

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund des aktuellen Vorgehens bei der Evaluation solider Tumoren

Eine exakte und zuverlässige Erfassung der Ausbreitung eines malignen Tumors ist ein wichtiger Aspekt bei der Planung und Durchführung einer systemischen Therapie. Bildgebenden Verfahren kommt bei dieser Aufgabe eine entscheidende Rolle zu. Durch ihren Einsatz sollen lokale und systemische Manifestationen eines Malignoms vor Beginn einer Therapie erfasst und im Verlauf beurteilt werden.

Zur Quantifizierung der Tumorlast sowie zur Interpretation ihrer Veränderungen unter einer systemischen Therapie existieren verschiedene methodische Konzepte. Unter ihnen hat das Vorgehen nach den RECIST – Kriterien in den zurückliegenden drei Jahrzehnten eine weite Verbreitung gefunden.

Bis Ende der siebziger Jahre erfolgte die Bewertung einer systemischen Therapie aufgrund der Einschätzung des klinischen Gesamtbildes durch die behandelnden Ärzte. Um die Vergleichbarkeit, der sich ständig diversifizierenden Behandlungskonzepte zu gewährleisten, wurde eine zuverlässige und reproduzierbare Evaluationsmethode notwendig. Auf der Grundlage einheitlicher Kriterien sollte ein Vergleich der verschiedenen Behandlungskonzepte ermöglicht werden (1, 2). Mit diesem Ziel entwickelte eine Gruppe von in der Brustkrebsforschung tätigen Wissenschaftlern unter der Schirmherrschaft der IIUCC (International Union Against Cancer) zunächst eine Reihe von Prinzipien, nach denen die Größenveränderungen systemischer Malignome anhand definierter Kriterien bewertet werden sollte. Diese Kriterien wurden durch die WHO überarbeitet und erstmals 1979 publiziert (3, 4).

Die Therapieevaluation wurde innerhalb von vier Kategorien vollzogen: Komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen auf die Therapie, konstantes Verhalten und Progression der Erkrankung.

Unstimmigkeiten zwischen verschiedenen Untersuchergruppen bei der Anwendung der WHO–Kriterien führten zu einer Reihe von Änderungen und Modifikationen, die dem Konzept einer einheitlichen Therapieevaluation abträglich waren (5, 6).

Unklar war zunächst die Anzahl und Größe der Läsionen, die bei der Evaluation berücksichtigt werden sollten. Bezüglich der Bewertung des Tumorprogresses differierte das Vorgehen: Einige Anwender beschrieben den Progress anhand der Größenänderungen einzelner Läsionen, andere anhand der Summe der Änderung aller ausgewerteten Läsionen. Unklar war darüber hinaus der Stellenwert der einzelnen bildgebenden Modalitäten. Seit der Publikation der WHO – Kriterien

haben sich auf diesem Gebiet technische Fortschritte ergeben, deren Einfluss auf das Ergebnis einer Therapieevaluation unbestritten ist.

Eine Reihe grundlegender Prinzipien der WHO - Kriterien sollten bei ihrer Novelle bestehen bleiben. Eine Klassifikation in vier Kategorien, wie sie durch die WHO initial vorgeschlagen wurde, erscheint im Hinblick auf eine Vergleichbarkeit sinnvoll und praktikabel (5).

Es sollte eine neue Leitlinie, basierend auf einfach anzuwendenden Kriterien, die eine klare Aussage zu Kernpunkten der Therapieevaluation von Tumoren machen, etabliert werden (4, 5).

Ein exakt standardisierbares und von den Benutzern in einem akzeptablen Zeitrahmen durchzuführendes Vorgehen waren im Hinblick auf die klinische Anwendung vorrangige Ziele. Vor diesem Hintergrund erfolgte nach Beratungen von 1994 bis 1997 durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer, das National Cancer Institute of the United States und das National Cancer Institute of Canada Clinical Trails Group eine Überarbeitung der WHO-Kriterien.

1999 publizierten die EORTC (European Organization for Cancer Research and Treatment), das NCI (National Cancer Institute of the United States) und das National Cancer Institute of Canada Clinical Trails Group nach mehrjähriger Zusammenarbeit die dritte Novelle der erstmalig durch die WHO publizierten Kriterien unter dem Akronym RECIST vor der American Society of Clinical Oncology (5). Die aktuellen Kriterien basieren auf retrospektiven Datennanalysen von mehr als 4000 onkologischen Patienten, die im Rahmen von Studien in Europa und den Vereinigten Staaten erhoben wurden.

