

Aus dem Institut für Radiologie und Strahlenheilkunde am Campus Virchow -
Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hepatisch metastasiertes Mammakarzinom:

Perkutane Ablation mittels CT-gesteuerter Hochdosis-
Brachytherapie (CT-HDRBT)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr.med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mascha Jasmin Golenia

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1 Einführung | 1 |
| 1.1 Mammakarzinom..... | 1 |
| 1.2 Das metastasierte Mammakarzinom..... | 6 |
| 1.3 Lebermetastasen | 7 |
| 1.3.1 Behandlungsoptionen | 8 |
| 1.3.2 Endokrine Therapie | 9 |
| 1.3.3 Chemotherapie..... | 10 |
| 1.3.4 Chirurgie..... | 10 |
| 1.3.5 Lokale Ablationsmethoden..... | 12 |
| 1.3.6 Strahlentherapie | 15 |
| 1.3.7 Stereotaktische Body Radiotherapie (SBRT)..... | 15 |
| 1.3.8 Selektive interne Radiotherapie (RE= Radioembolisation)..... | 16 |
| 1.3.9 Brachytherapie in Afterloading-Technik..... | 16 |
| 1.4 Zielsetzung und Fragestellung..... | 18 |
| 2 Patienten und Methoden | 20 |
| 2.1 Datenerhebung..... | 20 |
| 2.2 Statistische Auswertung | 20 |
| 2.3 Patientenkollektiv | 21 |
| 2.4 Primärtumor..... | 21 |
| 2.5 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 21 |
| 2.5.1 Indikation für die Behandlung..... | 21 |
| 2.5.2 Einschlusskriterien für die Analyse..... | 22 |
| 2.5.3 Ausschlusskriterien für die Behandlung..... | 22 |
| 2.6 Technik..... | 23 |
| 2.6.1 Hochdosis- Brachytherapie mit Afterloadingtechnik..... | 23 |
| 2.7 Interventionen..... | 24 |
| 2.7.1 Vorbereitung der Patienten | 24 |
| 2.7.2 Analgosedierung | 25 |
| 2.7.3 CT- gestützte Katheterplatzierung..... | 25 |
| 2.7.4 Hochdosis- Bestrahlung mit Afterloading Technik..... | 26 |
| 2.8 Risiken und Komplikationen..... | 30 |
| 2.9 Technische Effektivität und Follow Up Schema..... | 31 |
| 2.10Therapeutische Effektivität | 31 |
| 3 Ergebnisse | 33 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.1 | Patienten | 33 |
| 3.1.1 | Primärtumor..... | 33 |
| 3.1.2 | Extrahepatische Metastasen und Lokalrezidive | 35 |
| 3.1.3 | Lebermetastasen | 35 |
| 3.2 | Vortherapien | 36 |
| 3.3 | Interventionen..... | 37 |
| 3.3.1 | Interventionsdetails und Metastasencharakteristika | 37 |
| 3.3.2 | Abdeckung..... | 38 |
| 3.3.3 | Strahlendosen..... | 39 |
| 3.3.4 | Komplikationen | 39 |
| 3.4 | Ergebnisse des Follow-up..... | 41 |
| 3.4.1 | Zeitraum der Nachbeobachtung..... | 42 |
| 3.4.2 | Technische Effektivität | 43 |
| 3.4.3 | Therapeutische Effektivität..... | 43 |
| 3.4.4 | Lokale Tumorkontrolle und lokale Tumorprogression | 43 |
| 3.4.5 | Rezidive | 45 |
| 3.4.6 | Hepatisches progressionsfreies Überleben | 46 |
| 3.4.7 | Gesamtüberleben | 47 |
| 3.4.8 | Erneute Behandlungen..... | 49 |
| 4 | Diskussion..... | 50 |
| 5 | Zusammenfassung | 60 |
| 6 | Abkürzungsverzeichnis | 63 |
| 7 | Begriffserklärungen | 65 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 66 |
| 9 | Danksagung..... | 70 |
| 10 | Lebenslauf | 71 |
| 11 | Eidesstattliche Versicherung | 72 |

1 Einführung

1.1 Mammakarzinom

Epidemiologie/ Prognose

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und macht etwa 28% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Etwa jede achte Frau erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs. Industrieländer weisen eine Inzidenz von 100-120 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen auf, und jährlich werden ungefähr 57.000 Neuerkrankungen diagnostiziert¹. In den Industrienationen stellt Brustkrebs die zweithäufigste onkologische Todesursache (nach Lungenkrebs) für Frauen dar (18.000 Sterbefälle durch Mammakarzinom versus 21.000 Sterbefälle durch Lungenkarzinom pro 100.000 Frauen, Zahlen des Robert-Koch-Instituts²). Obwohl die Zahl der Sterbefälle von an Brustkrebs erkrankten Frauen in den letzten Jahren rückläufig ist, eine Errungenschaft der frühzeitigen Diagnosestellung (Mammographie-Screening) und der neuen Therapieoptionen, sterben noch ca. 28 von 100.000 Frauen an dieser Diagnose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt derzeit ungefähr 81% (Zitat Robert-Koch-Institut).

Mit ca. 64 Jahren liegt das mittlere Durchschnittsalter bei Erstdiagnose etwas unter dem Durchschnittsalter aller anderen Krebsarten. Damit gehört Brustkrebs zu einer Erkrankung, von der vor allem jüngere Frauen betroffen sind.

Brustkrebs kann auch bei Männern vorkommen, gehört jedoch mit ca. 500 Neudiagnosen jährlich in Deutschland eher zu einer seltenen Erkrankung. Meist tritt der Brustkrebs des Mannes bei familiärer Vorbelastung auf.

Risikofaktoren

In jüngerer Zeit konzentriert sich die klinische Forschung vermehrt auf potenzielle Risikofaktoren, die das Auftreten von Mammakarzinomen begünstigen. Die Detektion von Risikofaktoren könnte helfen Patientengruppen zu identifizieren, die verstärkt überwacht werden müssen, oder vermeidbare bzw. beeinflussbare Risikofaktoren zu entdecken.

Bekanntere unvermeidbare Dispositionen, die zur Entstehung von Brustkrebs beitragen, sind Alter (die Wahrscheinlichkeit steigt ab 60 Jahren signifikant an), familiäre Vorbelastung (ein bestätigter Fall von Brustkrebs in der Familie, sowie das Vorkommen eines Ovarialkarzinoms bei

einer näheren Verwandten bedeuten insbesondere für Frauen unter 50 Jahren ein erhöhtes Risiko), genetische Veränderungen (bestimmte Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 (BRCAst CAncer) erhöhen substantiell die Inzidenzrate unter den betroffenen Individuen), vorangegangene Bestrahlung der Brustregion (z.B. Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in der Vorgeschichte) und der menstruelle und reproduktive Verlauf der Patientin (eine vergleichsweise späte Menarche sowie Pluriparität erwiesen sich in zahlreichen retrospektiven Analysen als protektive Faktoren).

Der Fokus der erwähnten neueren Studien rückt vermehrt vermeidbare Risikofaktoren, wie eine ballaststoffreiche Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität, der Verzicht auf oder gemäßigter Konsum von Alkohol und Adipositas oder Übergewicht postmenopausaler Frauen ins Licht³. Zudem wird das Phänomen des vermehrten Auftretens von Brustkrebs in höheren sozialen Schichten untersucht.

Diagnose/ Stadieneinteilung/ Histologie

Das häufigere duktales Mammakarzinom (70-80%) geht von den Drüsengangsepithelien der Mamma aus. Seltener (10-15%) hat das Karzinom seinen Ursprung in den Läppchen der Brustdrüse und wird dann als lobuläres Karzinom bezeichnet. Weitere seltene Formen sind das tubuläre, muzinöse, medulläre oder papilläre Mammakarzinom (jeweils etwa 2%). Grundsätzlich wird eine Präkanzerose (z.B. duktales Carcinoma in situ (=DCIS) oder lobuläres Carcinoma in situ (=CLIS)) von der invasiven Form (z. B. invasives duktales Karzinom (IDC)) unterschieden. Bei der Präkanzerose ist die Basalmembran intakt. In ca. 80 % der Fälle entsteht das duktales invasive Mammakarzinom auf dem Boden eines DCIS².

Eine große Anzahl der Mammakarzinome wird durch regelmäßige Autopalpation der betroffenen Frauen oder durch das Mammographie-Screening entdeckt. Goldstandard für die Diagnosesicherung ist die konventionelle Mammographie mit Mammasonographie. In besonderen Fällen kann auch die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden⁴. Die präoperative histologische Abklärung erfolgt mittels Ultraschall oder mammographisch gesteuerter Feinnadelbiopsie.

Nach erfolgter Diagnose und Biopsie oder Operation erfolgt die Stadieneinteilung anhand der durch die UICC (Union internationale contre le cancer) veröffentlichte TNM-Klassifikation. (s.Tabelle 1)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation Mammakarzinom der UICC^{5 6}

| T=Tumorstadium | |
|--------------------------------|--|
| Tx | Primärtumor kann nicht identifiziert werden (z.B. nach adjuvanter Therapie) |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 mic | Mikroinvasion bis 0,1 cm |
| T1a | Tumorinvasion > 0,1 aber ≤ 0,5 cm |
| T1b | Tumor > 0,5 aber ≤ 1 cm |
| T1c | Tumor >1 aber ≤ 2 cm |
| T2 | Tumor > 2 aber ≤ 5 cm |
| T3 | Tumor ≥ 5 cm |
| T4a | Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand (aber nicht M.pectoralis major) |
| T4b | Ödem oder Ulceration der Brusthaut |
| T4c | T4a und T4b (Infiltration auf die Brustwand und Ödem/Ulceration der Brusthaut) |
| T4d | Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom |
| N=regionäre Lymphknoten | |
| pN0 | Keine Metastasen in den untersuchten lokoregionären Lymphknoten |
| pN1mi | Mikrometastase >0,2 mm aber < 2 mm |
| pN1a | Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine >2 mm |
| pN1b | mikroskopische, klinisch nicht erkennbare Metastase entlang der A.mammaria interna |

| | |
|-------------------------|---|
| pN1c | pN1a und pN1b |
| pN2a | Metastase(n) in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine >2 mm |
| pN2b | Klinisch erkennbare Metastase entlang der A.mammaria interna |
| pN3a | Metastase(n) in 10 und mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine >2 mm oder ipsilateralen axillären Lymphknoten |
| pN3b | Klinisch erkennbare Metastase entlang der A.mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Metastasen in mehr als drei axillären Lymphknoten und klinisch nicht erkennbare Metastase entlang der A. mammaria interna |
| pN3c | Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten |
| M=Fernmetastasen | |
| pM0 | Keine Fernmetastasen |
| pM1 | Fernmetastasen |

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation

| UICC-Stadium | Tumorstadium | Regionäre Lymphknoten | Fernmetastasen |
|---------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T0, T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIIA | T0, T1, T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |

| | | | |
|---------------------|---------|------------|----|
| Stadium IIIB | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| Stadium IIIC | Jedes T | N3 | M0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 |

Die Therapieoptionen für Frauen mit Brustkrebs bestehen aus Operation, Chemotherapie, Hormontherapie, Radiotherapie und lokalen Therapiemethoden. Es gibt viele unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten. Therapie der Wahl des nicht metastasierten Mammakarzinoms ist die Resektion. Hier wird je nach Tumorstadium zwischen der brusterhaltenden Therapie (Mammateilresektion) und der totalen Mastektomie entschieden. Neben dem genauen Tumorstadium (Tumorgröße, Histologie, Invasivität, Lymphknoten- und Metastasierungsstatus) spielen bei der Wahl einer geeigneten Therapie das Alter der Patientin, Laborergebnisse (Hormonrezeptorstatus, HER2-Status (Human Epidermal Growth Factor Receptor)), der allgemeine Gesundheitsstatus und die bereits stattgefundene Menopause eine entscheidende Rolle. Die brusterhaltende Therapie (BET) hat die Ablatio mammae weitgehend abgelöst⁷.

Ab Stadium IIIa gehört eine adjuvante Chemotherapie nach dem AC/EC (Adriamycin, Cyclophosphamid/ Epirubicin, Cyclophosphamid)- oder dem CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil)-Schema zur Standardtherapie. Für die Indikation zur Chemotherapie spielt der Lymphknotenstatus eine entscheidende Rolle. Dies gilt auch für die Indikation zur Bestrahlungstherapie. Bei ein bis drei befallenen Lymphknoten wird nur im Einzelfall zur Bestrahlung geraten, während ab drei befallenen Lymphknoten eine Bestrahlungstherapie als empfehlenswert angesehen wird. Die BET wird stets in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie angewandt. Intraoperativ wird der Lymphknotenstatus durch Entnahme des Sentinel-Lymphknotens erhoben. Bei Befall dieses Wächterlymphknotens wird die Operation um eine Axilladisektion erweitert. Auch ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) als Präkanzerose des invasiv duktales Adenokarzinoms wird durch die BET vollständig entfernt, solange die Tumorgröße 5 cm nicht überschreitet.

In der Nachsorge des nicht metastasierten Mammakarzinoms wird ein weites diagnostisches und therapeutisches Spektrum ausgeschöpft, das Radio-, Chemo-, antihormonelle Therapie und eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern, bei HER2/neu-Überexpression mit einschließt.

1.2 Das metastasierte Mammakarzinom

Epidemiologie/Prognose

Etwa die Hälfte der an Brustkrebs erkrankten Patientinnen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen⁸. Das invasive Mammakarzinom metastasiert bevorzugt in Lymphknoten, Knochen, Lunge, Leber und Gehirn (in abnehmender Häufigkeit). Ein zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertes Karzinom oder die Detektion von Metastasen in der Nachbeobachtungszeit ist für die betroffenen Frauen nach wie vor mit einer schlechten Prognose verbunden⁹. Die Tendenz zur Metastasierung ist von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten beim primären Staging abhängig. In ungefähr 30% der Fälle lassen sich beim primären Staging bereits befallene Lymphknoten feststellen. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Auftreten von Metastasen beträgt 25-30%, die mittlere Lebenserwartung für die Patientinnen liegt bei zweieinhalb bis 3 Jahren, wobei dieser Zeitraum wesentlich von der Art der Metastasierung und der Tumorbiologie abhängig ist¹⁰. Die brustkrebsbedingten Todesfälle sind bis auf wenige Ausnahmen auf die disseminierte Metastasierung und nicht auf den Primärtumor zurückzuführen. Der Verlauf fällt günstiger aus, wenn es sich um solitäre Metastasen in Knochen oder an der Haut handelt^{4,11}.

Therapie

Die Therapiemethoden für metastasierte Mammakarzinome sind weitgehend palliativ. Die primären Therapieziele der palliativen Therapie sind die Verlängerung des Überlebens, eine

Reduktion oder Stabilisierung des Krankheitsfortschritts und eine weitgehende Freiheit von tumorbedingten Symptomen⁴. Diese Ziele gilt es für jede Patientin individuell an Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand zu adaptieren. Besonderer Beachtung gilt dabei dem Hormonrezeptorstatus, der HER2/neu-Überexpression, des Grading des Tumors, der Effektivität der Vortherapien und eventuellen Komorbiditäten der Patientin. Ist die Erstdiagnose bereits mit der Detektion einer solitären Fernmetastase assoziiert (M1), so wird nach lokaler Sanierung der Fernmetastase eine R0-Resektion (s. Begriffserklärungen) des Primärtumors angestrebt¹². Operative Methoden bilden somit eine Ausnahme für die Resektion von solitären Herden, bei denen diese Möglichkeit einen Vorteil im Gesamtüberleben aufzeigen konnte (Lunge, Leber, Gehirn)^{2,13}. Eine Therapieplanung setzt sich also vorrangig aus radiologischen und chemotherapeutischen Ansätzen zusammen. Die Strahlentherapie ist vor allem bei multiplen ZNS-Metastasen und ossären Metastasen indiziert und kann Symptome verbessern sowie eine positive Auswirkung auf Mobilität und Frakturrisiko haben¹⁴.

Eine Chemotherapie wird in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen der Therapie deren Toxizität und die damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen übersteigt. Vor allem bei negativem Hormonrezeptorstatus und fehlendem Ansprechen auf die endokrine Therapie sollte sie erwogen werden¹⁵. Bei positivem Hormonrezeptorstatus gehört eine alleinige oder additive antihormonelle Behandlung zur Therapie der Wahl und sollte der Chemotherapie vorgezogen werden¹⁶. Die endokrine Therapie verbessert, sofern noch keine ausgedehnte viszerale Metastasierung stattgefunden hat sowie keine ZNS-Metastasen bestehen, nicht nur das rezidivfreie Überleben nach der Therapie, sondern auch das Gesamtüberleben¹⁷.

Bei Knochenmetastasen sowie tumorthherapieinduzierter manifester Osteoporose ist die Gabe von Bisphosphonaten indiziert^{13,14}. Sie sind dazu geeignet, den metastasenbedingten Knochenschmerz signifikant zu reduzieren. Die systemische Therapie mit Bisphosphonaten kann insbesondere bei osteolytischen Metastasen eine Progredienz sowie das Auftreten neuer Läsionen hinauszögern⁴.

1.3 Lebermetastasen

Ungefähr 25% der durch Brustkrebs bedingten Metastasen sind in der Leber lokalisiert¹¹. Mit einer Gesamtzahl von ca. 3% ist die Leber ein relativ ungewöhnlicher Ort für solitäre primäre

Metastasen. Wenn Leberherde auftreten, ist die Erkrankung meist schon weit im Körper verbreitet¹¹. Die Diagnose wird meist bildgebend gestellt und gegebenenfalls durch eine Biopsie gesichert. Basisdiagnostisch gilt die Leberultraschalluntersuchung als ausreichend, diese sollte jedoch bei Unklarheiten durch eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt werden.

Lebermetastasen beim Mammakarzinom sind Ausdruck einer systemisch-hämatogenen Tumormetastasierung und sind in einem hohen Maße mit Metastasen in anderen Organen verbunden. Auch sind die hepatischen Metastasen beim Mammakarzinom oftmals diffus und verstreut aufgrund der systemisch-hämatogenen Aussaat. Im Gegensatz dazu sind Lebermetastasen bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes oft auf die Leber begrenzt, da hier die Metastasierung hämatogen aber meist über das portal-venöse System mit der Leber als ersten Filter erfolgt ist.

