

1. Einleitung

1.1 Lebermetastasen - Epidemiologie und natürlicher Verlauf

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt einen der Hauptfaktoren für den Krankheitsverlauf und die Prognose von Patienten mit soliden Tumoren des Gastrointestinaltraktes dar. Dabei ist die Leber das Organ, in dem nach Diagnosestellung eines gastrointestinalen Karzinoms am häufigsten mit der Absiedlung von Metastasen zu rechnen ist. Die Wahrscheinlichkeit eines Leberbefalls ist 10mal größer bei Primärtumoren, die über das portale System drainiert werden, als bei Primärtumoren außerhalb des portalen Drainagegebietes [183, 265]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinomes weisen etwa 15-25 % der Patienten synchrone Lebermetastasen auf, im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich in Abhängigkeit vom Stadium des Primärtumors bei etwa 20-50 % der Patienten metachrone Lebermetastasen [6, 23, 35, 229, 243, 252, 266]. Das durchschnittliche Intervall zwischen Ersteintritt am Primärtumor und Diagnosestellung von Lebermetastasen beträgt 12-18 Monate. Im Rahmen einer Laparotomie finden sich bei Einsatz des intraoperativen Ultraschalls in 10-25 % vorher nicht detektierte Lebermetastasen [104, 125, 194, 201, 265]. Obduktionsstatistiken bei Patienten mit unterschiedlichen gastrointestinalen Malignomen zeigen einen metastatischen Befall der Leber zum Zeitpunkt des Todes in 70-90 % [68, 266]. Die meisten dieser Patienten starben an den Folgen einer metastatischen Leberdurchsetzung. Isolierte Fernmetastasen werden in 11-30 % der Patienten nach Resektion des Primärtumors beobachtet. Der isolierte Leberbefall wird mit einer Häufigkeit zwischen 15 und 40 % angegeben [6, 23, 176, 183, 266].

Für die Einschätzung der Wertigkeit und Effektivität therapeutischer Verfahren sind Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der Lebermetastasierung unerlässlich. Die Erhebung dieser Daten ist schwierig, da randomisierte Studien mit einem Kontrollarm unbehandelter Patienten nicht vorliegen und aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind. In einer großen prospektiven Studie, die 484 Patienten mit unbehandelten hepatischen Metastasen untersuchte, zeigte sich ein medianes Überleben von 31% nach 1 Jahr, 7,9% nach zwei Jahren, 2,6 % nach drei Jahren und 0,9% nach vier Jahren [228]. Die mittlere spontane Überlebenszeit von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen liegt in den vorliegenden

zumeist retrospektiven Studien zwischen 3,8-21 Monaten [77, 113, 125, 167, 176, 211]. Eine 5-Jahresüberlebenszeit existiert de facto nicht [138, 260].

Faktoren, die das Überleben bei nicht resektablen Lebermetastasen unabhängig beeinflussen, sind das Ausmaß des Leberbefalls (<25% oder >25% des Lebervolumens), der Nachweis einer extrahepatischen Tumormanifestation, das Vorliegen mesenterialer Lymphknotenmetastasen, der CEA-Level und das Alter des Patienten [14, 42, 163, 167, 260]. Nach Kemeny [119, 121] haben Geschlecht, Alter des Patienten, CEA-Wert und Primärtumorlokalisierung dagegen keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Von den genannten Faktoren kommt übereinstimmend dem Ausmaß der Lebermetastasierung die größte Bedeutung zu [121, 203, 225, 244]. Wanebo fand bei Patienten mit unbehandelten Solitärmetastasen ein medianes Überleben von 19 Monaten und keine 5-Jahres-Überlebenszeit im Vergleich zu einem medianen Überleben von 36 Monaten und einer 25%-igen 5-Jahresüberlebensrate nach chirurgischer Resektion [262].

1.2 Pathogenese der Lebermetastasierung

Bei Tumoren, die im Quellgebiet der Pfortader lokalisiert sind, findet sich zumeist die Leber als erster Manifestationsort einer hämatogenen Fernmetastasierung, von dem aus erst in einem zweiten Schritt die weitere Metastasierung in andere Organe erfolgt [35, 138]. Diese Beobachtung führte zunächst Ewing 1928 [74] und später Walther 1948 [261] zu der Vorstellung, dass die Leber ein erstes "Filterorgan" für Metastasen sei. Viadana et al. [254] haben diese Beobachtung zur Aufstellung der sogenannten "Kaskadentheorie" genommen, die besagt, dass die hämatogene Metastasierung schrittweise abläuft. Weiss [266] konnte anhand der Daten des bisher größten publizierten Obduktionsgutes metastasierender Kolonkarzinome zeigen, dass in über 70% der Fälle ein Metastasierungsmuster vorlag, das dieser sogenannten Kaskadentheorie entsprach. Nach heutigem Verständnis ist die Organotropie bestimmter Tumorzellen bei der Fernmetastasierung allerdings nicht mehr allein durch hämodynamische Faktoren erklärbar. Bereits 1889 postulierte Paget [170] in seiner "Seed-and-soil Hypothese", dass die Saat (Tumorzelle) und der Boden (Zielorgan) zueinander passen müssen.

