

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie wurde an einem Lebermetastasenmodell der Ratte der Einfluß der Leberperfusion während der in-situ Ablation intrahepatischer Tumoren mittels laserinduzierter Thermotherapie (LITT) untersucht. Es sollte die Hypothese überprüft werden, ob die Leberperfusion einen negativen Einfluß auf die Effizienz dieses Therapieverfahrens besitzt und ob durch die Reduktion der Leberperfusion bessere Therapieergebnisse zu erzielen sind.

Hierzu erfolgte bei 105 männlichen WAG-Ratten standardisiert die subcapsuläre Induktion eines Tumors in den rechten Leberlappen mittels Tumorzellsuspension-Implantationsverfahrens. Nach einer Latenzzeit von 10 Tagen wurden die Tiere in sieben Versuchstiergruppen randomisiert:

In der Gruppe I blieben die Tiere unbehandelt, in der Gruppe II erfolgte die alleinige i.a. hepatische Applikation von Stärkemikrosphären (DSM). In den Gruppen III-VII erfolgte die Lasertherapie mit 1200 J entweder als alleinige Therapie (Gruppe III), unmittelbar nach der Applikation von Stärkemikrosphären (Gruppe IV), während der Durchführung eines Pringle-Manövers (Gruppe V), oder während der selektiven Ausklemmung der A. hepatica (Gruppe VI) bzw. der V. portae (Gruppe VII).

Die Parameter der Lasertherapie wurde dabei so gewählt, dass mit einer alleinigen laserinduzierten Thermotherapie nur eine suboptimale Therapie erfolgen konnte.

In den Gruppen III-VII wurden während der Therapie die Temperaturverläufe am Tumor/Leber-Übergang dokumentiert. 24 Stunden, 7 und 21 Tage nach der Behandlung wurden jeweils 5 Tiere aus jeder Versuchstiergruppe relaparatomiert. Nach Tötung der Versuchstiere erfolgte die Vermessung der axialen und radialen Durchmesser der Läsionen und die Errechnung der Volumina. Als Läsionsvolumen wurde das nicht gesunde Lebergewebe definiert. Die Proben wurden sodann in Formalin und Kryo asserviert. Die angefertigten Paraffinschnitte wurden mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) gefärbt und hinsichtlich ihrer morphologischen Strukturen ausgewertet. Die Dedektion der BrdU-Inkorporation mittels BrdU-Antikörperreaktion sollte die Proliferationsrate der Tumore bestimmen. Zur Auswertung der Ergebnisse wurden Varianzanalysen durchgeführt.

In den Gruppen III-VII zeigte sich während der Laserapplikation ein kontinuierlicher Temperaturanstieg, welcher in der Gruppe V am Ende der Applikation mit $49,8 \pm 2,7$ °C am höchsten, in der Gruppe III am Ende der Applikation mit $42,7 \pm 2,7$ °C am geringsten war. In der Gruppe IV betrug die durchschnittliche Endtemperatur $43,9 \pm 2,8$ °C, in der Gruppe VI $45,2 \pm 1,9$ °C und in der Gruppe VII $47,6 \pm 1,8$ °C. Somit waren alle durchschnittlichen Temperaturen der Gruppen IV-VII nach der Applikation von 1200 Joule signifikant höher, als in der Gruppe III.

Das durchschnittliche präoperative Läsionsvolumen (Tumor) aller sieben Gruppen betrug 611 ± 59 mm³. Die Akutläsionen 24 Stunden postinterventionell waren in den Gruppen VI, VI und VII signifikant höher als die Akutläsionen der Kontrollgruppen. Die Akutläsionen der Gruppen III und IV waren nicht signifikant höher. Drei Wochen postinterventionell betrug das durchschnittliche Läsionsvolumen der Gruppe I 5005 ± 481 mm³, der Gruppe II 2287 ± 421 mm³, der Gruppe III 2366 ± 291 mm³, der Gruppe IV 584 ± 65 mm³, der Gruppe V 2439 ± 126 mm³, der Gruppe VI 1067 ± 150 mm³, und der Gruppe VII 1280 ± 327 mm³. Somit waren alle Läsionsvolumina 21 Tage postinterventionell signifikant kleiner, als das Läsionsvolumen der Gruppe I.

Histologisch residualer Tumor war bei allen 15 Präparaten nur in der Gruppe I zu erkennen. In den Gruppen II und III kam es bei 14 der 15 Präparaten zu einem Tumorrezidiv. In den Gruppen IV, V, VI und VII konnte bei keinem respektive bei 4, 5 und 7 Präparaten vitales Tumorgewebe histologisch nachgewiesen werden.

Obwohl in der Gruppe IV im Verlauf der LITT die geringsten Temperatursteigerungen bezüglich der LITT als Monotherapie gemessen wurden, konnte nur in dieser Gruppe bei allen 15 Präparaten eine vollständige Tumorregression histologisch festgestellt werden. Die Effizienzsteigerung der LITT durch die Manipulation der Leberperfusion kann somit nicht alleine auf die Reduktion des sogenannten „cooling effects“ zurückgeführt werden. Inwieweit die Dauer der Ischämiephase einen Einfluss auf die Zellschädigung besitzt, ist derzeit noch spekulativ.

Die laserinduzierte Thermotherapie als Monotherapie führte, verglichen mit der Kontrollgruppe I, zu einer signifikanten Wachstumsverzögerung der Tumore.

Anhand der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit wurde die Effektivitätssteigerung der laserinduzierten (LITT) Thermotherapie durch verschiedene Methoden der Leberperfusionsmodulation verdeutlicht. Die Perfusionsminderung durch Stärkemikrosphären erwies sich dabei im Nutzen-Risiko Vergleich als die vorteilhafteste Methode. Die Studie stellt somit die Grundvoraussetzung dar, diese Möglichkeit der Effizienzsteigerung der laserinduzierten Thermotherapie maligner Lebertumoren klinisch zu evaluieren.