Beim hepatisch metastasierten Mammakarzinom mit multiplen Leberherden wird eine mediane Lebenserwartung mit 6-8 Monaten angenommen¹¹. Lebersversagen aufgrund der hepatischen Metastasierung gehört mit ungefähr einem Fünftel zu den Haupttodesursachen von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Diese Zahlen verdeutlichen, wie sehr eine hepatische Metastasierung das Gesamtüberleben bei Brustkrebs bestimmt und wie dringlich die Erforschung und Etablierung alternativer Behandlungsoptionen ist, die von Brustkrebs betroffenen Patientinnen einen positiven Ausblick in Bezug auf das Gesamtüberleben gibt und gleichzeitig ihre Lebensqualität erhält.

1.3.1 Behandlungsoptionen

Das in die Leber metastasierte Mammakarzinom fällt in das UICC-Stadium IV, und aufgrund der raschen Progredienz der Leberherde sind die Therapieansätze noch allein palliativ. Es gelten die allgemeinen Grundsätze der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit endokriner Therapie vor Chemotherapie und eine individuell mit der Patientin zu entscheidende radiologische, operative und/oder chemotherapeutische Therapie.

Jedoch weist die Behandlung von hepatischen Metastasen beim Mammakarzinom einige Besonderheiten auf. Das breite Spektrum an unterschiedlichen Therapien lässt sich nicht zuletzt

durch Kontraindikationen erklären, die eine Therapie häufig unmöglich machen. Aufgrund des größtenteils multipel komorbiden Patientenkollektiv des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms sind einige Therapiemethoden nur sehr eingeschränkt einsetzbar.

Bei positivem Hormonrezeptorstatus wird allen Patienten eine endokrine Therapie empfohlen. Bestehen Bedenken gegenüber anderen Verfahren, ist dies oftmals die alleinige Therapie. Bei negativem Hormonrezeptorstatus, disseminierter Erkrankung, einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium oder konkomitanten ZNS-Metastasen wird eine systemische oder lokale intraarterielle Chemotherapie erwogen. Den Patientinnen mit solitären Lebermetastasen steht auch die chirurgische Resektion zur Verfügung. Je nach Größe und Lage des Tumors und Allgemeinzustand der Patientin kann auch eine Teilresektion, Enukleation, Segmentresektion oder Hemihepatektomie erwogen werden. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit der externen Bestrahlung von Lebermetastasen. In den letzten 15 Jahren sind immer mehr lokale Ablationsmethoden entwickelt worden, die meist bildgesteuert eine Nekrose direkt im Inneren des Tumors anstreben. Erwähnt seien hier die laserinduzierte Thermoablation (LITT) und die Radiofrequenzablation (RFA). Als weitere Methode steht die Radioembolisation (RE oder auch selektive interne Radiotherapie (SIRT)) zur Verfügung, die eine intraarterielle Embolisation der tumorspeisenden Gefäße mittels radioaktiv beladenen Mikrosphären darstellt.

Die CT-gesteuerte Brachytherapie ist eine relativ junge Methode, die danach strebt, die Hürden der bestehenden Verfahren zu überbrücken, und sich als nebenwirkungsarme, minimalinvasive, hocheffektive Alternative zu etablieren¹⁸.

1.3.2 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie stellt die Therapie der Wahl des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus ohne Hirnmetastasen dar. In einer nicht lebensbedrohlichen Situation wird sie als erster Therapieschritt eingeleitet, da eine Wirkung erst ab 10-12 Wochen zu erwarten ist. Sie wird als alleinige Therapie verabreicht, da eine Kombination mit einer Chemotherapie die Toxizität erhöhen würde. Da die endokrine Therapie den Tumor systemisch zu unterdrücken versucht, ist sie besonders wegen der oben genannten Mikrometastasen ein wichtiger Therapiebaustein. Prämenopausal ist die ausschließliche Gabe von Tamoxifen (selektiver Östrogenrezeptormodulator) indiziert, postmenopausal kann

zusätzlich mit Aromatasehemmern (z.B. Letrozol) therapiert werden. Einige neuere Studien konnten zeigen, dass durch die antihormonelle Therapie das progressionsfreie Überleben verlängert werden konnte¹⁷.

1.3.3 Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie ist bei auf die Leber begrenzter Metastasierung nahezu obsolet. Sie bleibt jedoch eine häufig angewandte Alternative bei gleichzeitiger extrahepatischer Metastasierung (vor allem ZNS-Metastasen)¹⁹. Eine 2006 von Schneebaum et al. durchgeführte retrospektive Analyse, die 18 Patienten mit lokoregionären Therapiemethoden und mit 22 Patienten mit isolierten Lebermetastasen und systemischer Chemotherapie verglich, konnte für die zweitgenannte Gruppe keinen Vorteil im Überleben zeigen¹⁶. In der ersten Gruppe konnte für die lokal angewandte intraarterielle Chemotherapie in Kombination mit anderen Methoden, wie vorausgegangener systemischer Chemotherapie, hormoneller Therapie und lokaler Bestrahlung eine Prognoseverbesserung beschrieben werden.

Eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie kann in einigen Fällen das Gesamtüberleben der Patientinnen verbessern²⁰. Obwohl die Chemotherapie noch als Eckpfeiler der Behandlung von Fernmetastasen des Primärtumors in der Brust gilt, führen Toxizität und für die Patientinnen sehr unangenehme Nebenwirkungen oftmals zum Therapieabbruch. Die wenigsten Patienten sind imstande, die ihnen initial verschriebene Chemotherapie bis zum Ende über sich ergehen zu lassen. Dies führt neben erheblichen physischen Beschwerden zu einer hohen Frustration und vielen Ängsten bei ohnehin psychisch sehr tangierten Patienten. Auch hier besteht jedoch der Vorteil einer systemischen Therapie, die sich zusätzlich gegen makroskopisch nicht darstellbare maligne Zellen richtet.

1.3.4 Chirurgie

Die Leberteilektomie ist eine relevante Option für Patientinnen mit Lebermetastasen, sofern eine extrahepatische Erkrankung kontrollierbar oder abwesend ist. In zahlreichen Studien (vgl. Hoffman et al., Adam et al., Selzner et al.) konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 18%-58 % erzielt werden^{20,21}. Für die Patientinnen ist dies oftmals der einzige kurative Ansatz zur

Bekämpfung ihrer Erkrankung. Jedoch bleibt diese Möglichkeit einem sehr ausgewählten Patientenkollektiv vorbehalten. Multiple Komorbiditäten erlauben oftmals nicht die Erwägung einer Operation, da die perioperative Morbidität und Mortalität den Nutzen der Resektion, Lumpektomie (Leberteilresektion) oder Hemihepatektomie weit übersteigen würden. Eine gleichzeitige Lebererkrankung gilt zumeist als Ausschlusskriterium, da den Patienten durch den mitreserzierten Sicherheitsabstand zusätzlich funktionsfähiges Lebergewebe entnommen wird. Die sorgfältige Selektion spielt folglich eine zentrale Rolle in der Auswahl der für die chirurgische Sanierung in Frage kommenden Patienten.

Aufgrund der fehlenden Toxizität der Methode und guter Langzeitergebnisse in Stufenkombination mit medikamentöser Therapie, stellt die chirurgische Sanierung dennoch einen effektiven adjuvanten Baustein einer multimodalen Therapie dar. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse nach chirurgischer Entfernung von Lebermetastasen.

Tabelle 3: Studienergebnisse über die chirurgische Entfernung hepatischer Metastasen von J.Ruiterkamp, M.F.Ernst, „The role of surgery in metastatic breast cancer“²²

| Autor (Jahr) | Pat. | Zeitraum | R0 (in %) | Gesamtüberleben (in %) | | | | | Prognose- faktoren für Gesamt- überleben | Medianes Überleben | | |
|---------------------|------|-----------|-----------------|------------------------|----|----|----|----------------------------------|---|--------------------|------|--------|
| | | | | 1J | 2J | 3J | 4J | 5J | | R0 | R1/2 | Gesamt |
| Pocard (2000) | 52 | 1988-1997 | 86 | 86 | 79 | 65 | | | KFI > 48m | n.a. | n.a. | 42m |
| Pocard (2000) | 65 | 1988-1999 | | 90 | | 71 | 46 | | KFI > 36m | | | n.a. |
| Yoshimoto (2000) | 25 | 1985-1998 | | | 71 | | | 27 | | | | 34m |
| Selzner (2000) | 17 | 1987-1999 | | | | | | 22 | KFI >12m | | | 27m |
| Elias (2003) | 54 | 1986-2000 | 81 | | | 50 | | 34 | HR+ | n.s. | n.s. | 34m |
| Vlastos (2004) | 31 | 1991-2002 | | | 86 | | | 61 | | | | 63m |
| Sakamoto (2005) | 34 | 1985-2003 | | | | | | 31 | Extrahepa- tische Erkrankung | | | 36m |
| Adam (2006) | 85 | 1984-2004 | 65 | | | | | 41(ges.) 10 (R 2) 42 (R 1) | Kein Anspre- chen auf prä- operatives | | | 46m |

| | | | | | | |
|-----------------|----|-----------|--|----------|--|-------------|
| | | | | 43 (R 0) | CT, R 2 | |
| | | | | | Resektion, keine wiederholte Hepatektomie | |
| Martinez (2006) | 20 | 1995-2004 | | 61 | 33 | ER, her2neu |
| | | | | | | 32m |

n.a.= keine Angabe

n.s.= nicht signifikant

KFI = Krankheitsfreies Intervall

Pat.: Patienten

J: Jahr

R0,R1,R2: s. Begriffserklärungen

1.3.5 Lokale Ablationsmethoden

Wird ein offen operativer Eingriff vom Patienten abgelehnt oder bestehen unterschiedliche Kontraindikationen gegen eine chirurgische Resektion, kann man eine der in den letzten Jahren zahlreich entwickelten bildgeführten thermischen lokalen Ablationsmethoden erwägen. Es gibt jedoch eine Reihe von Einschränkungen für lokale Ablationsmethoden. Die Anwendung thermaler Verfahren im Tumorgebiet schließt Läsionen, die eine gewisse Tumorgöße überschreiten (meist >5 cm) aus. In einigen Fällen kann aufgrund der Kühlung benachbarter Gefäße („heat sink effect“) keine komplette Umfassung der Läsion erzielt werden. Die Nähe von Risikostrukturen wie größerer Gefäße, Leberhilus oder Gallenblase bedeutet zusätzlich eine Restriktion für diese Methoden²³. In Tabelle 4 sind die minimalinvasiven Verfahren einander gegenüber gestellt²².

Tabelle 4: Vergleich der Studienergebnisse über die Behandlung hepatischer Metastasen durch Brustkrebs mit minimalinvasiven Verfahren (von J.Ruiterkamp, M.F. Ernst “The role of surgery in metastatic breast cancer”²²⁾)

| Autor (Jahr) | Patienten | Zeitraum | Anzahl Metastasen | Technischer Erfolg | Überleben | | | | | | |
|---------------------|-----------|-----------|-------------------|--------------------|---------------|----|----|----|----|--------|------------|
| | | | | | Gesamt (in %) | | | | | Median | Mittelwert |
| | | | | | 1J | 2J | 3J | 4J | 5J | | |
| RFA | | | | | | | | | | | |
| Livraghi (2001) | 24 | 1996-1999 | 64 | 92% | | | | | | n.a. | |
| Gillams (2005) | 19 | n.a. | n.a. | n.a. | | | 42 | | | n.a. | |
| Gunabushanam (2007) | 14 | 2002-2005 | 16 | 100% | 64 | | | | | n.a. | |
| Sofocleous (2007) | 12 | 1999-2005 | 14 | 93% | 100 | 70 | | 30 | | 5.0 J | |
| Jakobs (2009) | 43 | 1999-2006 | 111 | 96% | 92 | 70 | | 39 | | 4.9 J | |
| Meloni (2009) | 52 | 1996-2008 | 87 | 97% | 68 | 43 | | 27 | | 2.5 J | |
| Laser | | | | | | | | | | | |
| Mack (2001) | 127 | 1993-2000 | 332 | n.a. | 97 | 75 | 65 | | 34 | | 4.3 J |
| Mack (2004) | 232 | 1993-2002 | 578 | n.a. | 96 | 80 | 63 | | 41 | | 4.9 J |
| Vogl (2010) | 161 | 2001-2007 | n.a. | n.a. | 89 | 56 | 37 | | 14 | | 2.7 J |
| Microwave | | | | | | | | | | | |
| Abe (2005) | 8 | 2000-2004 | 11 | 91% | | | | | | n.a. | n.a. |

Radiofrequenzablation (RFA)

Bei der Radiofrequenzablation handelt es sich um ein perkutanes bildgesteuertes radiologisches Verfahren zur Zerstörung von Tumoren durch Hitze. Für primäre Leberkarzinome, neuroendokrine Tumore und Leberabsiedelungen von kolorektalen Karzinomen gehört es bereits zu den elektiven Therapiemodalitäten²⁴⁻²⁶.

Bei dieser Methode werden Radiofrequenzwellen Ultraschall- oder CT-gesteuert über Elektroden ins Tumorrinnere eingebracht, um so eine Zerstörung des malignen Gewebes zu bewirken². Während einer Ablationszeit von ungefähr 10-15 min wird anhand der Echogenität im Ultraschallbild oder durch Kontrastmittelcomputertomographie direkt der Erfolg des Verfahrens beurteilt (Gunabushanam et al.). Der Eingriff wird in der Regel in Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie durchgeführt. Die Autoren Gunabushanam et al., Jakobs et al., Livraghi et al. und Sofocleous beschreiben in ihren Studien ähnliche Ergebnisse dieser für ein ausgewähltes Patientenkollektiv effektiven und sicheren Therapiemethode. Die therapeutische Effektivität der Methode (definiert als komplette Nekrose der Zielstruktur nach der Ablation) beträgt annähernd 100%, wohingegen eine Nekrose des Sicherheitsabstands um das maligne Gewebe nicht immer erreicht werden konnte. Daran sind nicht zuletzt die oben genannten Kontraindikationen (Nähe größerer Gefäße und/oder anderer Risikostrukturen, Kühlungseffekt) schuld, die die Anwendung thermaler Strahlung einschränken.

Für ausgewählte Patienten mit Tumoren unter 5 cm oder in Ausnahmefällen 7 cm und mit kontrollierbarer extrahepatischer Erkrankung und vorangegangener systemischer Chemotherapie ist die RFA stets in die Therapieplanung einer Stufentherapie miteinzubeziehen. Jakobs et al. konnten für Patientinnen mit überschaubarer extrahepatischer Erkrankung (als Ausnahme wurden ossäre Absiedelungen beschrieben) Vorteile im Gesamtüberleben berichten (Jakobs et al)²⁷. Als minimalinvasive Methode ist sie mit einer relativ geringen Komplikationsrate verbunden und kann unter Lokalanästhesie mit Analgosedierung erfolgen. Im Gegensatz zu erweiterten chirurgischen Resektionen sind keine Fälle mit Leberversagen beschrieben.

Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein in örtlicher Betäubung durchgeführtes Therapieverfahren, bei welchem CT- oder MRT-gesteuert eine spezielle Lasersonde in das maligne Gewebe eingeführt wird. Der Applikator am Ende der Sonde wandelt die Laserstrahlung in Hitze um, wodurch das Zielgewebe thermisch zerstört wird. Das Verfahren ist analog zur RFA limitiert auf eine Tumorgöße bis zu 5 cm und nicht mehr als fünf Leberherde („5er-Regel“, ebenso in Analogie zur RFA) ²⁸⁻³⁰. Es ist ein minimalinvasives und schonendes Therapieverfahren, das aufgrund der thermischen Ablation ein ähnliches Komplikations- und Nebenwirkungsspektrum wie die RFA aufzeigt.

Jedoch gelang es bis jetzt nicht, den nach Radiofrequenzablation beschriebenen Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit Lebermetastasen, die mittels LITT behandelt wurden, zu zeigen (Mack). Nichtsdestotrotz kann die LITT den Vorteil einer Online- Kontrolle der Ablation unter MRT mit Hilfe von speziellen thermosensiblen Sequenzen für sich beanspruchen.

1.3.6 Strahlentherapie

Eine externe Strahlentherapie der gesamten Leber spielt bei Lebermetastasen kaum eine Rolle, sie kann jedoch bei disseminierter oder weit fortgeschrittener Erkrankung adjuvant zur systemischen Chemotherapie eingesetzt werden ^{9,21}

Eine lokale Bestrahlung des betroffenen Gebietes ist bei der Patientin oft mit multiplen Sitzungen, also einem hohen Therapieaufwand und unangenehmen Nebenwirkungen (z.B. Brennendes Gefühl in der bestrahlten Region, gerötete Haut) sowie einer „überflüssigen“ Strahlenbelastung tumorfreier Areale verbunden.

Der histologische Aufbau des Leberparenchyms und ihre anatomische Lage machen die Leber zu einem sehr strahlensensiblen Organ. Daraus resultiert die Tatsache, dass eine externe Strahlentherapie mit hohen Dosen zum Funktionsverlust des umgebenden Lebergewebes sowie anderer Strukturen führen kann.

1.3.7 Stereotaktische Body Radiotherapie (SBRT)

Die stereotaktische Radiotherapie (= stereotactic body radiation therapy=SBRT) ist eine nicht invasive sehr genaue Methode zur Behandlung von kranialen Metastasen sowie von nicht

operablen Herden in Lunge und Leber³¹. Hierbei werden hohe Strahlendosen hypofraktioniert in das maligne Zielvolumen eingebracht. Eine zusätzliche Markierung der Metastasen mit speziellen röntgendichten Markern kann die Schonung umgebender Strukturen und der gesunden Leber optimieren. SBRT ist ein vielfach angewandtes Verfahren zur Behandlung von nicht operablen Lungentumoren und findet auch Anwendung in der Therapie von Lebermetastasen durch Brustkrebs. Durch die externe Natur der Methode³² wird jedoch in der Literatur eine Größenlimitation auf Herde unter 3 cm vorgeschlagen. Bei größeren Tumoren waren die Ergebnisse mit der genannten Methode nicht vielversprechend.

