

5. Zusammenfassung

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt einen der wesentlichen prognostischen Faktoren für den Krankheitsverlauf von Patienten mit soliden Tumoren des Gastrointestinaltraktes dar. Die Leber ist dabei das Organ in dem am häufigsten mit der Absiedlung von Metastasen zu rechnen ist. Die primäre chirurgische Resektion sämtlicher Herde gilt nach wie vor als therapeutischer Goldstandard und als das einzige potentiell kurative Therapieverfahren. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion liegen zwischen 20-40% mit einer mittleren Überlebenszeit von 21-66 Monaten. Die Morbidität der Leberresektion liegt zwischen 10 und 45%, die Operationsletalität liegt in großen Zentren unter 5%. Beide Faktoren korrelieren direkt mit dem Ausmaß der Resektion. 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. Unter Berücksichtigung prognostischer, operationstechnischer und tumorbiologischer Faktoren kommen nur etwa 10-20% aller Patienten mit hepatischen Metastasen für eine chirurgische Resektion in Frage.

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*.

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 Grundprinzip 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. Dieser Applikator kann interventionell über einen percutanen Zugang, minimal-invasiv per Laparoskopie oder direkt während einer Laparotomie platziert werden. Die Entfernung des Tumors entfällt und das thermisch zerstörte Gewebe verbleibt im Gegensatz zur chirurgischen Resektion "in situ". Besondere Verbreitung in der klinischen Anwendung haben die Radiofrequenztherapie (RFA) und die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) gefunden, welche thermische Energie in Form von Hitze benutzen. Obwohl randomisierte Studien bislang fehlen, scheinen vor allem Patienten mit lokal begrenzter Tumorerkrankung von diesen Verfahren zu profitieren. Die Daten der vorliegenden 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 grundsätzlich eingehalten werden können. Limitiert wird der sichere klinische Einsatz der In-Situ Ablation jedoch vor allem durch onkologische und technische 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 Limitierungen des klinischen Einsatzes thermischer Ablationsverfahren durch die experimentelle und klinische Evaluation neuer Applikationssysteme, Applikationsmodi und Planungsmöglichkeiten entgegen zu wirken, um das Spektrum der Therapiemöglichkeiten für die onkologisch 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. Bei den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Applikationssystemen für die Radiofrequenztherapie wird monopolarer Strom verwendet, der von der aktiven Elektrode durch den gesamten Körper des Patienten zu einer großflächigen Neutralelektrode fließt. 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. Die Entwicklung eines bipolaren Applikationssystems in welchem beide Elektroden getrennt durch einen Isolator auf einem Applikator untergebracht sind, bietet einen Ansatz, dieser Problematik monopolarer Systeme entgegen zu wirken. Ein solches bipolares Applikationssystem wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische/technische Physik und Lasermedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin 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.

Das bipolare Applikationssystem wurde in einer ersten Versuchsreihe ex-vivo an der Rinderleber auf seine Eignung zur interstitiellen Applikation getestet. Dabei sollte insbesondere der Fragestellung nachgegangen werden, ob die bipolare Konfiguration es ermöglicht, ausreichend hohe Energiemengen interstitiell zu applizieren, um entsprechend große Schädigungsvolumina zu induzieren. Die verwendeten bipolaren Applikatoren hatten eine aktive Länge von 20, 30 und 40 mm und wurden bei einer Ausgangsleistung des RF-Generators zwischen 10 und 50 Watt eingesetzt. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Menge der applizierbaren Energie direkt proportional mit der aktiven Länge der Elektrode korrelierte. So konnte bei der Applikatorlänge von 20 mm ein Maximum von $14,7 \pm 2,8$ kJ appliziert werden, während es bei der Applikatorlänge von 30 und 40 mm erst nach einer Applikation von $23,8 \pm 0,6$ beziehungsweise $24,3 \pm 2,4$ kJ zu einem Abbruch der Energieabgabe kam (s. 3.1.1.1, S. 75 ff.). Bedingt war die Unterbrechung der Leistungsabgabe jeweils durch den raschen Anstieg der Gewebeimpedanz. Dies stellt ein grundsätzliches Problem der klinischen Anwendung der RFA dar, da es mit zunehmendem Fortschreiten der Koagulation während

einer Thermotheapie zu einer Desikkation des Gewebes kommt. Diese führt zur Reduktion der Gewebeleitfähigkeit und resultiert in einem Anstieg des Gewebewiderstandes und der Gewebeimpedanz. Um dieser Problematik der Desikkation vorzubeugen, wurde im vorliegenden System eine impedanzgesteuerte Leistungsabgabe verwendet, welche die Leistungsabgabe für 4 Sekunden automatisch unterbrach, sobald die Gewebeimpedanz einen Grenzwert von 500 Ω erreichte.