Die Metastasierung ist ein demnach mehrstufiger, wahrscheinlich genetisch kontrollierter Prozess, der erst bei passender Kombination von intrinsischen und extrinsischen Faktoren in Gang kommen kann [12]. Die metastatische Kaskade beginnt mit der Loslösung von

Karzinomzellen aus dem epithelialen Verband durch Verlust der Zell-Zell-Adhäsion. Die Proteolyse der extrazellulären Matrix sowie eine gesteigerte Lokomotion der malignen Zellen führt letztendlich zur Intravasation ins Blut- bzw. Lymphsystem. In der Zirkulation müssen die Tumorzellen der immunologischen Abwehr entgehen und im Gefäßbett des Metastasierungsorgans am Endothel adhären. Dort verlassen sie das Gefäßsystem, invadieren in das Zielorgan und beginnen dort zu proliferieren. Ab einer Größe von mehr als 1 mm^3 werden die Diffusionsstrecken für Sauerstoff und nutritive Substanzen zu lang, so dass Neovascularisation die weitere Versorgung der wachsenden Metastase gewährleisten muss [240]. Die Metastasierung ist somit ein „Multistep“-Prozess, der vieler Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, immunologischer Ausschaltmechanismen und Neoangiogenese bedarf, um erfolgreich Metastasen in Primärtumor-fernen Organen zu etablieren [124, 169, 240].

1.3 Therapie von Lebermetastasen

Grundsätzlich kann bei den therapeutischen Optionen zur Behandlung von Lebermetastasen zwischen systemischen Verfahren und lokalen, bzw. lokoregionären Verfahren unterschieden werden. Systemische Verfahren umfassen Verfahren der palliativen, adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie. Zu den lokalen Verfahren zählen neben der chirurgischen Resektion, die regionale Chemotherapie, Desarterialisierung der Leber, Chemoembolisation, Strahlentherapie, und die thermischen Ablationsverfahren wie Radiofrequenztherapie und laserinduzierte Thermotherapie [85, 124, 169, 125, 213, 264].

Anders als bei vielen anderen Karzinomen schließt das Auftreten von Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen ein kuratives Vorgehen nicht aus. Die primäre Resektion sämtlicher Herde stellt dabei nach wie vor den therapeutischen Goldstandard dar.

Chemotherapie

Die Ansprechrate einer systemischen Monotherapie bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen ist mit 10-15% gering [13, 120, 169, 173]. Durch modifizierte Anwendungsprotokolle und die Kombination mit neuen Chemotherapeutika wie Irinotecan und Oxaliplatin konnte die Effektivität dieser Verfahren erhöht und Ansprechraten von 19-33% sowie mittlere Überlebenszeiten von über 12 Monaten nach Diagnosestellung erzielt werden [9, 88]. Die erreichten Remissionen sind zwar nur zeitlich begrenzt, können jedoch im

Sinne einer neoadjuvanten Therapie bei Reduktion der Metastasengröße die Chance einer sekundären Resektion von primär inoperablen Herden ermöglichen [4, 8, 20]. Adam behandelte 701 Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen durch eine *neoadjuvante* Chemotherapie mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin und erzielte bei 13,5 % der Patienten nach durchschnittlich 8-9 Monaten eine Resektabilität der Metastasen. Die 5-Jahresüberlebensrate der sekundär resezierten Patienten betrug 35 % [1]. Eine Pilotstudie der North Central Cancer Treatment Group zeigte ähnliche Ergebnisse mit 10 sekundär resezierten Patienten aus einer Gruppe von initial 33 Patienten mit systemischer Chemotherapie durch ein FOLFOX-Schema [8].

Nach erfolgter R-0-Resektion ist der Wert einer *adjuvanten* systemischen Therapie von Lebermetastasen bislang nicht hinreichend gesichert. Widersprüchlich sind die Studienergebnisse hinsichtlich der adjuvanten, intraarteriellen Chemotherapie [127]. Diese zeigt im Vergleich zur systemischen Gabe eine höhere Responderate und eine verlängerte Zeit des tumorfreien Überlebens. Kemeny publizierte eine prospektiv randomisierte Studie mit 156 Patienten, die eine adjuvant systemische Chemotherapie mit oder ohne zusätzliche regionale Chemotherapie erhielten. Im kombinierten Therapiearm waren nach 2 Jahren das beobachtete (86% vs. 72%) und das tumorfreie Überleben (57% vs. 42%) höher als bei alleiniger systemischer Therapie [121]. Allerdings war das mediane Überleben nicht signifikant unterschiedlich.

Lokoregionäre Therapieregime mit intraarterieller Applikation der Chemotherapie erzielen wesentlich höhere Ansprechraten von 42 bis 62 % [133, 136]. Allerdings resultierte aus diesen erhöhten Ansprechraten nur in zwei Studien eine signifikante Verlängerung des Überlebens von 11 auf 15 und von 7 auf 14 Monate [11, 200]. Zusätzlich setzt dieser Applikationsweg einen hohen technischen Aufwand voraus, der sich in der hohen Morbidität von 32-90% widerspiegelt [184].

Embolisation

Die Tatsache, dass Lebermetastasen ihre Blutversorgung überwiegend arteriell erhalten und gleichzeitig auf Sauerstoffmangel sehr empfindlich reagieren, bildete die Grundlage für Versuche, Lebermetastasen durch permanente oder temporäre Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr zu behandeln [17, 30]. Dabei führte die permanente Unterbrechung der arteriellen hepatischen Blutzufuhr, wie sie ursprünglich von Nilsson [166] beschrieben wurde, aufgrund der rasch eintretenden Kollateralbildung nicht zu langfristigem Erfolg. Zur Verhinderung der

Ausbildung eines tumorversorgenden arteriellen Kollateralkreislaufes wurden Ballonkatheter zur passageren Okklusion der Arteria hepatica entwickelt [179]. Allerdings hat die Methode im Vergleich zur alleinigen Gabe von 5-Fluoruracil keine signifikante Verbesserung der Überlebenszeiten ergeben [180]. Durch die intaarterielle Gabe von passager wirksamen Embolisaten wie stärkehaltigen Mikrosphären [95], absorbierbarer Gelatine [47] und jodiertem Öl [239] kann ebenfalls eine temporäre Tumorschämie erzeugt werden. Durch die Unterbrechung des Blutstromes können gleichzeitig höhere intratumoröse Konzentrationen parallel applizierter cytotoxischer Medikamente erzielt werden [237]. In einer Reihe von klinischen Studien, in denen unterschiedliche Cytostatika mit der Gabe von Mikrosphären kombiniert wurden, zeigten sich Ansprechraten zwischen 30 und 88 % [95].

