falls möglich, der Verschluss mittels Coil-Embolisation oder die Applikation weiter distal des Abganges eines nicht-hepatischen Gefäßes von imperativer Bedeutung ist. Die CTA wurde in der vorliegenden Studie mit dem Ziel der Identifikation von anatomischen Normvarianten, der Bestimmung der Machbarkeit und vor allem des Nachweises potenzieller Risikoarterien eingesetzt (Denecke et al. 2008). Während die anatomischen Varianten und die Machbarkeit bei allen 13 Patienten, die letztendlich auch die Planungsangiographie erhielten, richtig eingestuft worden war, versagte die CTA, trotz einer Schichtdicke im Submillimeterbereich und des Einsatzes von „State-of-the-art“-Geräten bei der Visualisierung bei der Darstellung von Arterien, die schließlich angiographisch als

Ursache szintigraphisch nachgewiesener, extrahepatischer, abdominaler Tracer-Depots identifiziert werden konnten. Dies war in drei von 13 (23%) der Patienten der Fall.

Auch die Angiographie war in dieser Beziehung teils ungenau. Hierbei fanden sich durch insuffizient coil-embolisierte Arterien und eine initial angiographisch nicht erkennbare Umverteilung des arteriellen Blutflusses distal aus den Leberarterien entspringende gastrointestinale Arterien, die nach Coiling der A. gastroduodenalis ursächlich für szintigraphisch eindeutig zuzuordnende extrahepatische Anreicherungen waren. Hieraus folgert die große Bedeutung, die die Planungsszintigraphie neben der Bestimmung des arteriovenösen Shunt-Volumens besitzt. Konkurrierend oder ergänzend kann die C-Arm-CT während der Planungsangiographie eingesetzt werden, was den Einsatz hochmoderner CT-fähiger Angiographiegeräte voraussetzt (Heusner et al. 2010). Demnach ist die Szintigraphie eine entscheidende Komponente der Patientenvorbereitung vor TARE.

Die statische arterielle Perfusions-Szintigraphie mit Applikation von Tc-99m-MAA über den Angiographiekatheter besteht aus mehreren Komponenten. Zum einen wird die planare Szintigraphie über Leber und Lunge durchgeführt, um den prozentualen arteriovenösen Shunt zu bestimmen. So kann, falls erforderlich, die Aktivitätsmenge der TARE entsprechend reduziert werden, um pulmonale Komplikationen zu vermeiden. Diese Information ist unabdingbar für die Durchführung der TARE. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der SPECT des Oberbauches, um in Form von Schichtaufnahmen ein genaueres Bild des Verteilungsmusters in und um die Leber zu erhalten, als es mit der planaren Aufnahme möglich ist. So wurde bereits in den 90er Jahren gezeigt, dass die SPECT der planaren Szintigraphie beim Ausschluss extrahepatischer Anreicherungen bei der Darstellung von Perfusionsterritorien arterieller Leberports überlegen ist (Ziessman et al. 1985). Demnach wird der Einsatz der SPECT auch im Rahmen der SIRT-Planung empfohlen. Weiterführend kommen mit zunehmender Verfügbarkeit Hybridgeräte (SPECT/CT) zum Einsatz, die in der Lage sind, eine exakte anatomische Zuordnung der dokumentierten Tracer-Verteilung zu realisieren.

Der Einsatz der SPECT/CT für die arterielle Perfusionsszintigraphie und deren Überlegenheit gegenüber der planaren Akquisition und der SPECT wurde erstmals in der hier dargelegten Studie geprüft. Bei der Portperfusionsszintigraphie intraarterieller Leberports vor Beginn einer regionalen Chemotherapie von Lebermalignomen sind zwei Kernaussagen für den Fachkliniker und interventionellen Radiologen von Bedeutung. Zum einen ist der Ausschluss extrahepatischer Anreicherungen als Korrelat einer Fehllage und der damit

möglicherweise verbundenen gastrointestinalen Morbidität (abdominale Schmerzen, gastroduodenale Mukositis oder Ulcera etc.) entscheidend (Ziessman et al. 1985). Im Weiteren ist von prognostischer Bedeutung, ob die gesamte Leber, insbesondere die metastatisch betroffenen Anteile ausreichend über das Portsystem perfundiert werden. Beide Aussagen verlangen nach einer hoch kontrastierten Darstellung des Perfusionsterritoriums des Portkatheters, was durch die Perfusionsszintigraphie mittels Tc-99m-MAA ermöglicht wird (Ziessman et al. 1985). Zusätzlich wird eine anatomisch exakte Zuordnung der Nukliddistribution benötigt, um extrahepatische Anreicherungen, beispielsweise in der kleinen Krümmung der Magenwand, von hepatischer Anreicherung zu differenzieren. Des Weiteren ist eine segmentale Perfusionszuordnung innerhalb der Leber von Interesse, da hier lokalisierte Speicherdefekte auf eine Fehllage des Portsystems oder Gefäßalterationen und damit eine Unterversorgung hier lokalisierter Metastasen schließen lassen können (Denecke et al. 2005 ii).

Auch wenn in der Vergangenheit die Portszintigraphie bereits erfolgreich für den Nachweis intra- und extrahepatischer Strombettanteile intraarterieller Ports eingesetzt wurde, fehlte es im Vergleich zu der Kontrastinfusions-CT oder -MRT an anatomischer Detailgenauigkeit (Ziessman et al. 1985, Suzuki et al. 1991, Seki et al. 2003, Morimoto et al. 1999, Lubin et al. 1987). Die SPECT-Bildgebung zeigte hier deutliche Vorteile gegenüber der planaren Szintigraphie (Suzuki et al. 1991). Dennoch bleibt die anatomische Zuordnung, insbesondere bei anatomischen Normvarianten der Leberarterien und damit komplizierter Portanlage, sowie bei veränderter Lebersilhouette (Leberteilresektion, Atrophie, etc.) oder heterogener Anreicherung (Tumorperfusion) unbefriedigend (Denecke et al. 2009 i). Die integrierte Bildfusion mit SPECT/CT erlaubt eine kontrastreiche Darstellung des Strombettes in Kombination mit ausreichenden anatomischen Details, um eine exakte topographische Zuordnung von Perfusionsauffälligkeiten vorzunehmen. In der vorliegenden Studie kam erstmals die Fusionsbildgebung für diese Fragestellung zum Einsatz (Denecke et al. 2005 ii). Eine Zuordnung der extrahepatischen Tracer-Anreicherungen und der intrahepatischen Speicheränderungen bzw. -defekte gelang in der Fusionsmaske der mittels integrierter SPECT/CT akquirierten Daten am besten (Genauigkeit der segmentalen Zuordnung: 100%) und war der planaren Szintigraphie (nur Lappenzuordnung möglich) und der alleinigen SPECT (segmentale Zuordnung mit einer Genauigkeit von 84%) deutlich überlegen. Auch der Einfluss der SPECT/CT auf das therapeutische Management wurde analysiert. Da nur Patienten mit minimal invasiv implantierten arteriellen Ports eingeschlossen wurden, die im

Gegensatz zu chirurgisch implantierten Ports eine Revision mit Lagekorrektur oder Reparatur erlauben, konnte bei 33% der Patienten eine Optimierung der Portlage vorgenommen werden. Dabei waren die entscheidenden Befunde in zwei von acht Fällen nur mittels SPECT/CT erhoben worden.