Die Menge der applizierten Energie stand in unserer Studie in direktem Zusammenhang mit der Größe der induzierten Thermoläsion. Entsprechend waren bei einer Applikatorlänge von 20 mm maximale Läsionsdurchmesser von lediglich 20,8 mm transversal und 24,3 mm longitudinal zu erzielen. Durch Verlängerung der aktiven Länge auf 30 und 40 mm kam es mit unserem Applikationssystem zu einer signifikanten Steigerung des transversalen Läsionsdurchmessers auf 28 beziehungsweise 29,6 mm und zu einer Steigerung des longitudinalen Durchmessers auf 35,4 beziehungsweise 44,8 mm (s. 3.1.1.1; S. 75 ff.).

Diese Daten belegen, dass durch die Verwendung eines bipolaren RF-Applikationssystems klinisch relevante Läsionsdurchmesser erzielt werden können, die den gegenwärtig eingesetzten monopolen Systemen mindestens gleichwertig sind. Bei den Ergebnissen dieser Versuchsreihe muss berücksichtigt werden, dass es sich bei der gewählten experimentellen Versuchsanordnung um gesundes homogenes Lebergewebe handelte und somit Faktoren wie Zelldichte und Ausgangstemperatur weitgehend konstant blieben. Zudem bedingte der ex-vivo Versuchsansatz, dass es sich um nicht perfundierte Organe handelte. Weiterhin ist zu bedenken, dass in diesem Versuchsansatz maximale Läsionsdurchmesser von 30 x 40 mm zu erzielen waren. In der klinischen Situation treten jedoch häufig Tumoren mit einem wesentlich größeren Ausmaß auf. Hieraus wird schnell evident, dass Maßnahmen für eine Effektivitätssteigerung in Betracht gezogen werden müssen, die eine ausreichend große Thermoläsionen mit kompletter intraläsionärer Zerstörung zur Folge haben.

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

Die Effektivität der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotheapie hängt nicht nur davon ab, dass eine ausreichend große Thermoläsion induziert wird. Unter onkologischem Ansatz dieser Verfahren ist es von essentieller Bedeutung, eine ausreichend große Läsion zu

erzielen, innerhalb der zusätzlich sämtliche Zellen letal geschädigt werden. Eine unzureichende Überlappung von Tumolvolumen und Thermoläsionsvolumen wird ebenso wie das Verbleiben vitaler Tumorzellen innerhalb einer Thermoläsion unweigerlich zur Entstehung eines Tumorresiduums- beziehungsweise eines Tumorrezidiv führen. Daher muss bei den In-situ-Ablationsverfahren analog zur chirurgischen Resektion ein thermischer Sicherheitsabstand eingehalten werden, um das Erreichen einer „R-0-Ablation“ zu ermöglichen.

Die Dimension und das Ausmaß der Destruktion einer Thermoläsion werden wesentlich von der Durchblutung des Zielgewebes beeinflusst. In Organen mit einer ausgeprägten Perfusion resultiert ein Kühleffekt durch den Temperaturgradienten zwischen Applikator und zirkulierendem Blut. Das Volumen an zerstörtem Gewebe hängt somit vom Ausmaß des Wärmeabtransportes durch die Organperfusion ab. Dieser Effekt wird als „Heat-sink-Effect“ bezeichnet. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen war es Ziel der weiteren Versuche, den Einfluss einer temporären Unterbrechung der hepatischen Blutzirkulation während der bipolaren Radiofrequenztherapie und der laserinduzierten Thermoerapie auf das induzierbare Läsionsvolumen, die onkologische Effektivität und die klinische Anwendbarkeit zu überprüfen. Mit der Durchführung des Pringle-Manövers bestand dabei die Möglichkeit zur kompletten temporären Okklusion der Leberperfusion, der Einsatz von Stärkemikrosphären ermöglichte eine temporäre selektive Unterbrechung der arteriellen Strombahn.

