

2. Literaturübersicht

2.1 Kolorektalkarzinom des Menschen

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit einer Inzidenz von 25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr das häufigste Karzinom des Gastrointestinaltrakts des Menschen (6). Absolut gesehen ist es das zweithäufigste Karzinom sowohl des Mannes als auch der Frau. 12,4 % bzw. 16,2 % der Krebstodesfälle bei Männern bzw. Frauen sind auf ein Kolorektalkarzinom zurückzuführen, in der Statistik hinter dem Bronchalkarzinom bzw. Mammakarzinom liegend (6).

Ein häufig schwerwiegendes Problem stellt die hämatogene Fernmetastasierung der Primärtumoren in die Leber dar, der Verlauf und die Prognose der Erkrankung werden wesentlich durch das Vorhandensein bzw. Neuauftreten von Lebermetastasen bestimmt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms liegen bei 10 bis 30 % der Patienten synchron Lebermetastasen vor, und über 50 % der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen (31, 34, 89). Aus Autopsiestatistiken ist zu entnehmen, daß 60 bis 90 % der Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom versterben, Lebermetastasen aufweisen (24, 89) und daß ein Viertel der Patienten mit Lebermetastasen an einem Leberausfall versterben (71).

2.2 Kolorektale Lebermetastasen

Den Hauptweg der hämatogenen Metastasierung kolorektaler Karzinome in die Leber stellt die Pfortader dar (24). Die Feststellung, daß die Leber ein erstes Filterorgan für zirkulierende gastrointestinale Tumorzellen und somit ein Erstmanifestationsort für Metastasen darstellt, wurde bereits 1948 von WALTHER et al. postuliert (100). Der „Kaskadentheorie“ zu Folge findet zunächst keine weitere Metastasierungen in andere Organe statt, und der Tumor bleibt für längere Zeit lokal auf die Leber beschränkt (95).

NANKO et al. konnten bei intrahepatischen Makrometastasen ein invasives Wachstum in angrenzende Gefäße einschließlich der Gallengänge nachweisen, das als Entstehung intrahepatischer Satellitenmetastasen anzusehen ist. Die Autoren definieren Rezidivmetastasen mit einem Durchmesser von bis zu einem Millimeter, die mindestens einen Millimeter von den intrahepatischen Makro-

metastasen entfernt sind, als Mikrometastasen (65). Die Häufigkeit an Mikrometastasen sowie deren Abstand zu der Makrometastase korrelierten dabei mit dem Volumen der Makrometastase (65). Klinisch sind diese okkulten Mikrometastasen mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) nicht darstellbar, da der Nachweis fokaler Leberläsionen beim Menschen erst ab einem Durchmesser von etwa einem Zentimeter gelingt (2).

Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen beträgt 3 bis 24 Monate (22, 33, 34, 86, 99) und die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 1 bis 3 % angegeben (42, 86). Dabei sind prognoserelevante Faktoren für den Spontanverlauf von Lebermetastasen der prozentuale Anteil des Tumors am Lebergesamtvolumen (< 25 % oder > 25 %), der Differenzierungsgrad des Primärtumors (GI oder GIII), das Vorliegen extrahepatischer Metastasen und die Tumormanifestation mesenterialer Lymphknoten (86).

Therapeutische Konzepte zur Behandlung von Lebermetastasen, wie die systemische oder lokoregionäre Chemotherapie (48, 88), die lokoregionäre Chemoembolisation (10) in Verbindung mit der SIR Therapie (selective internal radiation, 38), die externe und interne Strahlentherapie (23, 85), die Desarterialisierung der Leber (7), die Cryotherapie (17), die Alkoholinstillation (3, 54) und die Tumorperfusion mit erhitztem Blut (12) konnten jedoch die Prognose der Patienten nur unzureichend verbessern.

2.3 Chirurgische Leberresektion

Das einzige Therapieverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen mit potentiell kurativer Zielsetzung stellt derzeit die chirurgische Leberresektion dar. Die Morbidität der Leberresektion liegt bei 23 bis 37 %, wobei das Ausmaß der Resektion sowie die Dauer des Eingriffs mit der Komplikationsrate korrelieren (19, 32, 59, 68, 90). Die Operationsletalität der Leberresektion wird zwischen 2 und 6 % angegeben (68, 81). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion der Metastasen beträgt 20 bis 40 %, die mittlere Überlebenszeit und die mittlere tumorfreie Überlebenszeit werden zwischen 25 und 40 Monaten, respektive zwischen 17 und 25 Monaten angegeben (1, 22, 32, 42, 45, 81, 94).

Prognosefaktoren für einen rezidivfreien Verlauf nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen sind die Radikalität der chirurgischen Resektion mit Sicher-

stellung eines tumorfreien Resektionsrandes (R0-Resektion), die Art der Resektion (anatomische versus atypische), das Tumorstadium sowie der Differenzierungsgrad des Primärtumors, die Anzahl und die Größe der Metastasen, das Vorliegen von Satellitenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation, der präoperative Serum-CEA-Wert (carcinom-embryonales Antigen) und der metastatische mesenteriale Lymphknotenbefall (13, 14, 26, 33, 34, 35, 44, 77, 81, 86, 88). Unter Berücksichtigung dieser prognoserelevanten Faktoren kommen jedoch lediglich unter 30 % der Patienten mit Lebermetastasen für eine chirurgische Resektion in Frage (7, 39, 42, 81, 86).

Trotz unbestrittener Erfolge der chirurgischen Therapie erleiden 65 bis 80 % der Patienten nach potentiell kurativer Leberresektion ein Rezidiv ihrer Grunderkrankung (42, 68, 90). Dabei entwickeln 40 bis 50 % der betroffenen Patienten erneut Lebermetastasen (68, 94). In 30 % sind diese einzige Manifestation des Rezidivs (68, 94). Die Tatsache, daß annähernd 80 % der intrahepatischen Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Operation auftreten, spricht für eine deutliche Verkürzung der angenommenen Tumorverdopplungszeit für kolorektale Lebermetastasen nach chirurgischer Resektion (27, 76, 89). NANKO et al. fanden histologisch bei 56 % der Patienten, die einer chirurgischen Leberresektion unterzogen wurden, intrahepatische Mikrometastasen in den Gallengängen, Zentralvenen, Portalvenen und Sinusoiden (65). DE JONG et al. und andere Autoren sehen den Ursprung des auftretenden Tumorwachstums nach potentiell kurativer Leberresektion in diesen Mikrometastasen, die zeitlich schon während der Resektion vorgelegen haben (20, 66).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß die chirurgische Leberresektion zu einer höheren Angehrate und zu einem schnelleren Wachstum von Tumorzellen in der Leber führt (62, 69). Weitere tierexperimentell erhobene Daten machen es wahrscheinlich, daß im Rahmen der Leberregeneration nach ausgedehnten Parenchymresektionen vermehrt synthetisierte Wachstumsfaktoren (HGF-SF: hepatocyte growth factor - scatter factor, EGF: epidermal growth factor, TGF- α : transforming growth factor- α , FGF: fibroblast growth factor) für beschleunigtes Tumorzellwachstum und Rezidivmetastasierung von Bedeutung sein könnten (46, 55, 60). Daraus läßt sich die Hypothese ableiten, daß das chirurgische Trauma der Resektion einen möglichen Promotor für das Wachstum von Mikrometastasen und Rezidivbildungen in der Restleber darstellen könnte.

Aus diesen epidemiologischen Daten ergibt sich die Forderung nach neuen Behandlungskonzepten und Strategien bei der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen.

2.4 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist eine Form der sogenannten „in-situ Ablationstechniken“, die ebenfalls zur Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt wird (11, 36, 67, 93, 96, 97). Das Grundprinzip der Methode besteht darin, im Tumorgewebe über flexible Lichtwellenleiter mittels Laserenergie eine uniforme, reproduzierbare Koagulationsnekrose im Sinne einer letalen Zellschädigung zu erzeugen (73, 82, 96). Dabei wird das Phänomen genutzt, daß Tumorzellen aufgrund ihrer relativen Hypoxie und ihres niedrigen pH-Wertes gegenüber Hitzeexposition empfindlicher reagieren als nicht maligne Zellen (8, 63). Nach der lokalen Zerstörung des Tumorgewebes wird auf die eigentliche Entfernung des Tumors verzichtet und dieser in-situ belassen. Eine ausgedehnte Leberresektion ist somit nicht notwendig und gleichzeitig wird eine maximale Schonung des gesunden Lebergewebes erreicht (4, 61, 92, 93).

In klinischen Pilotstudien ist die technische Durchführbarkeit der LITT zur Therapie von Lebermetastasen gezeigt worden (4, 36, 92, 96). Über den prognostischen Gewinn der laserinduzierten Thermotherapie für die behandelten Patienten sind, aufgrund der Datenlage, nur eingeschränkt Aussagen möglich, da mehrheitlich die Therapie in palliativer Intention erfolgte. VOGL et al., die weltweit über die größten klinischen Erfahrungen mit der laserinduzierten Thermotherapie verfügen, berichteten 1999 über insgesamt 251 Patienten im Alter von 28 bis 84 Jahren mit insgesamt 733 malignen Lebertumoren. Bei 159 Patienten war ein kolorektales Karzinom der Primärtumor. Die kumulative Überlebenszeit der letztgenannten Gruppe lag bei 38,1 Monaten. Dabei muß berücksichtigt werden, daß in dieser Studie nur Patienten behandelt wurden, bei denen eine chirurgische Resektion der Lebermetastasen nicht mehr möglich war. Über die Hälfte der Patienten wurden wegen Rezidivmetastasen nach vorausgegangener chirurgischer Leberresektion der laserinduzierten Thermotherapie zugeführt. Es handelt sich somit um ein prognostisch relativ ungünstiges Kollektiv (98). Dennoch ist die mittlere Überlebenszeit von 36 bis 41 Monaten nach LITT durchaus mit der nach chirurgischer Resektion, die im Durchschnitt mit 25 bis 40 Monaten angegeben

wird, vergleichbar (45, 81, 87, 97, 98). Derzeit existieren jedoch keine prospektiv-randomisierten Studien, die die Methode der laserinduzierten Thermo-therapie und der chirurgischen Resektion hinsichtlich Morbidität, Letalität und prognostischem Gewinn vergleichen.

Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion ist bei der laserinduzierten Thermo-therapie eine ausgedehnte Parenchymresektion unnötig. Zusätzlich ist durch die Möglichkeit eines minimal-invasiven Zugangs (perkutan, laparoskopisch) das Operationstrauma bei der LITT verringert. Es ist somit hypothetisch vorstellbar, daß immunsuppressive Effekte sowie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren nach einer LITT von Lebermetastasen geringer ausgeprägt sind, als nach chirurgischer Resektion. Damit unmittelbar verbunden wäre ein verminderter Effekt auf das Wachstum residualen Tumorgewebes. Darüber hinaus ist vorstellbar, daß das in-situ belassene zerstörte Tumorgewebe nach Hitzekoagulation eine gegen residuales Tumorgewebe gerichtete zelluläre Immunreaktion mit der Folge einer Immunstimulation auslösen könnte (21). In diesem Zusammenhang führten MÖLLER et al. die verminderte Häufigkeit und Ausdehnung intraperitonealer Metastasenstreuung nach laserinduzierten Thermo-therapie im Vergleich zur Leberresektion auf eine Induktion immunologischer Mechanismen zurück (61).