1.3.8 Selektive interne Radiotherapie (RE= Radioembolisation)

Es handelt sich hierbei um eine Therapie für Patientinnen mit nicht resezierbaren Lebermetastasen weit fortgeschrittener Mammakarzinome, bei dem kleine radioaktive Kügelchen über die den Tumor versorgenden Arterien direkt ins maligne Gewebe eingebracht werden und den Tumor von innen heraus zerstören. Die Technik kann auch bei Bedenken gegenüber der Toxizität einer konventionellen Chemotherapie zum Einsatz kommen. Meist werden Yttrium-90-Mikrosphären angewandt, die über die Leberarterie in die stark leberarteriell versorgten Wachstumszonen der Lebermetastasen (vgl. Vogl und Mack 2011²⁸). Aufgrund der dualen Versorgung der Leber (V.portae und Leberarterie) mit oxygeniertem Blut, ist die radiogene Wirkung auf das gesunde Lebergewebe geringer, da das gesunde Lebergewebe zu 80% von der Vena portae versorgt wird³³. Auch diese Methode erfordert eine weitgehend normale Leberfunktion. Das Einbringen radioaktiver Mikrosphären in der Angiographie birgt die zusätzliche Gefahr der Verschleppung dieser Substanzen (Beispiel: Magen, Duodenum, Gallenblase, Haut, Lunge). Studienergebnisse von Jakobs et al., Bangash et al. und Coldwell et al. präsentieren vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben. Eine komplette Remission konnte in keiner der Studien erreicht werden, wohl jedoch eine Verbesserung der Symptomatik und eine Verlängerung des beschwerdefreien Intervalls^{18,33}. Diese positiven Effekte auf den Zustand der Patientinnen erfordern weitere prospektive Studien und Langzeitstudien.

1.3.9 Brachytherapie in Afterloading-Technik

Bei der CT-gesteuerten Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) wird ein Festkörperstrahler (in der Regel Iridium-192) von außen über einen Afterloading-Katheter in Nachladetechnik direkt in den Tumor eingebracht. Das Verfahren benötigt somit im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie ein invasives Einbringen des Afterloading-Katheters. Dafür befindet sich die höchste Dosis bei diesem Verfahren im Tumorzentrum, und umliegende Gewebe können aufgrund des steilen Dosisabfalls weitgehend geschont werden. Das invasive Einbringen der Katheter erfolgt in der Regel unter Computertomographischer(CT) oder Magnetresonanztomographischer(MRT) Steuerung.

Vorteil der CT-gesteuerten Brachytherapie ist, dass die Limitationen hinsichtlich der Tumorgröße und -Lokalisation, Anzahl der Läsionen und Vaskularisation nicht in dem Ausmaß gelten, wie dies bei LITT und RFA der Fall ist³⁴. Im Unterschied zu den genannten Methoden wird bei der Brachytherapie keine Hitzestrahlung angewandt, sondern eine radioaktive Quelle direkt in das maligne Gewebe eingebracht und erst im Inneren des Tumors mittels Nachlader (Afterloading) bestrahlt. Dies erlaubt die Anwendung relativ hoher Strahlendosen unter Schutz der umgebenden Strukturen. Die Methode wurde von Ricke et al. entwickelt, um die Limitationen der intraoperativen Bestrahlung zu überwinden. Technische Limitationen wie die schlechte intraoperative Sicht, die manuelle und somit ungenügend exakte Platzierung der Katheter und eine nicht ausreichende Abdeckung des Zielvolumens sowie die Invasivität des chirurgischen Eingriffs wurden durch die Brachytherapie abgeschafft. Bis dato wurde die Brachytherapie vor allem eingesetzt, wenn man durch die anatomischen Voraussetzungen besonders guten Zugang zum Tumor hatte (zum Beispiel beim Gebärmutterhalskrebs durch die Vagina). Zunächst wurde auf diese Methode ausgewichen, wenn Kontraindikationen gegen die thermalen Verfahren LITT und RFA bestanden, jedoch etabliert sich die Methode immer mehr als Alternative zu den genannten Verfahren, da die Errungenschaften im Gesamtüberleben und lokaler Tumorkontrolle vielversprechend sind. Die Variante hat eine sehr geringe Komplikationsrate und ist für den Patienten kaum mit zusätzlicher Belastung verbunden, da Therapieplanung und Bestrahlung in einer einzigen Sitzung durchgeführt werden können. Wie bei den anderen lokalen radiologischen Verfahren findet eine peri-interventionelle Kontrolle der therapeutischen Effektivität direkt bildgebend durch kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztherapie (MRT) statt. Mit einer sehr hohen Dosis im Inneren des Tumors kann so das maligne Gewebe abladiert und somit destruiert

werden, während das umliegende Gewebe geschützt bleibt. Die Brachytherapie stellt damit eine Therapieoption für Patienten mit nicht resezierbaren Leberherden dar.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der konsekutiven Patientinnen mit Lebermetastasen bei Brustkrebs, die zwischen Januar 2008 und Februar 2011 in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum, mittels CT-gesteuerter Hochdosis Brachytherapie behandelt wurden, untersucht. Folgende Fragen galt es dabei zu erläutern:

- Mit welcher Morbidität und Mortalität ist die Behandlung verbunden?
- In welchem Ausmaß gelingt es der Methode, eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen?
- Kann die CT-HDRBT langfristig die Prognose des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms verbessern?
- Gibt es Verbesserungen im Gesamtüberleben der behandelten Patientinnen?

Zielsetzung

Trotz intensivierter Forschung und der Entwicklung neuer vielversprechender Therapiealternativen bleibt die Prognose für Frauen mit hepatisch metastasiertem Brustkrebs infaust. Keine der momentan bestehenden Therapien ermöglicht eine Heilung, und es ist mit einem konsekutiven Tod der Patientin zu rechnen. Gleichzeitig steigt die Inzidenz von Brustkrebs, auch als Errungenschaft der immer früheren und verbesserten Diagnosestellung, stetig an. Dies stellt einer der häufigsten onkologischen Diagnose unter Frauen eine Prognose gegenüber, die onkologische, chirurgische und radiologische Spezialisten vor die dringende Herausforderung der Erarbeitung von Behandlungskonzepten stellt, welche den betroffenen Frauen eine Therapieoption bieten können. Die Brustkrebs-bedingte Mortalität ist in den letzten Jahren bereits rückläufig, vor allem die Prognose des nicht metastasierten Mammakarzinoms verbessert sich aufgrund modernerer Diagnostik und intensivierten und spezialisierten Therapien. Zielsetzung der Studie waren vor allem die lokale Tumorkontrolle und das progressionsfreie Intervall. Bei einem in die Leber metastasierten Karzinom handelt es sich um einen hoch

agressiven, weit verbreiteten Tumor mit multiplen Mikrometastasen. Die hepatische Manifestation bedeutet somit für die Patientin ein unaufhaltsames Voranschreiten ihrer Erkrankung. Als wichtigstes Ziel der Brachytherapie wird deshalb betrachtet, ein lokales Fortschreiten der Erkrankung sowie Rezidive maligner Zellen an der behandelten Läsion zu verhindern. Dies bedeutet eine Verbesserung der Lebensqualität für betroffene Frauen, welche durch die Lebermetastasen stark beeinträchtigt ist.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Grundlage dieser retrospektiven Untersuchung bilden die Daten aus den Krankenakten, die der Charité Berlin klinikeigenen digitalen Patientendatenbank „Asena“ entnommen wurden. Die Eingriffe erfolgten in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Standort Virchow-Klinikum. Die Datenbank enthält die Operationsprotokolle, Anamnesebögen, prä- und-postoperative Laborbefunde, Arztbriefe, Pathologieberichte und die Protokolle der Nachsorgeuntersuchungen. Das Follow-up erfolgte überwiegend in der gleichen Klinik, die Ergebnisse wurden ebenfalls der Datenbank „Asena“ entnommen. Bei extern erfolgtem Follow-up wurden die Patientinnen gebeten, uns die digitalen Daten der CT-, oder MRT-Untersuchung per CD-ROM zukommen zu lassen. Diese wurden dann in unserem digitalen Bildarchiv (PACS, GE Centricity) gespeichert. Die Verarbeitung der ermittelten Daten erfolgte mit einem Personal Computer (PC), die statistische Auswertung mit dem Softwaresystem „Superior Performing Software Systems (SPSS) 14.0 für Windows“ Chicago, Illinois.

Die Erhebung und Auswertung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

2.2 Statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientendaten mit viel Wert auf Vollständigkeit als Microsoft Excel- Tabelle (Excel 2002, Version 10, Microsoft, Redmond, Washington) angelegt. Diese Datenbank wurde kontinuierlich aktualisiert. Zur Auswertung der so evaluierten Daten wurden diese in das Statistikprogramm SPSS Version 17 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) eingetragen. Die Überlebenskurven wurden bestehend auf den Methoden nach Kaplan-Meier erstellt. Der Tod der Patienten oder ein Rezidiv wurde als beobachtetes Ereignis in einem echten Beobachtungszeitraum definiert. Durch die zensierte Beobachtungszeit können Überlebensraten von Gruppen von Patienten erstellt werden, die einem Mindestzeitraum (in Monaten) der Nachsorge zugänglich waren.

2.3 Patientenkollektiv

Analysiert wurden die Daten von 37 Patientinnen mit insgesamt 80 nicht resezierbaren Lebermetastasen eines Mammakarzinoms, die in einem Zeitraum von drei Jahren (01.2008 bis 12.2010) mittels CT-gesteuerter Brachytherapie in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Berlin, Standort Virchow-Klinikum, behandelt wurden. Die Frauen waren im Alter von 34 bis 83 Jahren zum Zeitpunkt der Behandlung.

2.4 Primärtumor

Erhoben wurden die Tumorlokalisation, der Lymphknotenstatus, das Datum und die Radikalität der Primärtumoroperation und der histologische Status des Primärtumors mit ausführlichem Staging nach dem TNM-System, welches den Metastasierungsstatus beinhaltet.

2.5 Ein- und Ausschlusskriterien

2.5.1 Indikation für die Behandlung

Grundsätzlich kommen alle Frauen mit brustkrebsbedingten Lebermetastasen für die Behandlung mit CT-HDRBT in Frage. Bei den behandelten Läsionen handelt es sich um nicht-resezierbare Metastasen (onkologisch, technisch oder aufgrund der Begleiterkrankungen irresektabel). Voraussetzung ist eine sogenannte „leberdominante“ Erkrankung. Dies bedeutet, dass die Gesamtprognose der Patientin hauptsächlich von der Progression der hepatischen Metastasierung abhängt. Dabei ist von untergeordneter Bedeutung, ob extrahepatische Metastasen vorliegen oder nicht, sofern diese nicht das Krankheitsgeschehen dominieren und vordergründig die Morbidität der Patientin beeinträchtigen. Zur CT-HDRBT wurden beispielsweise Patientinnen eingeschlossen, deren Lebermetastasen Chemotherapie-refraktär waren, die aufgrund von Komorbiditäten keiner Operation zugänglich waren und die unter einer nicht-resezierbaren (z.B. multifokalen) hepatischen Tumorerkrankung litten.

Neben der Nichtresezierbarkeit der Metastasen galt eine Tumorgröße von >5 cm als Indikation zur Brachytherapie, da für diese Läsionen thermoablative Verfahren, wie RFA und LITT nicht anwendbar sind. Nach oben gab es bezüglich der Größe der Läsionen keine Einschränkungen.

Der Allgemeinzustand der Patientinnen musste eine Therapie zulassen ebenso wie keine ausgeprägte Leberfunktionsstörung vorliegen durfte. Die Leberfunktion wurde durch den Child-Pugh-Score (Stadieneinteilung der Leberzirrhose) objektiviert, ein Child- Status A oder B wurde als ausreichend angesehen. Der Quickwert der Patientinnen wurde in der präinterventionellen Laborkontrolle erfasst und musste über 50% liegen, ebenso wie die partielle Thromboplastinzeit weniger als 50 Sekunden (s) betragen musste. Die hämostatische Situation der Patienten wurde, wenn notwendig, korrigiert (z.B. durch Gabe von Thrombozytenkonzentrat).

Die Patientinnen, die für eine Hochdosis-Brachytherapie in Frage kamen, wurden von ihrem Hausarzt, dem zuständigen Onkologen oder Gynäkologen an die radiologische Klinik der Charité, Standort-Virchow-Klinikum überwiesen.

Die Einwilligung der Patienten wurde in ausreichendem Zeitraum vor den Interventionen nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch eingeholt. Zum Zeitpunkt der Behandlung lag von allen Patienten die ausgefüllte Einwilligungserklärung vor.

2.5.2 Einschlusskriterien für die Analyse

Analysiert wurden alle im o.g. Zeitraum behandelten Patientinnen. Patientinnen, von denen keine weiteren Nachbeobachtungsdaten vorlagen, wurden nicht in die Analyse mit eingeschlossen (n=2).

2.5.3 Ausschlusskriterien für die Behandlung

Patientinnen mit massiver extrahepatischer Erkrankung kamen für eine Behandlung mit CT-HDRBT nicht in Frage. Ausgedehnter Aszites und hoch pathologische Leberwerte (Bilirubin >2mg/dl) waren weitere Ausschlusskriterien. Ossäre Metastasierung, einzelne Lymphknotenmetastasen und sonstige solitäre extrahepatische Metastasen stellten keine Kontraindikation dar.

2.6 Technik

2.6.1 Hochdosis-Brachytherapie mit Afterloadingtechnik

Grundlagen

Die Brachytherapie bedient sich der Grundlagen konventioneller onkologischer Strahlentherapie, die auf das Jahr 1901 zurückgeht. Damals machten Pierre Curie und Henri-Alexander Danlos die Entdeckung, dass man einen Tumor durch Einbringen einer Strahlenquelle in das maligne Gewebe schrumpfen lassen konnte. Im Gegensatz zur Teletherapie, bei der „aus der Ferne“, also perkutan bestrahlt wird, versucht die Brachytherapie (griechisch βραχυς/ brachus = „kurz“ „nah“) die auf das umliegende, gesunde Gewebe abgegebene Strahlendosis zu minimieren, indem radioaktive Isotope im Zielvolumen selbst wirken. Das Einbringen eines Applikators erfolgt über vorhandene Gefäße (intravaskulär), vorgeformte Körperhöhlen (intrakavitär) oder direkt in das Gewebe (intersitiell).

Bei der Hochdosis-Brachytherapie (HDRBT) werden radioaktive Nuklide über einen Katheter direkt in das Tumorgewebe eingeführt. In Abhängigkeit von der Länge des Verweilens an den verschiedenen Stellen entlang des Katheters können die Dosis und die 3-dimensionale Konfiguration der Bestrahlung gesteuert werden. Multiple eingebrachte Katheter erlauben die Behandlung auch sehr komplexer Metastasenkonfigurationen. Tumorzellen vermehren sich wie andere Körperzellen durch Mitose. Die von der Quelle ausgesandte Strahlung vermag durch Doppelstrangbrüche die DNS der malignen Zellen zu zerstören und verhindert so deren Mitose. Zusätzlich kann die Strahlung direkt zur Apoptose der Tumorzellen führen. Das Tumorwachstum stagniert.

Die Strahlendosis ist durch die pro Masse absorbierte Energie, angegeben in Joule pro Kilogramm, definiert. Bei der HDRBT werden hohe Strahlendosen (>12 Gy (J/kg)) in den Körper eingebracht, im Gegensatz zur low-dose-rate Brachytherapie (<2 Gy) und middle-dose-rate Brachytherapie (2-12 Gy)³⁵.

Strahlenquelle

Die bei dieser Serie von Patienten angewandte Strahlenquelle war Iridium-192, diese ist mit einer Halbwertszeit von 73,83 Tagen das stabilste unter den Iridium-Isotopen. Es sendet Beta- und Gammastrahlung aus (γ -Strahlung), die auf die Erbsubstanz der Zellen wirkt. Die Energie

der Strahlenquelle und ihre Art sind entscheidend für die Reichweite der Strahlung im Tumor. Iridium-192 hat eine mittlere Energie von ca. 7,25- 612,46 keV (= kilo-Elektronenvolt). Um eine geringe Reichweite zu erreichen, sollte die Energie bei Gammastrahlern 100keV nicht übersteigen.

Afterloading

Afterloading ist eine Nachladetechnik für die intrakavitäre und interstitielle Applikation von radioaktiver Strahlung. Für dieses Verfahren wird ein zunächst leerer endgeschlossener Applikator oder Afterloading-Katheter in das Gewebe oder die Körperhöhle eingebracht und seine Lage kontrolliert. Zur Zeit der eigentlichen radioaktiven Bestrahlung muss das medizinische Personal folglich den Raum verlassen und setzt sich keiner zusätzlichen Strahlenbelastung aus. Ein hochaktiver Strahler schickt dann in Nachladetechnik die Quelle über einen Führungsdraht durch den Afterloading-Katheter in das Zielvolumen. Nach der Behandlung wird die Strahlenquelle wieder aus dem Körper entfernt. Dies führt zu einer minimalen Strahlenexposition umgebender Strukturen³⁶.

2.7 Interventionen

2.7.1 Vorbereitung der Patienten

Präinterventionell lag von allen Patientinnen ein aktuelles MRT mit leberspezifischem (Gd-EOB-DTPA) Kontrastmittel und ein aktuelles Labor (PTT=Partielle Thromboplastinzeit), die Bilirubinwerte, die Werte von AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase), AP (Alkalische Phosphatase), INR (International Ratio) und CRP (C-reaktives Protein) vor. Die Blutentnahme wurde am ersten und zweiten Tag nach der Intervention wiederholt. Postinterventionell wurde die Ablation der CT-HDRBT ambulant mittels MRT mit leberspezifischem (Gd-EOB-DTPA) Kontrastmittel 6, 12 und 24 Wochen nach dem Eingriff kontrolliert.

Plättchenaggregationshemmer (z.B. ASS, Clopidogrel) und Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) wurden, falls erforderlich, 7 Tage vor den Eingriffen in Absprache mit den Hausärzten bzw. behandelnden Ärzten, abgesetzt.

2.7.2 Analgosedierung

Für die Eingriffe erhielten die Patientinnen eine Kombination aus niedrig dosierten Sedativa und kurz wirksamen Analgetika, welche die Kommunikation mit den Frauen während der Eingriffe bis zu einem gewissen Maße möglich machte. Standardmäßig erfolgt diese Analgosedierung in unserer Klinik durch intravenöse Applikation eines Sedativums (Midazolam 1-5mg) und eines Schmerzmittels (Fentanyl). Die Dosierungen wurden individuell an die Konstitution und Befindlichkeit der Patientin angepasst und gegebenenfalls während der Behandlung verändert. Die Behandlungen erfolgten unter ständiger Kontrolle der Vitalparameter der Patientin (Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, EKG).

