

Aus der  
Chirurgischen Klinik und Poliklinik I  
Allg.-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie  
Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Leiter: Prof. Dr. med. H.J. Buhr

**Effektivität der laserinduzierten  
Thermotherapie von primären und sekundären  
hepatischen Tumoren  
-Eine retrospektive klinische Studie-**

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an  
der Charité-Universitätsmedizin Berlin  
am Campus Benjamin Franklin

Vorgelegt von  
**Samir Aoukal**  
Aus Berlin

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz

**Koreferent:** Prof. Dr. med. W. Hinkelbein

**Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin**

**Promoviert am: 01.06.2008**

**Inhaltsverzeichnis****Seite**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1.	Lebermetastasen	1
1.1.2	Chirurgische Resektion	2
1.1.3	Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	3
1.2	Fragestellungen	7
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	9
<b>2.1</b>	<b>Patienten</b>	9
2.1.1	Patientenauswahl und Beobachtungszeitraum	9
2.1.2	Datenerfassungsbogen	10
2.1.3	Hausarztanschriften und telefonische Patientenbefragung	12
2.1.4	Statistische Auswertung	12
2.1.5	Erhobene Parameter	13
2.1.5.1	Patientenbezogene Daten	13
2.1.5.2	Daten zum Primärtumor	13
2.1.5.3	Metastasenstatus vor der LITT	14
2.1.5.4	Daten der zur LITT	14
2.1.5.5	Daten der Verlaufskontrolle	15
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	17
2.2.1	Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	17
2.2.2	Zugangswege der LITT	20
2.2.3	Applikationstechniken	21
2.2.4	Therapiemonitoring	22
2.2.5	Begleittherapie zur LITT	23
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	24
3.1	Allgemeine Daten	24
3.1.1	Geschlechtsverteilung	25

3.1.2	Alter der Patienten	25
3.1.3	Sonstige Erkrankungen der Patienten bei LITT	25
3.1.4	Entität des Primärtumors	27
3.1.5	Zugangsweg der LITT	28
3.1.6	Gefäßokklusion bei LITT	28
3.1.7	Monitoring bei LITT	29
3.1.8	Überlebenszeiten	29
3.1.9	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	30
3.1.10	Komplikationen nach LITT	32
3.1.11	Postinterventionelle Liegedauer	33
3.2	Klassifizierung und Auswertung der einzelnen Patientengruppen	33
3.2.1	Gruppe - Primärtumorentität	33
3.2.1.1	Überlebenszeiten	34
3.2.1.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	35
3.2.1.3	Komplikationen nach LITT	36
3.2.1.4	Postinterventionelle Liegedauer	37
3.2.2	Gruppe – Zugangsweg der LITT	37
3.2.2.1	Überlebenszeiten	38
3.2.2.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	38
3.2.2.3	Komplikationen nach LITT	40
3.2.2.4	Postinterventionelle Liegedauer	40
3.2.3	Gruppe – Gefäßokklusion bei LITT	41
3.2.3.1	Überlebenszeiten	41
3.2.3.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	42
3.2.3.3	Komplikationen nach LITT	44
3.2.3.4	Postinterventionelle Liegedauer	45
3.2.4	Gruppe – Anzahl der Metastasen bei LITT	45
3.2.4.1	Überlebenszeiten	46
3.2.4.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	46

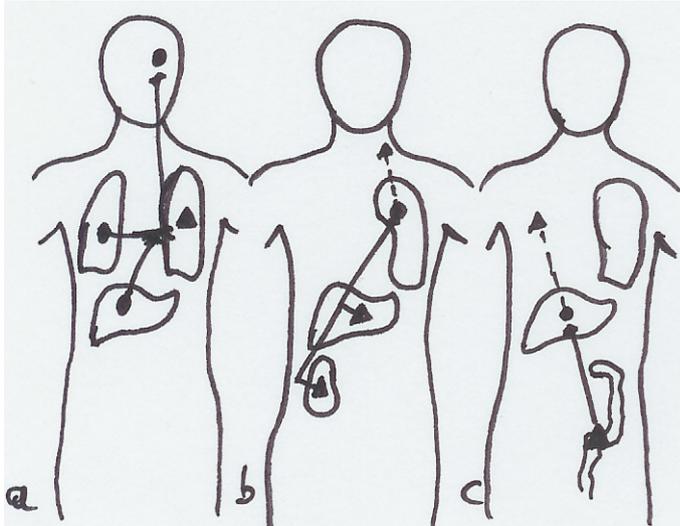
<b>I.Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite III</b>	
3.2.4.3	Komplikationen nach LITT	48
3.2.4.4	Postinterventionelle Liegedauer	48
3.2.5	Gruppe – Größe der gelaserten Metastase	49
3.2.5.1	Überlebenszeiten	50
3.2.5.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	51
3.2.5.3	Komplikationen nach LITT	52
3.2.5.4	Postinterventionelle Liegedauer	53
3.2.6	Gruppe – Begleittherapie zur LITT	54
3.2.6.1	Überlebenszeiten	54
3.2.6.2	Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung	55
3.2.6.3	Komplikationen nach LITT	57
3.2.6.4	Postinterventionelle Liegedauer	58
3.3.	Multivariate Analyse	59
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
4.1	Zielsetzung	65
4.2	Überlebensdauer	66
4.3	Rezidive und extrahepatische Fernmetastasierung	70
4.4	Komplikationsraten und postinterventionelle Liegedauer	75
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>104</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>111</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>112</b>

**1 Einleitung****1.1.1 Lebermetastasen**

Die Leber ist der zweithäufigste Metastasierungsort von allen soliden Tumoren des Menschen. Lediglich die Lymphknoten sind ein häufigerer Metastasierungsort der soliden Tumoren (15, 21). Bei dem kolorektalen Karzinom stellt die Leber sogar den häufigsten Metastasierungsort dar (1, 2, 11, 15, 26, 98). Das kolorektale Karzinom ist statistisch gesehen das zweithäufigste Karzinom des Menschen, wobei bei den Frauen das Mamma-Karzinom und bei den Männern das Bronchial-Karzinom häufiger auftreten. Allein in der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich bis zu 50.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom (24). In den westlichen Ländern der Welt stellt das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Todesursache überhaupt dar (70). Der überlebensdefinierende Faktor dieses onkologischen Krankheitsbildes ist dabei in den meisten Fällen die hämatogene Fernmetastasierung in die Leber. Dies ist durch die Verbindung der Leber mit dem kolorektalen System durch die Pfortader zu erklären. Durch den Pfortaderstrom gelangt das Blut vom Gastrointestinaltrakt direkt in die Leber, um dort gefiltert zu werden. Ist das Blut mit Karzinomzellen angereichert, wie es beim kolorektalen Karzinom der Fall ist, so siedeln sich diese zuerst in der Leber ab (21).

Aufgrund dieser Tatsache erkannte WALTHER bereits 1948, dass die Leber das erste Filterorgan für Tumorzellen ist und den Erstmanifestationsort für Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt darstellt (104).

Später entwickelte VIADANA seine Kaskadentheorie der hämatogenen Metastasierung, aufbauend auf WALTHERS Erkenntnis. Diese postuliert, dass Quellen für generalisierte Metastasierung bestünden (94), also die Metastasierung von einem primären Herd ausgehe, der im Fall eines kolorektalen Karzinoms die Leber sei (siehe Abbildung 1a - c).



**Abb. 1a - c:** Schemazeichnung der wichtigsten hämatogenen Metastasenwege, die insbesondere zu Lebermetastasen führen (dreieckige Symbole = Primärtumoren, runde Symbole = Metastasen): **a** Der Primärtumor ist in der Lunge lokalisiert, Lebermetastasen entstehen im Rahmen der primären arteriellen Metastasierung. **b** Alle Primärtumoren, die auf dem Weg der V.cava hämatogen Lungenmetastasen bedingen, führen ebenso von dort bei weiterer Metastasierung hämatogen zu Lebermetastasen. **c** Primärtumoren im Quellgebiet der Pfortader, z. B. Colon, Pankreas etc., führen primär zu hämatogen entstandenen Lebermetastasen (häufigste Ursache von Lebermetastasen).

Aus diesen Ansätzen entwickelte sich die Überzeugung, dass man eine generalisierte Metastasierung nur durch Entfernung der Metastasen aus ihrem Erstmanifestationsort, der Leber, aufhalten kann.

### 1.1.2 Chirurgische Resektion

Die einzige als kurativ geltende Therapie bei Lebermetastasen ist die chirurgische Resektion. Sie gilt somit als Goldstandard bei der Therapie von Lebermetastasen. Ohne jegliche Therapie der Lebermetastasen beträgt die mediane Überlebensdauer bei synchroner Metastasierung der Leber bei kolorektalem Karzinom nur ca. 4,5 Monate und bei metachroner Metastasierung ca. 15 Monate (8, 19, 24). Sind mehr als 75 % der Leber von der Metastasierung betroffen sinkt die mediane Überlebenszeit sogar auf ca. 3,4 Monate (7, 8). Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen wird dabei mit 0 % angegeben (5).

Verschlechternd auf die Prognose eines in die Leber metastasierten kolorektalen Karzinoms wirkt die Tatsache, dass nur maximal 25 - 30% der Patienten für eine chirurgische Resektion in Frage kommen (1, 13, 20, 25, 38, 86). GANNON und CURLEY räumen sogar weniger als 15 % der Patienten mit Lebermetastasen die Möglichkeit ein, für eine Therapie der Lebermetastasen durch chirurgische Resektion geeignet zu sein (26). Die Möglichkeit, einen Patienten mit Lebermetastasen durch eine chirurgische Resektion behandeln zu können, ist von der Lokalisation, der Anzahl und der Größe der Metastasen oder dem Allgemeinzustand des Patienten abhängig (1, 2, 8). Besonders schwierig und ungünstig ist die Resektion bei Patienten, bei denen beide Leberlappen betroffen sind und eine Resektion zu einem zu großen Verlust von Lebergewebe führen würde (26). Die Letalität bei der chirurgischen Lebermetastasenresektion beträgt ca. 5 %, die perioperative Morbidität liegt zwischen 5-20% (1, 2, 13, 14, 25).

Bei erfolgreicher Resektion steigt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten von Null auf 20 - 36% (1, 2, 24, 25, 29, 38, 45, 64). Die mediane Überlebenszeit beträgt dabei ca. 36 Monate (7, 8, 85).

Die Nachteile der chirurgischen Leberresektion sind dabei nicht außer Acht zu lassen. Zum Einem ist es die eingeschränkte Anwendbarkeit der Lebermetastaseresektion für die Mehrzahl der Patienten und zum Anderem die Häufigkeit der intrahepatischen Rezidive, die trotz vollständiger Lebermetastasenresektion und R0 Resektion des Primärtumors 50 – 60 % betragen kann (2, 7, 8, 80, 86).

Außerdem ist zu beachten, dass die Resektion von Rezidiven nicht beliebig wiederholbar ist und die Überlebensdauer sowie die Lebensqualität des betroffenen Patienten mit der Anzahl der durchgeführten Resektionen sinken. Hinzu kommt, dass im Falle eines Rezidivgeschehens noch weniger Patienten für eine erneute Resektion in Frage kommen, als es bei der initialen chirurgischen Intervention der Fall ist (22, 99).

### **1.1.3 Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)**

Aus den genannten Limitationen der chirurgischen Therapie ergibt sich die Notwendigkeit, die Therapie bei Lebermetastasen zu optimieren und zudem für mehr Patienten zugänglich zu machen. Dies kann durch den Einsatz alternativer lokaler Verfahren zur Resektion ermöglicht werden.

Alternative lokale Verfahren zur Resektion können sein:

- Erwärmung (Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie (RFITT), Mikrowellen, fokussierter Ultraschall)
- Unterkühlung (Kryotherapie)
- Bestrahlung
- Chemische Agenzien (Alkoholinstallation)

Eine vielversprechende Alternative mit großer Erfahrung in der klinischen Anwendung stellt die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) dar (53, 57, 58, 75). Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein so genanntes in-situ Ablationsverfahren, d. h. dass das zu therapierende Gewebe im Körper bleibt und nicht wie z. B. bei einer chirurgischen Resektion aus dem Körper entfernt wird. Bei der LITT wird das zu therapierende Gewebe durch gezielte photothermische Energie koaguliert und somit destruiert. Das umliegende nicht zu therapierende, gesunde Gewebe soll dabei nicht geschädigt werden, um mögliche Komplikationen nach der LITT zu verhindern. Der Zugangsweg des Lasers zu den Metastasen kann perkutan oder aber auch offen chirurgisch (per Laparotomie) sein. Die erzeugte Läsion sollte einen Sicherheitssaum von mindestens 10 mm zum gesunden Gewebe haben. Dazu ist es notwendig, eine optimale Leistung und Applikationsdauer des verwendeten Lasers zu verwenden. Bei der laserinduzierten Thermotherapie wird über eine Quarzfaser als Lichtwellenleiter Laserlicht mit 20 - 28 W über 15 - 20 Minuten direkt in das Tumorgewebe appliziert. Dabei werden Photonen in Form einer Welle mit der Wellenlänge von 1046 nm (Infrarotbereich) in ein umschriebenes Areal emittiert. Diese Photonen wiederum geben Wärme und Energie in das umliegende Gewebe ab.

Das Laserlicht ruft in Abhängigkeit von der erzeugten Wärme im Gewebe unterschiedliche Reaktionen hervor:

- In einem Temperaturbereich von 40 bis 45 °C bewirkt es eine Enzyminduktion, Ödemausbildung sowie Membranauflockerung
- Ab ca. 60 °C resultiert abhängig von der Dauer der Einwirkung eine Proteindenaturierung,
- ab 80 °C eine Kollagendenaturierung bis hin zur Trocknung und
- ab 150 °C eine Karbonisierung, also eine Verkohlung des exponierten Gewebestücks.

Da durch eine Karbonisierung ein weiteres Fortschreiten der therapeutischen Koagulationszone verhindert wird, können bei zu hohen Wärmeanwendungen nur relativ kleine Gewebevolumen thermisch zerstört werden. Es ist deshalb unabdingbar, eine geeignete Temperatur zu wählen, welche bei ca. 100 °C liegt, um ein Therapieoptimum zu gewährleisten. Das Temperaturoptimum für die Therapie ist abhängig von der Wellenlänge, der Energie und der Einwirkzeit des Laserlichts, dem Abkühleffekt des Blutes in der Leber und den optischen und biologischen Eigenschaften des zu therapierenden Gewebes. Effizienzsteigernd für die LITT kann die hepatische Blutperfusion durch zwei unterschiedliche Verfahren unterbrochen werden. In Abhängigkeit vom Verfahren benutzt man DSM (degradierbare Stärkemikrosphären bzw. Spherex®) zur Okklusion der Blutzufuhr zu der Leber oder das so genannte Pringle-Manöver, bei dem ein flexibler Latexgummischlauch zum Abbinden der zur Leber führenden Blutgefäße (hepatoduodenales Band) benutzt wird (34, 37, 49, 50, 61, 73, 74, 98, 102). Der Eingriff an der Leber wird durch eine geringere Blutungsneigung und Verringerung eines Kühleffekts des Blutes auf die Thermotheapie (Temperaturdifferenz zwischen Blut ca. 37 Grad Celcius und Thermotheapie Temperatur ca. 100 Grad Celcius) erleichtert (Konvektionseffekt oder Heat-Sink-Effect des Blutes). Durch die Vermeidung des Heat-Sink-Effects des Blutes auf die Thermotheapie sinkt das Risiko einer frühzeitigen Karbonisierung des zu therapierenden Gewebes durch eine Erhöhung der notwendigen Laserenergie.

Die LITT beruht auf dem Prinzip, dass Karzinomzellen besonders sensibel auf Wärme bzw. Hitze reagieren (12, 33, 54, 56). Bereits 1700 Jahre vor Christus wurde Wärme zur Behandlung von Brustkrebs angewandt. HENRIQUEZ war 1947 der Erste, der die Methode der wärmeabhängigen Zellerstörung wieder aufnahm. Er untersuchte die Einflüsse von Wärme im Temperaturbereich von 44 - 77 Grad Celcius auf Schweinehaut und zeigte, dass eine Temperaturerhöhung von > 42,5 Grad Celcius einen zytotoxischen Effekt induziert (33).

Im Jahre 1983 war es BOWN, der die Thermotheapie mittels Photonenemission durch Laserlicht als „Phototherapie der Tumoren“ bezeichnete, die damit als Vorläufermodell für die heutige Laserinduzierte Thermotheapie diente (10).

Seitdem hat die Thermotheapie durch Laserlicht ihren Einzug in die interventionelle Medizin gefunden. Besonders parenchymatöse Gewebe, wie beispielsweise die Leber, sind gut für die LITT geeignet. Auch andere Organe als die Leber können mit der LITT therapiert werden, wie z. B. Nieren bei Patienten mit Nierentumoren, die Haut bei Patienten mit Melanomen,

Knochen bei Patienten mit Knochenmetastasen oder das Gehirn bei Hirntumoren (11, 47, 83, 84, 88). Im Tierversuch wird die Anwendung der LITT in inhomogenen, besonders sensitiven Geweben und in unmittelbarer Nähe größerer Blutgefäßen erprobt, z. B. im Halsbereich zur Therapie von Lymphknotenmetastasen (58). Vor der Lasertherapie der Metastasen kann bei einigen Patienten noch eine Therapie unterstützend auf die Tumordestruktion durch LITT erfolgen. Indiziert ist eine zusätzliche Therapie bei Patienten, die entweder eine Mehrzahl von Metastasen in der Leber aufweisen oder wo die Metastasen einen Durchmesser von 5 cm überschreiten oder in der Nähe von sensitiven Strukturen liegen (größere Blutgefäße, Gallenblase). Ist dies der Fall können die Metastasen in ihrer Anzahl und ihrer Größe durch eine Chemotherapie oder eine chirurgische Resektion adjuvant oder neoadjuvant therapiert werden, um die Tumorlast des Patienten zu verringern und die Effizienz der Metastasentherapie durch die LITT zu erhöhen (13, 26).

In der Literatur wird besonders der Chemotherapie als neoadjuvante Therapie zur LITT ein signifikant positiver Effekt auf die Überlebensraten bei Patienten mit Lebermetastasen zugeschrieben (13, 24, 51). Besonders erfolgsversprechend ist sie bei Patienten mit diffus metastasierter Leber oder bei schlecht zugänglichen Metastasen in Nähe sensitiver Strukturen (Gefäße, Gallenblase).

Die Chemotherapie kann systemisch oder lokoregionär durchgeführt werden. Grundlage der intraarteriellen, lokoregionären Chemotherapie ist, dass Tumorzellen insbesondere kolorektaler Karzinome nach Ansiedlung in der Leber und ab einer Größe von 3 mm über das arterielle Gefäßsystem versorgt werden, während Hepatozyten aus dem Pfortaderblut versorgt werden. Auf diese Weise lässt sich durch eine arterielle Applikationen von Chemotherapeutika eine hohe Wirkung innerhalb des Tumorgeschehens unter Schonung des normalen Leberparenchyms erreichen.

**1.2. Fragestellungen**

Die dieser Arbeit zugrunde liegende durchgeführte klinische Studie sollte die Effektivität der laserinduzierten Thermotherapie bei Lebermetastasen untersuchen. Die Effektivität der laserinduzierten Thermotherapie lässt sich anhand verschiedener Parameter bestimmen. In dieser Studie wurde sie in Form der Überlebenszeit der Patienten, des Auftretens von Rezidivmetastasen, der Komplikationsraten der LITT und der postinterventionellen, stationären Liegedauer ermittelt.

Die Effizienz der Metastasentherapie durch die laserinduzierte Thermotherapie basiert auf einer Vielzahl von Faktoren, wie dem zugrunde liegenden Primärtumor (Kolonrektal oder anderer Primärtumor), der Art des Zugangsweges des Laserapplikationssystems (Perkutan oder offen per Laparotomie), der Unterbrechung der Blutzufuhr zur Leber (Gefäßokklusion durch DSM oder Pringle-Manöver) oder dem Metastasierungsstatus zum Zeitpunkt der laserinduzierten Thermotherapie (Anzahl und Größe der Metastasen). Da in einigen aktuellen Studien der LITT im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes, mit z. B. zusätzlich einer Chemotherapie als Begleittherapie, eine positive Wirkung zugesprochen wurde, sollte auch dieser Faktor anhand dieser Studie untersucht werden.

Um therapierelevante Aussagen bezüglich der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen treffen zu können, wurde das Patientenkollektiv, abhängig von den folgenden Faktoren, in unterschiedliche Gruppen unterteilt und dann miteinander verglichen:

- Entität des Primärtumors (kolorektal/andere),
- Zugangsweg der LITT (perkutan/offen),
- Unterbrechung der Blutzufuhr zur Leber bei LITT (DSM/Pringle),
- Anzahl der Lebermetastasen zum Zeitpunkt der LITT,
- Größe der größten Metastase, die durch die LITT therapiert wurde, und
- Durchführung einer Begleittherapie zur LITT (Resektion/Chemotherapie).

Mit Hilfe einer statistischen Auswertung sollten bezüglich der einzelnen Subgruppen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Gab es relevante Unterschiede in der Überlebensdauer nach LITT innerhalb der einzelnen Gruppen?
2. Inwieweit gab es relevante Unterschiede im Auftreten von intrahepatischen Rezidiven oder extrahepatischer Fernmetastasierung innerhalb der einzelnen Gruppen? Wenn ja, wie viele der intrahepatischen Rezidive lagen intraläsionär in der LITT-Läsion und gab es in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit bei extrahepatischer Fernmetastasierung nach der LITT bevorzugte Metastasierungsorte?
3. Traten abhängig von der Gruppenzugehörigkeit unterschiedlich häufige Komplikationen nach der LITT auf?
4. Wie gestaltete sich die postinterventionelle Liegedauer in den einzelnen Gruppen?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Patientenauswahl und Beobachtungszeitraum

Für die vorliegende Studie dienten Patienten, die im Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen einer hepatischen Metastasierung durch eine laserinduzierte Thermotheapie behandelt wurden.

Der Erhebungszeitraum lief vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2004.

Die Verlaufskontrolle endete im Oktober 2005 und das Follow-up betrug 20 - 69 Monate. Der Median des Follow-up's betrug 55 Monate.

Folgenden Einschlußkriterien wurden berücksichtigt, um die Validität der Daten zu erhöhen:

- Der Gesundheitszustand des Patienten musste stabil genug für die durchzuführende Lasertherapie sein. Vor Therapiebeginn musste der Patient eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben und wurde über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt.
- Eine kurative Chemotherapie oder Resektion der Erkrankung durfte nicht möglich sein.
- Vor der Therapie musste vom Patienten ein onkologisches Konsil absolviert werden.
- Bei dem Patienten musste der Primärtumor vollständig reseziert sein (R0).
- Es durften maximal fünf hepatische Metastasen vorhanden sein.
- Einzelläsionen durften in ihrem Durchmesser nicht größer sein als 5 cm.

Von anfänglich 154 Patienten, die im Campus Benjamin Franklin vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2004 aufgrund von Lebermetastasen behandelt wurden, kamen nach Berücksichtigung der obigen Einschlußkriterien letztlich 40 Personen für diese Studie in frage. Anhand dieses Patientenkollektives von 40 Personen sollten die dieser Studie zugrunde liegenden Fragestellungen beantwortet werden.

Die Patienten wurden dazu in unterschiedliche Gruppen unterteilt, wobei sich die Gruppenzugehörigkeit aus folgenden Faktoren zusammensetzte:

- Primärtumorentität (kolorektal/andere),
- Zugangsweg der LITT (perkutan/offen),
- Unterbrechung der Blutzufuhr zur Leber bei LITT (DSM/Pringle),

- Anzahl der Lebermetastasen zum Zeitpunkt der LITT,
- Größe der größten Metastase, die durch die LITT therapiert wurde, und
- Durchführung einer Begleittherapie zur LITT (Resektion/Chemotherapie).

Die Gruppen wurden zur Bearbeitung der Fragestellung miteinander verglichen und statistisch ausgewertet. Genauere Beschreibungen der Gruppen finden sich in Kapitel 3.1.

### **2.1.2 Datenerfassungsbogen**

Zur Erfassung der Daten diente ein EDV-gerechter Erfassungsbogen (siehe Anhang), der in drei Teile gegliedert wurde.

Der erste Teil befasste sich mit den allgemeinen Daten des Patienten zum Zeitpunkt seiner Lasertherapie. Dieser gewährte einen Einblick über das Durchschnittsalter und die Geschlechterverteilung der Patienten sowie die therapielevanten Grunderkrankungen des Patienten zum Zeitpunkt der Lasertherapie (arterielle Hypertonie, Herzerkrankungen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus).

Es wurden zudem hinsichtlich des Primärtumors (Primärtumorarten) und dessen Metastasierungsart (synchron/metachron) Daten evaluiert.

Der zweite Teil befasste sich mit dem Lebermetastasenstatus der Patienten und deren Therapie durch die LITT.

Zunächst wurde evaluiert, in welchem Umfang die hepatische Metastasierung stattgefunden hatte. Hierzu wurden die Anzahl und Größe der Metastasen bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der LITT erfragt.

Bezüglich der Durchführung der LITT wurde der angewandte Zugangsweg (perkutan oder nach Laparotomie) dokumentiert, wobei auch Angaben über die interventionelle Vorgehensweise getroffen wurden. Des Weiteren wurde erfragt, welches Verfahren zum therapeutischen Monitoring genutzt wurde (Art der Diagnostik: Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall (US)) und wie viele Laserapplikationen stattgefunden haben, bis die Metastase vollständig koaguliert war bzw. ob eine hepatische Blutflussunterbrechung (Degradierbare Stärkemikrosphären bzw. Spherex® oder Pringle-Manöver) zur Effizienzsteigerung der LITT durchgeführt wurde. Außerdem wurde

dokumentiert, ob vor oder nach der LITT eine Begleittherapie stattgefunden hat, um z. B. in Form einer Resektion, einer Chemotherapie oder beidem die Anzahl oder Größe der vorhandenen Metastase zu reduzieren. Diese Begleittherapie konnte direkt vor der LITT oder in einem vom Gesundheitsstand des Patienten abhängigen Zeitabstand durchgeführt werden. So konnte es vorkommen, dass ein Patient über einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren durch eine Chemotherapie behandelt wurde, um dann vorhandene Restmetastasen durch eine Lasertherapie anzugehen.

Die Daten der postinterventionellen Verlaufskontrolle nach der Durchführung der LITT wurden durch den dritten Teil des Erfassungsbogens erfasst. Dieser beinhaltete Daten über das Allgemeinbefinden des Patienten, ob der Patient noch lebend oder verstorben war und das Auftreten von Rezidiven. Diese bezogen sich auf Rezidive innerhalb der Leber (intrahepatisch) sowie außerhalb der Leber (Fernmetastasierung). Wurden intrahepatische Rezidive dokumentiert, so wurde anhand bildgebender Verfahren genau untersucht, ob diese innerhalb der bekannten Laserläsion zu finden waren und somit als intraläsionäres Rezidiv klassifiziert werden konnten. Die intraläsionären Rezidive wurden anhand von bildgebenden Verfahren diagnostiziert. Eine besondere Rolle spielte dabei die in regelmäßigen Zeitabständen von ca. sechs Monaten durchgeführte Verlaufskontrolle mittels CT- oder MRT- Untersuchung. Extrahepatische Rezidivmanifestationen wurden in Lungen-, Peritoneum-, Abdomen-, Hirn- und Knochenmetastasen unterteilt und dann dementsprechend erfasst.

Zur Erhebung der Daten der Verlaufskontrolle wurde zusätzlich ein Fragebogen entworfen, der an die behandelnden Hausärzte geschickt wurde.

Die Daten wurden mit Hilfe von Patientenakten, Operationprotokollen und radiologischen Befunden aus dem Zentralarchiv des Campus Benjamin Franklin evaluiert und anschließend in die Erfassungsbögen übertragen

**2.1.3 Hausarztanschriften und telefonische Patientenbefragung**

Zum Ende des Erhebungszeitraums wurde ein Fragebogen erstellt, der die postoperative Verlaufskontrolle vervollständigen sollte und direkt an die behandelnden Hausärzte der Patienten gerichtet wurde. Dieser Fragebogen half besonders bei der Evaluation der Patientendaten, die nicht durch die vom Campus Benjamin Franklin archivierten Akten zu erfassen waren, z. B. bei Patienten, die sich in Weiterbehandlung außerhalb unserer Klinik begaben. Durch den Fragebogen an die Hausärzte sollte genau evaluiert werden, ob die Patienten im Verlauf nach der LITT Rezidive bekommen haben. In diesem Fall wurde nach deren Lokalisation und durchgeführter Therapie gefragt, wobei das intraläsionäre Auftreten von Metastasen von besonderem Interesse war. Die Überlebensdauer der Patienten nach erfolgter LITT konnte ebenfalls mit Hilfe der angeschriebenen Hausärzte evaluiert werden. Ein persönlicher Kontakt zu den Patienten wurde dann aufgenommen, wenn keine Resonanz seitens der Hausärzte erfolgte, beziehungsweise diese nicht erreichbar waren. Der persönliche Kontakt kam in Form von Telefonaten zustande, wobei die Patienten über ihr Tumorleiden und nach dem Auftreten von intra- oder extrahepatischen Rezidiven befragt wurden. Zur genauen Erfassung wurden radiologische und ärztliche Befunde telefonisch oder per Fax mitgeteilt.

Alle erfassten Daten wurden anschließend von den Erfassungsbögen und Hausarztanschriften in eine Excel-Tabelle übertragen, um die statistische Zusammenfassung der zahlreichen Patientendaten zu erleichtern und einen besseren Überblick zu gewährleisten.

**2.1.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistik Software SPSS (Statistical package of social science) Version 12.0 und des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 für Windows.

Die gesammelten Patientendaten wurden zur vereinfachten Darstellung in eine Excel Tabelle übertragen und dort mit Zahlenvariablen versehen.

Mit Hilfe von SPSS wurden daraus Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe vom Log-Rang-Test, in zweidimensionalen Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test, dem exakten Test nach Fischer, sowie mit dem Test auf Gleichverteilung berechnet.

Ein Ergebnis war statistisch signifikant wenn  $p < 0.05$ . Eine statistisch signifikante Tendenz bestand wenn  $p = 0.05 - 0.1$ .

Abschließend wurde mittels genauerer Analyse nach Faktoren gesucht, die möglicherweise bei der Entstehung von Rezidiven und der Überlebensdauer der Patienten nach erfolgter LITT einen beeinflussenden Charakter gehabt haben könnten. Für die Berechnung des Überlebens nach erfolgter LITT, mittels einer multivariaten Analyse, wurden folgende unabhängige Variablen definiert und untersucht: Rezidive nach LITT, Zugangsweg der LITT, Gefäßokklusionsverfahren, Metastasengröße, Begleittherapie zur LITT. Des Weiteren wurde für die beiden abhängigen Variablen „intrahepatisches Rezidiv“ und „intralesionäres Rezidiv“ logistische Regressionsanalysen durchgeführt, mit definierten Variablen (Entität des Primärtumors, Zugangsweg der LITT, Gefäßokklusionsverfahren, Metastasengröße, Metastasenanzahl, Begleittherapie zur LITT) als unabhängige Größen. Es wurde mit diesen Verfahren ermittelt, welche der definierten unabhängigen Größen einen signifikanten Einfluß auf die abhängige („Überlebensdauer nach LITT“ und „Rezidive“ nach LITT) hatte. Zur Anwendung kamen die Methoden „backward conditional“ bzw. „forward conditional“, bei denen jeweils sukzessive eine unabhängige Variable entfernt bzw. aufgenommen wurde.

### **2.1.5 Erhobene Parameter**

#### **2.1.5.1 Patientenbezogene Daten**

##### *1. Geschlecht des Patienten*

##### *2. Geburtsdatum, bzw. Alter des Patienten bei der LITT*

##### *3. Sonstige Erkrankungen*

Zum Zeitpunkt der LITT sonstige vorhandene Grunderkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder andere schwere Erkrankungen

#### **2.1.5.2 Daten zum Primärtumor**

##### *1. Entität des Primärtumors*

Kolorektaler oder nicht kolorektaler Primärtumor?

*2. Art der Metastasierung*

Erfolgte die Metastasierung in die Leber synchron oder metachron?

Die Metastasierungsform wurde als synchron bezeichnet, wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors bereits Lebermetastasen vorliegen. Von metachroner Metastasierung sprach man, wenn diese erst nach Entfernung des Primärtumors auftritt.

**2.1.5.3 Metastasenstatus vor der LITT***1. Metastasen in der Leber*

Anzahl und Größe (in cm) der Metastasen in der Leber, gemessen als größten Durchmesser der Metastase anhand bildgebender Diagnostik mittels CT oder MRT.

*2. Vorherige Leberresektion*

Wurden vor der LITT vorhandene Lebermetastasen mit einer Resektion vorbehandelt?

*3. Vorherige Chemotherapie*

Wurden vor der LITT vorhandene Metastasen mit einer Chemotherapie behandelt?

**2.1.5.4 Daten zur LITT***1. Therapie der Metastasen*

Erfolgte die Durchführung der LITT perkutan oder durch Laparotomie?

*2. Okklusionsart*

Wie wurde die hepatische Durchblutung zur Durchführung der LITT unterbrochen? Unterbrechung der Blutzirkulation durch Injektion von DSM (Spherex®) in die Arteria hepatica oder durch temporärer Okklusion des hepatoduodenalen Bandes durch einen Gummizügel (Pringle-Manöver)? Genauere Beschreibungen zur Okklusionsart finden sich in Kapitel 2.2.2.

*3. Anzahl der durch LITT behandelten Metastasen*

Wie viele Metastasen wurden bei der LITT behandelt?

*4. Anzahl der Laserapplikationen*

Wie viele Applikationen waren notwendig, bis die zu therapierende Metastase koaguliert war?

*5. Anzahl der durchgeführten LITT pro Patient*

Wie oft wurden bei den Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtung am 03.10.2005 insgesamt Metastasen mit einer LITT behandelt?

*6. Größe der behandelten Metastase(n) in cm*

Durchmesser der durch LITT behandelten Metastasen, gemessen durch bildgebende Verfahren mittels CT oder MRT.

*7. Monitoring der LITT*

Mit Hilfe welches bildgebenden Verfahrens wurde die Metastase bzw. das Einführen des Lasers in die Metastase und die Laserapplikation dem durchführenden Arzt sichtbar gemacht. (MRT, CT, US). Genauere Beschreibungen zum Monitoring finden sich in Kapitel 2.1.4

*8. Postinterventionelle Komplikationen*

Traten nach erfolgreicher Lasertherapie Komplikationen beim Patienten auf (subkapsuläres Hämatom der Leber, Pleuraerguss, Infektion)? Waren diese Komplikation interventionsbedürftig, wurden sie als Major-Komplikationen gerechnet. Waren es geringe Komplikationen, die nicht interventionsbedürftig waren, wurden sie als Minor-Komplikationen gerechnet.

*9. Leberdiagnostik nach der Therapie*

Innerhalb von 48 h durchgeführtes bildgebendes Verfahren (MRT, CT, US) zum Ausschluss von intrahepatischem Residualtumor nach LITT bzw. Darstellen der vollständigen Thermoablation. Erfasst wurde hier, ob sich die Thermoläsion vollständig auf das Metastasengewebe ausgedehnt hat. Zum Vergleich wurden präoperative Befunde herangezogen.

*10. Postinterventionelle Liegedauer nach der LITT*

Anzahl der Tage, die der Patient nach LITT stationär verbringen musste

**2.1.5.5 Daten der Verlaufskontrolle***1. Allgemeinzustand des Patienten*

Erfasste ob der Patient zum Zeitpunkt der Erhebung im Oktober 2005 noch lebte oder verstorben war. Falls der Patient in der Verlaufskontrolle verstarb, wurde der Todestag ermittelt.

### *2. Metastasenstatus*

Erfasste ob neue intrahepatische oder extrahepatische Metastasen aufgetreten waren. Dabei wurden genaue Angaben zu den Lokalisationen der neuen Metastasen erhoben. Lagen die Metastasen intrahepatisch, so wurde mittels bildgebender Verfahren (CT oder MRT) ermittelt, ob diese Metastasen in topographischer Beziehung zur bekannten LITT-Läsion lagen. Zum Vergleich konnten bekannte Befunde des Patienten herangezogen werden. Lagen die Metastasen innerhalb der Läsion, wurden sie als intraläsionäre Rezidive gerechnet. Bei extrahepatischen Metastasen wurde erfasst, in welchem Organ sie lokalisiert waren (Lunge, Peritoneum, Abdomen, Hirn, Knochen). Die Angabe abdominelle Metastasen stellte diffuse Metastasen im Bauchraum dar.

### *3. Intrahepatische Metastasen*

Falls intrahepatische Rezidive auftraten, wurde evaluiert, ob diese intraläsionär lokalisiert waren. Zur genauen Erfassung der Rezidive dienten die Segmentangaben innerhalb der Leber (s.o.).

### *4. Therapie der Rezidiv-Metastasen in der Leber*

Falls in der Verlaufskontrolle Rezidivmetastasen in der Leber festgestellt wurden, wurde evaluiert, wie diese behandelt wurden (LITT, Chemotherapie, Resektion).

### *5. Extrahepatische Metastasen*

Erfasste ob neue Metastasen außerhalb der Leber aufgetreten waren und welche Organe betroffen waren (Lunge, Peritoneum, Abdomen, Hirn, Knochen).

### *6. Überlebter Zeitraum seit erster LITT*

Zeitraum zwischen der ersten beim Patienten durchgeführten LITT und dem Ende der Verlaufskontrolle im Oktober 2005, beziehungsweise dem Todestag des Patienten.

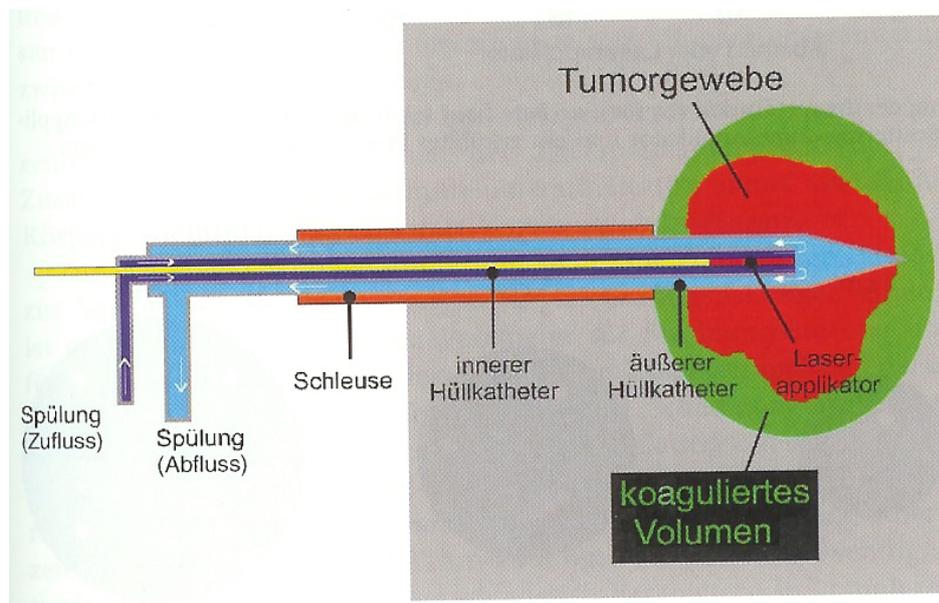
## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Zur Durchführung der LITT wurde folgendes Material benutzt:

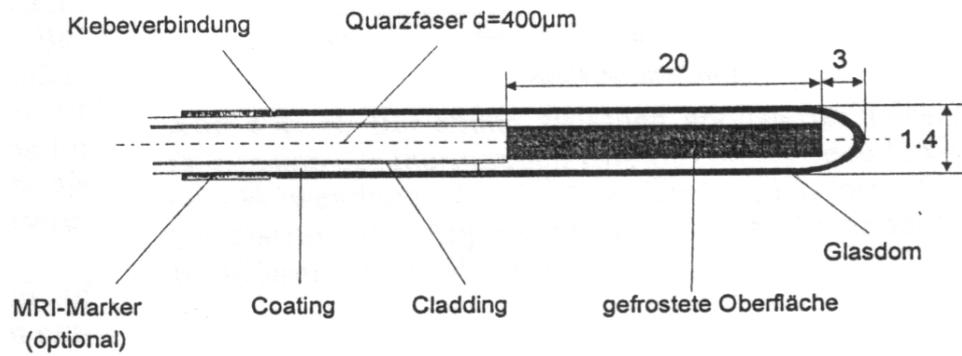
- Lasersystem MY 60 5100 fibertom der Firma Dornier (München), zur Erzeugung des Laserstrahls,
- und Laserapplikationssets, z. B. von der Firma Somatex (Berlin), bestehend aus Laserfaser, Lichtwellenleiter, Kühlsystem und Applikator (siehe unten), zur Leitung und Applikation des Laserlichts im Zielgewebe (Metastase). Als Kühlflüssigkeit diente eine nicht entzündbare und optisch transparente Flüssigkeit (z. B. physiologische Kochsalzlösung).

Abbildung 2 zeigt die schematische Darstellung des von uns verwendeten gekühlten Laserapplikationssystems:



**Abb. 2: Schematische Darstellung eines gekühlten Laserapplikationssystems**

Das verwendete Applikationssystem bestand aus einem Mikrodom Diffuser-Tip-Applikator der Firma Somatex – Berlin und dem dazugehörigen Kühlsystem und einer Öffnung für die Lichtleiterfaser. Abbildung 3 zeigt den für die LITT verwendeten Mikrodom Applikator.



**Abb. 3:** Schematische Abbildung des Mikrodom-Applikators der Firma Somatex Berlin

Tabelle 3 zeigt die wichtigen Grenzparameter des Applikators, die für eine erfolgreiche LITT eingehalten wurden.

Variable	Grenzparameter
Spülflussrate	$\geq 50$ ml/min
Spülmitteltemperatur	$\leq 22$ °C
Leistung	$\leq 25$ W
Expositionszeit	$\leq 20$ min
Energie	$\leq 30000$ J

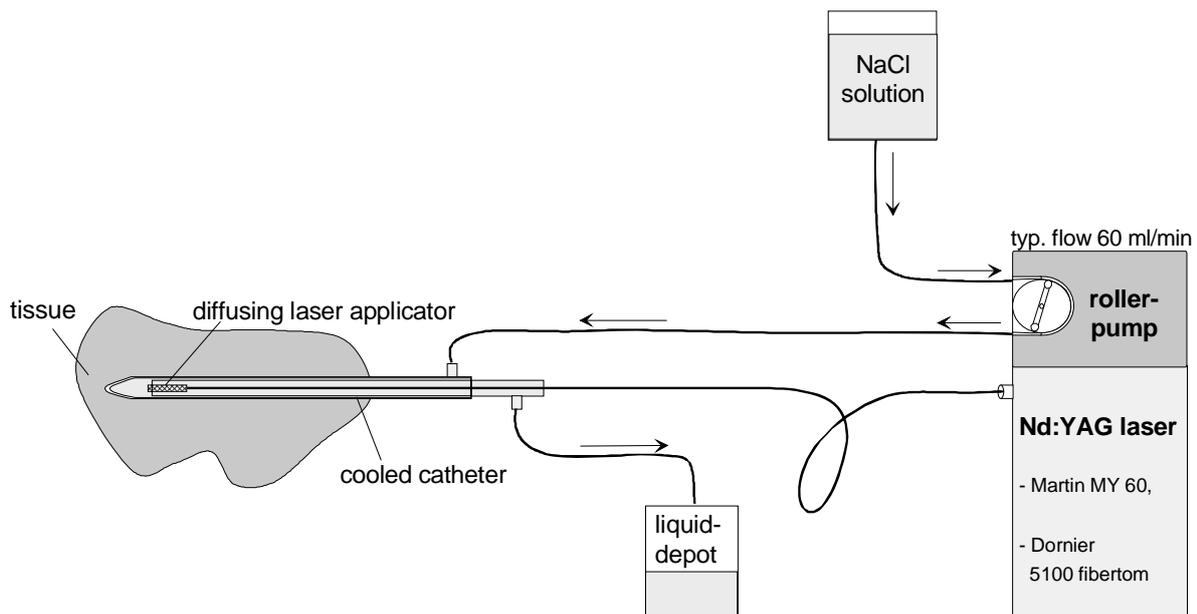
**Tab. 1:** Somatex LITT Mikrodomapplikator Grenzwerte

Als Laser wurde ein Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser verwendet. Der Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser (Nd:YAG-Laser) ist aufgrund der hohen Eindringtiefe der Photonen sowie der problemlosen Strahlungsübertragung in das zu therapierende Gewebe für die laserinduzierte Thermotherapie gut geeignet. Sein emittiertes Lichtspektrum liegt im nahen Infrarotbereich (1064nm). Die in dieser Studie erfassten Patienten wurden mit einem Nd:YAG-Laser der Firma Dornier, Typ: Martin MY 60, 5100 fibertom, therapiert. In Tabelle 4 sind die technischen Daten dieses Lasersystems zusammengefasst:

Beschreibung	Mikrodom-Applikator
Fasergesamtlänge	12 m
Außendurchmesser	2,1 mm
Glasdomdurchmesser	0,9 mm
Aktive Länge	25 mm
Glasdomlänge	38 mm
Faserkerndurchmesser	400 $\mu\text{m}$
Faserkernmaterial	Quarz
Laseranschluss	SMA 905
Hüllkatheter	Somatex Power Set

**Tab. 2: Technische Daten Mikrodom-Laserapplikatorsystem Typ Martin MY60, 5100 fibertom**

Das gesamte System, mit allen notwendigen Apparaturen, die für die Durchführung der LITT angewendet wurden, zeigt Abbildung 5.:



**Abb. 4: Schematische Darstellung des Arbeitskreislaufes der LITT** (tissue = Gewebe, diffusing laser applicator = diffus abstrahlender Laserapplikator, cooled catheter = gekühlter Katheter, liquid depot = Auffanggefäß der Kühlflüssigkeit, roller pump = Rollpumpe, NaCl solution = physiologische Kochsalzlösung)

**2.2.2 Zugangswege der LITT**

Es gab grundsätzlich zwei Wege, den Laser in dem zu therapierenden Gewebe, also in die Metastase, zu platzieren. Man unterschied dabei die offen durchgeführte invasive Laparotomie von der minimal-invasiven, perkutanen Methode. Abhängig von der Indikation konnte der Operateur zwischen diesen beiden Verfahren wählen. Die durch die Laparotomie durchgeführte LITT war ein offener Eingriff, der z. B. indiziert war bei prätherapeutisch nicht genau verifizierbaren Metastasenlokalisationen. Das perkutane Verfahren eignete sich besonders gut bei einer genauen Lokalisierbarkeit der Metastase(n), z. B. durch Magnetresonanztomographie (MRT) und deren guten Zugänglichkeit durch die Punktion. Waren die Metastasen nicht gut lokalisierbar, erwies sich die perkutane Punktion als schwer durchführbar. In diesem Fall war die explorative, durch Laparotomie durchgeführte LITT zu bevorzugen. Bei der explorativen Laparotomie war es dem Operateur durch die Eröffnung der Bauchdecke möglich, das Organ direkt einzusehen und einen Tastbefund zu erheben. Zusätzlich erwies es sich als vorteilhaft, dass der Operateur bei eröffneter Bauchdecke auch die umliegenden Organe bezüglich einer Fernmetastasierung beurteilen konnte.

***1. Durch Laparotomie durchgeführte LITT***

Für dieses Verfahren entschied sich der Operateur, wenn er die zu therapierenden Metastasen nicht durch eine perkutane Punktion erreichen konnte. Das Vorgehen entsprach einer offenen, abdominellen Operation. Dabei musste die Bauchdecke des Patienten eröffnet werden und die zu behandelnden Organe mussten freipräpariert und dargestellt werden. Die Blutzufuhr zur Leber konnte beim offenen Verfahren mit Hilfe des Pringle-Manövers auf ein Minimum reduziert werden. Der Vorteil dieser Methode der Perfusionunterbrechung lag in der guten manuellen Steuerbarkeit während der OP, nachteilig war, dass dieses Verfahren nur im offenen Situs durchführbar und somit nur für die offen durchgeführte LITT nutzbar war. Lagen die Metastasen auf der Leberoberfläche, konnten sie vom Operateur durch Palpation punktiert werden, befanden sie sich aber in der Tiefe des Lebergewebes, musste die Punktion mit Hilfe einer sonographischen Bildgebung durchgeführt werden, um die Punktion sichtbar zu machen.

### *2. Perkutan durchgeführte LITT*

Dieses Verfahren stellte einen minimal-invasiven Eingriff dar, der unter Analgosedierung (30 mg Pentazocin i. v., 2 – 5 mg i. v. Midazolam) und in lokaler Anästhesie vorgenommen wurde. Mit Hilfe einer MRT-Kontrolle wurde hierbei über einen kleinen Zugang ein Führungsdraht positioniert, über welchen der Laserapplikator mit dem sterilen Hüllkatheter bis zu der zu therapierenden Läsion vorgeschoben wurde. Das Verfahren zur Perfusionsunterbrechung der Leber war in diesem Fall die arterielle Gefäßembolisation durch degradierbare Stärke Mikrosphären (DSM bzw. Spherex® Stärkepartikel) in einer Menge von 7,5 ml. DSM bestehen aus hydrophiler Stärke mit einem Durchmesser von 45 µm. Die Stärkepartikel werden nach ihrer Applikation durch enzymatische Prozesse in renal abbaubare Fragmente gespalten oder durch Makrophagen beseitigt. Die Halbwertszeit der Gefäßokklusion durch DSM beträgt in vivo durchschnittlich 25-30 min. Bei optimaler Lage des Applikators in der Metastase sowie gutem Allgemeinzustand des Patienten (Schmerzfreiheit) wurde die Laserkoagulation mit einer jeweils für die Größe der Metastase definierten Energieleistung und Zeiteinheit durchgeführt.

#### **2.2.3. Applikationstechniken**

Abhängig von der Größe, Anzahl und Lokalisation der Metastase(n) kamen verschiedene Methoden der Laserapplikation in das Zielgewebe in Frage. Die Applikationen wurden mit 20 - 28 W über 15 - 20 Minuten durchgeführt. An den an dieser Studie beteiligten Patienten wurden folgende Methoden angewendet:

##### *Die Monoapplikation:*

Bei der Monoapplikation wurde meist durch einen perkutanen Zugang (es ist aber auch durch Laparotomie möglich) ein Applikatorsystem in die Metastase platziert und anschließend, nach erfolgter Thermotherapie, wieder entfernt. Monoapplikation wurden bei Metastasen mit einem Durchmesser bis zu drei cm angewendet.

*Die Multiapplikation mit unifokalem Zugang*

Die Multiapplikation mit unifokalem Zugang wird auch als „pull-back-Technik“ bezeichnet. Hier wurde über einen einzelnen Zugang ein Applikatorsystem in die Metastase eingeführt. Nach erfolgter Hitzeapplikation wurde das Applikatorsystem aber nicht wie bei der Monoapplikation entfernt, sondern nur um 1 - 2cm im Punktionskanal zurückgezogen, um dann eine weitere Hitzeapplikation anzuschließen. Mit dieser Applikationstechnik wurden Metastasen, die größer als drei cm sind, besonders effizient behandelt.

*Die Multiapplikation mit multifokalem Zugang*

Hier wurde im Unterschied zu den beiden oben genannten Methoden mehr als ein Applikatorsystem verwendet. Bis zu fünf Applikatorsysteme konnten parallel platziert werden, um somit die Thermotherapie von mehreren Metastasen zeitgleich zu gewährleisten. Diese Methode wurde zur Therapie von größeren Einzelmetastasen oder zur Therapie von drei oder mehr Metastasen zeitgleich verwendet. Von Nachteil für den Patienten ist die höhere Anzahl der notwendigen Punktionen und damit verbundenen Komplikationen.

**2.2.4 Therapiemonitoring**

Bei den in dieser Studie dokumentierten Patienten wurde für das Therapiemonitoring im Rahmen einer perkutanen Behandlung zum einen das MRT-Gerät Magnetom open der Firma Siemens mit einer Leistung von 0,2 T verwendet, für die durch Laparotomie durchgeführten Laserbehandlungen bediente man sich zur online-Kontrolle des Ultraschallgerätes HDI 5000 (7 MHz curved) der Firma ATL.

Die Kontrolluntersuchungen nach durchgeführter LITT fanden 24 h bis 72 h postinterventionell statt (native und Kontrastmittel-gestützte, T1-gewichtete FLASH-Sequenzen). Diese sollte zeigen, ob durch die Thermokoagulation die Metastase vollständig abladiert wurde und sich somit die Durchführung der LITT erfolgreich gestaltet hatte. Bestand dabei ein begründeter Verdacht auf vitales Resttumorgewebe, so wurde mit dem Patienten ein kurzfristiger Nachbehandlungstermin für eine erneute LITT vereinbart.

Ein Tumor-Staging in Form von Verlaufskontrollen des Tumorstatus in der Leber wurde in 3- bis 6- monatigen Abständen mittels MRT oder CT der Leber durchgeführt

**2.2.5 Begleittherapie zur LITT**

Die LITT konnte bei ausgeprägter Metastasierung im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes mit einer Begleittherapie durchgeführt werden. Bei den Patienten der vorliegenden Studie waren dies die Chemotherapie (systemisch oder lokoregionär) und die chirurgische Resektion. Die Chemotherapie bei Lebermetastasen wurde neoadjuvant oder adjuvant angewendet. Hierbei konnte man grundsätzlich zwei Applikationswege unterscheiden: zum einen die systemische Chemotherapie, die über einen intravenösen Port nach dem FOLFIRI oder FOLFOX Schema erfolgte, und zum anderen die lokoregionäre Chemotherapie, die über einen intraarteriellen Katheter (MIAH-Katheter), der über die Arteria hepatica direkt Anschluss an die Leber hatte, stattfand (6, 26, 34). Bei der lokoregionären Chemotherapie musste von einer in sano (R0) Resektion des Primärtumors und einer auf die Leber beschränkten Metastasierung ausgegangen werden, denn eine lokoregionäre Chemotherapie konnte nur als sinnvoll betrachtet werden, wenn andere Metastasierungsquellen ausgeschlossen werden konnten. Verblieben nach durchgeführter Chemotherapie bei diffus metastasierter Leber nur noch einzelne Metastasen, so konnten diese dann durch die LITT therapiert werden. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten wurde die Chemotherapie in einem vom Krankheitsbefall des Patienten abhängigen Zeitabstand vor oder in einigen Fällen nach erfolgter LITT durchgeführt. Die Leberresektion wurde als periphere Resektion (Keil- oder atypische Resektion), als Hemihepatektomie (entlang der Vena cava-Gallenblasenlinie) oder auch als Leberlappenresektion (bei Befall des linken Leberlappens) durchgeführt. Bei den Patienten dieser Studie kamen alle oben erwähnten Resektionsverfahren zum Einsatz. Die Leberresektion wurde direkt vor der LITT bei Patienten eingesetzt, bei denen z. B. beide Leberlappen betroffen sind. War dies der Fall konnte, der kleinere linke Leberlappen bei Metastasenbefall durch Lappenresektion entfernt werden, bevor man die restliche Leber mit der LITT behandelte. Zur Reduktion der Tumorlast vor der LITT konnten aber auch einzelne Metastasen durch eine Resektion entfernt oder verkleinert werden.

### **3 Ergebnisse**

Für die vorliegende Studie wurden alle Patienten, die im Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen einer hepatischen Metastasierung behandelt wurden erfasst. Nachdem die bereits genannten Einschlusskriterien für diese Studie berücksichtigt wurden (siehe Seite 9), wurden von anfänglich 154 Patienten, die im Campus Benjamin Franklin vom 01.01.2000 bis 31.12.2004 aufgrund von Lebermetastasen behandelt wurden, letztendlich 40 herausgefiltert. Anhand dieses Patientenkollektives von 40 Patienten sollten die dieser Studie zugrunde liegenden Fragestellungen beantwortet werden.

Um einen Überblick über das gesamte Patientenkollektiv der 40 Patienten zu geben, wurden zuerst allgemeine Daten ausgewertet, die das Geschlecht, das Alter, sonstige Erkrankungen und die Primärtumorentität der Patienten dieser Studie darstellen.

Daraufhin wurden Daten zur LITT ausgewertet. Sie betreffen den Zugangsweg der LITT, die Art der Gefäßokklusion, das Monitoring während der Lasertherapie und die postoperativen Komplikationen sowie Liegedauern.

Anschließend wurden die Daten der Verlaufskontrolle, also Überlebensdauer und Rezidivhäufigkeiten der Patienten, nach LITT statistisch sichtbar gemacht. Die Verlaufskontrolle endete im Oktober 2005 und betrug 20-69 Monate (der Median betrug 55 Monate).

Eine genauere, spezifischere Untersuchung der Daten der einzelnen Patientengruppen erfolgt in Kapitel 3.2

#### **3.1 Allgemeine Daten**

Im Beobachtungszeitraum wurden bei den für diese Studie ausgewählten 40 Patienten 65 Lebermetastasen durch 78 Laserapplikationen therapiert. Nach der ersten erfolgten LITT wurden bis zum Ende der Verlaufskontrolle am 03.10.2005 weitere 28 Lasertherapien angewandt, um aufgetretene Rezidivmetastasen in der Leber zu behandeln. Bei einem Patienten, der an eine sehr aggressive Metastasierung litt, wurde die LITT insgesamt siebenmal angewendet. Daraus ergeben sich durchschnittlich 1,7 Lasertherapien pro Patient bis zum Ende der Verlaufskontrolle und 1,2 Applikationen pro Metastase.

Parameter	
Anzahl der Patienten	40
Gesamtzahl der therapierten Metastasen	65
Gesamtzahl der angewandten Applikationen	78
Durchschnittliche Anzahl der Applikationen pro Metastase	1,2

**Tab. 3: Allgemeine Parameter der Patienten**

### **3.1.1 Geschlechtsverteilung**

Zuerst wurden allgemeine Daten der Patienten erhoben. Von insgesamt 40 Patienten waren 24 männlich und 16 weiblich.

	weibliche Patienten	männliche Patient
Anzahl der Patienten	n=16 (40 %)	n=24 (60 %)

**Tab. 4: Geschlechtsverteilung der Patienten**

### **3.1.2 Alter der Patienten**

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der LITT betrug 63,6 Jahre. Der jüngste Patient war 39 Jahre und der älteste 85 Jahre alt.

	jüngster Patient	ältester Patient	Durchschnittsalter
Alter	39 Jahre	85 Jahre	63,6 Jahre

**Tab. 5: Altersverteilung der Pat. bei LITT**

### **3.1.3 Sonstige Erkrankungen der Patienten bei LITT**

Die Bearbeitung der Erfassungsbögen zeigte die folgende Verteilung der therapielevanten sonstigen Grunderkrankungen bei den Patienten zum Zeitpunkt der LITT.

Bei 16 Patienten (40 %) bestanden zum Zeitpunkt der LITT therapierelevante Grunderkrankungen: Sechs Patienten hatten einen Diabetes mellitus, acht Patienten einen behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertonus. An einer Herzinsuffizienz NYHA Stadium I-IV litten fünf Patienten, eine koronare Herzerkrankung (KHK) hatten drei Patienten und zwei Patienten zeigten behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen. Diese drei Formen der Erkrankung am Herzen wurden allgemein als Herzerkrankungen dargestellt. Ein Patient hatte eine Leberzirrhose und einer litt an einer Hepatitis B. Beide Erkrankungen werden unten als Lebererkrankungen dargestellt.

Es muss dabei berücksichtigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der LITT an mehreren Grunderkrankungen litt, z. B. hatten drei Patienten einen Diabetes mellitus, einen arteriellen Hypertonus und eine Erkrankung am Herzen. Ein Patient hatte einen Diabetes mellitus, einen arteriellen Hypertonus und eine Lebererkrankung in Form einer Leberzirrhose. Jeweils ein Patient hatte einen Diabetes mellitus und einen Hypertonus, einen Diabetes mellitus und eine Herzerkrankung und eine Lebererkrankung in Form einer Hepatitis B mit einer zusätzlichen Herzerkrankung.

Bezogen auf die einzelnen Erkrankungen sah die Verteilung der Grunderkrankungen wie folgt aus:

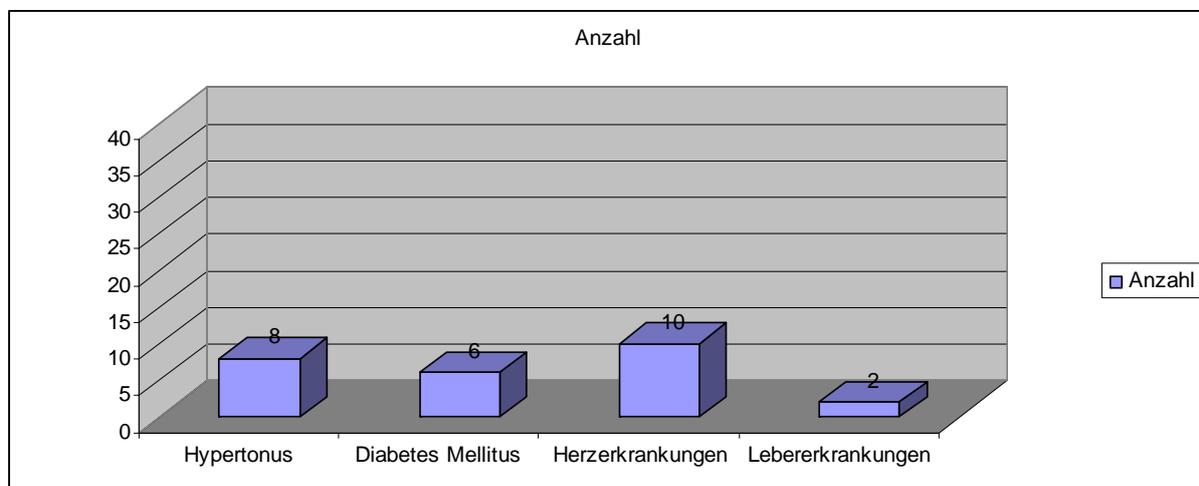


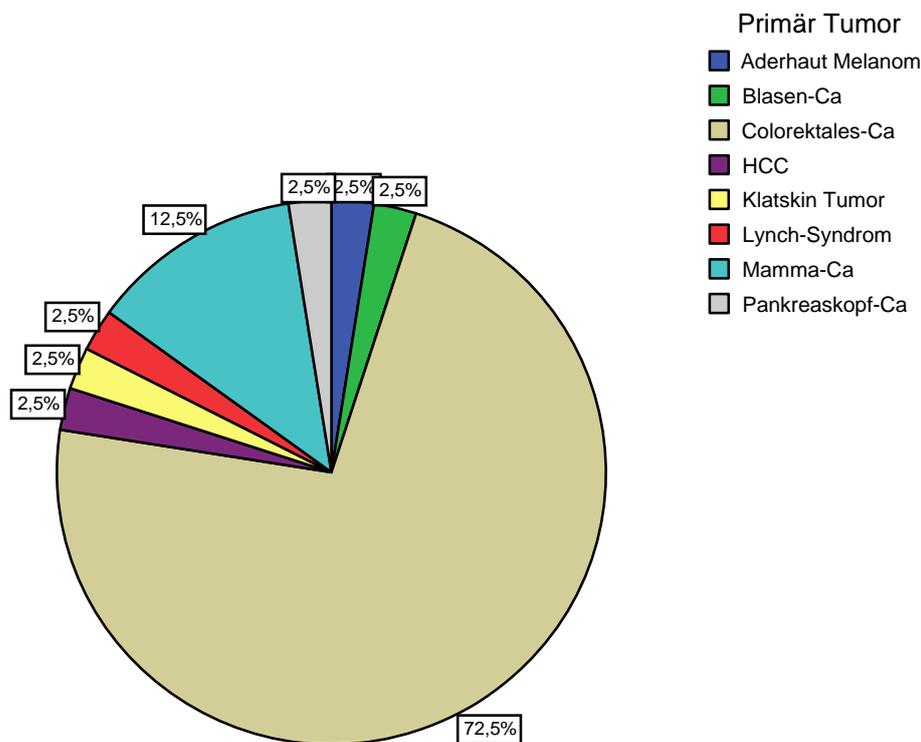
Abb. 5: Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der LITT

### 3.1.4 Entität des Primärtumors

Die Verteilung der Primärtumoren bei den Patienten hat sich wie folgt dargestellt:

72,5 % der Patienten (n=29) hatten ein kolorektales Karzinom, 12,5 % (n=5) ein Mamma-Karzinom, jeweils 2,5 % (n=1) hatten ein Aderhautmelanom, ein Blasen-, Hepatozelluläres-, Klatskin-, und Pankreaskopf-Karzinom. Eine Patientin (2,5 %) litt gleichzeitig an einem Magen- und Kolon-Karzinom im Rahmen eines Lynch II-Syndroms (HNPCC). Diese Patientin wurde im Rahmen ihrer hereditären Erkrankung, als Patienten mit einem anderen Primärtumor, als einem kolorektalen klassifiziert.

Im folgenden Kapitel 3.2 werden die Patienten in Zuordnung zum Primärtumor in zwei Gruppen unterteilt (kolorektale und andere Primärtumoren) und dann hinsichtlich der Fragestellungen untersucht und miteinander verglichen.



**Abb. 6: Verteilung der Primärtumoren**

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors war bei 16 Patienten (40 %) eine synchrone hepatische Metastasierung des Primärtumors nachweisbar. Davon waren 14 Patienten an einem kolorektalen Karzinom erkrankt und zwei Patienten an einem anderen Primärtumor. Eine metachrone Metastasierung des Primärtumors kam bei 24 Patienten (60 %) vor. Dabei

waren 15 kolorektaler Genese und neun hatten ihren Ursprung in einem anderen Primärtumor. Bei den fünf Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom metastasierte der Primärtumor metachron in die Leber.

	Kolorektaler Primärtumor	Anderer Primärtumor
Synchrone Metastasierung	n=14 (35 %)	n=2 (5 %)
Metachrone Metastasierung	n=15 (37,5 %)	n=9 (22,5 %)
Insgesamt	n=29 (72,5 %)	n=11 (27,5 %)

**Tab. 6: Metastasierungsart der Primärtumoren**

### **3.1.5 Zugangsweg der LITT**

Aus der Erhebung der Patientendaten ging hervor, dass 25 Patienten durch die perkutane LITT behandelt wurden und 15 durch die offene LITT. Diese beiden Patientengruppen werden im Kapitel 3.2 miteinander verglichen.

### **3.1.6 Gefäßokklusion bei LITT**

Zwölf der insgesamt 15 Patienten (80 %), die keine Gefäßokklusion bekommen haben, wurden durch eine perkutane LITT behandelt. Die restlichen drei Patienten wurden mit einer offenen LITT behandelt.

Bei den Patienten, die eine Gefäßokklusion durch DSM bekommen haben, wurde die Gesamtzahl der 13 Patienten (100 %) erwartungsgemäß perkutan durch die LITT behandelt.

Das Pringle-Manöver wurde nur bei offen durchgeführter LITT angewendet (100 %).

### **3.1.7 Monitoring der LITT**

Als die LITT unterstützende, bildgebende Verfahren wurden bei den Patienten die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonographie (Ultraschall= US) gewählt. Bei 40 angewendeten Lasertherapien wurde in 23 Fällen die MRT und in 17 Fällen die Sonographie als bildgebendes Medium genutzt.

Bei den 23 Patienten (100,0 %), bei denen die MRT angewendet wurde, lag immer ein perkutaner Zugangsweg vor.

Für eine sonographische Bildgebung entschloss man sich in 15 von 17 Fällen bei einem offenen Zugangsweg der LITT (87,5 %) und in zwei Fällen (12,5 %) aufgrund technischer Gründe bei einer perkutanen LITT

Postinterventionell wurde nach 24 - 48 Stunden eine MRT-Kontrolle durchgeführt. Bei fünf Patienten zeigte die postoperative MRT-Kontrolle eine nicht vollständige Erfassung der Metastase(n) durch die Thermonekrose(n). Drei dieser Patienten mussten innerhalb eines kurzen Zeitabstandes erneut durch eine LITT behandelt werden, damit die zu therapierende Metastase vollständig abladiert werden konnte. Einer dieser Patienten wurde nicht mit einer LITT, sondern aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit einer Alkoholinstillation nach-therapiert. Bei einer Patientin erfolgte keine erneute Behandlung der nicht vollständig abladierten Metastase.

	Metastase(n) vollständig erfasst	Metastase(n) nicht vollständig erfasst
Kontroll MRT 24 - 48h postinterventionell	n=35 (87,5 %)	n=5 (12,5 %)

Tab. 7: Kontroll-MRT postinterventionell

### 3.1.8 Überlebenszeiten

Analysiert wurden zuerst die Überlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Bei einer Person, die verstorben ist, konnte das Todesdatum nicht evaluiert werden. Dieser Fall musste aus dieser Analyse ausgeschlossen werden. Die Anzahl der ausgewerteten Patienten beträgt deshalb 39 anstatt 40.

Für alle Patienten, die nicht verstorben waren, wurde als Beobachtungsende das Datum des letzten dokumentierten Todesereignisses, der 04. Oktober 2005, gewählt. Auf diese Art und Weise konnte für jeden Patienten ein Zeitraum berechnet werden (Datum der LITT bis Tod bzw. letzte Beobachtung ohne Ereignis). Diese Zeitangabe floß in die Kaplan-Meier-Analyse ein. Das interessierende Ereignis war der Tod der Patienten. Diejenigen Fälle, bei denen zum Beobachtungsende das Zielereignis nicht eingetreten war, wurden als zensierte Fälle in die Analyse mit eingeschlossen. Die Verlaufskontrolle betrug 20 - 69 Monate (Median 55 Monate). Nachstehend sind die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse tabellarisch und grafisch dargestellt: Die Mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 29.3 Monate.

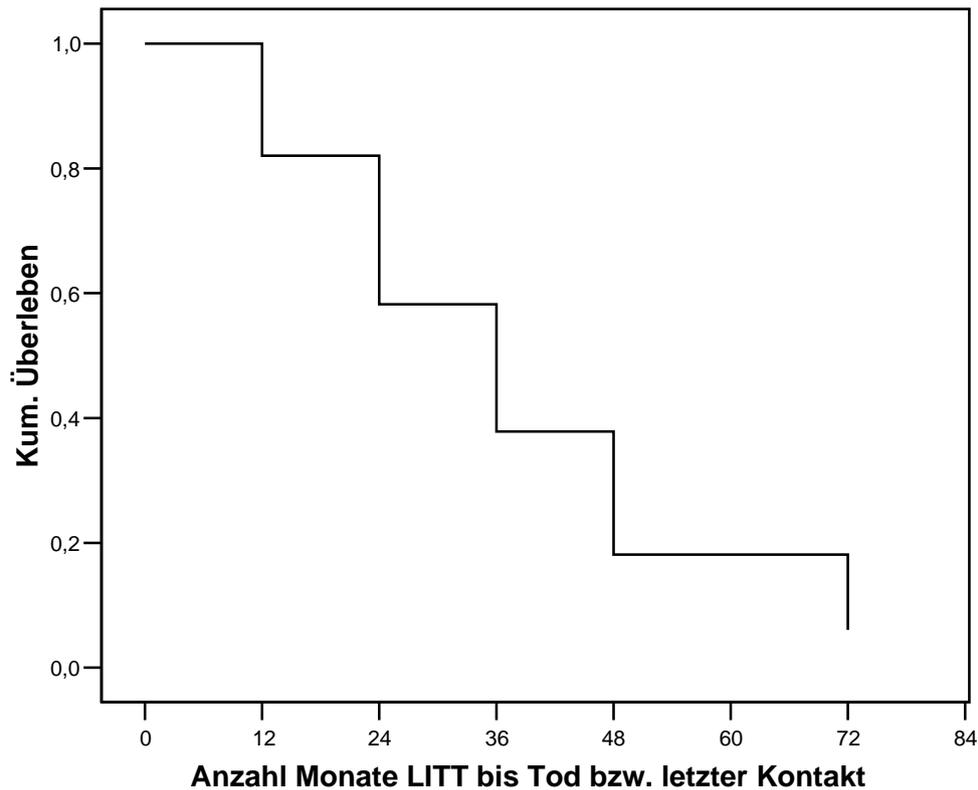


Abb. 7: Postoperatives Überleben der gesamten Patienten

In differenzierteren Analysen werden im folgenden Kapitel 3.2 verschiedene Subgruppen auf Unterschiede bzgl. der Überlebensverteilung untersucht. Dargestellt wurden die mediane Überlebenszeit sowie die Resultate des Log-Rang-Tests.

### **3.1.9 Rezidivhäufigkeiten und extrahepatische Fernmetastasierung**

Zum Ende der Verlaufskontrolle wurden die Ergebnisse des Auftretens von Rezidiven dargestellt. Bei einer Person konnte zum Erhebungszeitpunkt nicht sicher festgestellt werden, ob ein intrahepatisches bzw. intraläsionäres Rezidiv bestand. Diese Patientin wurde aus der Analyse der Rezidivhäufigkeiten ausgeschlossen. Eine extrahepatische Fernmetastasierung konnte bei dieser Patientin aber ausgeschlossen werden, dadurch konnte sie für die Auswertung der extrahepatischen Rezidive berücksichtigt werden. Die Anzahl der Patienten bei der Auswertung der intrahepatischen sowie intraläsionären Rezidive beträgt deshalb 39 anstatt 40.

Wie die unten dargestellte Tabelle zeigt, entwickelte sich bei 27 Patienten (69,2 %) ein intrahepatisches Rezidiv nach erfolgter LITT, davon waren vier (10,3 %) intraläsionärer Genese.

	Intrahepatisches Rezidiv	Intraläsionäres Rezidiv
kein Rezidiv	30,8 % (n=12)	89,7 % (n=35)
Rezidiv	69,2 % (n=27)	10,3 % (n=4)

**Tab. 8: Darstellung der Intrahepatischen Rezidive nach LITT**

Bezüglich der extrahepatischen Metastasierung zeigte sich, dass 23 der 40 Patienten (57,5 %) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes extrahepatische Metastasen entwickelt haben.

	Extrahepatische Fernmetastasierung
keine Metastasen	42,5 % (n=17)
Metastasen	57,5 % (n=23)

**Tab. 9: Darstellung der extrahepatischen Metastasen nach LITT**

Davon war die Lunge bei elf Patienten (27,5 %) betroffen. Das Peritoneum war bei vier Patienten (10 %) betroffen, abdominelle Metastasen traten bei zwei Patienten (5 %) auf. Intraabdominelle Metastasen zeigten sich wie folgt: Bei einem Patienten entwickelte sich eine diffuse Metastasierung in alle Bauchorgane. Der andere Patient mit abdomineller Fernmetastasierung war bekannterweise an einem Lynch II Syndrom erkrankt gewesen und zeigte nach der LITT ein Rezidiv im Kolon. Hirnmetastasen traten bei fünf Patienten (12,5 %) und Knochenmetastasen bei sieben Patienten (17,5 %) auf. Dabei ist zu beachten, dass während des gesamten Beobachtungszeitraumes, der 20 - 69 Monate andauerte, einige Patienten nicht nur in einem Organ, sondern auch in mehreren Organen von einer extrahepatischen Fernmetastasierung betroffen sein konnten, sodass bei insgesamt 23 Patienten 29 Fälle extrahepatischer Manifestationen vorgekommen sind.

	Metastasen in der Lunge	Metastasen im Peritoneum	Metastasen im Abdomen	Metastasen im Gehirn	Metastasen im Knochen
Metastasen	27,5 % (n=11)	10,0 % (n=4)	5,0 % (n=2)	12,5 % (n=5)	17,5 % (n=7)
Keine Metastasen	72,5 % (n=29)	90,0 % (n=36)	95,0 % (n=38)	87,5 % (n=35)	82,5 % (n=33)

**Tab. 10: Darstellung der extrahepatischen Fernmetastasierung nach LITT**

### 3.1.10 Komplikationen nach LITT

Durch das Auswerten des postoperativen Aufenthalts der einzelnen Patienten nach LITT konnte mit Hilfe der Entlassungsberichte/Arztbriefe festgestellt werden, dass nach erfolgter LITT bei 30 Patienten keine Komplikationen auftraten (75 % der gesamten Patienten) bzw. kein klinischer Befund vorlag (ohne Befund = O. B.).

Bei zehn Patienten wurden jedoch Komplikationen nach der LITT diagnostiziert (entsprechend 25 % der Patienten).

Von diesen zehn Patienten mit Komplikationen nach der LITT hatten vier Patienten Minor-Komplikationen und sechs Patienten zeigten Major-Komplikationen.

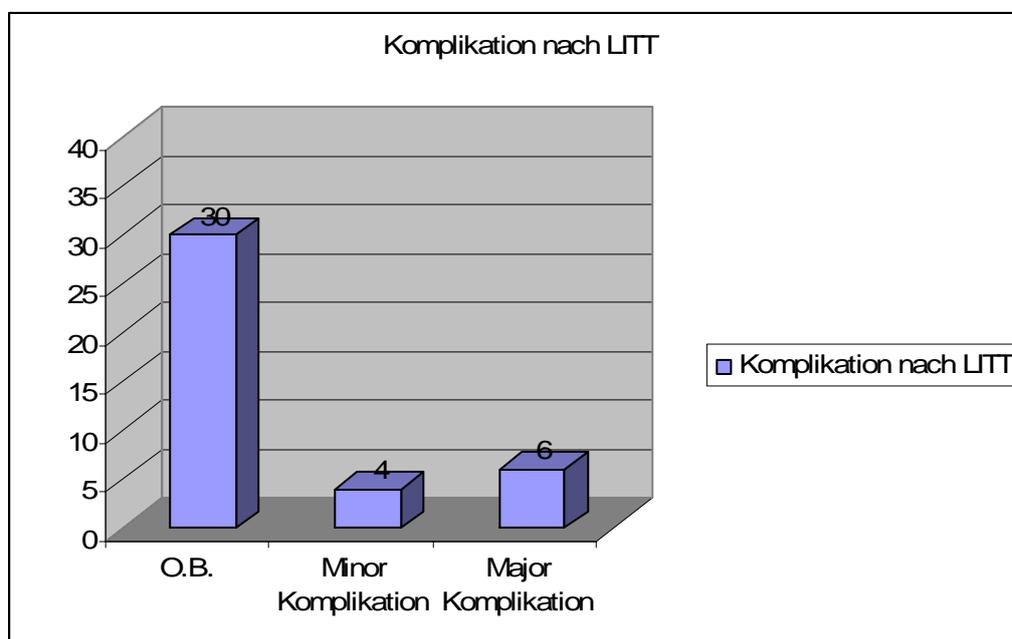


Abb. 8: Darstellung der Komplikationen nach LITT

Bei diesen sechs Patienten waren die Komplikationen im Einzelnen: ein Pneumothorax mit Pleuraerguss, der die Anlage einer Bülau-Drainage indizierte; ein superinfiziertes Hämatom mit intrahepatischen Abzess und Sepsis mit Anlage einer Pigtail-Drainage; eine Pneumonie nach Pleuraerguss und Hämatom mit Fieber führte zur Anlage einer Thoraxdrainage. Bei zwei Patienten kam es zur Infektion der Thermoläsion mit Hb-relevanter Blutung, Fieber und Sepsis. In beiden Fällen musste eine Drainage gelegt werden. Ein Patient musste auf eine internistische Station verlegt werden, nachdem bei ihm ein blutendes Aneurysma der A. hepatica mehrfach embolisiert wurde und es zu einer Aszites kam, die konservativ nicht therapierbar war.

Minor-Komplikationen	Major-Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringes Hämatom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax mit Pleuraerguss</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringer Pleuraerguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie nach Pleuraerguss und Hämatom mit Fieber</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superinfiziertes Hämatom mit intrahepatischen Abzess und Sepsis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektion der Thermoläsion mit Hb-relevanter Blutung, Fieber und Sepsis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aneurysma der A. hepatica und Blutung</li> </ul>

**Tab. 11: Übersicht über Minor- und Major-Komplikationen des Patientenkollektivs**

In Kapitel 3.2 werden die oben beschriebenen Komplikationen in Zusammenhang mit den einzelnen Patientengruppen deutlich gemacht.

### **3.1.11 Postinterventionelle Liegedauer**

Aus den archivierten Entlassungsbrieffen wurde die postinterventionelle Liegedauer der Patienten nach LITT bestimmt. Bei einem Patienten konnte die Liegedauer nicht bestimmt werden. Er wurde für die Berechnung nicht berücksichtigt. Die Gesamtpatientenzahl beträgt daher 39 anstatt 40.

Die mittlere postinterventionelle Liegedauer lag für alle Patienten bei 9,6 Tagen. Die mindeste Verweildauer betrug zwei Tage, die maximale 44 Tage bei einem multimorbiden Patienten mit Major-Komplikationen postoperativ.

## **3.2 Klassifizierungen und Auswertung der einzelnen Gruppen**

### **3.2.1 Gruppe Primärtumorentität**

Abhängig von der Primärtumorentität wurden die Patienten mit kolorektalem Primärtumor (72,5 %) mit den Patienten mit anderem Primärtumor (27,5 %) verglichen.

Parameter	Kolorektaler Primärtumor	Anderer Primärtumor
Anzahl der Patienten	72,5 % (n=29)	27,5 % (n=11)

**Tab. 12: Übersicht Patientenverteilung - Gruppe Primärtumorentität**

### 3.2.1.1 Überlebenszeiten

Zum Beobachtungsende waren 21 der 28 Patienten mit kolorektalen Karzinom verstorben.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit kolorektalen Karzinom 30,3 Monate.

Bei den Patienten mit einem anderen Primärtumor waren neun der elf Patienten zum Beobachtungsende verstorben. Die mediane Überlebensdauer betrug 20,4 Monate.

Daraus ergab sich eine statistisch signifikante Tendenz bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit des Primärtumors.

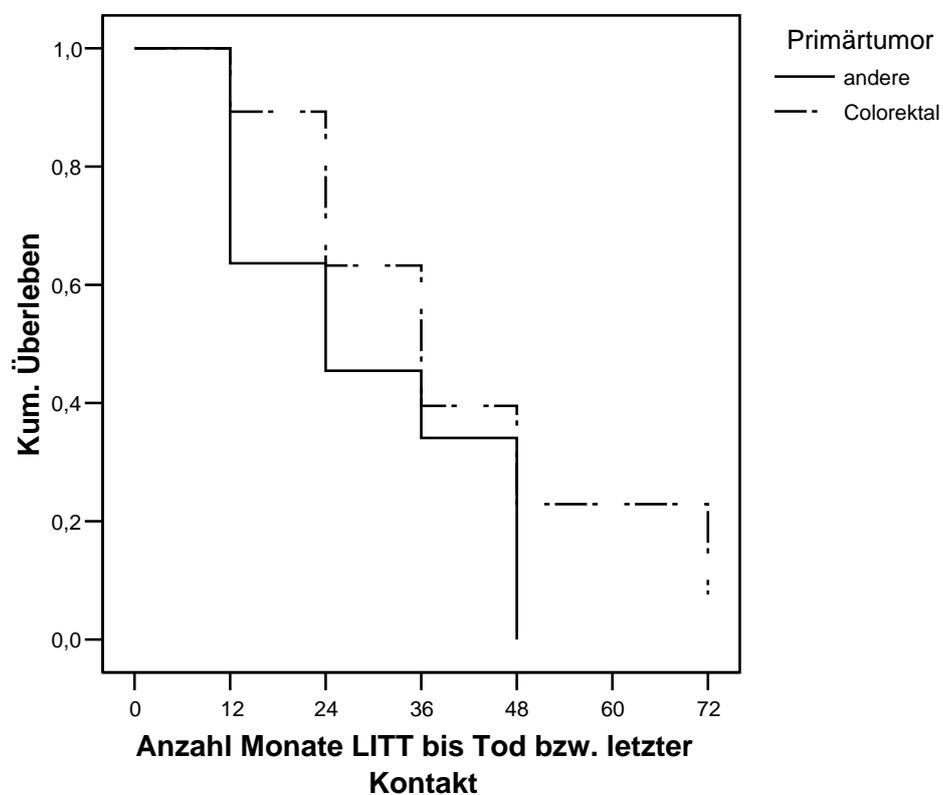


Abb. 9: Überlebensfunktion der Gruppe Primärtumorentität

Primärtumor	Anzahl Patienten/ Gestorben	Mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
kolorektal	28/21	30.3	p = 0.098
anderer	11/9	20.4	

Tab. 13: Überlebenszeit - Gruppe Primärtumorentität

### **3.2.1.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung**

Durch die Analyse der Verlaufskontrolle ergaben sich bezüglich des Auftretens von intra- und extrahepatischen Rezidiven bei den beiden Gruppen die folgenden Ergebnisse: 78,6 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickelten intrahepatische Rezidive und 10,7% dieser Patienten entwickelten ein intraläsionäres Rezidiv. Patienten mit einem nicht kolorektalen Primärtumor entwickelten zu 45,5 % ein intrahepatisches Rezidiv und zu 9,1 % ein intraläsionäres Rezidiv. Betreffend der intrahepatischen Rezidive ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten bezüglich des Primärtumortyps errechnen. Für die intraläsionären Rezidive gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Parameter	Kolorektaler Primärtumor	Anderer Primärtumor	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	78,6 % (n=22)	45,5 % (n=5)	0,001
Intraläsionäres Rezidiv	10,7 % (n=3)	9,1 % (n=1)	0,32

**Tab. 14: Intrahepatische Rezidive - Gruppe Primärtumorentität**

Bei den Patienten mit kolorektalem Primärtumor entwickelten neun Patienten (32,1 %) Metastasen in der Lunge.

Patienten mit einem anderen Primärtumor zeigten in zwei von elf Fällen (18,2 %) eine extrahepatische Fernmetastasierung in die Lunge.

Das Peritoneum war bei drei Patienten (10,7 %) mit kolorektalem Primärtumor und bei einem Patienten (9,1 %) mit nicht kolorektalem Primärtumor Ort einer extrahepatischen Metastasenmanifestation.

Abdominelle Metastasierung nach erfolgter LITT zeigte sich in der Verlaufskontrolle nur bei zwei Patienten (18,2 %) mit nicht kolorektalem Primärtumor.

Metastasen im Hirn zeigten sich bei drei Patienten mit kolorektalen Primärtumor (10,7 %) und bei zwei Patienten mit nicht kolorektalen Primärtumor (18,2 %).

Knochenmetastasen entwickelten im Verlauf nach LITT sechs der Patienten mit kolorektalem Primärtumor (20,7 %) und ein Patient mit nicht kolorektalem Primärtumor (9,1 %).

Für das Auftreten von extrahepatischer Fernmetastasierung nach LITT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Primärtumorentität ( $p = 0.1494$ )

Parameter	kolorektaler Primärtumor	anderer Primärtumor	p-Wert
Metastasen in der Lunge	32,1 % (n=9)	18,2 % (n=2)	p-Wert 0,1494
Metastasen im Peritoneum	10,7 % (n=3)	9,1 % (n=1)	
Metastasen im Abdomen	0,0 % (n=0)	18,2 % (n=2)	
Metastasen im Gehirn	10,7 % (n=3)	18,2 % (n=2)	
Metastasen im Knochen	21,4 % (n=6)	9,1 % (n=1)	

Tab. 15: Darstellung der extrahepatischen Fernmetastasierung nach LITT - Gruppe Primärtumorentität

### **3.2.1.3 Komplikationen nach LITT**

Die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen nach durchgeführter LITT stellte sich in den einzelnen Gruppen wie folgt dar: Patienten mit kolorektalen Karzinom hatten in vier Fällen Major-Komplikationen: einmal nach Infektion der Thermonekrose und einmal bei infiziertem Hämatom und zweimal im Rahmen eines Pleuraergusses und einer Pneumonie. Die restlichen Komplikationen (bei drei Patienten) befanden sich im Spektrum der Minor-Komplikationen (Pleuraerguss und Hämatom, begleitet von Fieber und Schmerzen).

Patienten mit einem Primärtumor nicht kolorektaler Genese entwickelten nach erfolgreicher LITT in drei Fällen Komplikationen. Zwei davon waren Major-Komplikationen. Bei einem Patienten mit Pankreaskopf-Karzinom kam es nach der LITT zu einer unteren gastrointestinalen Blutung bei einer gedeckten Ruptur eines Aneurysmas der A. hepatica, die eine Verlegung auf eine internistische Station erforderlich machte. Eine Komplikation bei einer Patientin mit Mamma-Karzinom war die Infektion der Thermonekrose mit konsekutivem Fieberanstieg und Entwicklung einer Sepsis.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Komplikationen in den einzelnen Gruppen ( $p = 0.838$ ).

Parameter	Kolorektaler Primärtumor	Anderer Primärtumor	p-Wert
keine Komplikationen nach LITT (O. B.)	75,9 % (n=22)	72,7 % (n=8)	p = 0.838
Komplikationen nach LITT	24,1 % (n=7)	27,3 % (n=3)	

**Tab. 16: Komplikationen nach LITT - Gruppe Primärtumorentität**

### **3.2.1.4 Postinterventionelle Liegedauer**

Patienten mit kolorektalen Karzinom mussten im Durchschnitt zehn Tage postinterventionell im Krankenhaus bleiben. Patienten mit nicht kolorektalen Karzinom hatten eine mediane stationäre Verweildauer von 8,7 Tagen.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der postinterventionellen Liegedauer (p = 0.71).

Primärtumor	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Pat.	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
kolorektal	10,0	28	2	44	p = 0.71
anderer	8,7	11	2	27	
insgesamt	9,6	39	2	44	

**Tab. 17: Postinterventionelle Liegedauer - Gruppe Primärtumorentität**

### **3.2.2 Gruppe -Zugangsweg der LITT**

Aus der Erhebung der Patientendaten ging hervor, dass 25 Patienten durch die perkutane LITT behandelt wurden und 15 durch die offene LITT. Diese beiden Patientengruppen wurden miteinander verglichen.

	perkutane LITT	offene LITT
Anzahl der Patienten	n=25 (62,5 %)	n=15 (37,5 %)

**Tab. 18: Übersicht Patientenverteilung - Gruppe Zugangsweg der LITT**

### 3.2.2.1 Überlebenszeiten

Patienten, die durch eine perkutane LITT behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebensdauer von 29,3 Monaten, und Patienten, die durch eine offene LITT behandelt wurden, zeigten eine mediane Überlebensdauer von 25,1 Monaten.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben abhängig vom Zugangsweg ( $p = 0.137$ ).

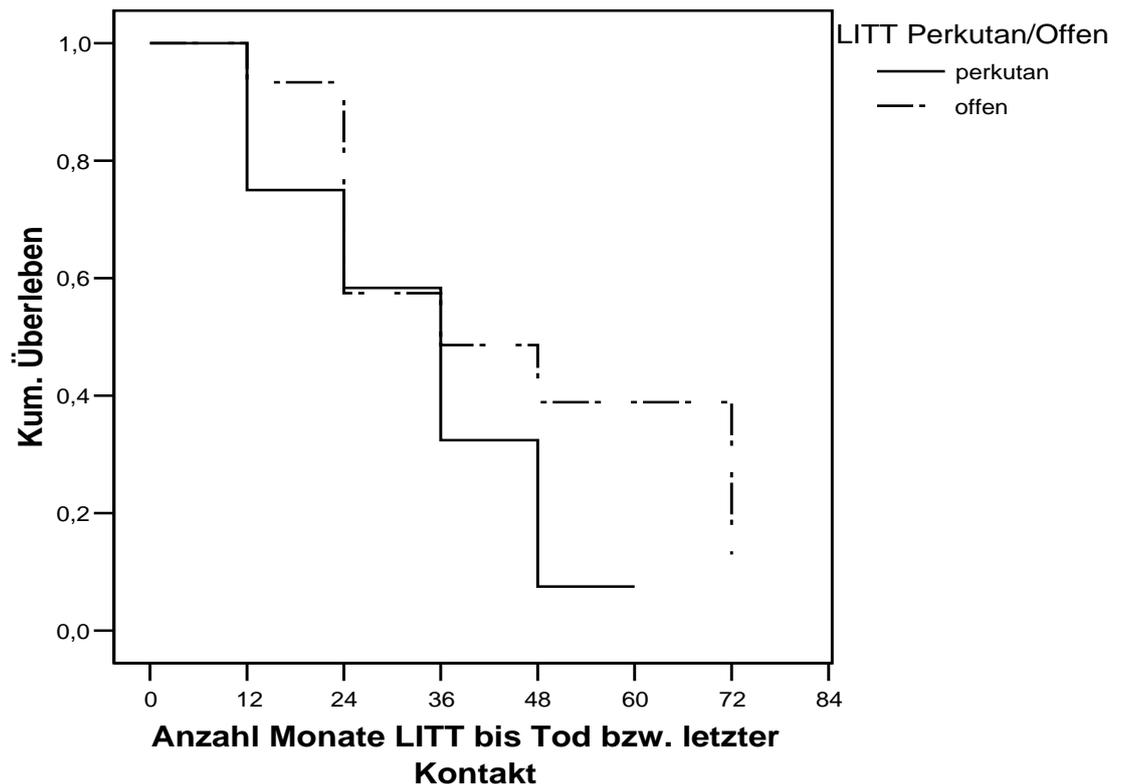


Abb. 10: Überlebensfunktion der Gruppe Zugangsweg

Zugangsart	Anzahl Patienten/ Gestorben	mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
perkutan	24/21	29.3	p = 0.137
offen	15/9	25.1	

Tab. 19: Überlebenszeiten - Gruppe Zugangsweg der LITT

### 3.2.2.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung

Die Analyse der Rezidivhäufigkeit ergab, dass 79,2 % der Patienten, die durch eine perkutane LITT behandelt wurden, intrahepatische Rezidive entwickelten. Im Vergleich dazu entwickelten Patienten, die durch eine offene LITT behandelt wurden, zu 53,3 % intrahepatische Rezidive. Es ergab sich daraus ein signifikanter Unterschied im Auftreten von intrahepatischen Rezidiven in

den beiden Gruppen. Betreffend der intraläsionären Rezidive hat sich gezeigt, dass jeweils zwei Patienten aus beiden Gruppen ein Rezidiv entwickelt haben. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

Parameter	perkutaner Zugangsweg	offener Zugangsweg	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	79,2 % (n=19)	53,3 % (n=8)	0,03
Intraläsionäres Rezidiv	8,4 % (n=2)	13,3 % (n=2)	1,0

**Tab.20: Intrahepatische Rezidive - Gruppe Zugangsweg der LITT**

Extrahepatische Metastasierung in die Lunge konnte bei acht Patienten (33,3 %) mit perkutaner LITT und bei drei Patienten (20 %) mit offener LITT beobachtet werden. Bei drei Patienten mit perkutaner LITT (12,5 %) und bei einem Patienten mit offener LITT (6,7 %) zeigten sich im Verlauf Metastasen im Peritoneum.

Metastasen im Abdomen entwickelten zwei der Patienten (8,3 %), die durch eine perkutane LITT behandelt wurden.

Metastasen im Hirn konnten bei vier Patienten (16,7 %) mit perkutaner LITT und bei einem Patienten (6,7 %) mit offener LITT nachgewiesen werden.

Knochenmetastasen zeigten sich in der Verlaufskontrolle bei fünf der Patienten (20,8 %) mit perkutaner LITT und bei zwei Patienten (13,3 %) mit offener LITT.

Es ergab sich daraus keine statistische Signifikanz im Auftreten von extrahepatischen Metastasen in Abhängigkeit des gewählten Zugangsweges der LITT ( $p = 0.9359$ ).

Parameter	perkutaner Zugangsweg	offener Zugangsweg	p-Wert
Metastasen in der Lunge	33,3 % (n=8)	20,0 % (n=3)	p = 0.9359
Metastasen im Peritoneum	12,5 % (n=3)	6,7 % (n=1)	
Metastasen im Abdomen	8,3 % (n=2)	0,0 % (n=0)	
Metastasen im Gehirn	16,7 % (n=4)	6,7 % (n=1)	
Metastasen im Knochen	20,8 % (n=5)	13,3 % (n=2)	

**Tab. 21: Darstellung der extrahepatischen Fernmetastasierung nach LITT - Gruppe Zugangsweg der LITT**

### 3.2.2.3 Komplikationen nach der LITT

Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationstechnik kamen bei fünf Patienten mit perkutaner LITT (20 %) und bei ebenfalls fünf Patienten mit offener LITT (33,3 %) vor. Bei der Patientengruppen mit perkutaner LITT kam es in zwei Fällen zu Major-Komplikationen, in einem Fall zur Ausbildung eines Pneumothorax mit Pleuraerguss und in den anderen zur Ruptur eines Aneurysmas der A. hepatica mit konsekutiver, Hb-relevanter Blutung.

Nach offener LITT kam es in vier Fällen zu Major-Komplikationen. Diese waren: Sepsis nach Infektion der Thermoläsion, in zwei Fällen Sepsis nach Infektion eines Hämatoms und einmal eine Pneumonie bei Pleuraerguss mit Fieber und Hämatom.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von Komplikationen nach LITT ( $p = 0.346$ ).

Parameter	perkutaner Zugangsweg	offener Zugangsweg	p-Wert
keine Komplikationen nach LITT (O. B.)	80,0 % (n=20)	66,7 % (n=10)	p = 0.346
Komplikationen nach LITT	20,0 % (n=5)	33,3 % (n=5)	

Tab. 22: Komplikationen nach LITT – Gruppe Zugangsweg der LITT

### 3.2.2.4 Postinterventionelle Liegedauer nach LITT

In der Betrachtung der Liegedauer zeigte sich, dass Patienten, die durch eine perkutane LITT behandelt wurden, durchschnittlich 5,6 Tage im Krankenhaus verweilen mussten. Die geringste Verweildauer lag dabei bei zwei Tagen, die höchste bei 21 Tagen.

Patienten, die eine offene LITT bekommen haben, verblieben nach erfolgreicher LITT im durchschnitt 16,6 Tage. Die Minstdauer lag hier bei drei Tagen, die Höchstdauer bei 44 Tagen. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied in der postoperativen Liegedauer der beiden Gruppen ( $p = 0.01$ ).

Zugangsweg	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Pat.	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
Perkutan	5,6	n=25	2	21	p = 0.01
Offen	16,8	n=14	3	44	
Insgesamt	9,6	n=39	2	44	

Tab. 23: Postinterventionelle Liegedauer - Gruppe Zugangsweg der LITT

### 3.2.3 Gruppe - Gefäßokklusion bei LITT

Operationsprotokollen und Arztbriefen zufolge wurden 15 Patienten ohne Gefäßokklusion gelasert. Dies entspricht 37,5 % der Patienten. Bei 13 Patienten (32,5 %) wurde die Leberperfusion durch DSM (Spherex®) okkludiert. Bei zwölf Patienten (30 %) wurde die Blutzufuhr durch das Pringle-Manöver unterbrochen. Für die Anwendung von Okklusionsverfahren bei den beiden Operationstechniken ergibt sich daraus ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung. Bei der offenen LITT wurde außerdem häufiger unter Gefäßokklusion abladiert als bei perkutanem Zugangsweg. Für die perkutan durchgeführte LITT kamen zu 52 % DSM zum Einsatz und in 48 % wurde ohne Gefäßokklusion abladiert. Zur Durchführung der offen durchgeführten LITT wurde in 80 % der Fälle das Pringle-Manöver angewendet und die restlichen 20 % wurden ohne Gefäßokklusion therapiert.

		Anzahl der Patienten	LITT perkutan/offen	
			perkutan	Offen
Okklusionart	Keine	n = 15 37,5 %	n=12 48,0%	n=3 20,0%
	DSM	n = 13 32,5 %	n=13 52,0%	n=0 0,0%
	Pringle	n = 12 30,0 %	n=0 0,0%	n=12 80,0%
Gesamt		n = 40 100,0 %	n=25 100,0%	n=15 100,0%

Tab. 24: Übersicht Patientenverteilung – Gruppe Gefäßokklusion (Abh. vom Zugangsweg)

#### 3.2.3.1 Überlebenszeiten

Die Patienten, bei denen keine Gefäßokklusion stattgefunden hat, haben eine mediane Überlebenszeit von 21,1 Monaten.

Für die Patienten mit Gefäßokklusion durch DSM (Spherex®) ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 41,6 Monaten.

Patienten mit Gefäßokklusion durch das Pringle-Manöver hatten eine mediane Überlebensdauer von 25,1 Monaten.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0.162$ ).

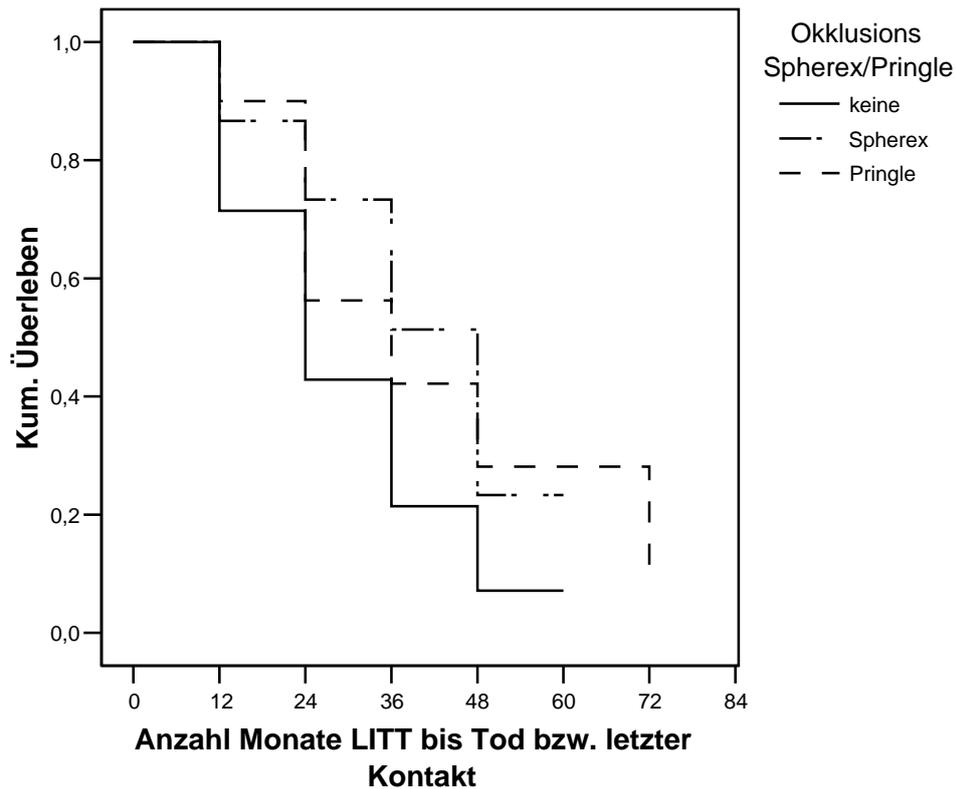


Abb. 11: Überlebensfunktion der Gruppe Okklusionsart

Okklusionsart	Anzahl Patienten/ Gestorben	mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
DSM (Spherex®)	13/10	39.6	p = 0.162
Pringle	12/7	27.1	
Keine	14/13	21.1	

Tab. 25: Überlebenszeiten - Gruppe Gefäßokklusion

### 3.2.3.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung

Die Auswertung der Verlaufskontrolle zeigte ein intrahepatisches Rezidivaufreten von 84,6 % der Patienten mit Okklusion durch DSM und von 50 % der Patienten mit Okklusion durch Pringle-Manöver nach LITT. Im Vergleich dazu entwickelten 71,4 % der Patienten, die keine Okklusion der Blutzufuhr zur Leber erhalten haben, intrahepatische Rezidive. Es ergab sich daraus kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gruppen.

Intraläsionäre Rezidive zeigten jeweils ein Patient mit Gefäßokklusion durch DSM (7,7 %) und eine Patientin, die durch das Pringle-Manöver gefäßokkludiert wurden (8,3 %). Zwei Patienten

ohne Gefäßokklusion entwickelten ebenfalls intraläsionäre Rezidive (14,3 %). Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied berechnen.

Parameter	DSM	Pringle	keine hepatische Perfusionsunterbrechung	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	84,6 % (n=11)	50,0 % (n=6)	71,4 % (n=10)	0,46
Intraläsionäres Rezidiv	7,7 % (n=1)	8,3 % (n=1)	14,3 % (n=2)	0,78

**Tab.26: Intraläsionäre Rezidive – Gruppe Gefäßokklusion**

Extrahepatische Fernmetastasierung in Form von Lungenmetastasen haben 33,3 % der Patienten mit Okklusion durch DSM entwickelt. 16,7 % der Patienten, bei denen die Blutzufuhr zur Leber durch das Pringle-Manöver unterbrochen wurde, und 35,7 % der Patienten ohne Gefäßokklusion haben ebenfalls Metastasen in der Lunge entwickelt.

Metastasen im Peritoneum haben vier Patienten entwickelt, davon ein Patient mit Okklusion durch DSM (7,7 %) und drei Patienten ohne Gefäßokklusion (20 %).

Abdominelle Metastasen haben zwei Patienten entwickelt. Beide Patienten wurden durch DSM gefäßokkludiert (15,4 %).

Hirnmetastasen haben insgesamt fünf Patienten entwickelt, davon drei, bei denen keine Gefäßokklusion statt gefunden hat (21,4 %) und jeweils einer mit DSM- (7,7 %) oder Pringle-Manöver Okklusion (8,3 %).

Knochenmetastasen haben sieben der 40 Patienten entwickelt. Drei davon wurden mit DSM okkludiert (23,1 %) und jeweils zwei mit Pringle-Manöver (16,7 %) und ohne Okklusion (14,3 %). Die Auswertung der Daten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p = 0.758$ ).

Parameter	DSM	Pringle	keine hepatische Perfusionsunterbrechung	p-Wert
Metastasen in der Lunge	33,3 % (n=4)	16,7 % (n=2)	35,7 % (n=5)	p = 0.758
Metastasen im Peritoneum	7,7 % (n=1)	0,0 % (n=0)	21,4 % (n=3)	
Metastasen im Abdomen	15,4 % (n=2)	0,0 % (n=0)	0,0 % (n=0)	
Metastasen im Gehirn	7,7 % (n=1)	8,3 % (n=1)	21,4 % (n=3)	
Metastasen im Knochen	23,1 % (n=3)	16,7 % (n=2)	14,3 % (n=2)	

Tab. 27: Darstellung der extrahepatische Fernmetastasierung nach LITT- Gruppe Gefäßokklusion

### 3.2.3.3 Komplikationen nach LITT

Bei einem Patienten, der durch DSM okkludiert wurde, entstanden Minor-Komplikationen (7,7 %). Major-Komplikationen sind hier nicht aufgetreten. Von zwölf Patienten, bei denen das Pringle-Manöver angewendet wurde, hatten vier Komplikationen (33,3 %) nach der LITT, drei Fälle davon waren Major-Komplikationen (Pleuraerguss, Pneumonie mit Fieber und Hämatom und in zwei Fällen Infektionen der Thermoläsion mit Sepsis und Fieber).

Bei den Komplikationen nach LITT zeigte sich bei den Patienten, die keine Blutzufuhrunterbrechung zur Leber bekommen haben, ebenfalls ein Auftreten von Komplikationen zu 33,3 %. Davon waren drei Fälle Major-Komplikationen (Aneurysma der A. hepatica und Blutung, Pleuraerguss mit Schmerzen und Pneumothorax und zweimal ein Pleuraerguss mit Superinfiziertem Hämatom begleitet von Schmerzen, Fieber und Sepsis). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen ( $p = 0.215$ ).

Parameter	DSM	Pringle	keine hepatische Perfusionsunterbrechung	p-Wert
keine Komplikationen nach LITT (O. B.)	92,3 % (n=12)	66,7 % (n=8)	66,7 % (n=10)	p = 0.215
Komplikationen nach LITT	7,7 % (n=1)	33,3 % (n=4)	33,3 % (n=5)	

Tab.28: Komplikationen nach LITT- Gruppe Gefäßokklusion

### **3.2.3.4 Postinterventionelle Liegedauer**

In der Auswertung der Liegedauer zeigte sich, dass Patienten mit Okklusion durch DSM einen durchschnittlichen, postinterventionellen Aufenthalt von 4,2 Tagen hatten. Patienten, die durch das Pringle-Manöver okkludiert wurden, hatten eine mediane Liegedauer von 20,5 Tagen, und Patienten ohne Gefäßokklusion durchschnittlich 8,6 Tage. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Gruppen. ( $p = 0.01$ ).

Okklusionart	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Pat	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
DSM	4,2	n=13	2	9	p = 0.01
Pringle	20,5	n=11	8	44	
Keine	8,6	n=15	2	30	
Insgesamt	9,6	n=39	2	44	

**Tab. 29: Postinterventionelle Liegedauer - Gruppe Gefäßokklusion**

### **3.2.4 Gruppe - Anzahl der Metastasen bei LITT**

Nach Betrachtung der gesammelten Patientendaten zeigte es sich als sinnvoll, die Patienten mit einer Anzahl von einer Metastase (n=17) zum Zeitpunkt der LITT mit den restlichen Patienten (n=23), die mehr als eine Metastase zum Zeitpunkt der LITT hatten, zu vergleichen. So konnte gewährleistet werden, dass zwei etwa gleich große Patientenkollektive miteinander verglichen werden konnten.

#### **3.2.4.1. Überlebenszeiten**

Die Auswertung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen zeigte, dass das Patientenkollektiv mit nur einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT eine mediane Überlebenszeit von 29,3 Monaten aufwies. Im Vergleich dazu überlebten die Patienten, die zum Zeitpunkt der LITT zwei oder mehr Metastasen hatten durchschnittlich 34,2 Monate.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen ( $p = 0.548$ ).

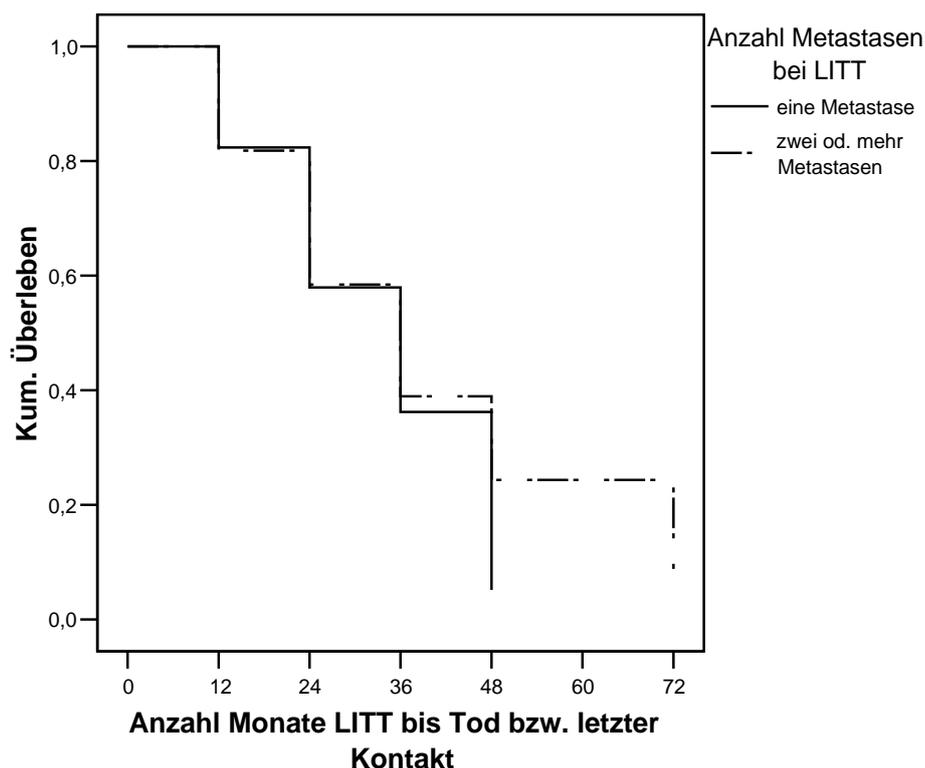


Abb. 12: Überlebensfunktion der Gruppe Anzahl der Metastasen

Anzahl Metastasen	Anzahl Patienten/ Gestorben	mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
Eine Metastase	17/13	29.3	p = 0.548
zwei od. mehr Metastasen	22/17	34.2	

Tab. 30: Überlebenszeiten – Gruppe Anzahl der Metastasen

### 3.2.4.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung

Patienten mit nur einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT hatten in der Verlaufskontrolle nach erfolgter LITT zu 70,6 % ein intrahepatisches Rezidiv bekommen.

Im Vergleich dazu bekamen 68,2 % der Patienten mit zwei oder mehr Metastasen zum Zeitpunkt der LITT ein intrahepatisches Rezidiv. Im Auftreten von intrahepatischen Rezidiven gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

In beiden Gruppen zeigte sich jeweils bei zwei Patienten ein intraläsionäres Rezidiv in der Verlaufskontrolle. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Parameter	eine Metastase	zwei od. mehr Metastasen	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	70,6 % (n=12)	68,2 % (n=15)	0,56
Intraläsionäres Rezidiv	11,8 % (n=2)	9,1 % (n=2)	1,0

**Tab.31: Intraläsionäre Rezidive - Gruppe Anzahl der Metastasen**

Extrahepatische Fernmetastasierung in Form von Lungenmetastasen zeigten sich bei sieben Patienten mit nur einer Metastase (41,1 %) zum Zeitpunkt der LITT und bei vier Patienten mit zwei oder mehr Metastasen (18,2 %).

Metastasen im Peritoneum entwickelten sich bei einem Patienten mit nur einer Metastase (5,8 %) zum Zeitpunkt der LITT und bei drei Patienten mit zwei oder mehr Metastasen zum Zeitpunkt der LITT (13,6 %).

Zwei Patienten des Patientenkollektivs mit nur einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT zeigten in der Verlaufkontrolle abdominelle Metastasen (11,7 %)

Drei Patienten mit nur einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT (17,6 %) bildeten extrahepatische Metastasen im Gehirn. Im Vergleich dazu bildeten zwei Patienten des Patientenkollektivs mit zwei oder mehr Metastasen (9,1 %) Hirnmetastasen.

Drei Patienten mit nur einer Metastase (17,6 %) und vier mit zwei oder mehr Metastasen (18,2 %) bildeten Knochenmetastasen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0.421$ ).

Parameter	eine Metastase	zwei oder mehr Metastasen	p-Wert
Metastasen in der Lunge	41,1 % (n=7)	18,2 % (n=4)	$p = 0.421$
Metastasen im Peritoneum	5,8 % (n=1)	13,6 % (n=3)	
Metastasen im Abdomen	11,7 % (n=2)	0,0 % (n=0)	
Metastasen im Gehirn	17,6 % (n=3)	9,1 % (n=2)	
Metastasen im Knochen	17,6 % (n=3)	18,2 % (n=4)	

**Tab. 32: Darstellung der extrahepatische Fernmetastasierung nach LITT - Gruppe Anzahl der Metastasen**

### **3.2.4.3 Komplikationen nach LITT**

In Bezug auf die Anzahl der Metastasen bei LITT, entstanden bei Patienten mit nur einer Metastase in zwei Fällen Komplikationen (11,7 %), beides waren Minor-Komplikationen.

Patienten mit mehr als einer Metastase haben in acht Fällen Komplikationen entwickelt (34,8 %), davon waren sechs Fälle Major-Komplikationen.

Es zeigte sich dementsprechend eine statistisch signifikante Tendenz im Auftreten von Komplikationen nach LITT in Abhängigkeit der Metastasenanzahl ( $p = 0.097$ ).

Parameter	eine Metastase	zwei oder mehr Metastasen	p-Wert
keine Komplikationen nach LITT (O. B.)	88,3 % (n=15)	65,2 % (n=15)	p = 0.097
Komplikationen nach LITT	11,7 % (n=2)	34,8 % (n=8)	

**Tab. 33: Komplikationen nach LITT - Gruppe Anzahl der Metastasen**

### **3.2.4.4 Postinterventionelle Liegedauer**

Patienten mit einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT hatten eine durchschnittliche Verweildauer von 5,1 Tagen und maximal 9,6 Tagen. Im Vergleich dazu mussten Patienten, die zum Zeitpunkt der LITT zwei oder mehr Metastasen hatten, im Durchschnitt 13,2 Tage im Krankenhaus bleiben. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied in der postinterventionellen Liegedauer in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen bei LITT ( $p = 0.01$ ).

Anzahl Metastasen bei LITT	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Patienten	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
eine Metastase	5,1	n=17	2	9	p = 0.01
zwei od. mehr Metastasen	13,2	n=22	2	44	
Insgesamt	9,6	n=39	2	44	

**Tab. 34: Postinterventionelle Liegedauer - Gruppe Anzahl der Metastasen**

### 3.2.5 Gruppe - Größe der therapierten Metastasen

Um einen signifikanten Unterschied der Patienten in Bezug auf ihr Überleben, die Rezidivhäufigkeiten, Komplikationsraten und postoperative Liegedauer in Abhängigkeit von der Größe der gelaserten Metastasen aufzuzeigen, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. In der Gruppe 1 befanden sich Patienten, deren größte mit einer LITT behandelte Metastase eine Größe bis 2,4 cm hatte. Gruppe 2 bestand aus Patienten, deren größte gelaserte Metastase 2,5 - 3,4cm groß war. Die Patienten der Gruppe 3 hatten Metastasen, die 3,5 cm oder größer waren. Die unten dargestellte Übersicht zeigt die kleinste bzw. die größte gelaserte Metastase in cm und die Durchschnittsgröße der gelaserten Metastasen.

Durchschnittsgröße in cm	2,97
Kleinste Metastase in cm	1,10
Größte Metastase in cm	5,00

Tab. 35: Übersicht über die Größe der therapierten Metastasen-Mittelwerte

Mit Hilfe der Erfassungsbögen wurden die Größen, der durch die LITT therapierten Metastasen erfasst, um dann die Patienten in Abhängigkeit dieser Metastasengrößen in die jeweilige Gruppe zu unterteilen. Die folgende Tabelle zeigt im Überblick die Häufigkeit der Metastasengrößen, der größten gelaserten Metastasen in ihrer absoluten Anzahl und den prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv.

Größe der Metastasen in cm	Häufigkeit der Metastasengröße	Anteil in %
1,10	n=1	2,5
1,30	n=1	2,5
1,50	n=3	7,5
2,00	n=6	15,0
2,20	n=1	2,5
2,40	n=1	2,5
2,50	n=2	5,0
2,70	n=1	2,5
3,00	n=10	25,0
3,20	n=2	5,0
3,50	n=3	7,5
4,00	n=5	12,5
4,70	n=1	2,5
5,00	n=3	7,5
Gesamt	n=40	100,0

Tab. 36: Übersicht über die Größe der therapierten Metastasen – Absolute Werte

Nach Erfassung der Metastasengrößen wurden drei Patientengruppen mit annähernd gleichen Patientenzahlen gebildet und anschließend deren Daten ausgewertet und miteinander verglichen.

Größe der Metastasen in cm	Anzahl Patienten
bis 2.4	13
2.5 – 3.4	15
3.5 od. größer	12

Tab. 37: Übersicht Patientenverteilung - Gruppe Größe der therapierten Metastasen

### 3.2.5.1 Überlebenszeiten

Nach der Kaplan-Meier Analyse zeigten sich für das Überleben der Patienten folgende nicht signifikanten Unterschiede. Patienten mit einer Metastasengröße von 2,4 cm oder kleiner überlebten durchschnittlich 29,3 Monate. Patienten mit einer Metastasengröße von 2,5 - 3,4cm hatten eine mittlere Überlebensdauer von 23,3 Monaten nach der LITT.

Die Patienten mit den größten Metastasen, also 3,5 cm oder größer, überlebten durchschnittlich 35,2 Monate. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0.558$ ).

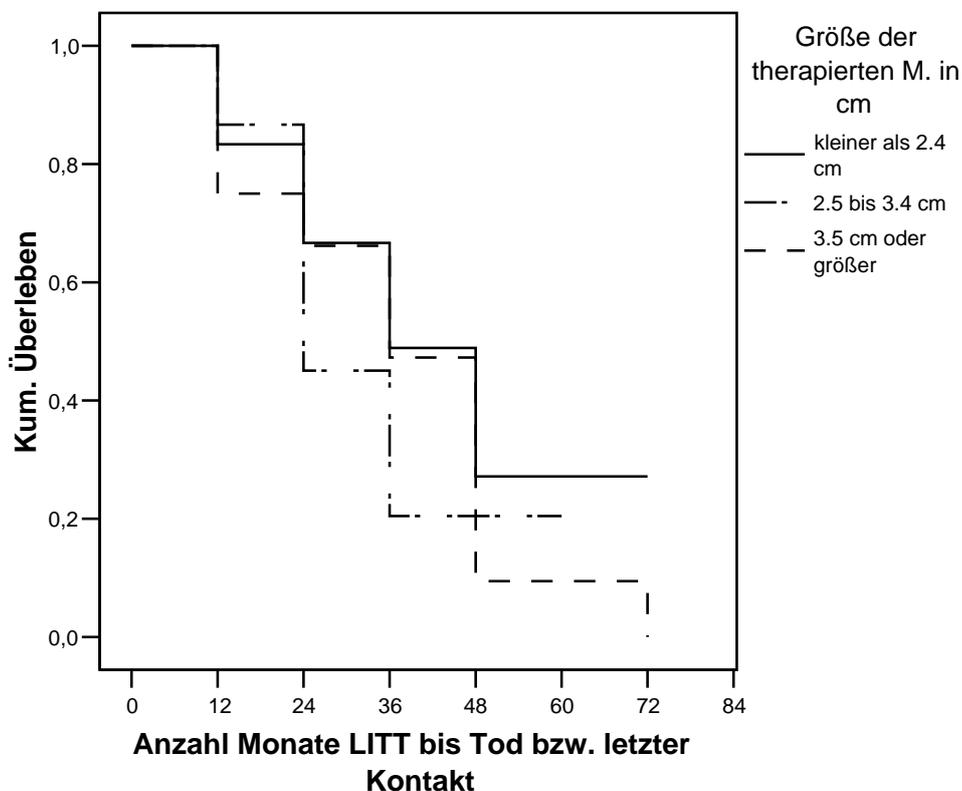


Abb. 13: Überlebensfunktion der Gruppe Größe der therapierten Metastasen

Größe Metastasen	Anzahl Patienten/ Gestorben	mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
bis 2.4 cm	13/8	29.3	p = 0.558
2.5 - 3.4 cm	15/11	23.2	
3.5 cm od. größer	11/11	35.2	

**Tab. 38: Überlebenszeiten - Gruppe Größe der therapierten Metastasen**

### **3.2.5.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung**

In Abhängigkeit der Metastasengrößen zeigte sich nach erfolgter LITT folgendes Bild:

Intrahepatische Rezidive kamen bei acht von 13 Patienten mit einer Metastasengröße von bis 2,4 cm auf (61,5%). Neun von 15 Patienten mit einer Metastasengröße von 2,5 - 3,4 cm zeigten in der Verlaufskontrolle intrahepatische Rezidive (60%).

Bei den Patienten mit den größten Metastasen, 3,5 cm und größer, hatten zehn von elf Patienten Rezidive intrahepatisch (90,9 %). Es ergab sich daraus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Bezogen auf die intraläsionären Rezidive zeigte sich, dass bei den Patienten mit den kleinsten Metastasen (bis 2,4 cm) keine intraläsionären Rezidive nachweisbar waren.

Im Vergleich dazu kam es zu jeweils zwei intraläsionären Rezidiven bei den Patienten mit 2,5 - 3,4cm großen Metastasen (13,3 %) und 3,5 cm oder größeren Metastasen (18,2 %). Statistisch signifikante Unterscheide ließen sich aber nicht berechnen.

Parameter	Metastasengröße bis 2,4 cm	Metastasengröße 2,5 – 3,4 cm	Metastasengröße 3,5 cm oder größer	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	61,5 % (n=8)	60,0 % (n=9)	90,9 % (n=10)	0,89
Intraläsionäres Rezidiv	0,0 % (n=0)	13,3 % (n=2)	18,2 % (n=2)	0,37

**Tab. 39: Intraläsionäre Rezidive - Gruppe Größe der therapierten Metastasen**

Extrahepatische Fernmetastasierung in die Lunge zeigte sich bei drei Patienten mit Metastasen bis 2,4 cm (23,1 %) und viermal bei Patienten mit Metastasen einer Größe von 2,5 - 3,4cm (26,7 %) und 3,5 cm oder größer (36,3 %).

Metastasen innerhalb des Peritoneums ließen sich bei jeweils zwei Patienten mit Metastasengrößen bis 2,4 cm (15,4 %) und 2,5 - 3,4 cm (13,3 %) nachweisen.

Zwei Patienten entwickelten Metastasen intraabdominell, einer davon aus der Gruppe mit einer Metastasegröße bis 2,4 cm (7,7 %), der andere hatte eine Metastase, die 2,5 - 3,4 cm groß war (6,7 %). Hirnmetastasen konnten bei einem Patienten mit einer Metastasegröße bis 2,4 cm nachgewiesen werden (7,7 %). Jeweils zwei Patienten aus den anderen beiden Gruppen zeigten ebenfalls ein Fortschreiten der Metastasierung ins Gehirn.

Ein Fortschreiten der Metastasierung nach durchgeführter LITT in die Knochen wurde bei vier Patienten mit einer Metastasegröße bis 2,4 cm nachgewiesen (30,8 %), bei einem Patienten mit 2,5 - 3,4 cm großer Metastase (6,7 %) und bei zwei Patienten mit Metastasen größer als 3,4 cm (18,2 %). Es ergab sich daraus kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0.735$ ).

Parameter	Metastasegröße bis 2,4 cm	Metastasegröße 2,5 – 3,4 cm	Metastasegröße 3,5 cm oder größer	p-Wert
Metastasen in der Lunge	23,1 % (n=3)	26,7 % (n=4)	36,3 % (n=4)	$p = 0.735$
Metastasen im Peritoneum	15,4 % (n=2)	13,3 % (n=2)	0,0 % (n=0)	
Metastasen im Abdomen	7,7 % (n=1)	6,7 % (n=1)	0,0 % (n=0)	
Metastasen im Gehirn	7,7 % (n=1)	13,3 % (n=2)	18,2 % (n=2)	
Metastasen im Knochen	30,8 % (n=4)	6,7 % (n=1)	18,2 % (n=2)	

**Tab. 40: Darstellung der extrahepatische Fernmetastasierung nach LITT – Gruppe Größe der therapierten Metastase**

### **3.2.5.3 Komplikationen nach LITT**

Die Patientengruppe mit einer Metastasegröße kleiner als 2,5 cm hatte in drei Fällen (23,1 %) Komplikationen nach LITT, davon waren zwei Major-Komplikationen (Pleuraerguss mit Pneumonie und Fieber, Sepsis nach Infektion eines Hämatoms mit Pleuraerguss). Patienten mit Metastasen mit einer Größe von 2,5 - 3,4 cm hatten in ebenfalls in drei Fällen (20 %) Komplikationen, davon zwei Major-Komplikationen (Pleuraerguss mit Pneumothorax und Infektion der Thermoläsion mit Entwicklung einer Sepsis).

Die größten Metastasen, mit einer Größe von 3,5 cm oder größer, führten in ihrer Behandlung durch die LITT in vier Fällen (33,3 %) zu postoperativen Komplikationen, davon waren zwei

Fälle Major-Komplikationen (Infektion der Thermoläsion mit Entwicklung einer Sepsis und Aneurysmabildung der A. hepatica und Blutung).

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Komplikationen ( $p = 0.715$ ).

Parameter	Metastasengröße bis 2,4 cm	Metastasengröße 2,5 – 3,4 cm	Metastasengröße 3,5 cm oder größer	p-Wert
keine Komplikationen nach LITT (O. B.)	76,9 % (n=10)	80,0 % (n=12)	66,7 % (n=8)	p = 0.715
Komplikationen nach LITT	23,1 % (n=3)	20,0 % (n=3)	33,3 % (n=4)	

**Tab. 41: Komplikationen nach LITT - Gruppe Größe der therapierten Metastasen**

### **3.2.5.4 Postinterventionelle Liegedauer**

In Abhängigkeit zur Metastasengröße zeigten sich folgende nicht signifikanten Unterschiede in der Liegedauer. Der Mittelwert bei den Patienten mit Metastasengrößen bis 2,4 cm betrug 11,1 Tage, bei Patienten mit 2,5 - 3,4 cm großen Metastasen 7,1 Tage und bei Patienten mit größeren Metastasen als 3,4 cm elf Tage. Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.51$ ).

Größe der therapierten M. in cm	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Pat.	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
bis 2.4 cm	11,1	n=13	2	36	p = 0.51
2.5 – 3.4 cm	7,1	n=14	2	27	
3.4 cm oder größer	11,0	n=12	2	44	
Insgesamt	9,6	n=39	2	44	

**Tab. 42: Postinterventionelle Liegedauer - Gruppe Größe der therapierten Metastasen**

### **3.2.6 Gruppe - Begleittherapie zur LITT**

Die Anzahl der Lebermetastasen konnte durch eine Begleittherapie vor Durchführung der LITT verringert werden. Die unten dargestellte Tabelle gewährt einen Überblick über die Anzahl der Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Lebermetastasen und zum Zeitpunkt der LITT bei den Patienten dieser Studie. Die Metastasenanzahl wurde als Minimal- und Maximalanzahl ermittelt. Der Mittelwert der Metastasenanzahl wurde dann durch das Statistik-Programm SPSS für die jeweilige Gruppe berechnet. Für Patienten mit einer diffusen Metastasierung wurde zur statistischen Berechnung eine Metastasenanzahl von neun Metastasen festgelegt.

Die Tabelle zeigt die Unterteilung der Patienten in die folgenden Gruppen: die Patientengruppe mit Leberresektion als Begleittherapie (n=8), die Gruppe mit einer Chemotherapie als Begleittherapie (n=12), Patienten bei denen beide Begleittherapien, Chemotherapie und Resektion, durchgeführt wurden (n=5) und die, die keine Begleittherapie erhalten haben (n=15). Von den insgesamt 17 Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten (Gruppen Chemotherapie und beide Begleittherapien), wurden zehnmal systemische und siebenmal lokoregionäre Anwendungen durchgeführt.

Art der Begleittherapie	Anzahl der Patienten	Durchschnittliche Anzahl der Metastasen bei Erstdiagnose	Durchschnittliche Anzahl der Metastasen bei LITT
Resektion	n=8	2,88	1,63
Chemotherapie	n=12	4,50	1,67
Beide	n=5	2,00	1,44
keine	n=15	1,60	1,50

Tab. 43: Anzahl der Metastasen bei Erstdiagnose und LITT in Abh. von der Begleittherapie

### **3.2.6.2 Überlebenszeiten**

Nach Auswertung der Verlaufskontrolle zeigte sich, dass Patienten ohne Begleittherapie eine Überlebensdauer von 23,3 Monaten hatten. Im Vergleich dazu zeigten die Patienten, bei denen eine Begleittherapie durchgeführt worden war, eine Überlebensdauer nach LITT von 28,2 Monaten bei der Gruppe mit Resektion, 35,8 Monaten bei der Gruppe mit Chemotherapie und 18,2 Monaten bei dem Patientenkollektiv, wo beide Begleittherapien durchgeführt wurden.

Es ergaben sich daraus keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0.386$ ).

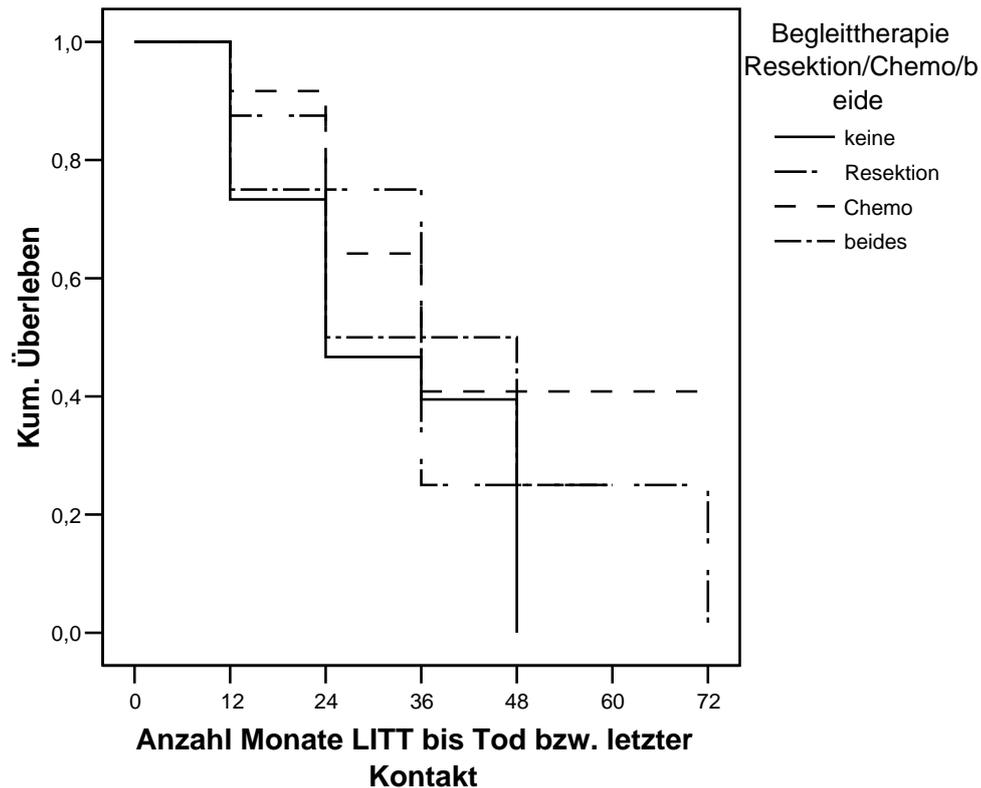


Abb. 14: Überlebensfunktion der Gruppe Begleittherapie

Begleittherapie	Anzahl Patienten/ Gestorben	mediane Überlebenszeit in Monaten	p-Wert
Resektion	8/7	28.2	p = 0.386
Chemotherapie	12/6	35.8	
Beides	4/3	18.8	
Keine	15/14	23.2	

Tab.44: Überlebenszeiten - Gruppe Begleittherapie

### 3.2.6.2 Rezidivhäufigkeiten und Fernmetastasierung

Die intrahepatischen Rezidivhäufigkeiten haben sich in den einzelnen Gruppen wie folgt dargestellt: Patienten, bei denen vor LITT eine Metastasenresektion durchgeführt wurde, entwickelten in sechs von acht Fällen intrahepatische Rezidive (75,0 %). Im Vergleich dazu bekamen Patienten, deren Metastasen zusätzlich zur LITT mit einer Chemotherapie behandelt wurden in sieben von zwölf Fällen intrahepatische Rezidive (58,3 %).

Patienten die durch LITT, Chemotherapie und Resektion therapiert wurden bekamen nach der LITT zu 75 % intrahepatische Rezidive. Zu statistisch signifikanten Unterschieden kam es nicht.

Intraläsionäre Rezidive haben zwei Patienten mit Chemotherapie als Begleittherapie (16,7 %) und wiederum zwei Patienten ohne Begleittherapie (13,3 %) entwickelt, wie sich in MRT-Kontrollen zeigte. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich nicht berechnen.

Parameter	Begleittherapie Resektion	Begleittherapie Chemotherapie	Begleittherapie beide	Begleittherapie keine	p-Wert
Intrahepatisches Rezidiv	75,0 % (n=6)	58,3 % (n=7)	75,0 % (n=3)	66,7 % (n=10)	0,28
Intraläsionäres Rezidiv	0,0 % (n=0)	16,7 % (n=2)	0,0 % (n=0)	13,3 % (n=2)	0,26

**Tab. 45: Intraläsionäre Rezidive – Gruppe Begleittherapie**

Extrahepatische Fernmetastasierung zeigte sich zum Erhebungszeitpunkt im folgenden Verhältnis:

Lungenmetastasen bekamen drei Patienten (37,5 %) mit Resektion und jeweils zwei Patienten mit Chemotherapie (16,7 %) und beiden Begleittherapien (50 %), außerdem vier Patienten (26,7 %) ohne Begleittherapie zur LITT.

Metastasen im Peritoneum hatten drei Patienten mit Resektion als Begleittherapie (37,5 %) und ein Patient ohne Begleittherapie (6,7 %). Intraabdominelle Metastasen zeigten sich bei zwei von 15 Patienten, die keine Begleittherapie hatten (13,3 %). Metastasen im Gehirn entwickelten zwei Patienten mit Chemotherapie (16,7 %) und drei Patienten ohne Begleittherapie (20 %).

Knochenmetastasen ließen sich bei jeweils zwei Patienten mit Resektion (25 %), Chemotherapie (16,7 %) und ohne Begleittherapie (13,3 %) nachweisen und bei einem Patienten mit beiden Begleittherapien (25 %).

Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Fernmetastasierung zwischen den einzelnen Gruppen ( $p = 0.433$ ).

Parameter	Begleittherapie Resektion	Begleittherapie Chemotherapie	Begleittherapie beide	Begleittherapie keine	p-Wert
Metastasen in der Lunge	37,5 % (n=3)	16,7 % (n=2)	50,0 % (n=2)	26,7 % (n=4)	p = 0.433
Metastasen im Peritoneum	37,5 % (n=3)	0,0 % (n=0)	0,0 % (n=0)	6,7 % (n=1)	
Metastasen im Abdomen	0,0 % (n=0)	0,0 % (n=0)	0,0 % (n=0)	13,3 % (n=2)	
Metastasen im Gehirn	0,0 % (n=0)	16,7 % (n=2)	0,0 % (n=0)	20,0 % (n=3)	
Metastasen im Knochen	25,0 % (n=2)	16,7 % (n=2)	25,0 % (n=1)	13,3 % (n=2)	

**Tab. 46: Darstellung der extrahepatische Fernmetastasierung – Gruppe Begleittherapie**

### **3.2.6.3 Komplikationen nach LITT**

Die Begleittherapie zur LITT hatte folgenden Einfluss auf die Komplikationsraten:

Acht Patienten wurden mit einer Resektion vorbehandelt, davon entwickelten zwei Komplikationen (25 %) nach LITT, wobei zwei Major-Komplikationen waren. Patienten, die zusätzlich zur LITT eine Chemotherapie bekommen haben, zeigten in zwei von acht Fällen (25 %) Komplikationen nach LITT. Zwei entwickelten Major-Komplikationen. Bei den Patienten, die beide Begleittherapien bekommen haben, zeigten sich bei keinem Patienten Komplikationen nach LITT. Fünf Patienten ohne Begleittherapie hatten Komplikationen nach LITT (33,3 %), dabei waren zwei Patienten von Major-Komplikationen betroffen.

Es ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0.528).

Parameter	Begleittherapie Resektion	Begleittherapie Chemotherapie	Begleittherapie beide	Begleittherapie keine	p-Wert
keine Komplikationen	75,0 % (n=6)	75,0 % (n=9)	100,0 % (n=5)	66,7 % (n=10)	p = 0.528
Komplikationen	25,0 % (n=2)	25,0 % (n=3)	0,0 % (n=0)	33,3 % (n=5)	

**Tab.47: Komplikationen nach LITT – Gruppe Begleittherapie**

### **3.2.6.4 Postinterventionelle Liegedauer**

Es zeigte sich, dass Patienten mit Resektion als Begleittherapie die längste Liegedauer aufwiesen (13,2 Tage).

Die ermittelte Liegedauer zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen ( $p = 0.39$ ).

Begleittherapie	Mittelwert in Tagen	Anzahl der Pat.	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen	p-Wert
Resektion	13,2	n=8	2	30	p = 0.39
Chemo	11,8	n=11	2	44	
Beides	5,0	n=5	3	13	
Keine	7,8	n=15	4	21	
Insgesamt	9,6	n=39	2	44	

**Tab. 48: Postinterventionelle Liegedauer – Gruppe Begleittherapie**

### 3.3 Multivariate Analyse

Die folgenden multivariaten Analysen sollten bezüglich der Überlebenszeit, der intrahepatischen und der intraläsionären Rezidive der Patienten mögliche Einflussfaktoren berechnen.

Für die abhängige Variable „Überleben nach LITT“ und den definierten unabhängigen Variablen (Rezidive nach LITT, Zugangsweg der LITT, Gefäßokklusionsverfahren, Metastasengröße, Begleittherapie zur LITT) wurde eine multivariate Varianzanalyse (ohne Interaktionseffekte) berechnet, die folgende Haupteffekte zeigte:

Abhängige Variable: Anzahl Monate LITT bis Tod bzw. letzter Kontakt

			Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
	Intrahepatisches Rezidiv	Hypothesis	385195,478	1	385195,478	1,175	,288
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		
	Intraläsionäres Rezidiv	Hypothesis	291087,924	1	291087,924	,888	,354
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		
	LITT Perkutan/Offen	Hypothesis	16781,851	1	16781,851	,051	,823
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		
	Okklusion DSM/Pringle	Hypothesis	467096,660	2	233548,330	,712	,499
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		
	Größe der therapierten M. in cm	Hypothesis	194445,580	2	97222,790	,297	,746
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		
	Begleittherapie Resektion/Chemo/beide	Hypothesis	107977,793	3	35992,598	,110	,954
		Error	8851577,210	27	327836,193 (b)		

**Tab. 49: Multivariate Analyse;Einflußgrößen auf die Überlebensdauer**

Es zeigten sich für keine der Variablen signifikante Effekte. Eine signifikante Einflußgröße auf das Überleben der Patienten konnte daher nicht gefunden werden.

Berechnet wurde die multivariate, logistische Regressionsanalyse mit den definierten Variablen: Entität des Primärtumors, Anzahl und Größe der Metastasen, Art der Gefäßokklusion, Zugangsweg der LITT und Begleittherapie zur LITT. Sie ergab für die abhängige Größe „intrahepatisches Rezidiv“ die folgenden Ergebnisse:

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<b>Step 1(a)</b>	<b>2,511</b>	<b>1,233</b>	<b>4,147</b>	<b>1</b>	<b>,042</b>	<b>12,313</b>
<b>Entität des Primärtumors</b>						
Anzahl Metastasen bei LITT	,268	,574	,218	1	,641	1,307
Größe der therapierten M. in cm	1,557	,858	3,295	1	,069	4,743
Okklusion DSM/Pringle			1,481	2	,477	
Okklusion DSM/Pringle(1)	1,191	1,272	,877	1	,349	3,291
Okklusion DSM/Pringle(2)	-1,223	1,673	,535	1	,465	,294
LITT Perkutan/Offen(1)	-,783	1,684	,216	1	,642	,457
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide			,760	3	,859	
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(1)	1,319	1,815	,528	1	,468	3,738
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(2)	-,087	1,146	,006	1	,940	,917
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(3)	-,380	1,635	,054	1	,816	,684
Constant	-2,926	1,667	3,082	1	,079	,054

**Tab. 50: Logistische Regressionsanalyse; Einflußgrößen auf intrahepatische Rezidive**

Es erwies sich eine Variable (Entität des Primärtumors: kolorektal/andere) als signifikante Einflußgröße auf die Entstehung von intrahepatischen Rezidiven.

Für die abhängige Größe „intraläsionäres Rezidiv“ zeigten sich die folgenden Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse:

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a) Entität des Primärtumors(1)	18,531	6913,006	,000	1	,998	0,605
Anzahl Metastasen bei LITT	-,073	,933	,006	1	,938	,930
Größe der therapierten M. in cm	1,053	,962	1,197	1	,274	2,866
Okklusion DSM/Pringle			,424	2	,809	
Okklusion DSM/Pringle(1)	1,317	2,022	,424	1	,515	3,732
Okklusion DSM/Pringle(2)	-37,385	10868,361	,000	1	,997	,000
LITT Perkutan/Offen(1)	38,443	10868,362	,000	1	,997	0,456
Begleittherapie Resektion/Chemo beide			,247	3	,970	
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(1)	-53,602	14694,362	,000	1	,997	,000
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(2)	-,854	1,718	,247	1	,619	,426
Begleittherapie Resektion/Chemo/beide(3)	-55,475	17614,433	,000	1	,997	,000
Constant	-33,624	7689,198	,000	1	,997	,000

**Tab. 51: Logistische Regressionsanalyse; Einflußgrößen auf intraläsionäre Rezidive**

Es existierte also keine Variable mit signifikantem Einfluß auf die Zielgröße.

Bei Anwendung der Methoden „backward conditional“ bzw. „forward conditional“, zeigte sich ebenfalls keine signifikante Einflußgröße auf das Entstehen von intraläsionären Rezidiven.

## **4 Diskussion**

Wenn man Veröffentlichungen zum Outcome von Patienten mit Lebermetastasen studiert, bietet sich dem Leser ein einheitliches Bild: Patienten mit Lebermetastasen haben demnach ohne therapeutische Behandlung eine nur geringe mittlere Überlebenszeit von ca. 4,5 Monaten und nach Behandlung mit einer chirurgischen Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit 28 - 46 Monate (1, 2, 7, 8, 19, 25). Als einzige, kurativ geltende Therapiemöglichkeit zählt die chirurgische Metastasenresektion. Sie birgt jedoch ein hohes intrahepatisches Rezidivrisiko von 50 - 60 % und häufig treten Komplikationen mit einer postoperativen Letalität von bis zu 5,6 % auf, wobei sie nur einer Patientenzahl von maximal 25 - 30% zugänglich ist (1, 2, 8, 19, 25). Besonders Patienten mit einer Anzahl von mehr als vier Metastasen bzw. mit Metastasen, die in der Nähe größerer Blutgefäße liegen oder bei denen kein ausreichender Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm zum gesunden Gewebe, nach Resektion, gewährleistet werden kann, kommen für eine Metastasenresektion selten in Frage (80, 81, 86).

Für die Mehrzahl der Patienten muss deshalb eine Alternative zur Resektion gefunden werden, damit auch sie einer Therapie zugänglich gemacht werden können. Eine Therapiemöglichkeit stellen dabei in-situ Ablationsverfahren dar.

Die in dieser Studie untersuchte laserinduzierte Thermotherapie (LITT) stellt eine Therapie dar, der in der aktuellen Literatur ein ähnliches Outcome wie der chirurgischen Metastasenresektion zugeschrieben wird (26, 30, 95, 96, 97).

So können nach Behandlung durch die LITT mittlere Überlebensraten von bis zu 30 - 40 Monaten erwartet werden. Die intrahepatische Rezidivhäufigkeit wird mit ca. 60 % angegeben und die Komplikationsraten sind geringer als bei der Metastasenresektion (92, 95, 96, 97).

Die LITT basiert auf dem Prinzip der Zellzerstörung durch Anwendung von Wärme in einem Temperaturbereich von ca. 100 Grad Celcius. Die Wärme wird durch Emission von Photonen über eine Quarzfasern mit 20 - 28 W über 15 - 20 Minuten direkt in das Tumorgewebe appliziert. Durch die Erwärmung des Gewebes kommt es zur Koagulation und folglich zur Nekrose. Um solides Tumorgewebe auf diese Weise erfolgreich zu behandeln, muss gewährleistet sein, dass der gesamte Tumorzellverband von der Koagulation betroffen ist und zusätzlich ein Sicherheitsabstand von 10 mm zum gesunden Gewebe durch die Lasertherapie erzielt werden kann. Durch den in unserer Klinik entwickelten gekühlten, Diffuser-Tip- Applikator können mit einer Applikation Läsionsdurchmesser von 2 - 3cm erreicht werden (4, 72 - 75). Durch den Diffuser-Tipp-Applikator mit integriertem Kühlsystem wurde die Effektivität der LITT im

Vergleich zu seinem Vorgängertyp bedeutend gesteigert, weil es mit dieser technischen Apparatur möglich wird, bedeutend größere Koagulationsnekrosen durch diffuser Abstrahltechnik zu erzeugen und zwar bei einer besseren Schonung des umliegenden Gewebes. Der in dieser Studie benutzte domförmige Diffuser-Tip-Applikator verhindert durch seine Abstrahlungscharakteristik einen stark volumenbegrenzenden Karbonisationseffekt des Lasers durch eine hohe Eindringtiefe der durch den Laser emittierten Photonen in das zu destruierende Gewebe und gewährleistet somit, die durch den Laser erzeugte Koagulationszone großvolumig zu gestalten. Mit seinem Vorgängertyp dem bare-fiber Laser mit Ringmode Applikationssystem war dieses nur begrenzt möglich.

Dank des integrierten Kühlsystems kann mit einer längeren Laserzeit und mit deutlich höheren Energien gearbeitet werden, was die Behandlungsergebnisse der LITT letztendlich optimiert. Sind die Wasserkühlung und die dynamische Energiezufuhr nicht gegeben, treten große Karbonisationszonen auf, welche die Ausdehnung des eigentlichen Koagulationsdefektes limitieren können und dadurch die Effektivität der LITT verringern.

Durch die simultane, multiple Anwendung kann die Läsionsgröße entsprechend synergistisch vergrößert werden (96). Aktuelle Studien, wie z. B. die von VEENEDAL et al. zeigen, dass durch die Anwendung von bis zu vier Applikatoren Läsionsvolumen von bis zu 8.6 cm erzielt werden können (92). Die Läsionsgröße ist abhängig von dem Applikationssystem, der angewendeten Laserenergie pro Zeiteinheit, den physikalischen Eigenschaften des zu therapierenden Gewebes und vor allem von den Durchblutungseigenschaften des Gewebes. Die Leberdurchblutung während LITT betreffend haben zahlreiche Studien gezeigt, dass durch die Unterbrechung der Leberperfusion durch das Pringle-Manöver oder die Anwendung von DSM eine bemerkenswerte Effizienzsteigerung erzielt werden kann (34, 37, 49, 50, 61, 73, 74, 98, 102). Bei einem Überschreiten des Durchmessers der Lebermetastasen von 5 cm und einem komplexen Befallsmuster der Leber ist mittels lokaler Verfahren eine komplette Beseitigung der Tumorlast erschwert. Aus diesem Grunde wird die Anwendung multimodaler Therapieansätze mit Kombination von z. B. neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie, Resektion oder beiden Therapien sinnvoll (3, 34, 67, 100, 101).

Die Applikation von Chemotherapeutika über selektive, arterielle Zuflüsse zum Tumorgewebe in der Leber wurde erstmalig von Sullivan et al. beschrieben (87). Tumorzellen, insbesondere kolorektaler Karzinome, erreichen die Leber über den Pfortaderstrom. Nach Ansiedelung in der Leber und ab einer Größe von 3 mm werden die Tumorzellen über das arterielle Gefäßsystem mit Blut versorgt, während die Hepatozyten hauptsächlich einen venösen Zufluss aus der Pfortader erhalten (21).

Auf diese Weise lassen sich durch intraarterielle Applikationsverfahren von Chemotherapeutika hohe Wirkstoffkonzentrationen unter Schonung des gesunden Leberparenchyms erreichen. Für unterschiedliche Pharmaka ist eine erhöhte Wirkstoffkonzentration am Tumor belegt (3, 6, 24, 51, 100).

Durch die Anwendung der chirurgischen Resektion kann dazu beigetragen werden, dass eine lokale R0-Situation bzw. eine in-sano Entfernung der Metastase(n) in Kombination mit einer LITT erzielt werden kann, wenn dies allein durch die LITT nicht möglich (67).

Bei einem in-situ Ablationsverfahren, ist es dem Operateur nicht möglich, eine direkte Kontrolle seines Therapieerfolges zu erlangen, denn das therapierte Gewebe verbleibt in situ. Die histologische Nachbetrachtung des abladierten Tumorgewebes entzieht sich somit seiner visuellen Ansicht, daher kommt dem Monitoring bei einem in situ Verfahren wie der laserinduzierten Thermotherapie besondere Bedeutung zu. Die genaue Lokalisation der Metastasen, das Einführen des Lasers in die zu behandelnde Metastase sowie letztendlich auch die Thermokoagulation durch die Laserenergie werden mit bildgebenden Verfahren online verfolgt. Die Ultraschall-Diagnostik (US), die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sind bildgebende Verfahren, die für die LITT genutzt werden können. Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt das optimale bildgebende Verfahren zum Therapiemonitoring dar. Dies beruht auf dem hohen Weichteilkontrast und der dreidimensionalen Darstellung des MRT. Viele MRT-Parameter, wie Perfusion oder Diffusion, sind temperaturabhängig. Daraus ergibt sich, dass Sequenzen, welche diese Parameter betonen, zu einer nichtinvasiven Temperaturmessung herangezogen werden können. Diese technischen Parameter sind der Diffusionskoeffizient des Wassers, die T1-Relaxationszeit und die Protonenresonanzfrequenz. Die Ausbreitung des Temperatureffekts korreliert in den thermosensiblen Sequenzen mit einem gut sichtbaren Signalabfall im T1-Bild während der Intervention. Aufgrund dieser Tatsache wird eine simultane Darstellung der Koagulationszone während der Therapie möglich. Vor und nach der LITT dienen ein Messprotokoll von T1- und T2-gewichteten Spinecho (SE) und Gradientenecho (GRE)-Sequenzen der Therapieplanung und der Therapiekontrolle. Zusätzlich kommen kontrastmittelgestützte (0,1 mmol Gadolinium-DTPA pro kg Körpergewicht) T1 gewichtete Sequenzen zum Einsatz.

#### **4.1 Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven klinischen Studie war es, anhand der Auswertung von Krankenakten, Operationsprotokollen, CT- bzw. MRT Bildern und persönlichem Kontakt mit den behandelnden Hausärzten Ergebnisse der LITT am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin hinsichtlich ihrer Effektivität, Komplikationsrate und prognostischer Relevanz seit Einführung des gekühlten Diffuser-Tip-Applikators bei Patienten mit hepatischen Metastasen zu überprüfen. Um therapierelevante Unterschiede der laserinduzierten Lasertherapie aufzeigen zu können, wurde das Patientengut in sechs Gruppen aufgeteilt:

- Primärtumorentität (kolorektal/andere),
- Zugangsweg der LITT (perkutan/offen),
- Unterbrechung der Blutzufuhr zur Leber bei LITT (DSM/Pringle/keine),
- Anzahl der Lebermetastasen zum Zeitpunkt der LITT,
- Größe der größten Metastase, die durch die LITT therapiert wurde, und
- Durchführung einer Begleittherapie zur LITT (Resektion/Chemotherapie/beide/keine)

Folgende Fragestellungen sollten mittels einer statistischen Analyse der oben aufgeführten Gruppen beantwortet werden:

1. Gab es relevante Unterschiede in der Überlebensdauer nach der LITT innerhalb der einzelnen Gruppen?
2. Inwieweit gab es relevante Unterschiede im Auftreten von intrahepatischen Rezidiven oder extrahepatischer Fernmetastasierung innerhalb der einzelnen Gruppen? Wenn ja, wie viele der intrahepatischen Rezidive lagen intraläsionär in der LITT-Läsion und gab es in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit bei extrahepatischer Fernmetastasierung nach der LITT bevorzugte Metastasierungsorte?
3. Traten, von der Gruppenzugehörigkeit abhängig, unterschiedlich häufige Komplikationen nach der LITT auf?
4. Wie gestaltete sich die postinterventionelle Liegedauer in den einzelnen Gruppen?

## **4.2 Überlebensdauer**

Um die Effektivität und klinische Relevanz der laserinduzierten Thermoerapie zu erfassen, ist die postinterventionelle mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs von großer Bedeutung. In der aktuellen Literatur wird als Nullpunkt für die Berechnung der Überlebenszeit der Patienten häufig die Diagnosestellung des Primärtumors gewählt. In dieser Studie wurde der Nullpunkt zur Berechnung der kumulativen Überlebenszeiten zum Zeitpunkt der ersten durchgeführten LITT gesetzt. Die Berechnung der entsprechenden Überlebenszeiten erfolgte nach der Kaplan-Meier Analyse.

In der eingesehenen Literatur zeigt sich ein relativ homogenes Bild hinsichtlich der Überlebensdauer bei in die Leber metastasierten Tumoren nach der LITT. In groß angelegten Studien von VOGL et al., bei denen jeweils 603 und 899 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Primärtumors durch eine perkutane LITT behandelt wurden, ergaben sich Überlebenszeiten von 33 und 35 Monaten (96, 97, 98). VOGL et al. zeigten diesbezüglich auf, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Primärtumor gibt (98). CHRISTOPHI et al. zeigten in ihrer Studie ein medianes Überleben von 35,4 Monaten nach perkutaner Lasertherapie bei unresektablen, kolorektalen Lebermetastasen (13). MACK et al. errechneten ein medianes Überleben von 50,4 Monaten bei Patientinnen mit Lebermetastasen infolge eines Mamma-Karzinomes (53). In einer aktuellen Studie der Universitätsklinik Greifswald zeigten sich bei Patienten, die an Lebermetastasen infolge eines kolorektalen Primärtumors erkrankten, Überlebensraten von 42 Monaten. Bei Patienten mit HCC ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten (57). Der Einfluss des Metastasenstatus (Größe und Anzahl der Lebermetastasen) zum Zeitpunkt der LITT ist hinsichtlich des Überlebens von Patienten mit Lebermetastasen nicht ausreichend untersucht. Es finden sich zu diesem Thema nur sehr wenige Arbeiten, aber die Tendenz, dass Patienten mit größeren Metastasen ein geringeres Überleben aufweisen, scheint gegeben zu sein. GILLAMS und LEES et al. konnten dies in ihrer Studie an 167 Patienten jedenfalls zeigen. Patienten mit mehr als zehn Metastasen und einer Metastasenlänge von über 4 cm überlebten im Median 30 Monate. Im Vergleich dazu überlebten Patienten mit einer Anzahl von weniger als zehn Metastasen und einer Metastasenlänge kleiner als 4cm im Median 38 Monate (30). Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Daten für die Durchführung von in-situ Ablationsverfahren in Form der Radiofrequenztherapie gelten und keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellten. Hinsichtlich der LITT zeigten MACK et al., dass bei Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom keine signifikanten Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen

zu verzeichnen sind wenn R0-Ablation erreicht wurde (53). VOGL et al. stellten fest, dass für Patienten mit initial ein bis zwei Metastasen ein statistisch nicht signifikantes, längeres Überleben besteht als für Patienten mit drei bis vier initialen Metastasen (97). Eine groß angelegte Untersuchung von PAWLIK et al. zeigte, dass es keinen Einfluss der Metastasenanzahl und Größe auf das Überleben von Patienten mit Lebermetastasen gab, die sich einem in-situ Ablationsverfahren unterzogen hatten. In der gleichen Arbeit stellte sich mittels genauerer Betrachtung einer Multivarianzanalyse heraus, dass die Größe der RF-Läsion (Radiofrequenzläsion) der einzige überlebensbestimmende Faktor war. Patienten mit einer RF-Läsion, die größer als 3 cm war, starben demnach schneller als Patienten mit RF-Läsionen, die kleiner als 3 cm waren (67). Inwiefern Studienergebnisse der Radiofrequenztherapie auf die laserinduzierte Lasertherapie übertragbar sind, ist nicht geklärt und dies sollte nur unter Vorbehalt geschehen.

Betrachtet man die LITT innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes, so zeigen sich positive Effekte neoadjuvanter Therapien, z. B. der Resektion oder Chemotherapie, bezüglich der Effizienz der LITT und des postinterventionellen Überlebens. CURLEY et al. zeigten in mehreren Studien, dass die Anwendung von In-situ Ablationsverfahren und chirurgischer Resektion das Überleben der Patienten verlängern kann, insbesondere wenn irresektable Metastasen vorliegen (3, 15, 67). PAWLIK et al. und ABDALLA et al. stellten Patientengruppen mit alleiniger Resektion und zusätzlichem in-situ Ablationsverfahren in Form der Radiofrequenztherapie gegenüber und zeigten durch diesen Vergleich, dass bei Patienten mit der Kombinationstherapie Resektion und in-situ Ablationsverfahren ein ähnliches Outcome erreichbar ist wie bei Patienten, die mit kurativem Ansatz chirurgisch behandelt wurden. Im Vergleich zu Patientenkollektiven, die nur durch eine Chemotherapie behandelt wurden, lebten sie sogar signifikant länger (3, 67). Die Arbeitsgruppe von VOGL et al. untersuchte die transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Zusammenhang mit der LITT und konnte eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums durch Anwendung von einer neoadjuvanten Chemoembolisation als Begleittherapie zur LITT feststellen (51, 100, 101). Die Anwendung eines neoadjuvanten, chemotherapeutischen Therapiekonzeptes in Begleitung eines in-situ Ablationsverfahrens zeigte sich auch in den Untersuchungen von MAATAOUI et al. als sinnvoll. Für die Chemotherapie allein, als Therapie eines in die Leber metastasierten Kolokarzinoms ergeben sich im Vergleich dazu geringere Überlebenszeiten für die Patienten von ca. 12 – 18 Monaten (24, 51, 100).

Die in dieser Studie untersuchten Patienten hatten eine kumulative Überlebenszeit von 29,3 Monaten nach der LITT. Die Auswertung der einzelnen Patientengruppen zeigte keinen

statistisch signifikanten Unterschied der Überlebenszeit innerhalb der Gruppen, weder in den univariaten noch in den multivariaten Analysen.

In Abhängigkeit vom Primärtumor zeigte sich, dass Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor durchschnittlich 30,3 Monate nach LITT lebten. Im Vergleich dazu erreichten Patienten mit einem anderen Primärtumor nur eine 20,4 Monate andauernde Lebenszeit nach der Lasertherapie. Dies kann mit der Kaskadentheorie der hämatogenen Metastasierung in Zusammenhang gebracht werden. Die Tatsache, dass bei Patienten mit einem anderen Primärtumor als dem kolorektalen Karzinom, z. B. dem Mammakarzinom, die Leber nicht der primäre Manifestationsort der Metastasierung seien muß, verringert die Möglichkeit, durch die Lasertherapie der Lebermetastasen eine R0 Situation zu erzeugen, dadurch kann das Überleben der Patienten weniger positiv beeinflusst werden. Der Zustand, dass die Patienten dieser Studie mit kolorektalem Primärtumor länger überlebten, obwohl sie ein signifikant häufigeres Aufkommen von intrahepatischen Rezidiven zeigten, sollte anhand einer multivariaten Analyse untersucht werden. Es zeigte sich mittels dieser Berechnung, dass weder die Entität des Primärtumors noch das Vorkommen von Rezidiven nach LITT eine signifikante Einflußgröße auf die Überlebensdauer darstellten. Andere, auf das Überleben der Patienten Einfluß nehmende Faktoren, konnten mit Hilfe der Analyse auch nicht gefunden werden. Zu berücksichtigen ist dabei, dass dieser Analyse eine nur geringe Anzahl von Patienten bzw. Daten zur Verfügung stand, welche die Aussagekraft der durchgeführten multivariaten Analyse maßgeblich senkt.

Der Zugangsweg der LITT (perkutan oder offen) hatte folgende Auswirkung auf das Überleben der Patienten: Die Gruppe, die mit einer perkutanen LITT behandelt wurde, überlebte im Durchschnitt 29,3 Monate. Das war 4,2 Monate länger als bei der Gruppe, die durch eine offene LITT behandelt wurde (25,1 Monate Überlebenszeit). Patienten, bei denen während der LITT die Blutzufuhr zur Leber unterbunden wurde, überlebten länger als Patienten ohne Blutzufuhrunterbrechung (21,1 Monate Überlebenszeit). Dabei gab es wiederum Unterschiede (nicht statistisch signifikant) in Abhängigkeit zu der gewählten Art der Blutzufuhrunterbrechung. Die DSM-Gruppe überlebte im Durchschnitt mit 39,6 Monaten am längsten, die Pringle-Gruppe hatte mit 27,1 Monate nach erfolgter LITT eine geringere Lebenserwartung. Sofern eine Gefäßokklusion zur Anwendung kam, können die Ergebnisse hinsichtlich der Gefäßokklusion während der LITT in Beziehung mit dem gewählten Zugangsweg betrachtet werden, denn die Art der gewählten Gefäßokklusion während der LITT steht im direkten Zusammenhang mit dem Zugangsweg. So wurden bei den in dieser Studie untersuchten Patienten DSM nur in Kombination mit einer perkutanen LITT als gefäßokkludierendes Mittel eingesetzt. Des Pringle-Manövers bediente man sich ausschließlich bei offen durchgeführter LITT. Aus dieser

Betrachtung erschließt sich die Tendenz, dass Patienten mit perkutan angewandter LITT, unter Einsatz von DSM zur Gefäßokklusion während der LITT länger überleben als Patienten mit offen durchgeführter LITT und Pringle-Manöver zur Gefäßokklusion. Studien die die Zugangswege der LITT miteinander vergleichen sind bisher nicht veröffentlicht wurden. Ein direkter Vergleich, der zugrunde liegenden Daten mit anderen Studien, ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Bezüglich des Metastasenstatus (Anzahl und Größe der Metastasen) ergaben die durchgeführten Untersuchungen folgendes Bild: Patienten mit nur einer Metastase zum Zeitpunkt der LITT überlebten 29,3 Monate. Patienten mit mehr als einer Metastase überlebten im Vergleich dazu 34,2 Monate. Eine mittlere Metastasengröße von 2,5 – 3,4 cm bedingte ein kürzeres Überleben (23,2 Monate Überlebenszeit) als entweder kleine Metastasen bis zu einer Größe von 2,4 cm (29,3 Monate Überlebenszeit) oder große Metastasen, die größer als 3,4 cm waren (35,2 Monate Überlebenszeit). Auf den ersten Blick scheinen diese Daten den Daten der oben erwähnten Arbeiten zu widersprechen. So zeigten GILLAMS und LEES, dass Patienten mit weniger als zehn Lebermetastasen und einem Metastasendurchmesser kleiner als 4 cm länger überlebten als die Vergleichsgruppe mit mehr als zehn Metastasen und einem Metastasendurchmesser größer als 4 cm (30). VOGL et al. zeigten, dass die Anzahl von ein bis zwei Lebermetastasen einen günstigeren Einfluß auf das Überleben hat, als die Anzahl von drei bis vier Lebermetastasen (97). PAWLIK et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass der einzige überlebensbestimmende Faktor die Größe der RF-Läsion ist. Demnach überlebten Patienten mit einer Läsionsgröße, die kleiner als 3 cm war, länger als Patienten mit einer Läsionsgröße von über 3 cm. Da bei diesen Studien überlebensbeeinflussende, prognostische Faktoren wie z.B. die entität und radikalität des Primärtumors oder das Allgemeinbefinden des Patienten zum Zeitpunkt der LITT nicht mit in die statistische Berechnung der Überlebensdauer eingeflossen sind und das Überleben der Patienten multikausal betrachtet werden sollte, sind hier randomisierte, prospektive Studien zur genaueren Untersuchung zu fordern. Berücksichtigt man weiterhin, dass für die Untersuchung des Einflusses des Metastasenstatus auf das Outcome der LITT keine einheitlichen Parameter zwischen den einzelnen Veröffentlichungen bestehen, z. B. bezüglich der Anzahl und Größe der Metastasen, so sollte der direkte Vergleich mit den vorliegenden Ergebnisse nur unter Vorbehalt durchgeführt werden. Multivarianzanalysen mit großen Patientenzahlen und mit Einbeziehung vergleichbarer Parameter sind daher erforderlich. Wurde die LITT innerhalb eines multimodalen Therapieansatzes durchgeführt, zeigte sich, dass besonders die Kombination von Chemotherapie und LITT einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. Diese Patientengruppe überlebte mit durchschnittlich 35,8

Monaten am längsten. Im Vergleich dazu überlebten Patienten ohne Begleittherapie 23,2 Monate nach der LITT und mit zusätzlicher Resektion 28,2 Monate nach erfolgter LITT.

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug in der vorliegenden Studie 40. Bei einem Patienten konnte keine Verlaufskontrolle stattfinden. Er wurde aus der Analyse der Überlebensdauer ausgeschlossen. Unberücksichtigt der relativ geringen Patientenzahl dieser Studie zeigt sich aber, dass die kumulative Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs nach durchgeführter Lasertherapie mit 29,3 Monaten im Einklang mit den Ergebnissen der eingesehenen Literatur steht. Betrachtet man die einzelnen Gruppen dieser Studie, werden Überlebenszeiten von 18,8 - 39,6 Monaten nach LITT erreicht. Verglichen mit der chirurgischen Resektion lassen sich ähnliche Ergebnisse erzielen, jedoch ist bei der Resektion auf jeden Fall ein invasiveres Vorgehen notwendig als bei der Thermoablation. Mit anderen palliativen Therapieansätzen, z. B. der Chemotherapie, sind die medianen Überlebenszeiten unter dem Niveau der LITT anzusetzen, mit einer erheblichen Belastung für den Patienten (u. a. starke Übelkeit, Erbrechen). Die LITT stellt also eine effektive Alternative dar, auch wenn diese Therapie nach wie vor auf ausschließlich palliativen Ansätzen basiert.

#### **4.3 Rezidive und extrahepatische Fernmetastasierung**

Ziel dieser Studie war es die Effektivität der LITT zu untersuchen. Diese zeigt sich am besten durch das Auftreten von Rezidiven innerhalb oder außerhalb der Leber nach erfolgter LITT. Liegt bei einem Patienten ein bereits in die Leber metastasiertes Karzinom vor, so ist es das Ziel jeglicher Therapie, das Fortschreiten der Metastasierung zu stoppen oder wenigstens zu verzögern. Aus dieser Intention entwickeln sich zwei Therapieansätze: der kurative (lat. Curare = Heilen) Therapieansatz, der auf Heilung ausgerichtet ist, und der palliative Therapieansatz (lat. Palliare = mit einem Mantel bedecken), der die Beseitigung von Symptomen, ohne die zugrundeliegende Erkrankung beseitigen zu können, zum Ziel hat.

Im Fall von Lebermetastasen gilt die chirurgische Resektion als einziges kuratives Verfahren und die LITT als rein palliative Maßnahme. Bei der Wahl der chirurgischen Resektion als Behandlungsverfahren von hepatischen Metastasen kolorektaler Primärtumoren ist in zahlreichen Studien eine hohe Rezidivquote dokumentiert. SCHEELE beschrieb in einer Arbeit, bei der 600 Patienten chirurgisch therapiert wurden, eine intrahepatische Rezidivquote

von 52 % innerhalb von 40 Monaten (80). Andere Autoren beschrieben Rezidivquoten von bis zu 60 % ( 2, 7, 8 ). Anhand des Auftretens von Rezidiven sollte gezeigt werden, wie effektiv dem Problem der hohen Rezidivraten bei hepatischen Tumoren durch die LITT begegnet werden kann, oder anders ausgedrückt, inwiefern durch Anwendung eines in-situ Ablationsverfahrens, in unserem Fall der LITT, ähnliche Ergebnisse wie bei einer kurativen Therapie erreicht werden können?

In dieser Studie wurden das intra- und extrahepatische Vorkommen von Rezidiven sowie das intraläsionäre Auftreten von Rezidiven untersucht.

Ein ausschlaggebender Faktor für das Entstehen von Tumorrezidiven nach der LITT ist die Voraussetzung, dass innerhalb des Tumorzellverbandes Tumorzellen nach der Ablation vital verbleiben, d. h., die gesamte Metastase muss von der applizierten Thermonekrose erfasst werden, um ein Rezidivaufreten zu verhindern. Damit dies gelingen kann, sollten geeignete bildgebende Verfahren gewählt werden (Magnetresonanztomographie für die perkutane LITT, Ultraschall für die offene LITT), die es ermöglichen, die vollständige Ausbreitung der Thermonekrose während der LITT durch einen Signalabfall online verfolgen zu können. Technische Parameter des Laser-Applikationssystems müssen dem zugrunde liegenden onkologischen Krankheitsbild entsprechen. Die Applikationsstärke und -dauer müssen der Metastasengröße und Anzahl angepasst werden. Dies erfordert wiederum eine gewisse klinische Erfahrung des behandelnden Arztes im Umgang mit in-situ Ablationsverfahren und der LITT.

GERMER et al. untersuchten das Auftreten von Rezidiven nach der LITT innerhalb der Leber am Tiermodell und stellten fest, dass die Steigerung der applizierten Wärmeenergie bis 55 Grad Celcius zu einer Zunahme des Koagulationsvolumen führt. Wird die angewandte Energie aber weiter über 55 Grad Celcius auf 60 Grad Celcius erhöht, bleibt eine Größenzunahme des Läsionsvolumens aus. Trotzdem beobachten sie, dass die Versuchstiere, die mit 60 Grad Celcius therapiert wurden ein signifikant, geringeres Auftreten von Rezidiven aufwiesen.

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Steigerung der Zieltemperatur von 55 °C auf 60 °C und die damit verbundene Applikation einer wesentlich höheren Energie (Faktor 1,7) ohne relevante Vergrößerung des Koagulationsvolumens zu einer nahezu vollständigen Tumorablation führt. Konsekutiv bezeichnen GERMER et al. ihre Beobachtung als „energetischen Sicherheitsabstand“ für die Ablation von Tumorzellen, die nach Erreichen eines Plateaus der Energie/Volumen-Kurve zusätzlich appliziert werden muss, um eine vollständige Tumorkoagulation zu erzielen (27). Die Arbeitsgruppe von RITZ zeigte hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nach der LITT, dass Tumorzellen besonders in Nähe von Blutgefäßen ein schnelleres Wachstum haben. Dies wird durch den abkühlenden, thermoprotektiven Effekt

des Blutes auf die abladierten Zellen erklärt (72 - 75). Auch ISBERT et al. demonstrierten an Tiermodellen einen bevorzugten intraläsionären Tumorprogress in besonders gut vaskulisierten Arealen nach der LITT (39). Diese beiden Arbeitgruppen liefern auch interessante Erkenntnisse im Hinblick auf die Unterbrechung der hepatischen Blutzufuhr während der LITT. RITZ et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Gefäßokklusion mittels Pringle-Manöver oder DSM zu einer signifikanten Größenzunahme des Läsionsvolumens führten (9-fache Steigerung durch Pringle-Manöver und 4-fache Steigerung durch DSM) und damit eine effizientere Tumorablation gewährleistet werden kann (72 - 75). VOGL et al. untersuchten das Auftreten von Lokalrezidiven nach LITT in einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten und zeigten in Abhängigkeit von der Metastasengröße folgende Ergebnisse: Patienten mit einer Metastasengröße von bis zu 2 cm haben zu 1,9 % Rezidive, einer Metastasengröße von 2,1 -3,0 cm 2,4 % Rezidive, Metastasengrößen 3,1 - 4,0 cm haben 1,2 % Rezidive und Metastasen mit einer Größe von mehr als 4 cm hatten zu 4,4 % Rezidive (97). Demnach führte die Ablation von mittelgroßen Metastasen von 2,1-3,0 cm und von den größten Metastasen mit einer Größe größer als 4 cm am häufigsten zu einem intraläsionären Rezidiv. In anderen Arbeiten werden insgesamt für die LITT intrahepatische Rezidivraten von bis zu 63 % beschrieben (92, 96, 97). Bezüglich des Metastasenstatus zum Zeitpunkt der LITT gibt es auch verschiedene Untersuchungen im Tiermodell, die gezeigt haben, dass durch die Anwendung von Wärme zur Ablation von Metastasen so genannte Mikrometastasen progressiv an Volumen und Wachstum zunehmen können. Dies erklärt man sich durch die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, z. B. FGF-2 und VEGF nach der Thermoablation (50, 60, 62).

Auf eigene Ergebnisse beruhend, postulierten ISBERT et al. eine Aktivierung des Immunsystems durch Thermo-Ablationsverfahren am Tiermodell. Dadurch ergab sich die Konsequenz, dass sich intrahepatisches Tumorwachstum nach in-situ Ablation verringerte. Im direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die durch Resektion behandelt wurde, ergab sich für die Gruppe, die durch LITT behandelt wurde, daraus eine bessere Prognose bezogen auf das Tumorwachstum und der peritonealen Streuung (39, 40).

Ein besonders unerwünschter Effekt resultiert dann, wenn die Ablation nicht vollständig und nicht unter Einhaltung eines Sicherheitssaumes von 10 mm durchgeführt wird, wie MAATOUI zeigt (50). Verbleiben nämlich residuale Tumorzellen, kann dies durch die beschriebenen biochemischen Effekte zu einer Wachstumsbeschleunigung der Tumorzellen führen und somit zu einer Prognoseverschlechterung für den Patienten.

Im Rahmen multimodaler Therapieansätze werden den in-situ Ablationsverfahren generell gute, der chirurgischen Resektion ähnliche Ergebnisse bezüglich von Rezidivraten zugesagt.

PAWLIK et al. haben in einer Studie 172 Patienten, die alle an einem multifokalen hepatischen Tumorleiden erkrankt sind und mit kombinierter Resektion und Radiofrequenzablation behandelt wurden, miteinander verglichen und ausgewertet. Das Auftreten von intrahepatischen Rezidiven war mit einer Anzahl von mehr als zehn therapierten Metastasen assoziiert und entwickelte sich bei 56,9 % der Patienten (67).

ABDALLA et al. stellten anhand ihrer Studie mit insgesamt 418 Patienten fest, dass Rezidive seltener auftreten, wenn Patienten zusätzlich zur Radiofrequenztherapie reseziert werden. Es zeigten sich demnach Rezidive zu 64 % bei Radiofrequenztherapie mit zusätzlicher Resektion und zu 84 %, wenn nur ablatiert wurde.

Bezogen auf die LITT zeigen die Ergebnisse von VOGL et al., dass durch Anwendung von Chemoembolisationsverfahren vor der LITT die Effizienz gesteigert und Rezidivraten verringert werden können. Der größte Vorteil neoadjuvanter Begleittherapien, sei es die Resektion oder die Chemotherapie, liegt darin, dass die Tumorlast des Patienten verringert werden und somit einer Therapie zugänglich gemacht werden kann, wenn diese aufgrund von Größe und Anzahl der Metastasen kontraindiziert ist.

In unserer Studie lag der Beobachtungszeitraum zwischen 20 - 69 Monaten (Der Median betrug 55 Monate).

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes entwickelten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, 69,2 % der Patienten intrahepatische Rezidive, davon 10,3 % intraläsionäre Rezidive und 57,7 % extrahepatische Rezidive.

Die Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Patientengruppen zeigte ein statistisch signifikantes Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit des Primärtumors und des Zugangsweges. Demnach hatten Patienten mit kolorektalem Primärtumor häufiger intrahepatische Rezidive (78,6%), als Patienten mit einem anderen Primärtumor (45,5%), Patienten, bei denen die LITT perkutan durchgeführt wurde häufiger (79,2%), als Patienten mit offen durchgeführter LITT (53,3%). Für die intraläsionären Rezidive ließ sich keine statistische Signifikanz in den Gruppen berechnen. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse durch die durchgeführte multivariate Analyse zeigte sich, trotz der geringen Patientenzahl, die als Schwäche dieser Analyse zu berücksichtigen ist, als einziger signifikanter Faktor für das häufigere Entstehen von intrahepatischen Rezidiven, die Erkrankung an einen kolorektalen Primärtumor. Damit schließen sich die Ergebnisse unserer Studie nicht den aktuellen Veröffentlichungen, wie z.B. bei VOGL et al. zu sehen ist, (98) an. In der Mehrzahl zeigen sie nämlich keine Signifikanz im Entstehen von intrahepatischen Rezidiven in Abhängigkeit vom Primärtumor.

Bezogen auf den Metastasenstatus zeigte unsere Studie, dass Metastasen, deren Durchmesser größer als 3,5 cm waren, ein häufigeres Auftreten von Rezidiven bedingten (90,9%) als Metastasen eines kleineren Durchmessers. Vergleichbar mit der Arbeit von MULIER et al. ließ sich damit bestätigen, dass hohe intrahepatische Rezidivraten mit der Größe und dem Zugangsweg der therapierten Metastase(n) in Verbindung gebracht werden können (59). MULIER et al. ermittelte mittels einer großen Multivarianzanalyse (insgesamt 5224 behandelte Tumore), in der insgesamt 95 unabhängige Untersuchungen einfließen, ein signifikant geringeres Auftreten von Rezidiven, wenn diese: erstens kleiner als 3cm waren und zweitens durch ein offenes Verfahren therapiert wurden (59).

Das Gesamtbild der Gruppe „Begleittherapie zur LITT“ lässt zudem erkennen, dass die Patienten, die zusätzlich zur LITT mit einer Chemotherapie behandelt wurden, das beste Outcome zeigten. So hatten sie mit 58,3 % das geringste Aufkommen von intrahepatischen Rezidiven im Vergleich zu den anderen Patientengruppen (75% LITT plus Resektion, 75 % LITT plus Resektion und Chemotherapie, 66,7 % ohne Begleittherapie zur LITT). In der Übersicht der extrahepatischen Rezidivmanifestationen überzeugte auch die Chemotherapie als geeignete Kombination zur LITT mit nur geringem extrahepatischem Aufkommen.

Aus der Betrachtung des Aufkommens von Rezidiven wird ersichtlich, dass unsere Studie ähnliche, wie schon von anderen Autoren zuvor beschriebene Zahlen liefert, wobei man berücksichtigen muss, dass dieser Studie eine verhältnismäßig geringe Anzahl von 40 bzw. 39 Patienten zugrunde lag. Trotzdem ist ein Aufkommen von intrahepatischen Rezidiven nach Lasertherapie von 69,2 % der Patienten den Zahlen der chirurgischen Therapie angenähert. In einem multimodalen Therapiekonzept mit einer Chemotherapie als Begleittherapie zur LITT konnten mit einem Auftreten von 58,3 % der Patienten sogar der chirurgischen Resektion entsprechende Ergebnisse erzielt werden.

#### **4.4 Komplikationsraten und postinterventionelle Liegedauer**

Die perkutane LITT ist ein minimal-invasiver Eingriff, der mit einer niedrigen Komplikationsrate einhergeht. Als mögliche Komplikationen sind Pleuraergüsse, Blutergüsse und Infektionen, besonders an der Punktionstelle, sowie selten Gefäßverletzungen beschrieben (13, 15, 26, 27, 57, 58, 93, 96, 98, 100).

Die offene LITT ist zudem mit den Risiken einer Laparotomie vergesellschaftet. Dabei kann es unter anderem zu größeren Blutverlusten während der Operation sowie zu einer postoperativen Sepsis, Organverletzungen oder Unverträglichkeiten mit dem Anaesthetikum kommen.

Die LITT kann zur Effizienzsteigerung unter Verwendung eines Gefäßokklusionsverfahrens durchgeführt werden. Kommt die perkutane LITT zum Einsatz, so benutzt man DSM zur Gefäßokklusion. Wird DSM zur Perfusionsunterbrechung angewendet, ist eine Angiographie unter Kontrastmittelgabe des Patienten notwendig, weil nur auf diese Weise die embolisierenden Stärkepartikel in die Arteria hepatica appliziert werden können. Der Verschluss der Leberarterien mit den verwendeten DSM beträgt maximal 30 Minuten, dadurch kann es sehr selten zu Schmerzen und reversiblen Leberschäden kommen. Das zu applizierende Kontrastmittel kann allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag Atemnot) hervorrufen. Bei den in dieser Studie therapierten Patienten kam es in keinem Fall zu solch einem Ereignis.

Die laserinduzierte Thermotherapie ist unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien nebenwirkungsarm durchführbar. Diese Einschlusskriterien beinhalten unter anderem einen maximalen Metastasendurchmesser von fünf Zentimetern, eine Anzahl der Läsionen nicht mehr als fünf, das Fehlen eines extrahepatischen Organbefalls durch Metastasen sowie ein intaktes Blutgerinnungssystem.

Ein gängiges Schema, Komplikationen nach ihrem Schweregrad einzuteilen, ist die Einteilung in Minor- und Major-Komplikationen. Major-Komplikationen definieren sich als interventionsbedürftige Komplikationen, Minor-Komplikationen als nicht interventionsbedürftig. In der weltweit größten Arbeit in Bezug auf Komplikationen nach LITT zeigten VOGL et al. bei 899 Patienten, dass die unter MRT-Kontrolle durchgeführte perkutane LITT unter Lokalanästhesie sicher ist und nur eine geringe Rate von Komplikationen aufweist. Das Verhältnis der aufgetretenen Komplikation stellte sich wie folgt dar: Fieber 33,3 %, Pleuraerguss 7,3 %, Subkapsuläres Hämatom 3,2 %, Pneumothorax 0,7 %.

Interventionsbedürftige Komplikationen, also Major-Komplikationen, traten wie folgt auf: Pleuraerguss 0,8 %, hepatischer Abzess 0,7 %, Traumatisierung des Gallengangs 0,2 % und in drei Fällen 0,1 % kam es zum postoperativen Versterben des Patienten (96).

CHRISTOPHI et al. stellten an ihrem Patientenkollektiv von 80 Patienten zu 16 % Komplikationen nach perkutaner LITT fest. Alle Komplikationen konnten konservativ behandelt werden (13). Die Arbeitsgruppe um MENSEL et al. der Universitätsklinik Greifswald untersuchte 23 Patienten mit zentral liegenden Lebertumoren auf Komplikationen nach der LITT und registrierte bei nur einem Patienten Major-Komplikationen in Form eines hämorrhagischen Pleuraergusses und Minor-Komplikationen bei insgesamt zehn Patienten (43 %). Auch sie kamen durch ihre Untersuchungen zu dem Fazit, dass die LITT eine komplikationsarme Behandlung von Lebermetastasen garantiert.

In der vorliegenden Studie wurde das Nebenwirkungsspektrum der LITT wie folgt eingeteilt:

Minor Komplikationen	Major Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringes Hämatom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumothorax mit Pleuraerguß</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringer Pleuraerguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie nach Pleuraerguß und Hämatom mit Fieber</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superinfiziertes Hämatom mit intarhepatischen Abzess und Sepsis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektion der Thermoläsion mit Hb-relevanter Blutung, Fieber und Sepsis</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aneurysma der A.hepatica und Blutung aus diesem.</li> </ul>

**Tab. 52: Übersicht über Minor- und Major-Komplikationen**

Vom gesamten Patientenkollektiv (n=40) waren insgesamt zehn Patienten von Komplikationen betroffen (25 %). Von diesen zehn Patienten hatten sechs Major-Komplikationen und vier Minor-Komplikationen. Die Letalitätsrate betrug 0%.

Ein signifikant häufiges Auftreten von Komplikationen zeigte sich in den Einzelnen Patientengruppe nicht. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fällt aber auf, dass Patienten, die mit dem Pringle-Manöver gefäßokkludiert wurden vergleichsweise häufiger Komplikationen nach erfolgter Lasertherapie zeigten (33,3 % der Patienten) als Patienten, bei denen die Leberperfusion durch DSM unterbrochen wurde (7,7 % der Patienten). Dies mag damit zusammenhängen, dass das Pringle-Manöver in Kombination mit der offenen LITT durchgeführt worden ist und die offene LITT als in Laparotomie durchgeführter Eingriff von Natur aus mit einer höheren Komplikationsrate behaftet ist. Wurde die LITT ohne Gefäßokklusion durchgeführt, entstanden zu 33,3 % Komplikationen. Bei Betrachtung dieser Ergebnisse wird

ersichtlich, dass sich besonders der perkutane Zugangsweg unter Anwendung von DSM als sehr komplikationsarm darstellt. Des Weiteren gab es in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasen zum Zeitpunkt der LITT nicht signifikante, aber offensichtliche Unterschiede im Auftreten von Komplikationen. Patienten mit mehr als einer Metastase zeigten mit 34,8 % ein häufigeres Vorkommen von Komplikation im Vergleich zu den Patienten mit nur einer Metastase (11,7 %). Das ist verständlich, wenn man bedenkt, dass Patienten mit mehreren Metastasen zum Zeitpunkt der Intervention in der Regel stärker belastet sind und dadurch die Lasertherapie schwerer tolerieren als Patienten mit nur einer Metastase. Außerdem werden mehrere Applikation zur Behandlung notwendig, was wiederum die Wahrscheinlichkeit von auftretenden Komplikationen erhöht.

Die postinterventionelle Liegedauer verlängerte sich mit dem Auftreten von Komplikationen und stieg signifikant an, wenn mehr als eine Metastase zum Zeitpunkt der LITT vorlag und die Perfusionsunterbrechung während der LITT mit dem Pringle-Manöver durchgeführt worden ist. Für die perkutan durchgeführte LITT ergab sich mit durchschnittlich 5,6 Tagen eine für ein minimal-invasives Verfahren akzeptable Liegedauer. Wurde die offene LITT durchgeführt, mussten die Patienten im Rahmen eines Eingriffes durch Laparotomie verständlicherweise länger im Krankenhaus verweilen (durchschnittlich 16,8 Tage). Unter Berücksichtigung der Komplikationen sowie der Liegedauer nach der LITT wird insbesondere im Hinblick auf die postinterventionelle stationäre Betreuung klar, dass eine Embolisation mit DSM bei der LITT in der Regel mit einem wesentlich kürzeren Krankenhausaufenthalt für den Patienten verbunden ist. Im Gegensatz zu einer offenen LITT, bei der die Perfusionsunterbrechung mit einem Pringle-Manöver durchgeführt worden war, ist eine Gefäßembolisation mit DSM und anschließender LITT auch ambulant planbar und mit einem geringeren Risiko für den Patienten behaftet.

Die in dieser Studie erfassten Nebenwirkungen sprechen genauso wie die in zahlreichen anderen Studien dokumentierten Komplikationen dafür, dass es sich bei der LITT um einen komplikationsarmen Eingriff handelt, der vom Patienten gut toleriert wird, besonders wenn er minimal-invasiv unter Verwendung von DSM durchgeführt wird (3, 13, 15, 28, 57, 58, 93, 96, 98, 100, 108). Bei den Patienten dieser Studie zeigte sich, dass die Gefäßokklusion mit dem Pringle-Manöver mit höheren Komplikationsraten behaftet war als mit DSM und dass die Anzahl der Metastasen zum Zeitpunkt der LITT eine Rolle im Auftreten von Komplikationen zu spielen scheint. Unter Berücksichtigung der Patientenzahlen der eigenen Studie (40 Patienten) und der anderer Studien zur LITT (VOGL zum Beispiel untersuchte 899 Patienten) verliefen

unsere Eingriffe ebenfalls vergleichbar nebenwirkungsarm mit einer verhältnismäßig geringen postinterventionellen Liegedauer.

**5 Zusammenfassung**

In der vorliegenden klinischen Studie wurden 40 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 01.01.2000 - 31.12.2004 am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin aufgrund von Lebermetastasen durch eine laserinduzierte Thermotheapie behandelt wurden.

Mit Hilfe von Operationsprotokollen, ärztlichen Befunden und Bildmaterial wurde dieses Therapieverfahren hinsichtlich Effizienz, Komplikationsraten und postinterventioneller Liegedauer analysiert. Dazu wurden die Patienten in sechs verschiedene Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor und Patienten mit anderen Primärtumoren. Die zweite und dritte Gruppeneinteilung gestaltete sich in Abhängigkeit der Interventionstechnik. In der zweiten Gruppe wurden die Patienten nach dem Zugangsweg der LITT (perkutan oder offen) und in der dritten Gruppe hinsichtlich der Perfusionsunterbrechung der Leber (Okklusionsart) während der LITT unterteilt. Die vierte und fünfte Unterteilung bezog sich auf den Metastasenstatus zum Zeitpunkt der LITT. In der vierten Gruppe wurden die Patienten nach der Anzahl der Metastasen aufgeteilt und in Gruppe fünf war die Metastasengröße für die Aufteilung der Patienten ausschlaggebend. Ob die Patienten zusätzlich zur LITT eine Begleittherapie in Form einer Resektion oder Chemotherapie erhalten haben, bestimmte die Unterteilung der Patienten in Gruppe sechs.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die laserinduzierte Thermotheapie bei palliativem Therapieansatz eine sichere, komplikationsarme Behandlung von Lebermetastasen garantierte. So konnten eine Lebenserwartung von durchschnittlich 29,3 Monaten und eine intrahepatische Rezidivhäufigkeit von 69,2 % errechnet werden. Bei Patienten mit kolorektalem Primärtumor entwickelten sich signifikant häufiger intrahepatische Rezidive (78,6%) als bei Patienten mit anderem Primärtumor (45,5%). Patienten, die mit einer perkutanen, minimalinvasiven LITT behandelt wurden, zeigten ein signifikant häufigeres Auftreten von intrahepatisches Rezidiven (79,2 %), als Patienten, die mit offener LITT behandelt wurden (53,3 %). Betrachtet man die LITT innerhalb eines multimodalen Therapieansatzes mit einer Chemotherapie als Begleittherapie, so zeigte sich eine Überlebensdauer von 35,8 Monaten mit einer intrahepatischen Rezidivhäufigkeit von 58,7 % und geringer extrahepatischer Streuung. Damit konnten Ergebnisse erzielt werden, die der chirurgischen Therapie nahekommen und die laserinduzierte Thermotheapie als effektive Therapie von Lebermetastasen klassifizieren. Die hier vorliegende Studie unterstützt die These, dass die LITT eine komplikationsarme Therapieform darstellt. Bezüglich der aufgetretenen Komplikationen lässt sich anhand dieser Studie feststellen, dass durch die offen durchgeführte LITT unter Anwendung vom Pringle-

Manöver zur Perfusionsunterbrechung der Leber häufiger mit Komplikationen gerechnet werden muss als bei dem perkutanen Verfahren. Der Metastasenstatus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Effizienz der LITT, zeigte aber dennoch, dass besonders nach Lasertherapie von größeren Metastasen mit Rezidiven zu rechnen ist.

Abschließend betrachtet bietet die laserinduzierte Thermotherapie den Patienten eine effektive und attraktive Alternative zu der chirurgischen Resektion von Lebermetastasen, insbesondere wenn sie unter Anwendung eines multimodalen Therapiekonzeptes mit zusätzlicher Chemotherapie durchgeführt wird.

Patienten mit irresektablen Metastasen profitieren von dieser Therapie am stärksten.

Die LITT ist im Vergleich zur Resektion beliebig wiederholbar, was für die Behandlung der häufig auftretenden Rezidivmetastasen von großem Nutzen ist. Weiterer Vorteil der LITT ist die Durchführbarkeit innerhalb eines ambulanten Therapiemanagements, wenn sie perkutan durchgeführt wird.

Da die laserinduzierte Thermotherapie ein relativ neues Verfahren ist, bleibt abzuwarten, ob im Rahmen des Lernprozesses bezüglich dieser Therapieform noch Verbesserungen erzielt werden können.

Inwiefern der laserinduzierten Thermotherapie kurative Ansätze zugesprochen werden können, muss in Zukunft geklärt werden. Multizentrische prospektive, randomisierte Studien sollten Aufschluss darüber geben.

**6. Literaturverzeichnis**

1. *Adson M.A. (1987)*  
Resection of Liver Metastases- When is it Worthwhile?  
World J. Surg. 11: 511-520
  
2. *Adson M.A. (1984)*  
Resection of Hepatic Metastasis From Colorectal Cancer  
Arch. Surg.; 119: 647-651
  
3. *Abdalla, Vauthey, Ellis, Ellis, Pollock, Broglio, Hess, Curley (2004)*  
Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequenzy Ablation,  
and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases  
Ann Surg 239: 818-827
  
4. *Albrecht D., Germer C.T., Roggan A., Isbert C., Ritz J.P., Buhr H.J. (1998)*  
Laserinduzierte Thermotheapie- Technische Vorraussetzungen zur Behandlung  
maligner Lebertumoren.  
Chirurg 69: 930-937
  
5. *Albrecht D., Germer C.T., Roggan A., Isbert C., Ritz J.P., Buhr H.J. (1998)*  
Optimized Laser-Induced Thermotheapie in Treatment of Liver Metastasis of  
Colorectal Carcinomas, an interdisciplinary responsibility. A Clinical Study  
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressband; 115: 1438-1440

6. *Aparicio J., Fernandez-Martos C., Vincent JM., Maestu I., Llorca C., Busquier I., Campos JM., Perez-Enguix D., Balcells M. (2005)*  
FOLFOX alternated with FOLFIRI as first-line chemotherapy for metastatic colorectal Cancer.  
Clin Colorectal Cancer 5(4): 263-267
  
7. *Bengmark S., Hafström L., (1966)*  
The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The Prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma at Laparotomy.  
Cancer 23: 198-202
  
8. *Bengtsson G., Carlsson G., Hafström L., Jönsson P.-E. (1981)*  
Natural History of Patients With Untreated Liver Metastases From Colorectal Cancer  
The American Journal of Surgery ; 141: 586-589
  
9. *Bhuyan B.K. (1997)*  
Kinetics of Cell Kill by Hyperthermia  
Cancer Res. 39: 2277-2282
  
10. *Bown S.G. (1983)*  
Phototherapy of Tumors  
World J. Surg.

11. *Callstrom MR., Charboneau JW., Goetz MP., Rubin J., Atwell TD, Farrell MA., Welch TJ., Maus TP. (2006)*  
Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem  
Skeletal Radiol. 35(1).1-15
  
12. *Caveliere R. (1967)*  
Selective Heat Sensitivity of Cancer Cell – Biochemical and Clinical Studies  
Cancer 20: 1351-1381
  
13. *Christophi C., Nikfarjam M., Malcontenti- Wilson C., Muralidharan V. (2004)*  
Long Term Survival of Patients with unresectable Colorectal Liver Metastases treated By Percutaneous Interstitial Laser Thermotherapy.  
World J. Surg. 28(10): 987-994
  
14. *Cha C., Lee F.T., Rikkers L.F., Niederhuber J.E., Nguyen B.T., Mahvi D.M. (2001)*  
Rationale for the Combination of Cryoablation With Surgical Resection of Hepatic Tumors  
Gastrointest. Surg. 5(2): 206-213
  
15. *Curley S. (2005)*  
Outcomes After Surgical Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases  
Sem in Oncology Vol. 32 109-111

16. *Daikuzuno N., Suzuki S., Tajiri H., Tsunekawa H., Ohyama M., Joffe S.N (1988)*  
Laserthermia: A New Computer-Controlled Contact Nd: YAG System for Intestinal  
Local Hyperthermia  
Lasers Surg Med. 8: 254-258
  
17. *Diedrich C.J. (2005)*  
Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: Overview of technology and  
Clinical implementation  
Int. J. Hyperthermia, 21(8): 745-753
  
18. *Einstein A. (1917)*  
Zur Quantentheorie der Strahlung  
Phys. Zeitschrift 18: 121-128
  
19. *Ekberg H., Tranberg K., Anderson R., Lundstedt C., Hägerstrand I., Ranstam J.,  
Bengmark S. (1986)*  
Determinants of Survival in Liver resection for Colorectal Secondaries  
Br. J. Surg 73: 727-732
  
20. *Engelmann K., Mack M.G., Eichler K., Straub R., Zangos S., Vogl T.J. (2003)*  
Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen:  
Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie  
Fortschr Röntgenstr 175: 682-687

21. *Eder M., Weiss M. (1991)*  
Hämatogene Lebermetastasen- humanpathogene Grundlagen  
Chirurg 62: 705-709
  
22. *Elias D., Lasser P., Hoang JM, Leclere J., Debaene B., Bognel C., Spencer A., Rougier P. (1993)*  
Repeat Hepatectomy for Cancer  
Br. J. Surg. 80: 1557-1562
  
23. *Ewing J. (1928)*  
Neoplastic Diseases  
WB Saunders Philadelphia
  
24. *Flieger D., Keller R., Fischbach W. (2004)*  
Kolorektales Karzinom. Schwerpunkt: Palliative Tumorthherapie im Verdauungstrakt  
Der Internist Band 45, Nummer 7: 786-794
  
25. *Foster J.H. (1978)*  
Survival after liver resection for secondary tumors.  
Am J Surg 135: 389-394
  
26. *Gannon C.J., Curley S. (2005)*  
The Role of Focal Liver Ablation in the Treatment of Unresectable Primary and  
Secondary Malignant Liver Tumors  
Seminars in Radiation Oncology Vo.15 Issue 4: 265-272

27. *Germer C.T., Buhr H.J., Isbert C., (2005)*  
Nichtoperative Ablation - Möglichkeiten und Grenzen der Ablationsverfahren zur  
Behandlung von Lebermetastasen unter kurativer Intention  
Chirurg 76: 552-563
  
28. *Germer C.T., Isbert C., Ritz J.P., Roggan A. (2000)*  
Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) zur Behandlung maligner Lebertumore  
Fortschritte in der Lasermedizin 21, Ecomed Verlag
  
29. *Germer C.T., Albrecht D., Roggan A., Ritz J.P., Buhr H.J. (1998)*  
Technology for In Situ Ablation by Laproscopic and Image-Guided laser  
Hyperthermia  
Semin. Laprosc. Surg. 5: 195-203
  
30. *Gillams A.R., Lees W.R. (2004)*  
Radio-frequenzy ablation of colorectal liver metastases in 167 patients  
Eur Radiol 14: 2261-2267
  
31. *Goldberg S.N., Charboneau J.W., Dodd III G.D., Lee jr. F.T., McGahen J.P., Rhim H.,  
Silverman S.G., Solbiati L., Vogl T.J., Bradford J.W. (2003)*  
Image-guided Tumor Ablation: Proposal for Standardization of Terms and Reporting  
Criteria  
Radiology 228: 335-345

32. *Häring R., Bauknecht K.-J., Boese-Landgraf J. (1987)*  
Chirurgie der Lebermetastasen  
In: Schumpelick V., Pichelmayer R.(eds.) Chirurgie der Leber  
Springer Verlag Berlin: 165-173
33. *Henriques FCJ, Moritz AR. (1947)*  
Studies of the Thermal injuries I: The conduction of heat to and through the skin and  
the temperature attained therein  
Am J Pathol. 23: 531-549
34. *Heslin M.J., Medina-Franco H., Parker M., Vickers S.M., Andrete J., Urist M. (2001)*  
Colorectal hepatic metastases: resection, lokal ablation and hepatic artery infusion  
pump are associated with prolonged survival  
Arch Surg 136(3): 318-323
35. *Hohenberger P., Schlag P., Schwarz V., Herfarth C. (1988)*  
Leberresektion bei Patienten mit Metastasen colorektaler Carzinome.  
Chirurg 59: 410-417
36. *Hohenberger P., Schlag P., Schwarz V., Herfarth C. (1990)*  
Tumor recurrence and options for further treatment after resection of liver metastases  
in patients with colorectal cancer.  
J.Surg.Oncol. 44: 245-251

37. *Holmer C., Lehmann K., Risk J., Roggan A., Germer CT.,Reisfelder C., Isbert C., Buhr H.J., Ritz JP. (2006)*  
Colorectal Tumors and Hepatic Metastases Differ in Their Optical Properties-  
Relevance for Dosimetry in Laser-induced Interstitial Thermotherapy  
Lasers in Surgery and Medicine 38:269-304
38. *Iwatsuki S., Shaw B., Starzl T. (1983)*  
Experience with 150 liver resections  
Ann. Surg. 197: 247-243
39. *Isbert C., Roggan A., Ritz J.P., Müller G., Buhr H.J., Lehmann K.-S., Germer C.T. (2001)*  
Laser- induced Thermotherapy- Intra and Extralesionary Recurrence After Incomplete  
Destruction of Experimental Liver Metastases  
Surg. Endosc. 15: 1320-1326
40. *Isbert C., Ritz J.P., Roggan A., Schuppan D., Rühl M., Buhr H.J., Germer C.T. (2004)*  
Enhancement of the Immune Response to Residual Intrahepatic Tumor Tissue by  
Laser- Induced Thermotherapy (LITT) Compared to hepatic Resection  
Lasers in Surgery and Medicine 35: 284-292

41. *Isbert C., Ritz J.P., Schilling A., Roggan A., Heiniche A., Wolf K.-J., Müller G., Buhr H.J., Germer C.T., (2002)*  
Laserinduced Thermotherapy (LITT) of Experimental Livermetastasis-Detection of Residual Tumors Using Gd-DTPA Enhanced MRI  
Lasers in Surgery and Medicine 30: 280-289
  
42. *Jaques S.L. (1992)*  
Laser-tissue interactions ; photochemical, photothermal and photomechanical.  
Surg. Clin. N. Am. 72: 531-558
  
43. *Jiang S.C., Zhang X. X. (2005)*  
Dynamic modelling of photothermal interactions for laser-induced interstitial thermotherapy: parameter sensitivity analysis  
Lasers in Medical Science
  
44. *Johnson L.F. (1961)*  
Optical maser characteristics of rare-earth ions in crystal  
J. Appl. Physiol. 34: 897-909
  
45. *Kemeny N. (1992)*  
Review of regional therapy of liver metastases in colorectal cancer.  
Semin. Oncol. 19: 155-162

46. *Kinoshita Y., Tokuda A., Akagi S., Watanabe M., Hamamoto S., Tanaka S., Uchida Y., Fukuda S (2000).*

Multiple small lesions of hepatocellular carcinoma controlled by percutaneous laparoscopic ethanol injection—a case support  
HepatoGastroenterology Mar-Apr;47(32): 383-385

47. *Kroll P., Meyer C.H. (2006)*

Which treatment is best for which AMD patient?  
*Br J of Ophthalmol 90: 128-130*

48. *Kruschewski M., Germer C.T., Rieger H., Buhr H.J., (2002)*

Radikale Resektion des kolorektalen Karzinoms bei Hochbetagten  
Chirurg 73: 241-244

49. *Liu L.X., Zhang W.H., Jiang H.C. (2003)*

Current Treatment for liver metastases from colorectal cancer  
World J Gastroenterol 9(2): 193-200

50. *Maataoui A., Qian J., Mack M.G., Straub R., Oppermann E., Khan M.F., Knappe V., Vogl T.J., (2005)*

Laserinduzierte interstitielle ThermoTherapie (LITT) von Lebermetastasen unterschiedlicher Größe im Kleintiermodell  
Fortschr. Röntgenstr 177: 405-410

51. *Maataoui A., Qian J., Mack M.G., Khan M.F., Oppermann E., Roozru M., Schmidt S., Bechstein W.O., Vogl T.J. (2005)*  
Liver Metastases in Rats: Chemoembolization Combined with Interstitial Laser Ablation for Treatment  
Radiology 237: 479-484
  
52. *Mack M.G., Straub R., Eichler K., Engelmann K., Zangos S., Roggan A., Woitaschek D., Böttger M., Vogl T.J. (2001)*  
Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases  
Abdom. Imaging 26: 369-374
  
53. *Mack MG, Straub R., Eichler K., Söllner O., Lehnert T., Vogl TJ (2004)*  
Breast Cancer Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy-Local Tumor Control Rate and Survival Data  
Radiology 233: 400-409
  
54. *Maehara Y., Kusumoto T., Anai H., Akazawa K., Sugimachi K. (1988)*  
Excised human neoplastic tissues are more sensitiv to heat than the adjacent normal tissues  
Eur. Surg. Res. 20 : 254-259
  
55. *Maimann T. (1960)*  
Stimulated optical radiation in ruby  
Nature 187: 709-712

56. Masters A., Bown S.G. (1992)  
Interstitial Laser Hyperthermia  
Sem. N surg. Oncology8: 242-249
57. *Mensel B., Weigel C., Heidecke C.-D., Stier A., Hosten N., (2005)*  
Laserinduzierte Thermotheapie (LITT) von Lebertumoren in zentraler Lokalisation:  
Ergebnisse und Komplikationen  
Fortsch Röntgenstr 177: 1267-1275
58. *Mohammed Y., Verhey J.F., (2005)*  
A finite element method model to stimulate laser interstitial thermo therapy in  
anatomical inhomogeneous regions  
Biomed Eng Online 4:2
59. *Mulier S, Ni Y., Jamert J., Ruers T., Marchal G., Michel L., (2005)*  
Local Recurrence After Hepatic Radiofrequency Coagulation. Multivariate Meta-  
Analysis and Review of Contributing Factors  
Ann Surg; 242: 158-171
60. *Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C., (2006)*  
Altered growth patterns of colorectal liver metastases after thermal ablation  
Surgery Vol. 139 Issue 1: 73-81

61. *Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C., (2005)*  
Mechanisms of Focal Heat Destruction of Liver Tumors  
Journal of Surgical Research 127, 208-223
  
62. *Nikfarjam M., Muralidharan V., Malcontenti-Wilson C., Christophi C., (2005)*  
Progressive Microvascular Injury in Liver and Colorectal Liver Metastases Following  
Laser Induced Focal Hyperthermia Therapy  
Lasers in Surgery and Medicine 37:64-73
  
63. *Nikfarjam M., Malcontenti-Wilson C., Christophi C., (2005)*  
Comparism of 980- and 1064-nm Wavelengths for Interstitial Laser Thermotherapy of  
the Liver  
Photomedicine and Laser Surgery Vol. 23 Number 3 : 284-288
  
64. *Noguera A., Vincens A., Morales S. (2005)*  
Liver resection in metastatic colorectal cancer: a multidisciplinary approach.  
Rev. Esp. Enferm Dig. 97(11): 786-93
  
65. Orth K., Russ D., Steiner R., Begeer H.G. (1997)  
Dynamische interstitielle Laserapplikation zur Therapie sekundärer Lebertumoren.  
Eine tierexperimentelle Studie  
Chirurg 68: 1268-1274

66. *Oxley EM., Ellis H. (1969)*  
Prognosis of Carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases  
Br J Surg 56: 149-152
67. Pawlik TM, Izzo F., Cohen DS., Morris JS., Curley SA. (2003)  
Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies:  
results in 172 patients  
Ann Surg Oncol 10(9); 1059-1069
68. *Pickren J.W., Tsukuda Y., Lane W.W. (1984)*  
Liver metastases: analysis of autopsy data  
In: Weiss L., Gilber H.A. (Eds.) : Livermetastases  
GK Hall, Boston: 2-18
69. *Popescu I., Ionescu M., Alexandrescu S., Ciurea S., Hrehoret D., Sarbu-Boeti P.,  
Boros M., Croitoru A., Anghel R., (2006)*  
Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer.  
Chirurgia 101(1): 13-24
70. *Pringle HJ (1908)*  
Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma  
Ann Surg. 48: 531

71. *Ricke J. (2004)*  
Interventionelle Therapie von Lebermetastasen  
Z Gastroenterol 42: 1321-1328
72. *Ritz J.P., Lehmann K.S., Isbert C., Reissfelder C., Albrecht T., Stein T., Buhr H.J. (2006)*  
In-Vivo Evaluation of a Novel Bipolar Radiofrequency Device for Interstitial  
Thermotherapy of Liver Tumors During Normal and Interrupted Hepatic Perfusion  
Journal of Surgical Research
73. *Ritz J.P., Lehmann K., Isbert C., Roggan A., Germer C.T., Buhr H.J. (2005)*  
Effectivity of Laser-Induced Thermotherapy: In Vivo Comparison of Arterial  
Microemolization and Complete Hepatic Inflow Occlusion  
Lasers in Surgery and Medicine 36: 238-244
74. *Ritz J.P., Roggan A., Isbert C., Müller G., Buhr H.J., Germer C.T. (2001)*  
Optical Properties of Native and Coagulated Porcine Liver Tissue Between 400 and  
2400nm  
Lasers In Surgery and Medicine 29: 205-212
75. *Ritz J.P., Roggan A., Isbert C., Germer C.T., Müller G., Buhr H.J., Germer C.T. (2001)*  
Continious Changes in the Optical Properties of Liver Tissue During Laser-Induced  
Interstitial Thermotherapy  
Lasers in Surgery and Medicine 28: 307-312

76. *Roggan A., Albrecht D., Berlien H.P., Beuthan J., Fuchs B., Germer C., Mesecke V., Rheinbaben I., Rygiel R., Schrüenedr S., Müller G. (1995)*

Application equipment for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy.

SPIE Press, Bellingham: 224-248

77. *Roggan A., Albrecht D., Berlien H.P., Beuthan J., Germer C., Koch H., Wodrich W., Müller G. (1995)*

Development of an application set for intraoperative and percutaneous laser-induced interstitial thermotherapy (LITT).

Proceedings SPIE 2327: 253-262

78. Rosenberg B., Kemeny G., Switzer R.C., Hamilton T.c. (1971)

Quantitative evidence for protein denaturation as the cause of thermal death.

Nature 232: 471-473

79. *Schawlow A.L., Townes C.H. (1958)*

Infrared and optical masers

Phys. Rev. 112: 1940

80. *Scheele J., Altendorf-Hofmann A., Grube T., Hohenberger W., Stangl R., Schmidt K. (2001)*  
Resektion kolorektaler Lebermetastasen – Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion?  
Chirurg 72: 547-560
81. *Scheele J., Stang R., Altendorf-Hofmann A., Paul M. (1995)*  
Resection of colorectal metastases  
World J Surg. 19: 59-71
82. *Schneider P.D. (1992)*  
Liver resection and laser hyperthermia.  
Surg. Clin.N.Am. 72: 623-632
83. *Schueler AO, Jurklies C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N (2003)*  
Thermotherapy in hereditary *retinoblastoma*  
Br J Ophthalmol. 87(1): 1432
84. *Schulze P.C., Vitzthum H.E., Goldammer A., Schneider J.P., Schober R. (2004)*  
Laser-induced thermotherapy of neoplastic lesions in the brain- underlying tissue alterations, MRI-monitoring and clinical applicability  
Acta Neurochir 146. 803-812

85. *Stangl R., Altenorf-Hoffmann A., Charnley R., Scheele J. (1994)*  
Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases  
Lancet 343: 1405-1410
86. *Steele jr. G., Ravikumar T.S., (1989)*  
Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective  
Ann Surg 210: 127-138
87. *Sullivan RD., Norcross JW., Watkins E. (1964)*  
Chemotherapy for metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion  
N Engl J Med 270 : 321-327
88. *Tacke J., Mahnken A. H., Günther R. W., (2005)*  
Perkutane Thermoablation von Nierentumoren  
Fortschr Röntgenstr 177: 1631-1640
89. *Takayasu K., Shima Y., Muramatsu Y., Moriyama N., Yamada T., Makuuchi M.,  
Hasegawa H., Hirohashi S. (1987)*  
Hepatocellular carcinoma: treatment with interarterial iodized oil with and without  
chemotherapeutic agents  
Radiology 163: 345-351

90. *Taylor I., (1996)*  
Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present studies.  
Br. J. Surg. 83 : 456-460
91. *Thomsen S. (1991)*  
Pathologic analysis of photodermal and photomechanical effects of laser-tissue  
interactins.  
Photochem. Photobiol. 53: 825-835
92. *Veenendaal LM, de Jaeger A, Stapper G, Borel Rinke JH,  
van Hillegersberg R. (2006)*  
Multiple Fiber Laser-Induced Thermotherapy for Ablation of Large Intrahepatic  
Tumors  
Photomedicine and Lasers Surgery Vol.24 Number 1: 3-9
93. *Veenendaal LM, Borel Rinke JH, Lips CJ, van Hillegersberg R. (2006)*  
Liver metastases of neuroendocrine tumors; early reduction of tumor load to improve  
life expectancy.  
World J Surg Oncol. 26;4(1): 35
94. *Viadana E., Bross I.D.J., Pickren J.W., (1978)*  
Cascade spread of blood-born metastases in solid and nonsolid cancers of humans.  
In: Weiss L., Gilbert H.A.: Pulmonary metastases.  
GK Hall, Boston: 143-149

95. *Vogl TJ, Mack M., Eichler K., Lehnert T., Nabil M. (2006)*  
Effect of laser-induced thermotherapy on liver metastases  
Expert Rev Anticancer Ther. 6 (5): 769-74
96. *Vogl T.J., Straub R., Eichler K., Woitaschek D., Mack M.G. (2002)*  
Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging-guided Laser-Induced  
Thermotherapy: Experience with Complications in 899 Patients (2,520 lesions)  
Radiology 225: 367-377
97. *Vogl T.J., Straub R., Eichler K., Söllner O., Mack M.G. (2004)*  
Colorectal Carcinoma Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy-  
Local Tumor Control Rate and Survival Data  
Radiology 230: 450-458
98. *Vogl T.J., Straub R., Eichler K., Engelmann K., Zangos S., Woitaschek D., Böttger M.,  
Mack M.G. (2002)*  
Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals,  
equipment(s), procedure(s)-side effects, complications and results  
European Journal of Ultrasound 13: 117-127
99. *Vogl T.J., Straub R., Eichler K., Woitaschek D. Mack M.G. (2001)*  
Moderne Alternativen zur Metastasenresektion- MR-gesteuerte Laser-induzierte  
Thermotherapie (LITT) und andere lokal ablativ Verfahren  
Therapeutische Umschau Band 58 Heft 12: S.718-724

100. *Vogl T.J., Zangos S., Balzer J.O., Thalhammer A., Mack M.G. (2002)*  
Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellungen,  
Technik, Ergebnisse  
Fortschr. Röntgenstr 174: 675-683
101. *Vogl T.J., Mack M.G., Balzer J.O., Engelmann K., Straub R., Eichler K., Woitaschek  
D., Zangos S. (2003)*  
Liver Metastases: Neoadjuvant Downsizing with Transarteriel Chemoembolization  
before Laser-Induced Thermotherapy  
Radiology 229: 457-464
102. *Vogl T.J., Mack M.G., Roggan A., Straub R., Eichler K.C., Muller P.K., Knappe V.,  
Felix R. (1998)*  
Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy  
of liver lesions: initial clinical results.  
Radiol. 209(2): 381-385
103. *Wacker F.K., Reither K., Ritz J.P., Roggan A., Germer C.T., Wolf K.J. (2001)*  
MR-Guided Interstitial Laser-Induced Thermotherapy of Hepatic Metastasis  
Combined With Arterial Blood Flow Reduction: Technique and First Clinical Results  
in an Open MR System  
Journal Of Magnetic Resonance Imaging 13: 31-36

104. *Walther H.E. (1948)*  
Krebsmetastasen  
Schwabe, Basel
105. *Weiss L., Grundmann E., Torhorst J. et al. (1986)*  
Hemangiomatic metastatic patterns in colonic carcinoma: An analysis in 1541  
necropsies  
J Pathol 150: 195-203
106. *Wicherts DA, de Haas RJ, Borel Rinke IH, Voest EE, van Hillegersberg R. (2006)*  
Better Treatment for patients with colorectal liver metastases  
Ned. Tijdschr Geneesk 18;150(7): 345-51
107. *Yamashita Y., Takahashi M., Bussaka H., Fukushima S., Kawaguchi T.,  
Nakano M., (1989)*  
Interarteriel infusion of 5-fluoro-2-desoxyuridine-C8 dissolved in a lymphographic  
agent in malignant liver tumors. A preliminary report  
Cancer 64: 2437-2444
108. *Yan T.D., Lian K.Q., Chang D., Morris D.L., (2006)*  
Management of intrahepatic recurrence after curative treatment of colorectal liver  
metastases  
British Journal of Surgery 93: 854-859

109. *Zuckermann M., Batignani G., Leo F., Tonelli F., (2005)*

Major and repeated liver surgery in the multimodal treatment of synchronous and metachronous metastasis of colorectal cancer

Suppl. Tumori 4 (3): 36

**7. Anhang**

**Prä-Therapie** Datum: ... Geschlecht:  M  W

Vor-/Nachname:..... Geburtsdatum: .....

Adresse/Tel.:..... HA/Tel.:.....

**Primärtumor** OP-Datum (Primär): .....

**Lokalisation**

- Kolon
- Rektum
- Anal
- Mamma
- Pankreas
- Gyn.-Tm:.....
- Lunge
- Ösophagus
- HCC
- Sonst.:.....
- unbekannt

**Residualtumor**

- kein RT (R0)
- mikroskopisch RT (R1)
- makroskopisch RT (R2)
- RT nicht beurteilbar (RX)

**Differenzierungsgrad**

- gut differenziert (G1)
- mäßig differenziert (G2)
- schlecht differenziert(G3)
- nicht beurteilbar(GX)

**TNM postoperativ**

- pT
- pN
- pM

**Histologie**

- Adenokarzinom
- Plattenepithel-Ca
- Karzinoid
- Sarkom
- .....

**Verlauf der Primär OP**

- o.B.
- .....

**präoperative Begleittherapie**

- neoadjuvante Chemotherapie
- neoadjuvante Strahlentherapie

**postoperative Begleittherapie**

- adjuvante Chemotherapie
- adjuvante Strahlentherapie

**Status praesens (z.Zt. der 1. LITT)**

Gewicht: .. kg Körpergröße: .. cm Karnofsky-Index . %

**Vorgeschichte**

- synchrone Lebermetastasen
- ja; Seg:.....
  - nein
- vorherige Leberresektion
- ja; Seg:.....
  - R0  R1  R2  Rx
  - nein

**Abdomen (Status praesens)**

- keine Beschwerden
- Hepatomegalie
- Aszites
- Zirrhose
- Oberbauchbeschwerden
- .....

**Sonstiges (Status praesens)**

- Herzerkrankung /KHK
- Diab.mell.
- AVK
- andere schwere Erkrankungen welche?.....
- Schmerzen wo?.....

**Chemotherapie der Lebermetastasen**

- ja  nein
- frühere maligne Erkrankungen
- ja;welche?.....
  - nein

.....

**Laborwerte vor der 1. LITT**

CEA    □□□□ μg/l      GPT    □□□□ U/l      QUICK □□□□ %  
 CA19-9 □□□□ U/ml    Bilirubin □□□□ μmol/l    Alk.Phos. □□□□ U/l  
 GOT    □□□□ U/l      Hämoglobin □□□□ g/dl    Kreatinin □□□□ μmol/l

**Metastasen-Diagnostik**      Datum: □□□.□□□.□□□

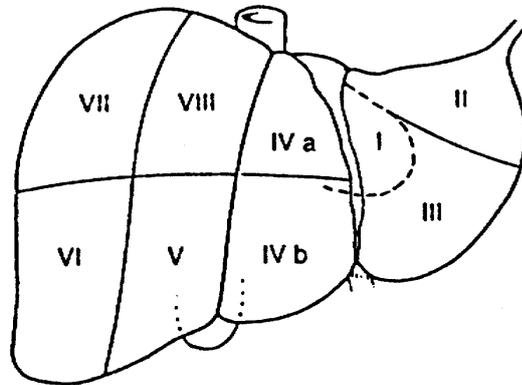
MRT       CT       Sono

**Größe der Lebermetastasen**      **Therapie**  
 LITT    Resek.    nein

Metastase A □,□ x □,□ cm<sup>3</sup>              
 Metastase B □,□ x □,□ cm<sup>3</sup>              
 Metastase C □,□ x □,□ cm<sup>3</sup>              
 Metastase D □,□ x □,□ cm<sup>3</sup>              
 Metastase E □,□ x □,□ cm<sup>3</sup>              
 > 5 Metastasen

**Extrahepatische Metastasen**    **Gesichert/ausgeschlossen**

Lunge                                     CT  
 Knochen                                 MRT  
 Lokal                                     Sono  
 .....                                     Thorax  
 keine



Metastasen mit Großbuchstaben markieren

Abbildung 15: Datenerfassungsbogen prätherapeutisch

# Therapie

## Durchführung Resektionen

R0	R1	R2			
Metastase	____	<input type="checkbox"/> E nukleation / Keil	<input type="checkbox"/> Segmente: _____	<input type="checkbox"/> Hemihepatektomie	
L/R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Metastase	____	<input type="checkbox"/> E nukleation / Keil	<input type="checkbox"/> Segmente: _____	<input type="checkbox"/> Hemihepatektomie	
L/R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Metastase	____	<input type="checkbox"/> E nukleation / Keil	<input type="checkbox"/> Segmente: _____	<input type="checkbox"/> Hemihepatektomie	
L/R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Metastase	____	<input type="checkbox"/> E nukleation / Keil	<input type="checkbox"/> Segmente: _____	<input type="checkbox"/> Hemihepatektomie	
L/R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

## Durchführung LITT

<b>Monitoring Punktion</b>		<b>Monitoring Therapie</b>		<b>Lasersysteme</b>		<b>Komplikationen</b>	
<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> Nd:YAG	<input type="checkbox"/> Pleuraerguß	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> Diode	<input type="checkbox"/> Nachblutung	<input type="checkbox"/> Kardiale Kompl.
<input type="checkbox"/> US	<input type="checkbox"/> US	<input type="checkbox"/> Strahlteiler	<input type="checkbox"/> Hämatombildung	<input type="checkbox"/> Palpation	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> Schmerzen	
<b>Spherex®</b>							
Intensität:.....							
<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja >>	____ : ____	____  ml				
Lokalis:.....							
		Injektionszeit(h:m)	Menge	<input type="checkbox"/>			
.....							
		____ : ____	____  ml				
		Injektionszeit(h:m)	Menge				
.....							
Zugang(z.B.MIAH)							
Metastase	____	____	____				
Punktionskanal		Applikations-Nr. *	Applikator typ (ggf. mit Flow)				
____ : ____	____	____ : ____	____	Watt			
Start Laser (h:m)	MR-Studie (Base)	Appl.-Dauer (m:s)	Leistung (Start)				
<input type="checkbox"/> Spherex							
<input type="checkbox"/> Pringle							
Bemerkungen							
Metastase	____	____	____				
Punktionskanal		Applikations-Nr. *	Applikator typ (ggf. mit Flow)				
____ : ____	____	____ : ____	____	Watt			
Start Laser (h:m)	MR-Studie (Base)	Appl.-Dauer (m:s)	Leistung (Start)				
<input type="checkbox"/> Spherex							

<input type="checkbox"/> Pringle	Bemerkungen		
Metastase  ____	____	____	
Punktionskanal      Applikations-Nr. *      Applikatortyp (ggf. mit Flow)			
____ : ____	____	____ : ____	____  Watt
Start Laser (h:m)	MR-Studie (Base)	Appl.-Dauer (m:s)	Leistung (Start)
<input type="checkbox"/> Spherex			
<input type="checkbox"/> Pringle      Bemerkungen			
Metastase  ____	____	____	
Punktionskanal      Applikations-Nr. *      Applikatortyp (ggf. mit Flow)			
____ : ____	____	____ : ____	____  Watt
Start Laser (h:m)	MR-Studie (Base)	Appl.-Dauer (m:s)	Leistung (Start)
<input type="checkbox"/> Spherex			
<input type="checkbox"/> Pringle      Bemerkungen			

Abbildung 16: Datenerfassungsbogen für die jeweilige Therapie

**Verlaufskontrolle**

Datum:  _ _ .  _ _ .  _ _		Letzte LITT.:  _ _ .  _ _ .  _ _	
Monate. n. ED-Mets.:  _ _ _		Monate. n. LITT:  _ _ _	
Primär-Tumor: _____			
<b>Allgemeine Angaben</b>			
<b>Status</b>		<b>Art der Kontrolle</b>	
<input type="checkbox"/> Patient lebt	<input type="checkbox"/> Patient ist verstorben	<input type="checkbox"/> Klinikbesuch	
	letzter Kontakt:  _ _ .  _ _ .  _ _	<input type="checkbox"/> Anfrage beim Pat./Angeh.	
	Monate nach LITT  _ _	<input type="checkbox"/> Anfrage beim Hausarzt	
	Monate nach PT  _ _	<input type="checkbox"/> Einwohnermeldeamt	
Todesursache			
<input type="checkbox"/> Tumorleiden		<input type="checkbox"/> pulmonal	
		<input type="checkbox"/> unbekannt	
		<input type="checkbox"/> Sepsis	
<input type="checkbox"/> Kardial		<input type="checkbox"/> .....	
<b>Primärtumorstatus</b>			
Lokalrezidiv	nein	ja	k.A.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Diagnostisch gesichert</b>	<b>Zusätzliche Therapie</b>	<b>Therapiekontrolle (Resektion)</b>	
<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> kein RT (R0)	
<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> Resektion	<input type="checkbox"/> mikroskopisch RT (R1)	
<input type="checkbox"/> Koloskopie	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/> makroskopisch RT (R2)	
<input type="checkbox"/> Kolon KE	<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (RX)	
<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....		
<b>Metastasenstatus intrahepatisch</b>			
<input type="checkbox"/> keine Metastasen	<b>Diagnostisch gesichert</b>	<b>Zusätzliche Therapie</b>	<b>Therapiekontrolle (Resektion)</b>
<input type="checkbox"/> Metastasen	<input type="checkbox"/> Referenz-MRT	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> kein RT (R0)
<input type="checkbox"/> I		<input type="checkbox"/> Resektion	<input type="checkbox"/> mikroskopisch RT (R1)
<input type="checkbox"/> II		<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> makroskopisch RT (R2)
<input type="checkbox"/> III		<input type="checkbox"/> LITT	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (RX)
<input type="checkbox"/> IV		<input type="checkbox"/> .....	
<input type="checkbox"/> V			
<input type="checkbox"/> VI			
<input type="checkbox"/> VII			
<input type="checkbox"/> VIII			
<b>Metastasenstatus extrahepatisch</b>			
Metastasen	nein	ja	k.A.
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peritoneum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehirn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Diagnostisch gesichert</b>	<b>Zusätzliche Therapie</b>	<b>Therapiekontrolle (Resektion)</b>	
<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> kein RT (R0)	
<input type="checkbox"/> MRT	<input type="checkbox"/> Resektion	<input type="checkbox"/> mikroskopisch RT (R1)	
<input type="checkbox"/> Sonographie	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/> makroskopisch RT (R2)	
<input type="checkbox"/> Röntgen-Thorax <sup>I, II</sup>	<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (RX)	
<input type="checkbox"/> Szintigraphie	<input type="checkbox"/> .....		
<input type="checkbox"/> .....			
<b>Laborwerte (Zeitraum nach 1. LITT: )</b>			
CEA	_ _ _  µg/l	GPT	_ _ _  U/l
CA19-9	_ _ _  U/ml	Bilirubin	_ _ _  µmol/l
GOT	_ _ _  U/l	Hämoglobin	_ _ _  g/dl
		QUICK	_ _ _  %
		Alk.Phos.	_ _ _  U/l
		Kreatinin	_ _ _  µmol/l

Abbildung 17: Datenerfassungsbogen der Verlaufskontrolle

## Fragebogen

Sehr geehrter Fr. Kollegin, die folgenden Daten sind die von uns bereits erfassten, uns bekannten Daten über unseren gemeinsamen Patienten:

**Patient(in)** :

**Geburtstag** :

**Primärtumor** :

**Lebermetastasen** :

**Diagnosedatum** :

**Betroffenes Lebersegment** :

**Therapie durch LITT im** :

Sehr geehrter Fr. Kollegin, bitte machen sie die ihnen bekannten Angaben über unseren gemeinsamen Pat. in zeitlicher Fortsetzung zu den obigen Daten, also ab.....

### 1. Allgemeinzustand des Pat. : \_\_\_\_\_

Patient lebt

Patient ist verstorben

Todesursache: \_\_\_\_\_

Todesdatum: \_\_\_\_\_

### 2. Angaben zum Primärtumorstatus :

Lokalrezidiv? Ja Nein nicht bekannt

Wenn ja, wie wurde therapiert?

Chemotherapie

Resektion

Bestrahlung

Andere, welche? \_\_\_\_\_

Keine

Nicht bekannt

Therapiedatum: \_\_\_\_\_  Nicht bekannt

### 3. Metastasenstatus

Sind neue Metastasen aufgetreten?  Ja  Nein  Nicht bekannt

Wenn ja, wo?  Intrahepatisch  Extrahepatisch

Wenn intrahepatisch, welches Lebersegment? \_\_\_\_\_

Diagnostisch gesichert durch:  MRT  
 CT  
 Sonographie  
 Andere, welche? \_\_\_\_\_  
 Nicht bekannt

Wie wurde therapiert?  LITT  
 Resektion  
 Chemotherapie  
 Andere, welche? \_\_\_\_\_  
 Keine  
 Nicht bekannt

Therapiedatum: \_\_\_\_\_  Nicht bekannt

Wenn extrahepatisch, welches Organ ist betroffen? \_\_\_\_\_

Diagnosedatum: \_\_\_\_\_  Nicht bekannt

Wie wurde therapiert?  Resektion  
 Chemotherapie  
 Bestrahlung  
 Andere, welche? \_\_\_\_\_  
 Keine  
 Nicht bekannt

Therapiedatum: \_\_\_\_\_  Nicht bekannt

Abb.18: Hausarztansreiben

8. Huldigung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. J. Buhr, Leiter der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie Herrn PD Dr. med. J.-P. Ritz, Oberarzt in der oben genannten Abteilung für die freundliche Überlassung des Themas, das in mich gesetzte Vertrauen und die intensive Betreuung während der Erstellung meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank Frau Urte Zurbuchen, Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, die durch ihre geduldige Art bei der Erstellung dieser Arbeit eine sehr große Hilfe war und mich insbesondere bei der Datenerhebung sowie beim Überarbeiten meiner Manuskripte fachlich unterstützte.

Herrn Dr. U. Gauger danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der statistischen Berechnungen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Großmutter, meinen Geschwistern und Eltern sowie meinen sehr guten Freunden Herrn Mehmet Özdemir und Frau Grit Harre für ihre stete Anteilnahme an dieser Arbeit.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **Erklärung an Eides statt**

„Ich, Samir Aoukal, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Effektivität der laserinduzierten Thermotheapie von primären und sekundären hepatischen Tumoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 27.08.2007