Strahlentherapie

Aufgrund der hohen Strahlensensibilität des Leberparenchyms ist eine kurative Behandlung von Lebermetastasen mittels perkutaner Radiatio, die eine Dosis von 50-60 Gy erfordern würde, nicht durchführbar. Die perkutane Strahlentherapie wird daher nur als Palliativmaßnahme zur Verringerung einer Schmerzsymptomatik bei Leberkapselschmerz eingesetzt [56]. Ein neuer Ansatz stellt die Verwendung einer stereotaktischen Radiatio dar. Hierbei kann durch eine gezielte Bestrahlungsplanung und- ausrichtung die Strahlendosis deutlich reduziert werden. Herfarth berichtet in seiner Phase-II-Studie über die Behandlung von 60 Lebertumoren bei 37 Patienten, die nach Bestrahlung mit 14-26 Gy, eine lokale Kontrolle von 81% nach 18 Monaten aufweisen [100]. Die CT-gesteuerte percutane Brachytherapie verfolgt das Prinzip der interstitiellen lokalen Zerstörung von Lebermetastasen, bei der über einen percutan eingebrachten Katheter eine lokale Einzeitbestrahlung der Metastasen mit 12-20 Gy erfolgt. In einer ersten Serie von 20 Patienten mit hilusnahen großen Lebermetastasen (medianer Durchmesser 7,7 cm) konnte Ricke nach 12 Monaten eine lokale Tumorkontrolle von 40-74% erzielen [189].

Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion stellt bislang das einzige Therapieverfahren mit einem potentiell kurativen Ansatz dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion liegen zwischen 25-40% mit einer mittleren Überlebenszeit von 21-66 Monaten. In einigen Studien werden 10-Jahres- und 20-Jahres-Überlebensraten von 20-26% bzw. 26% bei einer mittleren Überlebenszeit von 37 Monaten angegeben [96, 113, 117, 118, 124, 167, 211]. Obwohl die chirurgische Resektion die einzige Therapie mit einem Langzeitüberleben darstellt, kommen nur maximal

10-20% aller Patienten mit hepatischen Metastasen für eine chirurgische Resektion in Frage [163, 207, 225]. Dies stellt heraus, dass die Patientenselektion der wesentliche Faktor bei der Indikationsstellung zu einer chirurgischen Resektion darstellt.

Den wichtigsten prognostischen Faktor in multivariaten Analysen stellt eine R0-Resektion des Tumors dar [45]. Die ungünstige Prognose von R1- oder R2-resezierten Patienten unterscheidet sich kaum [211, 216]. Als weitere unabhängige Faktoren gelten das Ausbreitungsmuster der Metastasen, die Metastasengröße, der Zeitpunkt des Auftretens, das Stadium des Primärtumors, extrahepatische Metastasen sowie mesenterialer Lymphknotenbefall, erhöhte CEA-Spiegel und der perioperative Blutverlust [163, 207, 225]. Scheele et al. [212] und Fong et al. [78] konnten keinen signifikanten Einfluss der Metastasenzahl nachweisen, wenn tatsächlich alle Metastasen reseziert wurden. Alter und Geschlecht des Patienten sind ohne signifikanten Einfluss. Der früher geforderte minimale Sicherheitsabstand von 10mm zum Resektionsrand kann durch die heute gebräuchlichen Techniken der Parenchymdissektion sicher nach unten korrigiert werden. Tatsächlich zeigte sich in der Studie von Scheele an 654 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen kein prognostischer Unterschied im Ausmaß des Sicherheitsabstandes zwischen 1-4mm, 5-9mm, 10-19mm oder > 20mm [14, 45, 106, 212]. Ebenso sind Angaben zur Resektabilität von maximal 4 Metastasen nicht gerechtfertigt solange eine vollständige Entfernung allen Tumorgewebes gelingt [23].

Durch den Einsatz moderner radiologischer Diagnostik, chirurgischer Technik und peri- und postoperativer Betreuung des Patienten zeigte sich in den letzten Jahren eine Zunahme der R0-Resektabilität unter gleichzeitiger Abnahme der perioperativen Komplikationsrate [20, 113, 124, 201, 241]. Dennoch verbleibt nach chirurgischer Therapie eine Morbidität zwischen 10-45% [1, 167, 212, 225]. Die Inzidenz dieser Komplikationen und das Auftreten einer postoperativen Leberinsuffizienz ist proportional zur Menge des resezierten Anteils an gesundem Lebergewebe. In großen Zentren liegt die Letalität der Resektion zumeist unter 5% [151].

Nach kurativer Resektion einer Lebermetastase ist eine engmaschige Nachsorge essentiell, da intrahepatische Rezidive in etwa 50-60% und extrahepatische Rezidive bei etwa 60-85% der Patienten entstehen [242]. In 20-30 % sind diese einziger Manifestationsort des Rezidivs und

können bei 12-33% erneut reseziert werden [3, 43, 162]. Die 5-Jahres-Überlebensrate der erneut resezierten Patienten liegt bei 25-48% [3, 233, 234].