**Tabelle 1: Vergleich zwischen den WHO – Kriterien [1979] und RECIST [2000], (5, 6)**

	<b>WHO - KRITERIEN</b>	<b>RECIST – KRITERIEN</b>
<b><u>Messung der Läsionen</u></b>	Bidimensional (Produkt aus längstem Diameter in axialen Schichten und vertikal dazu ermitteltem Diameter)	Unidimensional (Längster Diameter in axialen Schichten)
<b><u>Kategorien der Evaluation</u></b>		
Komplette Remission [ <b>CR</b> ]	Komplettes Verschwinden aller detektierten Läsionen	Komplettes Verschwinden aller Zielläsionen
Partielle Remission [ <b>PR</b> ]	≥ 50% Abnahme des Produktes in einer oder mehrerer der evaluierten Läsionen	≥ 30% Abnahme des Diameters aller Zielläsionen
Konstanter Zustand [ <b>SD</b> ]	Weder Remission noch Progression	Weder Remission noch Progression
Progression [ <b>PD</b> ]	≥ 25% Zunahme des Produktes in einer oder mehreren evaluierten Läsionen oder Auftreten neuer Läsionen	≥ 20% Zunahme der Summe der Diameter aller Zielläsionen oder Auftreten neuer Läsionen
<b><u>Evaluierte Läsionen</u></b>	Keine maximale Anzahl festgelegt	Maximal 10 pro Patient, maximal 5 pro Organ

## **1.2. Aktuelles Vorgehen nach den RECIST – Kriterien**

Eine standardisierte Vorgehensweise bei der Therapieevaluation ist eine grundlegende Voraussetzung um verschiedene therapeutische Konzepte vergleichen zu können. Neben der Möglichkeit Therapieregime innerhalb von Studien zu vergleichen, kommt der Evaluation des Therapieansprechens in der onkologischen Praxis eine wichtige Rolle zu.

Bei vielen Tumorentitäten ist ein Zusammenhang zwischen dem mittleren Überleben und der Ansprechrate auf eine systemische Therapie nachgewiesen worden. Buyse et al. konnten bei der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms in einer Metaanalyse von 25 klinischen Studien, die insgesamt 3800 Patienten einschlossen, zeigen, dass ein Therapieansprechen mit einer Zunahme des mittleren Überlebens assoziiert ist (7). Ebenso wurde bezüglich der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms ein positiver Zusammenhang zwischen der mittleren Überlebenszeit und dem Ansprechen auf eine systemische Therapie belegt (8). Die Auswertung der systemischen Therapien wurde in diesen Studien nach den WHO – Kriterien vorgenommen.

Der Stellenwert genauer Instruktionen für das praktische Vorgehen bei der Therapieevaluation ist in der Literatur mehrfach betont worden (5, 9, 10). Das Vorgehen nach der aktuellen RECIST -Leitlinie soll unter diesen Gesichtspunkten in einigen Aspekten näher dargestellt werden (5).

Die RECIST-Leitlinie unterscheidet grundsätzlich zwischen messbaren und nicht messbaren Läsionen. Die messbaren Läsionen können quantifiziert und zur Klassifikation des Krankheitsverlaufes herangezogen werden. Für die messbaren Läsionen sind in den einzelnen bildgebenden Modalitäten Mindestdurchmesser festgelegt. In der Inkrementalcomputertomographie soll der Durchmesser der messbaren Läsionen mindestens 20mm, in die Spiralcomputertomographie mindestens 10mm betragen. Hinsichtlich der Wahl der evaluierten Läsionen fordert RECIST, dass diese repräsentativ für den Krankheitsverlauf und gut darstellbar sind. Zur Reduktion des Einflusses von Partialvolumeneffekten soll die Schichtdicke mindestens doppelt so groß wie der Durchmesser der kleinsten evaluierten Läsion sein.

Die Änderungen der nicht-messbaren Läsionen sollen – ebenso wie der Verlauf von einzelnen Tumormarkern im Serum - zur qualitativen Bewertung des Krankheitsverlaufes herangezogen werden. Nach RECIST als nicht-messbare Läsionen gelten: Knochenläsionen, leptomeningeale Läsionen, Aszites, pleurale und perikardiale Läsionen, inflammatorische Mammalläsionen ebenso wie jegliche Form von Lymphangiitiden und zystischen Läsionen. Tumoren mit zystischen und nekrotischen Anteilen werden vielfach bei nichtseminomatösen Keimzelltumoren und

Ovarialtumoren beobachtet. Einige Autoren plädieren hier für eine Berücksichtigung dieser Läsionen bei der Evaluation, da eine Abnahme der Größe unter einer effektiven Therapie als gesichert gilt (11).

Die Veränderungen von maximal zehn Läsionen pro Patient und fünf pro Organ sollen insgesamt zur Bewertung des Krankheitsverlaufes quantifiziert werden. Eine exakte Anzahl von Läsionen, die evaluiert werden müssen, wird in der Leitlinie nicht vorgeschrieben. Mehrfach ist ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der evaluierten Läsionen und dem Ergebnis der Klassifikation nach RECIST aufgezeigt worden (12, 13): Mit einer Zunahme der Anzahl der evaluierten Läsionen, nimmt die Varianz bei der Bewertung des Krankheitsverlaufes sowohl bei dem Vorgehen nach den RECIST- wie auch bei dem nach den WHO – Kriterien zwischen den verschiedenen Untersucher ab (12). Nach Meinung einiger Autoren stellen fehlende Angaben über Mindestanzahlen von Läsionen, die bei einer Klassifikation evaluiert werden müssen, den führenden Grund für die Untersuchervariabilität bei der Bewertung des Krankheitsverlaufes dar (10, 14).