Die vorangegangenen Erfahrungen mit der SPECT/CT bei der Portperfusionsszintigraphie konnten gut in die Anfänge der TARE an unserem Zentrum eingeflochten werden. Die Fragestellungen sind sehr ähnlich, wobei der Ausschluss extrahepatischer Anreicherungen hier eine noch entscheidendere Rolle spielt. Folgerichtig hatte die Perfusionsszintigraphie mit SPECT/CT einen bedeutenden Einfluss auf das therapeutische Management (Alteration des Standardvorgehens). In vier von 13 Fällen (31%) detektierte die Szintigraphie eine extrahepatische Anreicherung. In zwei Fällen (15%) war diese nur in der SPECT/CT erkennbar. Hervorzuheben ist, dass in beiden Arbeiten, sowohl zur Portszintigraphie als auch zur TARE-Vorbereitung, eine SPECT/CT der ersten kommerziellen Generation zum Einsatz kam. Das Gerät zeichnet sich durch eine Niedrig-Dosis Röntgenröhre aus, die an der gleichen Gantry montiert ist wie die schweren Gamma-Kamera-Köpfe (Bocher et al. 2000). Dies bedingt insgesamt eine sehr langsame Rotation bei der inkrementalen CT-Akquisition (Abtastung des gesamten Untersuchungsbereiches in ca. zehn Minuten). Hieraus ergibt sich eine schwache Detailauflösung und hohe Artefaktanfälligkeit. Außerdem ist es nicht möglich in Atemanhaltetechnik zu untersuchen. Dieses bedingt Bewegungsartefakte, aber auch eine Analogie zur Akquisitionstechnik der noch langsameren SPECT. Hierdurch werden Fusionsartefakte durch unterschiedliche Zwerchfellpositionen, wie sie bei Hybridgeräten mit Hochleistungs-CT-Komponente oder retrospektiver Bildfusion mit getrennt akquirierten Datensätzen vorkommen können, minimiert (Amthauer et al. 2005 ii). Welches Verfahren bezüglich der arteriellen Leberperfusionsszintigraphie überlegen ist bleibt abzuwarten.

IV Schlussfolgerung

Fasst man die Anforderungen der Patientenevaluation vor Therapieentscheidung zusammen, so handelt es sich zumeist um ein Restaging, das sowohl den intrahepatischen Befund als auch eine extrahepatische Metastasierung und die Lokalrezidivsituation (letzteres insbesondere beim Rektumkarzinom) erfassen kann. Dieser Aufgabe wird die FDG-PET

durch das Ganzkörper-Untersuchungsverfahren und den hohen Kontrast zwischen vitalem Tumor, normalem Gewebe und Narbe gerecht. In den hier präsentierten Ergebnissen zeigte sich eine korrekte Einflussnahme der PET-Informationen auf die Therapieentscheidung vor geplanter Lokalablation in ca. einem Drittel der Fälle. Für lokale Therapieverfahren (chirurgisch oder lokalablativ) hat sich eine anatomische Bildgebung mittels CT, oder besser MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel, bewährt.

Für die Planung und Durchführung der CTB zeigt die FDG-PET/CT insbesondere bei lokoregionär vorbehandelten Lebermetastasen ein großes Potenzial zur verbesserten Zielläsionsabgrenzung für die Bestrahlungsplanung, ein Ansatz der in einer prospektiven Studie weiter verfolgt werden sollte.

Bei der Planung und Durchführung der transarteriellen Therapien ist die CTA für die Vorplanung der Angiographie hilfreich und grundsätzlich zu empfehlen. Allerdings zeigt sich bei der Planung der TARE, dass die CT, auch unter Verwendung von Submillimeterschichten, nicht zuverlässig in der Lage ist, kleine aberrante Arterien zu identifizieren, die für einen unbeabsichtigten und gefährlichen Abstrom des Radioembolisats in das gastrointestinale Strombett verantwortlich sein können. Der Abstrom des Testembolisates lässt sich jedoch mit der Perfusionsszintigraphie gut nachweisen, insbesondere der Einsatz der SPECT/CT erhöht die Genauigkeit, so dass ihr Einsatz als verpflichtend angesehen werden kann.

Bei der Kontrolle thermoabladiert Lebermetastasen ließ sich die FDG-PET mit vielversprechenden Ergebnissen für den Ausschluss bzw. den Nachweis eines lokalen Progresses einsetzen. Während der routinemäßige Einsatz der FDG-PET nach LITT aufgrund der hohen Kosten problematisch ist, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass ihr Einsatz bei ungeklärter CEA-Erhöhung und/oder unklarem MRT-Befund sinnvoll ist.

Limitationen der vorliegenden Arbeiten und deren Ergebnisse liegen vor allem in der begrenzten Patientenzahl, in der sehr individuellen Planung der vorgestellten Therapieansätze sowie der retrospektiven Auswertung mit standardisierten Entscheidungsalgorithmen, die naturgemäß individuelle Kofaktoren teilweise unberücksichtigt lassen. Insgesamt ist, insbesondere zum Zeitpunkt der jeweiligen Publikationen, die Datenlage zu den beobachteten Szenarien zum Einsatz therapiesteuernder bildgebender Diagnostik sehr limitiert, was die Einordnung im Vergleich zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen erschwert.

V **Zusammenfassung**

Die Fortschritte beim interdisziplinären Management des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms auf dem Gebiet der Leberchirurgie und in Form von neuen effektiven Chemotherapeutika für systemische Therapien werden in den neueren Phase-III-Studien durch die Verbesserung der medianen Überlebenszeiten und die Heilungsrate von bis zu 40% bei ausgewählten Patienten widerspiegelt (Gallagher und Kemeny 2010). In die Bemühungen um noch wirkungsvollere Therapien gliedern sich auch die lokoregionären Therapiemodalitäten ein, von denen einige in den hier zusammengefassten Arbeiten betrachtet wurden: laser-induzierte Thermoerapie (LITT), CT-gestützte Brachytherapie (CTB), hepatische arterielle Infusionschemotherapie (HAI) und transarterielle Radioembolisation (TARE). Erfolg und Sicherheit der genannten minimalinvasiven Therapieverfahren sind sehr stark von einer präzisen Bildgebung abhängig, da nicht nur Patientenauswahl und Nachkontrolle, sondern auch Therapieplanung und -durchführung bildgesteuert erfolgen. Das Ziel der hier dargelegten Studien war es, die Wertigkeit verschiedener bildgebender Methoden für die Steuerung lokoregionärer Therapien zu evaluieren.

In die Studie zur Evaluation vor LITT wurden 68 Patienten mit bekannter Leberfilialisierung bei kolorektalen Karzinomen eingeschlossen (Amthauer, Denecke et al. 2006; Originalarbeit I). Die Evaluation bestand aus bildgebender Diagnostik mittels einer CT des Thorax und Abdomens, einer MRT der Leber sowie einer Ganzkörper-FDG-PET. Die anhand eines standardisierten Algorithmus und der konventionellen Bildgebung getroffenen Therapieentscheidungen wurden einer Therapieentscheidung unter Miteinbeziehung des FDG-PET-Befundes gegenübergestellt. Es zeigten sich in 25 von 68 Fällen (37%) therapierelevante Zusatzinformation in der FDG-PET was für 20/68 Patienten (29%) eine korrekte Therapieänderung bedeutete ($p=0,003$). Dies war in 11 Fällen auf einen veränderten intrahepatischen Befund zurückzuführen, in 14 Fällen lag eine Änderung des extrahepatischen Stagings vor.

Bei 22 Patienten mit therapieresistentem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom, die zur Evaluation vor TARE ein Restaging mittels Leber-MRT (Gd-EOB), CT und PET(/CT) erhielten, wurde geprüft, welchen Einfluss die einzelnen Bestandteile dieses Restaging-

Algorithmus auf das weitere Vorgehen hatten (Denecke et al. 2008; Originalarbeit II, Teil 1). Es zeigte sich, dass die MRT am besten für die Visualisierung der intrahepatischen Tumorlast geeignet ist, was im Einzelfall durch FDG-PET-Befunde ergänzt wird. Bei 9 der 22 Patienten fanden sich sowohl anhand der Befunde der PET als auch der CT und der MRT entweder Kontraindikationen oder geeignetere Behandlungspfade, so dass die Anwendung der TARE nicht weiter verfolgt wurde.