2.7.3 CT-gestützte Katheterplatzierung

Das Areal um die Einstichstelle wurde zunächst steril gewaschen und mit einem Lochtuch abgedeckt. Das Hautareal im Bereich der Einstichstelle wurde mit Lidocain lokal betäubt. Die Patientin erhielt zu Beginn der Intervention ein CT, zur genauen Lokalisation der Lebermetastasen und zur Planung der Platzierung der Afterloading-Katheter. Unter CT-Kontrolle (Fluoroskopie) wurde eine 17-G (G=Gauge, Eichmaß für die Größe von Kanülen und Nadelspitzen, Länge der Nadel 15-20 cm) Nadel in die Lebermetastase vorgeschoben. Die Nadel wurde dann über den steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz, Boston Scientific, Boston, USA) zurückgezogen und in Seldinger Technik durch eine flexible 6-F Angiographieschleuse ersetzt. Über die Schleuse wurde der end-geschlossene Afterloading-Katheter eingebracht. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wurden ein oder mehrere Katheter in das Zielvolumen eingeführt. Durch ein Kontrastmittel-gestütztes (Ultravist® 370) Computertomogramm in Atemanhaltetechnik wurde die Lage der Katheter verifiziert. Hiernach wurden die Katheter mit einer Hautnaht fixiert und die Patientin wurde in Arzt-Begleitung in die Strahlenklinik überführt.



Abbildung 1: CT-gestützte Katheterplatzierung

2.7.4 Hochdosis-Bestrahlung mit Afterloading Technik

In der Strahlenklinik wurden die Patientinnen von einem Team aus mindestens einem Radiologen, einem Physiker und strahlentherapeutischen Pflegekräften betreut.

Bestrahlungsplanung

Die Planung der Bestrahlung erfolgt an der eigens dafür eingerichteten Workstation, die mit der Bestrahlungsplanungssoftware Brachyvision™ von Varian® (GammaMed, Varian Medical System Inc, Palo Alto, CA, USA) ausgestattet ist. Die Software kann die digitalen Bilddatensätze aus CT- und MRT-Aufnahmen der Patientin importieren. Für die Planung der bildgeführten Brachytherapie werden mit Hilfe des Programmes die Lage des Bestrahlungsvolumens, die Afterloading-Katheter und die kritischen Nachbarorgane und Strukturen eingezeichnet.

Die Bestrahlungsplanung besteht dann aus drei grundsätzlichen Schritten:

- Festlegung des klinischen Zielvolumens (CTV) (in der Regel der Metastase entsprechend)
- Abgrenzung der umgebenden Risikostrukturen
- Automatische und manuelle Dosisoptimierung

Das klinische Zielvolumen (CTV= clinical target volume) wurde als der Teil der Leber definiert, der von Tumor befallen war und dessen durch das Kontrastmittel sichtbar gemachte Ränder. Mit einem digitalen Pinsel („smart brush“) kann der Tumor konturiert und somit das CTV auch farblich demarkiert werden.

Auf die gleiche Weise werden die Risikoorgane (Gallenblase, Magen, Darmanteile, etc.) im Programm gekennzeichnet und so bei der Planung der Bestrahlung geschont.

Anschließend muss die Dosisverteilung innerhalb des malignen Gewebes festgelegt werden. Es wurden Referenzdosen von 15 bis 20 Gray angegeben, die das Zielvolumen ganz umschließen sollten. Die Dosisverteilung wird halbautomatisch optimiert, mithilfe eines Cursors kann die Isodosislinie zu einer Strukturgrenze hin- oder von ihr weggeschoben werden. So kann die Dosisrate spezifisch an die Nähe zu Risikostrukturen angepasst werden. Um das gesunde Lebergewebe zu schonen, sollte maximal ein Drittel des Leberparenchyms mit 10 Gy bestrahlt werden. Dieser Wert soll einen umfassenden Schutz für das gesunde Lebergewebe sicherstellen und eine Radiation induced liver disease (RILD) verhindern.

Bei der Niere ist das Volumen entscheidend, welches mit 7 Gy ($V_{7\text{Gy}}$) bestrahlt wird. Das $V_{7\text{Gy}}$ sollte im Verhältnis zum gesamten Nierenvolumen nicht mehr als ein Drittel betragen, das heißt maximal $1/3$ des Nierenvolumens darf mit ≥ 7 Gy bestrahlt werden.

Tabelle 5: Dosisgrenzen für Risikostrukturen bei der CT-HDRBT bezogen auf 1 ml bzw. 0,1 ml Organvolumen³⁷.

| Organ | Dosis in 1 ml (D_{1ml}) | Dosis in 0,1 ml ($D_{0,1ml}$) |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Dünndarm | 12 Gy | 15 Gy |
| Dickdarm | 12 Gy | 15 Gy |
| Magen | 12 Gy | 15 Gy |
| Ösophagus | 15 Gy | 18 Gy |
| Spinalkanal | 10 Gy | 12 Gy |
| Hilusstrukturen | 18 Gy | 20 Gy |
| Hautoberfläche | 10 Gy | 12 Gy |

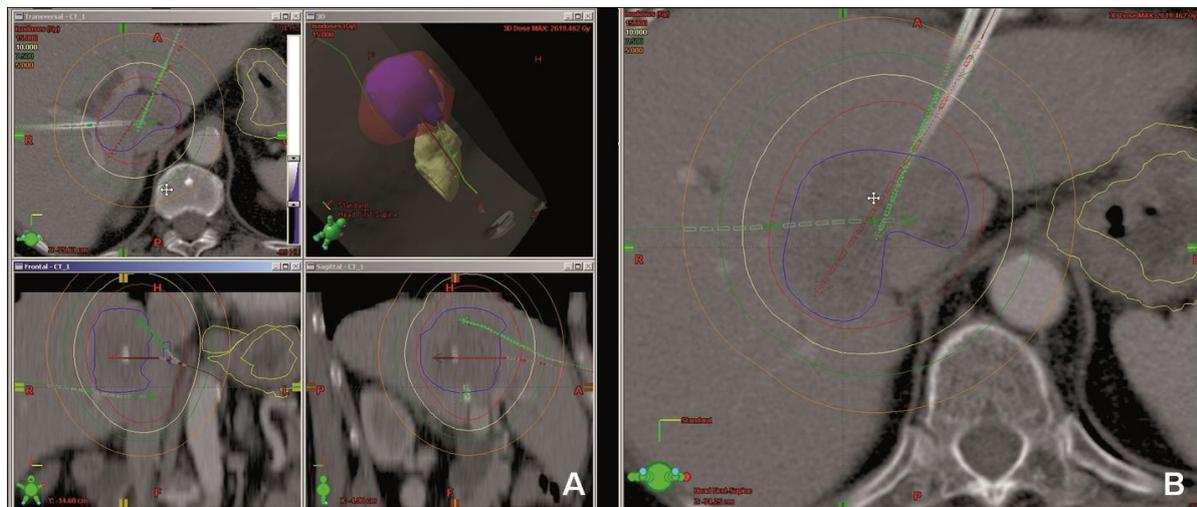


Abbildung 2: Darstellung der Afterloadingkatheter mit der Bestrahlungsplanungssoftware Brachyvision™ von Varian®, 3D Kennzeichnung des malignen Gewebes (A). Demarkierung des klinischen Zielvolumens. Automatische und manuelle Dosisberechnung und Darstellung der Risikoorgane (B). Bilder veröffentlicht im Journal of Vascular and Interventional Radiology, Volumen 23, Ausgabe 5, Seiten 618-625, Mai 2012.

Bestrahlung

Über den zuvor eingesetzten Afterloading-Katheter wird die Strahlenquelle in den Körper eingebracht. Die Quelle verbleibt für mehrere Minuten (20-40 min) an definierten Haltepunkten im Körper, bis die Metastasen optimal bestrahlt worden sind. Auch die Bestrahlungszeit wurde zuvor halbautomatisch adaptiert. Während der Bestrahlung verlässt das klinische Personal den Raum und hat aus dem Vorraum über ein Fenster und mit Mikrophon ständigen Patientenkontakt. Der Patient kann während der gesamten Bestrahlung in seinem Bett bleiben.



Abbildung 3: Afterloadinggerät GammaMed von Varian®

Nachsorge

Nach Ende der Bestrahlung wird die Quelle wieder aus dem Körper entfernt. Die Afterloading-Katheter werden vorsichtig gezogen und die Einstichkanäle mit resorbierbarem thrombogenem Material (Gelfoam, Pfizer Inc., NY, USA) gefüllt. Weitere Maßnahmen zur Blutstillung (leichter Druck, Kompressen) werden angewandt und ein Verband (Pflaster) angelegt.

Nach einer weiteren Beobachtung (ca. 60 Minuten) wurden die Patientinnen dann wieder auf die Station gebracht. Wenn die kritische Dosis von 10 Gy/ml Magen- oder Dünndarmvolumen erreicht wurde, bekamen die Frauen den Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol 40 mg für ca. 6 Wochen verschrieben.

2.8 Risiken und Komplikationen

Zur Klassifikation der auftretenden Komplikationen dient die Einteilung der major und minor Komplikationen der Society of Interventional Radiology (SIR)³⁸. Das Klassifikationssystem wurde entwickelt, um die Methoden und Techniken der interventionellen Radiologie vergleichbarer zu gestalten und die Qualität der klinischen Studien zu verbessern.

Die SIR klassifiziert die Komplikationen, die bei Eingriffen der interventionellen Radiologie auftreten können, nach deren Auswirkungen auf den klinischen Verlauf des Patienten, das sogenannte Outcome. Die Variablen, die das Outcome beeinflussen, sind die möglicherweise notwendigen Therapien einer Komplikation sowie ein verlängerter oder zusätzlicher Krankenhausaufenthalt. Zudem werden die Komplikationen in minor (kleine) und major (große) Komplikationen unterteilt, abhängig von den oben erwähnten Variablen.

SIR Klassifikationssystem von Komplikationen bei Eingriffen der interventionellen Radiologie:

| <u>Minor Komplikationen in Bezug auf das Outcome:</u> | |
|--|---|
| <u>A</u> | Keine Therapie, keine Konsequenzen |
| <u>B</u> | Moderate Therapie, keine Konsequenzen, nächtliche Überwachung im Krankenhaus |
| <u>Major Komplikationen in Bezug auf das Outcome:</u> | |
| <u>C</u> | Therapie erforderlich, kurzzeitiger Krankenhausaufenthalt (<48 h) |
| <u>D</u> | Erweiterte Therapie erforderlich, unerwartete Intensivierung der Pflege, verlängerter Krankenhausaufenthalt (>48 h) |
| <u>E</u> | Permanente Beeinträchtigung |
| <u>F</u> | Tod des Patienten |

Mögliche Nebenwirkungen leiten sich allgemein von den applizierten Medikamenten, dem minimalinvasiven Eingriff (Übelkeit, Hämatom, Blutung, Unverträglichkeiten etc.) und der Bestrahlung ab. Strahlenbedingte Komplikationen sind äußerst selten, da die Strahlendosen

hauptsächlich direkt im Bereich des Tumors wirken. Für die Risikostrukturen (z.B. umgebende Organe) gelten die als bekannt vorausgesetzten strahlenbedingten Nebenwirkungen.

2.9 Technische Effektivität und Follow Up Schema

Von den Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Behandlung ein Kontrastmittel MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (Primovist®, Injektionslösung mit Dinatriumgadoxetat= Gd-EOB-DTPA; Primovist®, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Berlin - Deutschland) vor. 6 Wochen nach der Behandlung wurde ihr Erfolg erneut mit einem MRT kontrolliert. Danach fanden die MRT-Kontrollen im Abstand von drei Monaten statt.

Der Erfolg der Behandlung wurde nach der Ablation durch das erste postinterventionelle MRT evaluiert. In T1-gewichteten Sequenzen nach leberspezifischem Kontrastmittel zeigt sich in etwa die 10 Gy Isodose der Bestrahlung, da es durch einen Funktionsverlust der Hepatozyten nicht zur Aufnahme des leberspezifischen Kontrastmittels kommt. Die funktionslosen Hepatozyten können kein Gadoxetat-haltiges Kontrastmittel mehr anreichern. Dementsprechend ist eine Behandlung „erfolgreich“ wenn das maligne Gewebe vollständig von einem Saum aus funktionslosen Hepatozyten umschlossen ist.

Als primäre technische Effektivitätsrate wurde der prozentuale Anteil der Tumore definiert, die in der MRT Kontrolle erfolgreich behandelt worden waren.

2.10 Therapeutische Effektivität

Das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung wurde laut den RECIST³⁹ (= Response evaluation criteria of solid tumors= Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung von soliden Tumoren) definiert. Hiernach werden vier Möglichkeiten der Tumorreaktion unterschieden, die sich aus der sogenannten Summe der maximalen Tumordiameter ergeben. Die Summe der maximalen Tumordiameter wird aus den addierten längsten Durchmessern der jeweiligen Zielläsion(en) berechnet.

Ein Zustand wird als komplette Remission (CR= complete remission) bezeichnet, wenn alle Zielläsionen verschwunden sind. Als partielle Remission (PR=partial response) gilt ein Rückgang der Summe der maximalen Tumordiameter der Zielläsionen um mindestens 30%.

Eine stabile Erkrankung (SR=stable disease) liegt vor, wenn weder CR noch PR eingetreten sind und von progressiver Erkrankung (PD= progressive disease) spricht man, wenn die Summe der maximalen Tumordiameter im Vergleich mit dem Ausgangswert um mindestens 20% angestiegen ist oder sich neue Läsionen gebildet haben.

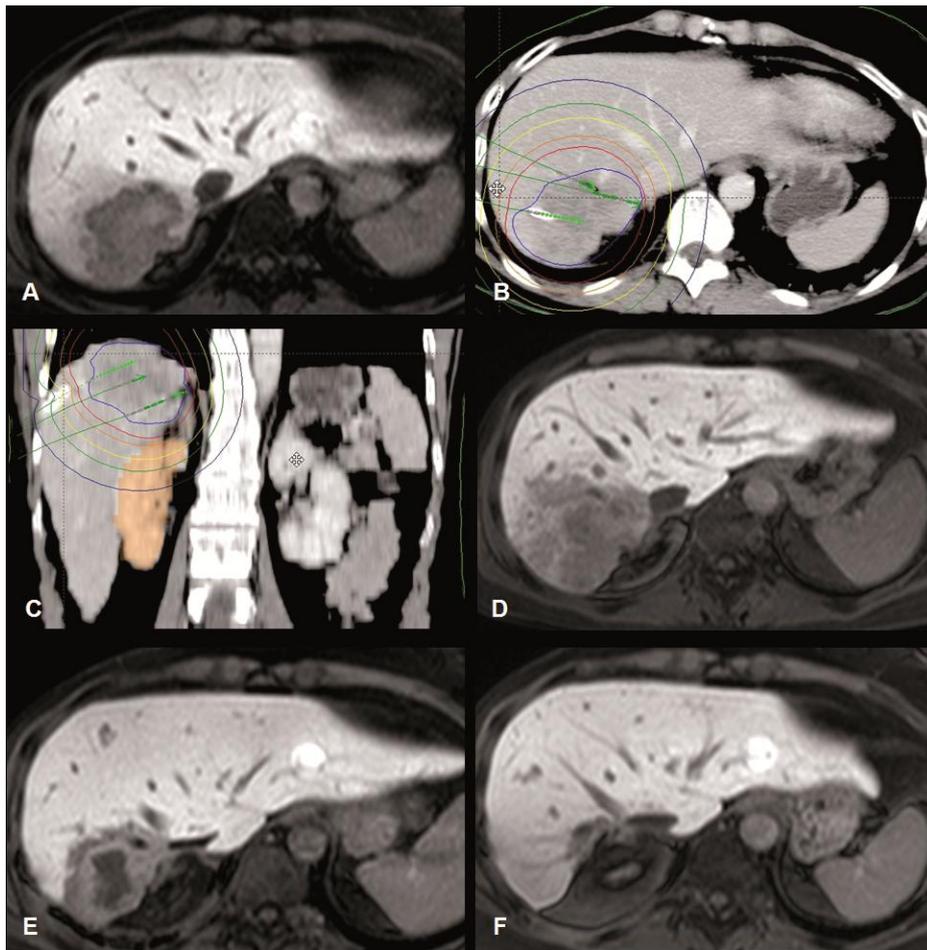


Abbildung 4: Kontrastmittel- MRT der Metastase in der Transversalebene vor der Behandlung (A). Präinterventionelle Kennzeichnung der Afterloading-Katheter und Demarkierung des klinischen Zielvolumens in der Transversal- (B) und in der Frontalebene (C). MRT-Kontrolle 6 Wochen (D), 3 Monate (E) und 32 Monate mit einer Verkleinerung des Tumolvolumens und einer zentralen nekrotischen Narbe (F) postinterventionell. Bilder veröffentlicht im Journal of Vascular and Interventional Radiology, Volumen 23, Ausgabe 5, Seiten 618-625, Mai 2012.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die Auswertung umfasst einen 36-monatigen Zeitraum mit 37 Patientinnen mit insgesamt 80 Lebermetastasen, die mit CT-gestützter Brachytherapie in der Klinik für Radiologie der Charité Berlin, Standort Virchow-Klinikum, behandelt wurden. Bei allen Frauen war der Primärtumor ein Mammakarzinom. Das mediane Alter der Frauen lag zum Zeitpunkt der Behandlung bei 59 Jahren (34-83 Jahre), Mittelwert 58,6 Jahre. Die mittlere Zeit, die seit der Erstdiagnose Brustkrebs vergangen war, betrug 8,95 Jahre (1-26 Jahre). Die mittlere Zeit seit der Diagnosestellung der behandelten Leberherde betrug 3 Monate (1-8 Monate).

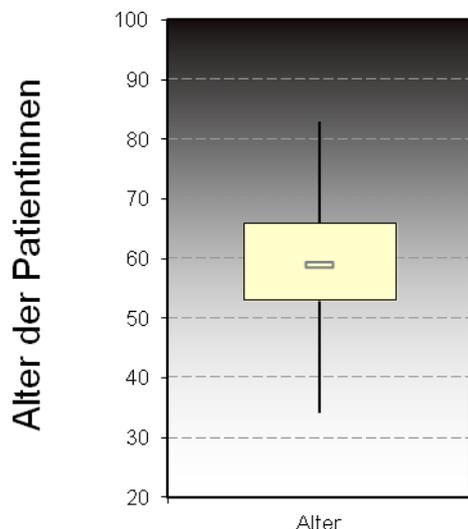


Abbildung 5: Patientenalter

3.1.1 Primärtumor

Die Primärtumore waren in der Mamma lokalisiert. Eine Patientin litt unter bilateralem Brustkrebs. Es handelte sich bei allen Patientinnen um duktales Adenokarzinome. Bei 23 (62,2%) der Patientinnen lag eine Rezeptorpositivität für den Östrogenrezeptor vor, bei 21 Patientinnen eine Progesteronrezeptorpositivität (Östrogen- und oder Progesteronrezeptor). Aufgrund von

widersprüchlichen Ergebnissen ließ sich der Hormonrezeptorstatus bei einer Patientin nicht eindeutig festlegen.