Für Abdomen- und Beckenuntersuchungen ist RECIST zufolge eine orale und intervenöse Kontrastmittelapplikation indiziert. Zu den Modalitäten der Kontrastmittelapplikation und zum Stellenwert verschiedener Untersuchungsprotokolle wird in den Kriterien keine Angabe gemacht. Es werden lediglich eine geeignete Kontrastierung und ein konsistentes Vorgehen bei sequentiellen Untersuchungen gefordert. Insbesondere für Lebermetastasen ist auf die Abhängigkeit der Abbildung ihrer Größen von der Kontrastierung des umgebenden Parenchyms hingewiesen worden (15).

Um gleiche Ausgangsvoraussetzungen bei der Evaluation zu sichern, sollen die Untersuchungs- und Befundmodalitäten (Fensterweiten, Rekonstruktionsalgorithmen etc.) bei allen Folgeuntersuchungen beibehalten werden.

Der Quantifizierung der Größenveränderungen von soliden Tumoren werden nach RECIST die axialen Schichten zugrunde gelegt. Aufgrund der Veränderungen der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen in axialen Schichten soll die Einordnung in eine der vier Kategorien erfolgen. Alle Messungen werden dokumentiert und möglichst zeitnah vor Beginn der Therapie, wenigstens aber 4 Wochen nach ihrem Beginn erfolgen.

Die RECIST-Kriterien empfehlen eine Reevaluation der Ergebnisse durch einen zweiten Beobachter. Bei Differenzen zwischen beiden unabhängigen Beobachtern soll der Leitlinie zufolge ein Konsens hergestellt werden. Im Falle der Klassifikation eines Befundes als partielle oder komplette Remission wird eine Bestätigung durch eine Kontrolluntersuchung in einem Intervall von mindestens 4 Wochen empfohlen.

**Tabelle 2: Klassifikation des Krankheitsverlaufes nach RECIST, (5)**

		<b>Ziel-Läsionen</b>	<b>Nicht-Ziel-Läsionen und Tumor-marker</b>
<b>Komplette Remission</b>	<b>CR</b>	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen Normalisierter Tumor - Marker
<b>Partielle Remission</b>	<b>PR</b>	≥ 30% Abnahme der Summe der Diameter	----
<b>Konstanter Zustand</b>	<b>SD</b>	weder Pro- noch Regression	Tumor - Marker über Norm Verbleib ≥ 1 Läsion(en)
<b>Progression</b>	<b>PD</b>	≥ 20% Zunahme der Summe der Diameter oder ≥ 1 neue Läsion	≥ 1 neue Läsion deutliche Vergrößerung der Läsionen

### 1.3. Überblick über einige Studien

Das methodische Vorgehen bei der Evaluation einer systemischen Tumorthherapie ist in einer Reihe von Studien untersucht worden.

Die bidimensionale Messung nach den WHO- und die unidimensionale nach den RECIST-Kriterien sind im Hinblick auf ihre Aussagen zum Therapieansprechen mehrfach verglichen worden. Eine Reihe von Studienergebnissen weist auf eine weitgehende Übereinstimmung zwischen beiden Konzepten bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei einer Reihe verschiedener Entitäten hin (16-19).

Trillet-Lenoir et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie diese Fragestellung an einem Patientenkollektiv (n= 104) mit metastasiertem Adenokarzinomen des Colons (19). Eine gute Übereinstimmung zwischen der Bewertung des Krankheitsstatus nach RECIST und den WHO-Kriterien wurde nachgewiesen. Signifikante Unterschiede in der Bewertung des Krankheitsprogresses und des mittleren Überlebens konnten in dieser Studie zwischen beiden Methoden nicht nachgewiesen werden.

Prasad et al. zeigten ähnliche Übereinstimmungsraten zwischen beiden Konzepten an Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einer Phase-III-Studie (17). Nach aktueller Studienlage werden zwischen beiden Vorgehensweisen Übereinstimmungsraten von 88,4% (17) bis zu 92% (16) in Abhängigkeit von Studiendesign, Patientenkollektiv und untersuchter Tumorentität beschrieben.

