

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit einer Inzidenz von 25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr das häufigste Karzinom des intestinalen Traktes (8). Das Vorhandensein bzw. Neuauftreten von Lebermetastasen bestimmt im Wesentlichen den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Bei etwa 25% der Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt schon bei der Diagnosestellung eine synchrone Lebermetastase vor. 50% der Patienten entwickeln metachron im weiteren Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen (27, 31,61, 82,84). Aus Autopsiestatistiken ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt des Todes in bis zu 90% der Fälle eine Lebermetastasierung nachgewiesen werden kann. 25 % der betroffenen Patienten versterben am Leberausfall (61).

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen liegt zwischen 3-24 Monaten (30,31,32,37,72,76,94). 5 Jahre nach Diagnosestellung leben lediglich 1-3% der Patienten (40,43). Wesentlichen prognoserelevante Faktoren für den Spontanverlauf von Lebermetastasen sind der prozentuale Anteil vom Tumor am Gesamtlebervolumen (<25% oder >25%), der Differenzierungsgrad des Primärtumors (GI, GII oder GIII), das Vorliegen extrahepatischer Metastasen und die Tumormanifestation mesenterialer Lymphknoten (71,76).

Die chirurgische Resektion stellt derzeit das einzige Therapieverfahren bei kolorektalem Lebermetastasen mit potentiell kurativer Zielsetzung dar (53,79). Die Morbidität der Leberresektion liegt zwischen 16 und 46 %, wobei das Ausmaß der Resektion sowie die Dauer des Eingriffs mit der Komplikationsrate korrelieren (21,28,29,54,60,67,82). Die Operationsletalität der Leberresektion wird mit 4-6 % angegeben (60). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion der Metastasen beträgt 20 – 40 %, die mittlere Überlebenszeit und die tumorfreie Überlebenszeit werden mit 37 Monaten, respektive mit 16 Monaten angegeben (3,24,29,40,45,66,67,89). Unter Berücksichtigung der prognoserelevanten Faktoren kommen nur bis maximal 30% der Patienten mit Lebermetastasen für eine chirurgische Resektion in Frage (11, 67).

Weitere Therapieversuche, wie die systemische oder lokoregionäre Chemotherapie(46,79), die lokoregionäre Chemoembolisation (13,35,81), die externe oder interne Strahlentherapie(26,72), die Desarterialisation der Leber (9),

die Cryotherapie(18), die Alkoholinstillation (5,50), oder die Tumorperfusion mit erhitztem Blut (15) konnten bisher die Prognose der Patienten nicht entscheidend verbessern. Aufgrund dieser epidemiologischen Daten ergibt sich die Forderung nach neuen Konzepten und Strategien zur Behandlung kolorektaler Lebermetastasen.

Die erstmals von BOWN 1983 (14) beschriebene *laserinduzierte Thermotherapie* (LITT) ist ein alternatives Behandlungsverfahren zur Therapie von Lebermalignomen. Die LITT gehört wie die Kryotherapie (18) und die Radiofrequenz-Therapie (70) zu den thermischen „in-situ Ablationsverfahren“. Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion, bei der die Lebertumore im Zuge der Leberparenchymresektion entfernt werden, verbleibt bei der LITT das Tumorgewebe nach thermischer Zerstörung in situ. Dabei besteht das Grundprinzip der LITT darin, daß Laserenergie via flexible Lichtwellenleiter und spezielle Applikatoren direkt in das Tumorgewebe eingebracht wird. Optimales Ziel ist, die Induktion einer uniformen Koagulationsnekrose mit konsekutiver vollständiger Zerstörung der Tumorzellen bei gleichzeitig maximaler Schonung des umgebenden gesunden Lebergewebes (6,10,58,59,68,77,87,88,91). Theoretisch vorteilhaft ist bei hyperthermen in-situ Ablationsverfahren die Tatsache, daß Tumorzellen generell empfindlicher auf Hitze reagieren als normale, nicht entartete Zellen (17).

In mehreren klinischen Pilotstudien ist die technische Durchführbarkeit der LITT bei Patienten mit vornehmlich kolorektalen Lebermetastasen gezeigt worden (6,33,34,92). Aufgrund der limitierten Datenlage sind aber Aussagen zum prognostischen Gewinn einer LITT derzeit nur eingeschränkt möglich. Dies liegt u. a. daran, daß die LITT bisher in der überwiegenden Mehrheit der Fälle unter palliativer Zielsetzung erfolgte. Vogl et al., die weltweit über die größten klinischen Erfahrungen mit der LITT verfügen, berichteten 1999 an hand einer Serie von 278 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen über eine mediane Überlebenszeit von 40,9 Monaten (93). Aktuell sind dies die einzigen publizierten 5-Jahres-Überlebensdaten nach hyperthermer in-situ Ablation von Lebermetastasen. Obgleich die LITT-behandelten Patienten unter Berücksichtigung weiterer prognoserelevanter Faktoren als deutlich ungünstig einzustufen waren, sind die Ergebnisse vergleichbar mit aktuellen Ergebnissen der chirurgischer Resektion kolorektaler Lebermetastasen (66). Entsprechend wären

prospektiv-randomisierte Studien wünschenswert, welche die LITT mit der chirurgischen Resektion hinsichtlich Morbidität, Letalität und prognostischem Gewinn vergleichen.

Trotz dieser ermutigenden klinischen Ergebnisse wird die LITT bisher durch eine Reihe technischer Probleme limitiert. Hierbei ist insbesondere der Einfluss der hepatischen Blutperfusion auf das therapeutische Ergebnis nur unzureichend geklärt. Experimentell konnte belegt werden, dass die hepatische Blutperfusion eine wesentliche Rolle bei der Rezidiventstehung von Lebertumoren nach LITT spielt (42). Vom theoretischen Ansatz her erscheint es sinnvoll, die LITT mit einer selektiven passageren Gefäßokklusion zu kombinieren, um die Effektivität der Methode zu steigern.

1.1 Zielsetzung

Ziele der vorliegenden tierexperimentellen Studie waren die Durchführung einer Kombination von laserinduzierter Thermoerapie (LITT) mit folgenden Varianten einer temporären Perfusionsunterbrechung der Leber:

1. Vollständige Okklusion des Lig. hepatoduodenale (Pringle Manöver)
2. Selektive Okklusion der A. hepatica
3. Selektive Okklusion der V. porta
4. Passagere, selektive Okklusion der A. hepatica durch i. a. Applikation von DSM [Spherex®].

Unter diesen Kombinationstherapien sollten folgende Parameter in-vivo und ex-vivo evaluiert werden:

1. Die Temperaturentwicklung am Tumorrund
2. Das Koagulationsvolumen
3. Tumorprogression und Regression
4. Histopathologische Merkmale

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden verschiedene Versuchsreihen durchgeführt, die inhaltlich und konzeptionell aufeinander aufbauen. Zur besseren Übersicht werden die Ziele, Fragestellungen und die Wertungen der Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen zu Beginn bzw. am Ende der jeweiligen Abschnitte *Material und Methode* bzw. *Ergebnisse* dargestellt, während in der *Diskussion* die Einordnung in den Gesamtkontext erfolgt.