Unter den Primärtumoren befanden sich 20 HER2/neu (Human epidermal growth factor) - positive Tumore (54%). Als HER2/neu-positiv bezeichnet man eine starke Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors in Mammakarzinomen. Die Überexpression kann immunhistochemisch nachgewiesen werden, ein Bestätigungstest steht mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung („FISH“) zur Verfügung.

Die Sentinel- Lymphknotendiagnostik erhob bei 23 (62,2%) der Patientinnen befallene Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (positiver Lymphknotenstatus).

Tabelle 6: Patientencharakteristika (pos.=positiver Hormonrezeptorstatus, neg.=negativer Hormonrezeptorstatus, + = adjuvante Chemotherapie, - = keine adjuvante Chemotherapie, ZNS=Zentralnervensystem)

| Patient N° | Alter | Östrogenrezeptor | Progesteronrezeptor | HER2/neu Status | Adjuvante Chemotherapie |
|------------|-------|------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | 83 | pos. | pos. | pos. | + |
| 2 | 55 | pos. | pos. | neg. | + |
| 3 | 41 | neg. | neg. | pos. | + |
| 4 | 58 | neg. | neg. | pos. | + |
| 5 | 68 | neg. | neg. | neg. | - |
| 6 | 72 | neg. | neg. | pos. | + |
| 7 | 68 | pos. | pos. | neg. | + |
| 8 | 68 | pos. | pos. | neg. | - |
| 9 | 66 | neg. | pos. | neg. | + |
| 10 | 64 | pos. | neg. | pos. | + |
| 11 | 45 | pos. | pos. | neg. | + |
| 12 | 63 | pos. | pos. | pos. | + |
| 13 | 52 | pos. | neg. | neg. | + |
| 14 | 53 | pos. | pos. | neg. | + |
| 15 | 44 | pos. | neg. | pos. | + |
| 16 | 60 | pos. | pos. | pos. | + |
| 17 | 43 | neg. | neg. | neg. | - |
| 18 | 48 | neg. | neg. | neg. | + |
| 19 | 69 | pos. | neg. | neg. | - |
| 20 | 59 | pos. | pos. | pos. | - |
| 21 | 66 | pos. | pos. | neg. | + |
| 22 | 56 | pos. | pos. | pos. | + |
| 23 | 55 | neg. | pos. | pos. | + |
| 24 | 63 | pos. | pos. | neg. | + |
| 25 | 81 | neg. | neg. | pos. | + |
| 26 | 64 | neg. | neg. | pos. | + |

| Patient N° | Alter | Östrogenrezeptor | Progesteronrezeptor | HER2/neu Status | Adjuvante Chemotherapie |
|------------|-------|------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|
| 27 | 64 | pos. | neg. | neg. | - |
| 28 | 34 | pos. | pos. | pos. | + |
| 29 | 53 | neg. | neg. | neg. | + |
| 30 | 54 | pos. | pos. | pos. | + |
| 31 | 54 | pos. | pos. | neg. | - |
| 32 | 38 | neg. | pos. | pos. | + |
| 33 | 42 | pos. | pos. | pos. | + |
| 34 | 76 | pos. | pos. | neg. | - |
| 35 | 69 | neg. | neg. | pos. | + |
| 36 | 59 | neg. | pos. | pos. | + |
| 37 | 60 | pos. | neg. | pos. | + |

3.1.2 Extrahepatische Metastasen und Lokalrezidive

Für alle Patientinnen lagen ausführliche Daten vorangegangener bildgebender und invasiver Diagnostik vor. Analysiert wurden die Ergebnisse von Positronen-Emissions-Tomographie (PET), CT, MRT, Sonographie sowie Biopsie, so dass ein umfassender Metastasenstatus erhoben werden konnte.

Zum Zeitpunkt der Ablation waren drei Patientinnen an einem Lokalrezidiv erkrankt. Bei 16 (43,2%) waren im Verlauf der Erkrankung stabile extrahepatische Metastasen aufgetreten. Bekannt sind elf ossäre, fünf pulmonale und zwei Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen.

3.1.3 Lebermetastasen

Bei 34 Patientinnen wurden die Leberherde im Rahmen des Follow-up entdeckt, drei Patientinnen präsentierten bereits bei der Erstdiagnose ihrer Erkrankung Lebermetastasen. Die mittlere Zeit, die seit Diagnose der Lebermetastasen vergangen war, betrug 3 Monate (1-8 Monate). Eine Diagnosesicherung erfolgte durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) und Biopsie.

3.2 Vortherapien

Operation des Primärtumors

Alle 37 Patientinnen wurden nach Diagnosesicherung primär operativ behandelt. 27 Patientinnen erhielten eine totale Mastektomie mit Axilladisektion, während 10 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie mit Axilladisektion operiert wurden.

Leberchirurgie

Eine Patientin hatte eine Leberteileresektion erhalten, bei einer weiteren Patientin wurde eine Hemihepatektomie durchgeführt.

Chemotherapie

29 (78,3%) Patientinnen erhielten nach Operation des Primärtumors oder im Verlauf noch eine systemische Chemotherapie. Fünf Patientinnen brachen die Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, zwei von ihnen nahmen die Chemotherapie nach Umstellung der Substanzen wieder auf. Neun Patientinnen wurden mit Taxanen, acht Patientinnen nach dem CMF- Schema und 13 Patientinnen nach EC- oder AC- Schema behandelt. Während der Behandlung mit CT-HDRBT erhielt keine der Patientinnen eine begleitende Chemotherapie.

Radiatio

14 Patientinnen (37,8%) hatten nach der Primäroperation eine Radiatio erhalten, zwei Patientinnen (5,4%) wurden neoadjuvant zur Verkleinerung des Primärtumors bestrahlt und drei Patientinnen (8,1%) erhielten nach der Primäroperation eine kombinierte Radiochemotherapie.

Endokrine Therapie

17 Frauen (45,9%) nahmen den monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Handelsname Herceptin®) ein. 23 (62,1%) Patientinnen hatten eine antihormonelle Therapie mit Aromatasehemmern oder Antiöstrogenen erhalten. Von diesen 23 Frauen erhielten 15 Patientinnen Aromatasehemmer, drei Patientinnen den selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen und fünf Patientinnen eine Kombination beider Wirkstoffe.

3.3 Interventionen

3.3.1 Interventionsdetails und Metastasencharakteristika

Es fanden insgesamt 56 Interventionen statt. Die Patientinnen hatten zwischen einer und fünf nacheinander diagnostizierten synchronen oder metachronen Metastasen, die mit ein bis vier Interventionen ablatiert wurden. 22 Patientinnen wurden mit nur einer Sitzung behandelt, 12 Frauen unterzogen sich zwei, 2 Frauen drei und eine Frau vier Behandlungen. Bei einigen Frauen wurden im Verlauf der Erkrankung neu aufgetretene Metastasen in weiteren Sitzungen behandelt.

In 36 Sitzungen wurde jeweils eine Metastase, in 17 Sitzungen wurden zwei Metastasen gleichzeitig behandelt und in vier Sitzungen wurden gleichzeitig drei Läsionen bestrahlt.

Die Daten der Interventionen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tumorgröße

Bezüglich der Größe der Lebermetastasen gab es vor der Behandlung keine Einschränkung. Eine Übersicht über die verschiedenen, im CT bestimmten Durchmesser der Behandlung gibt Tabelle 7.

Der mittlere Tumordurchmesser betrug 25,5 mm (8-74 mm), Median 25 mm.

Unter den Tumoren fanden sich 9 Metastasen kleiner 1 cm, 42 Metastasen der Größe 1-3 cm, 21 3-5 cm große Metastasen und 8 Läsionen, die größer als 5 cm waren (62 mm, 74 mm, 54 mm, 60 mm, 53 mm, 51 mm, 52 mm, 60 mm).

Da bei einigen Patientinnen in einer Sitzung mehrere Läsionen bestrahlt wurden, ist eine weitere Unterteilung der Interventionen sinnvoll. Der geringste Durchmesser an malignem Lebergewebe, der während einer einzelnen Sitzung bestrahlt wurde, betrug 0,8 cm.

Die den Durchmesser betreffend größte Läsion war 7,4 cm groß und wurde in einer einzigen Sitzung behandelt. Der maximale Durchmesser malignen Lebergewebes, der während einer einzigen Sitzung bestrahlt worden war, betrug 13,3 cm und verteilte sich auf drei Läsionen (38 mm, 54 mm, 51 mm).

Tabelle 7: Tumorgröße

| Tumorgröße (cm) | Anzahl Tumore | Prozent |
|------------------------|----------------------|----------------|
| <1 | 9 | 11,2 |
| 1-3,0 | 42 | 52,5 |
| 3,1-5 | 21 | 26,3 |
| >5 | 8 | 0,1 |
| Total | 80 | 100 |

Klinisches Zielvolumen (CTV)

Die Definition des klinischen Zielvolumens ist weiter oben beschrieben. Das mittlere klinische Zielvolumen der Interventionen betrug 19,2 ml (Bereich 1,8-136,9 ml).

Katheter

Pro Patientin wurden 1-3 Katheter verwendet. Durchschnittlich wurden pro Intervention 1,9 Katheter benötigt, pro Lebermetastase waren durchschnittlich 1,36 Katheter notwendig. In den Fällen, in denen im CT ersichtlich war, dass die Lage des Katheters nicht das ganze klinische Zielvolumen umschließen könne, wurde ein weiterer Katheter ins Lebergewebe eingeführt. Durchschnittlich wurde ein Katheter für 14,6 ml CTV eingesetzt.

3.3.2 Abdeckung

Durch die exakte Planung mit der BrachyvisionTM-Software (GammaMed, Varian Medical System Inc, Palo Alto, CA, USA) kann eine Abdeckung des klinischen Zielvolumens von 100% erreicht werden. Hierunter versteht man eine vollständige Bestrahlung des Tumors mit der vorgesehenen Dosis von 15 bzw. 20 Gy. Sie wird in Prozent angegeben und als D100 bezeichnet. Durch die Größe und die Lage der Metastase bzw. nicht ganz optimale Lage der Afterloading-Katheter oder die Nähe zu Risikostrukturen- und Organen, wurde eine D100-Abdeckung nicht immer erreicht. Die durchschnittliche prozentuale Abdeckung des CTV betrug 98,1 (Bereich 77-100%). Bei 16 Ablationen (20,5%) konnte eine vollständige Abdeckung der Lebermetastasen mit der vorhergesehenen Dosis erreicht werden.

3.3.3 Strahlendosen

Die minimale Zieldosis am Rand der Tumore betrug bei 25 der 80 Metastasen 15 Gray(Gy), bei den restlichen 55 Läsionen betrug sie 20 Gy. Die mittlere minimale Zieldosis betrug 18,57 Gy. Diese Zieldosis ist die Strahlendosis die den Tumor minimal umschließt. Im Innern der Metastasen wurden maximale Strahlendosen von über 50 Gy erreicht. Die kritische Strahlengrenze von 10 Gy für ein Drittel des gesamten Leberparenchyms wurde nie erreicht, die maximale Strahlendosis, der höchstens 1 ml Organvolumen von Dünndarm und Duodenum ausgesetzt waren, wurde auf 15 Gy gesetzt und wurde nicht erreicht³⁷.

3.3.4 Komplikationen

Die Einteilung der Komplikationen erfolgte nach den Kriterien der SIR, wie im Methodenteil beschrieben. 9 Patientinnen berichteten über einen milden Leberkapselschmerz, unter Umständen assoziiert mit geringen Komplikationen wie Übelkeit oder Kopfschmerzen, während der Platzierung der Katheter, was als minor Komplikation der Kategorie SIR A entspricht. Mit einer minimalen Dosiserhöhung der Analgodosierung wurden diese Schmerzen sofort erfolgreich therapiert und hatten keine weiteren Auswirkungen. Eine Major Komplikation trat auf. Durch die Dislokation eines Brachytherapiekatheters bei einer Patientin wurde während der Bestrahlung nicht nur das maligne Gewebe sondern die Kutis bestrahlt. Die Patientin entwickelte eine kutane Verbrennung, die auf die Überdosierung der Strahlung auf der Haut und der Subkutis zurückzuführen ist. Im Verlauf des nächsten Monats entstand eine Fibrose der Haut, die der chirurgischen Sanierung bedurfte. Diese major Klassifikation ist als SIR D einzustufen. Die Patientin erholte sich nach dem operativen Eingriff vollständig. Es verbleibt eine kleine Narbe der chirurgischen Resektion. Ansonsten hatte die Patientin keine permanenten Beeinträchtigungen.

Tabelle 8: Interventionsdaten

| Intervention N° | Anzahl Lebermetastasen pro Sitzung | CTV (ml)/Sitzung | Abdeckung (in %) | Katheter | Dosisrate (GY) |
|-----------------|------------------------------------|------------------|------------------|----------|----------------|
| 1 | 1 | 27,2 | 99,8 | 1 | 15 |
| 2 | 1 | 6,9 | 100 | 2 | 20 |
| 3 | 2 | 9,6 | 99,3 | 2 | 20 |

| Intervention N° | Anzahl Lebermetastasen pro Sitzung | CTV (ml)/Sitzung | Abdeckung (in %) | Katheter | Dosisrate (GY) |
|-----------------|------------------------------------|------------------|------------------|----------|----------------|
| 4 | 2 | 3,1 | 96,6 | 2 | 20 |
| 5 | 1 | 136,9 | 99,8 | 3 | 20 |
| 6 | 1 | 3,5 | 100 | 1 | 20 |
| 7 | 1 | 29,3 | 86 | 2 | 20 |
| 8 | 1 | 38,7 | 99,2 | 1 | 15 |
| 9 | 1 | 91 | 99,9 | 3 | 15 |
| 10 | 2 | 8,5 | 99,8 | 2 | 20 |
| 11 | 1 | 4,5 | 100 | 1 | 20 |
| 12 | 2 | 11 | 100 | 3 | 20 |
| 13 | 1 | 39,6 | 93 | 1 | 20 |
| 14 | 2 | 3 | 100 | 1 | 20 |
| 15 | 1 | 26,6 | 100 | 1 | 20 |
| 16 | 2 | 83 | 77 | 1 | 20 |
| 17 | 1 | 45,4 | 97 | 2 | 20 |
| 18 | 1 | 38 | 98 | 3 | 15 |
| 19 | 1 | 34 | 97,5 | 1 | 20 |
| 20 | 2 | 8,9 | 98 | 2 | 20 |
| 21 | 3 | 45 | 99 | 4 | 15 |
| 22 | 3 | 26,1 | 95 | 3 | 15 |
| 23 | 1 | 1,8 | 95 | 2 | 15 |
| 24 | 1 | 12 | 99,5 | 1 | 15 |
| 25 | 1 | 77,7 | 93 | 2 | 15 |
| 26 | 1 | 36,1 | 100 | 2 | 15 |
| 27 | 1 | 107 | 99,3 | 2 | 20 |
| 28 | 1 | 19,1 | 98,6 | 1 | 20 |
| 29 | 1 | 13,4 | 98,9 | 1 | 20 |
| 30 | 2 | 24,4 | 95,5 | 2 | 20 |
| 31 | 2 | 4,4 | 99,9 | 2 | 20 |
| 32 | 1 | 24 | 99,9 | 2 | 20 |
| 33 | 2 | 34 | 99,9 | 3 | 20 |

| Intervention N° | Anzahl Lebermetastasen pro Sitzung | CTV (ml)/Sitzung | Abdeckung (in %) | Katheter | Dosisrate (GY) |
|-----------------|------------------------------------|------------------|------------------|----------|----------------|
| 34 | 1 | 40 | 99,1 | 1 | 20 |
| 35 | 1 | 12 | 99,9 | 1 | 20 |
| 36 | 2 | 13,9 | 99,1 | 1 | 20 |
| 37 | 2 | 10,7 | 99,7 | 2 | 20 |
| 38 | 1 | 1,8 | 100 | 2 | 20 |
| 39 | 1 | 29,7 | 98,9 | 1 | 20 |
| 40 | 1 | 49,3 | 99,9 | 2 | 20 |
| 41 | 1 | 15 | 87 | 3 | 15 |
| 42 | 1 | 8,6 | 99 | 1 | 20 |
| 43 | 1 | 8,2 | 100 | 2 | 20 |
| 44 | 4 | 43,1 | 99,9 | 3 | 15 |
| 45 | 1 | 4,2 | 99,9 | 2 | 15 |
| 46 | 1 | 9,5 | 99,5 | 1 | 15 |
| 47 | 2 | 5,8 | 100 | 2 | 20 |
| 48 | 1 | 2,3 | 99,9 | 1 | 20 |
| 49 | 1 | 16,1 | 100 | 1 | 15 |
| 50 | 1 | 79 | 99 | 2 | 20 |
| 51 | 2 | 59 | 99 | 4 | 20 |
| 52 | 1 | 13,6 | 98,9 | 2 | 15 |
| 53 | 2 | 56,6 | 97 | 4 | 20 |
| 54 | 2 | 2,3 | 99,9 | 2 | 20 |
| 55 | 2 | 7,2 | 100 | 2 | 15 |
| 56 | 1 | 10,7 | 99,9 | 1 | 20 |

3.4 Ergebnisse des Follow-up

Einbezogen wurden in die Studie Patientinnen, die bis zu 3 Monate vor der Auswertung mittels CT-HDRBT behandelt wurden. Somit liegen in einigen Fällen sehr kurzzeitige Follow-up Ergebnisse vor, was sich insbesondere auf das progressionsfreie Überleben auswirkt. In der Diskussion wird diese Tatsache gesondert berücksichtigt.

3.4.1 Zeitraum der Nachbeobachtung

Die MRT-Kontrollen wurden nach der ersten Beurteilung des Interventionserfolges (6 Wochen postinterventionell) in Intervallen von 3 Monaten wiederholt. Dazu wurden die Patientinnen erneut in die radiologische Klinik der Charité bestellt. In einigen Fällen lagen die MRT-Berichte, und -Bilder anderer Institute vor.

Patientinnen wurden bis 3 Monate vor der Datenanalyse mittels CT-HDRBT behandelt. Während des Follow-ups wurde den Patienten parallel zur Bildgebung bei jeder Kontrolle Blut abgenommen und die hepatische Funktion anhand der leberspezifischen Enzyme beurteilt. Eine häufige Komplikation früherer Strahlenbehandlungen im Lebergewebe war die Strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD= Radiation induced liver disease), die sich in einer relativen Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie anikterischen Aszites äußert⁴⁰. In der Studienkohorte wurde keine RILD beobachtet.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 11,6 Monate (Bereich von 3-32 Monaten). Zwei Patientinnen waren dem Follow-up 12 beziehungsweise 14 Monate nach der Intervention nicht mehr zugänglich, auch über ihren aktuellen Status ist nichts bekannt. Es folgen die Ergebnisse der nachbeobachteten 35 Patientinnen.