Entgegen dieser Aussage kommen Mazumdar et al. bei einer retrospektiven Analyse von 130 Patienten, die im Rahmen verschiedener klinischer Studien untersucht wurden, zu der Feststellung, dass beim Vergleich beider Klassifikationssysteme im Mittel zwischen 14% bis 20% der Patienten unterschiedlich bewertet werden (20). Bemerkenswertes Resultat dieser Untersuchung ist, dass bis zu 35% der Tumoren, die ein irreguläres Wachstums entlang der Raumebenen aufwiesen, unterschiedlich beurteilt wurden. Die Mehrzahl der Gruppe dieser Patienten wurde nach den WHO-Kriterien als „progressive disease“, nach RECIST jedoch als „stable disease“ eingestuft. Diese Studie weist darauf hin, dass bei der Evaluation irregulär wachsender Tumoren die Anwendung beider Konzepte unter Umständen zu einer divergenten Bewertung des Krankheitsverlaufes führt.

Eine Verlaufsbeobachtung mit einer Volumetrie bietet im Vergleich zu einer ein- oder zweidimensionalen Messung die Möglichkeit, Veränderungen unabhängig von den Raumrichtungen zu erfassen und so ein irreguläres Malignomwachstums repräsentativer zu erfassen.

Die Möglichkeit mit der Computertomographie quantitative Angaben über Volumina zu machen, ist bereits kurze Zeit nach ihrer Einführung in die klinische Routine erkannt worden (21). Volumetrieverfahren wurden zunächst in einer Reihe experimenteller Studien untersucht (22–26). Eine Computertomographie-gestützte Volumetrie konnte zunächst mit Erfolg bei der Bestimmung von Organvolumina eingesetzt werden (22). Bei einer Untersuchung an Phantomen sowie Tierorganen (Leber, Milz) konnte in dieser Studie erstmals eine hohe Korrelation ( $r: 0,9984$ ) zwischen einem computertomographisch ermittelten Volumen und dem durch Wasserverdrängung bestimmten realen Volumen gezeigt werden.

Der Einfluss von Rekonstruktions- und Betrachtungsparametern auf das Ergebnis einer Volumenquantifizierung war in der folgenden Zeit Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen. Disler et al. untersuchen an Hochkontrastphantomen unter anderem den Einfluss der Schichtdicke auf das Ergebnis der Volumenquantifizierung in der CT und der MRT. Mit einer Abnahme der Schichtdicke wurde eine Abnahme des mittleren Fehlers bei der Volumenquantifizierung nachgewiesen (23).

Zu einer vergleichbaren Einschätzung gelangt die Gruppe um Helmberger et al., die in einer

Phantomstudie die Einflüsse der Schichtdicke auf die Volumenquantifizierung mit der Inkremental- und Spiral-CT untersuchte (24). Die Autoren kommen zu der Feststellung, dass die Wahl der Schichtdicke das Ergebnis der Volumenquantifizierung beeinflusst. Die präziseste Volumenbestimmung wurde bei der geringsten untersuchten Schichtdicke (2mm) beobachtet. Der zu diesem Zeitpunkt in der klinischen Anwendung neuen Methode der Spiral-CT wird das Potential einer präziseren Volumenbestimmung verglichen mit der Inkremental-CT zugeschrieben.

An irregulär konfigurierten Phantomen (ellipsoiden Kugeln und Ingwerwurzeln) untersuchte van Hoe den Einfluß der Einstellung von Fensterweite und Fensterzentrums auf das Ergebnis einer Volumenbestimmung. Er stellte dabei durch Fenstereinstellungen bedingte Unterschiede bei der Volumenbestimmung zwischen 70 und 110% fest und betont, dass Rekonstruktions- und Betrachtungsparameter das Ergebnis einer Volumenbestimmung entscheidend beeinflussen können (26).

Neben Rekonstruktions- und Betrachtungsparametern wurden die Verfahren, mit denen eine Volumenbestimmung durchgeführt wird, in einer Reihe von Studien untersucht (24-26). Insbesondere der Einfluss des Untersuchers und der Automatisierungsgrad waren Gegenstand verschiedener Untersuchungen.

Die Volumenbestimmungen erfolgten zunächst an tierexperimentellen Modellen durch eine Schichtsegmentierung mit dem Ziel der Planungsoptimierung von Organspenden (22). Bei diesem Vorgehen wurde die Fläche des Organes schichtweise manuell durch den Untersucher bestimmt. Im Anschluss an die Segmentation wurde durch Multiplikation der Flächen mit der Schichtdicke das Volumen bestimmt.

In neueren Publikationen wird ein teilautomatisiertes, durch Algorithmen gestütztes Vorgehen bei einer Volumenquantifizierung favorisiert (24, 25, 27). Die Vorteile gegenüber einem rein manuellen Vorgehen bestehen in erster Linie in einer geringeren Inter- und Intraobservervariabilität. Der geringere Zeitaufwand stellte darüber hinaus ein wichtiges Argument für die klinische Anwendung dar.

Mahr et al. betonen die Präzision als entscheidendes Kriterium bei der Bewertung eines Verfahrens zur Volumenbestimmung von Lebertumoren. Sie sprechen durch Algorithmen gestützten Verfahren aufgrund eines limitierten Untersuchereinflusses auf den Segmentationsprozess eine höhere Präzision zu und favorisieren diese bei der Evaluation von Lebertumoren (25).