Inwieweit die chirurgische Resektion selbst einen Einflussfaktor auf die Entwicklung intrahepatischer Rezidive darstellt, ist derzeit unklar. Die Tatsache, dass annähernd 80 % der intrahepatischen Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primäroperation auftreten spricht für eine deutliche Verkürzung der angenommenen Tumorverdoppelungszeit für kolorektale Lebermetastasen [75, 234, 243]. Tierexperimentelle und klinische Daten deuten darauf hin, dass das chirurgische Trauma bzw. die induzierte Freisetzung von Wachstumsfaktoren in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein könnte [58, 69, 114, 171, 206, 269].

Aus den gezeigten Daten zur chirurgischen Therapie lassen sich drei wesentliche Prinzipien für Behandlungsverfahren von Lebermetastasen ableiten:

1. Durch ein *lokales Therapieverfahren* ist für selektionierte Patienten mit Lebertumoren eine Kuration mit Langzeitüberleben erzielbar.
2. Aufgrund der direkten Korrelation von Resektionsausmaß und Komplikationsrate bei der Leberresektion ergibt sich die Forderung nach einem möglichst *parenchymsparenden und komplikationsarmen* Therapieverfahren.
3. Die hohe Rate von Rezidivtumoren in der Restleber nach initial kurativer Resektion belegt die Notwendigkeit der potentiellen *Wiederholbarkeit der Therapieform*.

Thermische In-Situ-Ablationsverfahren

Die genannten 3 Prinzipien bilden die theoretische Rationale für die in den letzten Jahren stattgefundenene rapide Entwicklung von alternativen lokalen Behandlungsverfahren von Lebermetastasen. Dabei haben vor allem die sogenannten thermischen In-Situ-Ablationsverfahren klinische Verbreitung gefunden. Diese Therapieverfahren erfüllen die erwähnten Prinzipien durch ihren *lokalen Ansatz* zur Zerstörung von Tumorgewebe, durch ihr *parenchymsparendes und komplikationsarmes* Konzept und durch die Möglichkeit zur *wiederholten Applikation* im Falle einer Rezidivmetastasierung.

Das Konzept dieser Verfahren besteht darin, dass über einen speziellen Applikator Energie in den Tumor eingebracht wird, die zu einer lokalen Zerstörung des Tumorgewebes unter weitgehender Schonung des umliegenden gesunden Leberparenchyms führt [9, 59, 72, 85, 132, 192, 226, 231, 256]. Dieser Applikator kann interventionell über einen percutanen Zugang, minimal-invasiv per Laparoskopie oder direkt während einer Laparotomie platziert werden [24, 81, 141, 193]. Die Entfernung des Tumors entfällt und das thermisch zerstörte Gewebe verbleibt "in situ". Dies stellt einen wesentlichen Gegenpunkt zur chirurgischen Resektion dar, da sich das Ausmaß der thermischen Schädigungszone einer direkten visuellen Kontrolle sowie einer histologischen Überprüfung auf Vollständigkeit der Ablation entzieht. Um daher analog zur chirurgischen Resektion, eine komplette „R-0-Ablation“ zu erzielen, erfordern diese Verfahren eine Möglichkeit, die entstehenden Thermoläsionen während der Therapie exakt zu monitoren oder eine präzise Vorhersage über das Ausmaß der resultierenden Thermoläsion im Sinne einer Bestrahlungsplanung zu treffen. Für den klinischen Einsatz dieser In-Situ-Ablationsverfahren stehen mittlerweile eine große Anzahl an Energiequellen zur Verfügung. Hierzu zählen der Hochfrequenzstrom für die Radiofrequenztherapie (RFA), Laserlicht für die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), flüssiger Stickstoff für die Kryotherapie sowie Ultraschall und Mikrowellen für die Ultraschall- beziehungsweise Mikrowellenkoagulation [2, 40, 46, 51, 59, 72, 134, 148, 201, 208, 217, 220, 238]. Besondere Verbreitung in der klinischen Anwendung haben die RFA und LITT gefunden. Bisher existieren keine kontrollierten randomisierten Studien, die den Einsatz von In-situ-Ablationstechniken bei der Behandlung von Lebermetastasen mit anderen Therapiemodalitäten vergleichen. Die vorliegenden Studien zeigen, dass bei selektionierten Patienten durch den Einsatz thermischer Ablationsverfahren eine sichere lokale Tumorkontrolle zu erreichen ist. In einer Studie an 1801 Lebermetastasen bei 603 Patienten zeigte Vogl eine lokale Rezidivrate von 1,9%, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37% und ein medianes Überleben von 45,6 Monaten [259]. Die Komplikationsrate dieser Verfahren liegt in großen Kollektiven deutlich unter den Daten der chirurgischen Therapie mit einer Morbidität zwischen 4,9 - 8,9% und einer Letalität zwischen 0,1 - 0,7% [157, 259]. Die Lokalrezidivrate nach erfolgter Ablation zeigt eine sehr hohe Varianz mit Werten zwischen 2% und 60% [159]. Entsprechend müssen sich bis zu 44% der Patienten nach erfolgter Resektion oder Ablation einer Wiederholung der Therapie unterziehen. Die Daten dieser Studien belegen, dass die oben genannten Prinzipien für die Behandlung von Lebermetastasen – komplette lokale Zerstörung, geringe Komplikationsrate, geringer Parenchymverlust,

Wiederholbarkeit - durch die Radiofrequenztherapie und die laserinduzierte Thermotherapie eingehalten werden.