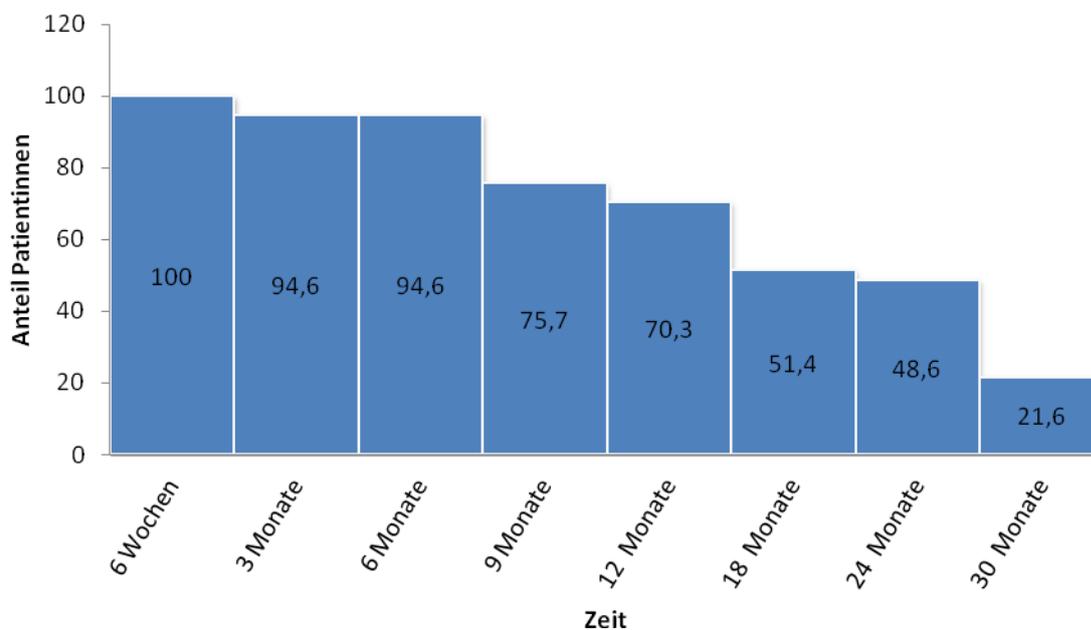


Abbildung 6: Übersicht über die Nachbeobachtungszeiträume der Patientinnen

3.4.2 Technische Effektivität

Der Erfolg der Behandlung wurde wie oben beschrieben durch ein MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (Primovist®) 6 Wochen nach erfolgter Ablation evaluiert. Alle 80 Läsionen zeigten im MRT nach leberspezifischem Kontrastmittel einen hypointensen (T1-gewichteten) Randsaum, der die Metastase vollständig umschloss. Dies entspricht einer primären technischen Effektivitätsrate von 100%.

3.4.3 Therapeutische Effektivität

Gemäß den RECIST-Kriterien zeigten sich folgende Ergebnisse:

Keine der behandelten Läsionen (0%) zeigte eine komplette Remission (CR), Die Metastasen von 14 Patientinnen (40%) fallen in die Kategorie der partiellen Response (Ansprechen) (PR), von 8 (22,8%) in die Kategorie stabile Erkrankung (SD) und von 13 (37%) in die Kategorie progressive Erkrankung (PD). Die Progression bezieht sich hier auf die Entstehung neuer Läsionen und lokaler Rezidive!

3.4.4 Lokale Tumorkontrolle und lokale Tumorprogression

Das übergreifende Ziel der klinischen Studie zur CT-HDRBT war, die lokale die Progression der Metastasen zu verhindern und lokale Rezidive zu vermeiden. Dies wird als lokale Tumorkontrolle bezeichnet (LTC=local tumor control). In jeder MRT-Kontrolle wurde der Randsaum um das abladierte Gewebe beurteilt. War dieser nekrotisiert, d.h. ohne Kontrastmittelanreicherung und ohne Größenprogression, wurde die Metastase als „lokal kontrolliert“ angesehen.

Die LTC kann in Monaten oder als LTC-Rate in % angegeben werden. Als absolute Zahl in Monaten beschreibt sie den Zeitraum des Follow-up bis zur Progression des malignen Gewebes an der behandelten Stelle. Die LTC-Rate kann zu jedem Zeitpunkt nach der Intervention (in Monaten) angegeben werden und gibt an, wieviel Prozent der Tumore zu diesem Zeitpunkt keine Progression/Rezidiv zeigten. Nach 6 Wochen entsprach die LTC-Rate der primären technischen Effektivität von 100%.

Die lokale Tumorkontrollrate ist in Abb.3 nach Kaplan-Meier dargestellt.

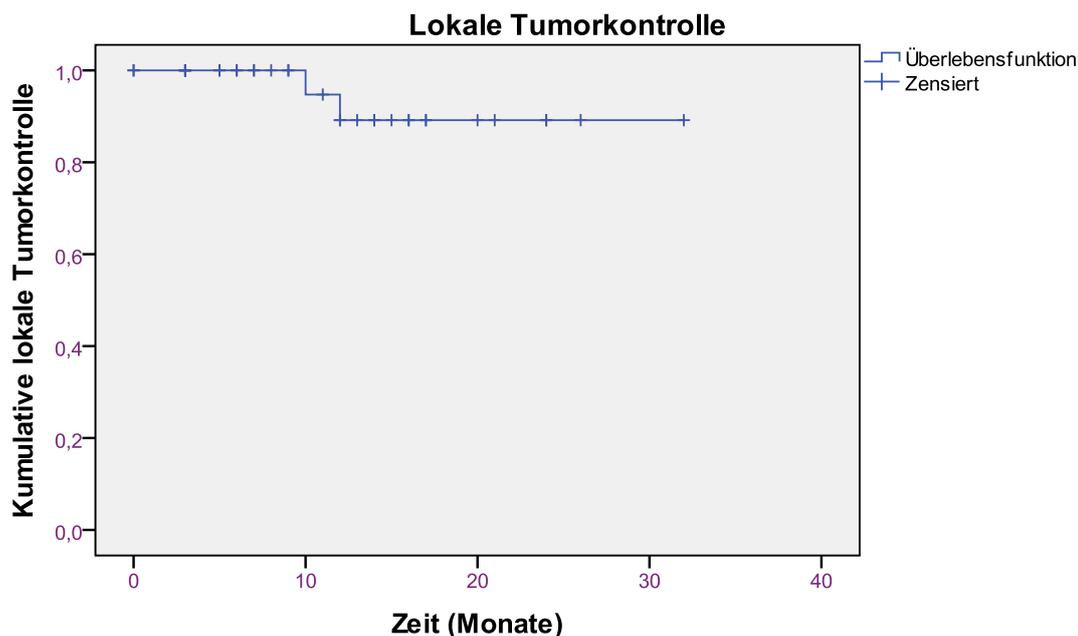


Abbildung 7: Lokale Tumorkontrolle

Die folgende Tabelle gibt die lokale Tumorkontrollrate zu den definierten Zeitpunkten der Nachsorge an.

Tabelle 9: Lokale Tumorkontrollrate nach 3, 6, 10, 12 und 24 Monaten

| Nachbeobachtungszeitraum | Lokale Tumorkontrollrate |
|--------------------------|--------------------------|
| 3 Monate | 100% |
| 6 Monate | 100% |
| 10 Monate | 94,7% |
| 12 Monate | 89,2% |
| 24 Monate | 89,2% |

Bei der ersten postinterventionellen Kontrolle bis 6 Monate nach der Intervention konnte bei allen Patienten eine lokale Tumorkontrollrate von 100% erreicht werden. Dies bedeutet, dass bis zu einem halben Jahr nach der Intervention keine der behandelten Läsionen eine Progression des malignen Geschehens aufzeigte. Nach zehn, zwölf bzw. 24 Monaten betrug die LTC 94,7%, 89,2% bzw. 89,2%.

Ebenso wurden für diese Studie die Raten der lokalen Tumorprogression berechnet. Sie bezeichnet die relative Anzahl der Metastasen, die zu einem bestimmten Zeitraum eine Progression des malignen Geschehens an der gleichen Stelle aufzeigten also zum Beispiel größenprogre dient waren⁴¹.

Nach einem Jahr war betrug die lokale Tumorprogressionsrate 2,6%.

3.4.5 Rezidive

Bei 2 von 78 nachbeobachteten Metastasen (2,6%) entwickelte sich ein Rezidiv der behandelten Läsionen. Dies bedeutet, dass das primär abladierte Areal in einer MRT-Kontrolle eine lokale Größen-Progression, d.h. vermutlich intakte Tumorzellen und Zellproliferationsfunktion zeigte. Diese lokale Progression zeigte sich bei einer Patientin nach 9 Monaten, bei der anderen Frau zehn Monate nach der Intervention. In beiden Fällen entschied man sich für eine erneute CT-HDRBT. Beide Frauen blieben im weiteren Verlauf progressionsfrei. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren sie beide am Leben. Beide Patientinnen hatten initial eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Eine der Frauen hatte synchron Knochen-und ZNS-Metastasen, bei der anderen Patientin handelte es sich um eine solitäre Lebermetastase.

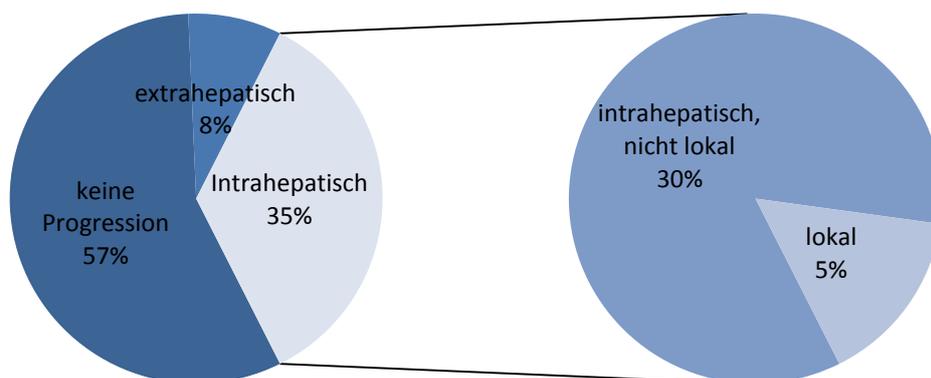


Abbildung 8: Tumorprogression nach Ablation unterteilt nach Lokalisation, Angaben in % der Patienten.

3.4.6 Hepatisches progressionsfreies Überleben

Neben der lokalen Beurteilung der Größenveränderung des Tumors war vor allem der Zeitraum von Bedeutung, in dem keine Tumorprogression stattfand. Hierbei bezieht sich die Tumorprogression auf ein malignes Geschehen innerhalb der Leber, jedoch nicht an der Stelle der behandelten Läsion. Dieser Zeitraum bis zur intrahepatischen Tumorprogression wird im Folgenden als hepatisches „progressionsfreies Überleben“ bezeichnet und mit dem englischen Begriff hepatisches „progression free survival“ (PFS) abgekürzt³⁹.

Die Diagnose neuer Leberherde wurde durch die MRT-Aufnahmen gestellt. Die neu aufgetretenen Herde wurden bei den Nachkontrollen in der Klinik für Radiologie entdeckt oder die Patienten wurden vom Hausarzt bzw. anderen Fachärzten in die Klinik überwiesen. Während der Nachbeobachtungsperiode entwickelten elf von 35 Patientinnen (31,4%) neue hepatische Metastasen an anderen Orten der Leber. Dabei betrug die maximale Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen 26 Monate und die minimale Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen 3 Monate (Mittel: 8,7 Monate).

Neun Frauen, die im Verlauf des Follow-up neue intrahepatische Metastasen entwickelten, unterzogen sich einer erneuten CT-HDRBT Behandlung. Eine Frau wurde aufgrund der Progredienz einer auf den linken Leberlappen beschränkten Metastase zur Hemihepatektomie links vorgestellt.

Das folgende Diagramm stellt das progressionsfreie Überleben dar und unterscheidet zusätzlich zwischen Patientinnen, die im Verlauf ihrer Erkrankung (jedoch abgeschlossen zum Zeitpunkt der Behandlung) mit einer Chemotherapie behandelt wurden (mittleres PFS 9 Monate) und Frauen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten (mittleres PFS 7,8 Monate).

Es handelte sich hierbei um die weiter oben beschriebenen üblichen Chemotherapien, mit denen die Frauen in der Charité oder in anderen Kliniken nach S3-Leitlinie behandelt worden waren.

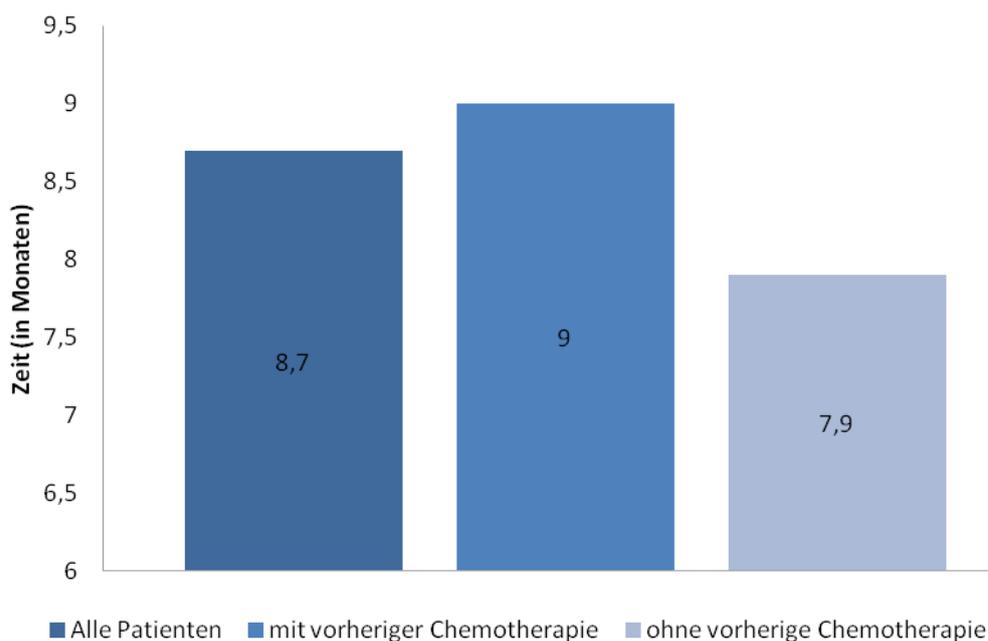


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben

Die Tumorprogression lässt sich anhand Abbildung 8 nachvollziehen und verhält sich folgendermaßen:

6 Wochen nach der Behandlung war bei keiner Patientin die intrahepatische Erkrankung vorangeschritten. Zu diesem Zeitpunkt hatten also 0% der Patientinnen eine Tumorprogression erlitten.

3.4.7 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde nach Kaplan-Meyer evaluiert. Sieben von 35 Patientinnen verstarben während der Follow-up-Periode (20%). Die Todeszeitpunkte waren 3, 5, 22, 27, 28, 31 und 31 Monate nach der Intervention (Mittelwert 21 Monate). Das Gesamtüberleben wurde in Monaten nach der Ablation erhoben.

Der mittlere Zeitraum des Gesamtüberlebens in Monaten betrug 18,1 Monate (3-31 Monate). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse (März 2011) lag von 35 dem Follow-up zugänglichen Patienten der aktuelle Status vor. Im Todesfall wurde das Todesdatum genau dokumentiert und die Monate

vom Zeitpunkt der Ablation bis zum Tod der Patientin als Gesamtüberleben definiert. Bei der Auswertung der Daten waren 28 von 35 Patientinnen am Leben (80%), sieben Frauen lebten bei der Auswertung nicht mehr. Die folgende Kurve beschreibt die Überlebensfunktion der in die Studie eingeschlossenen und nachbeobachteten Patienten

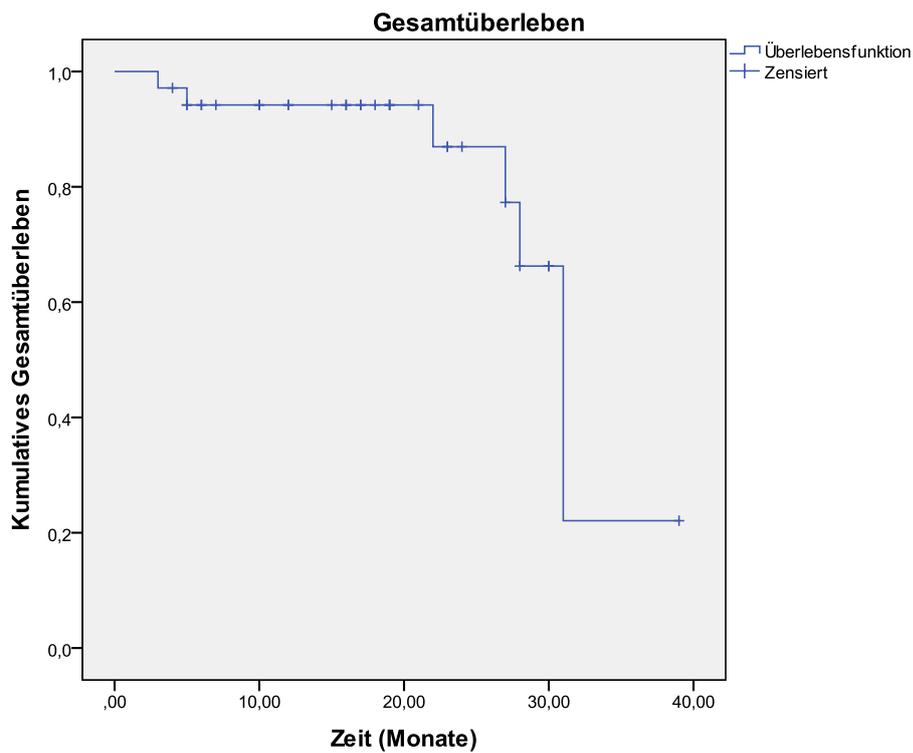


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Monaten

Tabelle 10: Gesamtüberleben im Nachbeobachtungszeitraum

| Nachbeobachtungszeitraum | Gesamtüberleben |
|--------------------------|-----------------|
| 3 Monate | 97,1% |
| 6 Monate | 94,3% |
| 10 Monate | 94,3% |
| 12 Monate | 94,3% |
| 24 Monate | 87% |

Tabelle 10 zeigt die Gesamtüberlebensraten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Auswertung. Drei Monate nach der Behandlung waren noch 97,1% der Patienten am Leben. Nach 6, 10, 12 und 24 Monaten betrugen die Gesamtüberlebensraten 94,3%, 94,3%, 94,3% und 87%.