Zu vergleichbaren Aussagen kommen Yim et al. bei einer Untersuchung eines Lebermetastasenphantoms und eines Patientenkollektives mit Lebermetastasen kolorektaler



Adenokarzinome. Sie zeigen, dass ein auf einem intrinsischen Schwellenwert basierter Algorithmus, verglichen mit einer manuellen Segmentierung, eine höhere Inter- und Intraobservervariabilität bei der Bestimmung des Volumens aufweist. Als einen weiteren klinisch entscheidenden Vorteil betonen beide Autoren den geringen Zeitaufwand einer algorithmengestützten Volumetrie (25, 27).

Der Stellenwert einer Volumetrie bei einer klinischen Verlaufbeurteilung solider Tumoren wird in der Literatur unterschiedlich bewertet (28-32).

Das theoretische Potential einer Volumetrie bei der Bewertung einer onkologischen Therapie wurde früh erkannt (24). Ihre Anwendung wurde anfänglich jedoch eher skeptisch betrachtet (18, 30).

Argumente früher Untersuchungen gegen den Einsatz einer Tumorvolumetrie waren in erster Linie der Zeitaufwand, der vielfach zu keiner anderen Bewertung der Therapie im Vergleich zu etablierten zweidimensionalen Auswertungen führte (18,28). Diese Einwände müssen, unter Berücksichtigung der technischen Weiterentwicklung der Untersuchungsmodalitäten, differenziert bewertet werden.

Eine der ersten Untersuchungen, die auf potentielle Vorteile einer Volumetrie bei der Beurteilung abdomineller und thorakaler Tumoren verweist, stammt von Hopper et al. (29). Die Gruppe konnte in einer klinischen Studie an insgesamt 139 Patienten bei 294 Verlaufsuntersuchungen verschiedener Tumorentitäten zeigen, dass eine volumetrische Verlaufbeobachtung in 23% der Patienten bei der Bewertung des Therapieerfolges zu einem anderen Ergebnis führt als eine zweidimensionale.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt die Arbeitsgruppe von Prasad et al. bei der Auswertung einer Phase-III-Studie an Patientinnen mit einem Mammakarzinom (31). In dieser Studie bestand zwischen den Verlaufsbeurteilungen durch ein - und zweidimensionale Messungen der Lebermetastasen eine hohe Übereinstimmung. Die Ergebnisse der Verlaufsbeurteilung mit einer Metastasenvolumetrie führten in 12 bzw. 13 von 38 Patientinnen zu einer anderen Bewertung des Krankheitsstatus. Dies entspricht rund 32% bzw. 34% der Patientinnen. Nach Meinung der Autoren führt eine Volumetrie zu einer besseren Repräsentation der Tumorlast und ist den anderen Messverfahren bei der Therapieevaluation überlegen.

Nach Verlaufsbeobachtung systemischer Tumormanifestationen von 16 Patienten mit Keimzelltumoren und Lymphomen unter Therapie kommen Sohaib et al. zu dem Ergebnis, dass eine Volumetrie zu keiner anderen Klassifikation des Krankheitsverlaufes führt (18). Verglichen mit einer Volumenbestimmung durch Schichtsegmentierung bestand in dieser Studie zwischen den eindimensionalen Messungen in 90%, zwischen einer zweidimensionalen Messung in 100%

der Patienten eine Übereinstimmung bei der Bewertung der Therapie.

Während der Stellenwert einer Tumorummetrie in der Literatur unterschiedlich bewertet wird, bestehen Anhaltspunkte dafür, dass eine Volumetrie unter Umständen zur einer differenzierten Einschätzung des Therapieverlaufes verglichen mit einer ein- oder zweidimensionale Messung führt.

#### **1.4. Therapie und Prognose von Lebermetastasen**

Metastasen sind, gefolgt von primären Leberneoplasien, die häufigsten malignen Lebertumoren. Ihr Auftreten ist Ausdruck einer systemischen Erkrankung und vielfach mit einer Verschlechterung der Prognose des Patienten verbunden. Die Mehrzahl der Lebermetastasen stammt histologisch betrachtet von Adenokarzinomen (66%) gefolgt von neuroendokrinen Karzinomen (16%). Die hepatisch metastasierenden Adenokarzinome sind vorrangig im Kolon und Rectum (49%), im Pankreas (14%), in der Mamma (13%) und im Magen (6%) lokalisiert (33).

Den Metastasen kolorektaler Adenokarzinome kommt in der klinischen Praxis aufgrund ihrer hohen Frequenz in den westeuropäischen Industrienationen eine führende Rolle zu. An einem kolorektalen Karzinom erkranken in Deutschland jährlich circa 57.000 Menschen. Etwa 30.000 Patienten, also mehr als die Hälfte der Betroffenen, stirbt infolge dieser Erkrankung. Kolorektale Karzinome stellen somit die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland dar (34).