1.4 Radiofrequenztherapie

Historische Entwicklung

Die Radiofrequenztherapie basiert auf der Applikation von Hochfrequenzstrom. Erste Untersuchungen über die Auswirkung von Hochfrequenzstrom auf biologisches Gewebe unternahm 1888 der Physiker Hertz [101]. 1891 zeigte der Physiologe und Biologe D'Arsonval an Versuchstieren erstmals die Wärmeerzeugung bei hochfrequenter Durchströmung von Geweben [55]. Doyen [67] berichtete 1909 über die Zerstörung bösartiger Tumoren unter Verwendung eines zweipoligen Verfahrens, wobei er die Gewebeerstörung als „Electrocoagulation“ bezeichnete. Beer schlug die Anwendung der Elektrokoagulation in der Urologie vor. Ihm gelang 1912 die Koagulation von Papillomen in der Blase auf endovesikalem Weg [22]. Neue Geräte ermöglichten 1928 Cushing elektrochirurgische Anwendungen in der Neurochirurgie [53]. In neuerer Zeit beschäftigten sich McGahan [146], Goldberg [90] und Sanchez [205] mit experimentellen Versuchen bezüglich der Gewebeablation durch Hochfrequenzstrom. Von 1989 bis 1992 behandelte Rossi [198] mit HF-Strom erstmalig Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Seitdem wurden eine Vielzahl von Modifikationen dieses Systems in der Literatur beschrieben, die einen monopolen Hochfrequenzstrom zur Therapie solider Tumoren verwenden [57, 149, 178]. Dabei kommt es zu einem Stromfluss von der aktiven Elektrode im Tumor durch den Körper des Patienten zu einer großflächigen Neutralelektrode. Die monopolen Applikationssysteme bergen das Risiko unkalkulierbarer Stromflüsse und rascher Impedanzanstiege mit der Gefahr von Läsionen an thermisch sensiblen Strukturen, Hautverbrennungen und kleiner Läsionsgrößen [157].

Physikalische Grundlagen

Vor einer Tumorbehandlung mittels RF-Ablation wird eine nadelähnliche Elektrode (Nadelgröße abhängig vom RF-System: 21 - 14 G) in das Zentrum des Tumors unter Bildgebung platziert. Die Elektrode besteht aus einem Metallschaft, der bis auf die aktive Elektrode elektrisch isoliert ist. Der RF-Generator liefert einen sinusförmigen hochfrequenten Wechselstrom (375 - 480 kHz), der von der aktiven Elektrode in das umgebende Gewebe

emittiert wird. Dabei wird ein RF-Spannungsfeld zwischen der aktiven Elektrode und der Neutralelektrode aufgebaut, so dass der Strom frei hin und her fließen kann. Im Vergleich zu den großflächigen Neutralelektroden stellt die aktive Elektrode in diesem Feld nur eine punktförmige Fläche dar. Daher ist die Spannungs- und die Stromdichte in der unmittelbaren Umgebung der Elektrode besonders hoch und führt über die intrazelluläre Ionenbewegung zu einer Reibungswärme. Bei Temperaturen ab 60 °C entsteht so eine Koagulationsnekrose im Gewebe. Die zahlreichen Parameter, die bei der Entstehung von Koagulationsnekrosen mitwirken, wurden bereits von Pennes (1948) in einer komplexen Formel zusammengefasst [177]. Diese Gleichung - auch Gewebeerhitzungsgleichung genannt - kann durch eine Annäherung einfacher dargestellt werden: Koagulationsnekrose = Energieabgabe \times lokale Gewebewechselwirkungen – Wärmeverlust.

Hochfrequenzstrom umfasst in der Regel ein Frequenzband von 10 kHz bis 300 GHz. Man unterscheidet je nach Frequenz verschiedene HF-Therapieverfahren:

- Langwellendiathermie: Frequenz: 200 kHz -3 MHz (Wellenlänge: 100-1500 m)
- Kurzwellentherapie: Frequenz: 10 -75 MHz (Wellenlänge: 4 -30 m)
- Mikrowellenbestrahlung: Frequenz: 300 MHz -300 GHz (Wellenlänge: 1 mm -1 m)

Im Frequenzbereich zwischen 300 kHz und 2 MHz bleibt eine schädigende Reizwirkung für den menschlichen Organismus aus, deshalb wird in der Radiofrequenztherapie ein Wechselstrom von 500 kHz angewendet [187].

1.5 Laserinduzierte Thermotherapie

Historische Entwicklung

Das Wort "Laser" steht für "light amplification by stimulated emission of radiation". Das Prinzip der stimulierten Emission wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von Albert Einstein [71] in seiner Schrift "Quantentheorie der Strahlung" postuliert. Nach Arbeiten von Schawlow und Townes [210] gelang es 1960 mit einem beidseitig verspiegelten Rubinkristall, das Prinzip des Lasers zu verwirklichen. 1961 entwickelte Johnson [115] einen Neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser (Nd: YAG), der Energie im nahen infraroten Bereich emittiert.

Physikalische Grundlagen

Laserstrahlung entsteht durch den Prozess der stimulierten Emission [195]. Elektronen bewegen sich in Abhängigkeit ihres Energiezustandes in räumlich definierten Bahnen (Orbitalen) um den Atomkern. Durch Absorption eines Photons wird das Elektron auf ein energetisch höheres Niveau angehoben. Beim Rückgang des Elektrons auf das energetisch niedrigere Niveau wird erneut ein Photon freigesetzt (spontane Emission). Bei der stimulierten Emission wird ein angeregtes Elektron durch ein Photon unter Emission eines identischen Elektrons auf ein energetisch niedrigeres Energieniveau gezwungen. Um eine effiziente Laserstrahlung zu erhalten, müssen die Atome des jeweiligen Mediums simultan stimuliert und auf ein höheres Energieniveau gehoben werden (Besetzungsinversion). Alle Laser bestehen aus einer Energiequelle, einem aktiven Medium und einer Resonanzkammer. Als Lasermedien kommen alle Stoffe in Frage, bei denen eine Besetzungsinversion erzeugt werden kann. Nach Art des Mediums werden Gas-, Flüssigkeits-, Halbleiter und Festkörperlaser unterschieden. Als Energiequellen dienen Blitzlampen, kontinuierliche Hochdrucklampen oder elektrischer Strom. Um einen parallel ausgerichteten Laserstrahl zu erhalten, werden die Photonen in der Resonanzkammer zwischen zwei Spiegeln reflektiert, so dass nur paralleles Licht die Resonanzkammer verlassen kann [223]. Laserstrahlung ist durch drei Eigenschaften charakterisiert, die nur bei Laserlicht in dieser Kombination vorhanden sind. Die Laserstrahlung ist erstens kohärent, d. h. sämtliche emittierten elektromagnetischen Wellen haben die identische räumliche und zeitliche Phasen-Beziehung, sie ist zweitens kollimiert, d. h. annähernd richtungsparallel und drittens monochromatisch, d. h., dass sämtliches Licht die identische Wellenlänge, Frequenz und Energie in einem sehr schmalen spektralen Bereich aufweist [65]. Die Wirkung thermischer Laseranwendungen beruht auf einer Umwandlung der elektromagnetischen Energie des Laserstrahls in Wärmeenergie. Dies erfolgt durch Absorption der Laserstrahlung an spezifischen Gewebeschromophoren. Zu diesen Chromophoren zählt das Häm pigment des Hämoglobins, Myoglobins und Bilirubins, die Zytocrompigmente der Atmungskette in den Mitochondrien, das Melanin sowie Xanthophyll, Rhodopsin und Lipofuszin. Im Infrarotbereich spielt zusätzlich die Wasserabsorption eine wesentliche Rolle [15, 18, 195, 272]. Die Streuung von Photonen erfolgt an Inhomogenitäten des Brechungsindex, wie zum Beispiel an Zellmembranen, Zellkernen oder Mitochondrien [191, 195, 196].

1.6 Thermotherapie-Gewebe-Interaktion

Die Aufrechterhaltung der Zellhomöostase setzt Temperaturen im Bereich von unter 40 °C voraus. Ein Anstieg der Temperaturen auf 42 - 45 °C macht die Zellen sensibler für Schädigungen. Wenn Temperaturen von 45 °C auf Zellen einwirken, findet erstmals nach 60 Minuten ein irreversibler Schaden statt. Ein weiterer Anstieg der Temperaturen auf 50 - 52 °C verkürzt die Zeit in der zytotoxische Effekte zu einem irreversiblen Absterben von Zellen führen auf 2 Minuten. Zwischen 60 °C und 100 °C kommt es unverzüglich zu irreversiblen Proteindenaturierungen, die nicht nur zytosolische und mitochondriale Schlüsselenzyme freisetzen, sondern auch wichtige Strukturproteine der DNA definitiv zerstören [111, 191, 196]. Diese verschiedenen thermischen Gewebereaktionen sind bei der thermischen Ablation in der Regel parallel zu beobachten. Auf zellulärer Ebene sind die induzierbaren Koagulationsnekrosen des Lasers identisch mit denen, die durch Radiofrequenztherapie erzeugbar sind. Temperaturen über 105 °C verursachen im Gewebe eine Gasbildung und Karbonisation. Das Ziel einer In-Situ-Ablation liegt also in der Temperaturkontrolle im Bereich des zu abladierenden pathologischen Gewebes, wobei Temperaturen zwischen 65 °C und 100 °C als Optimum anzusehen sind [196, 247].

Die Wärmeleitung und Ausbreitung im Gewebe wird dabei in erster Linie von den thermischen Eigenschaften des Gewebes beeinflusst. Dabei sind im wesentlichen drei gewebespezifische Mechanismen von Bedeutung: Die Wärmeleitung, die spezifische Wärmekapazität und der Wärmeabfluss durch das vaskuläre System [236]. Der Energietransport durch Wärmeleitung erfolgt in Richtung der niedrigeren Temperatur. Die im wärmeren Bereich schnelleren Moleküle übertragen durch Stöße kinetische Energie auf die langsameren Moleküle im kälteren Gewebereich. Der Energietransport ist vom Wasser- und Fettgehalt des Gewebes abhängig [267]. Die Fähigkeit eines Gewebes Wärme aufzunehmen und zu speichern wird durch die spezifische Wärme beschrieben [87]. Mit zunehmender Expositionszeit gewinnt der Faktor des Wärmeabflusses durch das vaskuläre System an Bedeutung. Je nach Ausmaß der pro Gewebevolumen eingebrachten Energie, die sowohl von der Applikationsdauer als auch von der Leistung selbst abhängt, sind entsprechende temperaturabhängige Gewebereaktionen zu erwarten [102, 111, 144].

1.7 Problemstellung und Zielsetzung

Sekundäre bösartige Neubildungen in der Leber stellen eine der häufigsten onkologischen Erkrankungen dar und beeinflussen wesentlich die Prognose der betroffenen Patienten. Bislang gilt lediglich das lokale Verfahren der chirurgischen Resektion als die einzige potentiell kurative Behandlungsoption für Lebertumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kann jedoch aus onkologischen oder operationstechnischen Gründen nur eine Minderheit der Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Zusätzliche Probleme stellen die vom Ausmaß der Parenchymverlustes abhängige Komplikationsrate der chirurgischen Therapie sowie das Risiko der intrahepatischen Rezidive nach erfolgter Resektion dar. Um diesen Problemen entgegenzuwirken, wurden in den letzten Jahren In-Situ-Ablationsverfahren als Alternative zur chirurgischen Resektion entwickelt, bei denen ein percutan, laparoskopisch oder per Laparotomie eingebrachter Applikator zur lokalen thermischen Zerstörung des Tumorgewebes verwendet wird. Vor allem die Radiofrequenztherapie und die laserinduzierte Thermotherapie haben dabei klinische Verbreitung gefunden. Diese lokalen Verfahren bieten die Möglichkeit, komplikationsarm und minimal invasiv Tumoren zu zerstören, ohne das umliegende gesunde Leberparenchym wesentlich zu beeinflussen und können im Falle eines Rezidivs wiederholt eingesetzt werden. Obwohl randomisierte Studien bislang fehlen, scheinen vor allem Patienten mit lokal begrenzter Tumorerkrankung von diesen Verfahren zu profitieren. Limitiert wird der sichere klinische Einsatz der In-Situ Ablation bislang vorwiegend durch technische und onkologische Kriterien. Hierzu zählen vor allem:

- I. Die sichere Induktion einer Thermoläsion in der Radiofrequenztherapie durch Einsatz eines geeigneten Applikationssystems, ohne die Gefahr abberierender und unkalkulierbarer Energieflüsse.
- II. Die sichere Induktion ausreichend großer Läsionen in der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie mit vollständiger intraläsionärer Zerstörung des Zielgewebes, inklusive eines Sicherheitssaumes, zur Verhinderung eines Lokalrezidivs.
- III. Die Kenntnis der Licht- und Wärmeausbreitung im Gewebe, um eine Vorhersage über das Ausmaß der entstehenden Thermoläsion zu treffen und die geeigneten Applikationsparameter für eine vollständige Tumorzerstörung im Vorfeld der Behandlung festlegen zu können.

Zielsetzung der hier vorgestellten Arbeit war es, den genannten Limitationen des klinischen Einsatzes thermischer Ablationsverfahren durch die experimentelle und klinische Evaluation neuer Applikationssysteme, Applikationsmodi und Planungsmöglichkeiten entgegen zu wirken und damit das Spektrum der Therapiemöglichkeiten für die sichere und effektive Behandlung von Lebertumoren auszuweiten.

I. Problemstellung – Sicheres Applikationssystem in der Radiofrequenztherapie

Die sichere Induktion einer Thermoläsion ohne die Gefahr abberierender Energieflüsse stellt ein Problem dar, welches wesentlich den Einsatz der Radiofrequenztherapie limitiert. In der laserinduzierten Thermotherapie kommt es zu einer Ausbreitung der Photonen um die Applikatoroberfläche nur ins unmittelbar umliegende Gewebe, wo diese absorbiert werden [9, 186, 230]. Bei den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Applikationssystemen für die Radiofrequenztherapie wird dagegen monopolarer Strom verwendet, der von der aktiven Elektrode im Tumor durch den gesamten Körper des Patienten zu einer großflächigen Neutralelektrode fließt [158, 178]. Diese Systeme bergen damit das Risiko von unkontrollierten elektrischen Energieflüssen, Kollateralschäden an adhären Organen, Hautverbrennungen, begrenzter Effektivität aufgrund eines raschen Impedanzanstiegs und einer daraus resultierenden limitierten Läsionsgröße mit inkompletter Zerstörung des Tumors [89, 123, 157, 159, 221]. Die Entwicklung eines Applikationssystems in bipolarer Technik für die Radiofrequenztherapie in welchem beide Elektroden getrennt durch einen Isolator auf einem Applikator untergebracht sind, bietet einen Ansatz, dieser Problematik monopolarer Systeme entgegenzuwirken. In diesem System fließt der Strom lokal begrenzt zwischen den beiden Elektroden und verbleibt somit an seinem eigentlichen Zielort. Ein solches bipolares Applikationssystem wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische/technische Physik und Lasermedizin der Charite, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin konstruiert und anschließend durch eine Firmenneugründung (Celon-AG, Teltow-Berlin) für den kommerziellen Markt weiterentwickelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das System auf seine Eignung für die In-Situ Ablation von Lebermetastasen evaluiert.

Dabei wurden im einzelnen folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Lassen sich mit dem bipolaren Radiofrequenzsystem Läsionsvolumina erzeugen, deren Dimensionen ausreichend erscheinen, menschliche Lebertumore zu therapieren?

2. Welche Applikationsparameter beeinflussen die Dimension der induzierbaren Läsion?
3. Welche Möglichkeiten bestehen, die Applikationsparameter zu modifizieren, um die Größe der induzierten thermischen Läsion und die Effizienz der Therapie zu steigern?

II. Problemstellung – Induktion suffizienter Läsionen in der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie

Ein weiteres zentrales Problem der In-Situ Ablationsverfahren stellt die Induktion ausreichend großer Läsionen mit vollständiger intraläsionärer Zerstörung des Tumorgewebes einschließlich eines Sicherheitssaumes dar, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu minimieren. Mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Applikationssystemen für die RFA oder LITT können in einer Einzelapplikation thermische Läsionen mit einem Durchmesser von maximal 20-40 mm induziert werden [158, 178]. Berücksichtigt man die Einhaltung eines Sicherheitssaumes um die Metastase von allseits 10 mm wird deutlich, dass hiermit nur eine begrenzte Anzahl von Metastasen therapiert werden kann. Zusätzlich besteht besonders bei großen Läsionen in der Nähe großer Gefäße das Problem der inkompletten intraläsionären Tumorerstörung mit einer hieraus folgenden hohen Lokalrezidivrate. Die synchrone Verwendung mehrerer Applikatoren bietet zwar eine einfache Möglichkeit, das thermische Läsionsvolumen zu erhöhen, steigert aber gleichzeitig die Komplexität, Invasivität sowie die Dauer und Kosten der Therapie [81, 257]. Das Ausmaß und die Vollständigkeit einer Thermoläsion werden jedoch nicht nur durch die Art und Anzahl des Applikationssystems beeinflusst, sondern hängen wesentlich von der Durchblutung des Zielgewebes ab [91, 93, 98, 137, 161]. In Organen mit einer ausgeprägten Perfusion resultiert ein Kühleffekt durch die Temperaturdifferenz zwischen Applikator und zirkulierendem Blut, der das Gewebe vor der thermischen Schädigung schützt. Das Volumen an zerstörtem Gewebe und die Vollständigkeit der Zellerstörung hängen vom Ausmaß des Wärmeabtransportes durch die Organperfusion ab. Dieser Effekt wird als „Heat-sink-Effect“ bezeichnet [137]. Durch die Unterbrechung des hepatischen Blutflusses besteht die Möglichkeit, diesen Effekt zu unterbinden. Die komplette Perfusionsunterbrechung kann durch die Anwendung eines Pringle-Manöver erfolgen. Dies setzt jedoch eine Laparotomie oder zumindest Laparoskopie voraus und erhöht dadurch die Invasivität der In-Situ Ablation [39, 44, 218]. Eine Alternative zur kompletten Blutflussunterbrechung stellt die selektive Applikation von Stärkemikrosphären über die Arteria hepatica dar, wie sie im Rahmen der Chemoembolisation oder lokoregionären Chemotherapie eingesetzt wird [80, 135, 184, 263]. Diese Mikrosphären

können in Lokalanästhesie über einen Arteria-hepatica Katheter interventionell eingebracht werden. In diesem Zusammenhang sollten durch diese Arbeit folgende Fragestellungen durch tierexperimentelle und klinische Untersuchungen beantwortet werden:

Tierexperimentelle Untersuchungen:

4. Welche Einfluss hat die komplette und selektive Perfusionsunterbrechung auf die thermische Läsionsgröße bei der bipolaren Radiofrequenztherapie und der laserinduzierten Thermotherapie an der Schweineleber in-vivo?
5. Welchen Einfluss hat die komplette und selektive Unterbrechung der hepatischen Perfusion auf die onkologische Effektivität (intraläsionäre Vollständigkeit der Tumorzerstörung, lokale Tumorkontrolle, Rezidiventstehung) der laserinduzierten Thermotherapie an einem Tumormodell der Ratte?

Klinische Untersuchungen:

6. Wie beeinflusst die komplette und selektive Unterbrechung der Leberperfusion die Effektivität der laserinduzierten Thermotherapie bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome?

III. Problemstellung – Vorhersage der Ausbreitung des Läsionsvolumens in der laserinduzierten Thermotherapie

Neben der Erzielung einer ausreichend großen, vollständig zerstörten Thermoläsion ist eine möglichst präzise Kenntnis der räumlichen Ausbreitung des Läsionsvolumens wünschenswert, um bereits im Vorfeld einer Behandlung durch eine Dosimetrie die erforderlichen Applikationsparameter individuell festlegen zu können. Bei der In-Situ Ablation entzieht sich das Ausmaß dieser Läsion der direkten visuellen Kontrolle durch den Operateur und letztendlich auch einer histologischen Untersuchung. Die Lichtausbreitung und die Wärmeausbreitung im Gewebe wird bei der laserinduzierten Thermotherapie durch absorbierende Chromophore und streuende Inhomogenitäten beeinflusst und ist durch die spezifischen optischen Parameter des Gewebes definiert [76, 82, 111, 190]. Ein zentrales Problem stellt die Tatsache dar, dass bislang nur unzureichend Daten über die optischen Parameter von humanem Leber- und Lebermetastasengewebe, sowie über deren Veränderungen durch und während einer thermischen Laserablation zur Verfügung stehen. Analoge Parameter für die Ausbreitung der Elektronen bei der Radiofrequenztherapie liegen ebenfalls nicht vor, sind aber gegenwärtig nur mit eingeschränkter Reliabilität und Validität zu bestimmen [61, 62, 224]. Es erfolgte daher in Kooperation mit dem Institut für

medizinische/technische Physik und Lasermedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin die Realisierung einer Methode zur Bestimmung optischer Gewebeparameter mit dem Ziel, ein Bestrahlungsplanungsmodell für die laserinduzierte Thermotherapie zu entwickeln und zu evaluieren.

Im Einzelnen sollten dabei die folgenden Fragestellungen an humanem Gewebe bearbeitet werden:

7. Wie verhalten sich die optischen Parameter von gesundem Kolongewebe, Gewebe kolorektaler Karzinome und deren Lebermetastasen? Bestehen Unterschiede zwischen den optischen Parametern des Primärtumors und der Lebermetastasen?
8. Wie verändern sich die optischen Parameter unter dem Einfluss der thermischen Koagulation?
9. Ermöglicht die mit Hilfe dieser Daten entwickelte computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung eine Vorhersage der Größe und Volumina der induzierten Thermoläsion bei der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen?

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