3.4.8 Erneute Behandlungen

Wie weiter oben erwähnt, wurden zwei lokale Rezidive erneut und erfolgreich mit HDRBT behandelt. Aufgrund der gezielten Strahlenapposition und des Schutzes des umliegenden Lebergewebes gab es keine Bedenken bezüglich einer Vorschädigung der Leber, die einer neuen Behandlung widersprochen hätte. Die technische Effektivität beträgt also auch für die wiederholten Behandlungen 100%. Der Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das Progressionsfreie Überleben wurde in den Kaplan-Meyer-Kurven der jeweiligen Abschnitte berücksichtigt.

4 Diskussion

In die Leber metastasierter Brustkrebs (BCLM= breast cancer liver metastases) ist eine maßgeblich die Lebenszeit begrenzende Erkrankung. Bedingt durch den infiltrativen Charakter der Erkrankung versterben 20% der Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Brustkrebs an Leberversagen²⁶. Die Behandlung von nicht resektablen Lebermetastasen durch ein Mammakarzinom ist palliativ und strebt danach, metastasenbedingte Einschränkungen der Lebensqualität gering zu halten, das Überleben der Patienten zu verlängern und das Vorschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Hormontherapie, Chemotherapie und palliative Pflege sind nach wie vor wichtige Bestandteile der Therapie von metastasiertem Brustkrebs. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom sind Lebermetastasen beim Mammakarzinom Ausdruck einer hämatogen- systemischen Metastasierung. Vermutlich liegen zum Zeitpunkt der Lebermetastasierung bereits andere Metastasen vor.

Als einzige kurative Option für Lebermetastasen anderer Primärherde (z.B kolorektales Karzinom) kann momentan die Leberteileresektion angesehen werden. Die Diskussion über die chirurgische Sanierung von BCLM ist jedoch kontrovers. Obwohl in einzelnen Stadien gute Ergebnisse erzielt werden konnten, konnte die chirurgische Sanierung nicht weitreichend etabliert werden. Vielfach wurde konstatiert, dass eine Reduktion der Tumorlast, also zum Beispiel durch eine chirurgische Entfernung, eine positive Auswirkung auf die Prognose bedeute. Durch die chirurgische Resektion können die Ansprechraten von Chemo- oder Hormontherapie verbessert werden²⁰.

Dennoch sind die meisten Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen nicht resektabel. Durch vorangegangene Therapien und multiple Komorbiditäten besteht bei vielen Patientinnen vor der Behandlung nur noch eine eingeschränkte Leberfunktion, die keine weitere Resektion hepatischen Gewebes erlaubt.

Vor diesem Hintergrund wurden besonders in den vergangenen zehn Jahren zahlreiche Tumorablationsmethoden vorangetrieben, die eine neue Perspektive in der Behandlung von Gewebetumoren eröffnet haben. Ein grundsätzlicher Wandel besteht im Übergang von konventionellen chirurgisch aufwendigen Verfahren hin zu minimalinvasiven Alternativen der Zytoreduktion.

Erwähnt seien hier thermal ablativ Techniken wie die Radiofrequenzablation (RFA=radiofrequency ablation) und die laserinduzierte Thermotheapie (LITT= laser-induced thermotherapy), die zu einer thermischen Destruktion des Tumorgewebes führen. Trotz ihrer minimalinvasiven Eigenschaften handelt es sich um radikale Methoden, die eine hohe lokale Tumorkontrolle sowie vielversprechende technische Effektivitätsraten aufweisen können²⁴⁻²⁶. Obwohl die Verfahren gegenüber der Resektion bezüglich Invasivität (eingeschlossen Operationsvorbereitung, Komplikationsrate, Analgosedierung) deutlich reduziert sind, zeigen sie gleichzeitig vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Zellreduktion von primären und sekundären Tumoren. Die guten Ergebnisse drücken sich insbesondere in einer guten lokalen Tumorkontrolle aus, wie von Lencioni, Livraghi, Jakobs und Gunabushanam beschrieben^{24,26,42}. Jedoch sind die guten und überzeugenden Ergebnisse, die durch thermale Verfahren bei Tumoren unter 5 cm und mit günstiger Lokalisation innerhalb des Lebergewebes (ausreichende Entfernung zu größeren Gefäßen oder Risikostrukturen) erzielt wurden, nicht auf größere oder ungünstiger gelegene Läsionen übertragbar.

Für Metastasen über 5 cm konnte keines der vorliegenden Verfahren bis jetzt eine zufriedenstellende lokale Tumorkontrolle liefern.

Zu weiteren Einschränkungen der thermalen Verfahren zählt der Kühlungseffekt („heat sink effect“), der bei Anwendung von Hitzeabstrahlung in der Nähe zu größeren Gefäßen entsteht und zum Abtransport von Wärme führt. Die erfolgreiche thermale Destruktion des Tumors ist dadurch beeinträchtigt. Für Metastasen, die in der Nähe großer Gefäße gelegen sind, kann eine Zelldestruktion nicht sicher gewährleistet werden, und die Anwendung thermaler Verfahren ist mit einer höheren Rate an lokalen Rezidiven verknüpft.

Die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (HDRBT) ist eine relativ neue radioablativ Methode, die an unserem Institut von Ricke et al. etabliert wurde. Die CT-HDRBT wurde zur Ablation von primären und sekundären Leberherden sowie Lungentumoren erprobt.

Bei der CT- HDRBT wird ein Katheter mit einer Iridium-192- Quelle unter CT-Sicht vorübergehend in das Tumorgewebe eingebracht und der Tumor in Nachladetechnik bestrahlt. Die weite Indikationsstellung umfasst auch Läsionen deutlich über 5 cm und hilusnahe Tumore. In der vorliegenden Studie wurden 37 Patientinnen mit 80 Lebermetastasen mit dieser Technik

behandelt und deren Ergebnisse analysiert. In der Studie konnte die CT-HDRBT in Bezug auf technische und therapeutische Effektivität, lokale Tumorkontrolle und Gesamtüberleben ähnliche Ergebnisse wie die verglichenen lokal ablativen Methoden zeigen und bestätigte deutliche Vorteile gegenüber den thermal ablativen Verfahren. Die CT-HDRBT bewies sich vor allem durch eine hohe lokale Tumorkontrolle, eine hohe technische Effektivität und ein breites Patientenspektrum.

Technischer Erfolg der CT-HDRBT bei brustkrebsbedingten hepatischen Metastasen

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie zur CT-HDRBT zeichnete sich insbesondere durch eine hervorragende primäre technische Effektivitätsrate aus. So zeigte das postinterventionelle Primovist®- MRT sechs Wochen nach der Behandlung bei allen Läsionen einen vollständig umschließenden Randsaum um die behandelten Metastasen, was nach unserer Definition einer primären technischen Effektivitätsrate von 100% entspricht.

Durch die präzise Platzierung der Katheter unter CT- Durchleuchtung sowie der 3D- Bestrahlungsplanung kann die Dosisverteilung im Inneren der Metastase geplant werden. Dies stellt eine optimale Dosisverteilung in der Metastase dar und garantiert somit eine effektive Zerstörung. Die tumorschließende Dosis, die angewendet werden muss, um eine erfolgreiche radiogene Ablation der malignen Zellen zu erreichen, konnte immer appliziert werden (15 bzw. 20 Gy). Es wurde jeweils einzelfraktioniert bestrahlt. Im Zentrum der Metastasen wurden maximale Strahlendosen von über 50 Gy erreicht. Die kritische Strahlengrenze von 10 Gy für ein Drittel des gesamten Leberparenchyms wurde nie erreicht.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Wieners et al. mit 41 Patienten und 115 Metastasen wird eine lokale Tumorprogressionsrate von 4,3% nach einem medianen Follow-Up-Zeitraum von 18 Monaten berichtet⁴³. Auch in der vorliegenden Studie kann mit 2,6% eine sehr niedrige Rate der lokalen Tumorprogression vorgestellt werden. Somit kann mit der CT- HDRBT in über 90% eine lokale Kontrolle der Lebermetastasen erreicht werden

Besonders für das Verfahren sprechen die einmalige Applikation einer hohen Strahlendosis, die in den meisten Fällen eine erfolgreiche Ablation zur Folge hat und bei Bedarf wiederholt werden kann.

Welche lokale Tumorkontrolle bzw. welches progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben kann durch die CT-HDRBT erreicht werden?

Das Gesamtüberleben betrug nach 3, 6, 12 bzw. 18 Monaten 97,1%, 94,3%, 94,3% und 94,3% und kann damit ähnlich überzeugen wie vergleichbare Techniken (RFA, LITT). Auch die lokale Tumorkontrolle von 100%, 94,7% und 89,2% nach 6, 10 und 12 Monaten ist konkordant zu der Studie von Wieners et al. (97%, 93,5% und 93,5 % nach 6, 12 und 18 Monaten). 19 (57%) der in der Charité- Klinik für Strahlenheilkunde behandelten Patienten blieben während des gesamten Zeitraums der Nachbeobachtung tumorfrei. Nach einem Jahr betrug die lokale Tumorprogressionsrate der abladierten Lebermetastasen 2,6%.

In Bezug auf Tumorkontrolle, technische Effektivität und Gesamtüberleben konnten die bereits besprochenen Hitzeverfahren (LITT und RFA) ähnlich gute Ergebnisse erzielen. Jedoch wurde in der vorliegenden Studie keine Ausnahme bezüglich der Tumorgöße gemacht, die einen entscheidenden limitierenden Faktor für den Behandlungserfolg der thermalablativen Verfahren darstellte. In der Literatur werden Tumorgößen bis zu 12 cm berichtet, die mittels HDRBT behandelt werden können⁴¹. Die größte bei diesem Patientenkollektiv behandelte Läsion maß 7,4 cm. Auch die Nähe zu großen Gefäßen scheint den Behandlungserfolg der HDRBT nicht zu beeinflussen (dies gilt nicht für strahlensensible Risikostrukturen, wie zum Beispiel Myelon und Dünndarm).

Morbidität und Mortalität bei der CT-HDRBT von brustkrebsbedingten Lebermetastasen

In der Vergangenheit war die Anwendung der Radiotherapie in nicht zu vernachlässigendem Maße durch eine potenzielle strahleninduzierte Lebererkrankung (=radiation induced liver disease/RILD) limitiert. Charakterisiert ist die RILD durch anikterischen Aszites mit Elevation der alkalischen Phosphatase, die ein akutes Leberversagen, bis hin zum Tod des Patienten verursachen kann. Durch Einbringen der Strahlungsquelle direkt in den Tumor konnte durch radiologisch-interventionelle Methoden eine überproportionale Bestrahlung des noch gesunden Lebergewebes vermieden werden. Somit konnte auch die RILD verhindert werden.

Es wurden keine behandlungsassoziierten Todesfälle beobachtet und es traten kaum Komplikationen auf.

In den 56 Sitzungen trat nur eine schwerwiegende (major) Komplikation auf, die erfolgreich therapiert werden konnte. Durch die Dislokation eines Brachytherapiekatheters wurde nicht nur das maligne Gewebe sondern auch die Haut bestrahlt. Die Patientin entwickelte eine kutane Verbrennung, die auf die Überdosierung der Strahlung auf der Haut und Subkutis zurückzuführen ist. Im Verlauf entstand eine Fibrose der Haut, die einer chirurgischen Sanierung bedurfte. Diese major Komplikation ist als SIR D einzustufen. Die Patientin erholte sich nach dem operativen Eingriff vollständig. Auch in der Studie von Wieners et al. aus dem Jahr 2011 (Ricke, Wieners) fand nur eine schwerwiegende Komplikation statt. Wieners et al. berichten ebenfalls keine behandlungsassoziierten Todesfälle. Eine Patientin entwickelte nach der Behandlung eine symptomatische Blutung, die erfolgreich mit einer Bluttransfusion therapiert werden konnte.

Die beschriebenen Beobachtungen heben erneut die schonende Behandlung durch die CT-HDRBT hervor, die mit einer zu vernachlässigenden Mortalität und einer sehr geringen Komplikations- und Morbiditätsrate einhergeht. Für ohnehin schwerkranke lebenszeitlimitierte Patienten stellt dies eine sehr wichtige Komponente bei der Entscheidung für die geeignete Therapie dar.

Vorteile der CT-HDRBT gegenüber lokalen thermischen Verfahren (z.B. RFA, LITT) oder leberarteriellen Therapien (z.B. TACE, Radioembolisation und HAI)

Die Vorteile der CT-HDRBT gegenüber anderen minimalinvasiven Tumorablationsverfahren äußern sich insbesondere in den Punkten Größe der Läsionen, Lokalisation innerhalb der Leber, Nähe zu Risikostrukturen und Komplikationen.

Die Anwendung thermaler Verfahren schließt Läsionen, die eine gewisse Tumorgöße überschreiten (meist >5 cm) aus. Die Cardiovascular and Interventional Radiological Society Europe (CIRSE) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien, eine Radiofrequenzablation für Tumore mit maximal 3 cm Durchmesser³⁸. Übersteigt der Diameter der Metastasen diesen Richtwert, kann kein ausreichend abladiertes Randsaum mehr sichergestellt werden, was wiederum das

Risiko des Rezidivs durch nicht nekrotisierte maligne Zellen beinhaltet. Bei Nähe der Metastase zu großen Blutgefäßen kann es zudem zum sogenannten Kühlungseffekt („heat sink effect“) kommen, der die technische Effektivität thermischer Verfahren stark herabsetzt.

Die ersten Ergebnisse zur Anwendung der Radiofrequenzablation (RFA) für die Ablation von brustkrebsbedingten Lebermetastasen (BCLM) stammen von Livraghi et al. aus dem Jahr 2001⁴². Damals betrug die Rate der technischen Effektivität 92%, das mittlere Gesamtüberleben 19 Monate. Es waren 64 Metastasen mit einer mittleren Größe von 1,9 cm behandelt worden (Größe von 1-6,6 cm). In einer späteren Studie von Livraghi et al. aus dem Jahr 2009 wurden wiederum 87 BCLM mittels ultraschallgeführter RFA behandelt, wobei schon eine technische Effektivität von 97% erreicht werden konnte. Ein Großteil der Patienten hatte präoperativ eine Chemotherapie oder Hormonbehandlung erhalten (45 von 52 Patienten). Ein Viertel der Läsionen erfuhren während des Follow-Up- Zeitraumes eine lokale Progression²⁷. Die Prognose zeigte sich als eindeutig abhängig von der Tumorgöße, wobei Läsionen $\geq 2,5$ cm hinsichtlich aller untersuchten Parameter, insbesondere aber die lokale Tumorkontrolle betreffend, schlechtere Ergebnisse aufzeigten.

2007 erreichten Gunabushanam et al. in ihrer Studie mit 14 Patienten mit BCLM, die durch RFA abladiert wurden, eine primäre technische Effektivitätsrate von 100 %²⁴. Es handelte sich um 16 Metastasen mit einer mittleren Größe von 1,9 cm (1,1-4,0 cm), also ohne neue Erkenntnisse zu größeren Läsionen. Es blieben nur 50% der behandelten Patienten im Verlauf progressionsfrei.

Vergleichbare Ergebnisse liegen aus der aktuell aussagekräftigsten Studie von Jakobs et al. aus dem Jahr 2009 vor⁴³. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Daten von 43 Patienten mit 111 brustkrebsbedingten Lebermetastasen, die mit computertomographisch geführter RFA behandelt worden waren. 15 der behandelten Läsionen zeigten eine lokale Progression, was zu einer Gesamtrate der lokalen Tumorkontrolle von 86,5% führt. Bei den im Durchschnitt 2,1 cm messenden Läsionen (0,5-8,5 cm) wurde von einer primären technischen Effektivitätsrate von 96% berichtet. Vier Patientinnen konnten nicht komplett abladiert werden. Bei diesen Läsionen handelte es sich um die kritische Gruppe für die thermal ablativen Verfahren. Eine Patientin hatte eine Metastase größer 5 cm, die Metastasen der verbleibenden drei Patientinnen befanden sich in der Nähe zu größeren Gefäßen. Hier trat der Kühlungseffekt („heat sink effect“), einer der

limitierenden Faktoren für die Anwendung von Hitzestrahlung im Gewebe, auf, sodass keine erfolgreiche thermale Koagulation des malignen Tumors mehr möglich war.

Desweiteren ist die Radiofrequenzablation bei Tumoren, die zentral im Lebergewebe gelegen sind, relativ kontraindiziert. Van Tilborg et al. (2011) untersuchten die Langzeitergebnisse von Patienten mit irresektablen Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen⁴⁴. Aus der Studie geht hervor, dass die thermale Sensibilität der Gallengangstrukturen ein erhöhtes Risiko für Verletzungen dieser und darauf zurückzuführende Stenosierung ist, die sich bei Läsionen in zentraler Lage auf die primäre technische Effektivität und die lokale Tumorkontrolle auswirkt. Wie vielfach andersorts beschrieben berichteten auch van Tilborg et al. von schlechteren therapeutischen Ergebnissen nach der hyperthermen Ablation von Läsionen größer als 5 cm. Dies entspricht den Empfehlungen der CIRSE, RFA und LITT nicht an Metastasen anzuwenden, die sich in der Nähe ebendieser intrahepatischen Gallenwege befinden.

Erwähnt sei an dieser Stelle noch eine Studie von Sofocleous et al. aus dem Jahr 2007⁴⁴. Auch hier gab es einen Fall von Therapieversagen bei der größten (6,4 cm) Metastase.

Eine weitere Möglichkeit der minimalinvasiven Tumorbehandlung ist die Radioembolisation (RE). Hierbei wird ein beta-Strahler (in der Regel Yttrium-90) angiographisch in die Leberarterie eingebracht. Die lokale Strahlenwirkung in den leberarteriell versorgten Perfusionsarealen der Metastasen wirkt ablativ.

Eine Studie von Jakobs et al. untersuchte Sicherheit und Gesamtüberleben bei 30 Patienten mit BCLM, die mittels Yttrium-90- Radioembolisation behandelt worden waren⁴⁵. Die Ergebnisse wurden nach den RECIST (=response evaluation criteria in solid tumors) ermittelt. In einem mittleren Follow-Up-Zeitraum von 4,2 Monaten zeigten 62% ein teilweises Ansprechen (PR=partial response), 35% eine stabile Erkrankung (SD=stable disease) und 4% (PD=progressive disease). Zur Veranschaulichung betragen diese Raten in der hier vorliegenden Studie 40%, 22,8% und 37%. Es wurde ein behandlungsassoziierter Todesfall durch Leberversagen beobachtet. Bei acht der dreißig Patienten musste die Behandlung aufgrund von behandlungsassozierten Komplikationen abgebrochen werden. Das mittlere Gesamtüberleben war mit 11,7 Monaten deutlich geringer als bei der RFA oder chirurgischen Methoden.