In bis zu 50% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen kommt es im Krankheitsverlauf zu einer hepatischen Metastasierung. Neben dem Lymphknotenstatus und der Differenzierung des Primärtumors hat eine Zunahme des Diameters der Lebermetastasen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen (35, 36).

Bei einer Untersuchung an 400 Patienten, die hinsichtlich des befallenen Lebervolumens, der Differenzierung des Primärtumors und des extrahepatischen Tumorwachstums stratifiziert wurden, konnte gezeigt werden, dass bei einem metastatischen Befall von weniger als 25% des Leberparenchyms eine mediane Überlebenszeit von 21 Monaten bei einem spontanen Krankheitsverlauf resultiert. Bei ausgedehntem Tumorbefall von mehr als 25% des Lebervolumens und einer Assoziation weiterer negativer Prognosefaktoren beim initialen Staging, wie einem undifferenzierten Primarius oder einer Lymphknotenmetastasierung, betrug das mediane Überleben knapp 4 Monate (37).

Ercolani et al. zeigten darüber hinaus, dass der Anteil des Volumens, des von der Metastasierung betroffenen Parenchyms am gesamten Leberparenchym, in höherem Maße signifikant mit dem mittleren Überleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen als die Anzahl oder der Durchmesser der größten Metastasen assoziiert ist (38).

Zur Behandlung von Lebermetastasen existiert eine Vielzahl therapeutischer Konzepte. Am Beispiel des kolorektalen Karzinoms sollen im Folgenden einige Therapieansätze und Prognosen vorgestellt werden.

Eine vollständige Resektion des Primärtumors und seiner Metastasen gilt bei kolorektalen Karzinomen als einzige Therapie, die das Potential hat, ein Langzeitüberleben der Patienten zu sichern. Diese Aussage leitet sich aus einer Vielzahl von retrospektiven Studien ab, die eine Resektion mit einer regionalen oder systemischen Chemotherapie sowie dem spontanen Krankheitsverlauf vergleichen (39).

Die Indikation zur Metastasenresektion hängt von der Zahl der Metastasen, der Größe und Länge in Relation zu den Lebersegmenten ab. Nach der Resektion kolorektaler Metastasen mit kurativer Zielsetzung und adjuvanter Chemotherapie werden 1 – Jahresüberlebensraten von bis zu 75% erreicht. Die 5–Jahresüberlebensraten bei kurativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie liegen zwischen 25% und 41% gegenüber 3,4% bis 5% ohne Resektion (40).

Die Indikation zur Resektion kann gestellt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass der kolorektale Primärtumor in toto reseziert werden kann, keine weiteren systemischen Tumormanifestationen vorliegen und eine Entfernung der Metastasen unter Erhalt einer ausreichenden Menge funktionsfähigen Leberparenchyms möglich ist. Bei gesunden Organverhältnissen können bis zu 85% des gesamten Lebervolumens entfernt werden, ohne hierbei funktionelle Einschränkungen zu befürchten sind (37).

Problematisch ist, dass lediglich zwischen 10% und 20% der Patienten im klinischen Alltag nach den oben beschriebenen Bedingungen a priori als respektabel einordnen sind (39, 41, 42).

Dies erklärt die zunehmende Anzahl therapeutischer Verfahren, die eine Reduktion der Tumormasse mit einer anschließenden kurativen Therapie zu Ziel haben.

Bei neoadjuvanten first–line Chemotherapien werden Ansprechraten zwischen 18% und 56% beobachtet (42). Eine kombinierte Polychemotherapie mit Oxiplatin, Fluorouracil und Leucovorin bzw. Iridotecan, Fluorouracil und Leucovorin hat sich hierbei einer Monotherapie mit Fluorouracil, die jahrelang als Standardtherapie etabliert war, hinsichtlich der Ansprechraten als überlegen erwiesen. Zwischen den beiden Polychemotherapien besteht hinsichtlich der Ansprechraten kein signifikanter Unterschied. Bei einer second-line Therapie werden bei beiden Polychemotherapien Ansprechraten von bis zu 25% beobachtet (43, 44).

Bei 14% bis 34% der Patienten, die mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt wurden, erlaubt das Ansprechen auf die primäre Chemotherapie eine anschließende kurative Resektion des Primarius und der Metastasen. Bei diesem Procedere werden 5-Jahresüberlebensraten zwischen 34% und 40% beobachtet. Dies kommt im Hinblick auf die Langzeitprognose einer primär kurativen Resektion nahe (45).

Im Rahmen der stetigen Optimierung systemischer Therapien werden eine Reihe neuer Angriffspunkte untersucht. Bei der hepatischen Metastasierung kolorektaler Karzinome handelt es sich dabei um Wachstums- und Angiogenesefaktoren. Eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Tumorzellangiogenesefaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor) zeigt einen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen Polychemotherapie sowohl im Hinblick auf die Ansprechraten (44,8% im Vergleich zu 34,8%) als auch auf das mittlere Überleben (20,3 im Vergleich zu 34,8 Monaten) (46).