Bei 13 der 22 für die TARE evaluierten Patienten wurde die eigentliche Therapieplanung vorgenommen (Denecke et al. 2008; Originalarbeit II, Teil 2). Hier zeigte sich, dass die CTA in keinem von drei Fällen ausreichend war, um aberrante gastrointestinale Arterien, die später zu einem ungewollten Embolisatabstrom zum Magen und Duodenum führten, vorab zu identifizieren. Die DSA zeigte die verantwortlichen aberranten Arterien (n=3) bzw. ein insuffizientes Coiling der A. gastroduodenalis (n=1) erst in der wiederholten Untersuchung nach auffälliger Szintigraphie an. Die Darstellung aller extrahepatischer Depots (4/13 Fälle) gelang ausschließlich mit der Perfusions-SPECT/CT (SPECT alleine: 2/13). Die Perfusionsszintigraphie führte bei fünf von 13 Fällen aufgrund eines erhöhten arteriovenösen Shunts zur Änderung der Therapiedosis.

Bei 24 Patienten wurde die Therapiedurchführung der HAI über das interventionell radiologisch implantierte Portperfusionsterritorium ebenfalls mit einer Perfusionsszintigraphie inklusive SPECT/CT kontrolliert (Denecke et al. 2005 ii; Originalarbeit IV). Die SPECT/CT war insbesondere bei veränderter Lebersillhouette (z.B. nach Resektion) bei der Zuordnung intrahepatischer Minderanreicherungen zu einzelnen Leberanteilen und Erkennung extrahepatischer Perfusion der planaren Szintigraphie und der SPECT überlegen (100% vs. 80% und 67% Genauigkeit; $p < 0,001$). Die Befunde zeigten im Abgleich mit der diagnostischen CT und DSA in 33% (8/24) der Fälle Optimierungsmöglichkeiten auf.

Die Planung der CTB ermöglicht die Integration vorab akquirierter Bilddatensätze z.B. der FDG-PET bei der CT-basierten Brachytherapieplanung. Dies wurde bei 19 Patienten und 25 CTB-Sitzungen evaluiert (Steffen et al. 2010; Originalarbeit III). Die Integration der FDG-PET zeigte im retrospektiven Ansatz eine signifikante Änderung des klinischen Zielvolumens (CTV) im Median um 24,5% (IQR: 2,1-71,5%; $p = 0,022$). Während das CT-basierte CTV im

originalen CT-basierten Bestrahlungsplan fast immer ausreichend von der Zielminstdosis von 20 Gy abgedeckt war (Median 99,6%; IQR: 98,1-99,9%), war die Abdeckung des PET/CT-basierten CTV signifikant niedriger (Median 85,6%; IQR: 76,0-96,2%; $p < 0,001$). Diejenigen Zielläsionen, deren PET/CT-CTV nicht vollständig von der CT-geplanten und tatsächlich applizierten Minstdosis abgedeckt waren, zeigten häufiger einen frühen lokalen Progress als diejenigen, die eine gute Abdeckung zeigten ($p = 0,004$). Die Vorteile der PET waren bei vorbehandelten Metastasen am deutlichsten (Korrelation zwischen CT-CTV und PET/CT-CTV ohne Vorbehandlung ($n = 14$): $r = 0,89$ ($p < 0,0001$) vs. mit Vorbehandlung ($n = 11$): $r = 0,69$ ($p = 0,02$)).

In der Studie zur Kontrolle nach erfolgter LITT, mit 21 Patienten und 54 behandelten kolorektalen Lebermetastasen mit unklar erhöhtem CEA oder inkonklusivem Verlaufsbefund in der MRT, fand sich eine lokale Progression bei 29 der behandelten Metastasen (Denecke et al. 2007 ii; Originalarbeit VI). Die ROC-Analyse zeigte eine hohe Genauigkeit beider semiquantitativer Auswertungen (SUVmax: AUC=0,990; T/N: AUC=0,968) von 94% (51/54) für den Nachweis von vitalem Tumor im Bereich der Ablationszone. Die visuelle Beurteilung war, mit 96% Genauigkeit (52/54), keinem falsch-negativen Befund und 2 falsch-positiven Befunden jeweils 3 Tage und 54 Tage nach LITT, der semiquantitativen Methode sogar überlegen. Wenn man die zusätzlichen extrahepatischen Tumormanifestationen, die mit der FDG-PET detektiert wurden, mit einbezieht, dann führte der Einsatz der FDG-PET, mit Therapiestrategieänderungen anhand eines standardisierten Entscheidungsalgorithmus in 43% der Fälle (9 von 21 Fällen, 7 davon korrekt), zu einer signifikanten Einflussnahme auf das therapeutische Management ($p = 0,007$).

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass die FDG-PET als Ganzkörper-Restaging vor lebergerichteter Therapie zu einer verbesserten Therapieentscheidungsfindung beiträgt. Daher sollte sie, neben der morphologisch orientierten Bildgebung mittels CT und MRT, in den Evaluationsalgorithmus eingebunden werden. Für die Darstellung des intrahepatischen Befundes vor lokalablativer Therapie ist die CT oder MRT jedoch unabdingbar. Hierbei kann die CT in diagnostischer Qualität im Rahmen der PET/CT durchgeführt werden. Der Einsatz von leberspezifischem MR-Kontrastmittel ist vermutlich vorteilhaft.

Im Rahmen der transarteriellen Therapien ist die CTA für die Erfassung von aberranten gastrointestinalen Arterien vor TARE nicht ausreichend genau, verspricht aber

sonst eine zuverlässige Vorplanung des angiographischen Eingriffs. Die arterielle Perfusionsszintigraphie der Leber mittels SPECT/CT ist bei der Detektion unerwünschter, extrahepatischer Anreicherungen sehr genau. Sie sollte daher, insbesondere bei der TARE, verpflichtend zur Therapieplanung durchgeführt werden. Auch bei der Leberportkontrolle führt ihr Einsatz potenziell zu einer Therapieoptimierung.

Die funktionelle Information der FDG-PET, mit der Fähigkeit der Differenzierung zwischen vitalem Tumor, normalem Lebergewebe und Nekrose bzw. Narbe, führt zu einer hohen Wertigkeit bei der Kontrolle von mittels LITT behandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, und scheint durch diese Eigenschaft auch hervorragend in Kombination mit der CT für die Planung der CT-gestützten Brachytherapie geeignet zu sein.

In den vorliegenden Studien konnten somit einige der unterschiedlichen Charakteristika der verfügbaren bildgebenden Methoden im Hinblick auf die optimierte Steuerung minimalinvasiver, lebergerichteter Therapien bei kolorektalen Lebermetastasen herausgearbeitet werden. Die genaue Kenntnis der Möglichkeiten, Synergien und Nachteile der bildgebenden Methoden und ihre Adaptation an die ständig weiterentwickelten, minimalinvasiven Therapien wird für deren Sicherheit und den maximalen Behandlungserfolg essenziell sein.

VI Appendix

VI . I Literatur

Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232(6):777-85.

Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 1980;191(5):576-83.

Ahmadzadehfar H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med.* 2010;40(2):105-21.

Allen PJ, Stojadinovic A, Ben-Porat L, Gonen M, Kooby D, Blumgart L, Paty P, Fong Y. The management of variant arterial anatomy during hepatic arterial infusion pump placement. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(9):875-80.

Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626–1634.

Amthauer H, Denecke T, Rau B, Hildebrandt B, Hünerbein M, Ruf J, Schneider U, Gutberlet M, Schlag PM, Felix R, Wust P. Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(6):811-9.

Amthauer H, Furth C, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K, Stöver B, Henze G. FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr.* 2005;217(6):327-33. i

Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, Ruf J, Böhmig M, Gutberlet M, Plöckinger U, Felix R, Lemke AJ. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1456-62. ii

Amthauer H*, Denecke T*, Hildebrandt B, Rühl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Lopez Hänninen E, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J. Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for locally ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. *Nuklearmedizin.* 2006;45(4):177-84. (*contributed equally)

Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC, Alavi A, Zhuang H. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med.* 2003;28(3):192-7.

Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol.* 2007;5:73.

Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med.* 1994;35(10):1637-44.

Antoch G, Vogt FM, Veit P, Freudenberg LS, Blehschmid N, Dirsch O, Bockisch A, Forsting M, Debatin JF, Kühl H. Assessment of liver tissue after radiofrequency ablation: findings with different imaging procedures. *J Nucl Med.* 2005;46(3):520-5.

Ariel M. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres). *Ann Surg.* 1965;162:267-78.

- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231(4):480-6.
- Baden H, Andersen B. Survival of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1975;10(2):221-3.
- Beck AN, Schäfer M, Werk M, Pech M, Wieners G, Cho C, Ricke J. Thermoablation of liver metastases: efficacy of temporary celiac plexus block. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28(4):454-8.
- Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jönsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* 1981;141(5):586-9.
- Berber E, Foroutani A, Garland AM, Rogers SJ, Engle KL, Ryan TL, Siperstein AE. Use of CT Hounsfield unit density to identify ablated tumor after laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Surg Endosc.* 2000;14(9):799-804.
- Beyer T, Townsend DW. Putting 'clear' into nuclear medicine: a decade of PET/CT development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(8):857-61.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005;237(1):123-31.
- Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, Chisin R. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(6):619-27.
- Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2001;46(2):487-98.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2006-2012.
- Choi H, Loyer EM, DuBrow RA, Kaur H, David CL, Huang S, Curley S, Charnsangavej C. Radio-frequency ablation of liver tumors: assessment of therapeutic response and complications. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S41-54.
- Chopra S, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, Leyendecker JR, Karahan OI, Rhim H. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(2):381-7.
- Chopra SS, Schmidt SC, Denecke T, Teichgräber U, Seebauer C, Schumacher G, Eisele R. Laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: Comparison of laparoscopic ultrasound versus MR-guidance for needle positioning in a phantom model. *Minim Invasiv Ther.* 2010;in press. i
- Chopra SS, Denecke T, Stockmann M, Schmidt SC, Neuhaus P. Advances in image guided conventional and minimal invasive liver surgery. *Minerva Chir.* 2010;65(4):463-78. ii
- Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, Rigauts H. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol.* 2009;19(2):370-9.
- Cohen AM, Kemeny NE, Köhne CH, Wils J, de Takats PG, Kerr DJ. Is intra-arterial chemotherapy worthwhile in the treatment of patients with unresectable hepatic colorectal cancer metastases? *Eur J Cancer.* 1996;32A(13):2195-205.
- Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist.* 2003;8(6):553-66.

Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001;358(9290):1291-304.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-345.

Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, Hildebrandt B, Ruf J, Gutberlet M, Hünenbein M, Felix R, Wust P, Amthauer H. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol*. 2005;15(8):1658-66. i

Denecke T, Hildebrandt B, Lehmkuhl L, Peters N, Nicolaou A, Pech M, Riess H, Ricke J, Felix R, Amthauer H. Fusion imaging using a hybrid SPECT/CT camera improves port perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1003-10. ii

Denecke T, Degutyte E, Stelter L, Lehmkuhl L, Valencia R, Lopez Hänninen E, Felix R, Stroszczyński C. Minimum intensity projections of the biliary system using 16-channel multidetector computed tomography in patients with biliary obstruction: comparison with MRCP. *Eur Radiol*. 2006 Aug;16(8):1719-26

Denecke T, Staeck O, Amthauer H, Lopez Hänninen E. PET/CT visualises inflammatory activity of pulmonary artery aneurysms in Behçet disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(6):970. i

Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Rühl R, Streitparth F, Lehmkuhl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Lopez Hänninen E. Assessment of local control after laser-induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease. *Acta Radiol*. 2007;48(8):821-30. ii

Denecke T, Langrehr J, Lopez Hänninen E. Transhepatic computed tomography-guided management of bleeding hepatic arterial pseudoaneurysm inaccessible for angiography in a liver transplant recipient. *Transpl Int*. 2007;20(8):728-30. iii

Denecke T, Lopez Hänninen E. Brachytherapy of liver metastases. *Recent Results Cancer Res*. 2008;177:95-104.

Denecke T, Rühl R, Hildebrandt B, Stelter L, Grieser C, Stiepani H, Werk M, Podrabsky P, Plotkin M, Amthauer H, Ricke J, Lopez Hänninen E. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol*. 2008;18(5):892-902.

Denecke T, Hildebrandt B, Lopez Hänninen E. Perfusion scintigraphy with integrated single photon emission computed tomography/computed tomography in the management of transarterial treatment of hepatic malignancies. In: *Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis; Volume 5; Liver cancer*. Hayat MA (edt.). Springer; New York, 2009;287-302. i

Denecke T, Grieser C, Fröling V, Steffen IG, Rudolph B, Stelter L, Lehmkuhl L, Streitparth F, Langrehr J, Neuhaus P, Lopez Hänninen E. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(4):395-402. ii

Denecke T*, Hundsdoerfer P*, Misch D, Steffen IG, Schönberger S, Furth C, Plotkin M, Ruf J, Hautzel H, Stöver B, Kluge R, Bierbach U, Otto S, Beck JF, Franzius C, Henze G, Amthauer H. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1842-53. (*contributed equally)

Denecke T, Andreou A, Podrabsky P, Grieser C, Warnick P, Bahra M, Klein F, Hamm B, Neuhaus P, Glanemann M. Distal Pancreatectomy With En Bloc Resection of the Celiac Trunk for Extended Pancreatic Tumor Disease: An Interdisciplinary Approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Oct 9. [Epub ahead of print]

- Donckier V, Van Laethem JL, Goldman S, Van Gansbeke D, Feron P, Ickx B, Wikler D, Gelin M. [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a tool for early recognition of incomplete tumor destruction after radiofrequency ablation for liver metastases. *J Surg Oncol*. 2003;84(4):215-23.
- Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoeh V, Ducreux M, Boige V, Petrow P, Roche A, Sigal R. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology*. 2002;223(1):255-62.
- Eisele RM, Schumacher G, Lopez-Hanninen E, Neuhaus P. Role of B-mode ultrasound screening in detection of local tumor recurrence in the first year after radiofrequency ablation in the liver. *Cancer Detect Prev*. 2007;31(4):316-322.
- Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg*. 2009;33(4):804-11.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73(9):727-31.
- Elgeti F, Amthauer H, Denecke T, Steffen I, Heuck F, Stelter L, Ruf J. Incidental detection of breast cancer by 68Ga-DOTATOC-PET/CT in women suffering from neuroendocrine tumours. *Nuklearmedizin*. 2008;47(6):261-5.
- Evans J. Ablative and catheter-delivered therapies for colorectal liver metastases (CRLM). *Eur J Surg Oncol*. 2007;33 Suppl 2:S64-75.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004;240(3):438-47.
- Filippone A, Iezzi R, Di Fabio F, Cianci R, Grassedonio E, Storto ML. Multidetector-row computed tomography of focal liver lesions treated by radiofrequency ablation: spectrum of findings at long-term follow-up. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(1):42-52.
- Fischbach F, Bunke J, Thormann M, Gaffke G, Jungnickel K, Smink J, Ricke J. MR-Guided Freehand Biopsy of Liver Lesions With Fast Continuous Imaging Using a 1.0-T Open MRI Scanner: Experience in 50 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):188-92.
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1311-9.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):38-47.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Blumgart LH, Brennan MF. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):938-46.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4779-4786.
- Furth C*, Denecke T*, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D, Vondran F, Plotkin M, Stöver B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(8):501-12. (*contributed equally)
- Furth C, Amthauer H, Denecke T, Ruf J, Henze G, Gutberlet M. Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5):607-11.

- Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, Kobe C, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Hundsdoerfer P. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4385-91.
- Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology*. 2010;78(3-4):237-48.
- Germer C, Isbert CM, Albrecht D, Ritz JP, Schilling A, Roggan A, Wolf KJ, Muller G, Buhr H. Laser-induced thermotherapy for the treatment of liver metastasis. Correlation of gadolinium-DTPA-enhanced MRI with histomorphologic findings to determine criteria for follow-up monitoring. *Surg Endosc*. 1998;12(11):1317-25.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25:1539-1544.
- Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging*. 2005;30:419-26.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:23-30.
- Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, GebSKI V. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(12):1711-20.
- Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2007;57(2):125-34.
- Grgic A, Nestle U, Schaefer-Schuler A, Kremp S, Ballek E, Fleckenstein J, Rube C, Kirsch CM, Hellwig D. Nonrigid versus rigid registration of thoracic 18F-FDG PET and CT in patients with lung cancer: an intraindividual comparison of different breathing maneuvers. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1921-6. i
- Grgic A, Nestle U, Schaefer-Schuler A, Kremp S, Kirsch CM, Hellwig D. FDG-PET-based radiotherapy planning in lung cancer: optimum breathing protocol and patient positioning--an intraindividual comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):103-11. ii
- Grieser C, Schnapauff D, Denecke T. CT-Guided Interstitial Brachytherapy as an Innovative Adjunct to Current Therapeutic Strategies in the Treatment of Colorectal Liver Metastases. In: *Rectal Cancer: Etiology, Pathogenesis and Treatment*. Wells P, Halstaed R (Hrsg.). Nova Science Publishers, NY. 2009.
- Grieser C, Steffen IG, Grajewski L, Stelter L, Streitparth F, Schnapauff D, Glanemann M, Langrehr J, Andreou A, Neuhaus P, Hamm B, Hänninen EL, Denecke T. Preoperative multidetector row computed tomography for evaluation and assessment of resection criteria in patients with pancreatic masses. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1067-77.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209-1214.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(11):1830-5.
- Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Löhe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schäfer AO, Schlitt HJ, Schön MR, Stippel D, Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ; Arbeitsgruppe Workflow Diagnostik und Therapie von

Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralbl Chir.* 2008;133(3):267-84.

Gu J, Yamamoto H, Fukunaga H, Danno K, Takemasa I, Ikeda M, Tatsumi M, Sekimoto M, Hatazawa J, Nishimura T, Monden M. Correlation of GLUT-1 overexpression, tumor size, and depth of invasion with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake by positron emission tomography in colorectal cancer. *Dig Dis Sci.* 2006;51(12):2198-205.

Hänsler J, Frieser M, Tietz V, Uhlke D, Wissniowski T, Bernatik T, Hothorn T, Hahn EG, Strobel D. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors using multiple saline-perfused electrodes. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(3):405-10.

Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Plevin E, Scheiner J. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957;179:663-666.

Hein PA, Rogalla P, Klessen C, Lembcke A, Romano VC. Computer-aided pulmonary nodule detection - performance of two CAD systems at different CT dose levels. *Rofo.* 2009;181(11):1056-64.

Heinrich S, Petrowsky H, Schwinnen I, Staib-Sebler E, Gog C, El-Ganainy A, Gutt C, Müller HH, Lorenz M. Technical complications of continuous intra-arterial chemotherapy with 5-fluorodeoxyuridine and 5-fluorouracil for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2003;133(1):40-8.

Hegenscheid K, Behrendt N, Rosenberg C, Kuehn JP, Ewert R, Hosten N, Puls R. Assessing early vascular changes and treatment response after laser-induced thermotherapy of pulmonary metastases with perfusion CT: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):1116-23.

Heusner TA, Hamami ME, Ertle J, Hahn S, Poeppel T, Hilgard P, Bockisch A, Forsting M, Antoch G. Angiography-based C-arm CT for the assessment of extrahepatic shunting before radioembolization. *Rofo.* 2010;182(7):603-8.

Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr JM, Kurcz J, Bartels B, Miersch A, Felix R, Neuhaus P, Riess H, Dörken B, Rieke J. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer.* 2007;7:69.

Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T, Stroszczyński C, Herbel A, Lemke AJ, Felix R. Fusion von CT- und PET-Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. *Rofo.* 2000;172(7):630-5.

Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, Gambhir SS. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2000;41(7):1177-89.

Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(1):1-4.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoteric acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology.* 2004;230(1):266-75.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Puettcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer MH. Whole-Body MR Imaging versus Sequential Multimodal Diagnostic Algorithm for Staging Patients with Rectal Cancer: Cost Analysis. *Rofo.* 2010;182(9):793-802.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-2342.

Iannitti DA, Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Murphy B. Hepatic radiofrequency ablation. *Arch Surg.* 2002;137:422-6.

- Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res.* 2006;26(1B):671-80.
- Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2007;31(3):511-21.
- Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2006;141(12):1220-6.
- Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology.* 1990 Jul;176(1):181-3.
- Kamphues C, Seehofer D, Eisele RM, Denecke T, Pratschke J, Neumann UP, Neuhaus P. Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: single-center experience using repeated hepatectomy and radiofrequency ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):509-15.
- Kaplan WD, Ensminger WD, Come SE, Smith EH, D'Orsi CJ, Levin DC, Takvorian RW, Steele GD Jr. Radionuclide angiography to predict patient response to hepatic artery chemotherapy. *Cancer Treat Rep.* 1980;64(12):1217-22.
- Kapoor V, Brancatelli G, Federle MP, Katyal S, Marsh JW, Geller DA. Multidetector CT arteriography with volumetric three-dimensional rendering to evaluate patients with metastatic colorectal disease for placement of a floxuridine infusion pump. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(2):455-63.
- Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10 Suppl):S22-31.
- Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, Overton C, Meranze S, Niedzwiecki J, Sailer S. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):412-25.
- Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ; Medical Research Council's colorectal cancer study group; European Organisation for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer study group. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2003;361(9355):368-73.
- Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224(3):748-56.
- Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rüdke-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol.* 2005;23:4856-4865.
- Kühl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med.* 2007;48 Suppl 1:45S-57S.
- Kühl H, Stattaus J, Hertel S, Hunold P, Kaiser G, Bockisch A, Forsting M. Mid-term outcome of positron emission tomography/computed tomography-assisted radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumours--a single-centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(3):234-40. i
- Kühl H, Antoch G, Stergar H, Veit-Haibach P, Rosenbaum-Krumme S, Vogt F, Frilling A, Barkhausen J, Bockisch A. Comparison of FDG-PET, PET/CT and MRI for follow-up of colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation: initial results. *Eur J Radiol.* 2008;67(2):362-71. ii

Kühn JP, Puls R, Wallaschowski H, Heidecke CD, Rosenberg C, Hosten N. Charakteristik von Koagulationsnekrosen nach laserinduzierter Thermotherapie in der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomografie und deren Einfluss auf den Therapieerfolg. *Rofo*. 2008;180(9):816-20.

Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes T, Corstens FH, Ruers TJ. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4453-8.

Lehmann KS, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, Zurbuchen U, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(3):475-81.

Lehmkuhl L, Denecke T, Warschewske G, Hildebrandt B, Nicolaou A, Riess H, Lopez Hänninen E, Felix R, Ricke J. Multislice computed tomographic angiography for preinterventional planning of port placement for intra-arterial hepatic infusion chemotherapy. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(1):66-71.

Lehner K, Reiser M, Gebhardt U, Heuck A, Schaff J. DSA control of implanted devices for arterial hepatic perfusion. *Cardiovasc Interv Radiol*. 1987;10(2):71-4.

Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol*. 2004;39(11):689-97.

Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, Wong CY, Gates VL, Van Buskirk M, Geschwind JF, Salem R. 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(12):1641-51.

Lewis AM, Martin RC. The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Am Surg*. 2006;72:466-73.

Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, Wong CY. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(7):911-35.

Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698-711.

Lopez Hänninen E, Denecke T, Stelter L, Pech M, Podrabsky P, Pratschke J, Ricke J, Schindler R, Neuhaus P, Felix R, Tullius SG. Preoperative evaluation of living kidney donors using multirow detector computed tomography: comparison with digital subtraction angiography and intraoperative findings. *Transpl Int*. 2005;18(10):1134-41.

Lopez Hänninen E, Denecke T. Interventional radiotherapy. In: *Cancer Drug Discovery and Development: Regional cancer therapy*. Schlag PM, Stein U (Hrsg.). Humana Press, Totowa, N.J., 2007;47-58.

Lorenz M, Müller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):243-54.

Lubin E, Cyjon A, Neuman M. Technetium-99m macroaggregates for the study of the distribution of arterial infusion chemotherapy in the liver. *Clin Nucl Med*. 1987;12(5):385-8.

MACG (Meta Analyses Group in Cancer). Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:252-8.

Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G, Golfieri R, Giampalma L, Cappelli A, Galaverni MC, Blotta A, Fiore F, Izzo F, Lastoria S, Mastro A, Di Marzo M, Cagol PP, Gasparini D, Geatti O, Bacchetti S, Pasqual E, Zeuli M, Paoletti G, Garufi C, Cosimelli M; Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. *In Vivo*. 2006;20(6A):711-4.

- Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, Rocek M, Slauf F, Scupchenko A, Tatum C. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J Surg Oncol*. 2009;7:80.
- Mason T, Berber E, Graybill JC, Siperstein A. Histological, CT, and intraoperative ultrasound appearance of hepatic tumors previously treated by laparoscopic radiofrequency ablation. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(10):1333-8.
- Maurer MH, Mogl MT, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C, Fröling V, Scheurig-Münkler C, Guckelberger O, Kroencke TJ. Splenic Artery Syndrome After Orthotopic Liver Transplantation: Treatment With the Amplatzer Vascular Plug. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Dec 24. [Epub ahead of print]
- Meister D, Hübner F, Mack M, Vogl TJ. MR-Thermometrie bei 1,5 Tesla zur thermischen Ablation mittels laserinduzierter Thermotherapie. *Rofo*. 2007;179(5):497-505.
- McLoughlin RF, Saliken JF, McKinnon G, Wiseman D, Temple W. CT of the liver after cryotherapy of hepatic metastases: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(2):329-32.
- McQuaid SJ, Hutton BF. Sources of attenuation-correction artefacts in cardiac PET/CT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(6):1117-23.
- Meloni MF, Livraghi T, Filice C, Lazzaroni S, Calliada F, Perretti L. Radiofrequency ablation of liver tumors: the role of microbubble ultrasound contrast agents. *Ultrasound Q*. 2006;22(1):41-7.
- Misch D, Steffen IG, Schönberger S, Voelker T, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H, Denecke T. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(9):1642-50.
- Morimoto M, Satake M, Sekiguchi R, Haruno M, Moriyama N. Optimal injection protocol for CT evaluation during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Invest Radiol*. 1999;34(12):744-50.
- Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer*. 2009;115(9):1849-58.
- Naymagon S, Warner RR, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub JL, Kim MK. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2450-8.
- Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003770.
- Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(19):335-42.
- Nolsøe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE, Olldag ES, Andersen PH, Karstrup S, Lorentzen T, et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology*. 1993;187(2):333-7.
- Nielke MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1992;10:904-911.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Ballardur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.

- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-16.
- Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(2):310-8.
- Orth K, Russ D, Steiner R, Beger HG. Dynamic interstitial laser application for therapy of secondary liver tumors. An animal experiment study. *Chirurg*. 1997;68(12):1268-73.
- Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics*. 2008;28(2):379-90.
- Paulet E, Aubé C, Pessaux P, Lebigot J, Lhermitte E, Oberti F, Ponthieux A, Calès P, Ridereau-Zins C, Pereira PL. Factors limiting complete tumor ablation by radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):107-15.
- Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Cho C, Fischbach F, Ricke J. Vergleich unterschiedlicher MRT-Sequenzen mit und ohne Applikation von Gd-BOPTA zur Verlaufskontrolle nach LITT. *Rofo*. 2004;176(4):550-5.
- Pech M, Wieners G, Kryza R, Dudeck O, Seidensticker M, Mohnike K, Redlich U, Rühl R, Wust P, Gademann G, Ricke J. CT-guided brachytherapy (CTGB) versus interstitial laser ablation (ILT) of colorectal liver metastases: an intraindividual matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(6):302-6.
- Pelosi E, Masaneo I, Clara R, Valetto MR, Bellò M, Zanon C, Chiappino I, Grosso M, Mussa A, Bisi G. Technetium-99m labelled macroaggregated albumin arterial catheter perfusion scintigraphy: prediction of gastrointestinal toxicity in hepatic arterial chemotherapy. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(6):668-75.
- Plotkin M, Gneveckow U, Meier-Hauff K, Amthauer H, Feussner A, Denecke T, Gutberlet M, Jordan A, Felix R, Wust P. 18F-FET PET for planning of thermotherapy using magnetic nanoparticles in recurrent glioblastoma. *Int J Hyperthermia*. 2006;22(4):319-25. i
- Plotkin M, Wurm R, Eisenacher J, Szerewicz K, Michel R, Schlenger L, Pech M, Denecke T, Kuczer D, Bischoff A, Felix R, Amthauer H. Combined SPECT/CT imaging using 123I-IMT in the detection of recurrent or persistent head and neck cancer. *Eur Radiol*. 2006;16(2):503-11. ii
- Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, Nyuyki F, Geworski L, Denecke T, Brenner W, Stockhammer F. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2496-502.
- Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):382-92.
- Poulou LS, Ziakas PD, Xila V, Vakrinou G, Malagari K, Syrigos KN, Thanos L. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: time for shadows to disperse. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4(3):140-6.
- Puls R, Kröncke TJ, Klüner C, Gaffke G, Stroszczyński C, Albrecht T, Speck U, Hamm B. Double contrast MRI of thermally ablated liver metastases. *Rofo*. 2003;175(11):1467-70.
- Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, Rasmussen A, Hillingsøe J, Kirkegaard P, Thomsen C. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol*. 2007;48(4):369-78.

- Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(5):1496-505. i
- Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, Pech M, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Freund T, Felix R. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(11):1279-86. ii
- Ricke J, Hildebrandt B, Miersch A, Nicolaou A, Warschewske G, Teichgräber U, Lopez Hänninen E, Riess H, Felix R. Hepatic arterial port systems for treatment of liver metastases: factors affecting patency and adverse events. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(8):825-33. iii
- Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wieners G, Gaffke G, Kropf S, Felix R, Wust P. Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases from Colorectal Carcinoma by Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):479-85. i
- Ricke J, Thormann M, Ludewig M, Jungnickel K, Grosser O, Wybranski C, Peters N, Hass P, Bunke J, Fischbach F. MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0T MRI for image-guided brachytherapy. *Eur Radiol.* 2010;20(8):1985-93. ii
- Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A, Hricak H, Klimstra D, Fong Y. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med.* 2007;48(5):771-5.
- Rogalla P, Kloeters C, Hein PA. CT technology overview: 64-slice and beyond. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(1):1-11.
- Rothe JH, Steffen IG, Lehmkuhl L, Grieser C, Mußler A, Schnapauff D, Stelter L, Denecke T. Volume measurement of liver metastases using multidetector computed tomography: comparison of lesion diameter and volume segmentation -- a phantom study. *Rofo.* 2010;182(12):1082-1090.
- Rühl R, Denecke T, Pech M, Seidensticker M, Kettner E, Hildebrandt B, Fahlke J, Ricke J, Amthauer H. Safety and Efficacy of ⁹⁰Y Microsphere Therapy in CRC Patients with Liver Dominant Metastases Failing Multiple Lines of Systemic Chemotherapy: A Matched Pair Analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;Supplement 2:S224.
- Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009;50(7):1036-41.
- Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, Sandrock D, Amthauer H, Humplik B, Munz DL, Felix R. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2004;25(12):1177-82.
- Ruf J, Lopez Hänninen E, Böhmig M, Koch I, Denecke T, Plotkin M, Langrehr J, Wiedenmann B, Felix R, Amthauer H. Impact of FDG-PET/MRI image fusion on the detection of pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2006;6(6):512-9.
- Ruf J, Seehofer D, Denecke T, Stelter L, Rayes N, Felix R, Amthauer H. Impact of image fusion and attenuation correction by SPECT/CT on the scintigraphic detection of parathyroid adenomas. *Nuklearmedizin.* 2007;46(1):15-21. i
- Ruf J, Steffen I, Mehl S, Rosner C, Denecke T, Pape UF, Plotkin M, Amthauer H. Influence of attenuation correction by integrated low-dose CT on somatostatin receptor SPECT. *Nucl Med Commun.* 2007;28(10):782-8. ii
- Ruf J, Heuck F, Schiefer J, Denecke T, Elgeti F, Pascher A, Pavel M, Stelter L, Kropf S, Wiedenmann B, Amthauer H. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(1):101-9.

- Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Yasuda S, Tajima T, Makuuchi H, Saitoh T, Murayama C. Prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy for the prevention of liver metastasis in patients with colon carcinoma: a randomized control trial. *Cancer*. 2004;100(3):590-7.
- Sahani DV, Krishnamurthy SK, Kalva S, Cusack J, Hahn PF, Santilli J, Saini S, Mueller PR. Multidetector-row computed tomography angiography for planning intra-arterial chemotherapy pump placement in patients with colorectal metastases to the liver. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(4):478-84.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013–2019.
- Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, Nemcek AA Jr, Barakat O, Benson A 3rd, Mandal R, Talamonti M, Wong CY, Miller FH, Newman SB, Shaw JM, Thurston KG, Omary RA, Salem R. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008;247(2):507-15.
- Sarraffzadeh AS, Nagel A, Czabanka M, Denecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with (18)F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(1):36-45.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990;77(11):1241-6.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995;19(1):59-71.
- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306:752–755.
- Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):393-400.
- Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Heinemann V, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Zeitz M, Selbmann HK. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol*. 2010;48(1):65-136.
- Schnapauff D, Grieser C, Denecke T. Directing Minimal Invasive Image Guided Therapy of Hepatic Colorectal Cancer Metastases – Imaging Strategies for Patient Evaluation, Therapy Planning, Therapy Monitoring, and Follow-Up. *Curr Med Imaging Rev*. 2009;5:128-135.
- Seidensticker M, Wust P, Rühl R, Mohnike K, Pech M, Wieners G, Gademann G, Ricke J. Safety margin in irradiation of colorectal liver metastases: assessment of the control dose of micrometastases. *Radiat Oncol*. 2010;5:24.
- Seki H, Ozaki T, Takaki S, Ooi H, Oda J, Shiina M. Using slow-infusion MR arteriography and an implantable port system to assess drug distribution at hepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Roentgenol*. 2003;180(3):681–6.
- Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg*. 2004;240(6):1027-34.
- Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Shannon JA, Gibbs P, Steward WP. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1099-106.

- Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg.* 2007;246(4):559-65
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001;221(1):159-66.
- Sørensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol.* 2007;48(3):253-8.
- Southworth R, Parry CR, Parkes HG, Medina RA, Garlick PB. Tissue-specific differences in 2-fluoro-2-deoxyglucose metabolism beyond FDG-6-P: a ¹⁹F NMR spectroscopy study in the rat. *NMR Biomed.* 2003;16(8):494-502.
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343(8910):1405-10.
- Steffen IG, Wust P, Rühl R, Grieser C, Schnapauff D, Lüdemann L, Grabik W, Ricke J, Amthauer H, Hamm B, Lopez Hänninen E, Denecke T. Value of combined PET/CT for radiation planning in CT-guided percutaneous interstitial high-dose-rate single-fraction brachytherapy for colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1178-85.
- Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. Selective internal radiation therapy with ⁹⁰Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):696-703.
- Sullivan RD, Norcross JW, Watkins E Jr. Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion. *N Engl J Med.* 1964;270:321-327.
- Suppiah A, White TJ, Roy-Choudhury SH, Breen DJ, Cast J, Maraveyas A, Hartley JE, Monson JR. Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of unresectable colorectal hepatic metastases: final outcomes. *Dig Surg.* 2007;24:358-60.
- Suzuki Y, Kobayashi S, Yasuda S. Application of single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc-MAA in evaluation of perfusion patterns during hepatic infusion chemotherapy. *Ann Nucl Med.* 1991;5(3):123-6.
- Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J Am Coll Surg.* 2008;206(5):857-68
- Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg.* 1996;83(4):456-60.
- Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):324-8.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575-80.
- Valencia R, Denecke T, Lehmkuhl L, Fischbach F, Felix R, Knollmann F. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. *Eur Radiol.* 2006;16(2):325-32.
- van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G, van Kroonenburgh M, Stroobants S, Gregoire V, Lambin P, De Ruysscher D. The current status of FDG-PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):245-60.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care

compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658–1664.

van der Pool AE, Méndez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, Ijzermans JN. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(3):377-82.

van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F, van der Sijp JR, van Gulik TM, Slooter GD, Klaase JM, Putter H, Tollenaar RA. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):651-8.

Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88(2):78-85.

Veit P, Antoch G, Stergar H, Bockisch A, Forsting M, Kühl H. Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol.* 2006;16(1):80-7.

Visser EP, Boerman OC, Oyen WJ. SUV: from silly useless value to smart uptake value. *J Nucl Med.* 2010;51(2):173-5.

Völker T*, Denecke T*, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5435-41. (*contributed equally)

Vogl TJ, Müller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Riess H, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology.* 1995;196(1):257-65.

Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Söllner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology.* 2004;230(2):450-8.

Vogt FM, Antoch G, Veit P, Freudenberg LS, Blechschmid N, Diersch O, Bockisch A, Barkhausen J, Kühl H. Morphologic and functional changes in nontumorous liver tissue after radiofrequency ablation in an in vivo model: comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI, ultrasound, and CT. *J Nucl Med.* 2007;48(11):1836-44.