Zunächst wurden die Veränderungen der Perfusionsunterbrechung mit dem zuvor beschriebenen bipolaren RF-System evaluiert. Es erfolgten hierzu Einzel-RF-Applikationen unter erhaltener und kompletter, beziehungsweise selektiv unterbrochener hepatischer Blutzirkulation an der Schweineleber in-vivo. Durch die Kombination der bipolaren RFA mit einem Pringle-Manöver war eine annähernde Verdoppelung des transversalen Läsionsdurchmessers von $1,9 \pm 0,2$ cm auf $3,6 \pm 0,3$ cm sowie eine Vergrößerung des Volumens um den Faktor 6 von $7,4 \pm 2$ ccm auf $42,6 \pm 7,3$ ccm zu erreichen. Durch die Kombination der RFA mit der Applikation von Stärkemikrosphären trat ebenfalls eine signifikante Effektivitätssteigerung auf. Verglichen mit der Monotherapie vergrößerte sich unter selektiver arterieller Mikroembolisation der transversale Läsionsdurchmesser um 70% von $1,9 \pm 0,2$ cm auf $3,2 \pm 0,6$ cm und steigerte sich das Volumen um den Faktor 4,6 von $7,4 \pm 2$ ccm auf $31,9 \pm 13$ ccm (s. 3.2.1.1.; S. 82 ff.). Es ist bemerkenswert, dass dieser Anstieg auftrat, obwohl die Menge an insgesamt applizierter Energie bei den Tieren mit kompletter

und selektiver Blutflussunterbrechung um 20% niedriger war als bei der normalen Perfusion ($42,4 \pm 0,7$ kJ versus $34,5 \pm 1,9$ kJ).

Ein weiterer Versuchsansatz folgte, in dem die Auswirkungen der laserinduzierten Thermoerapie unter dem Einfluss der Perfusionsunterbrechung bestimmt wurden. Der Versuchsaufbau dieser Studie entsprach dabei dem Vorgehen bei der bipolaren Radiofrequenztherapie an der Schweineleber in-vivo. Durch die Anwendung eines Pringle-Manövers kam es bei der LITT zu einem Anstieg des transversalen Läsionsdurchmessers von $1,9 \pm 0,3$ cm bei normaler Perfusion auf $4,6 \pm 0,5$ cm bei kompletter Okklusion. Das Läsionsvolumen vergrößerte sich dabei um den Faktor 9 von $6,3 \pm 1,8$ ccm auf $58,8 \pm 16,8$ ccm (s. 3.2.1.2.2; S. 87 ff.). Im Vergleich zur normalen Leberperfusion stieg der transversale Läsionsdurchmesser bei arterieller Mikroembolisation um 1,4 cm (75 %) von $1,9 \pm 0,3$ cm auf $3,3 \pm 0,4$ cm und das Läsionsvolumen um den Faktor 4 von $6,3 \pm 1,8$ ccm auf $27,1 \pm 7,8$ ccm an (s. 3.2.1.2.2; S. 87 ff.). Da diese positiven Effekte der Kombinationstherapie ebenfalls ohne Steigerung der Menge an applizierter Energie zu erzielen waren, ergab sich durch die Perfusionsunterbrechung eine Steigerung des pro definierter Energiemenge induzierbaren Läsionsvolumens um den Faktor 5-10 ($2,3$ ccm/10kJ bei regelrechter Perfusion, $10,1$ ccm/10kJ bei Mikroembolisation, $21,7$ ccm/10kJ bei Pringle-Manöver).

Damit konnten wir zeigen, dass sowohl die komplette Blutflussunterbrechung als auch die selektive arterielle Mikroembolisation zu einer Reduktion des „Heat-sink-Effects“ und damit zu einer signifikanten Steigerung des induzierbaren Läsionsvolumens führen. Durch den Einsatz von Stärkemikrosphären steht damit für die bipolare Radiofrequenztherapie und die laserinduzierte Thermoerapie eine Alternative zum Pringle-Manöver zur Verfügung, welche auf interventionellem minimal-invasivem Weg eine optimierte Therapie von Lebertumoren ermöglicht.

Die erzielten Ergebnisse wurden wesentlich limitiert durch die Tatsache, dass sie an gesundem homogenen Lebergewebe unter idealisierten Laborbedingungen gewonnen wurden. Eine Aussage über den Nutzen der hepatischen Perfusionsunterbrechung am Tumorgewebe und vor allem über die onkologische Effektivität (intraläsionäre Vollständigkeit der Tumorzerstörung, lokale Tumorkontrolle, Rezidiventstehung) einer solchen Kombination ist mit den vorgenannten Modellen naturgemäß nicht zu erzielen. Konsequenterweise musste sich demnach eine Versuchsreihe an einem geeigneten Lebertumormodell mit dem Ziel anschließen, die Effizienz dieser Kombinationstherapie als lokales Therapieverfahren von

Lebertumoren experimentell zu überprüfen. Hierbei sollte den Fragen nachgegangen werden, welche Veränderungen in Wärmeausbreitung, Koagulationsvolumina und Tumoransprechrates durch die Modulation der laserinduzierten Thermochemotherapie mit einer selektiven oder kompletten Perfusionsunterbrechung auftreten. Die Ermittlung der onkologischen Effektivität erfolgte an einem Tumormodell der Ratte. Das etablierte CC-531-Lebermetastasenmodell der Ratte wurde für diese Versuchsreihe ausgewählt.

Die Messungen der Temperaturverteilung um den Applikator während der LITT zeigten bei einer vollständigen Unterbrechung der Blutversorgung (Gruppe-LITT-Pringle) den höchsten Anstieg bis auf $49,8 \pm 2,7$ °C, entsprechend einer Temperaturerhöhung um 23,3 °C (s. 3.2.2.1; S. 92). Durch die arterielle Mikroembolisation (LITT-DSM) kam es in dieser Versuchsreihe zu einer Maximaltemperatur von $43,9 \pm 2,8$ °C und einer geringen Steigerung um 1,2 °C im Vergleich zur LITT-Monotherapie. Dieses Phänomen belegte, dass der positive Effekt von Stärkemikrosphären nicht nur durch eine Reduktion des Wärmeabtransportes bedingt sein konnte. Insgesamt zeigte sich bei Betrachtung der Temperaturentbreitung, dass unter allen Bedingungen der Perfusionsunterbrechung ein signifikanter Anstieg der Temperatur am Tumor-Leber-Übergang auftrat, der proportional mit dem jeweiligen Anteil an der hepatischen Blutversorgung in Zusammenhang stand.

Bei der Betrachtung der postinterventionellen Tumor/ Läsionsvolumina kam es erwartungsgemäß in den beiden Kontrollgruppen (Schein-OP, DSM-Mono), aber auch in der Gruppe III (LITT-mono) zu einer Vergrößerung der Läsion entsprechend einem Tumorprogress (Schein-OP: 5005 ± 481 mm³, DSM-Mono: 2287 ± 421 mm³, LITT-Mono: 2366 ± 291 mm³; s. 3.2.2.2; S. 92 ff.). Im Laufe von 21 Tagen zeigte sich eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen Tumor-/Läsionsvolumens in allen Gruppen, bei denen die LITT mit einer Blutflussunterbrechung kombiniert wurde, was auf einen vollständigen Tumorregress hindeutete (LITT-Pringle: 2439 ± 126 mm³, LITT-Arterie: 1067 ± 150 mm³, LITT-Vene: 1280 ± 327 mm³; s. 3.2.2.2; S. 92 ff.). Auffällig war jedoch, dass in den Versuchsgruppen V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) einzelne Läsionen der jeweiligen Gruppen eine Größenzunahme zeigten. In der daraufhin erfolgten histologischen Aufbearbeitung der Thermoläsionen zeigte sich bei den Tieren der o.g. Gruppen, die eine Größenprogredienz der Läsion aufwiesen, Areale mit vitalen Tumorzellen (s. 3.2.2.3; S. 94 ff.). Betrachtete man dagegen die Präparate der Tiere, die mit einer

Kombinationstherapie aus LITT und Stärkemikrosphären therapiert wurden, ließen sich in keiner Läsion vitale Tumorzellen erkennen.

Durch die vorherigen experimentellen Versuchsreihen wurde belegt, dass die komplette und selektive Unterbrechung der hepatischen Perfusion zu einer Effektivitätssteigerung der thermischen In-Situ-Ablationsverfahren im Hinblick auf das induzierbare Läsionsvolumen, die onkologische Effektivität, die vollständige intraläsionäre Tumorerstörung und die lokale Tumorkontrolle führt. Diese Untersuchungen bildeten die Grundlage für die Anwendung dieser Kombinationstherapie im Rahmen einer klinischen Pilotstudie. Dabei war es das Ziel, die laserinduzierte Thermotheapie in Kombination mit einer kompletten oder selektiven Blutflussunterbrechung hinsichtlich ihrer Effektivität, Komplikationsrate, Durchführbarkeit und prognostischer Relevanz bei Patienten mit irresektablen hepatischen Metastasen zu überprüfen. Als therapeutisches Verfahren für diese Studie wurde die laserinduzierte Thermotheapie gewählt, da mit diesem Verfahren langjährige experimentelle Erfahrungen vorlagen und die Grundlagen für eine klinische Anwendung der bipolaren Radiofrequenztherapie zum Zeitpunkt des Beginns der klinischen Studie noch nicht gegeben waren.

Insgesamt wurden 124 Laserapplikationen bei 104 Lebermetastasen an 56 Patienten durchgeführt. Bei 14 Patienten (25 Metastasen) erfolgte die LITT ohne Blutflussunterbrechung, bei 19 Patienten (37 Metastasen) percutan in Kombination mit Stärkemikrosphären und bei 23 Patienten (42 Metastasen) offen-chirurgisch mit Pringle-Manöver. Im Hinblick auf die Beurteilung der Effektivität der Blutflussunterbrechung bestätigte diese Studie die Ergebnisse der vorausgegangenen experimentellen Untersuchungen. Bei der Berechnung der postinterventionellen thermischen Läsionsvolumina zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikant höheres Volumen als das Ausgangsvolumen an der Metastase. Die thermischen Läsionsvolumina betragen nach LITT ohne Gefäßunterbrechung $25,3 \pm 14 \text{ cm}^3$, nach Kombination mit Stärkemikrosphären $65,4 \pm 19 \text{ cm}^3$ und nach Kombination mit einem Pringle-Manöver $76,5 \pm 28 \text{ cm}^3$. Der mittlere Volumenzuwachs stieg bei erhaltener Perfusion um den Faktor 1,5 und bei Anwendung einer Perfusionsunterbrechung um den Faktor 6,8 (DSM) beziehungsweise 5,9 (Pringle) im Vergleich zum Volumen der Metastase, ohne dass eine größere Menge an thermischer Energie appliziert wurde (s. 3.2.3.2; S. 103 ff.). Der hieraus berechnete Effektivitätsindex (induziertes Läsionsvolumen/ definierte applizierte Energiemenge) war in den Gruppen mit

Perfusionsunterbrechung signifikant höher als ohne Gefäßunterbrechung (Perfusion: 7,69 ccm/10kJ, Stärkemikrosphären: 17,3 ccm/10kJ, Pringle: 25,1 ccm/10kJ; s. S. 107).

Die Kombination der LITT mit einer Perfusionsunterbrechung hat in der von uns durchgeführten Studie zu keiner Erhöhung der Komplikationsrate geführt. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 21,4%. Patienten nach offener LITT wiesen mit 26,1% eine höhere Morbidität auf, als die Patienten nach percutaner Ablation mit Applikation von Stärkemikrosphären mit 15,7%. Die niedrige Invasivität der interventionellen Applikation spiegelte sich auch in der stationären Liegedauer unserer Patienten wider. Während Patienten, die einer LITT mit Pringle-Manöver unterzogen wurden durchschnittlich 12,8 Tage stationär lagen, wurden die Patienten mit einer LITT und DSM-Applikation im Durchschnitt bereits nach 5,7 Tagen entlassen (s. 3.2.3.3; S. 104). Da das Auftreten von Rezidiven ein wesentliches Kriterium für die Qualität der In-situ-Ablation darstellt, erfolgte in dieser Studie eine Überprüfung des Therapieerfolges nach 3 und 6 Monaten. Hierbei wurde bei zwei Patienten nach einer LITT ohne Gefäßunterbrechung ein intraläsionäres Tumorrezidiv im Bereich der Thermoläsion nachgewiesen. Die Patienten mit selektiver oder kompletter Gefäßunterbrechung wiesen keine Zeichen eines intraläsionären Rezidivs auf. Insgesamt trat bei weiteren 4 Patienten ein extraläsionäres Tumorrezidiv in der Restleber auf.

Inwieweit die Perfusionsunterbrechung die Langzeitergebnisse nach einer In-situ-Ablation beeinflusst, lässt sich gegenwärtig nicht beantworten. Hierzu müssen die Ergebnisse im weiteren Follow-up aus unserer Studie und den Arbeiten anderer Gruppen abgewartet werden. Um die RFA und die LITT in das Gesamtkonzept der Therapie von Lebermetastasen abschließend einordnen zu können, müssen zusätzlich vergleichende prospektive und möglichst randomisierte Studien durchgeführt werden. Dabei sollten diese Verfahren sowohl mit der bestmöglichen palliativen Therapie (d.h. moderne Chemotherapiekonzepte) als auch mit der bestmöglichen kurativen Therapie (d.h. chirurgische Resektion) verglichen werden.

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

Neben der Erzielung einer ausreichend großen und vollständig zerstörten Thermoläsion ist eine möglichst präzise Kenntnis der räumlichen Ausbreitung von Licht, Wärme und des daraus resultierenden Läsionsvolumens wünschenswert, um bereits im Vorfeld einer

Behandlung die geeigneten Applikationsparameter festlegen zu können. Die Licht- und Wärmeausbreitung im Gewebe wird bei der laserinduzierten Thermotherapie durch die spezifischen optischen Parameter des Gewebes (Absorptions-, Streukoeffizient, Anisotropiefaktor, optische Eindringtiefe) definiert. Analoge Parameter für die Radiofrequenztherapie lassen sich zur Zeit nicht mit ausreichender Validität und Reliabilität bestimmen. Es erfolgte daher in Kooperation mit dem Institut für medizinische/technische Physik und Lasermedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin die Evaluation optischer Gewebeparameter mit dem Ziel, ein Bestrahlungsplanungsmodell für die laserinduzierte Thermotherapie zu entwickeln und zu evaluieren.

In der dazu durchgeführten Versuchsreihe wurden die optischen Parameter von Lebermetastasengewebe und Gewebe kolorektaler Karzinome bei drei Wellenlängen erhoben, die für die laserinduzierte Thermotherapie relevant sind (850, 980, 1064 nm, Dioden-Laser, Neodym:YAG-Laser). Um die Möglichkeiten zur Bestimmung von optischen Parametern zu vereinfachen, sollten in einem weiteren Versuchsansatz die Unterschiede von Lebermetastasen und deren kolorektalen Primärtumoren verglichen werden.

Die optischen Parameter von Metastasengewebe der Leber im nicht koaguliertem Gewebezustand, zeigten zwischen 850 nm und 1064 nm folgende Ergebnisse: mit zunehmender Wellenlänge kam es zu einem signifikanten Abfall des Absorptionskoeffizienten (in mm^{-1} : 850nm: $0,062 \pm 0,02$, 980nm: $0,064 \pm 0,022$, 1064nm: $0,028 \pm 0,02$) und des Streukoeffizienten (in mm^{-1} : 850nm: $10,18 \pm 0,88$, 980nm: $9,7 \pm 0,86$, 1064nm: $9,28 \pm 1,04$) bei nur geringer Veränderung des Anisotropiefaktors (850nm: $0,875 \pm 0,04$, 980nm: $0,883 \pm 0,03$, 1064nm: $0,885 \pm 0,04$). Hieraus resultierte eine Zunahme der optischen Eindringtiefe bis zu einem Maximum von $4,08 \pm 1,73$ mm bei 1064 nm (in mm: 850nm: $2,21 \pm 0,61$, 980nm: $2,24 \pm 0,54$; s.3.3.1.2.1; S. 108 ff.). Quantitativ zeigten die optischen Eigenschaften der Lebermetastasen und des Primärtumors ein analoges Verhalten. Beim Vergleich der absoluten Werte zwischen *nativem* Primärtumor- und Lebermetastasengewebe waren dagegen signifikante Unterschiede nachweisbar. Der Absorptionskoeffizient (in mm^{-1} : 850nm: $0,049 \pm 0,083$, 980nm: $0,048 \pm 0,007$, 1064nm: $0,018 \pm 0,006$) und der Streukoeffizient (in mm^{-1} : 850nm: $7,14 \pm 0,45$, 980nm: $6,32 \pm 0,48$, 1064nm: $5,97 \pm 0,57$) waren im Kolonkarzinom stets niedriger, der Anisotropiefaktor (850nm: $0,923 \pm 0,005$, 980nm: $0,920 \pm 0,004$, 1064nm: $0,921 \pm 0,006$) und die optische Eindringtiefe

(in mm: 850nm: $3,79 \pm 0,45$, 980nm: $3,61 \pm 0,33$, 1064nm: $7,47 \pm 2,89$) waren stets höher als im Lebermetastasengewebe (s. 3.3.1.3.1; S. 113 ff.). Wir haben mit diesen Untersuchungen erstmalig nachweisen können, dass die optischen Parameter im Laufe des Metastasierungsprozesses verändert werden. Sowohl beim malignen Kolongewebe als auch beim Lebergewebe war eine höhere signifikant größere optische Eindringtiefe im Vergleich zum jeweiligen benignen Gewebeanteil nachweisbar. Diese höhere Eindringtiefe in das Tumorgewebe spricht für eine Tumorselektivität interstitieller Laseranwendungen und erlaubt, größere Mengen an Energie in das Gewebe einzubringen und somit größere Behandlungsvolumina zu erzielen.

Für die Erstellung einer Dosimetrie war es weiterhin von Bedeutung, Informationen über den Einfluss der thermischen Koagulation auf die optischen Parameter zu gewinnen. Daher erfolgte nach der Vermessung der optischen Parameter im nativen Zustand eine weitere Messung des Gewebes nach vollständiger thermischer Koagulation. Sowohl für das Lebermetastasen- als auch für das Kolonkarzinomgewebe traten qualitativ vergleichbare Veränderungen durch die Thermokoagulation auf. Der Absorptionskoeffizient wurde durch den Einfluss der Koagulation nicht beeinflusst (in mm^{-1} : Leber: 850nm: $0,066 \pm 0,026$, 980nm: $0,068 \pm 0,022$, 1064nm: $0,036 \pm 0,021$; Kolon: 850nm: $0,046 \pm 0,007$, 980nm: $0,054 \pm 0,007$, 1064nm: $0,025 \pm 0,006$). Der Streukoeffizient μ_s wies in unseren Versuchen durch die Koagulation der Gewebeproben eine Zunahme von 4% für das Lebergewebe und 36 % für das Kolongewebe auf (in mm^{-1} : Leber: 850nm: $10,03 \pm 1,11$, 980nm: $9,81 \pm 0,99$, 1064nm: $9,64 \pm 0,94$; Kolon: 850nm: $9,75 \pm 0,55$, 980nm: $9,50 \pm 0,47$, 1064nm: $9,39 \pm 0,54$; s. 3.3.1.3.2; S. 117). Das Verhalten des Anisotropiefaktors g nach Koagulation zeigte eine signifikante Abnahme (Leber: 850nm: $0,782 \pm 0,04$, 980nm: $0,810 \pm 0,04$, 1064nm: $0,826 \pm 0,04$; Kolon: 850nm: $0,829 \pm 0,01$, 980nm: $0,854 \pm 0,01$, 1064nm: $0,868 \pm 0,01$; s. 3.3.1.3.3; S. 118). Die Untersuchung des Koagulationseinflusses auf die optische Eindringtiefe zeigte eine signifikante Abnahme nach Koagulation von bis zu 33% im Lebergewebe und 51% im Kolongewebe (in mm: Leber: 850nm: $1,63 \pm 0,47$, 980nm: $1,68 \pm 0,39$, 1064nm: $2,72 \pm 1,1$; Kolon: 850nm: $2,17 \pm 0,23$, 980nm: $2,15 \pm 0,21$, 1064nm: $2,15 \pm 0,85$; s. 3.3.1.3.4; S. 119). Während im nativen Gewebe noch signifikante Unterschiede beim direkten Vergleich zwischen Primärtumor und Lebermetastase zu finden waren, konnten für das koagulierte Gewebe keine Unterschiede mehr nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass durch die thermische Gewebekoagulation die Proteine denaturiert und der

spezifische Aufbau des Gewebes soweit zerstört wird, dass die Unterschiede der optischen Gewebeparameter nivelliert werden.

Aus den gewonnenen Ergebnissen ergibt sich die Notwendigkeit, dass die Applikationsparameter nicht mehr, wie bisher gehandhabt, während einer LITT konstant gehalten werden sollten, sondern einer kontinuierlichen oder schrittweisen Adaptation der Bestrahlungsdaten *während* der Therapie bedürfen. Diese Adaptation erfordert eine erhöhte Laserleistung am Beginn der LITT, da zu diesem Zeitpunkt noch eine hohe optische Eindringtiefe vorhanden ist und sich durch die vermehrte Leistung ein höheres Behandlungsvolumen erreichen lässt. Mit zunehmender Therapiedauer nimmt die optische Eindringtiefe ab und die Laserleistung sollte konsekutiv reduziert werden, da eine anhaltend hohe Leistung jetzt lediglich zu einer Überwärmung des geringer gewordenen Behandlungsvolumens mit Karbonisation und Gefahr der Applikatorzerstörung führen würde.

Die Bestimmung der optischen Gewebeparameter und deren Veränderung durch die Thermokoagulation im vorausgegangenen Versuchsansatz war eine wesentliche Grundlage für die Entwicklung eines dreidimensionalen Dosimetriemodells mit dessen Hilfe es möglich wird, präinterventionell ein räumliches Bild der entstehenden Thermoläsion zu erstellen. Für die Untersuchungen zur Modellentwicklung für die Dosimetrie wurde für die Berechnung des Strahlentransport eine Monte-Carlo-Simulation und für die Ermittlung des Wärmetransports eine numerische Methode eingesetzt. Die in unserem Versuchsansatz durchgeführten exemplarischen Anwendungen zeigen das Potenzial des entwickelten Simulationsmodells, bei bekannter Metastasenkonfiguration die optimalen Applikatorpositionen sowie das Leistungs- und Zeitregime mit hoher Genauigkeit zu erproben und für das operative Vorgehen Planungshilfen zu liefern. Die von uns gefundene Genauigkeit mit einer Abweichung von 7 % bezüglich des Destruktionsvolumens konnte nur unter optimalen experimentellen Bedingungen erreicht werden. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen in diesem Versuchsansatz an gesundem Lebergewebe durchgeführt. Die in einem Tumor existierenden Variationen der Gewebezusammensetzung, der Verteilung von Nekrose- und Proliferationszonen und der tumorspezifischen optischen und thermischen Parameter sind in diesem Modell bislang unberücksichtigt. Einen weiteren Unsicherheitsfaktor stellt die Blutperfusion von Tumor und Wirtsgewebe sowie deren dynamische Reaktion auf die Temperaturerhöhung dar. Mit dem entwickelten Modell wird dem Arzt erstmals ein flexibles Hilfsmittel an die Hand gegeben, das geeignet ist, alle therapierelevanten Parameter zu

variieren und so deren Einfluss auf das Koagulationsgeschehen zu analysieren. Um die Zuverlässigkeit des Systems zu steigern sind jedoch weiterführende Arbeiten erforderlich, welche in einen Real-Time-Modus mit Online-Informationen münden und die Perfusionsbedingungen in einem tumortragenden Organ sowie die Lage und Größe des zu behandelnden Tumors innerhalb der Leberanatomie durch eine Fusionierung von radiologischer Bildgebung und Dosimetrieergebnis berücksichtigen.

Zusammenfassend konnten wir mit der in dieser Arbeit erfolgten experimentellen und klinischen Evaluation neuer Applikationssysteme, Applikationsmodi und Planungsmöglichkeiten Lösungswege aufzeigen, die geeignet sind, den bisherigen Limitationen im Einsatz der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotheapie entgegen zu wirken. Mit Hilfe des neu entwickelten bipolaren Radiofrequenzsystems gelingt es, in der Einzelapplikation thermische Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 45 mm zu erzeugen. Damit ist dieses System den gegenwärtig eingesetzten monopolen Systemen mindestens gleichwertig, ohne dass deren spezifische Risiken in Kauf genommen werden müssen. Die Kombination der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotheapie mit einer Unterbrechung der hepatischen Perfusion bietet darüber hinaus die Möglichkeit, den effektivitätshemmenden „Heat-sink-Effect“ der Leberdurchblutung zu reduzieren und somit das induzierbare Läsionsvolumen, die onkologische Effektivität, die vollständige intraläsionäre Tumorerstörung und die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Dabei konnten wir zeigen, dass diese Effekte sowohl durch die komplette Blutflussunterbrechung als auch die selektive arterielle Mikroembolisation zu erreichen sind. Durch den Einsatz von Stärkemikrosphären steht damit für die bipolare Radiofrequenztherapie und die laserinduzierte Thermotheapie eine Alternative zum Pringle-Manöver zur Verfügung, welche auf interventionellem minimal-invasivem Weg eine optimierte Therapie von Lebertumoren ermöglicht.

Ein weiterer Ansatz, die Effektivität und Sicherheit der In-Situ-Ablation im klinischen Einsatz zu erhöhen, liegt in der Erstellung eines Dosimetrie-Modells. Durch die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte Bestimmung der optischen Parameter von Lebermetastasen und deren kolorektalen Primärtumoren wurden die Grundlagen für die Entwicklung und erste Evaluation eines solchen Modells für die laserinduzierte Thermotheapie geschaffen. Mit diesem Hilfsmittel ist es möglich, die Applikationsparameter für eine sichere und vollständige Tumorerstörung im Vorfeld der Therapie zu ermitteln.

Inwieweit die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse die Langzeitergebnisse nach einer In-situ-Ablation beeinflussen, lässt sich gegenwärtig nicht beantworten. Um die Radiofrequenztherapie und die laserinduzierte Thmerotherapie in das Gesamtkonzept der Therapie von Lebermetastasen abschließend einordnen zu können, müssen vergleichende prospektive und möglichst randomisierte Studien durchgeführt werden. Dabei sollten diese Verfahren sowohl mit der bestmöglichen palliativen Therapie (d.h. moderne Chemotherapiekonzepte) als auch mit der bestmöglichen kurativen Therapie (d.h. chirurgische Resektion) verglichen werden.