Ähnliches ist für die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern und Inhibitionsproteinen des Epidermal Growth Factor zu erwarten, die sich gegenwärtig in der klinischen Erprobung befinden.

Neben den systemische Therapien einer hepatischen Metastasierung stehen eine in den letzten Jahren zunehmende Zahl von chemischen und physikalischen lokalen Therapien zur Verfügung. Chemische Methoden beruhen auf einer Installation lokal toxischer Substanzen mit dem Ziel einer möglichst vollständigen Nekrose des metastatischen Gewebes. Unter diesen Methoden findet meist die perkutane Alkoholinjektion Anwendung. Die physikalischen Methoden basieren auf einer lokalen Hyper- oder Hypothermie, die zu einem irreversiblen thermischen Schaden des neoplastischen Gewebes führen. Unter den lokalen Hyperthermiemethoden sind in erster Linie die Laser- oder Radiofrequenzablation zu nennen. Im Bereich der Hypothermie kommt die Kryotherapie zum Einsatz. Die meisten Erfahrungen bei der Therapie kolorektaler Lebermetastasen liegen mit der Radiofrequenzablation und der Kryotherapie vor. Beide haben in den letzten Jahren eine Erweiterung ihrer Indikation erfahren: sie werden nicht nur bei primär als irresektabel eingestuften Lebermetastasen verwandt, sondern auch in Kombination mit einer Resektion sowie einer systemischen Chemotherapie. Für die Kombination von Resektion und anschließender Kryotherapie werden mittlere Überlebensraten zwischen 28 und 32 Monaten beobachtet (47). Insbesondere die geringe Komplikationsrate (<10%) der Radiofrequenzablation lässt diese als viel versprechendes Verfahren mit einem weiten Indikationsspektrum bei der Therapie von Lebertumoren erscheinen (48, 49).

## 1.5. Aspekte der Bildgebung bei Lebermetastasen

Bei 25–50% der Patienten mit extrahepatischen Malignomen werden in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Entität bereits beim initialen Staging Lebermetastasen detektiert. Im Verlauf kann bei bis zu 80% aller Malignompatienten mit gastrointestinalen Primärtumoren eine hepatischen Filialisierung beobachtet werden (37).

Neben der Detektion von Metastasen soll durch den Einsatz bildgebender Verfahren ein zuverlässiges Staging gewährleistet werden: Aussagen zur Anzahl, Größe und der topographischen Zuordnung zu Gefäßen und den Lebersegmenten stellen wichtige Faktoren zur Planung des therapeutischen Vorgehens dar.

Im folgendem soll der Stellenwert einzelner bildgebender Verfahren bei der Diagnostik von Lebermetastasen in Hinblick auf einige klinisch relevante Aspekte dargestellt werden.

Die Sonographie der Leber wird aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit, der hohen Patientenakzeptanz und der relativen Kostengünstigkeit bei einer Reihe von Malignomen in der Primärdiagnostik favorisiert. Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie empfehlen bei der primären Ausbreitungsdiagnostik des kolorektalen Karzinomes zunächst eine orientierende Sonographie der parenchymatösen Oberbauchorgane. Die CT ist diesen Leitlinien zufolge nur bei unklarem oder pathologischem Befund in der Abdomensonographie indiziert, obwohl die nicht kontrastmittelunterstützte Sonographie bei der Detektion fokaler Leberläsionen eine geringere Sensitivität und Spezifität aufweist. In Studien ergab sich jedoch bei Patienten mit Kolonkarzinomen durch einen routinemäßigen Einsatz einer präoperativen CT lediglich in wenigen Fällen eine Änderung des weiteren Vorgehens (50).

In den letzten Jahren konnte durch die Einführung von Kontrastmitteln aus Micro-Gasbläschen in Verbindung mit Pulsinversionstechniken sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bei der Detektion von Lebermetastasen deutlich verbessert werden. Die Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome wurde von 71% auf 87%, die Spezifität von 60% auf 88% gesteigert (51). Die klinische Anwendung der aus Micro-Gasbläschen bestehenden Kontrastmittel wird derzeit durch die kurze Dauer des Kontrasteffektes und die relativ hohen Kosten der Kontrastmittel limitiert. Die Sonographie wird darüber hinaus durch die starke Untersucherabhängigkeit und die eingeschränkte Standardisierbarkeit in ihrem diagnostischen Wert eingeschränkt (52). Bei ungünstigen Untersuchungsbedingungen wie überlagernde Rippen, interponierte Darmschlingen, Adipositas und Meteorismus kann sich die Leber einer vollständigen sonographischen Abbildung entziehen. Diese Limitationen machen die