Wallace JR, Christians KK, Quiroz FA, Foley WD, Pitt HA, Quebbeman EJ. Ablation of liver metastasis: is preoperative imaging sufficiently accurate? *J Gastrointest Surg.* 2001;5(1):98-107.

Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123:309-314.

Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:1S-10S.

Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol.* 1976;2(3):285-8.

Wurm RE, Gum F, Erbel S, Schlenger L, Scheffler D, Agaoglu D, Schild R, Gebauer B, Rogalla P, Plotkin M, Ocran K, Budach V. Image guided respiratory gated hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol.* 2006;45(7):881-9.

Ziessman HA, Wahl RL, Juni JE, Gyves JE, Ensminger WD, Thrall JH, Keyes JW Jr, Walker SC. The utility of SPECT for 99mTc-MAA hepatic arterial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(4):747-51.

VI . II **Abkürzungsverzeichnis**

3D	dreidimensional
5-FU	5-Flourouracil
A.	Arteria
Au-198	Aurum-198
AUC	„area under the curve“ / Fläche unter der Kurve
bzw.	beziehungsweise
CA	„California“ / Kalifornien
ca.	circa
CCCG	„Colorectal Cancer Colaborative Group“
CEA	Carzino-Embryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTB	Computertomographie gestützte Brachytherapie
CTV	„clinical target volume“ / klinisches Zielvolumen
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotid
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EGFR	„epidermal growth factor receptor“
et al.	„et alii“ / und andere
etc.	„et cetera“
F-18	Flour-18
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Flour-desoxy-Glukose
FOLFIRI	5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin
FOLFOX4	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Schema Nummer 4
FL	Florida
FUDR	Fluoropyrimidin Floxuridin
Gd	Gadolinium
Gd-EOB(-DTPA)	Gadoilinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaacetsäure

GE	General Electrics
Glut	Glukosetransporter
GTV	„gross target volume“
Gy	Gray
h	„hora“/Stunde
HAI	„hepatic arterial infusion chemotherapy“ / hepatische intraarterielle Infusionschemotherapie
HCC	„hepatocellular cancer“ / Hepatozelluläres Karzinom
HDR	Hochdosisrate
HE	Hounsfield-Einheit
I-123	Iod-123
I-131	Iod-131
i, ii, iii, ...	Nummerierung von Mehrfachpublikationen eines Autors in einem Jahr
IL	Illinois
IMT	Iod-Methyl-Tyrosin
In-111	Indium-111
Ir-192	Iridium-192
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Krankenversorgung
i.S.	im Sinne
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilo-Volt
LITT	Laser-induzierte Thermotheapie
LV	Leucovorin
mA	Milli-Ampere
MAA	makroaggregiertes Albumin
MAGC	“Meta Analyses Group in Cancer”
MBq	Mega-Bequerel
MDS	„Medical Data Science“
mg	Milligramm
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MISO	Misonidazol
ml	Milliliter
MR	Magnetresonanz

MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser)
nm	Nanometer
p	p-Wert („probability value“)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
r	Korrelationskoeffizient
RES	retikuloendotheliales System
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	„receiver oerator characteristic“
ROI	„region of interest“ / Messfeld
S.	Seite
s	Sekunde
S3	Stufe 3
SPECT	„single photon emission computed tomography“ / Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie
SPIO	„superparamagnetic iron oxide“ / superparamagnetische Eisenoxidpartikel
SUV	„standard uptake value“
SUVmax	maximaler „standard uptake value“
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
Tc-99m	Technetium-99m
T/N	Tumor/Normalgewebe
UICC	„Union internationale contre le cancer“
VEGF	„vascular endothelial growth factor“
vs.	versus
XELOX	Capecitabin, Oxaliplatin
Y-90	Yttrium-90
z.B.	zum Beispiel

VI . III Genehmigungen

Die Studien zur Planung und Kontrolle der LITT sowie für die retrospektiven Analysen im Rahmen der Phase-II-Studien zur minimalinvasiv implantierten arteriellen Leberportsystemen und der CT-gestützten Brachytherapie wurden durch die Ethikkommission bestätigt.

Für die Durchführung der FDG-PET-Untersuchungen im Rahmen der LITT liegt eine Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BFS) vor.

Für die gedruckte Verwendung der fünf zusammengefassten Originalartikel im vorliegenden Manuskript wurden entsprechende Genehmigungen von den jeweiligen Copyright-Holdern eingeholt.

VI . IV Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Hamm, Direktor des CharitéCentrum 06 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die außerordentliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine intensive Förderung und Fürsprache schufen die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit durchzuführen und abzuschließen.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Neuhaus, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, fühle ich mich zu ganz besonderem Dank verpflichtet. Durch die enge Zusammenarbeit mit Ihm, als meinem chirurgischen Lehrer, erschlossen sich für mich meine wertvollsten Kenntnisse über die klinische und chirurgische Relevanz einer Fülle von Befunden der bildgebenden Diagnostik, insbesondere natürlich des hepatobiliopankreatischen Systems.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. emerit. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix, vormaliger Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, meinem ehemaligen akademischen Lehrer und Doktorvater, unter dessen Leitung einige der hier zusammengefassten Arbeiten begannen. Auch Herrn Univ.-Prof. Dr. W. Brenner, jetziger Leiter der Klinik für Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, bin ich für die weiterführende Unterstützung seitens der Nuklearmedizin, die in den hier zusammengefassten Arbeiten eine sehr große Rolle spielt, zu Dank verpflichtet.

Mein außerordentlicher Dank gilt ferner Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Amthauer und Herrn PD Dr. med. E. Lopez Hänninen, die neben meiner klinischen Ausbildung auch meinen wissenschaftlichen Werdegang eng begleitet, gefördert und entscheidend beeinflusst haben.

Mein Dank geht darüber hinaus an zahlreiche Kolleginnen und Kollegen der klinischen Fachgebiete, die meinen Weg und die wissenschaftliche Arbeit unterstützt haben. Stellvertretend seien hier Frau Dr. med. Dr. pharm. H. Bertram, Frau Prof. Dr. med. B. Rau,

Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Stöver, Herr Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Henze, Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Gutberlet, Herr Prof. Dr. med. J. Langrehr, Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Ricke, Herr Univ.-Prof. Dr. med. H. Riess, Herr Univ.-Prof. Dr. med. C. Stroszczinski und Herr Univ.-Prof. Dr. med. P. Wust genannt.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Kollegen und Mitarbeitern, Frau C. M. Pérez Fernández, Frau Dr. med. R. Rühl, Herrn Dr. med. C. Furth, Herrn Dr. med. Dominik Geisel, Herrn Dr. med. C. Grieser, Herrn Dr. med. B. Hildebrandt, Herrn Dr. med. L. Lehmkuhl, Herrn D. Misch, Herrn PD Dr. med. M. Plotkin, Herrn Dr. med. P. Podrabsky, Herrn PD Dr. med. J. Ruf, Herrn Dr. med. D. Schnapauff, Herrn Dr. F. Streitparth, Herrn Dipl. Ing. I.G. Steffen und Herrn Dr. med. L. Stelter, die mir in gemeinsamen wissenschaftlichen und klinischen Projekten außerordentlich engagierte, inspirierende und kooperative Ansprechpartner waren und die wissenschaftlichen Studien mit großem Interesse und unermüdlichen Einsatz begleitet und unterstützt haben.

Ein Teil der hier zusammengefassten Arbeiten wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als Teil des Graduiertenkollegs (331 – „Temperaturabhängige Effekte in Therapie und Diagnostik“ gefördert und im Rahmen des Sonderforschungsbereiches „Hyperthermie: Methoden und Klinik“ (SFB 273) unterstützt.

VI . V Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift