

Aus dem Institut für Radiologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) von
hilusnahen Lebermetastasen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anju Sonya Suzie Singh

aus Hamburg

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Gebauer
 2. Prof. Dr. med. Thorsten Bley
 3. Priv.-Doz. Dr. med Karsten Krüger

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Klinische Bedeutung von Lebermetastasen	1
1.2	Behandlung von Lebermetastasen	2
1.2.1	Systemische Therapieverfahren	2
1.2.1.1	Chemotherapie	2
1.2.1.2	Antikörper/Biologicals	5
1.2.1.3	<i>Small molecules</i>	6
1.2.1.4	Endokrine Therapie	6
1.2.2	Lokoregionäre Therapieverfahren	7
1.2.2.1	Chirurgische Resektion	7
1.2.2.2	Strahlentherapie	8
1.2.2.2.1	Perkutane Radiotherapie	8
1.2.2.2.2	Stereotaktische Radiotherapie	9
1.2.2.3	Transarterielle Therapieformen	9
1.2.2.3.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	10
1.2.2.3.2.1	Konventionelle TACE (cTACE)	10
1.2.2.3.2.2	<i>Drug eluting beads</i> (DEB)-TACE	10
1.2.2.3.2	Radioembolisation (RE/SIRT)	11
1.2.2.3.3	Hepatische arterielle Infusion (HAI)	12
1.2.2.4	Lokale Ablationsverfahren	13
1.2.2.4.1	Thermische Ablationsmethoden	13
1.2.2.4.1.1	Radiofrequenzablation (RFA)	14
1.2.2.4.1.2	Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	14
1.2.2.4.1.3	Mikrowellenablation (MWA)	15
1.2.2.4.1.4	Kryotherapie	15
1.2.2.4.2	Nicht-thermische Ablationsverfahren	16
1.2.2.4.2.1	Irreversible Elektroporation (IRE)	16
1.2.2.4.2.2	CT-gesteuerte Hochdosisbrachytherapie (CT-HDRBT)	16
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	17

2	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.2	Behandlungsplanung	19
2.3.	Interventionen	20
2.3.1	Platzierung der Katheter	20
2.3.2	Bestrahlungsplanung und Bestrahlung in Afterloadingtechnik	21
2.4	Verlaufskontrolle und Datenerhebung	23
2.5.	Statistische Auswertung	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Patienten und Metastasen	24
3.2	Therapie	25
3.3	Follow-up	26
3.4	Lokale Tumorkontrolle und progressionsfreies Überleben	26
3.5	Gesamtüberleben nach erster Ablation	28
4	Diskussion	30
4.1	Technischer Erfolg der CT-HDRBT bei hilusnahen chirurgisch-irresektablen Lebermetastasen	31
4.2.	Morbidität und Mortalität der CT-HDRBT von hilusnahen Lebermetastasen	32
4.3	Vorteile der CT-HDRBT gegenüber lokalen thermischen Verfahren oder leberarteriellen Therapien	33
4.3.1.	Vorteile der CT-HDRBT gegenüber lokalen thermischen Verfahren	33
4.3.2.	Vorteile der CT-HDRBT gegenüber leberarteriellen Therapien	36
4.4	Lokale Tumorkontrolle bzw. progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei der CT-HDRBT hilusnaher Lebermetastasen	40
4.5.	Limitationen der vorliegenden Studie. Welche weiteren Entwicklungen sind möglich?	41
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis	44
7	Danksagung	51
8	Lebenslauf	52
9	Erklärung	54

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CI	Konfidenzintervall
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society Europe
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
cTACE	konventionelle transarterielle Chemoembolisation
CT-HDBRT	CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie
CTV	Clinical target volume
DEB-TACE	Drug eluting beads-TACE
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal growth factor
Gy	Gray
HDR	High dose rate
HAI	Hepatische arterielle Infusionstherapie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IRE	Irreversible Elektroporation
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LP	Lokaler Tumorprogress
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWA	Mikrowellenablation
OS	Gesamtüberleben
PES	Postembolisationssyndrom
PFS	Progressionsfreies Überleben
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PVE	Pfortaderembolisation
RE	Radioembolisation
RILD	Radiogen induzierte Lebererkrankung

Abkürzungsverzeichnis

RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotaktische Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SIRT	Selektive interne Radiotherapie, Synonym für Radioembolisation
SPECT	single photon emission CT
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UICC	Union Internationale contre le Cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VOD	Okklusive Venenverschlusserkrankungen

1 Einleitung

1.1 Klinische Bedeutung von Lebermetastasen:

Lebermetastasen sind Absiedlungen von extrahepatischen Tumorzellverbänden solider Tumoren in die Leber. Prinzipiell können Metastasen per continuitatem, d.h. durch lokale Ausbreitung des Tumors und direkte Infiltration benachbarter Strukturen, lymphogen nach Einbruch in das Lymphgefäßsystem oder hämatogen über das Blutsystem verteilt im Körper entstehen. Die Lebermetastasen entstehen in der Regel durch hämatogene Einschwemmung von Tumorzellen entweder über das Pfortadersystem oder arteriell-systemisch bei hämatogener Aussaat der extrahepatischen Primärtumoren. Die Wahrscheinlichkeit einer Lebermetastasierung ist bei Primärtumoren des Gastrointestinaltraktes aufgrund der portal-venösen Drainage und der ersten Filterung in der Leber durch das sinusoidale Kapillarnetz 10fach höher als bei Primärtumoren außerhalb des portal-venösen Abflussgebietes [1].

Die Lebermetastasen machen den überwiegenden Teil aller Lebertumoren aus, wobei es weltweit deutliche Unterschiede in der Häufigkeit von primären und sekundären Lebertumoren gibt. So besteht in Nordamerika und Europa ein Verhältnis von 40:1, in Japan dagegen nur von 2,6:1, wobei das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) die weltweit häufigsten primären Lebertumore sind [2].

Allgemein stellt die Leber nach den Lymphknoten den zweithäufigsten Metastasierungsort solider Tumoren des Menschen dar [3]. Im Laufe einer malignen Tumorerkrankung sind in ca. 30-40% der Fälle Lebermetastasen zu erwarten. Die häufigsten Lebermetastasen entstammen in absteigender Reihenfolge den Karzinomen des Kolons/Rektums, des Pankreas, der Lunge, der Mamma, des Ösophagus und des Urogenitaltraktes, nachfolgend sind hepatische Lymphom-Manifestationen und sarkomatöse Metastasen [4]. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sowie der Pankreas- und Mammakarzinome betrachtet, so dass im weiteren Verlauf vermehrt auf diese Tumorentitäten eingegangen wird.

Hinsichtlich der Prognose und des Krankheitsverlaufs ist das Auftreten von Fernmetastasen wie z.B. den Lebermetastasen bei soliden Tumorerkrankungen ein entscheidender negativer Faktor und beeinflusst maßgeblich die zur Option stehenden Therapiemöglichkeiten. Eine Behandlung der Tumorerkrankung in kurativer Intention ist bei einer hepatisch metastasierten soliden Tumorerkrankung, die definitionsgemäß nach UICC (Union Internationale contre le Cancer) einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium IV entspricht, nur in geringem Maße möglich. Bei Auftreten von Lebermetastasen können die meisten Patienten mit Karzinomerkrankungen nur

eine palliative Therapie, die der Verlängerung der Lebenszeit ohne Chance auf endgültige Heilung und der Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität unter der Tumorerkrankung dient, erhalten. Eine therapeutische Ausnahme stellen die kolorektalen Karzinome dar, bei denen ein Auftreten von Lebermetastasen ein kuratives Vorgehen prinzipiell nicht ausschließt. Kolorektale Karzinome metastasieren besonders häufig und frühzeitig hämatogen über die Pfortader in die Leber. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln bis zu 50% der Patienten Lebermetastasen [5]. Ca. 15-25% der Patienten weisen bei Erstdiagnose des Karzinoms eine (synchrone) Lebermetastasierung auf, weitere 25-30% dann im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung (metachron) [6]. Eine kurativ-intendierte primäre chirurgische Leberteileresektion kann aber auch bei diesem Patientengut nur in 10-20 % der Fälle vorgenommen werden [7], so dass die Mehrheit der Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinom durch andere multimodale Behandlungsstrategien behandelt wird.

1.2 Behandlung von Lebermetastasen:

Bei der Behandlung von Lebermetastasen wird grundsätzlich zwischen systemischen und lokalen bzw. lokoregionären Therapieverfahren unterschieden. Die systemischen Verfahren beinhalten je nach Klinik und Ausbreitung der Tumorerkrankung neoadjuvante, adjuvante oder palliative Chemotherapien sowie - abhängig von der jeweiligen Tumorentität - auch alleinige oder kombinierte Behandlung mit Hormonen, Biologicals oder sogenannten *small molecules*. Die lokalen bzw. lokoregionären Therapieverfahren umfassen neben der chirurgischen Resektion, transarterielle Therapieformen, Radiatio und thermische bzw. nicht-thermische Ablationsverfahren [8, 9].

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieformen ist eine gemeinsame interdisziplinäre Therapieevaluation, z.B. im Rahmen von Tumorkonferenzen, durch involvierte Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und interventionelle Radiologen zur Behandlung von Lebermetastasen zu empfehlen. Multimodale Therapiekonzepte können dadurch ggf. leichter und frühzeitig in gemeinsamer Absprache für Patienten geplant und auf diese Weise eine allgemeine als auch individuelle Optimierung der Tumorbehandlung angestrebt werden.

1.2.1 Systemische Therapieverfahren:

1.2.1.1. Chemotherapie:

Die Chemotherapie ist eine medikamentöse, antineoplastische Therapieform, die eine systemische Behandlung einer Tumorerkrankung ermöglicht. Chemotherapeutika, sogenannte

Einleitung

„Zytostatika“ werden wegen der höheren Bioverfügbarkeit zumeist intravenös, aber in manchen Fällen auch oral verabreicht und können dann über das Blutkapillarsystem des Körpers verteilt im Tumorgewebe wirksam werden. Sie wirken vor allem störend in die Zellteilungsprozesse ein und können auf diese Weise sowohl zytostatisch als auch zytotoxisch Tumorzellen schädigen und dadurch abtöten oder zumindest weiteres Tumorwachstum verhindern oder aufhalten.

Man unterscheidet neoadjuvante, adjuvante und palliative chemotherapeutische Behandlungsansätze.

Die **neoadjuvante Chemotherapie** hat einen kurativen Ansatz und dient der präoperativen Reduktion von Tumorgröße und -masse mit dem Ziel einer verbesserten Krankheitskontrolle im Vergleich zu alleiniger Resektion des Tumors. In manchen Fällen ermöglicht eine Chemotherapie ein Downstaging der Tumorerkrankung und macht eine primär-inoperable Tumorerkrankung in kurativer Absicht sekundär resezierbar.

Eine **adjuvante Chemotherapie** dient der postoperativen Sicherung des Therapieerfolges nach vollständiger R0-Tumorresektion. Ziel ist hier ein Rezidiv der Erkrankung nach kompletter Tumorresektion zu verhindern oder das Intervall bis zum Rezidiv zu verlängern.

Die **palliative Chemotherapie** wird bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Gegensatz zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie nicht mehr in kurativer Absicht, sondern im Sinne einer verbesserten Krankheitskontrolle mit Milderung der krankheitsbedingten Symptome und somit Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und möglicherweise einer Verlängerung des Überlebens durchgeführt.

Die systemische Chemotherapie wird speziell bei synchron oder metachron hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen in die Leber, die prinzipiell als chirurgisch-resektabel eingestuft werden, im Rahmen von kurativen Therapieansätzen perioperativ (neoadjuvant und adjuvant) eingesetzt. Eine sogenannte „Konversionstherapie“ kann bei Patienten mit isolierten aber primär nicht-resektablen Lebermetastasen im Verlauf zu einer sekundären potentiell kurativen Resektabilität in 12-33% der Fälle führen [10, 11].

Das mediane Gesamtüberleben und die Ansprechrate auf eine systemischen Monotherapie mit 5-Fluoruracil sind beim **kolorektalen Karzinom** mit 6-9 Monaten bzw. 10-15% gering [8, 12]. Die Kombination von 5-Fluoruracil mit dem Biomodulator Folinsäure führte zu Remissionsraten von 20% und einer Verbesserung der medianen Überlebenszeit auf 12 Monate [13]. Die heutzutage eingesetzten Kombinationstherapien aus 5-Fluoruracil und Folinsäure oder Capecitabine mit neueren Chemotherapeutika wie Oxaliplatin und/oder Irinotecan (z.B. FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI oder XELOX-Schema) zeigen allein einen weiteren Anstieg der Überlebenszeit auf annähernd 24 Monate [14] und als Konversionschemotherapie bei primär

Einleitung

nicht-resektablen Lebermetastasen mit sekundärer R0-Resektion der Lebermetastasen Ansprechraten von 34-60% und 5-Jahres-Überlebensraten von 35-50% [10, 15]. Eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher R0-Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom kann erwogen werden, da nur in ca. 30% der Fälle eine langfristige Rezidivfreiheit erreicht wird [16].

Je nach Tumorentität, Allgemeinzustand und Therapiehistorie des Patienten beinhaltet eine palliative Chemotherapie ganz unterschiedliche Chemotherapeutika in Mono- oder Kombinationstherapie. Auch als rein palliatives Therapiekonzept kommen sowohl das FOLFOX- als auch das FOLFIRI-Schema beim kolorektalen Karzinom zur Anwendung. Bei einer Monotherapie wird die Gabe von oralen Capecitabine der intravenösen Applikation von 5-Fluoruracil vorgezogen [16].

In der Behandlung des hepatisch **metastasierten Mammakarzinoms** wird in Abhängigkeit von Hormonstatus, Her-2-Rezeptor-Status und allgemeiner Tumorklinik eine palliative Chemotherapie in Betracht gezogen. Die Indikation zur palliativen Chemotherapie besteht in erster Linie bei triple-negativen metastasierten Mammakarzinomen, besonders aggressiven Therapieverläufen und nachfolgend bei Therapieversagen einer endokrinen oder Antikörpertherapie zur weiteren Verlängerung des Überlebens, Tumorbeschwerdelinderung und Verbesserung bzw. Erhalt der Lebensqualität. Bei fehlendem Nachweis eines Überlebensvorteils durch Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Anthrazyklin- oder Taxol-haltigen Monotherapie in klinischen Studien wird bei weniger Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten eine Monotherapie in den meisten Fällen trotz geringerer Ansprechrate vorgezogen [17]. Die Entscheidung des Einsatzes eines Taxols, Anthrazyklins oder einer anderen Substanz (z.B. Gemcitabin oder Vinorelbin) wird in Abhängigkeit von weiteren Vorerkrankungen und evtl. Vortherapien getroffen.

Bei der chemotherapeutischen Behandlung des **metastasierten Pankreaskarzinoms** stand lange Zeit nur die palliative Standardchemotherapie mit Gemcitabin zur Verfügung, die in einer randomisierten Vergleichsstudie gegen 5-Fluoruracil zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um wenige Wochen (5,4 Monate vs. 4,6), aber auch deutlichen klinischen Benefit in 23,8% vs. 4,8 % führte [18] und sich damit etablierte. Je nach körperlichem Zustand des Patienten sind für die palliative Erstlinienchemotherapie nach FOLFIRINOX-Schema oder Gemcitabin in Kombination mit dem Tyrosinkinasehemmer Erlotinib bei metastasiertem Pankreaskarzinom in Deutschland zugelassen. Die Chemotherapie mit FOLFIRINOX versus Monotherapie mit Gemcitabin zeigte in einer randomisierten Studie bei insgesamt 342 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom sehr gute Ansprechraten von 31,6 % versus 9,4% und einer annähernden

Verdopplung der Überlebenszeit von 6,4 Monaten mit Gemcitabin auf 11,1 Monate unter FOLFIRINOX-Gabe. Das verbesserte Ansprechen ging allerdings mit einer erhöhten Toxizität mit einem Anstieg febriler Neutropenien von 1,2% auf 5,4% einher, so dass FOLFIRINOX nur für Patienten mit guten ECOG-Performance-Score in Frage kommt [19]. Auch der Vergleich der Gemcitabin Monotherapie mit der Kombination von Gemcitabin und dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib führte in einer plazebokontrollierten, randomisierten Phase-III- Studie mit insgesamt 569 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas zu einem signifikanten Anstieg der medianen Überlebenszeit von 5,91 auf 6,24 Monate und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 17% auf 23%. Das Auftreten von entzündlichen, akneiformen Hautreaktionen (*rash*) unter Erlotinib-Einnahme innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen wird dabei als prognostisch günstig für das klinische Ansprechen bewertet [20].

1.2.1.2 Antikörper/ Biologicals:

Verschiedene monoklonale Antikörper, sogenannte „Biologicals“, kommen in Abhängigkeit von der behandelnden Tumorentität bei der systemischen Therapie von Lebermetastasen allein oder in Kombination mit Chemotherapie zum Einsatz. Der chimäre Antikörper Bevacizumab gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (*vascular endothelial growth factor receptor* = VEGFR), der chimäre Antikörper Cetuximab oder der humane Antikörper Panitumumab gegen den endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (*endothelial growth factor receptor* = EGFR) werden bei kurativen und palliativen Therapieansätzen in Mono- als auch Kombinationstherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom verwendet [21, 22]. Der Einsatz des Antikörpers Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI versus FOLFIRI allein ging in der CRYSTAL-Studie mit einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten (46,9% vs. 38,7%) und der höheren Rate an sekundären R0-Resektionen einher. Die retrospektive Analyse des k-ras-Status ergab, dass sich dieser Vorteil ausschließlich bei Tumoren mit Expression eines k-ras-Wildtyps zeigte [23]. Die Zulassung für die Behandlung mit Cetuximab und Panitumumab bestehen daher nur bei Expression eines k-ras-Wildtyps. Antikörperspezifische Nebenwirkungen wie eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen unter Bevacizumab machen ein Beenden der Bevacizumabgabe 6-8 Wochen vor einer elektiven Operation notwendig. Die häufig unter EGFR-Rezeptor-Antikörpertherapie auftretende Hauttoxizität mit akneiformen Hautausschlag (*rash*) erfordert spezielle Pflege- und Therapiemaßnahmen der Haut [24].

Bei Mammakarzinomen mit Her-2-Überexpression wird die Erstlinienbehandlung mit einem Her-2-Rezeptor-Antikörper (Trastuzumab) empfohlen. Die Behandlung kann in Abhängigkeit

von weiteren Faktoren wie dem Hormonrezeptorstatus, Ausmaß der Metastasierung in Kombination mit endokriner Therapie oder Kombination mit Chemotherapie erfolgen.

1.2.1.3. *Small molecules*:

In den letzten Jahren ist auch die Entwicklung von *small molecules* weiter vorangeschritten. Diese Moleküle wirken selektiv auf bestimmte Schritte der zellulären Signaltransduktion ein und führen so zu einer Hemmung oder Verringerung der Tumoraktivität. In der Behandlung von Lebermetastasen kommt dabei beispielsweise Erlotinib zum Einsatz. Erlotinib ist ein selektiver Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors und ist seit 2007 in Deutschland zur Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms in Kombination mit Gemcitabine zugelassen. Dabei wird das klinische Ansprechen auf Erlotinib anhand des Nebenwirkungsprofils bei Auftreten eines *rash*, einem akne-ähnlichen Hautausschlag, innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen positiv bewertet [20].

1.2.1.4. Endokrine Therapie:

Die endokrine Therapie wird bei Lebermetastasen hormonsensitiver Mammakarzinome ohne cerebrale Metastasierung einer Chemotherapie vorgezogen. Man unterscheidet den Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus. Patienten mit positiven Hormonrezeptorstatus haben im Allgemeinen eine bessere Prognose als Patienten mit negativen Status. Es kann ein positiver Status für einen oder beide Hormonrezeptoren bestehen, wobei Patienten mit doppelt positiven Hormonstatus ein signifikant längeres Überleben als Patienten mit einfach positiven Rezeptorstatus haben [25]. Zur endokrinen Therapie stehen selektive Östrogenrezeptormodulatoren (z.B. Tamoxifen), selektiven Östrogenrezeptor-Downregulatoren bzw. Anti-Östrogenen (z.B. Fulvestrant) sowie Aromatasehemmer (z.B. Letrozol) zur Verfügung. Der klinische Einsatz ist abhängig vom Alter bzw. menopausalen Zustand der Patientin. So bekommen prämenopausale Patientinnen nur Tamoxifen, während postmenopausalen Patientinnen auch Aromatasehemmer erhalten können. Nach Versagen einer endokrinen Therapie kann der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie sinnvoll sein. Eine Kombination von endokriner Therapie und Chemotherapie zeigt keinen Überlebensvorteil [26].

1.2.2. Lokoregionäre Therapieverfahren:

1.2.2.1. Chirurgische Resektion:

Die primäre chirurgische Resektion gilt in der Behandlung primärer und auch sekundärer maligner Lebertumore generell als Gold-Standard, da sie bei R0-Resektion sämtlicher Herde die größten Heilungschancen erzielt. Die anatomische Leberteilresektion (Leberlappen- oder Lebersegmentresektion) wird bei primären Lebertumoren und in kurativer Intention angestrebt, während bei den Lebermetastasen häufig eine atypische Leberteilresektion durchgeführt wird [27]. Beim kolorektalen Karzinom schließen Lebermetastasen, anders als bei vielen anderen Karzinomerkkrankungen, ein kuratives Vorgehen nicht aus. Die Resektion sämtlicher Lebermetastasen ist daher bei isolierter Lebermetastasierung eines kolorektalen Karzinoms Therapie der Wahl [28].

Die chirurgische Resektabilität ist stark von der Lokalisation und Größe der Metastasen, der Leberfunktion und den Begleiterkrankungen des Patienten und von der Erfahrung des Chirurgen abhängig. Auch Metastasen, die mit einer 2/3 Resektion des Lebergewebes einhergehen, können bei entsprechender Vorbehandlung (z.B. Pfortaderembolisation (PVE)) und guter Leberfunktion durchgeführt werden.

Es gibt verschiedene Systematiken, die eine chirurgische Resektabilität abschätzen sollen und sich z.B. an extrahepatischen Tumormanifestationen, der Leberinsuffizienz (Child-B oder Child-C-Stadium), den schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder an der Infiltration von Lebervenen oder Lebersegmenten orientieren [27]. Andere Systematiken (z.B. Fong-Score [29]) versuchen den onkologischen Gewinn für den Patienten abzuschätzen und somit zu einer Aussage zur Resektabilität zu gelangen. Entscheidend für die Beurteilung der chirurgischen Resektabilität ist jedoch die Erfahrung des Chirurgen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten nach primärer Resektion von isolierten Lebermetastasen betragen zwischen 24 und 58% und in einigen Studien wird das 10-Jahres-Überleben mit 20-26% angegeben [27, 28]. Allerdings kommt die primäre Leberteilresektion nur bei etwa 10-20% der Patienten mit ausschließlich hepatischer Metastasierung des kolorektalen Karzinoms in Frage. Die meisten Patienten sind aufgrund der Größe, Lokalisation, Dissemination oder aufgrund einer unzureichenden hepatischen Leberreserve nicht für ein operativ-kuratives Vorgehen geeignet [30]. Downstaging mit neoadjuvanten Chemotherapien erlauben im Sinne einer Konversionstherapie weiteren Patienten eine sekundäre kurativ-intendierte Leberteilresektion.

Auch bei einem Rezidiv der Lebermetastasen kann bei fehlenden extrahepatischen Metastasen und einem guten Allgemeinzustand des Patienten eine erneute Lebermetastasenresektion

erwogen werden. Verschiedene Fallstudien zeigten Rezidiv-freie Überlebenszeiten von 20-43% in 2-5 Jahren, wobei allerdings randomisierte Studien fehlen [31]. Die Voraussetzungen für die Eignung zu einer Operation hat sich im Verlauf der Zeit durch die Möglichkeit bilobärer und multipler Metastasenresektionen sowie Kombinationen mit anderen lokoregionären oder systemischen Therapieverfahren erweitert.

Ebenso in der Behandlung der isolierten hepatisch metastasierten Mammakarzinome kann eine chirurgische Resektion isolierter Lebermetastasen mit einer Verlängerung des Langzeit-Überlebens einhergehen. Studien zeigen 5-Jahres-Überlebensraten von 15-60% mit einer medianen Überlebenszeit von 30-60 Monaten, bei Patienten, die allerdings auch zusätzlich systemische Chemotherapie erhielten [32, 33]. Prospektive Studien zur Wirksamkeit der chirurgischen Resektion beim Mammakarzinom fehlen.

Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms werden mehrheitlich nur palliativ behandelt; eine chirurgische Resektion ist bei zumeist weit fortgeschrittener Tumorerkrankung mit disseminierter intra- und extrahepatischer Metastasierung keine sinnvolle Therapieoption.

Zusammengefasst ist die chirurgische Lebermetastasenresektion der Gold-Standard in der Therapie von Lebermetastasen, da sie als Einzige potentiell kurativ die Lebermetastasen therapieren kann. Aufgrund von Anzahl, Größe und Lage sind Lebermetastasen einer chirurgischen Resektion aber in den meisten Fällen nicht kurativ zugänglich. Zudem treten Lebermetastasen im Allgemeinen oft spät im Krankheitsverlauf und als Teil einer disseminierten, auch extra-hepatisch metastasierten Tumorerkrankung auf, bei der eine Krankheitskontrolle nicht mehr maßgeblich durch die lokale Entfernung der Lebermetastasen günstig beeinflusst wird bzw. der reduzierte Allgemeinzustand der Patienten für einen operativen Eingriff diesen Ausmaßes limitierend ist.

1.2.2.2. Strahlentherapie:

1.2.2.2.1 Perkutane Radiotherapie:

Die Leber besitzt aufgrund ihrer anatomischen Lage und ihres histologischen Aufbaus eine hohe Strahlensensibilität. Eine Strahlentoleranz wird bis zu einer Dosis 20-25 Gy für die gesamte Leber angegeben [34]. Bestrahlungen der gesamten Leber mit Strahlendosen größer 30-35 Gy können zu einer okklusiven Venenverschlusserkrankung (VOD) mit nachfolgenden Leberversagen führen [35]. Eine kurative Behandlung von Lebermetastasen mittels konventioneller perkutaner Ganzleber-Radiatio mit einer notwendigen Strahlendosis von 50 bis

60 Gy ist daher nicht durchführbar. Auch die atemabhängige Lage der Leber limitiert den Einsatz einer perkutanen Radiotherapie durch ungenaue Strahlenausrichtung und möglicher Schädigung umliegender Organe. Die perkutane Radiotherapie wird daher nur als palliative Maßnahme zur Verminderung der Schmerzsymptomatik bei Leberkapselschmerz eingesetzt [36].

1.2.2.2.2 Stereotaktische Radiotherapie (SBRT):

Neuere, deutlich besser verträgliche Ansätze stellen die stereotaktische Radiotherapie (stereotactic body radiation therapy = SBRT) und die stereotaktische Radiochirurgie (stereotactic radiosurgery = SRS) mittels „Cyberknive“ dar. Bei diesen Verfahren werden vorbereitend durch CT- und MRT-Aufnahmen dreidimensionale Ansichten der Lokalisation der Lebermetastasen erstellt und auf diesen Grundlagen eine Bestrahlungsplanung mit einer genauen Strahlenausrichtung auf die Zielstruktur erstellt. Eine röntgendichte Markierung der Zielstruktur durch Goldmarker erlaubt eine gezielte, robotergeführte Bestrahlung der Lebermetastasen unter Schonung des umliegenden normalen Leberparenchyms trotz atemabhängiger Bewegung der Leber. Die SBRT wird dabei hypofraktionär in 2-5 Sitzungen durchgeführt, während die methodisch ähnliche stereotaktische Radiochirurgie (SRS) eine einzeitige Behandlung darstellt. Die SBRT und SRS stellen beide nicht-invasive, lokale Behandlungsoptionen für einzelne oder wenige Metastasen der Leber, aber auch der Lunge und des Gehirns dar. Die lokale 2-Jahres-Tumorkontrollrate wird in verschiedene Studien mit 67-92% angegeben [36, 37]. Der Therapieeinsatz ist allerdings auf Tumoren der Leber kleiner 3 cm begrenzt, da die Studienergebnisse für größere Tumoren nicht vielversprechend waren [37].

1.2.2.3. Transarterielle Therapieformen:

Die transarteriellen Therapieformen machen sich die unterschiedliche Blutversorgung von normalen Leberparenchym und Lebertumoren zunutze (duale Gefäßversorgung der Leber). Während das Lebergewebe vor allem aus den Pfortaderästen versorgt wird, erfolgt die Versorgung der Lebertumoren ab einer Größe von 3 mm überwiegend über das arterielle Gefäßsystem [38]. Über einen intraarteriellen Zugangsweg erfolgt eine selektive Therapie über die tumorversorgenden Leberarterien der primären Lebertumoren und Lebermetastasen unter Schonung des normalen Leberparenchyms.

1.2.2.3.1. Transarterielle Chemoembolisation (TACE):

Die TACE kombiniert die transarterielle Embolisation mit lokaler Chemotherapie. Es erfolgt die angiographisch-selektive Einbringung hochdosierter Chemotherapeutika in die tumorversorgenden arteriellen Lebergefäße und anschließende Embolisation, die zu einer ischämischen und zytotoxischen Zerstörung der Tumorzellen unter Schonung des normalen Leberparenchyms führt. Die durch Embolisation hervorgerufenen hypoxischen Bedingungen verstärken die Aufnahme der Chemotherapeutika in die Tumorzellen [39].

1.2.2.3.1.1. Konventionelle TACE (cTACE):

Konzeptionell wird bei der cTACE ein Chemotherapeutikum (zumeist Doxorubicin oder Cisplatin) mit einem lipophilen, flüssigen Kontrastmittel und Embolisat (in der Regel Lipidiol[®], Guerbet, Sulzbach) gemischt und eine zusätzliche Embolisation mit Gelfoam oder Partikeln vorgenommen. Das Lipidiol dient dabei aufgrund einer langen Verweildauer als Reservoir in hyperperfundierten Tumoren [40]. Je nach Vaskularisation des Tumors und Dosierung kann es selten zu mehr oder weniger stark ausgeprägten systemischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall oder Leberfunktionseinschränkungen kommen.

1.2.2.3.1.2. *Drug eluting beads* (DEB)-TACE:

Seit 2009 wurde die cTACE in Westeuropa durch ein technisch abgewandeltes Verfahren mit *drug eluting beads* (DEB) abgelöst. Bei der DEB-TACE wird die Embolisation mittels Mikropartikeln, denen ein Chemotherapeutikum wie z.B. Doxorubicin mittels elektrostatischer Kräfte direkt anhaftet, durchgeführt. Die daraus resultierende lokale Präsenz des Chemotherapeutikums führt zu einem verbesserten systemischen Nebenwirkungsprofil und verbesserten Ansprechen der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren wie Child-Pugh-B-Patienten, ECOG-Performance-Status größer 1 und ausgedehnten Tumorwachstum [41].

Generell korreliert die Aufnahme des Embolisats mit der Tumolvaskularisation, so dass die TACE besonders in der Behandlung hypervaskularisierter Tumoren wie dem HCC oder Metastasen des Nierenzellkarzinoms bedeutsam ist. Die TACE stellt mittlerweile die Standardtherapie zur Behandlung des HCC im intermediären Stadium (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B) dar. Ein signifikanter Überlebensvorteil wurde in mehreren klinischen Studien beschrieben und in einer Metaanalyse 2003 zusammenfassend veröffentlicht [42].

Eine weitere Indikation ist die Behandlung endokrin aktiver Lebermetastasen neuroendokriner Karzinome (NET). Klinische Studien zeigen eine Palliation des Karzinoidsyndroms, das durch

Freisetzung und Metabolisierung der neuroendokrinen Botenstoffe in der Leber mit plötzlicher Flush-Symptomatik, Diarrhoen, Bronchospasmus und kardialen Symptomen einhergeht [43]. Auch die Behandlung hepatischer Metastasen kolorektaler Karzinome mittels TACE wurde erprobt. Die transarterielle Chemoembolisation mit Irinotecan-behafteten Mikrosphären (DEBIRI) wurde dabei als ein effektives, sicheres Verfahren zur lokoregionären Behandlung nicht-resezierbarer Lebermetastasen kolorektaler Karzinome nach Versagen systemischer Chemotherapie mit einer Ansprechrate von 75% und 1-Jahresüberleben von 19 Monaten beschrieben [44]. Die TACE wird zur Verbesserung des Ansprechens üblicherweise mehrfach wiederholt [45]. Für die Behandlung anderer nicht-hypervaskularisierter Lebermetastasen ist die Effektivität der TACE limitiert und spielt keine Rolle. Häufige Nebenwirkung nach TACE (10-90% der Fälle) ist das Auftreten eines Postembolisationssyndroms (PES) mit Übelkeit, Erbrechen, Fieber, abdominellen Schmerzen und Leberenzymerrhöhung, das wahrscheinlich durch die Kombination aus Gewebischämie und induzierter Entzündungsreaktionen bedingt ist, und abhängig von der Selektivität des Eingriffs und der applizierten Menge des Embolisats und des Chemotherapeutikums ist [46]. Schwerwiegende Komplikationen der TACE sind schwere Leberfunktionsstörung bis zum Leberversagen, Ausbildung von Leberabszessen (2-5% der Fälle) oder Gallengangsverletzungen (Gallengangsdilatation, Biliom). Durch Gefäßaberrationen oder Fehlapplikationen des Chemoembolisats können auch an den umliegenden Organe wie Lunge oder Magen Komplikationen auftreten [47, 48]. Absolute Kontraindikationen der TACE sind daher vorbestehende schwere Leberfunktionseinschränkungen wie Child-C-Leberzirrhose, hepatische Enzephalopathie, ein Tumorbefall größer 70% des gesamten Lebergewebes, Pfortaderthrombose, extrahepatische prognoselimitierende Tumormanifestationen, schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen, floride Infektionen oder ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand [49].

1.2.2.3.2. Radioembolisation (RE/SIRT):

Die Radioembolisation ist ein Hybrid aus lokaler Radiotherapie und transarterieller Embolisation. Wie bei der TACE erfolgt angiographisch mittels eines intraarteriellen Zugangs die intrahepatische Applikation eines Radioembolisats über einen Mikrokatheter. Das Radioembolisat besteht aus 20-40 µm Glas- oder Kunstharzkügelchen (Mikrosphären), die mit ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) beladen sind. Der β-Strahler ⁹⁰Y hat eine Reichweite von 2,5- 3,5 mm und eine Halbwertszeit von ca. 64h (93-95 Wybranski). Durch die intensive Anreicherung der

Einleitung

Mikrosphären im hypervaskularisierten Tumorgewebe wird dort eine hohe lokale Strahlendosis von bis zu 150-300 Gy erreicht [50].

Präinterventionell erfolgt eine diagnostische Angiografie der Leberarterien, Embolisation von Verbindungen der lebersversorgenden Arterien zum Gastrointestinaltrakt (z.B. A. gastroduodenalis und A. gastrica dextra) und die intraarterielle Applikation von ^{99m}Tc -markiertem makroaggregierten Albuminpartikel (MAA) mit anschließender SPECT („single photon emission CT“). Diese Untersuchung simuliert die ^{90}Y -Radioembolisation und soll zum einen eine Verbindung zur Lunge (Lungenshunt), aber auch eine Fehlanreicherung in anderen Organen ausschließen [51]. Zur Vermeidung radiogener Partikelverschleppung durch Abströmen der Mikrosphären in umliegende Organe, wie Magen, Darm oder Gallenblase werden präinterventionell ggf. entsprechende Arterien mit Metallspiralen embolisiert bzw. bei relevanten Shuntvolumina zur Lunge die Strahlendosis angepasst. Die Häufigkeit eines Postembolisationssyndrom nach Radioembolisation ist deutlich seltener als bei der TACE. Auch bei diesem Verfahren können sich schwere Komplikationen wie Leberfunktionsstörungen oder Abszessbildung sowie durch Fehlapplikation der ^{90}Y -Mikrosphären bedingte Strahlenpneumonitis oder radiogene Magenulcerationen ausbilden. Das Fehlen anderer prognoselimitierender, extrahepatischer Tumormanifestationen, eine gute Tumolvaskularisation und eine adäquate Leberfunktion mit normalen Gerinnungswerten und Bilirubinwerten kleiner 2 mg/dl sind Voraussetzung für die Durchführung einer Radioembolisation [52]. Potentiell strahlensensibilisierende Zytostatika müssten im Vorfeld abgesetzt werden, da auch gesunde Leberanteile partiell strahlenexponiert werden.

Prinzipiell ist die Radioembolisation ein einzeitiges Verfahren, das allein als auch in Kombination mit anderen Therapien (z.B. RFA, LITT, MWA, systemische Chemotherapie) einen positiven Effekt auf das Überleben und die Lebensqualität bei der Behandlung der primären Lebertumore und Lebermetastasen gezeigt hat [53].

1.2.2.3.3. Hepatische arterielle Infusion (HAI):

Die hepatische arterielle Infusion (HAI) ist eine lokoregionäre, leberarterielle Chemotherapie, die durch chirurgische oder perkutane interventionell-radiologische Implantation eines intraarteriellen Portkathetersystems über die Arteria hepatica propria in das zu behandelnde intrahepatische Tumorgebiet eingebracht wird. Verwendete Chemotherapeutika wie Gemcitabine, Oxaliplatin, Irinotecan oder Mitomycin sollen dabei eine hohe Dosiswirkungsbeziehung und First-Pass-Effekt aufweisen, um hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen und geringe systemische Chemotherapiewirkung zu gewährleisten. Die HAI kann bei multiplen Lebermetastasen und

Vorliegen einer Pfortaderthrombose anstelle der TACE indiziert sein. Trotz Erprobung der HAI in verschiedensten Therapiekonzepten bei unterschiedlichen Tumorentitäten liegt eine eindeutige Therapieempfehlung bislang nicht vor, so dass außerhalb von Studien der Einsatz nur im Rahmen individueller Heilversuche erfolgt [53]. Punktionsbedingte Komplikationen wie lokale Blutung, Dissektion der Gefäße, AV-Fistelbildung, komplette Gefäßverschlüsse nach mehrfachen Applikationen der intraarteriellen Chemotherapie oder Portdislokationen mit Fehldistribution der Chemotherapie können auftreten.

1.2.2.4. Lokale Ablationsverfahren:

Lokale Ablationsverfahren bieten den Patienten eine Therapiealternative, bei denen operative Verfahren aufgrund von Komorbiditäten oder kritischer intrahepatischer Tumorlokalisation und -verteilung nicht indiziert sind.

1.2.2.4.1. Thermische Ablationsmethoden:

1.2.2.4.1.1. Radiofrequenzablation (RFA):

Die Radiofrequenztherapie ist ein klinisch häufig angewandtes thermo-ablatives Verfahren, bei dem hochfrequenter Wechselstrom im Radiofrequenzbereich von 300 kHz bis 500 kHz über Nadelelektroden lokal appliziert wird [54]. Die RFA kann perkutan, laparoskopisch oder offen-chirurgisch erfolgen. Unter Ultraschall, CT oder MRT Kontrolle wird eine Nadelelektrode im Tumor platziert und eine oder mehrere Neutralelektroden an der Hautoberfläche angebracht (monopolare RFA). Ein Stromfluss wird über einen Wechselstromgenerator zwischen den Elektroden generiert, der eine Oszillation der Ionen im elektrischen Feld und damit eine Gewebeerhitzung und konsekutiv Koagulationsnekrosen um die aktive Nadelelektrode im Zielorgan bewirkt. Der Effekt nimmt in Abhängigkeit mit der applizierten Energie zu. Die höchste Energiedichte und Gewebeerwärmung entsteht direkt um die Nadelelektrode und nimmt mit zunehmender Distanz ab. Insgesamt hängt das Ausmaß der Gewebeerstörung von der erreichten Temperatur und Einwirkzeit ab. Eine irreversible Denaturierung der Proteine entsteht sicher bei Temperaturen von 60-100°C. Zur kompletten Ablation im Gesunden wird nicht nur die vollständige Ablation des Tumors, sondern auch des umgebenden Leberparenchyms in 1 cm um den Tumor als Sicherheitssaum angestrebt, um das Risiko für Rezidive durch Mikrosatellitenmetastasen zu minimieren [55]. Die RFA stellt nachweislich eine effektive, sichere, komplikationsarme Behandlungsalternative zur Behandlung primärer und sekundärer Lebertumore dar. Der Einsatz der RFA zeigt aber in Bezug auf Größe und Lage der

Lebertumoren Limitationen. Eine Erhöhung der Sonden-Temperatur $>100^{\circ}\text{C}$ führt zu einer störenden Gasbildung und Karbonisierung des direkt die Nadelelektrode umgebenden Gewebes mit Herabsetzung der Leitfähigkeit, so dass durch weitere Erhöhung der Temperatur die Größe des Ablationsvolumens nicht erreicht wird [56]. Der Einsatz neuerer gekühlter Elektrodenspitzen erbrachte eine Gewebeschonung. Mit den aktuell kommerziell verfügbaren RFA-Sonden sind Ablationsareale bis zu einem Durchmesser von 5 cm, in Ausnahmefällen 7 cm erreichbar [57]. Unter Berücksichtigung des zuvor genannten Sicherheitssaums von 1 cm und einer möglichen geringen Zielungenauigkeit sind somit Lebertumore von 4 bis 5 cm mittels RFA abladiert. Der gewebeschädigende Effekt wird auch durch die Lage und Durchblutung der Lebertumore beeinflusst. Angrenzende größere Blutgefäße bewirken einen Wärmeabtransport, so dass in der Nähe befindliche Tumorzellen unter Umständen nicht ausreichend thermoinduziert geschädigt werden. Dieser Effekt, der als „*heat sink effect*“ bezeichnet wird, ist für Gefäße größer 3 mm beschrieben [58; 59]. Zur Überwindung des *heat sink effect* wurden bei intraoperativen Ablationen das temporäre Abklemmen der Pfortader (Pringle-Manöver) oder A. hepatica versucht, das aber zum Teil mit einer erhöhten Inzidenz für Pfortaderthrombosen und Gallengangungsverletzungen einherging [60, 61]. Aufgrund der großen Gefäße im Leberhilus und aufgrund der Gefahr einer thermischen Schädigung der zentralen Gallengänge ist die RFA in der Behandlung von Leberhilus-nahen Metastasen insgesamt nicht sehr geeignet. Gerade Gallengangsstrukturen sind besonders thermosensibel, so dass eine RFA auch im Bereich der großen zentralen intrahepatischen Gallenwege mit einer erhöhten Gefahr der Verletzung, Leckage und Stenose der Gallenwege einhergeht [62]. Die RFA ist daher prinzipiell nicht bei Lebermetastasen, die eine Größe von 5 cm überschreiten oder sich in der Nähe des Leberhilus oder thermosensibler Strukturen wie den großen zentralen Gallenwegen befinden, anzuwenden.

1.2.2.4.1.2. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT):

Die LITT ist ein weiteres hyperthermes Ablationsverfahren, bei dem heutzutage ein wassergekühlter Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm zum Einsatz kommt [63]. Auch dieses Therapieverfahren kann per Laparotomie oder häufiger perkutan radiologisch-interventionell angewendet werden. Das Laserlicht wird über eine Laserfaser direkt in das umgebende Tumorgewebe eingestrahlt und in Wärmeenergie verwandelt. Wie bei der RFA kommt es durch die Gewebserwärmung mit Temperaturen über 60°C zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrose [64]. Mittels LITT wird unter Einsatz der gekühlten Laserapplikatoren der letzten Generation eine Gewebnekrose von maximal 3 cm Durchmesser

erreicht, so dass der Einsatz von LITT nur bei kleinen Tumoren oder bei größeren Tumoren nur durch Anlegen mehrerer Applikationsschleusen möglich ist [65]. Aufgrund der Hitzekoagulation des Gewebes ist die LITT entsprechend der RFA prinzipiell nicht in der Nähe thermosensibler Leberstrukturen anwendbar. Auch die bekannten Kühlungseffekte durch Hypervaskularisation oder strukturelle Nähe zu großen Blutgefäßen limitieren deren Einsatz [66]. Vorteilhaft im Vergleich zur RFA ist die Möglichkeit der direkten (online) Darstellung des Ablationsvorgangs mittels thermosensibler Sequenzen im MRT.

1.2.2.4.1.3. Mikrowellenablation (MWA):

Die Mikrowellenablation ist eine thermo-ablative Therapieform bei der in der Regel Mikrowellen mit einer Frequenz von 2450 MHz für eine Zeitdauer von 60 Sekunden perkutan oder operativ appliziert werden. Die Hitzeezeugung bewirkt eine Hitzekoagulation der Proteine des Tumors und damit einen zytotoxischen Effekt. Bei insgesamt kleinem Abtragungsvolumen sind bei Tumoren mit einem Durchmesser größer 2 cm allerdings mehrfache Applikationen bzw. der Einsatz von Multiple-Sonden notwendig. Insgesamt darf die Anzahl der Lebermetastasen fünf nicht übersteigen und die Größe der einzelnen Läsion maximal 50 mm sein. Der *heat sink effect* ist weniger ausgeprägt als bei der RFA [67]. . Derzeit liegen noch keine größeren klinisch-randomisierten Studien zur Anwendung der MWA bei Lebermetastasen vor, so dass sie bislang noch eine Sonderform der Thermoablation in der Behandlung von Lebermetastasen darstellt.

1.2.2.4.1.4. Kryotherapie:

Die Kryotherapie ist ein hypothermes Ablationsverfahren, die durch die rasche Abkühlung und Kristallisation verbundene komplexe physikalische Vorgänge nutzt. Diese bewirken eine direkte und indirekte Zellschädigung, mechanische Schäden und Ruptur kleiner Gefäße. Das Ablationsausmaß kann direkt mittels Ultraschall oder CT kontrolliert werden. Die Anwendung ist wie die anderen thermo-ablativen Verfahren auf Tumore kleiner 5 cm beschränkt. Insbesondere bei Tumoren größer 3 cm und Lokalisation angrenzend zu den großen hepatischen Gefäßen besteht eine erhöhte Lokalrezidivrate. Besonderer Nachteil der Kryotherapie ist die mögliche Entwicklung eines post-interventionellen „Kryo-Schocks“, der sich durch Ausbildung generalisierter, systemischer Symptome wie einer Koagulopathie, Thrombozytopenie, Pleuraergüsse, ARDS (ARDS = acute respiratory distress syndrome) und Myoglobinurie äußern kann [68].

1.2.2.4.2. Nicht-thermische Ablationsverfahren:

1.2.2.4.2.1. Irreversible Elektroporation (IRE):

Die IRE ist ein neues lokoregionäres Therapieverfahren, das 2005 erstmalig als potentielles Ablationsverfahren beschrieben wurde [69]. Mittels Ultraschall oder CT erfolgt die Platzierung der Applikatoren. Die Applikatoren bringen gezielte elektrische Pulse hoher Intensität in den Tumor ein, und bewirken die Eröffnung von Poren der Zellwand. Die erhöhte Zellpermeabilität führt zu Störung der Homeostase und zum Untergang der Zellen. Da die irreversible Elektroporation auf nicht-thermischen Effekten beruht, spielt der oben genannte *heat sink effect* in Gefäßnähe keine Rolle [70]. Da die IRE keine Basalmembranen, sondern nur die Zellen zerstört, werden möglicherweise Gallengänge und Gefäße im Zielgebiet geschont. Insgesamt ist diese Technik ein vielversprechendes Ziel weiterer Forschung und präklinischer Studien hinsichtlich Anwendung, Sicherheit und Wirksamkeit.

1.2.2.4.2.2. CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT):

Die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie ist ein neueres, radioablatives Verfahren, das als weitere minimal-invasive lokale Therapie der interventionellen Radiologie zunehmend an Bedeutung in der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren gewonnen hat. Eine radioaktive Strahlenquelle wird dabei über einen CT-gesteuert eingebrachten Afterloadingkatheter in das Tumorrinnere eingebracht und der Tumor in Nachladungs- (Afterloading-) Technik bestrahlt. Bei der Hochdosis-Brachytherapie (HDRBT) wird eine *high dose rate* (HDR) Strahlendosis, die definitionsgemäß 12Gy/h übersteigt, verwendet.

Intraoperativ wurde die interstitielle HDRBT schon in den späten 1980er Jahren angewandt, nachteilig zeigten sich dabei, abgesehen von der Invasivität des Verfahrens, die ungenaue Dosimetrie nach palpatorischer bzw. sonographisch-gestützter Katheterplatzierung. Die CT-gesteuerte HDRBT mit Iridium-192 erlaubt dagegen als neueres, perkutanes Verfahren eine genauere Positionierung der Afterloadingkatheter und eine exakte 3D-Dosimetrie anhand der CT-Datensätze.

Unter Aufwendung hoher Strahlendosen im Tumorrinneren wird eine vollständige Tumorablation mit Destruktion aller Tumorzellen unter Schutz der umgebenden Organe erzielt. Das Leberparenchym zeigt im Vergleich zum Tumorgewebe eine hohe Strahlentoleranz, so dass eine effiziente, lokal-interstitielle Bestrahlung ohne Störung der Leberfunktion und geringer Gesamtbelastung des Körpers möglich ist. Da eine thermische Schädigung thermosensibler

Strukturen wie den großen Gallenwegen am Lebervenenstern und Leberhilus nicht stattfindet, ist eine Ablation von Lebertumoren in diesen Lokalisationen möglich. Auch perfusionsbedingte Kühlungseffekte (*heat sink effect*) durch die Lage benachbarter Organe spielen bei der CT-gesteuerten HDRBT keine Rolle und erhöhen entsprechend auch nicht die Lokalrezidivrate [71]. Im Vergleich zu den hyperthermen Ablationsmethoden wie der RFA oder LITT können somit Limitationen in Bezug auf Größe, Anzahl, Vaskularisation und Lage des Tumors überwunden werden und es steht bei fehlender leberchirurgischer Resektabilität eine effiziente, komplikationsarme Methode zur lokalen Tumorkontrolle zur Verfügung.

Die CT-HDRBT wird in der Regel unter Analgosedierung mit Fentanyl und Midazolam durchgeführt und stellt durch die in einer einzigen Sitzung aufeinanderfolgende Therapieplanung und Bestrahlung insgesamt eine wenig belastende Methode für den Patienten dar. Die behandlungsbedingte Komplikationsrate ist gering. Ähnliche potentielle Komplikationen bestehen bei der CT-HDRBT und RFA im Zusammenhang mit der Katheterpositionierung. Das Auftreten punktionsbedingter Verletzung von umliegenden Organen (z.B. Lunge, Magen, Darm) mit Blutungen kann mit Hilfe der CT-gesteuerten Punktion vermindert und Nachblutungen zusätzlich durch Verklebung des Stichkanals nach Entfernung der Afterloadingkatheter mit Fibrin oder Gelatineschaum vermieden werden. Es können auch radiogen bedingte Komplikationen wie Verbrennungen an der Haut, Gallengangsstrikturen, Magenschleimhautentzündung oder Ulzerationen auftreten. Intermittierende oder irreversible Leberfunktionsstörungen sind bei zu hohen Strahlendosen oberhalb des Schwellenwertes zu erwarten, daher werden die radiogene Komplikationen an umliegenden strahlensensiblen Strukturen wie Leber, Magen, Darm, Lunge oder Rückenmark im Rahmen der Bestrahlungsplanung durch Einzeichnen der Organstrukturen im Rahmen der Dosimetrie berücksichtigt und strahlenbedingte Gastritis oder Ulzerationen werden prophylaktisch durch medikamentöse Gabe von Protonen-Pumpen-Inhibitoren behandelt. Nach Ablation sehr großer Tumorumfänge kann es durch den Tumorzerfall und dadurch bedingter inflammatorischer Reaktionen mit Zytokinfreisetzung zu Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit 4-6 Stunden nach Intervention kommen. Die Symptome halten nur einige Stunden an und eine symptomatische Behandlung gilt als ausreichend [71].

1.3. Fragestellung und Zielsetzung:

Die CT-gesteuerte Hochdosisbrachytherapie wird seit 2001 in unserer Klinik zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren erfolgreich eingesetzt. Es liegen bereits Studien vor,

welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit der CT-HDRBT belegen [71-73]. Gerade für Metastasen im Bereich des Leberhilus, die bekanntlich mit thermischen Ablationsverfahren schwer zu abladieren und sowohl chirurgisch als auch strahlentherapeutisch schwerer zu behandeln sind, stellt die CT-HDRBT eine Behandlungsoption dar. In der Literatur finden sich nur sehr wenige Angaben zur Wirksamkeit der CT-HDRBT speziell bei hilusnahen Lebermetastasen. Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Ergebnisse nach CT-HDRBT ausschließlich bei irresektablen Lebermetastasen im Bereich des Leberhilus kolorektaler, Mamma- und Pankreaskarzinome hinsichtlich der technischen Machbarkeit, der Sicherheit, der lokalen Tumorkontrolle, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens der therapierten Patienten. Folgende Fragen sollen dabei geklärt werden:

- Sind hilusnahe irresektable Lebermetastasen technisch durch eine CT-gesteuerte Hochdosisbrachytherapie (CT-HDRBT) behandelbar?
- Welche Morbidität und Mortalität besteht bei der Behandlung hilusnaher Lebermetastasen durch CT-HDRBT?
- Bestehen Vorteile gegenüber lokalen thermischen Ablationsverfahren (z.B. RFA und LITT) oder leberarteriellen Therapien (TACE, RE oder HAI)?
- Welche progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben können durch die CT-HDRBT erreicht werden?
- Sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit bisher veröffentlichten Daten anderer Arbeitsgruppen?

2 Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv:

Im Zeitraum zwischen November 2007 und Mai 2011 wurden 134 Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen mittels CT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) an unserer Klinik behandelt. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden ausschließlich die Daten der Patienten mit behandelten hilusnahen Lebermetastasen ausgewertet. Als „hilusnahe Lebermetastasen“ werden Metastasen definiert, die weniger als 5 mm vom Leberhilus, Ductus choledochus oder der Pfortaderbifurkation entfernt lokalisiert sind [73].

Weitere Einschlusskriterien entsprachen den allgemeinen Einschlusskriterien der Brachytherapie. Hinsichtlich der Größe der Läsion bestanden keine Einschränkungen. Die Einschlusskriterien für die CT-HDRBT sind die Kontraindikation zur operativen Resektion bzw. eine Ablehnung der Operation, Leberfunktionsstatus Child-Pugh A oder B und ein regelrechter Gerinnungsstatus, ggf. nach Korrektur (Zielwerte: Thrombozyten > 50.000/nl, Quick > 50%, Partielle Thromboplastinzeit < 50 Sekunden). Als Kontraindikationen zur Ausführung der CT-HDRBT galten das Vorliegen multipler, prognoselimitierender, extrahepatischer Metastasen (d.h. eine nicht leberführende Erkrankung), unkorrigierbare Gerinnungsstörungen und die fehlende Einwilligung des Patienten.

2.2. Behandlungsplanung:

Präinterventionell wurde bei allen Patienten eine Ausgangs-MRT des Abdomens mit leberspezifischem Kontrastmittel angefertigt. Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Bayer, Berlin, Germany) ist ein leberzellgängiges, gadoliniumhaltiges MR-Kontrastmittel, das die Detektion von Leberläsionen verbessert. In der präinterventionellen MRT konnten die vorliegenden Lebermetastasen ausführlich in Bezug auf die genaue Lokalisation und Ausdehnung erfasst werden. Des Weiteren diente die MRT-Untersuchung der Evaluation, ob eine Pfortaderinfiltration und ggf. die Ausbildung einer Pfortaderthrombose vorlag. Auch die Entwicklung von intra- und extrahepatischen Cholestasen mit einer eventuell notwendigen Anlage einer perkutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) wurde untersucht und tabellarisch dokumentiert.

Vor dem Eingriff wurden die Patienten detailliert über den genauen Ablauf der CT-HDRBT und über mögliche Komplikationen aufgeklärt. Zum Zeitpunkt der Behandlung lag von allen behandelten Patienten eine unterschriebene Einwilligungserklärung vor.

2.3. Interventionen:

Die CT-HDRBT lässt sich in zwei Arbeitsschritte aufteilen. Zunächst erfolgt die CT-gesteuerte Implantation der Afterloading-Katheter. Unmittelbar nach der Katheterplatzierung erfolgt die Planung und Dosimetrie der Einzeit-Hochdosis Bestrahlung und anschließend die Therapie mittels eines Brachytherapiegerätes in Afterloading-Technik.

2.3.1 Platzierung der Katheter

In der CT (Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland) erfolgte die Platzierung der Afterloading-Katheter unter CT-Fluoroskopie. Unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter wurde der Patient mit einer Kombination von Midazolam und Fentanyl analgosediert. Hierbei wurden initiale Dosen von 50 µg Fentanyl und 1 mg Midazolam verabreicht und bei Bedarf individuell angepasst.

Im Anschluss erfolgte die Lokalanästhesie der Punktionsstelle durch Injektion von ca. 10-20 ml Lidocain (Xylonest 1%). Mit einer 17-G-Nadel wurde nun die Lebermetastase punktiert. Mittels CT konnte die Lage der Nadel überprüft und bei Bedarf korrigiert werden. Nach der Punktion wurde eine 270 mm lange 6-F Schleuse (Radiofocus, Terumo™, Tokio, Japan) über einen steifen angiografischen Führungsdraht (Amplatz, Boston Scientific, Boston, USA) eingeführt. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und ein endgeschlossener 350 mm langer 6-F Afterloadingkatheter (Primed™, Halberstadt Medizintechnik GmbH Halberstadt, Germany) in die Schleuse eingesetzt (Abbildung 1). Abhängig von der Größe und Ausdehnung des Tumors werden ein oder mehrere Katheter eingebracht, die für die folgende Therapieplanung mit Zahlen markiert wurden. Nach Fixierung der implantierten Afterloading-Katheter durch Hautnähte wurde ein kontrastmittelgestütztes (Ultravist® 370, Bayer, Berlin, Deutschland) Spiral-CT der Leber in Atemanhalte-Technik angefertigt, dessen Datensätze als Grundlage für die Bestrahlungs- und Dosimetrieplanung diente.

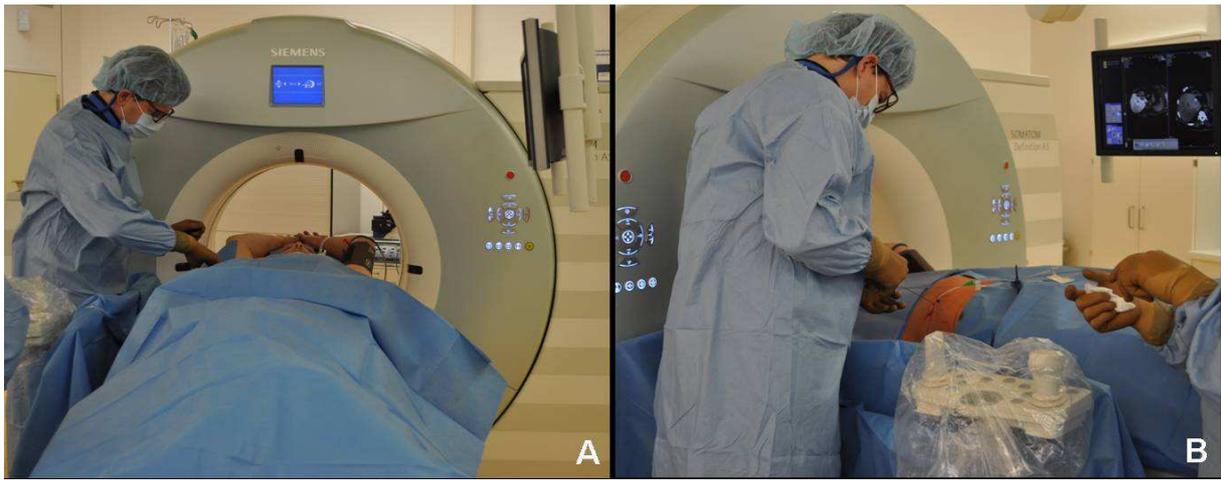


Abbildung 1) Platzierung der Afterloading-Katheter in Seldinger-Technik unter CT-Durchleuchtung.

2.3.2 Bestrahlungsplanung und Bestrahlung in Afterloading-Technik:

Die Planung der Bestrahlung erfolgte mit der Bestrahlungsplanungssoftware BrachyvisionTM (GammamedTM, Varian, Palo Alto, CA, USA) (Abbildung 2). Hierbei wurde mittels des vorher akquirierten CT-Datensatzes die Leber bzw. der Tumor dreidimensional in Kombination mit der exakten Lage aller Afterloadingkatheter dargestellt.

Der Lebertumor inklusive des hypervaskularisierten Randsaums wurde als klinisches Zielvolumen (CTV) definiert und gleichzeitig alle relevanten Risikostrukturen (Gallenblase, Magen, Darmanteile, etc.) im Programm eingezeichnet und so bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt (Tabelle 1).

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

Tabelle 1) Dosisgrenzen für Risikostrukturen bei der CT-HDRBT bezogen auf 1 ml bzw. 0,1 ml Organvolumen.

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

Material und Methoden

Bei der Leber ist gleichfalls das Volumen entscheidend, das mit 10 Gy (V_{10Gy}) bestrahlt wird. Hier sollten nicht mehr als max. $\frac{1}{3}$ des Lebervolumens mit ≥ 10 Gy bestrahlt werden.

Die Dosisverteilung der Iridium-192 Festkörperquelle innerhalb des Katheters wurde halbautomatisch und manuell optimiert. So konnte sowohl eine vollständige Abdeckung des Zielvolumens als auch eine gleichzeitige Schonung der Risikostrukturen gewährleistet werden. Die angestrebte minimale tumorumschließende Dosis betrug 20 Gy. Die 20 Gy-Isodose sollte hierbei die Tumorgrenze um ca. 15 mm Millimeter überschreiten, um einen ausreichenden Sicherheitsrand gewährleisten zu können. Zur anatomischen Anpassung der Zieldosis wurden die eingegebenen Parameter der Bestrahlungssoftware für die Visualisierung der Isodosenlinien je Einzelschicht berücksichtigt. Maximaldosen von mehr als 50 Gy wurden im Tumorzentrum zugelassen.

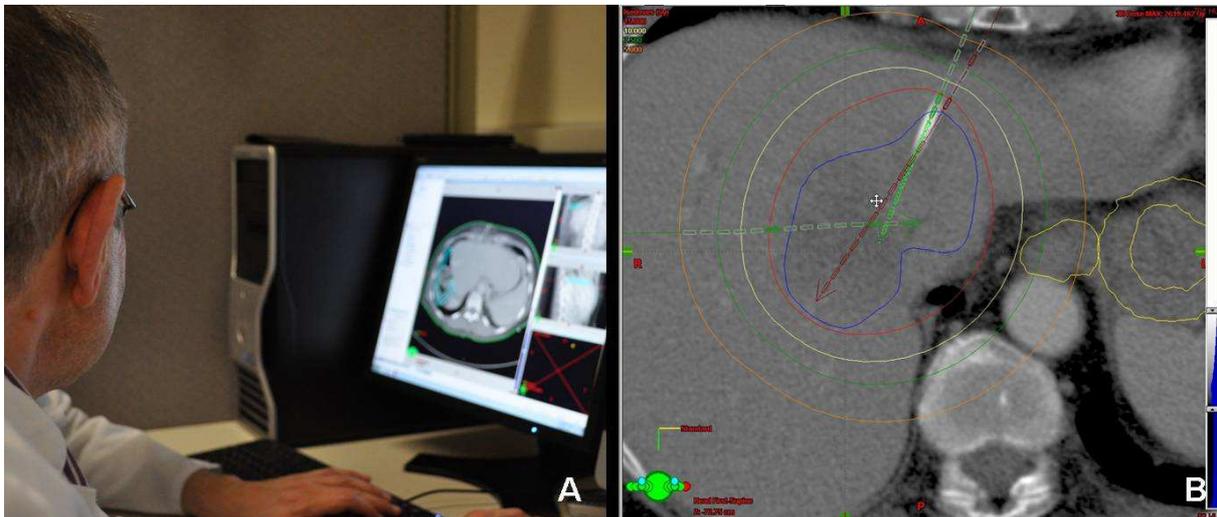


Abbildung 2) (A) Bestrahlungsplanung mit der Bestrahlungsplanungssoftware BrachyvisionTM (GammamedTM, Varian, Palo Alto, CA, USA). (B) Planungs-CT mit zwei eingebrachten Afterloadingkathetern (grüner und roter Pfeil). Die sichtbaren Tumorgrenzen werden als klinisches Zielvolumen definiert (blaue Linie). Gelb markiert sind in diesem Beispiel der Ösophagus und der Magen als mögliche Risikostrukturen.

Das Afterloadingsystem (GammamedTM, Varian, Palo Alto, CA, USA) setzt als Strahlungsquelle eine Iridium-192-Quelle ein (Abbildung 3A). Die Bestrahlung dauerte in der Regel zwischen 10 und 30 Minuten (Abbildung 3B). Beim Entfernen der Brachytherapiekatheter wurde als Torpedo geformter Gelatinschaum durch die Schleuse in den Stichkanal eingebracht. Nach drei bis fünf Tagen durften die Patienten bei komplikationslosem Verlauf die Klinik wieder verlassen.

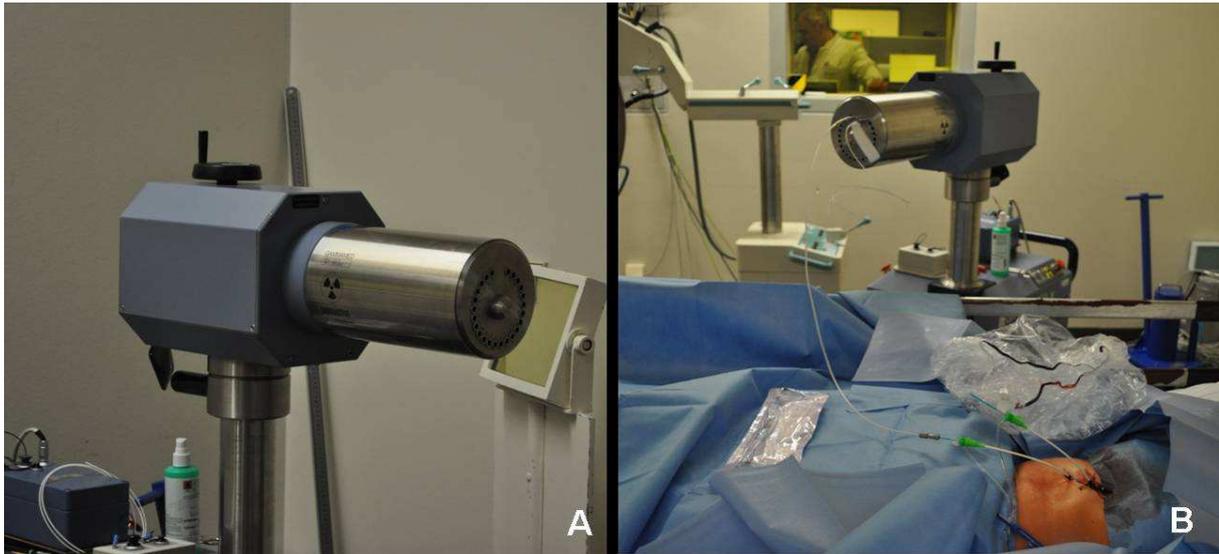


Abbildung 3) A: Iridium-192 Festkörperquelle. B: Bestrahlungssitzung mittels zwei eingeführten Afterloadingkathetern, die mit der Iridium-192-Festkörperquelle konnektiert sind.

2.4. Verlaufskontrolle und Datenerhebung:

Die Therapiekontrollen nach der Behandlung erfolgten mittels kontrastverstärkter MRT nach 6 Wochen und anschließend jeweils in einem Intervall von drei Monaten. Die MRT-Kontrollaufnahmen wurden von zwei Beobachtern im Konsensus befundet. Der technische Erfolg der Behandlung (vollständige Umfassung der behandelten Läsion) wurde postinterventionell durch den Vergleich der Ausgangs-MRT mit dem ersten Kontroll-MRT evaluiert. Der Erfolg ist gegeben, wenn sich um die Läsion ein vollständiger hypointenser Randsaum in der kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenz ausbildet [74]. Dieser hypointense Randsaum einspricht dem postradiogenen Verlust der Hepatozyten leberspezifisches Kontrastmittel aufnehmen zu können. Dieser Effekt wird bei Hepatozyten ab einer Strahlendosis von 10 Gy erreicht. Schwerwiegende Komplikationen der CT-HDRBT wurden gemäß den Standards der „Society of Interventional Radiology“ evaluiert [54].

2.4 Statistische Auswertung:

Die erhobenen Daten wurden unter dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel gespeichert und zur statistischen Analyse in IBM SPSS (Superior Performance Software System Version 19.0) eingelesen. Die lokale Tumorkontrolle, das progressionsfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten und Metastasen:

Im oben genannten Zeitraum wurden insgesamt 23 Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Parameter	
Geschlecht (m:w)	11:12
Alter (Jahre) (MW ± SD)	61,7 ± 9,54
Primärtumor	
<i>Mammakarzinom</i>	9 (40 %)
<i>Kolorektales Karzinom</i>	11 (47 %)
<i>Pankreaskarzinom</i>	3 (13 %)
Lebermetastasen	
<i>Synchrone Metastasierung</i>	7 (30 %)
<i>Metachrone Metastasierung</i>	16 (55 %)
Chirurgische Vortherapie	
<i>Resektion des Primärtumors</i>	23 (100 %)
<i>Leberteileresektion</i>	4 (17 %)
Diameter der Läsion (mm) (MW ± SD)	44,6 ± 27,9
Pfortaderinfiltration	4 (17 %)
Pfortaderthrombose	1 (4 %)
Cholestase	5 (22 %)
PTCD	0

Tabelle 2) Überblick über die demographischen Daten der behandelten Patienten mit leberhilusnahen sekundären Metastasen.

Das Patientenkollektiv bestand aus 11 Männern und 12 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 61 (range: 43-77) Jahren. Der Primärtumor war bei 11 (47%) Patienten ein kolorektales Karzinom, bei 9 (40%) ein Mammakarzinom und bei 3 (13%) ein Pankreaskarzinom. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wiesen 7 (30%) Patienten eine synchrone Lebermetastasierung auf, 16 (55%) Patienten zeigten metachrone Lebermetastasen. Alle Patienten erhielten vor der

Ergebnisse

Ablation der Lebermetastasen eine chirurgische Resektion des Primärtumors. 4 (17%) der 23 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Ablation bereits eine Leberteileresektion erhalten. Insgesamt wurden 23 hilusnahe Lebermetastasen mittels CT-HDRBT behandelt. Der mittlere Durchmesser der Läsionen betrug 44,6 mm (range: 13-107 mm). Bei 4 Patienten (17%) trat eine Pfortaderinfiltration auf, eine davon ging mit einer Pfortaderthrombose einher (4%). Fünf Patienten (22%) wiesen eine intrahepatische Cholestase auf. Bei keinem der 23 Patienten war eine PTCB notwendig.

3.2. Therapie:

Die 23 Metastasen wurden mit insgesamt 26 CT-HDRBT behandelt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Daten der Ablationen. Bei 20 (87%) der Patienten genügte eine einzelne CT-HDRBT, bei 3 (13%) Patienten wurden zwei Interventionen mit zeitlichem Intervall vorgenommen. Aufgrund zweier sehr großer Metastasen erhielten zwei Patienten eine zweizeitige Ablation, ein Patient entwickelte nach CT-HDRBT nach 5 Monaten einen lokalen Tumorprogress, der erneut ablatiert wurde.

Parameter	
Anzahl der Therapiesitzungen (MW \pm SD)	1,07 \pm 0,27
Anzahl der Katheter (MW \pm SD)	1,92 \pm 0,83
Mittlere minimale tumorumschließende Dosis (Gy) (MW \pm SD)	17,8 \pm 2,5
Klinisches Zielvolumen (CTV) (ml) (MW \pm SD)	58,76 \pm 53,96
Abdeckung (%) (MW \pm SD)	98,7 \pm 2,3

Tabelle 3) Durchschnittliche technische Angaben über die Ablationssitzungen.

48 Afterloading-Katheter wurden insgesamt eingesetzt, pro Ablation entspricht dies im Durchschnitt 1,92 Afterloading-Kathetern. Die maximale Anzahl der Katheter, die innerhalb einer Therapiesitzung eingesetzt wurden, betrug 3. Durchschnittlich betrug die minimale tumorumschließende Dosis 17 Gy (15-20 Gy). 14 Patienten erhielten 20 Gy tumorumschließende Dosis, bei 9 Patienten wurde die minimale Strahlendosis auf 15 Gy zum Schutz umliegender Risikostrukturen reduziert. Das klinische Zielvolumen wurde festgelegt als das Volumen, in dem makroskopisches Tumorwachstum stattfindet inklusive eines zusätzlichen Sicherheitssaumes von ca. 15 mm. Im Durchschnitt lag das CTV bei 31,4 ml (3,1-200 ml). Die

durchschnittliche Abdeckung des CTV betrug im Mittel 98,7% (94,2-100%).

3.3 Follow-Up:

Nach 6 Wochen zeigte sich in der ersten Verlaufskontrolle in allen therapierten Lebermetastasen eine vollständige Abdeckung des Tumors. Zwei große Metastasen wurden in zwei Sitzungen im Abstand von jeweils 6 Wochen behandelt.

Mit der vorgeschriebenen Dosis von 20 Gy konnte eine vollständig umfassende Abdeckung (> 99%) des Tumors in 14 Läsionen (83,3%) erreicht werden. Bei neun Patienten musste die Dosis auf 15 Gy reduziert werden, um benachbart lokalisierte Risikostrukturen zu schonen (insbesondere Magen und Darm). Während der Intervention und im 30-Tages-Zeitraum verstarben keine Patienten (keine periinterventionelle Mortalität). Bei einem Patient trat 7 Monate nach Behandlung ein 5,5 cm x 4,5 cm großer biliogener Leberabszess auf, der mittels Anlage einer Yamakawa-Drainage erfolgreich therapiert werden konnte. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 16,2 Monate (Range: 2-40 Monate).

3.4 Lokale Tumorkontrolle und progressionsfreies Überleben:

Innerhalb dieser Nachbeobachtungsdauer wurde bei 22 von 23 Patienten (96%) eine lokale Tumorkontrolle erreicht. Bei 1 von 23 Tumoren (4%) kam es zu einem lokalen Tumorprogress (LP). Dieser trat nach einem Intervall von 5 Monaten auf und konnte mit einer erneuten CT-HDRBT erfolgreich behandelt werden. Bei der mittels Re-Ablation behandelten Läsion wurde im Nachbeobachtungsintervall von 3 Monaten kein erneuter lokaler Progress nachgewiesen. Abbildung 4 zeigt einen repräsentativen Verlauf einer erfolgreichen lokalen Tumorkontrolle.

Bei 13 von 23 Patienten (56%) zeigte sich während des Follow-ups ein systemischer Progress der Tumorerkrankung in Form eines nicht-lokalen intrahepatischen bzw. extrahepatischen Tumorprogresses. Die progressionsfreie Zeit betrug im Mittel 10,1 Monate (2-37 Monate). Das progressionsfreie Überleben nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 5 dargestellt.

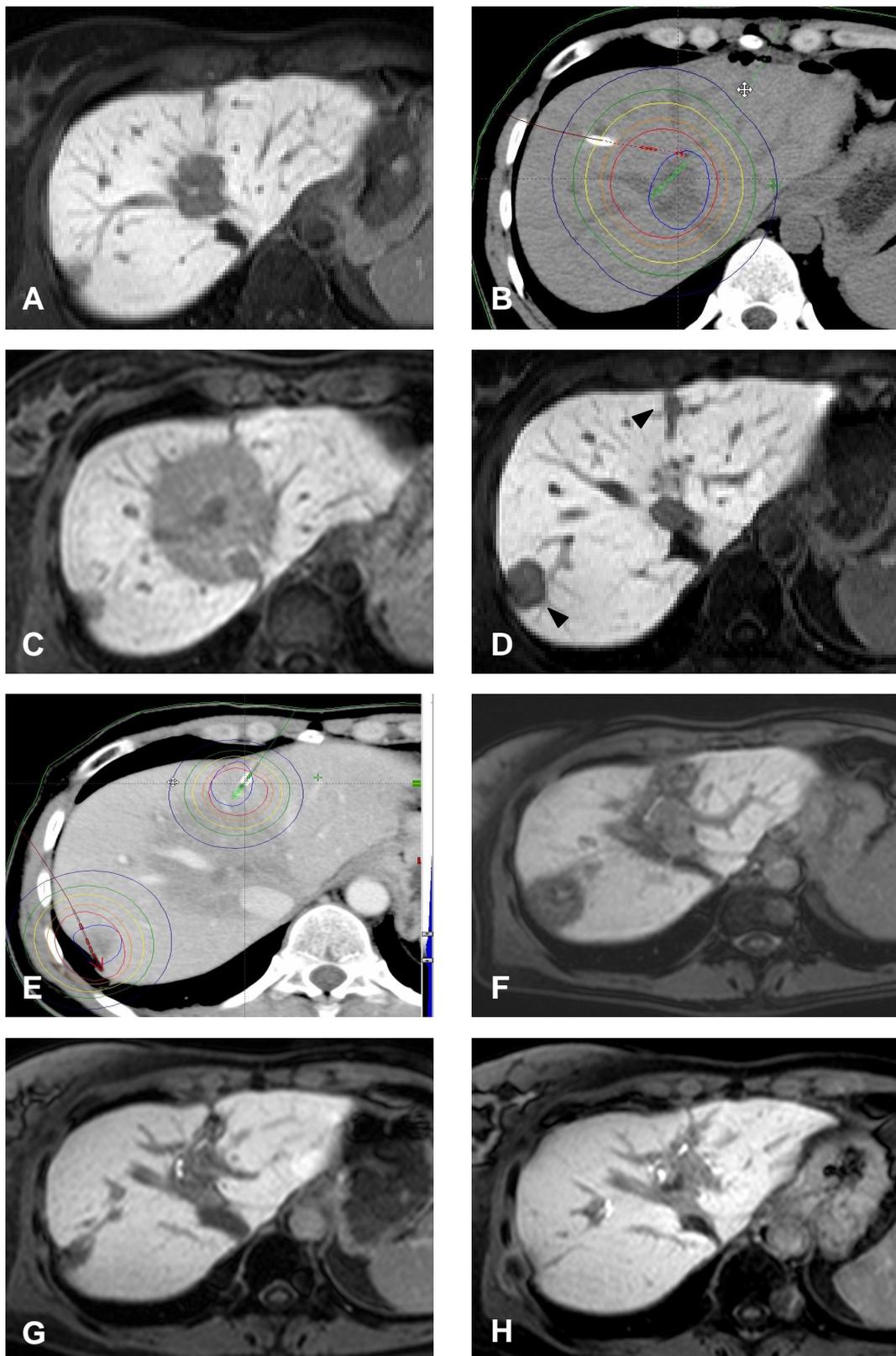


Abbildung 4) (A) Ausgangs-MRT einer 45-jährigen Patientin mit einer 44 mm großen hilusnahen Metastase eines Mammakarzinoms im Segment VIII/IVa. (B) Diese wurde mittels zwei Katheter mit einer tumorumschließenden Dosis von 20 Gy behandelt. (C) Die erste Verlaufskontrolle zeigt eine vollständige Umfassung der Läsion. (D) Zwei weitere periphere Metastasen in den Segmenten IVa und VII (schwarze Pfeilspitzen) wurden ebenfalls in einer zweiten Sitzung behandelt (E). Die Verlaufskontrollen nach 6 (F), 12 (G) und 24 (H) Monaten zeigen eine lokale Tumorkontrolle mit deutlicher Größenregredienz der behandelten Läsionen.

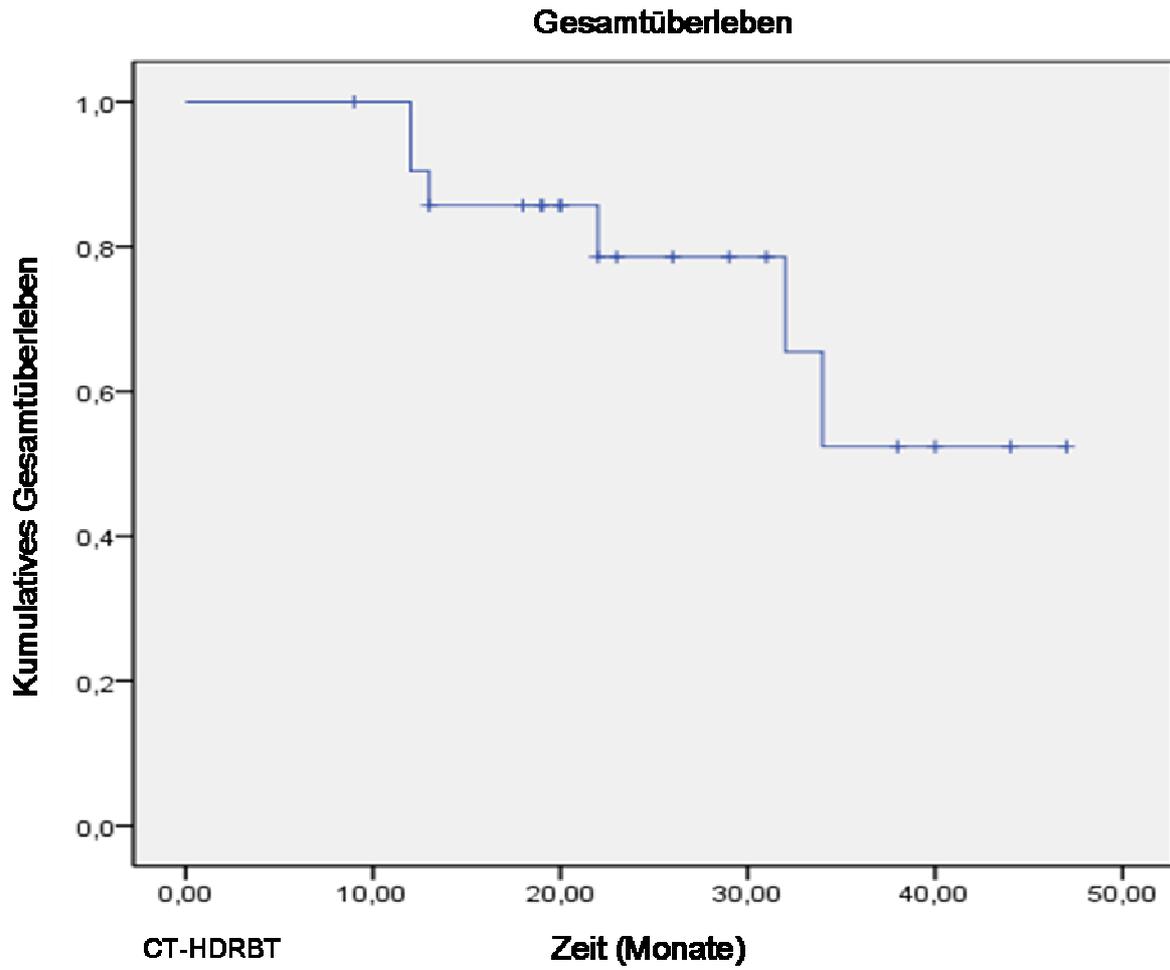


Abbildung 6) Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens.

4 Diskussion

Bei der Therapie der Lebermetastasen wird die chirurgische Leberresektion derzeit als die einzige potentiell kurative Therapieoption angesehen und sollte als Erstlinientherapie bei Patienten mit resektablen Lebertumoren zum Einsatz kommen [75, 31]. Dennoch ist die Mehrzahl der Patienten mit Lebermetastasen chirurgisch-technisch nicht resektabel, funktionell irresektabel oder aufgrund unterschiedlicher Faktoren medizinisch inoperabel [76]. Gerade die hilusnahe Lage der Lebermetastasen stellt eine besondere Herausforderung für den Chirurgen dar, die nur durch eine Hemihepatektomie oder sogar einer erweiterten Hemihepatektomie sinnvoll behandelbar ist und eine ausreichende chirurgisch-onkologische Radikalität gewährleistet. Häufig scheidet das chirurgische Vorgehen aufgrund einer unzureichenden Leberreserve, den Komorbiditäten des Patienten oder einer systemischen Progredienz der Tumorerkrankung [77]. Für diese Patienten werden alternative Therapieansätze zur Behandlung dringend erforderlich. Solche alternativen Therapien umfassen u.a. auch minimal-invasive Tumorthherapie-Strategien, die die Grundsätze der lokalen zytoreduktiven Tumorthherapie stark verändert haben. In den letzten zwei Jahrzehnten ist eine Vielzahl von Tumorablationstechniken erprobt worden, wobei die thermischen Ablationsmethoden, wie RFA und LITT, die am häufigsten angewandten und zugleich die am besten untersuchten Techniken darstellen [78, 79]. Thermische Verfahren sind allerdings in der Regel auf Tumoren mit maximal 5 cm Durchmesser beschränkt [80]. Eine ausgeprägte Tumolvaskularisierung oder in Nachbarschaft des Tumors gelegene größere Blutgefäße gefährden die thermische Wirkung (*heat sink effect*) und senken damit das lokale Tumoransprechen [81]. Darüber hinaus gefährdet der Einsatz thermischer Verfahren sensible Gallenwegsstrukturen und wird daher bei der Behandlung hilusnaher Lebermetastasen nicht empfohlen [82, 60]. Die CT-HDRBT ist eine lokale radioablative Technik bei der eine Iridium-192-Quelle vorübergehend CT-gesteuert über einen Katheter in die Zielläsion eingeführt wird. Der therapeutische Effekt dieser Technik wird nicht durch die Kühlung von umgebenden großen Gefäßen beeinflusst und methodische Limitationen hinsichtlich der Tumorgöße bestehen nicht [71,83]. Außerdem kann die CT-HDRBT im Gegensatz zu den thermischen Ablationstechniken auch bei Tumoren, die sich in der Nähe von intrahepatischen Risikostrukturen wie dem Leberhilus oder der Gallenblase befinden sicher eingesetzt werden [73].

In der vorliegenden Studie haben wir die Ergebnisse von 23 Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen untersucht, die mittels CT-gesteuerte-Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) behandelt wurden. Die Effektivität der CT-HDRBT und die Vorteile dieser radioablativen Technik insbesondere gegenüber den weit mehr verbreiteten thermischen Ablationsmethoden, konnte dabei deutlich veranschaulicht werden.

4.1. Technischer Erfolg der CT-HDRBT bei hilusnahen chirurgisch-irresektablen Lebermetastasen:

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich die CT-HDRBT im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren auch für die Behandlung von hilusnahen Lebermetastasen eignet. Ein wesentlicher Vorteil der Methode liegt in der einmaligen intratumoralen Applikation einer sehr hohen Strahlungs-dosis, die eine umfangreiche zytotoxische Wirkung ermöglicht. Die angestrebte tumorumschliessende Zieldosis beträgt minimal 20 Gy am Tumorrand und wird als Einzeitdosis festgelegt. Dosisüberhöhungen innerhalb des Tumorumfanges beispielsweise in Katheternähe werden in Kauf genommen und nicht begrenzt [84]. Dabei ermöglicht der Einsatz der computertomographischen 3D-Bestrahlungsplanung eine sehr hohe Genauigkeit in der Dosisapplikation mit hoher Strahlenexposition innerhalb des klinischen Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung benachbarter Risikoorgane wie Leberparenchym, Gallenwege oder andere extrahepatische Risikostrukturen (u.a. Magen und Darm). Bereits in einer der ersten klinischen Studien über die Behandlung von Lebertumoren mittels CT-HDRBT konnten Ricke et al. im Jahre 2003 nachweisen, dass mittels CT-HDRBT vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle erreichbar sind und die unmittelbare Nachbarschaft zur Hepatikusgabel oder die Infiltration zentraler Pfortaderäste kein Hindernis für diese Technik repräsentiert [71, 73]. Die Resultate der vorliegenden Arbeit bestätigen die Ergebnisse von Ricke et al. Alle in der vorliegenden Studie untersuchten hilusnahen Lebermetastasen konnten mittels CT-HDRBT erfolgreich behandelt werden und die vollständige Umfassung des Tumors (d.h. die Bestrahlung des CTV mit der angestrebten minimalen Dosis von 15 bzw. 20 Gy) konnte bei allen 23 Patienten erreicht werden. Die erste MRT-Verlaufskontrolle zur Beurteilung der technischen Effektivität der CT-HDRBT zeigte bei allen behandelten Metastasen eine vollständige Abdeckung des Zielvolumens mit einer technischen Effektivitätsrate von 99%. Dabei wurden zwei Lebermetastasen mit besonders großen Tumorumfängen (Durchmesser jeweils größer als 9 cm) zweizeitig im Abstand von 6 Wochen behandelt. Prinzipiell wenden wir dieses mehrzeitige Vorgehen an unserem Zentrum bei sehr großen Läsionen an, damit das zu

bestrahlende Zielvolumen nicht zu groß ist und um die klinische Belastung der Patienten durch Applikation multipler Ablationskatheter (mehr als drei Katheter) sowie die Bestrahlungsdauer möglichst gering zu halten. Nach unserer Erfahrung zeigte diese zweizeitige Ablationsstrategie keinen klinischen Nachteil für unsere Patienten.

Die lokale Tumorkontrolle wurde bei 14 Patienten mit der angestrebten Zieldosis von 20 Gy und bei 9 Patienten mit einer reduzierten Zieldosis im Tumorgebiet von 15 Gy (mittlere Zieldosis 17 Gy) erreicht. Die Zieldosis wurde bei Letzteren aufgrund der lokalen Nähe zu strahlensensiblen Strukturen wie Magen und Darm reduziert. Da auch die reduzierte Zieldosis von 15 Gy in unserem kleinen Patientenkollektiv zu einem klinischen Therapieerfolg ohne lokalen Progress führte, wurde die zu einer vollständigen Nekrose der Tumorzellen notwendige minimale Bestrahlungsdosis nicht unterschritten. Ein Vorteil für eine Bestrahlung mit 15 oder 20 Gy Zieldosis ließ sich in unserer Studie nicht festmachen. In einer Studie von Wieners et al. zur CT-HDRBT bei 115 behandelten Lebermetastasen bei 41 Patienten mit Mammakarzinom wurde allerdings eine lokale Tumorprogressionsrate von 4,3% in einem medianen Follow-up von 18 Monaten mit einer erhöhten Neigung zur Lokalrezidiven gerade bei größeren Lebermetastasen mit relativ geringen erreichten Dosisraten im Randbereich dieser Tumorkläsionen beschrieben [85]. Prinzipiell ist daher unter der dosimetrischen Berücksichtigung der umliegenden strahlensensiblen Strukturen eine möglichst hohe minimale Zieldosis weiterhin anzustreben. Die an unserem Zentrum beobachtete Tumorprogressionsrate ist mit anderen veröffentlichten Daten zur lokalen Tumorkontrolle gut vereinbar.

4.2. Morbidität und Mortalität bei der CT-HDRBT von hilusnahen Lebermetastasen:

Die hilusnahe Lage ist anatomisch durch die dort vorliegenden Strukturen, wie den Lebergefäßen und Gallengängen, eine therapeutisch anspruchsvolle Lokalisation, für die die meisten Therapien nur eingeschränkt mit erhöhten Morbiditätsrisiken zur Anwendung kommen. Gallengänge sind besonders sensibel hinsichtlich der bei thermischen Ablationsverfahren auftretenden thermischen Verletzung. Dabei gilt die Tumorlokalisierung im Bereich von 10 mm zu einem zentralen Gallengang häufig als Kontraindikation für eine thermische Ablation (CIRSE Leitlinien). Auch vorherige experimentelle Tiermodellversuche (Schweineleber) zur RFA zeigten die Entstehung von biliären Verletzungen, die mit Gallengangsobstruktionen oder Bildung von Biliomen und Abszessen in Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Gallengängen im Bereich der RFA-induzierten Nekroseareale einhergingen [86]. Aus den Ergebnissen dieser experimentellen Studien resultierte, dass der Einsatz von thermischen Ablationsverfahren sensible

Gallenwegsstrukturen gefährdet und die thermische Ablation von zentral gelegenen Metastasen mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate verbunden ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die technischen Fähigkeiten der CT-HDRBT hinsichtlich einer akkuraten Dosisapplikation mit hoher Strahlenexposition des klinischen Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung benachbarter Risikoorgane. In der aktuellen Studie konnte erfreulicherweise keine periinterventionelle Mortalität (0%) und lediglich eine nach der SIR Klassifikation als schwerwiegend definierte Komplikation bei insgesamt 26 vorgenommenen Ablationen mittels CT-HDRBT festgestellt werden. Sieben Monate nach Behandlung einer 8 cm großen Sigmakarzinometastase trat bei einem Patienten ein ca. 5,5 cm x 4,5 cm großer biliogener Leberabszess im Bereich der Ablationszone auf. Der Abszess wurde erfolgreich antibiotisch und mittels Yamakawa-Drainage-Anlage behandelt und stellt sich in der zuletzt stattgehabten Verlaufskontrolle rückgängig dar. Die Ausbildung des Abszesses weist einen großen zeitlichen Abstand zur CT-HDRBT auf und ist im Bereich der Ablationszone. Ablationsareale entstehen durch die radiogene Wirkung der CT-HDRBT im Gegensatz zu den thermischen Verfahren erst mit einer Latenz von bis zu 3 Monaten. Vermutlich ist das durch die Hochdosis-Bestrahlung entstandene Nekroseareal sekundär durch biliogene Keime besiedelt worden. Es ist die bis zum Ende der Nachbeobachtung einzige aufgetretenen späte schwerwiegende Komplikation unserer Studie. Die von Ricke et al. 2004 veröffentlichte Studie für CT-HDRBT bei Lebermetastasen > 5 cm oder hilusnaher Lokalisation, in der neun hilusnahe Lebermetastasen behandelt wurden, beschrieb auch eine schwerwiegende Komplikation mit mechanischer Obstruktion eines zentralen Gallenganges aufgrund eines postaktinischen Ödems des bestrahlten Leberparenchyms [73]. Todesfälle kamen nicht vor. Die vorliegende Arbeit demonstriert erneut die Verträglichkeit und Sicherheit der CT-HDRBT in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität bei diesem therapeutisch anspruchsvollen Patientengut.

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

4.3.1. Vorteile der CT-HDRBT gegenüber thermoablativen Methoden (z.B. RFA und LITT):

1) Tumorgröße:

Thermoablativen Maßnahmen unterliegen Limitationen. Die in der letzten Dekade veröffentlichten Studienergebnisse verdeutlichen neben den Errungenschaften der thermischen Ablationstechniken auch deren wesentliche Einschränkungen in Bezug hauptsächlich auf die

Tumorgroße, -lokalisation und den anatomischen Bezug zu Risikostrukturen [87]. Tatsächlich stellt die Läsionsgröße für thermoablative Methoden, wie beispielsweise die LITT und RFA, eine besonders wichtige Determinante des Behandlungserfolges dar: Bereits in einer der ersten klinischen Studie im Jahr 2000 stellten Livraghi et al. fest, dass bei größeren Läsionen eine ausreichende Ablations-Randzone deutlich schwieriger zu erreichen ist als bei kleineren [80]. Da eine Erhöhung der Sonden-Temperatur $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer störenden Gasbildung und Karbonisierung des direkt die Nadelelektrode umgebenden Gewebes mit Herabsetzung der Leitfähigkeit führt, konnte in diesem Zusammenhang festgestellt werden, dass eine weitere Erhöhung der Temperatur das Ablationsvolumen nicht mehr effektiv erhöht [56]. Für eine effektive lokale Tumorkontrolle muss darüberhinaus der Randsaum um die Metastase ebenfalls abladiert werden, so dass aus winzigen Mikrosatelliten um die Läsion kein Lokalrezidiv entstehen kann. Das gleiche Vorgehen wird im Übrigen von Chirurgen bei der Metastasenenukleation durchgeführt.

Die aktuellen Leitlinien der CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society Europe) empfehlen daher die RFA bei Metastasen mit maximal 3 cm im Durchmesser, so dass bei 5 cm Ablationszone zu allen Richtungen noch 1 cm Sicherheitssaum mitabladiert wird und somit eine lokale Tumorkontrolle bei niedrigen Lokalrezidivraten erreicht werden kann. Im Gegensatz dazu ist die CT-HDRBT hinsichtlich der Tumorgroße nicht limitiert und stellt somit einen klaren Vorteil gegenüber den thermischen Ablationsmethoden dar. Schon im Jahre 2004 konnten Ricke et al. zeigen, dass die CT-HDRBT die erfolgreiche Ablation von Lebermetastasen größer 5 cm ermöglicht [73]. Im Gegensatz zu den thermischen Verfahren mit sehr scharfem Übergang von Ablationsareal zu überlebendem Gewebe erreicht ein Teil der applizierten Zieldosis auch immer die Umgebung der Metastasen. So wird bei der CT-HDRBT meist das das Metastasengewebe umgebende Gewebe mit 10-15 Gy bestrahlt und somit vermutlich Lokalrezidive aus Umgebungs-Mikrosatelliten verhindert. Eine aktuell veröffentlichte Arbeit unserer Arbeitsgruppe konnte demonstrieren, dass die Methode der CT-HDRBT auch für die Ablationen von sehr großen nicht resektablen Lebertumoren hepatozellulärer Karzinome bis zu 12 cm Größe geeignet ist, mit der herausragende Resultate in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle erreicht wurden [83]. Auch in der vorliegenden Arbeit haben wir sehr große Läsionen behandelt. Die größte Läsion maß dabei in der längsten Achse 10,3 cm und alle Lebermetastasen kleiner 9 cm wurden geplant mittels einer einzigen Ablationssitzung behandelt. Lebermetastasen, die diese Masse überschritten, wurden erfolgreich zweizeitig abladiert (s.o.).

Auf diese Weise erreichten wir eine sehr gute lokale Tumorkontrolle bei einem einzigen Lokalrezidiv in unserem Studienkollektiv.

2) Nähe zu großen Blutgefäßen :

Der gewebsschädigende, thermische Effekt wird auch durch die Lage und Durchblutung der Lebertumore beeinflusst. Angrenzende größere Blutgefäße (> 3mm Durchmesser) bewirken einen Wärmeabtransport, so dass in der Nähe befindliche Tumorzellen nicht ausreichend thermisch erhitzt werden (*heat sink effect*) [58]. Lu et al. konnten bereits im Jahre 2002 nachweisen, dass größeren Blutgefäßen ein Schutz vor substantieller Verletzung durch Thermoablation zu eigen ist und überlebende Zellen perivaskulär lokalisiert sind [59]. Zur Überwindung des *heat sink effects* wurden verschiedene Maßnahmen versucht. So wurde intraoperativ das temporäre Abklemmen der Pfortader und der Arteria hepatica (Pringle-Manöver) versucht, welches aber zum Teil mit einer erhöhten Inzidenz für Pfortaderthrombosen und Gallengangungsverletzung einherging [60]. Ein weiteres Problem bei der Thermoablation stellen hypervaskularisierte Leberläsionen (z.B. HCC- oder Nierenzellkarzinom-Metastasen) dar. Diese verstärkte Vaskularisation führt zu einer Kühlung der Läsion und somit zu einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven. Eine Möglichkeit diese Hypervaskularisation vor der Ablation zu reduzieren ist die vorangeschaltete Embolisation. Methodisch bedingt tritt das Phänomen der perfusionsbedingten Gewebekühlung, das in hypervaskularisierten Tumorarealen sowie in der Nachbarschaft großer Gefäße beeinträchtigt, bei der CT-HDRBT nicht auf. Die vorliegende Studie untersucht die Wirkung der CT-HDRBT bei explizit hilusnahen Lebermetastasen, die sich somit eindeutig in der Nähe großer Gefäße wie der Pfortader und den großen Leberarterien und -venen befanden. Die Nähe der Läsionen zu größeren Blutgefäßen zeigte auch in der aktuellen Arbeit keinen negativen Einfluss auf das Therapieergebnis und stellt damit einen weiteren Vorteil der CT-HDRBT gegenüber den thermoablativen Lokalverfahren dar.

3) Zentrale Lage:

Prinzipiell nicht anwendbar ist eine Hitzekoagulation durch thermoablativen Verfahren, wie der RFA oder LITT, in der Nähe thermosensibler Strukturen. Gallengangsstrukturen sind, wie bereits erwähnt, besonders thermosensibel, sodass eine hypertherme Ablationsmethode im Bereich der großen zentralen intrahepatischen Gallenwege mit einer erhöhten Gefahr der Verletzung, Leckage und Stenose der Gallenwege einhergeht [88]. Außerdem konnte in einer aktuell erschienenen Studie an 100 Patienten, bei denen 237 nicht resektable Lebermetastasen

mittels RFA behandelt wurden, nachgewiesen werden, dass die hilusnahe Lokalisation der Metastasen nicht nur mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht, sondern auch mit einer höheren Rezidivrate verbunden ist [89]. Über die Behandlung hilusnaher Lebermetastasen mittels RFA empfiehlt die CIRSE folgendes: „Die Behandlung von Läsionen in der Nähe des Leberhilus erhöht das Risiko einer thermalen Schädigung der Gallenwege. Diese Tumorlokalisierung stellt daher eine relative Kontraindikation zur RFA dar“. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die CT-HDRBT auch in der Nähe thermosensibler Strukturen sicher und effektiv praktikierbar ist. Wie bereits oben beschrieben ermöglicht der Einsatz der computertomographischen 3D-Bestrahlungsplanung eine sehr hohe Genauigkeit in der Dosisapplikation im Bereich des klinischen Zielvolumens bei gleichzeitiger Schonung von Risikostrukturen wie dem gesunden Leberparenchym, der Gallenblase und den umliegenden Strukturen (u.a. Magen und Darm). Die großen Gallenwege stellen aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Strahlentoleranz keine Kontraindikation dar. Auch in der vorliegenden Arbeit ging die angewandte CT-HDRBT nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Gallenwegsverletzungen einher. Höhergradige periinterventionelle Cholestase im Sinne einer Gallenwegsobstruktion oder -leakage der Gallenwege wurden nicht gezeigt. Der in der Nachbeobachtungszeit aufgetretene Leberabszess ist unserer Meinung nach aufgrund des zeitlichen Abstandes von 7 Monaten zur Intervention selbst nicht durch eine unmittelbare Verletzung der Gallenwege zu erklären und kann eher durch die sekundäre Besiedlung des Ablationsareals bedingt sein. Auch nach unseren Erkenntnissen überwindet die CT-HDRBT somit die bei thermischen Ablationsmethoden bestehende relative Kontraindikation einer Behandlung hilusnaher Lebermetastasen in Nachbarschaft der großen, zentralen Gallenwege.

4.3.2. Vorteile der CT-HDRBT gegenüber anderen leberarteriellen Verfahren (TACE, Radioembolisation und HAI):

Aufgrund der Limitationen der thermischen Ablationsverfahren haben sich in den vergangenen Jahren andere therapeutische Ansätze für die Behandlung größerer Läsionen durchgesetzt, wobei die intraarteriellen Therapien die am häufigsten eingesetzte Therapieoption für Leberläsionen über 5 cm Größe darstellen. Die Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) hat sich in den letzten Jahren durchgesetzt und ist inzwischen eine der am häufigsten durchgeführten Prozeduren in der interventionellen Radioonkologie. Es kommen dabei die konventionelle transarterielle Chemoembolisation (cTACE) und als neuere Entwicklung die DEB-TACE mit *drug-eluting beads* (DEB) zur

Anwendung. In den letzten Jahren zeigten die Ergebnisse mehrerer Studien, dass die cTACE im Vergleich zur systemischen Chemotherapie höhere lokoregionäre Tumoransprechraten erzielen kann [90]. Die einzige randomisierte Studie, die die DEB-TACE mit Irinotecan-beschichteten Mikosphären (DEBIRI) mit einer systemischen Chemotherapie vergleicht, wurde auf dem Treffen der European Society of Medical Oncology 2010 präsentiert. 74 Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom mit fehlenden Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene intravenöse Chemotherapieregime wurden in dieser Phase-III-Studie zwischen einem Behandlungsarm mit zwei im einmonatigen Behandlungsintervall aufeinanderfolgende Zyklen DEBIRI (n= 36) gegen acht im zweiwöchigen Intervall erfolgende intravenöse Chemotherapiezyklen nach dem FOLFIRI-Schema (n=38) randomisiert. Die Tumoransprechraten wurde dabei mit 70% versus 20%, das 2-Jahresüberleben mit 38 % versus 18% und die mediane Gesamtüberlebenszeit mit 690 versus 482 Tagen angegeben. Der DEBIRI-Arm hatte in der Studie eine signifikant höhere progressionsfreie Überlebenszeit von 225 Tagen im Vergleich zu 94 Tagen im Behandlungsarm mit der konventionellen systemischen Chemotherapie nach FOLFIRI-Schema. Die frühe Toxizität (Grad 3 Toxizität) war für den Therapiearm mit DEBIRI mit 70% versus 25% höher als mit FOLFIRI, während die späte Toxizität (Grad 2 Toxizität) bei dem systemischen Chemotherapie-Arm im Vergleich zum DEBIRI-Arm deutlich überwog (80% versus 20%). Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde für 60% der Fälle für DEBIRI und nur für 22% der Fälle für die Behandlung mit FOLFIRI berichtet. Die Gesamttherapiekosten waren im Vergleich für die Therapie mit DEBIRI geringer [91].

Sowohl die cTACE als auch die TACE mit DEB sind somit gut zur lokalen Tumorkontrolle bei Lebermetastasen geeignet und zeigen einen positiven Effekt auf das Überleben und die allgemeine Lebensqualität der Patienten.

Eine weitere intraarterielle Therapie, die sich in den letzten Jahren als Behandlungsalternative für irresektable Lebermetastasen etabliert hat, ist die Radioembolisation (RE). Das Prinzip der Radioembolisation ist eine lokalisierte Brachytherapie durch mit Radioisotopen (meist Yttrium-90) beladene Embolisationspartikel. Die über die Leberarterie eingeschwenkten Partikel reichern sich v.a. im leberarteriell verstärkt durchbluteten Gewebe an. Bei Tumoren ist dies in der Regel der Wachstumsbereich der Tumore, während das gesunde Lebergewebe v.a. über die Pfortader versorgt wird. Radioembolisation ist mit hohen Ansprechraten sowohl in Bezug auf die Erstlinien- als auch Salvage-Therapien bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen assoziiert. Große retrospektive Studien zeigten besonders bei Chemotherapie-refraktären Patienten vielversprechende Ergebnisse. Diese Studien beschrieben Ansprechraten von 17%-

35% und eine stabile Erkrankung in 24% bis 61% [92, 93]. Die mediane Überlebenszeit nach erfolgter Radioembolisation variierte dabei zwischen 6,7 bis zu 17,0 Monaten [92]. Hong et al. verglichen kürzlich in einer Studie mit 36 Patienten mit Leber-dominanter Manifestation eines kolorektalen Karzinoms die Salvage-Therapie DEB-TACE mit DEBIRI mit der RE. Es konnte eine mediane Überlebenszeit von 7,7 Monaten im DEB-TACE-Arm und 6,9 Monate im RE-Arm erreicht werden ($p=0,27$). Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten waren dabei 43%, 10%, und 0%, für den DEB-TACE-Arm und 34%, 18% und 0% im RE-Arm [95].

Es konnte in dieser Studie keine klare Überlegenheit für eines der intraarteriellen Therapieverfahren gegenüber dem Anderen gezeigt werden. Bei beiden Verfahren ist das Auftreten eines Postembolisationssyndroms (PES) mit möglicher Übelkeit, Erbrechen, Fieber, abdominellen Schmerzen und Leberenzymerrhöhung, das wahrscheinlich durch die Kombination aus Gewebischämie und induzierter Entzündungsreaktionen bedingt ist, eine wichtige Nebenwirkung. Es tritt häufiger bei der TACE (10-90% der Fälle) als bei der RE auf [46]. Schwere Leberfunktionsstörungen bis zum Leberversagen, Ausbildung von Leberabszessen (2-5% der Fälle) oder Gallengangsverletzungen (Gallengangsdilatation, Biliom) sind schwerwiegende Komplikationen dieser Verfahren. Durch den intraarteriellen Zugangsweg und Katheterapplikation verbundene Risiken wie Blutungen, Gefäßverletzungen und Fistelbildung sind beiden Therapien zusätzlich gemein. Durch das fehlerhafte Abströmen der Embolisate (sowohl bei der TACE als auch bei der RE) führen zu non-target Embolisationen und unter Umständen zu Ulcera des Magens, des Zwölffingerdarms oder anderer Organe wie z.B. der Lungen.

Die CT-HDRBT ist prinzipiell auch bei bestehender Pfortaderthrombose anwendbar. In unserer Studie hatten 4 Patienten eine Infiltration der Vena portae, aber es lag bei keinem Patient eine Pfortaderthrombose vor, so dass wir diesen Teilaspekt nicht näher untersuchen konnten.

Vielmehr liegt der Vorteil der CT-HDRBT gegenüber intraarteriellen Embolisationstherapien wie TACE und RE in der hohen Tumorkontrolle nach einmaliger bzw. in Ausnahmefällen zweimaligen Therapie. In unserer Studie betrug die lokale Tumorkontrolle 96% nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 16,7 Monaten und vergleichbare Studien zur CT-HDRBT bestätigen dieses hervorragende Ergebnis in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle [73]. Daher bevorzugen wir an unserem Zentrum die Behandlung mittels CT-HDRBT bei Patienten mit einzelnen Lebermetastasen (bis zu fünf Lebermetastasen). Des Weiteren kommt die TACE aber zur Verbesserung des Ansprechens häufig wiederholt zu Anwendung und geht so im Vergleich zur prinzipiell einzeitigen Durchführung der CT-HDRBT mit einer kumulativ

längeren Therapiedauer und körperlichen Belastung des Patienten einher. Bei Patienten mit mehreren (größer fünf) Lebermetastasen oder mit diffuser Beteiligung eines Leberlappens stellen die RE oder TACE aufgrund ihres lokoregionären Ansatzes bei klinischer Eignung der Patienten eine sehr vielversprechende Therapieoption dar.

Die durch chirurgische oder perkutane interventionell-radiologische Implantation eines intraarteriellen Portkathetersystems über die Arteria hepatica propria in das zu behandelnde intrahepatische Tumorgebiet eingebrachte hepatische arterielle Infusion (HAI) ist eine lokoregionäre, leberarterielle Chemotherapie, die in verschiedensten Therapiekonzepten bei unterschiedlichen Tumorentitäten untersucht wurde. Eine eindeutige Therapieempfehlung liegt aber bislang nicht vor. Die gepoolten Daten einer Cochrane Datenbankanalyse aus dem Jahre 2009 zehn randomisierter Studien, die die Wirkung Fluorpyrimidin-basierter HAI mit systemischer Chemotherapie (SCT) bei Patienten mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen verglichen, zeigten eine signifikante Verdopplung der Tumoransprechraten von 18,4% bei SCT auf 42,9% unter HAI. Dieser Vorteil ließ sich allerdings nicht auf das Gesamtüberleben übertragen (15,9 und 12,4 Monate für HAI und SCT). Das Meta-Risiko der Sterblichkeit konnte nicht signifikant verringert werden [96]. Auch Bouchada et al. kommen in ihrer Meta-Analyse dieser Therapieregime aus dem Jahre 2011 zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Autoren bemerken aber, dass die Studienergebnisse bei deutlicher Heterogenität der Studiendesigns und einer hohen Rate frühzeitiger Therapieabbrüche durch technische Komplikationen und hepato-biliärer Toxizität unter der HAI eingeschränkt interpretierbar sind. Da die meisten Studien aber vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, gehen die Fortschritte heutzutage gängiger Therapieverfahren wie Kombinationschemotherapien, Anwendung von Biologicals oder Rezidivmetastasen-chirurgie bei kolorektalen Metastasen nicht repräsentabel mit die Betrachtung ein [97]. Die HAI ist bei Vorliegen multipler Lebermetastasen, die durch CT-HDRBT, oder auch zusätzlich bestehender Pfortaderthrombose, die durch TACE und RE nicht sinnvoll behandelt werden können, sicherlich eine weitere Therapieoption, wobei die gehäuften Komplikationen, die punktionsbedingt (lokale Blutung, Dissektion der Gefäße, AV-Fistelbildung) auftreten können oder komplette Gefäßverschlüsse nach mehrfachen Applikationen der intraarteriellen Chemotherapie oder Portdislokationen mit Fehldistribution der Chemotherapie und allgemeine hepato-biliärer Toxizität zu berücksichtigen sind. Eine eindeutige Therapieempfehlung liegt bislang nicht vor, so dass außerhalb von Studien der Einsatz nur im Rahmen individueller Heilversuche erfolgt [53].

4.4. Lokale Tumorkontrolle bzw. progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei der CT-HDRBT hilusnaher Lebermetastasen.

Als wichtigster Parameter für die Beurteilung einer lokalablativen Technik gilt die lokale Tumorkontrolle. Die in der Literatur angegebenen lokalen Rezidivraten für mit RFA-therapierte Lebermetastasen kolorektaler Karzinome variieren stark. Besonders die Tumorgöße beeinflusst die lokale Kontrollrate mit einem dramatischen Anstieg der lokalen Tumorprogressionsrate bei Lebermetastasen größer 3 cm im Durchmesser. So gaben Solbiati et al. in einer der ersten klinischen Studien zur therapeutischen Anwendung der RFA bei kolorektalen Lebermetastasen bei 117 Patienten mit 179 mittels RFA behandelten Tumorkläsionen eine lokale Tumorprogressionsrate von 39% nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten an [78]. Kürzlich berichteten Veltri et al. über eine lokale Tumorprogressionsrate von 26% in ihrer Studie, die 122 Patienten mit 199 RFA-behandelten Lebermetastasen untersuchte, deren Durchmesser von 0,5 cm bis 8 cm reichte [98]. Die Ergebnisse unserer vorliegenden Studie sind hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle sehr vielversprechend: Nach einem mittleren Follow-up von 16,7 Monaten zeigten 22 von 23 Patienten (96%) eine lokale Tumorkontrolle. Die lokale Rezidivrate liegt somit in der vorliegenden Studie bei der CT-HDRBT ebenfalls bei 4%, jedoch werden in der vorliegenden Studie nur Kläsionen an ungünstiger Lokalisation (hilusnahe) betrachtet, darüberhinaus ist die mittlere Kläsionsgröße in der vorliegenden Studie größer. Trotz der komplizierten anatomischen Lage trat bei lediglich einem Patient nach 9 Monaten ein lokaler Tumorprogress auf. Es handelte sich um eine 55 mm große Metastase eines Sigmakarzinoms, die mit einer minimalen tumorumschliessenden Zieldosis von 20 Gy im Rahmen einer einzigen Intervention mit zwei Afterloadingkathetern behandelt wurde. Eine Kausalität für das Auftreten der lokalen Tumorprogression ist nicht klar postulierbar, zumindest das angestrebte technische Therapieziel wurde bei dieser, für unser Patientenkollektiv nicht besonders großen, Tumorkläsion mit der vorgeschriebenen Dosis von 20 Gy eingehalten. Die in der vorliegenden Studie beobachtete Tumorprogressionsrate ist mit anderen veröffentlichten Daten bei ähnlichen Patientenkollektiven sehr gut vereinbar: In einer der ersten klinischen Studien über den Einsatz der CT-HDRBT für die Behandlung von Lebermetastasen geben Ricke et al. lokale Tumorkontrollraten von 87% und 70% nach jeweils 6 und 12 Monaten an [71]. In einer anderen Arbeit, in der 9 Patienten hilusnahe Metastasen hatten, geben Ricke et al. eine lokale Tumorkontrollrate von 100% und 71% nach jeweils 6 und 12 Monaten an [73].

In der Literatur werden systemische Tumorprogressionsraten von 42% bis zu 89% in Zusammenhang mit den durch RFA behandelten Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs berichtet. Während die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) einer systemischen disseminiert-metastasierten Tumorerkrankung generell nicht durch eine lokale Tumorablation beeinflusst wird, liegt der Vorteil dieser Behandlungsmethode zweifellos in der guten lokalen Kontrolle der Malignome, die erzielt werden kann. Vielmehr wird das PFS von systemischen Vortherapien bzw. konkomitanten systemischen Therapien beeinflusst. Die in der Literatur veröffentlichten Studienergebnisse zu verschiedenen Ablationsmethoden beinhalten zumeist vorbehandelte bzw. systemisch parallel zur untersuchten Methode behandelte Patienten. Der Einfluss dieser systemischen konkomitanten Chemotherapien auf das PFS der untersuchten leberspezifischen Lokalthérapien kann nicht klar abgegrenzt werden und das eigentliche Ergebnis der untersuchten Methode „verfälschen“. In unserer vorliegenden Studie erhielt methodisch bedingt kein Patient eine konkomitante Chemotherapie, da die Strahlensensibilität des Leberparenchyms durch Chemotherapeutika toxisch erhöht wird, so dass sich die Daten zum PFS bei CT-HDRBT nur bedingt mit anderen lokalablativen oder intraarteriellen Leberverfahren vergleichen lassen. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit lag in unserer Studie bei 10,1 Monaten. 13 von 23 Patienten (56%) zeigten in der Nachbeobachtungszeit einen nicht-lokalen intrahepatischen bzw. extrahepatischen Progress der Tumorerkrankung. Das Gesamtüberleben betrug in der vorliegenden Studie 100% nach einem Jahr, 78% nach 2 Jahren und 41% nach 3 Jahren und ist damit mit Ergebnissen anderer veröffentlichten Studien zur CT-HDRBT vergleichbar. So geben Ricke et al. 2004 in einer Studie für CT-HDRBT bei Lebermetastasen mit einem Durchmesser größer als 5 cm oder hilusnaher Lokalisation, die für eine thermoablative Methode ungeeignet befunden waren, eine progressionsfreie Überlebenszeit von 67% nach 6 Monaten und 21% nach einem Jahr an. Das Gesamtüberleben wird in der genannten Studie mit insgesamt 83% 1-Jahres-Überleben angegeben und liegt damit niedriger als in unserer Studie [73].

4.5. Limitationen der vorliegenden Studie. Welche weiteren Entwicklungen sind möglich?

Strukturelle Schwachpunkte unserer Studie stellen ohne Zweifel das kleine Patientenkollektiv (23 Patienten) und der retrospektive Studienaufbau dar. Zukünftige prospektive Studien mit größeren Fallzahlen, z.B. i.R. multizentrischer Studien, für die CT-HDRBT bei hilusnahen Lebermetastasen wären wünschenswert, um die hier erhobenen Angaben valider zu gestalten. Der Nachbeobachtungszeitraum ist insgesamt sehr heterogen (3-37 Monate), liegt aber im Mittel

Diskussion

bei 16,7 Monaten und scheint bei der Annahme, dass die meisten Lokalrezidive innerhalb der ersten 12 Monate auftreten, in Bezug auf die lokale Tumorrezidivrate aussagekräftig. Gerade Daten zum PFS und OS sind durch fehlende Vergleiche in einem randomisiert-prospektiven Studienaufbau auf diese Weise nicht ausreichend belastbar. Methodisch bedingt konnte unsere Studie keine vergleichenden Aussagen zur Leberchirurgie treffen, da wir nur hilusnahe Lebermetastasen betrachteten, die zuvor klar als chirurgisch irresektabel bezeichnet wurden. Trotz der genannten Limitationen unserer Studie können wir sagen, dass CT-HDRBT aufgrund der sicheren Bestrahlungsplanung mit akkurater Dosisverteilung sich im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren auch für die Ablation hilusnaher Lebermetastasen, die eine große therapeutische Herausforderung darstellen, eignet. Den Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen wird durch die CT-HDRBT eine therapeutisch sichere und effektive Methode der lokalen Tumorkontrolle geboten, die die Möglichkeiten der palliativen Tumorthherapie bei diesem Patientengut erweitert.

Eine Einbindung der CT-HDRBT in kontrollierte, multimodale Therapieschemata wäre zukünftig wünschenswert, um diese zur Zeit im Behandlungsverlauf eher späte Therapiemaßnahme zeitlich optimal zum Wohle des Patienten einzusetzen und ggf. Synergien durch Kombinationstherapie mit systemischen Therapien, z.B. den neueren Entwicklungen wie den Biologicals, *small molecules* oder einer Hormontherapie zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Hilusnahe Lebermetastasen stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Sie sind einer kurativen chirurgischen Therapie nur in wenigen Fällen zugänglich. Auch die weit verbreiteten thermischen Ablationsmethoden (z.B. RFA) sind an dieser Lokalisation aufgrund der Nähe zu großen Blutgefäßen weniger wirksam (*heat sink effect*) und wegen einer erhöhten Verletzungsgefahr von zentralen Gallenwegen relativ kontraindiziert. Die vorliegende retrospektive Arbeit untersucht die Wirksamkeit der CT-gesteuerten Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) in der Behandlung hilusnaher irresektabler Lebermetastasen hinsichtlich der technischen Machbarkeit, der Sicherheit, der lokalen Tumorkontrolle sowie des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens der therapierten Patienten.

23 Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, Mamma- und Pankreaskarzinome mit einer mittleren Größe von 45 mm (SD = 27,9 mm; maximale Metastasengröße: 107 mm) wurden mittels CT-HDRBT mit einer angestrebten minimalen Zieldosis von 20 Gy behandelt. Die Verlaufskontrollen nach der Behandlung erfolgten mittels kontrastmittelverstärkter MRT nach 6 Wochen und anschließend jede drei Monate. Die periinterventionelle Mortalität lag bei 0%. Es trat nur eine schwerwiegende Komplikation (biliogener Leberabszess 7 Monate nach Ablation) auf. Die lokale Tumorkontrolle betrug nach einem mittleren Follow-up von 16,7 Monaten 96%. Bei 13 unserer 23 Patienten (56 %) zeigte sich während des Follow-ups ein systemischer Progress der Tumorerkrankung in Form einer nicht-lokalen intra- bzw. extrahepatischen Tumorwachstums. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit lag in unserer Studie bei 10,1 Monaten. Das Gesamtüberleben lag bei 100% nach einem Jahr, 78% nach 2 Jahren und 41% nach 3 Jahren. Anhand der erzielten Ergebnisse belegen wir, dass die CT-HDRBT aufgrund der sicheren Bestrahlungsplanung und der akkuraten Dosisverteilung sich im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren auch für die Ablation hilusnaher irresektabler Lebermetastasen, die eine große therapeutische Herausforderung darstellen, eignet. Mit Hilfe der CT-HDRBT konnten wir auch bei großen hilusnahen Lebermetastasen eine hervorragende Tumorkontrolle erzielen. Das Auftreten einer einzigen schwerwiegenden Komplikation im späteren Verlauf betont die Sicherheit dieser Technik auch in dieser anspruchsvollen Lokalisation. Unsere Ergebnisse bestätigen die bisher veröffentlichten Daten zur lokalen Tumorkontrolle, progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben durch die CT-HDRBT [71, 73]. Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen wird durch die CT-HDRBT eine therapeutisch sichere und effektive Methode der lokalen Tumorkontrolle geboten, die die Möglichkeiten der palliativen Tumorthherapie bei diesem Patientengut erweitert.

6 Literaturverzeichnis

1. Pickren JW Tsukada Y, Lane WW. Liver metastases: Analysis of autopsy data. Liver metastases. Boston, 2005:16.
2. Hamilton SR AL. World health organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of the digestive system. IARC Press London, 2000.
3. Eder M, Weiss M, Hämatogene Lebermetastasen-Humanpathologische Grundlagen. Chirurg, 1991;62:705-9.
4. Ishak KG, Goodmann GZ, Stocker JT, Atlas of tumor pathology, tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed forces institute of pathology, Washington D.C. 3 rd Series, 2001. Fascicle 31.
5. Konopke R, Stoelben E, Bunk A, et al. Frühergebnisse und Komplikationen der Chirurgie von Lebermetastasen. Chirurg, 1999;70:763-9; discussion 770.
6. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg, 2006;244:254-9.
7. Mutsaerts EL, van Ruth S, Zoetmulder FA, et al. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. J Gastrointest Surg, 2005;9:178-86.
8. Ott R, Wein A, Hohenberger W. Lebermetastasen-Primäre oder multimodale Therapie?. Chirurg, 2001;72:887-97.
9. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion: Curative resection of liver metastases. Chirurg, 1999;70:123-32.
10. Adam R, Avisar E, Ariche , et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol, 2001;8:347-53.
11. Abad A, Massuti B, Anton A, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. Acta Oncol, 2008;47:286-92.
12. Pasetto LM, Rossi E, Monfardini S. Liver metastases of colorectal cancer: medical treatments. Anticancer Res, 2003;23:4245-56.
13. Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol, 1989;7:1419-26.
14. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ, 2000;321:531-5.
15. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil,

- leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007;25:1670-6.
16. Schmiegel W, Pox C, Arnold D, et al. Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. *Dtsch Arztebl Int*, 2009;106:843-8.
 17. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol*, 2000;18:2385-94.
 18. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1997;15:2403-13.
 19. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011;364:1817-25.
 20. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 2007;25:1960-6.
 21. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*, 2007;25:4779-86.
 22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004;350:2335-42.
 23. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting Proceeding. J Clin Oncol* 2008;26 (No 18S):2
 24. Gutzmer R, Werfel T, Kapp A, et al. Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management. *Hautarzt*, 2006;57:509-13.
 25. Stuart-Harris R, Shadbolt B, Palmqvist C, et al. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: an analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. *Breast*, 2009;18:351-5.
 26. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000;26:151-68.
 27. Junginger T, Kneist W, Seifert JK. Therapie primär irresektabler kolorektaler Lebermetastasen. *Zentralbl Chir*, 2003;128:911-9.
 28. McLoughlin JM, Jensen EH and Malafa M. Resection of colorectal liver metastases: current perspectives. *Cancer Control*, 2006;13:32-41.

29. Fong Y, Fortner, J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999;230:309-18; discussion 318-21.
30. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*, 2010;97:1110-8.
31. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 2006;94:982-99.
32. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg*, 2006;244:897-907; discussion 907-8.
33. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery*, 2000;127:83-9.
34. Stubbs RS, Wickremesekera SK. Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*, 2004;6:133-9.
35. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol*, 2005;15:279-83.
36. Dawson LA and Lawrence TS. The role of radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Cancer J*, 2004;10:139-44.
37. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*, 2009;27:1572-8.
38. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*, 1954;30:969-77.
39. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*, 2007;17:1025-34.
40. Lubienski A, Simon M, Lubienski K, et al. [Update Chemoperfusion und Chemoembolisation. *Radiologe*, 2007;47:1097-106, 1108.
41. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010;33:41-52.
42. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003;37:429-42.
43. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol*, 2007;18:847-55.

44. Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*, 2011;18:192-8.
45. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007;30:6-25.
46. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics*, 1998;18:605-619.
47. Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, et al. Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol*, 2000;41:156-160.
48. Song SY, Chung JW, Han JK, et al. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2001;2:313-320.
49. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Rofo*, 2007;179:1113-26.
50. Murthy R, Xiong H, Nunez R, et al. Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol*, 2005;16:937-45.
51. Denecke T, Ruhl R, Hildebrandt B, et al. Planning transarterial radioembolization of colorectal liver metastases with Yttrium 90 microspheres: evaluation of a sequential diagnostic approach using radiologic and nuclear medicine imaging techniques. *Eur Radiol*, 2008;18:892-902.
52. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007;68:13-23.
53. Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, et al. Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen. *Rofo*, 2011;183:12-23.
54. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*, 2003;228:335-45.
55. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*, 2001;13:129-47.
56. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology*, 1997;202:205-10.
57. Pereira PL, Clasen S, Boss A, et al. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Radiologe*, 2004;44(4):347-57.

58. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, et al. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology*, 1998;209:761-7.
59. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, et al. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;178:47-51.
60. de Baere T, Deschamps F, Briggs P, et al. Hepatic malignancies: percutaneous radiofrequency ablation during percutaneous portal or hepatic vein occlusion. *Radiology*, 2008;248:1056-66.
61. Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*, 2002;89:1206-22.
62. Shankar S, Tuncali K, van Sonnenberg E, et al. Myoglobinemia after CT-guided radiofrequency ablation of a hepatic metastasis. *AJR Am J Roentgenol*, 2002;178:359-61.
63. Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F, et al. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a US-guided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology*, 1993;187:333-7.
64. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, et al. Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch interstitielle Radio-Frequenz-Thermoablation: Eine neue therapeutische Strategie. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998;123:907-11.
65. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology*, 2002;225:367-77.
66. Rhim H. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow: comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer*, 2003;98:433-4; author reply 434-5.
67. Vogl TJ, Mack M, Eichler K, et al. Interventionelle Thermoablation von malignen Lebertumoren und Lebermetastasen: Vergleich von Radiofrequenzablation (RFA), laserinduzierter Thermotherapie (LITT) und Mikrowellenablation (MWA). *Hessisches Ärzteblatt* 2011;10:606-616.
68. Weaver ML, Ashton JG, Zemel R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol*, 1998;14:163-70.
69. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng*, 2005;33:223-31.
70. Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat*, 2007;6:287-94.
71. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, et al. Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. *Strahlenther Onkol*, 2004;180:274-80.

72. Ricke J, Mohnike K, Pech M, et al. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010;78:479-85.
73. Ricke J, Wust P, Wieners G, et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol*, 2004;15:1279-86.
74. Seidensticker M, Seidensticker R, Mohnike K, et al. Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes. *Radiat Oncol*, 2011;6:40.
75. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg*, 2007;11:1057-77.
76. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989;210:127-38.
77. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995;19:59-71.
78. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001;221:159-66.
79. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Söllner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*. 2004;230:450-8.
80. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*. 2000;214:761-8.
81. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:1267-74.
82. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer*. 2003 Mar 1;97(5):1253-62.
83. Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol*. 2011 [Epub ahead of print]
84. Ricke J. Interventionelle Therapie von Lebermetastasen. *Z Gastroenterol*. 2004;42:1321-8.
85. Wieners G, Mohnike K, Peters N, et al. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. *Radiother Oncol*, 2011;100:314-9.

86. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J Am Coll Surg*. 2004;198:717-21.
87. de Baere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1619-25.
88. Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumors. *Br J Surg* 2002;89:1206-1212.
89. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol*. 2011;84:556-65.
90. de Baere T, Deschamps F. Arterial therapies of colorectal cancer metastases to the liver. *Abdom Imaging*. 2011;36:661-70.
91. Fiorentini G, Aliberti C, Montagnani F, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma (MCRC) to the liver adopting polyvinyl alcohol microspheres (PAM) loaded with irinotecan compared with FOLFIRI (CT): evaluation at two years of a phase III clinical trial. Abst 588: ESMO 2010.
92. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Ymicrosphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006;65:412-25.
93. Jakobs T, Hoffmann R, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*, 2008;19:1187-95.
94. Vente M, Wondergem M, Van Der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol*, 2009;19:951.
95. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 2009;20:360-7.
96. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8:CD007823.
97. Bouchahda M, Lévi F, Adam R, Rougier P. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:2681-90.
98. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008;31:948-56.

6 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn PD Dr. med. Bernhard Gebauer für die freundliche Überlassung dieser interessanten Aufgabenstellung und die stets freundliche Betreuung danken. Des Weiteren danke ich besonders Herrn Federico Colletini für seine intensive und herzliche Betreuung. Er hat mich mit viel Geduld und Enthusiasmus mit den für die vorliegende Arbeit notwendigen bildradiologischen und statistischen Methoden vertraut gemacht und war mir zu jeder Zeit der Arbeit eine große Hilfe und Unterstützung.

Meinen ärztlichen Kollegen der Station 51c der Charité Campus Virchow-Klinikum danke ich sehr für ihre Unterstützung während des stationären Alltags und für die Ermöglichung der vielen zeitlichen Freiräume zum Schreiben dieser Arbeit. Großer Dank gilt auch meinem Freund Hans Maas, der mir meine private Unzuverlässigkeit und zeitlichen Einschränkungen während der Erstellung dieser Arbeit immer wieder mit liebevollem Verständnis nachgesehen und mir in vielen Momenten der Resignation Kraft und Motivation gegeben hat.

Mein größter Dank geht an meine Schwester Jasmin Singh. Dank ihrer moralischen Unterstützung während der Zeit der schriftlichen Abfassung und der Korrekturlesungen ist diese Arbeit erst möglich geworden. Meine Schwester ist auch meine Freundin fürs Leben und ich hoffe, dass wir uns auch in Zukunft weiterhin so nahe stehen werden.

Schlussendlich bedanke ich mich ganz herzlich und mit viel Liebe bei meinen Eltern, Surjit und Hyunja Singh, für die Ermöglichung des Medizinstudiums. Sie haben mich in jeder schwierigen Situation unterstützt und meine Entscheidungen während des Studiums und der darauffolgenden Arbeit als Ärztin mit sehr viel Verständnis mitgetragen. Für ihr unerschütterliches Vertrauen und ihre grenzenlose Liebe bin ich meinen Eltern endlos dankbar.

7 Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes nicht in der Online-Version enthalten.

Fortsetzung Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes nicht in der Online-Version enthalten.

8 Erklärung

„Ich, Anju Sonya Suzie Singh, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: CT-gesteuerte Hochdosisbrachytherapie (CT-HDRBT) von hilusnahen Lebermetastasen 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.“

Datum

Unterschrift