Sonographie nicht zur Methode der ersten Wahl bei einer sicheren Metastasendetektion. Sie kann in der Diagnostik von Lebermetastasen als orientierende Untersuchung angesehen werden. Die mehrphasische Mehrzeilen-Spiralcomputertomographie kann als Standardverfahren bei Detektion von Lebermetastasen angesehen werden. Ihre Vorteile bestehen in der weitgehenden Untersucherunabhängigkeit im Vergleich zur Sonographie und in der in Deutschland derzeit flächendeckenden Verfügbarkeit. Durch Einführung der Multi-Detektor-Technologie wurde die Bildgebung fokaler Leberläsionen verbessert. Die entscheidenden Vorteile einer Datenakquisition mit Mehrzeilen-Detektorsystemen liegen in einer Erweiterung der Scanlänge und einer Verbesserung der Ortsauflösung bei gleicher oder geringerer Datenakquisitionszeit. Besonders atemkompromittierte Patienten profitieren von der Möglichkeit Thorax und Abdomen mit geringer Kollimation während einer Atemanhaltepause hochauflösend zu untersuchen. Der mehrphasische Scan nach bolusartiger Applikation von Kontrastmittel ist heute die Standarduntersuchung bei der Detektion von Lebermetastasen. Der Stellenwert verschiedener Perfusionsphasen bei der Detektion von Metastasen ist mehrfach untersucht worden. In histopathologischen Vergleichsstudien weist die portalvenöse Phase mit 91%, gefolgt von der arteriellen Phase mit 74% und einer nativen Untersuchung mit 66% die höchste Sensitivität bei der Detektion hypovaskularisierter Metastasen auf (53). Andere Studien beschreiben Detektionsraten von 88% oder 85% bei der alleinigen Verwendung der portalvenösen Perfusionsphase zur Metastasendetektion (54, 55). Zusammenfassend ist der Einsatz einer arteriellen und portalvenösen Perfusionsphase bei der Detektion hypovaskularisierter Lebermetastasen einer arteriellen oder unkontrastierten sowie beiden Phasen zusammen überlegen (56, 57).

Die Optimierung der räumlichen Auflösung durch die Mehrzeilentechnik zeigt sich insbesondere in der Diagnostik von Lebermetastasen mit Durchmessern unter 10mm. Gegenüber einer Schichtdicke von 10mm konnten bei einer Schichtdicke von 2,5mm mit der kontrastverstärkten Spiralcomputertomographie 86% der Läsionen unter 10mm detektiert werden (58). Die Verwendung geringerer Schichtdicken (3,75mm und 5mm) gegenüber 7mm verbesserte darüber hinaus die Spezifität in der Differenzierung fokaler Leberläsionen (59).

Die MRT hat in den letzten Jahren einen zunehmenden Stellenwert in vielen Bereichen der bildgebenden Diagnostik erlangt. Durch Weiterentwicklungen in der Hardware (Multi-Kanal-Multi-Array-Spulen) und Software (Navigatorsequenzen zur Atemtriggerung) ist es möglich, die Leber mit einer der CT entsprechenden Ortsauflösung bei einer höheren Kontrastauflösung darzustellen. Die Möglichkeit einer parallelen Bildgebung kann die Messzeit reduzieren und so die Praktikabilität dieser Modalität erhöhen. Die kontrastverstärkte MRT war in einer Reihe von

Studien bei der Detektion von Lebermetastasen unter 10mm Durchmesser der CT überlegen (60, 61). Nachteile dieser Untersuchungsmodalität stellen die relativ hohen Kosten, die geringere Verfügbarkeit sowie die lange Untersuchungszeit im Vergleich zur CT dar.

Neben den oben genannten Schnittbildverfahren liefert die Positronenemissionstomographie (PET) durch die Visualisierung von Prozessen des Intermediärstoffwechsels darüber hinaus Hinweise über immunologische und metabolische Charakteristika eines Tumors. Da die verwandten Tracer keine tumorspezifischen Substrate sind, laufen diese Reaktionen in inflammatorischen und neoplastischen Prozessen gleichermaßen ab. Dieser Umstand führt zu vermehrt falsch positiven Befunden bei der Tumordetektion und senkt die Spezifität der PET.

Die PET bietet den Vorteil einer Ganzkörperuntersuchung, was bei kurativ operierten Metastasen eine Detektion zusätzlicher Läsionen mit hoher Sicherheit ermöglicht. Die Nachteile der PET liegen in den Schwierigkeiten bei der Interpretation positiver Befunde hinsichtlich ihrer Dignität und in der limitierten anatomischen und morphologischen Auflösung. Als alleiniges Verfahren beim Staging und der Therapieevaluation oder der Planung operativer Eingriffe ist die PET nicht geeignet. Um diese Limitationen zu überwinden, scheint eine Kombination exakter morphologischer Informationen mit metabolischen Informationen wie in PET/CT – Systemen ein Erfolg versprechender Ansatz. Aufgrund der zu erwartenden Synergien wird diesen Systemen bei der Detektion des Primärtumors und seiner systemischen Manifestationen in den nächsten Jahren vermutlich ein zunehmender Stellenwert zuteil.