Zu den leberarteriellen Therapieverfahren gehören die hepatisch arterielle Perfusion (HAI), die transarterielle Chemoembolisation (TACE), Chemotherapie mit Zytostatika beladenen Mikrosphären (DEBs), transarterielle Embolisation (TAE) und die Radioembolisation (RE). Ein direktes Ziel dieser Verfahren ist eine maximale Konzentration des Therapeutikums am Ort des Tumors und damit eine Minimalisierung der systemischen Nebenwirkungen durch die Therapie. Die transarteriellen Verfahren dienen zur Kombination mit den lokal ablativen Verfahren und sollen eine maximale Verbesserung der Lebensqualität, eine Optimierung der lokalen Tumorkontrolle und eine effektivere Therapie der bereits etablierten Verfahren bieten. Mack et al. verglichen die verschiedenen Methoden zur Chemoperfusion- und Chemoembolisation von Lebertumoren²⁷. Schlussfolgernd ergibt sich aus der Studie, die in Bezug auf das Mammakarzinom auch zahlreiche der oben vorgestellten Studien vergleicht, dass die Therapie von Lebermetastasen möglichst per multimodalem Ansatz erfolgen sollte.

Aus den Erkenntnissen zu leberarteriellen und thermischen Ablationsverfahren lässt sich folgendes festhalten: Beide Ansätze haben eine wichtige Rolle in der Behandlung von brustkrebsbedingten Lebermetastasen übernommen.

Bei der CT-HDRBT unserer Studie wurde keine Läsion aufgrund ihrer Größe ausgeschlossen. Die größte behandelte Läsion hatte einen Durchmesser von 7,4mm und konnte erfolgreich einzeitig therapiert werden. In der vergleichbaren Studie zu großen und sehr großen Läsionen konnten überzeugende Ergebnisse für nicht- resektable hepatozelluläre Karzinome (HCCs) mit bis zu 12 cm Durchmesser erreicht werden⁴⁵. Bereits 2004 konnten Ricke et al. herausragende Ergebnisse mit der CT-HDRBT bei Lebermetastasen mit einem Durchmesser über 5 cm erzielen. In der Studie von Wieners et al. 2011 wurden diese Errungenschaften erneut bestätigt. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber den anderen diskutierten Verfahren dar. In unserer vorliegenden Studie wurden unter anderem auch Lebermetastasen, die den Hilus infiltrierten, behandelt.

Auch die zentrale Lage der Tumore wirkte sich nicht auf den Erfolg der Behandlung aus. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, dass die thermosensiblen und strahlensensiblen Gallengangstrukturen keinen Schaden durch die CT-HDRBT trugen. Es kam nicht zu Obstruktionen, Cholestase oder anderen Schädigungen. Durch die präzise Bestrahlungsplanung, durch die die Ablationskatheter direkt im Zentrum des malignen Geschehens platziert werden

konnten, blieben empfindliche umgebende Strukturen (Magen, Gallenblase, etc.) geschont und es gab keine schädlichen Auswirkungen auf die Schleimhäute oder andere Gewebe.

Limitationen der vorliegenden Studie und Ausblick

Einige Punkte der Studie erfordern eine differenziertere Betrachtung. Der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum verleiht den errechneten Ergebnisraten und Zeiträumen nur bedingt Aussagekraft und verlangt nach einer Langzeitanalyse. Die meisten Daten konnten bei der Auswertung einen Mindestbeobachtungszeitraum von 12 Monaten aufweisen. Unter der Annahme, dass ein Großteil der lokalen Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftritt, können die Raten zur lokalen Tumorkontrolle als durchaus valide angesehen werden. Auch die retrospektive Natur der Studie verzerrt einige Werte, zumal es sich um ein sehr inhomogenes Patientenkollektiv handelte. Der Zeitraum des Follow-Up reichte von 3 bis zu 32 Monaten, was automatisch die Frage aufwirft, inwieweit die Patienten mit sehr weit auseinanderliegenden Nachbeobachtungszeiten verglichen werden können.

In Zukunft wären weitere Studien zur Brachytherapie wünschenswert, die prospektiv bestimmte Patientengruppen miteinander vergleichen. Für die meisten Behandelten stellte die CT- HDRBT eine der letztmöglichen Optionen dar , in folgenden Studien sollten noch mehr multimodale Ansätze zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs untersucht werden, die eine Kombination mit der CT-HDRBT beinhalten und so einen optimalen Zeitpunkt der Therapie vorschlagen können.

Die CT-gesteuerte Hochdosis- Brachytherapie bleibt eine palliative Methode, es ist noch keine kurative Behandlung für brustkrebsbedingte Lebermetastasen in Sicht. Umso wichtiger ist es, die Therapien für die Patienten so minimal-beeinträchtigend wie möglich zu gestalten, und damit eines der primären Ziele der palliativen Medizin, nämlich die Lebensqualität der verbleibenden Zeit zu verbessern und nicht durch quälende Eingriffe weitere Belastung zu schaffen, zu erfüllen. Mit erfolgversprechenden initialen Ergebnissen in Bezug auf lokale Tumorkontrolle, technische Effektivität und Gesamtüberleben, einer sehr geringen Komplikationsrate und der exakt möglichen Behandlungsplanung hat sich die HDRBT in der vorliegenden Studie als effektive Methode für die Behandlung von brustkrebsbedingten nicht resektablen Lebermetastasen

erwiesen. Die zu vernachlässigende Komplikationsrate und die präzise Applikation der gewünschten Dosis stehen für die hohe Sicherheit der CT-HDRBT. Auf der Grundlage dieser motivierenden Ergebnisse verdient die Methode weitere Erforschung.

5 Zusammenfassung

Die CT-gesteuerte-Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) ist eine relativ neue radioablative Technik, die vor über zehn Jahren (von Ricke et al.) an unserem Institut etabliert wurde und seitdem als sichere und effektive Ablationsmethode an unserer Klinik angewendet wird.

Bei der CT-HDRBT wird eine Iridium-192-Quelle über perkutan platzierte Afterloadingkatheter temporär in das Tumorrinnere eingefügt. Im malignen Gewebe können somit hohe Strahlendosen erreicht werden, während strahlensensible umgebende Gewebe und Risikoorgane geschont werden.

Vor dem Hintergrund überzeugender initialer Studienergebnisse bei der Behandlung von primären und sekundären Lungen- und Lebertumoren stellt das Verfahren heutzutage eine vielversprechende Behandlungsalternative für nicht resektable Tumore dar.

Die CT-HDRBT vermag viele Limitationen der bereits etablierten thermischen Ablationsmethoden (z.B. Radiofrequenzablation) zu überwinden und besitzt somit ein weitreichendes Indikationsspektrum.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse der in der Patientendatenbank Arsena prospektiv gespeicherten Daten der behandelten Personen. Sie erbrachte folgende Ergebnisse:

In einem dreijährigen Zeitraum wurden 37 Frauen mit 80 Lebermetastasen in 56 Therapiesitzungen mittels CT-HDRBT behandelt. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 58,6 Jahre. Alle Patientinnen hatten als Primärtumor ein unilaterales Mammakarzinom. Der Primärtumor war bei allen Frauen initial mittels kurativer Chirurgie reseziert worden. Keine der Frauen erhielt zum Zeitpunkt der CT- HDRBT eine konkomitante Radio- Chemo- oder Hormontherapie

Der mittlere Durchmesser der Lebermetastasen betrug 25,5 mm (Bereich 8-74 mm). Die tumorumschließende Dosis (15 bzw. 20 Gy) konnte bei alle Patientinnen appliziert werden. Die Patientinnen wurden in einem mittleren Zeitraum von 11,6 Monaten nachbeobachtet.

Durch das postinterventionelle Kontroll-MRT sechs Wochen nach der Behandlung konnte in allen Fällen eine ausreichende tumorumschließende Dosis erreicht werden, was einer primären technischen Effektivitätsrate von 100% entspricht.

Die lokale Tumorkontrolle betrug bis 6 Monate nach Intervention 100%. Nach zehn, zwölf bzw. 24 Monaten betrug die lokale Tumorkontrolle 94,7%, 89,2% bzw. 89,2%. 11 Patienten entwickelten im Verlauf neue Lebermetastasen. Neun von ihnen unterzogen sich einer CT-HDRBT der neu aufgetretenen Läsionen und zeigten im weiteren Follow-Up keine Progression.

Bei zwei der 80 Lebermetastasen trat ein lokales Rezidiv auf. In beiden Fällen entschloss man sich zu einer erneuten Ablation, es entwickelte sich keine weitere lokale Progression.

Das mittlere Gesamtüberleben betrug 18,1 Monate. Sieben der 37 behandelten Frauen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit konnten wir lediglich eine schwerwiegende Komplikation (Hautverbrennung) beobachten.

Die vorgelegten Ergebnisse bieten wichtige Erkenntnisse und neue Anhaltspunkte für die Behandlung nicht-resektabler Lebermetastasen des Primärtumors Mammakarzinom. Nur in zwei der 80 Metastasen entwickelte sich eine lokale Tumorprogression, was die Bedeutung der Methode als effektives tumorablatives Verfahren unterstreicht. Die bestehende Literatur zu diesem Verfahren ist noch recht eingeschränkt. Es handelt sich derzeit bei dieser Arbeit um die zweitgrößte Datenerhebung für das vorgestellte Patientengut, sowie um die zweitgrößte Single-Center-Studie zu dieser Methode. Nur die Arbeitsgruppe von Ricke et al. legte aus Magdeburg 2011 Ergebnisse zu einer größeren Kohorte von Patientinnen vor.

Sowohl für die Forschung als auch für die Patientinnen kommt der Erhebung und Auswertung der Daten dieser Studie an der Charité- Universitätsmedizin Berlin somit eine wichtige Bedeutung zu. Sie stellen einen weiteren Diskussionsgrund für Ärzte und Wissenschaftler und eine Basis für die Entscheidung der betroffenen Patientinnen dar. Das Streben nach dem bestmöglichen Outcome und einer optimierten Therapie besagten Patientenkollektivs kann vor diesem Hintergrund erneut fundiert weitergeführt werden.

Zur weiteren Validierung der vorliegenden Ergebnisse sowie einer weiter gefächerten Beleuchtung der Methode sind in der Zukunft noch größere Patientengruppen sowie prospektiv angelegte Studien wünschenswert. Weiterhin sollten künftige Studien gezielt auf die multimodalen Behandlungsansätze der interventionellen Radiologie im Zusammenspiel mit chirurgischen und chemotherapeutischen Ansätzen eingehen.

6 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| BCLM | Brustkrebsbedingte Lebermetastasen |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| CLIS | Carcinoma lobulare in situ |
| CR | Komplettes Ansprechen= complete response |
| CT | Computertomographie |
| CTV | Klinisches Zielvolumen |
| DCIS | Duktales Carcinoma in situ |
| ER | Östrogenrezeptor |
| et al. | und andere |
| Gy | Gray |
| HDRBT | Hochdosis- Brachytherapie |
| HER | Human Epidermal Growth Factor Receptor |
| keV | kilo Elektronenvolt |
| MRT | Magnetresonanztherapie |
| LITT | Laserinduzierte Tumorthherapie |
| LTC | Lokale Tumorkontrolle |
| OS | Gesamtüberleben= Overall survival |
| PD | Progressive Erkrankung=Progressive Disease |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| PR | Teilweises Ansprechen= Partial Response |
| PR | Progesteronrezeptor |

| | |
|------|--|
| RE | Radioembolisation |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RILD | Strahleninduzierte Lebererkrankung |
| SD | Stabile Erkrankung= Stable Disease |
| SBRT | Stereotaktische Bestrahlung |
| SIR | Society of International Radiology |
| SIRT | Selektive Interne Radiotherapie |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| US | Ultraschall |
| vgl. | vergleiche |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

7 Begriffserklärungen

| | |
|----------------|---|
| Ablatio mammae | Ablation der Brust |
| Outcome | Aus dem Englischen „rauskommen“, beschreibt die Folgen einer Erkrankung für den Patienten, zum Beispiel den Erfolg einer Therapie, wägt die Belastung eines Eingriffes mit dem Nutzen, den der Patient durch sie erlangt, ab. |
| Follow-Up | Nachbeobachtungszeitraum, beschreibt eine Reihe von Maßnahmen (Blutkontrolle, Wiedervorstellung in der Klinik, Bildgebung), die ein Patient zur Nachsorge nach einer bestimmten Erkrankung auszuführen hat. |
| R0- Resektion | Entfernung des Tumors im Gesunden. Im histopathologischen Präparat findet sich kein tumorspezifisches Gewebe |
| R1- Resektion | Makroskopische Entfernung des Tumors, jedoch Nachweis einzelner tumorspezifischer Zellen oder des Resektionsrandes im Resektat |
| R2- Resektion | Makroskopische Residuen des Tumors nach Resektion vorhanden (z.B. aufgrund von Risikostrukturen) |
| | (Begriffserklärungen frei nach „Psyhyrembel“, Klinisches Wörterbuch, Auflage 263, 2011, De Gruyter) |

8 Literaturverzeichnis

1. Cady B. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1051-2; author reply 2.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
3. Deglise C, Bouchardy C, Burri M, et al. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:185-93.
4. Albert US, Altland H, Duda V, et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:339-54.
5. Arnone P, Zurrida S, Viale G, et al. The TNM classification of breast cancer: need for change. *Updates Surg* 2010;62:75-81.
6. Veronesi U, Zurrida S, Viale G, Galimberti V, Arnone P, Nolè F. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. *Breast J* 2009;15:291-5.
7. Ly BH, Vlastos G, Rapiti E, Vinh-Hung V, Nguyen NP. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;96:947-54.
8. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
9. Winzer KJ. [Diagnosis and treatment of breast cancer]. *Chirurg* 2005;76:803-16; quiz 17-8.
10. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005;104:1742-50.
11. Rubino A, Doci R, Foteuh JC, et al. Hepatic metastases from breast cancer. *Updates Surg* 2010;62:143-8.
12. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:537-45.
13. Zurrida S, Montagna E, Naninato P, Colleoni M, Goldhirsch A. Receptor status (ER, PgR and HER2) discordance between primary tumor and locoregional recurrence in breast cancer. *Ann Oncol. England* 2011:479-80.

14. Clézardin P. Therapeutic targets for bone metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13:207.
15. Bartsch R, Fromm S, Rudas M, et al. Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer - a retrospective analysis. *Radiother Oncol. Ireland*2006:313-7.
16. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:275-9.
17. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, et al. Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci* 2008;5:100-5.
18. Helmberger T. [Interventional procedures for hepatic metastases]. *Chirurg* 2010;81:542-50.
19. Gregory WM, Smith P, Richards MA, Twelves CJ, Knight RK, Rubens RD. Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors. *Br J Cancer* 1993;68:988-95.
20. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer. England*2007:2037-45.
21. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000;127:383-9.
22. Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S6-22.
23. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, Digioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs* 2011.
24. Gunabushanam G, Sharma S, Thulkar S, et al. Radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: results in 14 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:67-72.
25. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009;253:861-9.
26. Lencioni R, Crocetti L, Pina MC, Cioni D. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of liver tumors. *Abdom Imaging* 2009;34:547-56.

27. Jakobs TF, Hoffmann RT, Schrader A, et al. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:38-46.
28. Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T. [Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases]. *Rofo* 2011;183:12-23.
29. Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001;26:369-74.
30. Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;233:400-9.
31. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol* 2006;45:848-55.
32. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-8.
33. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol. United States* 2007;621-8.
34. Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, et al. [Percutaneous CT-Guided High-Dose Brachytherapy (CT-HDRBT) Ablation of Primary and Metastatic Lung Tumors in Nonsurgical Candidates.]. *Rofo* 2012.
35. Ricke J, Seidensticker M, Lüdemann L, et al. In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:776-84.
36. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. *Eur Urol* 2004;45:134-41.
37. Rühl R, Lüdemann L, Czarnecka A, et al. Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR-irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases. *Radiat Oncol* 2010;5:44.
38. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S342-7.
39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer,

-
- National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
40. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1237-48.
 41. Ricke J, Thormann M, Ludewig M, et al. MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0T MRI for image-guided brachytherapy. *Eur Radiol* 2010;20:1985-93.
 42. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001;220:145-9.
 43. Wieners G, Mohnike K, Peters N, et al. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - A phase II-study. *Radiother Oncol* 2011.
 44. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol* 2011;84:556-65.
 45. Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol* 2012;22:1101-9.

9 Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Gebauer für seine beratende Tätigkeit und die stets zeitnahe Korrektur meiner Arbeit danken. Sein außerordentlich fachspezifischer Rat trug an vielen Stellen wegweisend der Ausarbeitung meiner Arbeit bei.

Mein herzlicher Dank geht an meinen zweiten Betreuer, Herrn Dr. Federico Colletti, der mir stets unterstützend beiseite stand. Ich bedanke mich für die unermüdliche und fachkundige Einführung in Datenerhebung und Methodik einer wissenschaftlichen Arbeit sowie wertvolle Unterstützung bei der Auswertung und Niederschrift.

Insbesondere bedanke ich mich auch bei meinem Bruder, Lasse Golenia, für die formale Durchsicht meiner Arbeit. Er führte mich in die Statistik ein und wurde niemals müde, mir bei auftretenden Problemen behilflich zu sein.

Von ganzem Herzen möchte ich mich schließlich bei meinen Eltern für ihre aufmunternden Worte und die vielseitige Unterstützung bedanken, die es mir überhaupt möglich machte, diese Arbeit während des Studiums auszuführen, sowie bei meinem jüngeren Bruder, der mich stets motivierte.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Mascha Jasmin Golenia, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hepatisch metastasiertes Mammakarzinom: Perkutane Ablation mittels CT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mascha Jasmin Golenia hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Percutaneous computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy ablation of breast cancer liver metastases: initial experience with 80 lesions.

Collettini F, Golenia M, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Wust P, Riess H, Hamm B, Gebauer B.

Veröffentlicht im Journal of Vascular and Interventional Radiology am 23.Mai 2012; (5) 618-26

Publikation 2: Percutaneous CT-guided high-dose brachytherapy (CT_HDRBT) ablation of primary and metastatic lung tumors in nonsurgical candidates

Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, Golenia MJ, Wust P, Gebauer B.

Veröffentlicht in der RöFo im April 2012; (4) 184 316-23

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin