

Aus dem Institut für Klinische Radiologie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser FACR, FRCR

Effektivität der Selektiv-Internen-Radio-Therapie (SIRT) bei der  
Behandlung von Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Toni Fischer

aus

München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|   |   |
|---|---|
| Berichterstatter:                                   | PD Dr. med. T.F. Jakobs                         |
| Mitberichterstatter:                                | PD Dr. med. C. la Fougère                       |
| Mitbetreuung durch den<br>promovierten Mitarbeiter: | Dr. med. C. Trumm                               |
| Dekan:  | Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.<br>Reiser FACR, FRCR |
| Tag der mündlichen Prüfung:                         | 13.10.2011                                      |

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis .....  | 1  |
| 1 Einleitung.....   | 1  |
| 1.1 Karzinome der weiblichen Brust .....                              | 4  |
| 1.1.1 Einteilung der Entitäten .....                                  | 4  |
| 1.1.2 Metastasierungswege .....                                       | 7  |
| 1.2 Therapieoptionen bei Brustkrebs .....                             | 8  |
| 1.2.1 Behandlungsgrundlagen des Primärtumors .....                    | 9  |
| 1.2.2 Palliative Behandlungsoptionen .....                            | 10 |
| 1.3 Die Leber .....   | 13 |
| 1.3.1 Anatomisch-physiologischer Überblick .....                      | 13 |
| 1.3.2 Parameter zu Stoffwechselstörungen der Leber .....              | 15 |
| 2 Material und Methoden.....  | 16 |
| 2.1 Bildgebende Verfahren .....                                       | 16 |
| 2.1.1 Computertomographie .....                                       | 16 |
| 2.1.2 Magnetresonanztomographie.....                                  | 19 |
| 2.1.3 Angiographie .....  | 25 |
| 2.1.4 Berechnung der Tumorgröße und Volumetrie.....                   | 26 |
| 2.1.5 Kontrastmittel .....  | 28 |
| 2.1.6 Therapievorbereitender minimal- invasiver Gefäßverschluss ..... | 29 |
| 2.2 Nuklearmedizinische Grundlagen der SIRT.....                      | 31 |
| 2.2.1 Selektiv Interne Radio Therapie (SIRT).....                     | 31 |
| 2.2.2 <sup>90</sup> Yttrium-Mikrosphären .....                        | 31 |
| 2.2.3 Dosimetrie.....   | 33 |
| 2.3 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristiken.....                 | 36 |
| 2.4 Vorbehandlungen.....  | 37 |
| 2.4.1 Adjuvante Hormonbehandlung.....                                 | 37 |
| 2.4.2 Chemotherapeutische Vorbehandlungen .....                       | 37 |
| 2.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....                              | 38 |
| 2.4.4 Vorbereitende Untersuchungen .....                              | 39 |
| 2.4.5 Interventionsverlauf.....                                       | 40 |
| 2.4.6 Beurteilung der Therapiewirksamkeit .....                       | 41 |
| 2.4.7 Toxizität.....  | 41 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.4.8 | Statistische Auswertung.....  | 42 |
| 3     | Ergebnisse.....   | 43 |
| 3.1   | Ergebnisse der SIRT in der Bildgebung.....                                    | 43 |
| 3.2   | Überlebensdaten.....  | 45 |
| 3.2.1 | Allgemeines Überleben.....  | 45 |
| 3.2.2 | Abhängigkeit des Überlebens vom Tumoransprechen.....                          | 46 |
| 3.2.3 | Abhängigkeit des Überlebens von extrahepatischen<br>Tumormanifestationen..... | 46 |
| 3.3   | Nebenwirkungen und toxische Effekte.....                                      | 47 |
| 4     | Diskussion.....   | 49 |
| 5     | Zusammenfassung.....  | 55 |
| 6     | Literaturverzeichnis:.....  | 56 |
| 7     | Anhang.....   | 62 |
| 7.1   | Abbildungsverzeichnis.....  | 62 |
| 7.2   | Verzeichnis der Internetquellen.....  | 64 |
| 7.3   | Abkürzungsverzeichnis.....  | 65 |
| 7.4   | Symbolverzeichnis.....  | 68 |
|       | Eidesstattliche Erklärung.....  | 69 |
|       | Danksagung.....   | 70 |

## 1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau weltweit, mit einer Inzidenz von mehr als einer Million Neuerkrankungen pro Jahr. Deutschlandweit erkrankt, statistisch betrachtet, etwa jede zehnte Frau in ihrem Lebensverlauf an einem Karzinom der Brust, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63,4 Jahren.

Obwohl die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom zwischen den Jahren 1998 und 2005 bei 85,4% lag, machte der Anteil an brustkrebsbedingten Sterbefällen im Jahre 2005 in Deutschland 17,6% aus [1].

Die höchsten Inzidenzraten werden jedoch nach wie vor in Nordamerika verzeichnet, laut einer Hochrechnung von Jemal et. al. werden in den Vereinigten Staaten im Jahr 2009, 192180 Neuerkrankungen von Brustkrebs zu verzeichnen sein, darunter 40610 Brustkrebs bedingte Todesfälle. Hingegen werden die niedrigsten Inzidenzraten in Asien und Afrika verzeichnet, was unter anderem auf die mangelnde Datenerhebung, die fehlenden Screeningprogramme, das Bewusstsein in der Bevölkerung, aber auch auf die fehlenden negativen industriellen Einflüsse, die reduzierten individuellen Stressfaktoren und die mangelhafte Infrastruktur zurückzuführen sein dürfte [2-4].

Brustkrebs hat, wie die meisten malignen Erkrankungen, eine Tendenz zur Metastasierung in Knochen, Lunge, Gehirn und die Leber, was dazu führt, dass nahezu die Hälfte aller erkrankten Frauen mit metastasiertem Brustkrebs auch von Lebermetastasen betroffen sind [5].

Im metastasierten Stadium sind derzeit die Chemotherapie sowie die Hormontherapie die beiden Hauptpfeiler der Behandlungsregime. Nur in den seltensten Fällen ist eine vollständige Heilung im Sinne einer „restitutio ad integrum“ nach Chemotherapiezyklen zu erreichen, jedoch verschlechtert sich die Option auf eine ausreichende Tumorantwort mit jedem weiteren erfolglosen Chemotherapiezyklus.

Ziele der Hormon- und Chemotherapie sind es, den Tumorprogress zu verzögern und eine Verlängerung des Überlebens, derzeit von im Median 18-24 Monaten, zu ermöglichen [6-8].

Zur loko-regionären Behandlung von Lebermetastasen stehen neben einer chirurgischen Resektion im Sinne einer Metastasektomie eine Vielzahl von verschiedenen Therapieoptionen wie etwa die interstitielle Lasertumorthérapie (LiTT), die Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation und die Cryotherapie zur Verfügung.

Diese Verfahren sind jedoch einem Patientenkollektiv mit begrenzter hepatischer Metastasierung (Metastasenanzahl und Größe) vorbehalten. 60-90% dieser Patienten entwickeln jedoch unumgänglich im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung erneut Lebermetastasen [9]. Aufgrund der Betrachtungsweise des Brustkrebses als systemische Erkrankung wird die chirurgische Resektion von Lebermetastasen in der Literatur sehr stark kontrovers diskutiert und findet momentan keine eindeutige Empfehlung in den Therapierichtlinien [10].

Einige Studien zeigen zwar ein verlängertes Überleben von chirurgisch versorgten Patienten gegenüber Patienten ohne chirurgische Intervention, jedoch sind die selektierten Patientenkollektive sehr klein und unter sehr speziellen Gesichtspunkten ausgewählt worden. Demnach lässt sich daraus für das Gesamtkollektiv an metastasiertem Brustkrebs Erkrankter noch kein signifikanter Vorteil ableiten [11-15].

Für Patienten außerhalb dieser Kriterien könnte die Behandlung mit transarterieller hepatischer Chemoperfusion oder Chemoembolisation (TACE) viel versprechender sein. Aufgrund der Studienlage lässt sich für die Effektivität bzgl. einer Überlebensverlängerung der genannten Methoden derzeit kein Beweis erbringen. Ebenso haben sich auf dem Gebiet der Radiotherapie für die Behandlung von Lebermetastasen, aufgrund der begrenzten Strahlentoleranz des normalen Leberparenchyms (max. 35 Gy/Leber), keine signifikanten Vorteile ergeben. Die benötigte Dosis für die Behandlung von Lebermetastasen eines Adenokarzinoms liegt beispielsweise bei  $\geq 70$  Gray (Gy) und damit weit über der verträglichen Dosis.

Die in dieser Dissertation vorgestellte Methode der Radioembolisation (Selektive Interne Radio-Therapie, SIRT) kombiniert eine interstitielle Hochdosisstrahlentherapie mit einer arteriellen Mikroembolisation.

Für diese relativ neu entwickelte Methode sind in Europa die SIR-Spheres® (Sirtex Medical Limited, Sydney, Australia) für die Behandlung von Patienten mit nicht-resektablen malignen Lebertumoren wie im Falle eines metastasierten Mammakarzinoms in die Leber, zugelassen.

Es handelt sich bei den SIR-Spheres® um Kunstharzmikrosphären, die als Transportmedium für das Radioisotop <sup>90</sup>Yttrium fungieren. Die so beladenen <sup>90</sup>Yttrium-Mikrosphären dienen als Strahlungsquelle und werden über die Ae. hepaticae in die Leber infundiert.

Durch eine vorhergehende minimal-invasive Coil-Embolisation aberranter Gefäße, welche aus dem arteriellen Gefäßbett der Leber in den Gastrointestinaltrakt führen, wird eine zielgerichtete Applikation in das Kapillarbett der Metastasen gewährleistet.

Die momentane Datenlage der SIRT Anwendungen beschreibt mittlere bis hohe Ansprechraten bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, primären Lebertumoren und Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Besonders die ermittelten Daten der relativ großen Kollektive mit Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC) zeigen viel versprechende Ergebnisse, die letztendlich dazu geführt haben, die Effektivität der SIRT auch bei Lebermetastasen des Mammakarzinoms zu überprüfen [16-23].

In dieser Arbeit sollen die Grundlagen der SIRT, der bisherige klinische Einsatz bei Brustkrebspatienten, die Sicherheit der Methode sowie das morphologische Ansprechen der Tumore dargestellt werden. In der vorgestellten Arbeit wurden Patienten untersucht, die nicht resektable, therapierefraktäre Lebermetastasen auf dem Boden eines Mammakarzinoms aufwiesen.

## 1.1 Karzinome der weiblichen Brust

Da die Ursachen der Entstehung eines Mammakarzinoms noch weitgehend ungeklärt sind, versucht man anhand von bestimmten prädisponierenden Faktoren ein individuelles Risiko abzuschätzen. Einfluss auf die Entstehung haben dem zufolge höheres Lebensalter, familiäre Belastung, bereits erfolgte Karzinomerkrankung, Präkanzerosen, Anzahl der Geburten und Schwangerschaften, Stillen, Übergewicht, genetische Faktoren wie BRCA-1 (breast cancer related antigen) und BRCA-2 Gene, Menarchen- und Menopausenalter, exogener hormoneller Einfluss, Ernährungsfaktoren, Onkogene und Strahlenexposition. Es besteht jedoch ein Unterschied hinsichtlich des individuellen Krankheitsverlaufs und der Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Tumorklassifizierung beziehungsweise des festgestellten histopathologischen Befundes [24-26].

### 1.1.1 Einteilung der Entitäten

In der onkologischen Medizin gibt es verschiedene Einteilungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms, wie etwa die Einteilung nach den UICC-Kriterien (Union internationale contre le cancer), das TNM-System (Tumor Nodus Metastase), das vor und nach histologischer Sicherung erfolgen kann, oder die Klassifizierung der WHO (World Health Organization).

Im Folgenden soll anhand der WHO-Klassifizierung auf die verschiedenen Tumorentitäten eingegangen werden. Prinzipiell unterscheidet man invasive und nicht-invasive Karzinome der Brust, wobei beide Formen bösartig sind, sich aber in ihrer Ausbreitungsgeschwindigkeit, Aggressivität und einigen anderen Merkmalen unterscheiden. Ferner existieren noch Gewebeveränderungen der weiblichen Brust, die als Präkanzerosen bezeichnet werden. Es sind Läsionen, die das Potential zur malignen Entartung aufweisen, wie etwa die Mastopathie Grad II und III nach Prechtel, die ein 3-4 faches erhöhtes Karzinomrisiko (III) aufweisen.

Die Lobuläre Neoplasie (LN) wird momentan noch als Risikofaktor betrachtet, kann aber mit einer Inzidenz von 0,3-3,8% als nicht obligatorische, direkte Vorläuferläsion der invasiv lobulären Karzinome (ILK) betrachtet werden. Zu den nicht-invasiven Tumoren zählt das duktales Carcinoma in situ (DCIS), welches in der Innenseite der Milchgänge seinen Wachstumsursprung hat.



Es lässt sich histologisch in ein solides, papilläres oder drüsenartiges Wachstum subklassifizieren. Durch entstehende, herausdrückbare Nekrosen im Milchgangslumen wird es auch als Komedokarzinom bezeichnet. Eine weitere Unterart des DCIS ist das sogenannte PAGET-Karzinom, das sich durch eine ekzemartige, chronische Hautveränderung an der Mamille auszeichnet, mit großen intraepidermal gelegenen charakteristischen PAGET-Zellen.

Das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS) wächst bevorzugt in den Azini eines oder mehrerer Läppchen, tritt multizentrisch auf und in bis zu 30% der Fälle sind beide Brüste betroffen. 30% der CLIS gehen nach etwa 20 Jahren in ein invasives lobuläres Karzinom (ILK) über.

Laut der aktuellen WHO-Klassifizierung werden bei den invasiven Karzinomen mehr als 18 verschiedene Arten unterschieden, wobei im Folgenden nur die häufigsten Typen kurz vorgestellt werden sollen.

Mit 85 % von allen Tumorarten ist das invasiv duktales Karzinom (IDK) das am häufigsten auftretende bösartige Karzinom der Mamma. Ebenso wie beim DCIS zeigen sich unterschiedliche Wachstumsformen, solide, szirrhös, adenomatös und die Ausbildung charakteristischer krallenartiger Fortsätze, die mammographisch gut dargestellt werden können. Das invasiv lobuläre Karzinom (ILK) ist mit 10 % Vorkommen seltener anzutreffen, jedoch in 10-30 % der Fälle bilateral vorhanden. Es zeichnet sich durch die Ummauerung der Milchgänge und in Einzelreihen angeordnete Tumorzellen (Gänsemarsch) aus. Anhand der Morphologie lassen sich noch weitere, prognostisch günstigere Unterarten unterscheiden: Das muzinöse Karzinom oder auch Gallertkarzinom, dessen Tumorzellen viel Schleim produzieren und sich oft in typischer Siegelringform anordnen. Ein papilläres Karzinom, das oft submamillär wächst und Epithelzapfen ausbildet. Das adenoid-zystische Karzinom oder Adenokarzinom, welches ein Wachstum ähnlich den Tumoren von Speicheldrüsen aufweist. Das medulläre Mammakarzinom mit dominanter Lymphozyteninfiltration und das tubuläre Karzinom mit sehr geringer Metastasierungsrate. Durch den obligatorischen Tumorzerfall kommt es zu Mikroverkalkungen die sich in der Mammographie gut darstellen lassen.

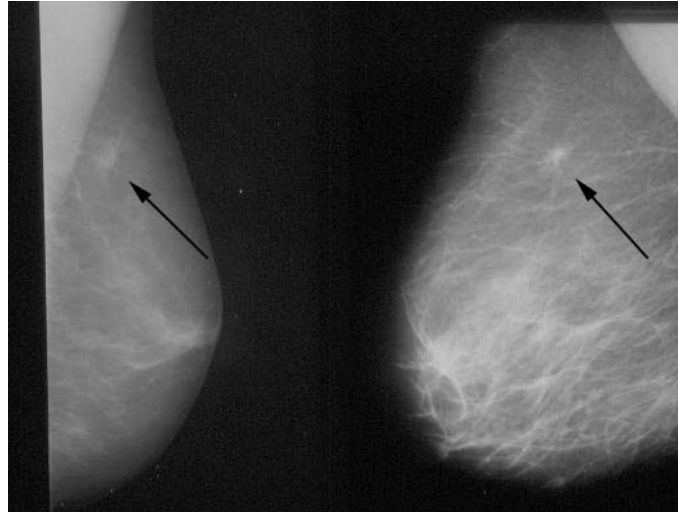


Abbildung 1: Mammographischer Tumorbefund bei Mammakarzinom

Mit die schlechteste Prognose hat das inflammatorische Mammakarzinom, das eine rasche Ausbreitung über die Lymphbahnen zeigt. Anzumerken ist, dass auch Männer von Brustkrebstumoren befallen werden können, wobei der Brustkrebs des Mannes, Carcinoma virile genannt, sehr selten auftritt, jedoch mit einer schlechteren Prognose behaftet ist als bei Frauen. Histologisch werden die gleichen Tumorentitäten unterschieden [27,28].

| WHO-Klassifikation der Mammakarzinome |   |
|---------------------------------------|---|
| Nichtinvasive Karzinome               |   |
| ■                                     | Duktales Carcinoma in situ (DCIS)                                   |
| ■                                     | Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)                                  |
| Invasive Karzinome                    |   |
| ■                                     | Invasives duktales Karzinom   |
| ■                                     | Invasives duktales Karzinom mit dominanter intraduktaler Komponente |
| ■                                     | Invasives lobuläres Karzinom  |
| ■                                     | Muzinöses Karzinom  |
| ■                                     | Papilläres Karzinom   |
| ■                                     | Tubuläres Karzinom  |
| ■                                     | Adenoid-zystisches Karzinom   |
| ■                                     | Sekretorisches (juveniles) Karzinom                                 |
| ■                                     | Apokrines Karzinom  |
| ■                                     | Karzinome mit Metaplasie  |
| ■                                     | Andere Typen  |
| Pagetkarzinom der Mamille             |   |

Abbildung 2: WHO Einteilung der Mammakarzinome

### 1.1.2 Metastasierungswege

Um sich einen genauen Überblick über die häufigsten Tumorlokalisationen und die zugeordneten, ableitenden Lymph- und Blutgefäße zu verschaffen, bietet sich eine Unterteilung der Brust in vier Quadranten an. Daraus ist anhand epidemiologischer Daten ersichtlich, dass über 50% aller bösartigen Mammakarzinome im oberen äußeren Quadranten lokalisiert sind. Durch die lokale Ausbreitung des Tumors in Bindegewebssepten und Milchgängen erfolgt die weitere Verschleppung der Tumorzellen über Lymphbahnen und Blutgefäße. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten erfolgt die arterielle Blutversorgung der Brust zu 60% aus der Arteria thoracica interna (A. subclavia), zu 30% aus der Arteria thoracica lateralis (A. axillaris), über Äste der Intercostalarterien sowie über die Arteriae thoracoacromialis und subscapularis.

Der venöse Blutabtransport und daher auch früheste Metastasierungsweg erfolgt über gleichnamige Venen in die Venae thoracica interna und lateralis. Die Tumorausbreitung über die Lymphbahnen erfolgt zunächst in einem oberflächlich-subepithelialen, einem subdermalen und einem tiefen Lymphknotennetz. Letzteres wird in drei weitere Lymphknotenstationen, eine axilläre, interpektorale und parasternale Station unterteilt. Innerhalb der axillären Lymphknoten werden im Bezug zum Musculus pectoralis minor drei weitere Kompartimente differenziert (Level I-III). Level I Lymphknoten sind die am weitesten kaudal gelegenen Stationen, liegen lateral des M. pectoralis minor und vereinen Lymphknoten aus zentralen und pectoralen Brustbereichen. Level II Stationen liegen dorsal des Musculus pectoralis und stellen das Einzugsgebiet der pectoralen Lymphknoten dar. Am weitesten kranial gelegen sind die Level III Lymphknoten, medial des Musculus pectoralis minor mit infra- und supraclavikulären Lymphknoten und Einmündung der interpektoralen Lymphknoten oder Rotter-Lymphknoten.

Aus den besagten Lymphknotenarealen werden über 90% der anfallenden Lymphflüssigkeit der Brustdrüse abtransportiert, 3% der Lymphe im Bereich der Mamma fließt über die parasternalen Lymphknoten ab. Gemeinsame Endstrecke der Lymphe ist der Ductus thoracicus mit Einmündung in den linken Venenwinkel, die Vena brachiocephalica. Der Lymphknotenbefall unterliegt jedoch keinem festen Schema, sodass supra- und infraclavikuläre Lymphknoten oft durch axilläre Stationen infiltriert werden. Ebenso zeigt der Tumorbefall der inneren Quadranten, der normalerweise über die parasternalen Lymphknoten metastasiert, einen Befall der axillären Lymphknoten.

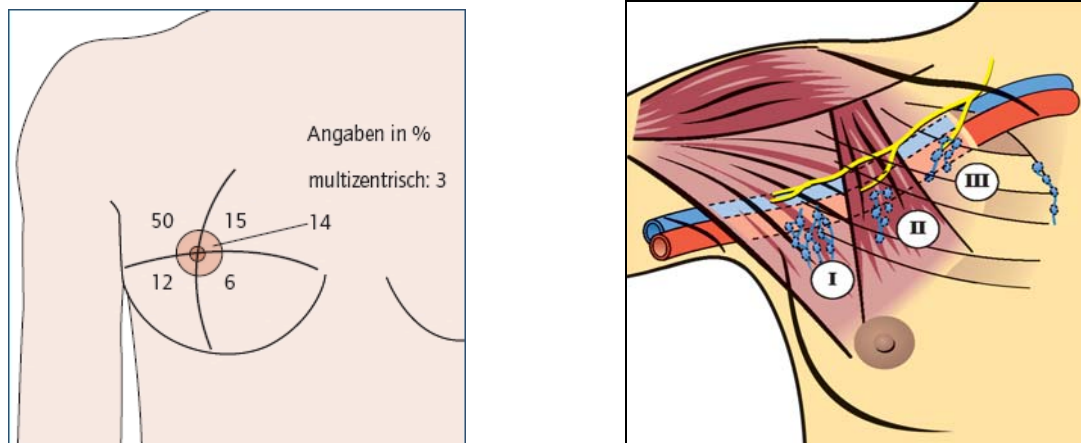


Abbildung 3: Brustquadranten und Etagen der Axillalymphknoten

Eine entscheidende Rolle stellt der so genannte Wächterlymphknoten oder Sentinellymphknoten dar. Er ist definitionsgemäß der erste Lymphknoten, den der Primärtumor befällt. Im Falle des Mammakarzinoms befindet sich der entsprechende Sentinellymphknoten im Level I der axillären Lymphknoten. Wenn dieser Lymphknoten identifiziert werden kann und sich histopathologisch als tumorfrei darstellt, kann eine weitere Metastasierung nahezu ausgeschlossen werden. Er ist mit der Tumorgroße, dem nukleären und histologischen Grading, dem Tumorsubtyp und dem Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron einer der derzeit gesicherten Prognosefaktoren für den Verlauf eines Mammakarzinoms. Überschreitet die Metastasierung die lokalen Lymphknotenbereiche, werden bevorzugt das Skelettsystem, Haut, Pleura, Lunge, Leber und Gehirn befallen [29,30].

### 1.2 Therapieoptionen bei Brustkrebs

Die exakte Darstellung des gesamten Therapiespektrums des Mammakarzinoms würde den Rahmen und das Ziel dieser Dissertation sprengen und soll im Folgenden kurz dargestellt und erläutert werden. In erster Linie soll jedoch die Komplexität der Tumorthherapie hervorgehoben werden.

### 1.2.1 Behandlungsgrundlagen des Primärtumors

Entscheidend für eine optimale Primärtherapie ist die leitliniengerechte, pathologisch-anatomische Einteilung des individuellen Befundes. Dazu werden verschiedene Parameter zusammengefasst, wie etwa die Klassifizierung in den histopathologischen Typ, Graduierung (invasiv-nichtinvasives Karzinom), Tumorgröße, Lokalisation (Einfach-Mehrfachbefall), R-Klassifikation, Sicherheitsabstände, Peritumorale Lymph- und Gefäßinvasion, TNM-Einteilung, Hormonrezeptorstatus im Blutserum wie beispielsweise die Erhebung eines Humanen Epidermalen Wachstumsfaktors Rezeptor 2 Status (HER-2/neu) [31]. Derzeit gibt es einige wenige evidenzbasierte prädikative Faktoren, die zur Therapieplanung bei primären Mammakarzinomen herangezogen werden sollten, dazu zählen Östrogen-/Progesteronrezeptor-Status, Menopausenstatus und den HER-2/neu-Status [32].

Oberste Prämisse ist es, brusterhaltend zu therapieren, zudem werden nach operativer Therapie je nach Risikogruppe adjuvante Maßnahmen kombiniert. Dabei werden sowohl Chemotherapien, Strahlentherapien, Hormonbehandlungen und Antikörpertherapien berücksichtigt. Die folgende Tabelle stellt einen Auszug aus dem adjuvanten Therapiearsenal im Bezug auf die Risikogruppen dar [33].

| Risiko  |   | Prämenopausal   | Postmenopausal   |
|---------|---|---|--|
| Niedrig | N0 pT1 G1, Hormonrezeptor positiv, $\geq 35$ Jahre, keine Hämangiosis carcinomatosa und keine Her2/neu Überexpression   | Tamoxifen<br>oder<br>Keine Therapie   | Tamoxifen<br>oder<br>Aromatasehemmer<br>oder<br>Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern<br>oder<br>Keine Therapie   |
| Mittel  | N0, Hormonrezeptor positiv + ein Zusatzkriterium:<br>T > 2 cm, G2±3, <35 Jahre<br>oder<br>N+ (1±3 LK positiv), aber keine Hämangiosis carcinomatosa und keine Her2/neu Überexpression | <b>Endokrin ansprechbar:</b><br>Ovarsuppression ± Tamoxifen<br>oder<br>antrazydinhaltige Polychemotherapie gefolgt von Tamoxifen (± Ovarsuppression)<br><b>Endokrin nicht ansprechbar:</b><br>antrazydinhaltige Polychemotherapie | <b>Endokrin ansprechbar:</b><br>Tamoxifen<br>oder<br>Aromatasehemmer<br>oder Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern<br>oder antrazyclinhaltige Polychemotherapie gefolgt von einem Aromatasehemmer bzw. Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer<br><b>Endokrin nicht ansprechbar:</b><br>antrazydinhaltige Polychemotherapie |
| Hoch    | N+ (>4 LK positiv)<br>oder<br>jede N+ Konstellation bei Hämangiosis carcinomatosa und/oder Her2/neu Überexpression  | <b>Endokrin ansprechbar:</b><br>antrazyklinhaltige Polychemotherapie gefolgt von Tamoxifen (± Ovarsuppression)<br><b>Endokrin nicht ansprechbar:</b><br>antrazyklinhaltige Polychemotherapie ± Taxane                             | <b>Endokrin ansprechbar:</b><br>antrazyklinhaltige Polychemotherapie + Aromatasehemmer bzw. Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer<br><b>Endokrin nicht ansprechbar:</b><br>antrazyklinhaltige Polychemotherapie ± Taxane   |

Abbildung 4: Risikogruppen zur adjuvanten Therapieplanung, (aus Konsensuskonferenz St. Gallen 2005)

Grundsätzlich sind die Therapieoptionen des primären Mammakarzinoms ebenso vielschichtig wie die unterschiedlichen Entitäten. Im Weiteren soll jedoch die palliative Situation verdeutlicht werden, da die SIRT derzeit in erster Linie als palliatives, nicht-kuratives Verfahren im Rahmen von hepatisch metastasierten Mammakarzinomen eingesetzt wird, wenn alle anderen verfügbaren Therapieoptionen ausgeschöpft wurden und keinen Erfolg mehr zeigen.

### 1.2.2 Palliative Behandlungsoptionen

Im Bereich der Onkologie und aller tumorbehandelnder Fachdisziplinen spricht man in Analogie zur WHO-Definition von einer palliativen Situation, wenn keine Aussicht auf Heilung aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums besteht. In diesem Fall wird versucht, mit möglichst schonenden Methoden die Lebensqualität und die Lebensdauer der Patienten zu verbessern bzw. sie zu verlängern oder die aktuelle Situation so lange als möglich aufrecht zu erhalten.

Die palliative Behandlungsstrategie richtet sich nach einer Vielzahl von Faktoren. Zum einen ist die individuelle Patientenentscheidung zu einer weiteren Behandlung zwingende Voraussetzung. Zum anderen ist der entsprechende Organbefall determinierend, welches Therapieregime, möglichst leitliniengerecht, zur Auswahl steht.

Man unterscheidet prinzipiell zwischen einer lokalen Behandlung und einer systemischen Behandlung. Die federführenden Optionen in der systemischen Therapie sind die endokrine Therapie (Hormontherapie), zytotoxische Therapie (Chemotherapie) und die Bisphosphonat-Therapie bei ossären Metastasen.

Dabei werden Monochemotherapien von Polychemotherapiemodellen unterschieden. Ferner stehen in diesem Bereich auch Antikörpertherapien und Behandlungen mit „Small Molecules“ zur Auswahl, die als „targeted therapies“ oder gezielte Therapien bezeichnet werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird auf eine Kombination von Chemotherapie und Hormontherapie verzichtet.

Der Einsatz erfolgt in einem Stufenmodell, entsprechend einer First-Line, Second-Line, Third-Line oder Fourth-Line Behandlung, sowie einer individuellen Progress- und Beschwerdeeinteilung [34,35].

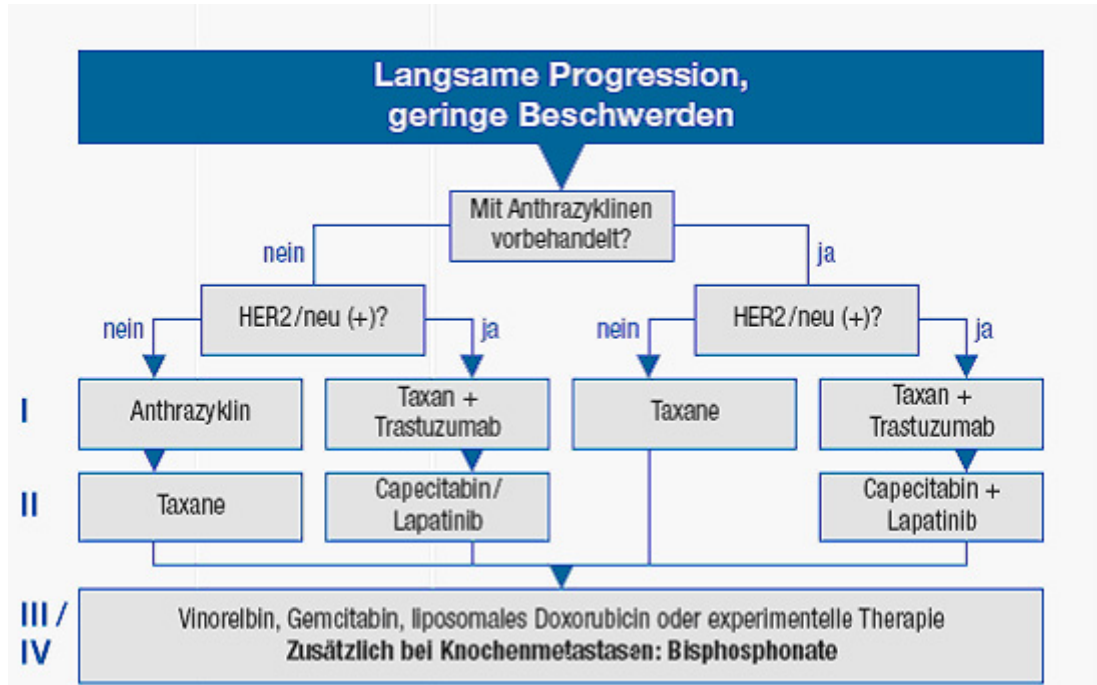
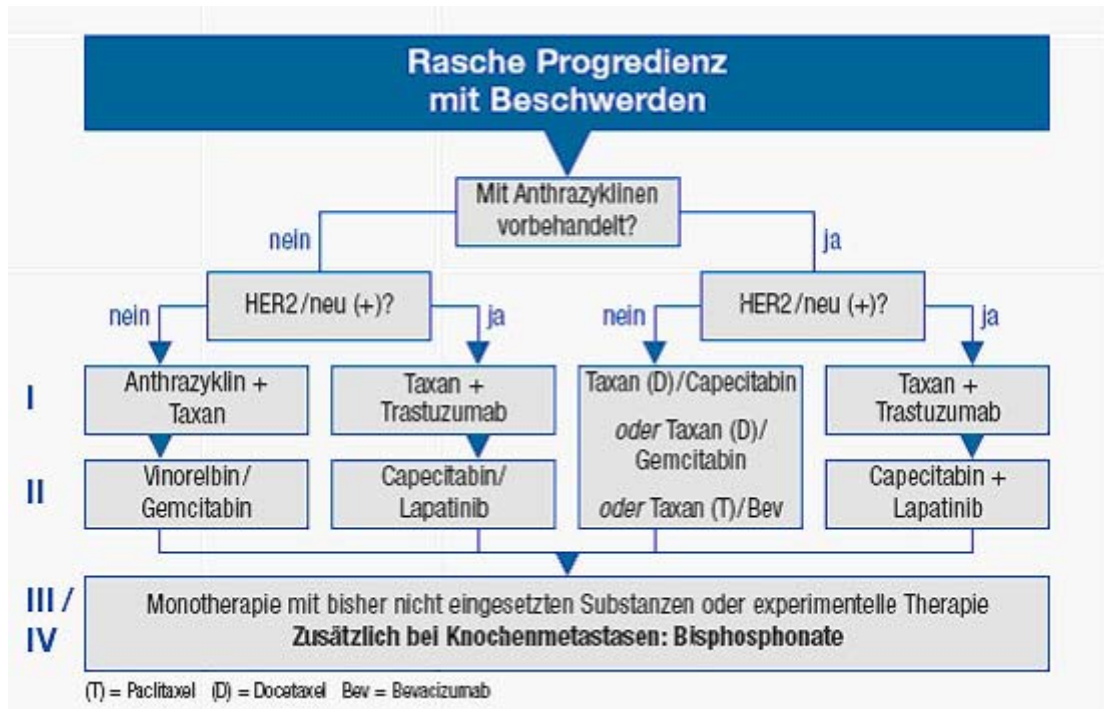


Abbildung 5: Entscheidungsbäume für systemische Chemotherapie

Für lokale Therapieverfahren steht ebenfalls ein ganzes Arsenal an Möglichkeiten zur Verfügung, das ebenfalls leitliniengerecht und individuell angewendet werden sollte.

Im Bezug auf eine lokale Behandlung von Lebermetastasen stellt die chirurgische Intervention sicherlich eine ausgereifte Option dar, die jedoch beim MBC (metastatic breast cancer) weiterhin kontrovers diskutiert wird.

In aller Regel bestehen für ein chirurgisches Verfahren oft Ausschlusskriterien unter den meisten Patientenkollektiven mit MBC, sodass minimal-invasive Verfahren zum Einsatz kommen, denen immer individuelle Einzelfallentscheidungen vorausgehen.

Derzeit sind die RFA (Radiofrequenzablation) sowie die LiTT (Laser induzierte Tumor Therapie) die beiden führenden Verfahren und bereits in einige Leitlinien eingebunden.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und Chemoperfusion sind aufgrund der Datenlage noch nicht in allgemeinen Therapieempfehlungen verzeichnet.

Kryotherapie und Alkoholinjektionen gerieten aufgrund von schlechter Steuerbarkeit und höheren Komplikationsraten wieder in den Hintergrund.

Die mangelnde Datenlage und das Fehlen breiter angelegter Studien sind momentan der Grund, dass die SIRT im Rahmen des Einsatzes beim MBC derzeit noch als „Ultima Ratio Verfahren“ zur Anwendung kommt, wenn alle bisherigen Versuche zur Metastasenbehandlung fehlgeschlagen sind [36].



## 1.3 Die Leber

Da es in der vorliegenden Dissertation ausschließlich um die Behandlung von Lebertumoren geht, soll im weiteren Verlauf auf das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen, die Leber (griech.: hepar), genauer eingegangen werden.

### 1.3.1 Anatomisch-physiologischer Überblick

Die Leber ist mit 1200-1800 g (geschlechterabhängig) das größte und schwerste innere Organ des Menschen. Sie liegt eingebettet intraperitoneal im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells und lässt sich makroskopisch in einen rechten und linken Leberlappen sowie in 8 Segmente unterteilen. Sie ist wie alle anderen parenchymatösen Organe von einer schlanken Bindegewebskapsel umhüllt, weist eine glatte Oberfläche und eine weiche Konsistenz auf.

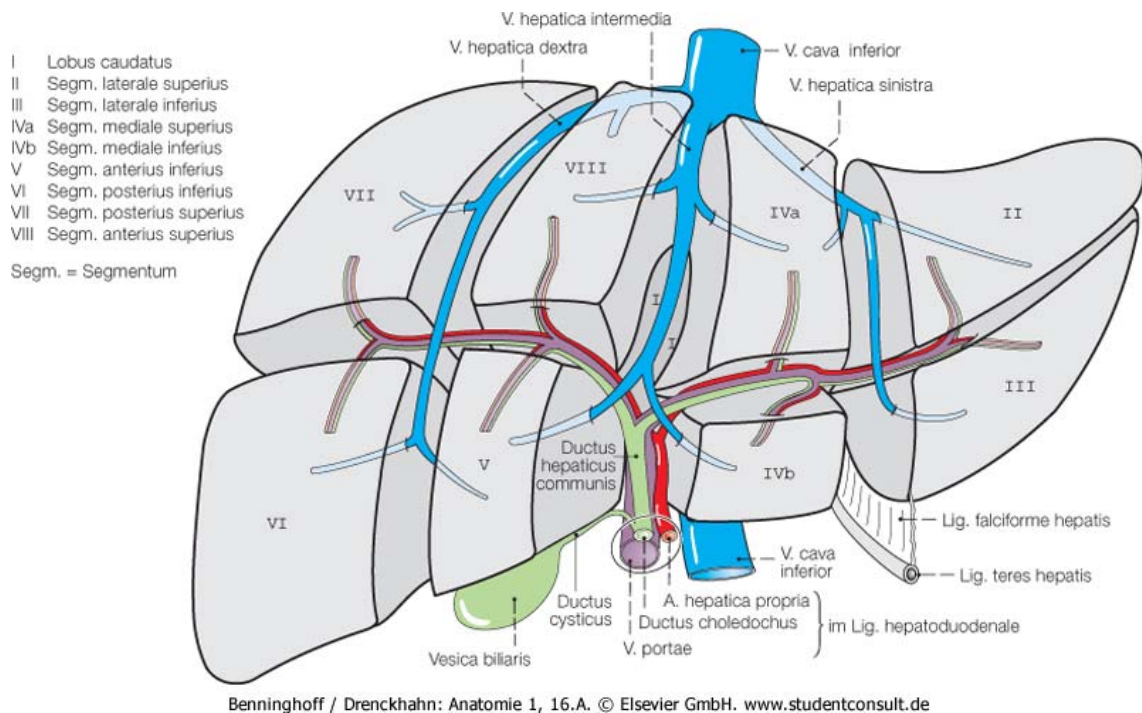


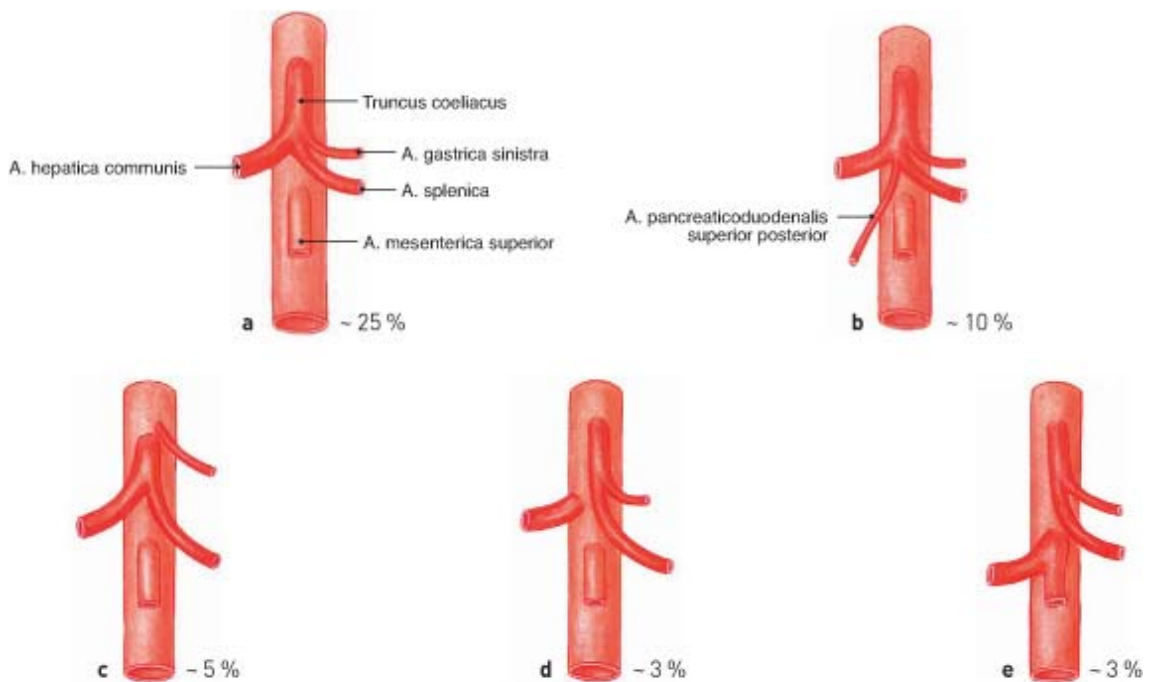
Abbildung 6: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud

## Einleitung

---

Die Blutversorgung der Leber entspringt dem Truncus coeliacus in Form der A. hepatica communis, der daraus hervorgehenden A. hepatica propria und ihrer Äste. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. hepatica in die V. cava inferior (untere Hohlvene). Ferner wird ihr das venöse Blut aus allen nicht-paarigen Bauchorganen in Form der V. portae (Portalvene) zugeführt.

Für die SIRT ist die Kenntnis der Gefäßversorgung der Leber von essentieller Bedeutung, zum einen für die interventionellen Zugangswege des Verfahrens, zum anderen um eine ektopie Implantation der Mikrosphären in den Gastrointestinal-Trakt über aberrante Gefäße zu vermeiden. Da nicht jeder Patient die gleiche Gefäßversorgung aufweist, spricht man bei Abweichungen von anatomischen Normvarianten. Diese beziehen sich stets auf den statistisch am häufigsten vorkommenden Typ und werden im Vorfeld angiographisch abgeklärt.



Putz / Pabst: Sobotta Atlas der Anatomie 2, 22.A. © Elsevier GmbH. [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)

Abbildung 7: Normvarianten des Truncus coeliacus

### 1.3.2 Parameter zu Stoffwechselstörungen der Leber

Die klinische Funktion der Leber spiegelt sich in einer Vielzahl von Laborparametern wieder, wobei einige Indikatoren ausreichend sind um kritische sowie chronische Fehlfunktionen und drohendes Leberversagen anzuzeigen.

Die Schädigung von Leberzellen kann in Laboruntersuchungen von Blutserum durch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) sowie Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT) angezeigt werden. Eine Verminderung oder gar Ausfall der Syntheseleistung der Leberfunktion wird durch den Abfall der Cholinesterase (CHE), Abfall des Quickwertes, Albuminmangel, Verminderung der Proteinbanden in der Proteinelektrophorese sowie dem Anstieg des Bilirubinspiegels im Blutserum angezeigt. Auch die Entgiftungsleistung lässt sich anhand des Ammoniakspiegels ( $\text{NH}^{4+}$ ) determinieren.

Die häufigste bösartige Erkrankung der Leber sind Metastasen aus anderen Primärtumoren. Diese führen im weiteren Verlauf durch Einschränkung der Leberfunktionen unter anderem zu Leistungsminderung, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, zu einer beginnenden hepatischen Enzephalopathie mit geistigen Verwirrheitszuständen bis hin zum Koma, Aszites (Bauchwassersucht) und letztlich zu einer erheblichen Einschränkung der Mobilität, des Bewusstseins und somit der Lebensqualität [37].

## 2 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt sollen die technischen und theoretischen Grundlagen dieser Arbeit eingehend erläutert werden.

### 2.1 Bildgebende Verfahren

Der radiologischen Bildgebung kommt bei der Durchführung und Evaluation der SIRT eine zentrale Bedeutung zu, da anhand der angefertigten Basisbildgebung die Ausgangssituation der Metastasen vor der Therapie, die Intervention sowie die Verlaufskontrolle und der Erfolg nach der Therapie verglichen und beurteilt werden können. Ferner lässt sich die Tumorgöße anhand von standardisierten Beurteilungsverfahren wie RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ) oder den WHO-Kriterien zur Tumorantwort genauer klassifizieren. Im Weiteren sollen deshalb die dominanten Verfahren der Bildgebung, die bei der SIRT zum Einsatz kommen, die Computertomographie (CT,) die Magnetresonanztomographie (MRT) und Grundlagen der Angiographie kurz vorgestellt werden.

#### 2.1.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein computergestütztes, bildgebendes-radiologisches Verfahren zur Erstellung von Querschnittbildern des menschlichen Körpers. Die Computertomographie arbeitet, ebenso wie das konventionelle Röntgen, mit Hilfe von Röntgenstrahlen, die mittels einer Röntgenröhre generiert werden. Dabei wird im Hochspannungsbereich zwischen 80 und 150 kV gearbeitet. Bei dieser Form der Bildgebung rotiert eine Röntgenröhre senkrecht zur Längsachse des Körpers und tastet fächerförmig im 360°-Winkel das zu untersuchende Areal ab. Auf der gegenüberliegenden Seite der rotierenden Röntgenröhre befindet sich ein beweglicher Kranz von elektronischen Strahlendetektoren, der die Intensitätsminderungen der Röntgenstrahlen misst, die beim Durchtritt durch die entsprechende Körperregion entstehen.

Die Anzahl der Detektorreihen (Zeilen) bestimmt die Anzahl der Bilder, die pro Sekunde während eines Scanvorgangs erzeugt werden können.

Moderne Geräte der 4. Generation sind mit bis zu 256 Detektorreihen ausgestattet und können somit ein größeres Scanvolumen in kürzerer Zeiteinheit abbilden (Mehrzeilentechnik) und erlauben somit auch z. B. bei der kontrastmittelverstärkten CT die Akquisition von mehreren Phasen (arteriell / venös) des zu untersuchenden Körperbereichs. Dabei werden mehrere Bilder eines Untersuchungsbereiches aufgenommen, analog-digital gewandelt und anschließend per Computer zu einem Schichtbild (Tomographie) zusammengefügt. Alle weiteren Schnittebenen entstehen bei der konventionellen Computertomographie dadurch, dass sich der Untersuchungstisch nach jeder Bildsequenz einige Millimeter in die Röhre (Gantry) hineinbewegt und eine neue Sequenz gestartet wird. Wohingegen im heute gebräuchlicheren Spiral-CT die Röntgenröhre kontinuierlich rotiert und ein gleichmäßiger Tischvorschub stattfindet. Somit kommt es zu einer spiralförmigen oder helicalen Scanbewegung, woraus sich auch die synonym verwendeten Namen der CT-Untersuchung ableiten.

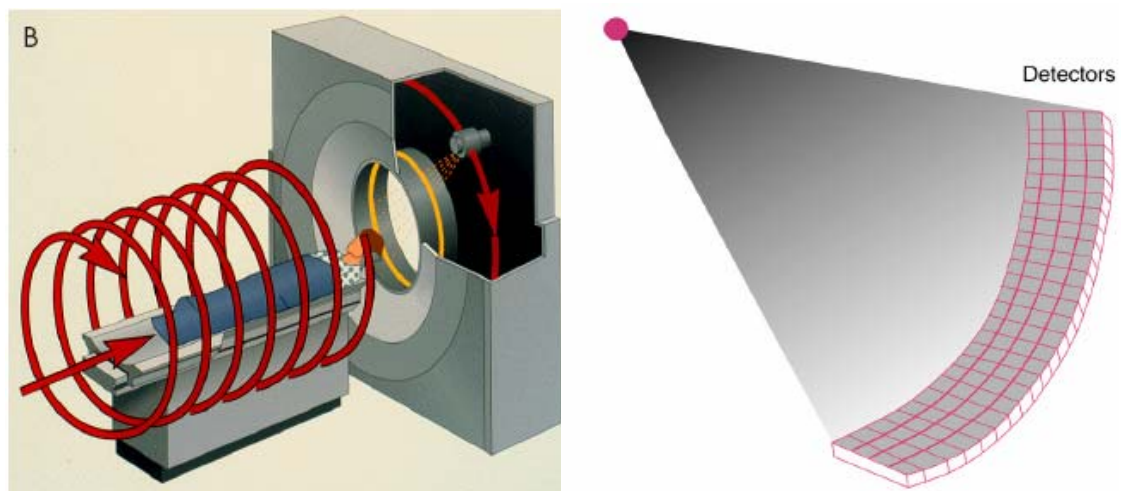


Abbildung 8: Spiral-CT und Detektoren

Die fächerförmige Anordnung der Röntgenstrahlen wird mit Hilfe von Kollimatoren erzeugt, die als Blende für die Röntgenstrahlen fungieren. Die Größe des verwendeten Kollimators bestimmt zugleich die Schichtdicke des Bildes, die zwischen 0,5 bis 10 mm vor der Aufnahme eingestellt werden kann.

Die so entstehenden Bildpunkte, Pixel (picture elements), werden anschließend zu einer Wiedergabematrix rekonstruiert. Gebräuchliche Matrixgrößen rangieren in einer Größenordnung von 256 x 256 bis 1024 x 1024 Bildpunkten.

Da jedoch eine dreidimensionale Abtastung stattfindet, bezeichnet man die generierten Bildpunkte nicht als Pixel, sondern als Volumenbildpunkte, Voxel (volume elements). Diese entstehen letztlich durch örtliche Zuordnung der Intensitätsminderungen in der Untersuchungsschicht, werden in Dichten umgerechnet, anschließend grauwertskaliert und am Bildschirm dargestellt.

Den errechneten Intensitätsminderungen wird eine CT-Zahl mit der Einheit Hounsfield (HE) zugeordnet, wobei als Bezugsgröße die Röntgenabsorption von Wasser (0 Hounsfield Einheiten) dient.

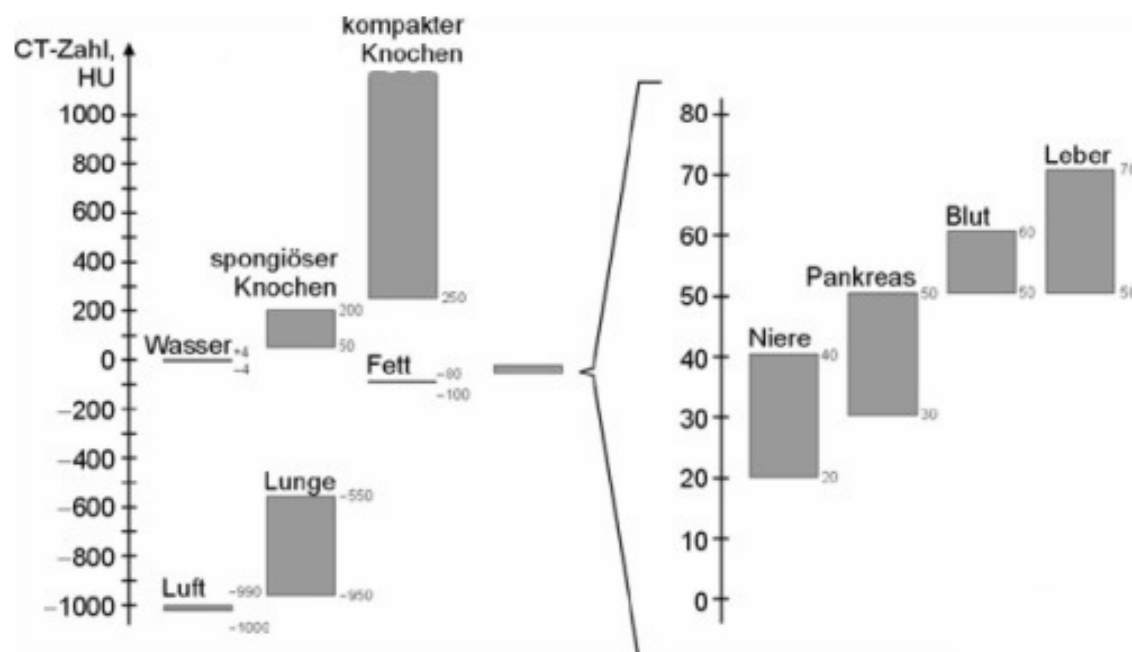


Abbildung 9: Hounsfieldskala

Aufgrund der unterschiedlichen Gewebebeschaffenheiten lassen sich im CT bis zu 2000 verschiedene Dichtewerte unterscheiden, die in die sogenannte Hounsfield-Skala eingeteilt werden. Die meisten Gewebearten außer Knochenkompakta lassen sich zwischen -1000 und +1000 Hounsfield (HE) einteilen.

$$CT-Zahl = 1000 \frac{\mu_{Gewebe} - \mu_{Wasser}}{\mu_{Wasser} - \mu_{Luft}}$$

Da das menschliche Auge jedoch nur 20 Graustufen zu unterscheiden vermag, bedient man sich einer Fenstertechnik, bei der man vorher bestimmte Graustufen und die damit assoziierte Gewebeart, auswählt. Man kann dabei u.a. zwischen einem Lungen-, Weichteil-, oder Knochenfenster selektieren [38-40].

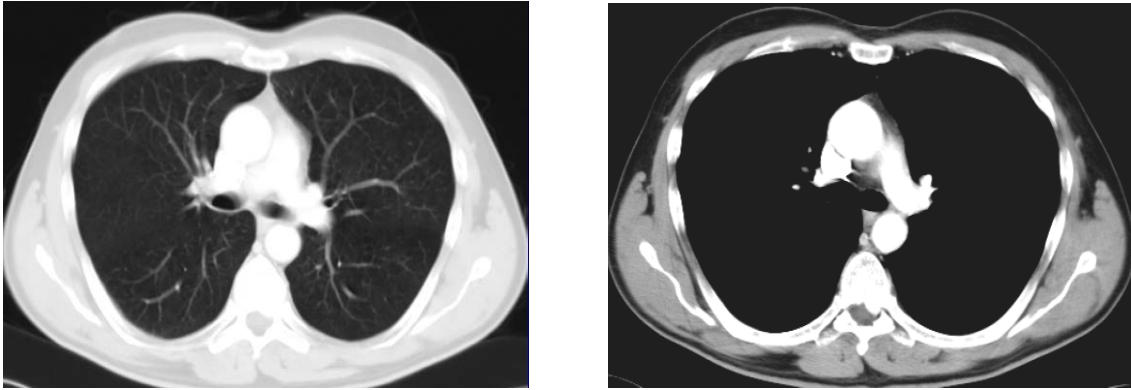


Abbildung 10: links Lungenfenster, rechts Weichteilfenster

### 2.1.2 Magnetresonanztomographie

Hinter dem Begriff der Magnetresonanztomographie (MRT) verbirgt sich ein inzwischen etabliertes, radiologisches bildgebendes Verfahren, das sich dem Einsatz von starken Magnetfeldern und Hochfrequenzimpulsen (Radiowellen) zur Bildgebung bedient. Synonym werden auch die Begriffe Magnetic Resonance Imaging (MRI) oder Nuclear Magnetic Resonance (NMR) verwendet. Bei der MRT werden im Gegensatz zur CT die Bilder ohne Röntgenstrahlung generiert, des Weiteren werden bei der MRT bessere Gewebe- und Weichteildarstellungen erzielt, was derzeit nicht zuletzt die Domäne der MRT darstellt. Eine MRT- Untersuchungseinheit besteht, ähnlich wie die CT, aus einem fahrbaren Untersuchungstisch, einer Untersuchungsröhre (Gantry), welche die Magnetspulen enthält, Gradienten- und Shimspulen, einer kombinierbaren Hochfrequenzsender- und Empfangseinheit, einer abgeschirmten Untersuchungskabine, die wie ein Faradaykäfig die Isolation des Raumes gewährleistet, und einem leistungsfähigen Computersystem.

Für die medizinische Diagnostik werden ausschließlich supraleitende Magnete auf Kryobasis verwendet, die durch spezielle Kühlsysteme meist mit flüssigem Helium (He) betrieben werden.

Aufgrund der Tatsache, dass Strom bei  $-269\text{ °C}$  ohne Widerstand fließen kann, wird der Heliumbehälter mit flüssigem Stickstoff (N) vorgekühlt, um dann die Spulen nahe dem absoluten Nullpunkt ( $-273\text{ °C} = 1\text{ Kelvin}$ ) abzukühlen. Somit muss der Magnet nur bei Neuinstallation ein einziges Mal mit Strom aufgeladen werden.

Die physikalische Größe für magnetische Felder ist die Feldstärke, die als abgeleitete SI-Einheit in Tesla (T) angegeben wird [41]. In der radiologischen Diagnostik kommen Magneten in einem Feldstärkebereich von  $0,3 - 3\text{ Tesla (T)}$  zum Einsatz.

Die MRT bedient sich zur Bilderzeugung einiger komplexer physikalischer Grundphänomene, die im Weiteren kurz erläutert werden sollen. Bei der MRT macht man sich die magnetischen Eigenschaften von Protonen zu Nutze. Bevorzugt werden chemische Elemente mit einer ungeraden Nukleonen bzw. Protonenzahl, wie etwa Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ), Sauerstoff ( $^{13}\text{O}$ ), Fluor ( $^{19}\text{F}$ ), Natrium ( $^{23}\text{Na}$ ) und Phosphor ( $^{31}\text{P}$ ). Ausschlaggebend für die Verwendung besagter Elemente in der MRT sind die Häufigkeit des Vorkommens im menschlichen Organismus und die relative Sensitivität in der MRT. Dabei nehmen der Wasserstoff und sein Proton ( $^1\text{H}$ ) eine führende Rolle ein, da sie nahezu in allen Geweben vorkommen und die höchste Sensitivität besitzen. Durch die ungerade Protonenzahl entsteht in den Atomkernen ein positiver Ladungsüberschuss und ein von Null abweichender Gesamtdrehimpuls (Kernspin) um die eigene Achse, da rotierende elektrische Ladungen eine magnetische Wirkung in Richtung ihrer Drehachse erzeugen. Normalerweise haben die gesamten magnetisierenden Wasserstoffprotonen jedoch keine geordnete Richtung (Chaos-Prinzip) im menschlichen Organismus, weshalb der Körper als Ganzes nicht magnetisch ist.

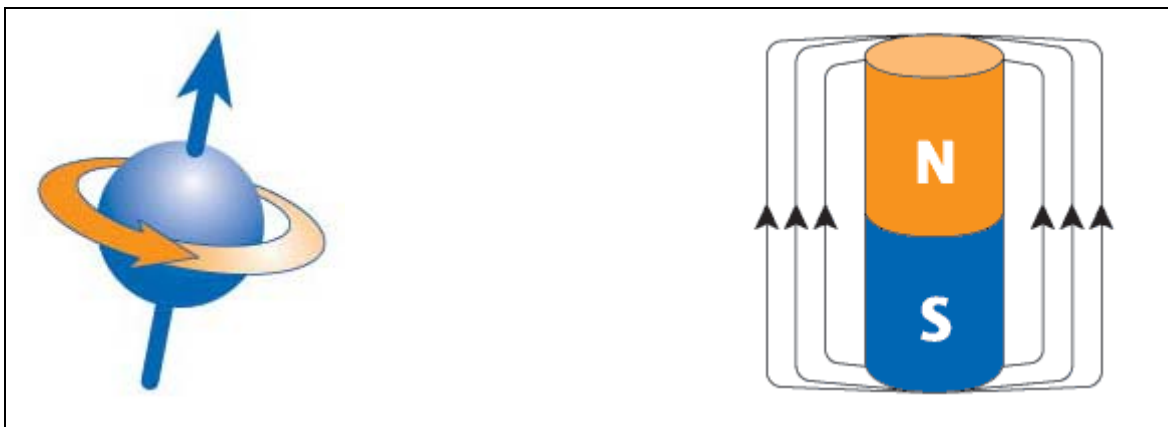


Abbildung 11: Kernspin und Stabmagnetprinzip

Legt man jedoch ein starkes Magnetfeld von außen an wie etwa in einem MRT, richten sich die Protonen entlang einer bestimmten Achse aus.



Dabei können sich die Protonen, aufgrund quantenphysikalischer Gesetze, nur in zwei verschiedene Richtungen und zwei unterschiedliche Energieniveaus, dem parallel energiearmen und dem antiparallel energiereichen Zustand zur Hauptachse des Magnetfeldes ausrichten.

Da die Spin-Achse der Protonen jedoch nicht der Achse des Hauptmagnetfeldes entspricht, sondern diese immer in einem bestimmten Winkel zur Hauptachse steht, sind die Bezeichnungen parallel und antiparallel eigentlich nicht korrekt. Des Weiteren zeigen die Protonen zusätzlich zu ihrer eigenen Drehachse eine weitere Rotation um die Hauptachse des Magnetfeldes auf, die Präzessionsbewegung genannt wird. Dies entspricht einem seitlichen Impuls der Eigenbewegung der Protonen, die daraufhin um eine veränderte Senkrechte zum Hauptmagnetfeld kreisen. Die Frequenz, mit der sich die Protonen um die Achse des Magnetfeldes drehen, wird Präzessionsfrequenz oder Larmor-Frequenz genannt, ist zur Stärke des Magnetfeldes direkt proportional und wird mit Hilfe der Larmor-Gleichung beschrieben:  $\omega = \gamma \cdot B_0$

Der Zusammenhang der Frequenz ist entscheidend für das Auftreten der tomographischen Phänomene und der Resonanz. Durch die im MRT vorhandenen Hochfrequenzantennen werden elektromagnetische Hochfrequenzimpulse abgegeben, ähnlich Radiowellen, die für die Resonanz bzw. das Mitschwingen der Protonen in der MRT verantwortlich sind, sofern sie die gleiche Frequenz wie die Präzessionsfrequenz haben. Zum einen überführen die abgegebenen Hochfrequenzimpulse die energiearmen, parallel ausgerichteten Protonen in den energiehöheren antiparallelen Zustand (Anregung), zum anderen bewirken die Impulse eine Synchronisierung der Protonen auf eine gemeinsame Phase auf der Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse, da diese zuvor in ungeordneter Form auf ihrer Spinachse kreisen. Daraus ergibt sich nach Anregung und Synchronisierung eine Gesamtmagnetisierung der zuvor ungeordnet kreisenden Protonen. Sobald die Hochfrequenzimpulse wieder abgeschaltet werden, kehrt der ungeordnete Ausgangszustand der Protonen wieder ein (Abregung oder Relaxation) und hinterlässt ebenfalls ein Hochfrequenzsignal in Form von elektromagnetischen Wellen (Radiowellen), schwächer als das eingestrahlte Signal, als Antwort. Das schwache, gleichfrequente Antwortsignal dient als Grundsubstanz für die Bildgenerierung und wird einerseits in die Wiederaufnahme der Längsmagnetisierung entlang der Hauptmagnetfeldachse ( $T_1$ -Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation) unterteilt, andererseits in die Abnahme der Quermagnetisierung des ausgelenkten Gesamtvektors (TR-Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation).

Beides sind unterschiedliche, jedoch gleichzeitig ablaufende Prozesse. Die Relaxationsvorgänge werden durch zwei Zeitkomponenten  $T_1$  und  $T_2$  beschrieben, die jeweils spezielle Werte für unterschiedliche Gewebearten ausweisen und aufgrund der daraus resultierenden Signalintensität eine Gewebedifferenzierung im MRT ermöglichen. Die  $T_1$ -Zeit (longitudinal oder Längsrelaxationszeit) definiert den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors  $M$  in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ , sobald 63% der Protonen wieder ihre Ausgangslage erreicht haben. Je nach Gewebestruktur, auch als Gitter bezeichnet, können die Protonen die vorher aufgenommene Energie schneller oder langsamer wieder abgeben, daher auch die Bezeichnung Spin-Gitter-Relaxation. Die  $T_2$ -Zeit (transversale oder Querrelaxationszeit) hingegen beschreibt die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors  $M$  in transversaler Richtung zum Hauptmagnetfeld  $B_0$ . Dabei ist der Quermagnetisierungsvektor umso größer, je mehr synchronisierte Protonen um die Hauptmagnetfeldachse kreisen. Dies ist einerseits von der Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes (externes Magnetfeld) als auch von der Beeinflussung der Protonenspins untereinander (internes Magnetfeld) abhängig. Man bezeichnet daher die  $T_2$ -Zeit auch als Spin-Spin-Relaxation. Je unbeeinflusst sich die Spins bewegen können, desto weniger interferieren sie gegenseitig und desto länger bleiben sie in Phase, beispielsweise im Fall von Wasser. Da die Übergänge von  $T_1$  zu  $T_2$  fließend sind und sehr schnell ablaufen, spricht man auch von  $T_1$  oder  $T_2$  gewichteten Bildern ( $T_1W$ ,  $T_2W$ ).

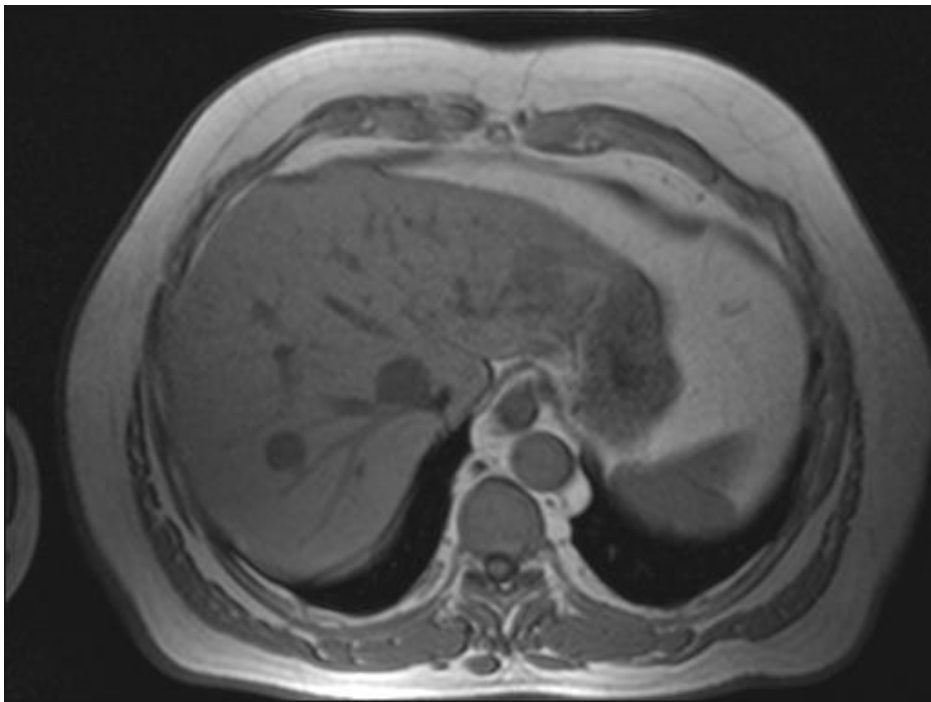


Abbildung 12: T1 gewichtetes Bild der Leber

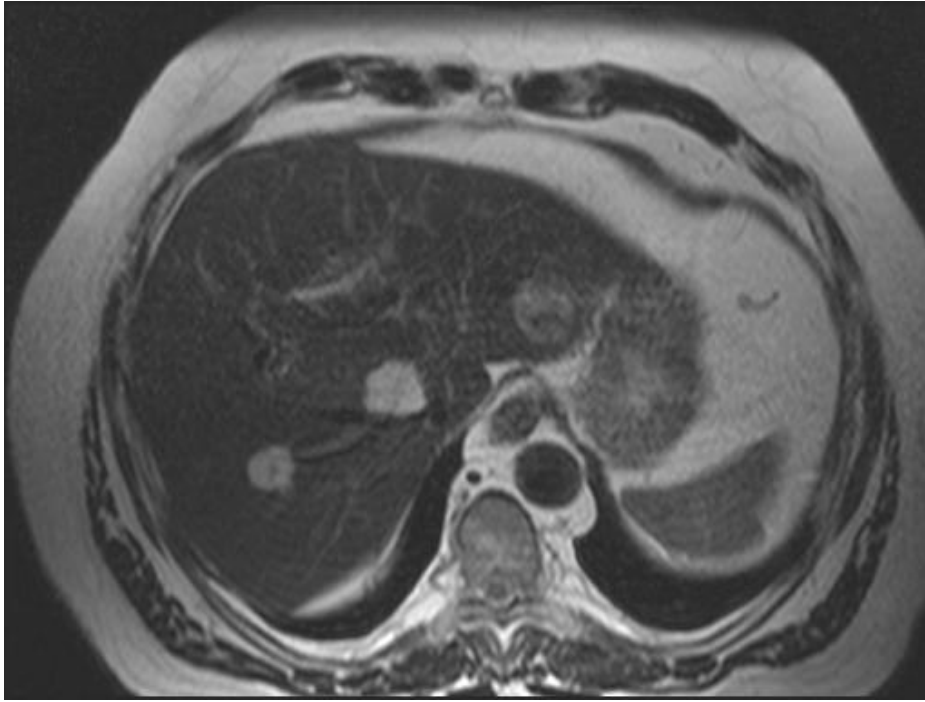


Abbildung 13: T2 gewichtetes Bild der Leber

Die eigentliche Bilderzeugung entsteht also durch das Zusammenspiel von Hochfrequenzsignalen auf verschiedene Gewebearten, die daraus resultierende Anregung und das emittierte Signal-Zeit-Verhalten der angeregten Gewebe. Die erzeugte Schichtdicke ist dabei der definierte Resonanzbereich der Kernspins, das bedeutet, dass nur in einer bestimmten Schicht die Protonen und damit die Kernspins durch einen HF-Impuls angeregt werden. Die bereits erwähnten Gradientenspulen liegen jeweils entlang der Raumachsen  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , und werden je nach geforderter Information zu- oder abgeschaltet. Um die Frequenzen der Resonanzen bildlich darzustellen (Ortskodierung), bedient man sich eines komplexen mathematischen Verfahrens, der Fourier-Transformation. Die Fourier-Transformation berechnet für jede Frequenz die zugehörige Signalstärke und Grauwertskalierung des entsprechend gewonnenen Pixels. Um 2D-Berechnungen und letztlich Bilder zu rekonstruieren, wird durch Kombination mit Phasenkodiergradienten ( $G_p$ ) das gesamte Frequenzspektrum im Rohdatenraum ( $k$ -Raum) in einen für uns sichtbaren Bildraum überführt [42]. Die zeitlich definierten Abläufe eines MRT-Signals durch HF-Impulse, der Gradientenfolge, sowie der damit verbundenen Relaxationsmechanismen der Gewebe werden als Sequenz bezeichnet.

Wie bereits erwähnt lassen sich durch verschieden gewichtete Relaxationen ( $TR$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) bestimmte Gewebearten hervorheben.

Im MRT wie auch im CT spricht man hier von Signalintensitäten, im Falle des MRT von hyperintens (signalreich, hohe Intensität, weiß-dominantes Gewebe im Bild) und von hypointens (signalarm, geringe Intensität, schwarz-dominantes Gewebe im Bild). Die Signalintensitäten sind dabei nicht nur von den Relaxationseigenschaften des Gewebes ( $T_1$ ,-  $T_2$ - Zeit), sondern auch vom Gewebeparameter  $\rho$  (Protonendichte), dem Sequenztyp ( $T_1$  ,-  $T_2$  - gewichtete, fettgesättigte Sequenz) und der apparativen Parameterwahl (TR, TE, Flip-Winkel etc.) abhängig.

Die apparativen Parameter stellen die Interpretationsgrundlage für die Bildauswertung hinsichtlich ihrer Wichtung dar. Die Wiederholungszeit oder TR (time of repetition) gibt den Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungsimpulsen wieder. Die Echozeit oder TE (time to echo) stellt den Zeitabstand zwischen HF-Impuls und dem vom Gewebe emittierten Impuls dar. Den Grad der Auslenkung des Magnetisierungsvektors entlang der Transversalebene wird durch den Flip-Winkel bestimmt, meist bei einfachen Spin-Echo-Sequenzen  $90^\circ$  und  $180^\circ$  . Je nach Indikations- und Fragestellung müssen TR und TE so gewählt werden, dass auch entsprechende Kontraste im Bezug auf die Bildbeurteilung generiert werden.

Momentan gibt es je nach Gerätetyp und Hersteller verschiedene Sequenznomenklaturen, die sich jedoch im Prinzip an den Spin-Echo(SE-) und den Gradienten-Echo (GE)-Sequenzen oder einer Mischung aus beiden orientieren. Als Beispiele seien die Turbo-SE-Sequenz genannt, die eine SE-Sequenz mit verkürzter Aufnahmezeit darstellt, die EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging), eine GE-Sequenz, die durch Single-Shot-Technik die Auslese des HF-Signals extrem beschleunigt, die STIR-Sequenz (short tau inversion recovery), die vornehmlich Signale des Fettgewebes unterdrückt, und die FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery), die wasserunterdrückende Sequenz [43].

### 2.1.3 Angiographie

Die konventionelle Angiographie (Katheterangiographie) ist ein invasives, radiologisches Verfahren zur Darstellung von Arterien (Arteriographie), Venen (Phlebographie) und Lymphbahnen (Lymphographie) des menschlichen Organismus. Weiterhin lässt sich damit auch die arteriell-venöse Gefäßversorgung parenchymatöser Organe, wie etwa der Leber, darstellen.

Unter sterilen Bedingungen wird dabei perkutan ein Katheter in das Gefäßsystem eingebracht, über den anschließend ein Kontrastmittel (KM) appliziert werden kann. Die Applikation kann entweder in die Vene (venös) oder in die Arterie (arteriell) erfolgen. Die heute gebräuchlichen Geräte bestehen aus einer schwenkbaren Röntgenröhre (C-Bogen), einem fahrbaren, röntgendurchlässigen Untersuchungstisch und einer digitalen Flachdetektoreinheit mit mindestens zwei Bildschirmen. Zur Strahlendosisreduktion wird eine gepulste Durchleuchtung angewandt, bei der die Pulsrate zuvor am Gerät eingestellt wird und mittels Fußschalter in schneller Folge die Durchleuchtung an- und abgeschaltet werden kann. Je höher die Pulszahl, desto fließender werden die damit erstellten Bilder.

Die gebräuchlichste Technik zur Erstellung diagnostischer Bilder ist die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), bei der ein so genanntes Leerbild (Maske) der zu untersuchenden Region erstellt wird. Subtrahiert man anschließend die Maske vom Gefäßfüllungsbild mittels Computerunterstützung, werden alle gemeinsamen Bildinhalte (Knochen, Skelett) gelöscht und nur die kontrastgefüllten Gefäße dargestellt. DSA Systeme bieten vielfältige Bildbearbeitungsfunktionen, wie beispielsweise Bildkontrast, Helligkeit, Korrektur von Bewegungsartefakten und Verfahren zur Bolusverfolgung (Chase Bolus Tracking) [44]. Für den Gefäßzugang stehen mehrere Punktionsorte zur Verfügung, wobei für Übersichts- und selektive Angiographien die Arteria femoralis communis in der Leiste, aufgrund der niedrigeren Komplikationsrate (unter 2%), bevorzugt wird. Unter Lokalanästhesie in Seldinger Technik wird das Gefäß punktiert und eine Schleuse eingebracht, über die dann die verschiedenen Katheter abwechselnd in das Gefäßsystem vorgeschoben werden können [45].

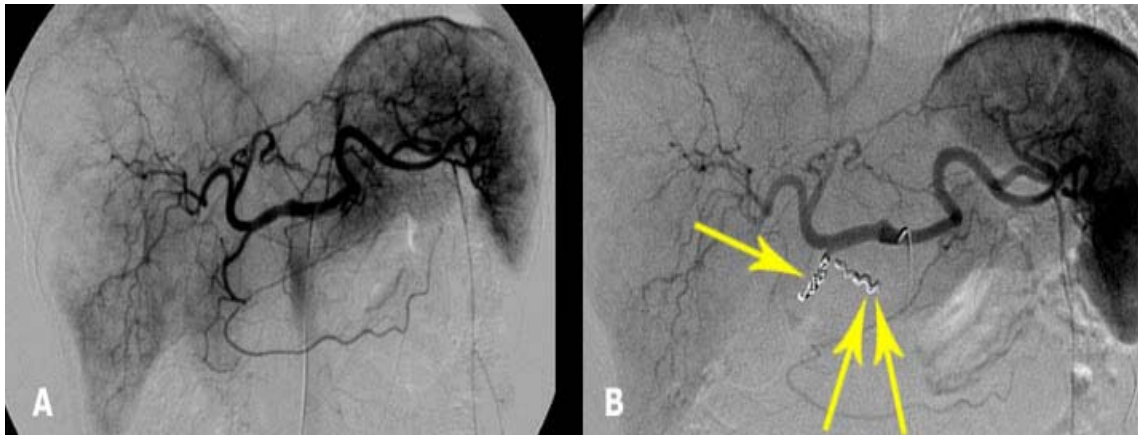


Abbildung 14: Angiographie der Leber und Milz mit eingebrachten Coils in der Arteria gastroduodenalis und einem supradoudenalen Ast (Pfeile)

#### 2.1.4 Berechnung der Tumorgröße und Volumetrie

Um einen therapeutischen Effekt der SIRT in der Bildgebung nachzuweisen, bedarf es einer möglichst objektiven und standardisierten Beurteilungsmethode. Im Rahmen dieser Dissertation wurden die RECIST-Kriterien angewendet. Diese Methode wurde in einer ersten Version im Jahre 2000 veröffentlicht und stellte eine Alternative zur WHO-Klassifizierung von soliden Tumoren in der Bildgebung dar.

Man wählt innerhalb der Leber die fünf größten Läsionen aus, bestimmte den größten eindimensionalen Durchmesser der einzelnen Läsion und addierte die Gesamtdurchmesser zu einem Ausgangswert. Es wurden nur Läsionen ausgewählt, die einen Durchmesser  $\geq 2$  cm aufwiesen. Alle anderen Läsionen wurden zwar weiterhin notiert und beobachtet, flossen aber nicht in den Ausgangswert mit ein. Dieser Wert wurde bei der ersten Voruntersuchung für jeden Probanden einzeln erhoben und diente als Basiswert (100%) zur Verlaufsbeurteilung. Der Nachuntersuchungswert repräsentierte die Summe aus den Durchmessern derselben fünf Läsionen, die bei der Voruntersuchung bestimmt wurden [46].

Ferner wurden die gewonnenen Daten aus den Schnittbildverfahren CT oder MRT unverändert in eine externe Nachbearbeitungskonsole transferiert. Dort wurden semiautomatisch mit einer speziellen Software OncoTreat (Version v0.970b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) die Leber- und Tumolvolumina dreidimensional visualisiert und die entsprechenden Tumorzielvolumina berechnet.

Im Einzelnen reduzierte man für die Volumenbestimmung die Volumendatensätze zunächst auf das eigentliche Zielvolumen (Leber und ihre unmittelbare Umgebung). Da die Organdarstellung keine hohe Ortsauflösung benötigt, wurde mit Hilfe einer reduzierten Matrix in der portalvenösen Phase der Datensätze die Leber halbautomatisch segmentiert. In jeder Schicht wurde dazu die Tumorkontur per Hand umfahren, auftretende Fehler durch sich überschneidende Dichtewerte von benachbarten Strukturen wie Magen, Zwerchfell oder Interkostalmuskulatur wurden manuell korrigiert. Abschließend ermittelte die Software durch Interpolation und Hochrechnung der eingezeichneten Daten das Tumolvolumen. Nach Interpolation und Aufsummation der einzelnen Herde erhielt man das gesamte Tumolvolumen.

Die so erhobenen Daten wurden für die Berechnung der zu applizierenden Aktivität der SIR-Spheres® verwendet.



Abbildung 15: Exemplarische Benutzeroberfläche von OncoTreat zur Bestimmung des Leber- und Tumolvolumens

### 2.1.5 Kontrastmittel

Um determinierte Bereiche einer bildgebenden Untersuchung, gleich welcher Art, ob konventionelles Röntgen, CT, MRT, Angiographie, PET-CT oder Sonographie, besser darzustellen bzw. gegenüber der Umgebung abzugrenzen, bedient man sich der Hilfe von Kontrastmitteln (KM). Ferner kommen sie bei Verlaufsbeurteilungen von Krankheits- und Interventionsverläufen zum Einsatz.

Gerade bei der Fragestellung von unklaren Raumforderungen in parenchymatösen Organen wie etwa dem Gehirn, der Lunge, der Leber, den Nieren oder der Darstellung von Gefäßen finden Kontrastmittel breite Anwendung.

Entscheidend bei Untersuchungen mit Kontrastmittelzusatz ist der veränderte Signal-contrast, der durch die Beschaffenheit des Kontrastmittels entsteht. Dadurch lassen sich pathologische von normalen Gewebebeschaffenheiten differenzieren. In der Röntgendiagnostik werden röntgenpositive und röntgennegative sowie ionische und nicht-ionische Kontrastmittel unterschieden.

Die am meisten verwendeten röntgenpositiven KM sind iod- oder bariumhaltig und erhöhen die Strahlenabsorption. Röntgennegative KM sind beispielsweise Luft oder CO<sub>2</sub>, sie zeichnen sich durch eine Steigerung der Strahlentransparenz aus.

Die Applikation der KM erfolgt entweder oral, intravenös oder intraarteriell. Vorteilhaft erweist sich auch die Wasserlöslichkeit von etwa iodhaltigem KM, das aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften enge Verwandtschaft mit der Triiodbenzoesäure hat und nach Passage des enterohepatischen Kreislaufs über die Nieren ausgeschieden werden kann.

Ebenso wie für die Röntgendiagnostik gibt es auch für die MRT spezielle KM, die man als paramagnetische Substanzen bezeichnet. Sie besitzen aufgrund ihrer Zusammensetzung ein starkes magnetisches Moment. Durch die im Gewebe vorhandenen Protonen kommt es zu Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und so zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeiten (z.B. für Wasser von 2000ms auf < 100ms) und zu einer Verstärkung des Resonanzsignals aus dem Gewebe. Die MRT-KM wirken sich auf die T1-Zeit wesentlich stärker aus als auf die T2-Zeit, je nach Gewichtung der Bildsequenz.

Eines der am häufigsten eingesetzten MRT-KM ist Gadolinium-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat). Gadoliniumionen selbst sind toxisch und werden daher an DTPA als Chelat gebunden.



Die Komplexbindung diffundiert, etwa nach intravenöser Gabe, in den Extrazellulär-  
raum, ohne die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, und kann nach glomerulärer Filtra-  
tion renal ausgeschieden werden. Herkömmlich applizierte Dosen liegen zwischen 0,1-  
0,3 mmol/kgKG.

Neuere leberspezifische MRT-KM, die derzeit zum Einsatz kommen, werden nach einer  
gewissen Latenzzeit von etwa 20 Minuten ausschließlich von gesunden Hepatozyten  
aufgenommen und stellen sich in der T1-Zeit hyperintens (hell), den Tumor oder die  
maligne Läsion hypointens (dunkel) dar [47].

### 2.1.6 Therapievorbereitender minimal- invasiver Gefäßverschluss

Anfang der 1990er Jahre wurde von dem italienischen Neurochirurgen Dr. Guido  
Guglielmi ein Verfahren zur Behandlung von Aneurysmen und arterio-venösen Mal-  
formationen im Gehirn entwickelt, das im klinischen Alltag umgangssprachlich als Coi-  
ling bezeichnet wird.

Dabei werden durch den gleichen Gefäßzugang wie etwa in der SIRT, der Angiographie  
oder anderen interventionellen Katheterverfahren kleine röntgendichte Platinspiralen  
(Coils) in die Aneurysmen oder zu verschließende Gefäße eingebracht. Durch den ho-  
hen Eigendrall der Spiralen verknäueln sie sich im Zielgebiet, verursachen einen Blut-  
stau (Hämostase) und okkludieren es. Die meistverwendeten Coils sind mit Dacronfä-  
den umwickelt und erzeugen zusätzlich zur Hämostase eine Thrombozytenaggregation,  
was wiederum zu dem erwünschten Gefäßverschluss führt; mittlerweile gibt es jedoch  
eine breitere Palette von einsetzbaren Materialien [48, 49].

Bisher war die Domäne des Coilings die interventionelle Neuroradiologie. Im Zuge der  
Entwicklung der SIRT erwiesen sich jedoch eklatante Vorteile bei der Vermeidung von  
ektopen Implantationen der Mikrosphären. Um Kollateralschäden in anderen Organen  
bei der Mikrosphärenapplikation zu vermeiden, werden diese Gefäßterritorien bereits  
vor Mikrosphärenapplikation verschlossen.

Aufgrund von physiologischen Normvarianten der Gefäßversorgung des Leberbetts und  
zur Darstellung kleinster sowie akzessorischer Gefäße, die durch Stase, Spasmus oder  
Ischämie ebenfalls zu einem potentiellen Reflux und damit zu Komplikationen führen  
könnten, postulierten Liu et. al. eine forcierte, beschleunigte KM-Injektion [50].

Mit speziellen Kathetern wurden die Coils mit einer Größe von 1-20 mm meist in die A. gastroduodenalis und anderen aberrierende Gefäße eingebracht. Komplikationen hinsichtlich der Versorgung von weiter distal gelegenen Organen traten aufgrund einer in der Regel gut ausgebildeten Kollateralisierung nicht auf [51].

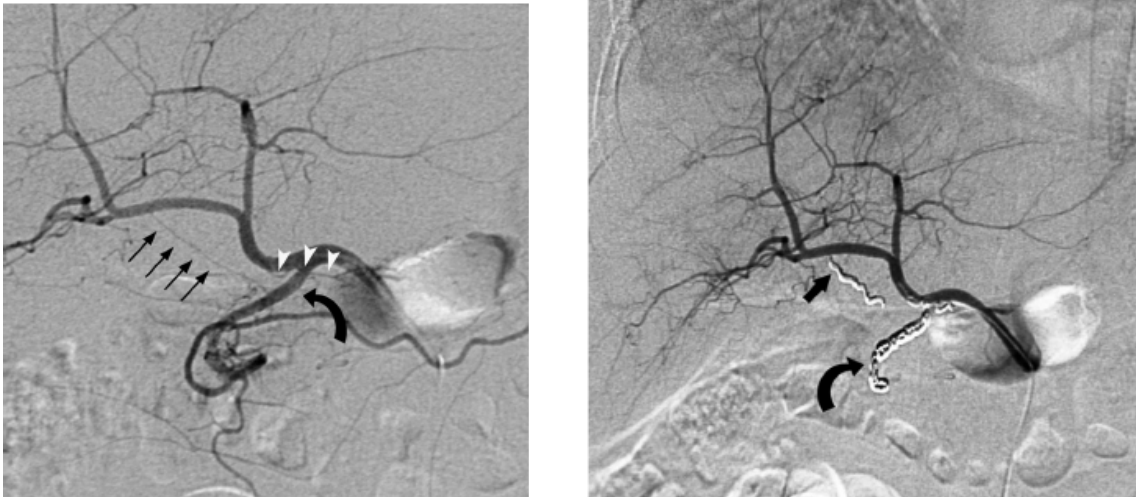


Abbildung 16: Angiographie der A. hepatica communis und abgehender Gefäße, sowie Coiling der A. gastroduodenalis und eines akzessorischen Gefäßes, der A. gastrica dextra.

## 2.2 Nuklearmedizinische Grundlagen der SIRT

Die Nuklearmedizin stellt hinsichtlich der Diagnostik und Therapie von Tumoren unterschiedlichster Entitäten eine stetig wachsende Größe dar und zeigt am Beispiel der SIRT den Einsatz von Radioisotopen.

### 2.2.1 Selektiv Interne Radio Therapie (SIRT)

Die ersten Berichte hinsichtlich der Therapie von Lebertumoren mittels Applikation von Radioisotopen gehen bis auf das Jahr 1962 zurück, als Kim et.al. die ersten experimentellen Daten dazu veröffentlichten [52]. Man bringt mittels Gefäßkatheter radioaktives Material in das Tumorkapillarnetz, um dort eine lokal begrenzte Tumorerstörung zu bewirken. In Europa wird die SIRT in ihrer heutigen Form seit 2003 angewendet [21]. Bevorzugte Einsatzgebiete sind verschiedene Tumorentitäten, die entweder primär oder sekundär zu Neoplasien der Leber führen, sowie der Einsatz zur Behandlung von Tumorzuständen bei Versagen der Standardtherapien [53]. Im Rahmen dieser Arbeit wird die SIRT als palliatives Verfahren bei Mammakarzinom-Patienten mit sekundären Lebermetastasen vorgestellt.

### 2.2.2 <sup>90</sup>Yttrium-Mikrosphären

Yttrium ist ein nicht elementar vorkommendes Übergangsmetall im PSE (Periodensystem der Elemente) mit der Ordnungszahl 39 und gehört aufgrund seiner Elektronenkonfiguration der Gruppe der Seltenenerde-Metalle an. Um Yttrium für den klinischen Einsatz bei der SIRT zu verwenden, muss es in ein Radioisotop umgewandelt werden. Dies wird erreicht, indem man <sup>89</sup>Yttrium in einem Teilchenbeschleuniger oder einem Kernreaktor mit Protonen beschießt und es dadurch in radioaktives <sup>90</sup>Yttrium überführt.

Das so generierte <sup>90</sup>Yttrium ist ein hochenergetischer, reiner  $\beta$  (beta)-Strahler mit einer maximalen Energie der  $\beta$ -Teilchen von 2,27 MeV (Megaelektronenvolt) und einer mittleren Energie von 0,93 MeV.

<sup>90</sup>Yttrium zerfällt nach einer Halbwertszeit von 64,2 Stunden in stabiles <sup>90</sup>Zirkonium und hat eine maximale Emissionsreichweite im Gewebe von 11mm und eine mittlere Reichweite von 2,5mm [54]. 1GBq (Gigabequerel) appliziertes <sup>90</sup>Yttrium setzt eine Absorptionsdosis von 50 Gy/kg Körpergewebe frei [55], wobei es 11 Tage dauert, bis 94% der Strahlung vom Gewebe absorbiert werden.

Zur Verdeutlichung sei erwähnt, dass die Energiedosis von 1 Gy = 1J/Kg (Joule/Kilogramm) entspricht [56]. Das für die SIRT benötigte <sup>90</sup>Yttrium wird an biokompatible Mikrokugeln, sogenannte Mikrosphären mit einem Durchmesser von 20-60 µm, gekoppelt. Die Größe der Mikrosphären bietet optimale Voraussetzungen für die Applikation im Gefäßsystem und eine maximal effektive Verteilung am Wirkort.

Die Mikrosphären bestehen entweder aus Glas oder Hartharz und sind weder metabolisierbar noch können sie über Niere oder Fäzes ausgeschieden werden. Die verabreichten bio- und hämokompatiblen Mikrosphären verbleiben also permanent in der Leber, wobei Tierversuche belegen, dass die Mikrosphären keine toxischen oder erbgutschädigenden Effekte aufweisen. Beim vorliegenden Patientenkollektiv wurden ausschließlich Hartharzmikrosphären, SIR-Spheres®, der Firma Sirtex Medical Ltd. aus Sydney, Australien, verwendet.

Alternativ gibt es auch Glasmikrosphären, TheraSpheres®, der Firma MDS Nordion Inc. aus Toronto, Kanada, die jedoch nur mit spezieller Ausnahmegenehmigung (Humanitarian Device Exemption) der Food and Drug Administration (FDA) in den USA als Therapieoption für die Behandlung von Hepatozellulären Karzinomen (HCC) zugelassen sind. Bisher gibt es keine vergleichenden Studien der beiden erhältlichen Mikrosphärenpräparate. In einer Behandlung werden etwa  $30-60 \times 10^6$  <sup>90</sup>Yttrium präparierte SIR-Spheres® verabreicht, mit einer durchschnittlichen Aktivität von 50 Bq (Bequerel) pro verabreichter Mikrosphäre [57-60].

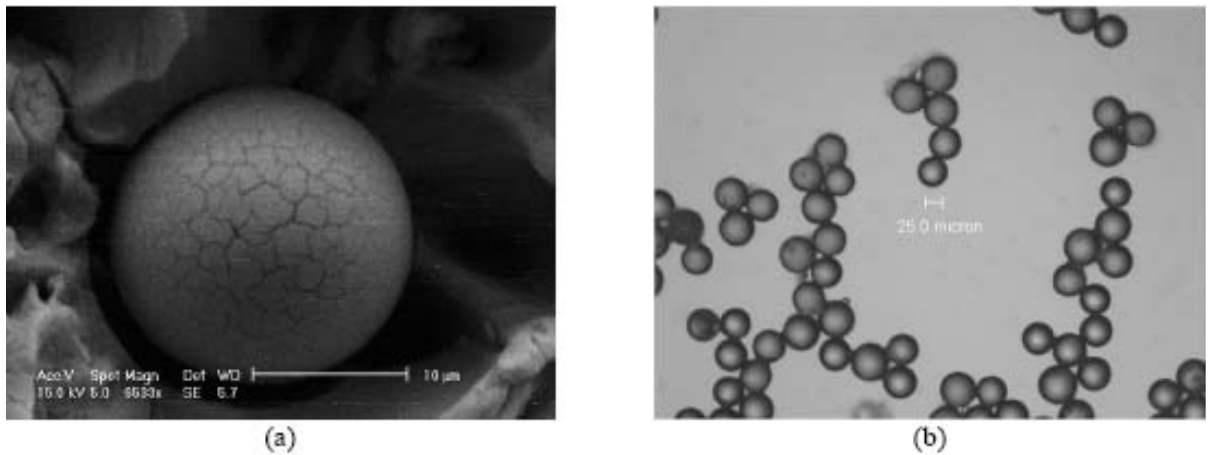


Abbildung 17: a) Elektronenmikroskopaufnahme einer Hartharz- und Glasmikrokugel b) Elektronenmikroskopaufnahme von Glasmikrokugeln [61]

### 2.2.3 Dosimetrie

Dosimetrische Gesichtspunkte sind aufgrund der Mikrosphärengröße nicht exakt zu bestimmen. Des Weiteren entspricht die Distribution im Tumorgewebe keiner Normalverteilung, sondern unterliegt individuellen Einflüssen. Ferner ist per Definition jede Mikrosphäre für sich eine Strahlenquelle mit entsprechender Reichweite und Eindringtiefe. Erste Untersuchungen aus dem Jahre 1961 zeigten bereits Anordnungen der Mikrosphären in kleine Gruppen (Cluster), meist ein bis vier  $^{90}\text{Yttrium}$  Mikrosphären pro Cluster, sowie einer Tiefenwirkung von 2-3mm in das anliegende Tumorgewebe. Es wurden maximale Strahlendosen von bis zu 3000 Gy in einigen Tumorarealen festgestellt, die einem rasanten Dosisabfall auf 100 Gy innerhalb von 4 mm Abstand außerhalb des Tumors zeigten [62].

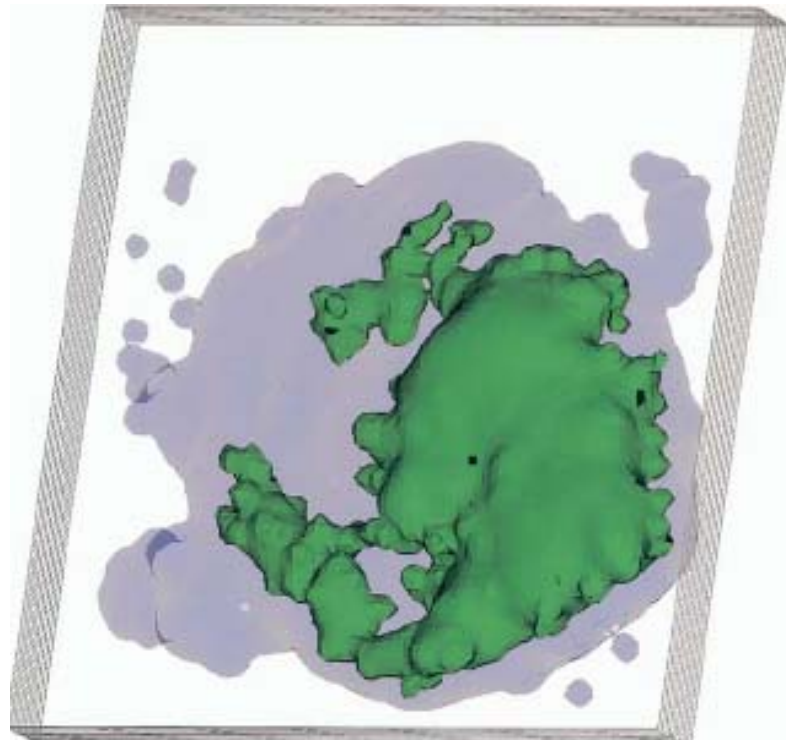


Abbildung 18: 3D Rekonstruktion eines durch Mikrosphären applizierten Gesamtvolumens von 1000 Gy (grün), im Abstand von 4mm Volumen von 100Gy (blau)

Burton et al. erhoben Dosismessungen im Bereich des Lebergewebes von 9 – 75 Gy im Vergleich zu 34 – 1474 Gy im Tumorgewebe. Dies entspricht einem Dosisverhältnis von Tumor zu Lebergewebe von 6:1 [63]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Strahlendosis vor allem durch die Verteilung der  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären, die Anzahl sowie die Aktivität im Tumor und in der Leber bestimmt wird.

Dieser Zusammenhang konnte durch eine Untersuchung von Kennedy et al. bestätigt werden. Dabei wurden insgesamt 4 Patientenlebern, 2 Lebern nach Explantation, aufgrund eines HCC und anschließender Lebertransplantation, sowie 2 Lebern mit CRC befallenen Metastasen von bereits verstorbenen Patienten untersucht. Kennedy et al. stellte weder eine Venen-Verschluss-Erkrankung (VOD) noch eine Strahlenhepatitis, sondern lediglich einen leichten Fibrosering von 1 cm um den Tumor herum fest [60]. Auch Gray et al. beschrieben, dass Leberbiopsien 7 - 9 Monate nach der SIRT nur minimale, biochemische und histologische Veränderungen des gesunden Parenchyms zeigten [59].

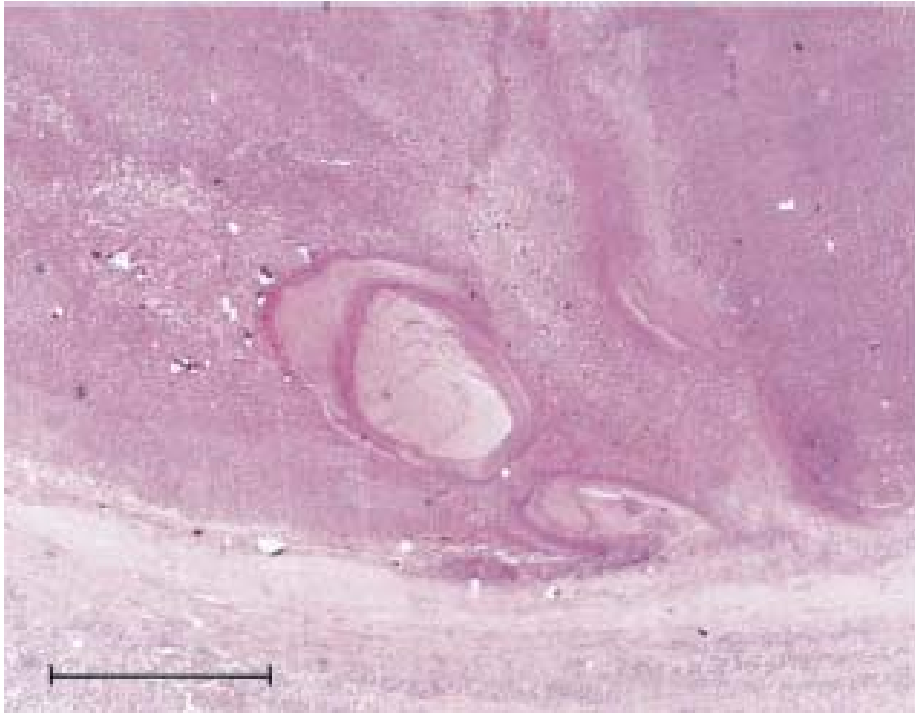


Abbildung 19: Hämatoxylin- Eosin gefärbtes, 20-fach vergrößertes Leberpräparat, mit zentraler Tumornekrose, fibrotischem Randsaum (unterer Bildrand) und vereinzelt Glass Mikrosphären (schwarze Punkte).

Die Strahlentoleranz der Leber ist mit etwa 35 Gy relativ niedrig und wird durch großvolumige Bestrahlungen bei eingeschränkter Leberfunktion oder bei vorhandener Infektion (chronisch oder akute Hepatitiden) zusätzlich vermindert.

Die perkutane Bestrahlung und die SIRT unterscheiden sich wesentlich in der Pathologie des Strahlenschadens. Eine externe Bestrahlung ruft das Bild einer Strahlenhepatitis hervor mit Schäden vor allem im zentrilobulären Bereich.

Bei der SIRT entstehen die Schäden bevorzugt in den Portalfeldern in Form von Mikroinfarkten und chronischer Entzündung.

Eine Aussage hinsichtlich der prädiktiven Strahlenexposition von Leber und Tumor kann nicht getroffen werden, da die gemeinsame arterielle Blutversorgung von Tumor und des Leberparenchyms individuell unterschiedlich sind. Des Weiteren ist die Gefäßversorgung von Lebermetastasen abhängig von der Tumorentität und somit auch der Verteilungsmuster der <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären [64-69].

### 2.3 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristiken

Zwischen den Jahren 2003 und 2007 wurden 29 Frauen und ein Mann, die an Brustkrebs mit sekundär aufgetretenen Lebermetastasen erkrankt waren, der SIRT –Therapie unterzogen.

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (min. 39 bis max. 73 Jahre). Die mediane Nachuntersuchungszeit betrug 14,1 Monate (min. 2 Monate; mittel 15,7; max 45,1 Monate). Mindestens eine bildgebende Nachuntersuchung wurde von 23 Patienten (76,7%) wahrgenommen, bei vier weiteren Patienten (13,3%) stand die erste Nachuntersuchung zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch aus, ein Patient (3,3%) verstarb vor der ersten Nachuntersuchung und zwei Patienten (6,7%) konnten nicht nachverfolgt werden.

Bei Patienten, die zuvor mit intravenöser Chemotherapie behandelt wurden, wurde die Therapie abgebrochen, entweder weil die Therapie kein Ansprechen der Tumore demonstrierte oder die Nebenwirkungen zu stark waren. Die SIRT wurde für jeden Patienten individuell, durch ein multidisziplinäres Team aus Onkologen, Chirurgen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Interventionellen Radiologen geprüft und indiziert. Nach ausführlicher Aufklärung und Beratung wurde von jedem Patienten eine Einverständniserklärung eingeholt.

Vor SIRT wiesen 17 Patienten (56,6%) extrahepatische Metastasen auf, von denen 10 Patienten (33,3%) isolierte Knochenmetastasen zeigten. Man ging davon aus, dass die isolierten ossären Metastasen die individuelle Lebenserwartung nicht negativ beeinflussen würden. Bei 2 weiteren Patienten (6,6%) ließen sich begrenzte paraaortale Lymphknotenmetastasen nachweisen, 5 Patienten (16,6%) hatten simultan auftretende ossäre und Lymphknotenmetastasen. 13 Patienten (43,3%) waren frei von extrahepatischen Metastasen. Zur lokalen Tumorkontrolle wurde bei 5 von 30 Patientinnen in einem früheren Stadium der Erkrankung im Rahmen ihrer Lebermetastasierung eine gezielte Behandlung der Lebermetastasen durchgeführt. Eine Patientin wurde einer rechtsseitigen Hemi-Hepatektomie unterzogen, vier Patientinnen erhielten eine Radiofrequenzablation (RFA) von zum damaligen Zeitpunkt solitären Lebermetastasen.



## **2.4 Vorbehandlungen**

Wie bereits erwähnt, kommt die SIRT derzeit zum Einsatz, nachdem etablierte Verfahren ausgeschöpft oder auf Grund von Ausschlusskriterien nicht mehr durchgeführt werden können. In diesen Fällen spricht man auch von einer Salvage-Situation, das bedeutet, dass die SIRT in den meisten Fällen als individueller Heilversuch in einer schwierigen, palliativen Situation betrachtet wird.

### **2.4.1 Adjuvante Hormonbehandlung**

Im Vorfeld der SIRT wurde bei 24 Patienten (80%) ein positiver Hormonrezeptorstatus festgestellt und daraufhin eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen durchgeführt. Im Verlauf der Hormonbehandlung wurde bei 20/24 Patienten (66%) Tamoxifen durch einen Aromataseinhibitor ersetzt. Aufgrund eines negativen Hormonrezeptorstatus wurde bei 6 Patienten (20%) keine antihormonelle Therapie eingeleitet.

### **2.4.2 Chemotherapeutische Vorbehandlungen**

Im Falle eines negativen Hormonrezeptorstatus oder bei Tumorprogression nach der primären antihormonellen Therapie wurden die Patienten verschiedenen Chemotherapieschemen unterzogen. Die Mehrheit erhielt mindestens ein Therapieschema mit Anthracyclinen (n=26; 86.6%), 4 Patienten (13,3%) erhielten, aufgrund von Kontraindikationen, anthracyclinfreie Therapieprotokolle mit Cyclophosphamid-Methotrexat-Fluoruracil (CMF) als Ersttherapie bei aufgetretenen Metastasen. Im weiteren Krankheitsverlauf wurden als second-line Chemotherapie 24 Patienten (80%) mit Taxanen, Capecitabine (n=15; 50%) und Vinorelbine (n=21; 70%) behandelt. Ein Therapieregime mit Trastuzumab wurde bei 6 Patienten 20% durchgeführt, die eine Überexpression des Her2-neu Antigens (DAKO Score 3+, oder FISH positiv) aufwiesen.

### 2.4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Haupteinschlusskriterien wurden vorausgesetzt:

- Karnofskyindex  $\geq 70\%$ ,
- ausreichende Leberfunktion mit einem Gesamtbilirubin  $\leq 2,0$  mg/dl,
- Ausschluss von Tumorinvasion in die Portalvene, die Arteria hepatica, Vena hepatica und die untere Hohlvene.

Als relative Kontraindikationen wurden erhoben:

- Teilthrombose der Pfortader,
- Shuntvolumen zwischen Lunge und Leber zwischen 10-20%
- stabile, inaktive ossäre Metastasen.

Absolute Kontraindikationen waren :

- Maligner Aszites,
- Bilirubin  $\geq 2$  mg/dl
- Kreatinin  $\geq 1,8$  mg/dl
- Thrombozyten  $\leq 50.000/\mu\text{l}$
- Therapie mit Capecitabine  $\leq 2$  Monate vor SIRT
- kürzlich erfolgte perkutane Bestrahlung der Leber
- behandlungsrefraktäre Koagulopathie
- massive extrahepatische Tumormanifestation
- Lebenserwartung  $\leq 6$  Wochen
- hepato-pulmonales Shuntvolumen  $\geq 20\%$
- klinisch manifestes Leberversagen
- komplette Pfortadervenethrombose mit Flussumkehr
- in der Vorbereitungsangiographie Nachweis eines Rückstroms in andere, benachbarte Organe
- nicht korrigierbare Normvarianten in der Blutzirkulation
- hohes Risiko einer ektopen Implantation bei schlecht zu verschließender aberanter Gefäße
- ECOG Score  $> 3$
- technisch nicht einwandfrei platzierbarem Katheter [50].

Alle Patienten wurden vor der SIRT intensiven Voruntersuchungen unterzogen, die aus Testangiographie, PET-CT, Ganzkörper-MRT und Basislabor mit tumorassoziierten Tumormarkern wie CEA, CA 12-5, CA 15-3 bestand.

Im Falle einer signifikanten extrahepatischen Tumorstreuung wurden die Patienten bereits im Vorfeld von der Behandlung ausgeschlossen, wobei kontrollierte ossäre Metastasen oder limitierte extrahepatische Tumormanifestationen nicht als Kontraindikation oder Ausschlusskriterium angesehen wurden. Ferner wurde bei Patienten mit begrenztem Lymphknotenbefall jeweils eine Einzelfallentscheidung getroffen.

### 2.4.4 Vorbereitende Untersuchungen

Nach Evaluierung der einzelnen Untersuchungen wurden, sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren, die Patienten einer diagnostischen Angiographie des Lebergefäßbaums unterzogen. Die verwendeten Katheter wiesen in der Regel eine Cobra- oder Sidewinderkonfiguration auf, meist mit einer Größe von 4F (french), und wurden via Punktion der Arteria femoralis in Seldingertechnik über den Truncus coeliacus und die Arteria hepatica communis in die Leber eingebracht. Die rechte und linke Leberarterie wurde jeweils separat dargestellt sowie ggf. weitere segmentale Leberarterien über einen vorgeschobenen Mikrokatheter. Um mögliche, unerwünschte Implantationen in die Gallenblase zu vermeiden, wurde die Katheterspitze distal der Arteria cystica platziert und alle aberrierenden, extrahepatischen Gefäße mittels Coils verschlossen.

Die diagnostische Angiographie diente dem Zweck, die individuelle Gefäßanatomie darzustellen und eine geeignete Katheterposition für die in der gleichen Sitzung durchgeführte  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ( $^{99}$  Technetium Makroaggregiertes Albumin ) und die spätere SIRT zu bestimmen [50]. Nach erfolgreicher, dem Tumolvolumen jedes Leberlappens angepasster Applikation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (80-100 MBq) wurde ein thorakoabdominelles Gamma-Szintigramm oder SPECT-CT (Single Photon Emission Computed Tomography ) durchgeführt, um mögliche unerwünschte Aktivitätsverschleppungen über aberrierende Gefäße in extrahepatische Gefäßterritorien auszuschließen und die Shuntvolumina in die Lunge zu bestimmen. Das  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA besteht aus einem Radionuklid ( $^{99}$ Technetium) das an mehrere zusammengesessene (makroaggregiert) Albuminmoleküle gebunden ist.

Da die Teilchengröße der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA vergleichbar ist mit der Größe der Mikrosphären, konnten anhand der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA zuverlässige Informationen hinsichtlich der zu applizierenden Dosis bei der SIRT gewonnen werden, ebenso wie die Bestimmung möglicher bestehender hepato-pulmonaler Shuntvolumina [21, 67]. Falls die Shuntvolumina in die Lunge 20% überstiegen, wurde die SIRT, wie bereits im Vorfeld erwähnt, später nicht durchgeführt [70, 71]. Wie unter Abschnitt 2.1.4 erwähnt, wurden anhand radiologischer Schichtbildverfahren die Zielvolumina rekonstruiert und nun mit den erhobenen Volumina im Szintigramm verglichen und exakt berechnet.

### 2.4.5 Interventionsverlauf

Nach Abschluss der vorbereitenden Untersuchungen wurde bei 29 Patientinnen jeweils die gesamte Leber in einer einzigen Sitzung behandelt (wenn beide Leberlappen Metastasen aufwiesen), wohingegen bei einem Patienten, aufgrund einer früheren durchgeführten Hemi-Hepatektomie, nur ein Leberlappen behandelt wurde. Die Arteria gastroduodenalis wurde routinemäßig mittels Coiling verschlossen und, falls indiziert, ggf. auch die rechte Arteria gastrica sowie andere, kleinere Gefäße, um eine ektope Implantation der Mikrosphären im GI-Trakt zu verhindern [72-74]. Die erforderliche Aktivität der Kunstharzmikrosphären wurde in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung (Tumorumvolumen) berechnet. Bei weniger als 25% Tumorumvolumen wurde eine durchschnittlich benötigte Aktivität von 2 GBq (Gigabequerel) berechnet, bei Tumorumvolumina zwischen 25-50% wurden 2,5 GBq veranschlagt und bei Tumorumvolumina  $> 50\%$  3 GBq. Die eigentliche Applikation dauerte 30-45 Minuten, die Zeit für Katheterpositionierung mit eingeschlossen, wurde über einen Cobra-Katheter und darüber vorgeschobenen Mikrokatheter exakt an der gleichen Stelle appliziert, an der zuvor im Rahmen der Testangiographie die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Applikation durchgeführt wurde.

Die Mikrosphären wurden mit Hilfe eines vom Hersteller zur Verfügung gestellten speziellen Acrylglasbehälters appliziert. Dieser gewährleistete einen besseren und erleichternden Umgang mit den Mikrosphären indem er eine für den Anwender kontaktfreie und kontrollierte Applikation ermöglicht. In allen Fällen wurde ein 2,7 F (French) coaxial Kathetersystem (Terumo® Progreat™ coaxial micro-katheter) verwendet, um die Mikrosphären selektiv jeweils in die rechte und linke Leberarterie einzubringen.

Die Begleitmedikation bestand aus Analgetika, Antiemetika, Steroiden, Magenprotektiva sowie Antibiotika zum Schutz vor Superinfektionen, die standardmäßig verabreicht wurden. Um die Kontrolle und Verteilung der SIR-Spheres® zu dokumentieren, wurde ungefähr 1 und 24 Stunden nach SIRT ein posttherapeutisches Bremsstrahlenszintigramm durchgeführt.

### 2.4.6 Beurteilung der Therapiewirksamkeit

Die Patienten wurden zu mehreren Nachuntersuchungen, im Schnitt alle 2-5 Monate nach SIRT, für 1 bis 2 Tage stationär einbestellt. Dies schloss eine körperliche Untersuchung, eine kombinierte PET-CT und/oder MRT Bildgebung, Routinelabor mit Tumormarkerbestimmung und Leberwertebestimmung im Serum ein.

Wie unter Abschnitt 2.1.4 erwähnt, wurde mit Hilfe der RECIST-Kriterien für CT- und MRT- Bildgebungen ein morphologisches Ansprechen der Metastasen auf die SIRT evaluiert [46]. Unterschiede in den verschiedenen, vergleichenden Bildgebungen der Leber wurden wie folgt definiert:

- |                             |   |
|-----------------------------|---|
| • Complete Remission (CR):  | Kein Tumorvolumen nachweisbar   |
| • Partial Response (PR):    | Verringerung des Tumorvolumens um 30 %  |
| • Stable Disease (SD):      | weder PR noch PD Kriterien treffen zu   |
| • Progressive Disease (PD): | Anstieg des Tumorvolumens um 20%,<br>keine CR, PR oder SD vorher dokumentiert |

### 2.4.7 Toxizität

Aufgrund der derzeit geltenden rechtlichen Bestimmung für die Implantation von radioaktiven Nukliden wurden alle Patienten auf einer eigens dafür eingerichteten Station für mindestens 48 Stunden untergebracht und beobachtet. Akut auftretende, toxische Erscheinungen (innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlung) und verzögerte toxische Wirkungen (Tag 31- 90 nach Behandlung) wurden für alle Teilnehmer anhand der Nebenwirkungskriterien des National Cancer Institute's (CTCAE v. 3.0 ) evaluiert und dokumentiert [75].

Folglich wurden alle Patienten im Zeitraum von ungefähr 3 Monaten nach Behandlung engmaschig auf toxische Nebenwirkungen wie Strahlenhepatitis oder andere unerwünschte Effekte hin überwacht. Grundlegend werden die Nebenwirkungen (NW), auch adverse events genannt (AE), anhand der CTCAE für verschiedene Parameter bestimmt wie etwa Nebenwirkungen auf das Immunsystem, Knochen, Lunge, Blutbildveränderungen, Infektionsparameter, Neurologie und viele andere. Diese werden dann jeweils in fünf Schweregrade eingeteilt:

- Grad 1 milde NW
- Grad 2 moderate NW
- Grad 3 starke NW
- Grad 4 lebensbedrohliche NW
- Grad 5 Tod aufgrund der NW

### 2.4.8 Statistische Auswertung

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden für alle Patienten ( $n = 30$ ), in Abhängigkeit von positivem als auch von negativem Therapieansprechen nach SIRT, während der ersten bildgebenden Nachuntersuchung mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet. Der Vergleich zwischen den Überlebenszeitverläufen und der Wahrscheinlichkeit einer bestehenden Tendenz in den Überlebensraten innerhalb der Gruppe wurde mit dem Log-Rank Test evaluiert. Falls der mit dem Chi-Quadratstest assoziierte p-Wert  $< 0,05$  war, ergab sich die statistische Schlussfolgerung, dass sich die beiden Überlebenskurven entweder signifikant unterschieden oder dass die Gruppenvariable signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben muss. Die Überlebenskurven wurden dazu anhand ihrer berechneten Hazard-Raten und der 95% Konfidenzintervalle verglichen.

Die geschätzte Überlebenszeit wurde durch eine Anzahl von noch offenen, zur Nachuntersuchung ausstehenden Fällen am Ende des Beobachtungszeitraums verzerrt.

Für die Berechnung der mittleren Überlebenszeit wurden die Daten der noch offenen Fälle am Ende des Beobachtungszeitraums zensiert, d.h. man nimmt an, dass das Ereignis (in diesem Fall Versterben des Patienten) zum Zeitpunkt des Studienendes/Beobachtungszeitraums eingetreten wäre. Die statistische Auswertung erfolgte mit MedCalc für Windows, Version 7.3.0.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)

### 3 Ergebnisse

Die mediane Nachuntersuchungszeit nach Radioembolisation betrug 14,1 Monate (im Mittel 15,7, min. 2 Monate / max. 45,1 Monate). Die mittlere berechnete Radioisotopenaktivität betrug 2083 MBq (Megabequerel) (von 1750 bis 2500 MBq), mit einer durchschnittlich verabreichten Aktivität von 1896 MBq (von 1500 bis 2445 MBq). Bei 22 Patienten konnte die berechnete Aktivität vollständig verabreicht werden, wohingegen bei 8 Patienten die Applikation abgebrochen werden musste, da die drohende Gefahr bestand, Mikrosphären in andere unerwünschte Organbereiche durch Reflux zu implantieren. Bei der Erstellung dieser Arbeit waren bereits 15 Patienten des untersuchten Kollektivs verstorben.

#### 3.1 Ergebnisse der SIRT in der Bildgebung

Anhand der RECIST-Kriterien wurden die Größenänderungen der Lebermetastasen nach SIRT, entweder durch CT oder MRT, jeweils kontrastmittelverstärkt, ausgewertet. Die mediane Nachuntersuchungszeit bis zur ersten bildgebenden Nachuntersuchung betrug 4,2 Monate (im Mittel 3,9, min. 1,6 Monate, max. 5,4 Monate). Während der ersten Nachuntersuchungsperiode konnte keine komplette Remission der Metastasen bei den Patienten beobachtet werden. Bei 14 Patienten (61%) konnte eine Teilremission festgestellt werden, bei 8 weiteren Patienten (35%) waren die Tumordurchmesser unverändert zu den Voraufnahmen oder es gab ein zu geringes Ansprechen, welches nicht für eine partielle Remission qualifizierte. Bei einer Patientin (4%) zeigte sich eine Tumorprogression. Hinsichtlich der Summe aller Tumordurchmesser konnte anhand der Bildgebung eine maximale Reduktion der Tumordurchmesser von -64,8% und ein minimaler Rückgang bzw. ein Ansteigen von + 23,6% aufgedeckt werden. Die mittlere Tumordurchmesserreduktion betrug -29,2%, im Median -39,7%.

Während der ersten Nachuntersuchung wurden bei zwei Patientinnen neu aufgetretene, pulmonale Metastasen diagnostiziert. Bei einer dieser Patientinnen wurde zusätzlich ein paraaortaler Lymphknotenbefall festgestellt und es bestand der dringende Verdacht auf eine Peritonealkarzinose.

Eine weitere Patientin wies eine Kleinhirnmastase auf, eine andere Patientin zeigte eine beginnende Meningeosis carcinomatosa. Eine Zunahme von ossären Metastasen konnte bei 3 Patientinnen nachgewiesen werden, bei einer anderen Patientin wurde eine neu aufgetretene Metastase im Bereich der Thoraxwand diagnostiziert.

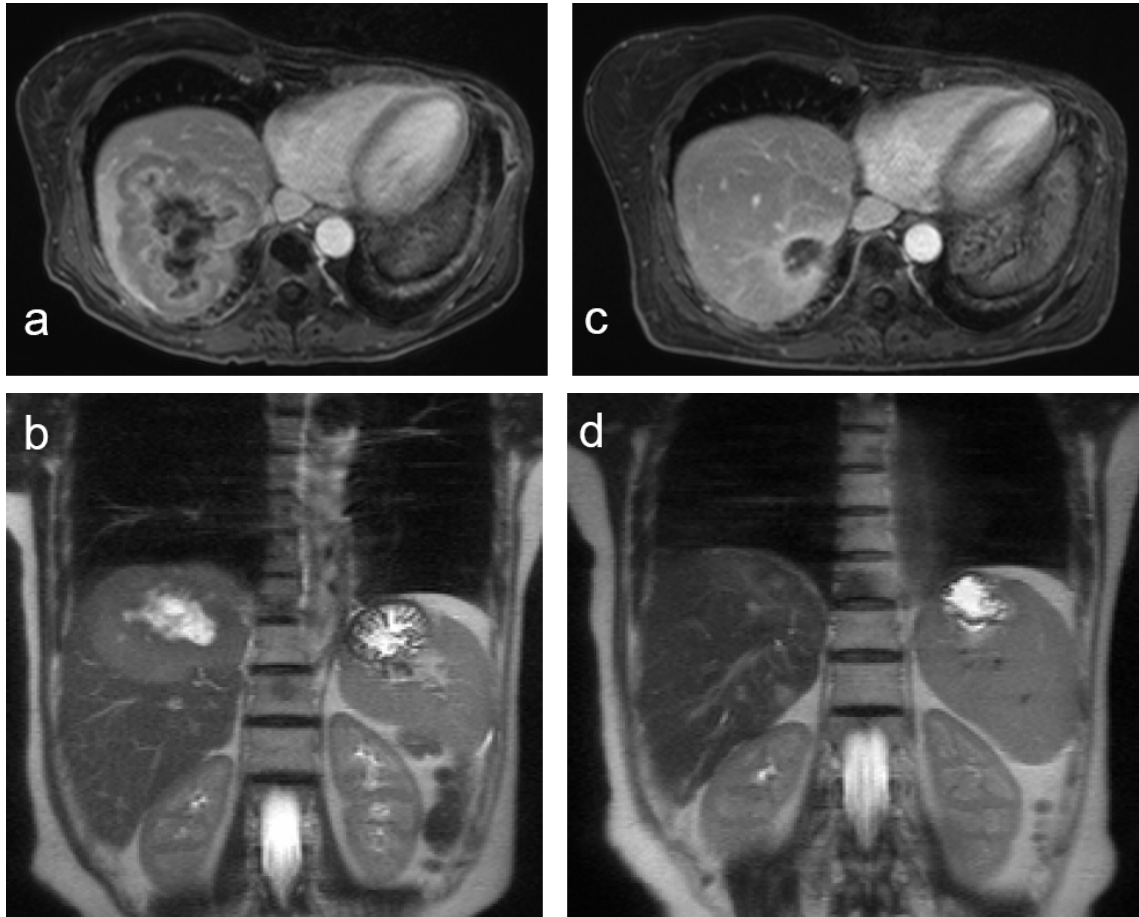


Abbildung 20: a) T1 und b) T2 gewichtetes MRT einer Mammakarzinom assoziierten Leberdommetastase mit Gadolinium KM vor SIRT, c) und d) 4 Monate nach SIRT mit Tumorgrößenreduktion von 64,8%



## 3.2 Überlebensdaten

Im folgenden Abschnitt sollen die ermittelten Überlebensdaten in verschiedenen Abhängigkeiten graphisch veranschaulicht werden, ebenso wie die dazu verwendeten statistischen Methoden.

### 3.2.1 Allgemeines Überleben

Die Überlebenszeitkurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet. Die mediane Überlebenszeit für alle Patienten, die ab dem Zeitpunkt der Radioembolisation berechnet wurde, betrug 11,7 Monate. Die mittlere Überlebenszeit betrug 9,6 Monate (min. 3,0 Monate, max. 45,1 Monate).

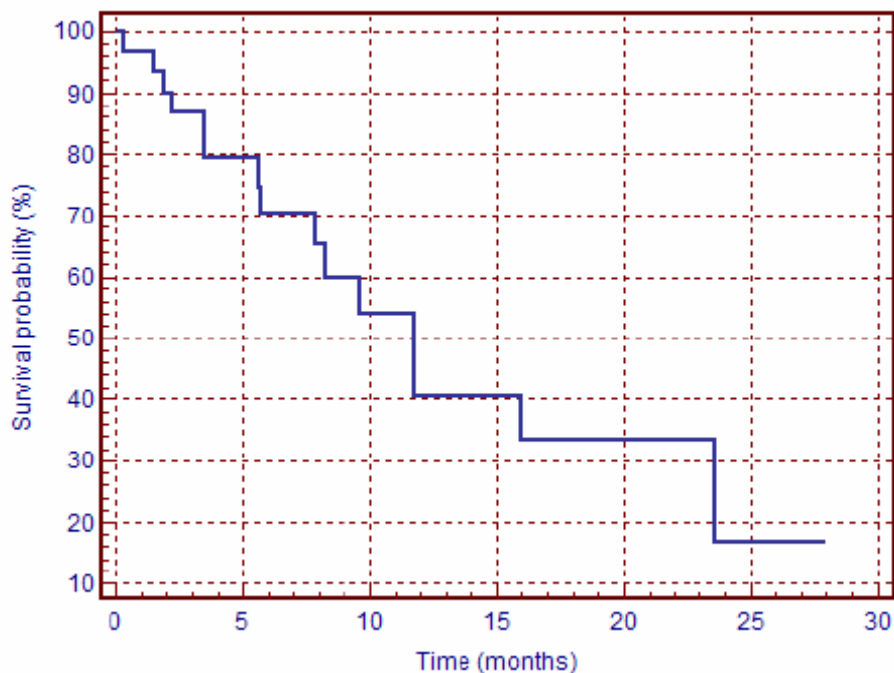


Abbildung 21: Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier Methode, für 30 Patienten mit Lebermetastasen bei Brustkrebs ab dem Zeitpunkt der SIRT-Behandlung. Das mediane Überleben betrug 11,7 Monate.

### 3.2.2 Abhängigkeit des Überlebens vom Tumoransprechen

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Tumorantwort ( $n = 14$ ) und ohne Tumorantwort ( $n = 9$ ). Log-Rank Test  $p = 0,005$ , Chi-Quadrat Test = 7,8824. Das mediane Überleben für Patienten mit oder ohne Tumorantwort betrug 23,6 Monate (hazard ratio = 3,6, 95 % CI 1,67 bis 17,83) und 5,7 Monate.

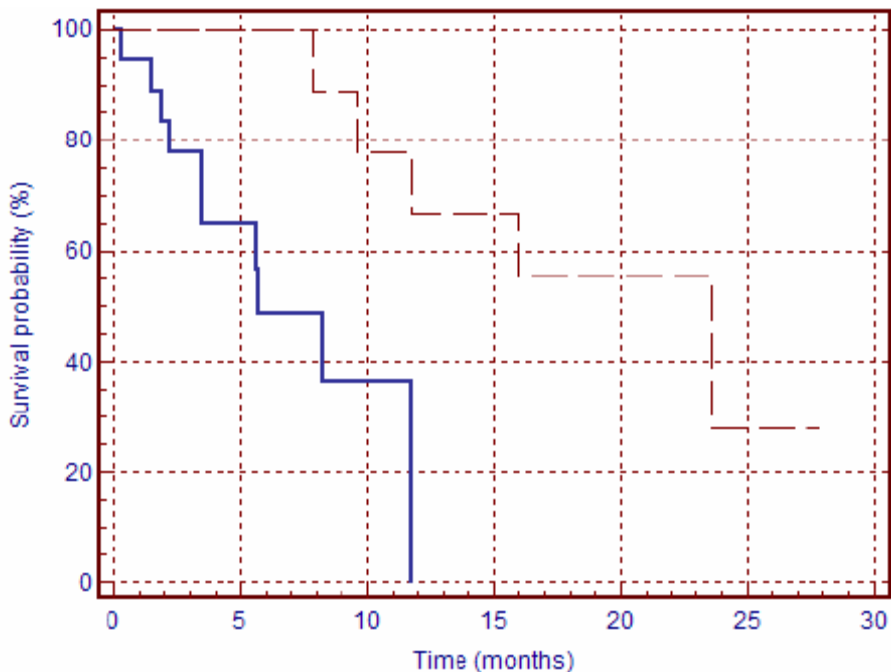


Abbildung 22: Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorantwort. Gestrichelte Linie zeigt medianes Überleben bei Tumorantwort (23,6 Monate), durchgezogene Linie zeigt medianes Überleben bei Patienten ohne Tumoransprechen (5,7 Monate).

### 3.2.3 Abhängigkeit des Überlebens von extrahepatischen Tumormanifestationen

In den durchgeführten statistischen Analysen für Patienten mit ( $n = 17$ ) oder ohne ( $n = 13$ ) extrahepatischen Tumormanifestationen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens (Log-Rank Test,  $p = 0,077$ ; Chi-Quadrat Test = 3,1248). Obwohl sich statistisch keine signifikante Abhängigkeit ergab, betrug das mediane Überleben 9,6 Monate für Patienten mit extrahepatischen Manifestationen und 16 Monate ohne Manifestationen.

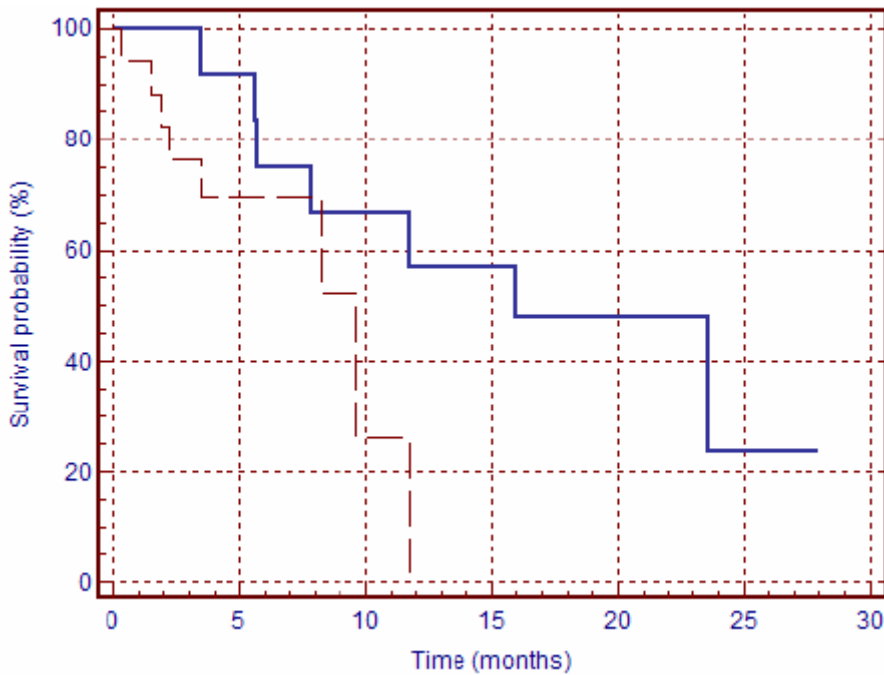


Abbildung 23: Abhängigkeit des Überlebens von extrahepatischen Tumormanifestationen. Grundlage für die Berechnung war die Präsenz oder Absenz von Metastasen außerhalb der Leber. Medianes Überleben war 16 Monate für Patienten ohne (kontinuierliche Linie), und 9,6 Monate für Patienten mit extrahepatische Metastasen (unterbrochene Linie).

### 3.3 Nebenwirkungen und toxische Effekte

Akut toxische Erscheinungen (bis zum 30. Tag nach Behandlung) und verzögerte toxische Effekte (Tag 31 bis 90 nach Behandlung) wurden für alle Patienten anhand der Kriterien des National Cancer's Institute für unerwünschte Effekte ermittelt (CTCAE v. 3.0). Allgemein erzielte die Behandlung mit den Yttrium-90 markierten Mikrosphären ein akzeptables Toxizitätsprofil. 26 Patienten beschrieben ein mildes bis moderates Postembolisations-Syndrom, mit Schmerzen im oberen rechten Quadranten des Abdomens, das mit dem Einsatz von nicht-opiodhaltigen Analgetika ( $n = 3$ ) oder Opiaten ( $n = 15$ ) beherrscht werden konnte. 8 Patienten benötigten keine Analgetika. Schwindel Grad 1 bis Grad 2 wurde bei 20 Patienten beobachtet, Grad 3 Episoden bei einem Patienten.

Zwei Patienten entwickelten im Verlauf ein Ulcus ventriculi, das am ehesten durch unbemerkte ektopische Implantation der Mikrosphären in Magengefäße entstand.

Die Patienten wurden durch diätetische und medikamentöse Unterstützung behandelt und die Ulcera heilten nach einer kurzen Zeit vollständig ab, wobei auf eine chirurgische Sanierung der Ulcera in beiden Fällen verzichtet werden konnte.

In allen Fällen wurden keine behandlungsassoziierten Durchfälle beobachtet.

In vier Fällen wurde Aszites festgestellt, wobei in einem Fall häufigere Episoden mit Aszites verzeichnet wurden. Im Krankheitsverlauf wurden bei 2 Patienten Unterschenkelödeme festgestellt. Lediglich eine Patientin wies eine Toxizität mit Schweregrad 3 auf und zeigte deutliche Transamiasenanstiege (GOT und GPT 5 bis 20-fach über den Normwerten) sowie eine Bilirubinerhöhung um das 4-fache der Norm. Im Verlauf entwickelte die Patientin ein capillary leak syndrom (CLS), welches sich durch Aszites, Ödeme, Pleuraergüsse, Viskositätsveränderungen des Blutes und einer fallenden Serum-Albuminkonzentration bemerkbar machte. Sie verstarb 90 Tage nach SIRT aufgrund von Leber- und Nierenversagen, was einer Grad 5 Toxizität entspricht.

26 Patientinnen wiesen eine Grad 1-2 Toxizität auf mit GOT- und GPT-Anstiegen im Serum, Grad 3 Toxizitäten in Bezug auf die Transaminasen wurden bei 2 Patientinnen festgestellt.

Bei 24 Patienten wurde kein signifikanter Anstieg des Serum-Bilirubins festgestellt, 4 Fälle zeigten Erhöhungen bis Grad 2 und ein Patient bis Grad 3 der Serum Bilirubinkonzentrationen. Die vier Fälle mit Grad 2 Bilirubinerhöhungen und der Patient mit den häufigen Aszitesepisoden wurden als Progression der Erkrankung gewertet. Während der ersten 30 Tage nach SIRT wurde keine lebensbedrohliche Morbidität oder behandlungsassoziierte Sterberate unter den Patienten festgestellt.

## 4 Diskussion

Die meisten Patienten, die an metastasiertem Brustkrebs erkranken, versterben letztendlich an den Folgen der Krankheit mit einem medianen Überleben von 18 – 24 Monaten und einer 5-Jahres- Überlebensrate von 22% [6,7]. Deshalb sind viele Therapien palliativen Charakters mit dem Ziel die Lebensdauer zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern.

Obwohl nachvollziehbare positive Therapieergebnisse mit konventionellen Therapieansätzen wie Chemotherapie, Hormontherapie oder lokale Bestrahlung möglich sind, weisen die meisten Patienten letztendlich einen Progress der Krankheit auf [76-78].

Diese Situation wird durch die Tatsache unterstützt, dass nur 5-20% der an MBC Erkrankten eine auf die Leber beschränkte Metastasierung aufweisen. Trotz der Tatsache, dass die Behandlung von brustkrebserkrankten Patienten mit Lebermetastasen eine große Herausforderung darstellt, haben sich bisher nur wenige Studien mit dem klinischen Überleben, der Lebensqualität und einigen anderen Parametern, die medizinisch als Outcome bezeichnet werden, beschäftigt. Alle Studien dazu haben bisher ein medianes Überleben von 3-24 Monaten beobachtet [79-81].

| Autor/Jahr                | Konzept                      | n  | Ansprechrate<br>(Bildgebung)                      | Ansprechrate<br>(Tumormarker) | TTP<br>(Monate) | Überleben  | Aktivität |
|---------------------------|------------------------------|----|---|-------------------------------|-----------------|--|-----------|
| Coldwell et al. 2007 [87] | Salvage                      | 44 | RECIST<br>PR 47%<br>SD 47%<br>PD 6%<br>PET 95%    | n.a.                          | n.a.            | Kein Ansprechen in CT oder PET=kurzes Überleben (3,6 Monate), medianes Überleben noch nicht erreicht | 2,1 GBq   |
| Bangash et al. 2007 [15]  | Salvage<br>Glassmikrosphären | 27 | WHO<br>PR 39,1%<br>SD 52,1%<br>PD 8,8%<br>PET 63% | n.a.                          | n.a.            | ECOG 0<br>6,8 Monate,<br>ECOG 1-3<br>2,6 Monate  | 121Gy     |

**TTP** Zeit bis zur intrahepatischen Tumorprogression, **Salvage** letzter Therapieversuch nach Versagen aller anderen Optionen, **PR** partielles Ansprechen, **SD** stabile Tumorlast, **PD** Tumorprogress, n.a. nicht angegeben, **WHO** World Health Organization, **ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group, **EHD** extrahepatic disease

Abbildung 24: Übersicht der derzeitigen Studien über SIRT bei MBC

In dieser Untersuchung wurden alle brustkrebserkrankten Patientinnen, die an Lebermetastasen litten und die den bereits oben erwähnten verschiedenen systemischen und lokalen Therapieoptionen unterzogen wurden, einer palliativen Radioembolisation (SIRT) unterzogen.

Als Grundlage dienten die Behandlungsergebnisse der SIRT bei Tumoren anderer Entitäten wie etwa Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und des hepatozellulären Karzinoms, mit Hilfe von <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären [17-22, 52, 73, 82-86].

Bezüglich der Behandlung von Lebermetastasen bei Brustkrebspatienten gibt es nur einige wenige Studien, die sich ausschließlich mit diesem Kollektiv beschäftigten. Aufgrund einer Datenbankrecherche konnten zum Zeitpunkt des Abschlusses der Dissertation lediglich zwei Studien eruiert werden, die sich ebenfalls mit diesem Thema und einem größeren Patientenkollektiv ausführlich befasst haben [15, 87]. Coldwell et al. berichten in ihrer Studie über 44 Patienten mit Lebermetastasen bei Brustkrebs. Ebenso wie in dieser Studie waren dort alle Anthracyclin- und Taxol-basierten Chemotherapien bei der Behandlung der Lebermetastasen erfolglos, extrahepatische Tumormanifestationen konnten in Coldwells Untersuchung bei 66% aller Patienten nachgewiesen werden. Anhand der Bildgebung wurden in der hier vorgestellten Arbeit eine Teilremission in 61%, stabile Erkrankung oder geringes Therapieansprechen in 35% und Progression der Erkrankung in 4 % der Fälle ermittelt. Die Ergebnisse von Coldwell et al. stimmen mit den ermittelten Daten aus dieser vorliegenden Untersuchung im Wesentlichen überein. Er berichtet von 47% Teilremission, 47% stabiler Erkrankung oder geringgradiges Therapieansprechen und 5% Progression der Erkrankung. Des Weiteren berichten Coldwell et al., dass für Patienten, die kein Ansprechen auf die Radioembolisation zeigten, das mediane Überleben nur 3,6 Monate betrug. Wohingegen jene Patienten, die ein Ansprechen der Therapie zeigten, ein wesentlich längeres medianes Überleben aufwiesen. Diese Zahlen korrespondieren ebenfalls mit den ermittelten Daten aus dieser Untersuchung, bei der die Patienten ohne Therapieansprechen ein medianes Überleben von 5,7 Monaten und die Gruppe mit Therapieansprechen ein medianes Überleben von 23,6 Monaten aufwiesen. Die durchschnittliche mediane Überlebenszeit betrug 11,7 Monate. Bangash et al. veröffentlichten ihre Daten über eine durchgeführte Studie bei 27 brustkrebserkrankten Patienten mit Lebermetastasen, die ebenfalls mit <sup>90</sup>Yttrium-Mikrosphären behandelt wurden.

Allerdings wurde dort sequentiell lobär, entweder der rechte oder der linke Leberlappen in aufeinander folgenden Sitzungen behandelt, wohingegen in dieser Arbeit jeweils die ganze Leber in einer Sitzung behandelt wurde. In der von Bangash et al. durchgeführten Studie wurde eine mediane Aktivität von 1,7 GBq im Vergleich zu 1,9 GBq in der hier vorgestellten Arbeit appliziert. Als Instrument zur Auswertung des Therapieansprechens in der Bildgebung benutzten Bangash et al. die WHO-Klassifizierung, wohingegen in dieser Untersuchung wie unter Abschnitt 2.1.4 und 2.4.6 beschrieben die RECIST-Kriterien zugrunde gelegt wurden. Die WHO-Klassifizierung misst, im Gegensatz zu den RECIST Kriterien, die jeweils größten, senkrecht zueinander stehenden Durchmesser der Läsion und multipliziert diese letztlich zu einem Wert.

Bei mehreren Metastasen werden die Summen der individuellen Produkte verglichen. Dabei wird bei den WHO-Kriterien von einer PR (Partial Response) gesprochen, wenn ein Rückgang von mehr als 50% der Tumorlast zu verzeichnen ist. Eine CR (Complete Response) trifft dann zu, wenn kein Tumor mehr in der Bildgebung zu verifizieren ist. Von PD (Progressive Disease) wird gesprochen, wenn ein Anstieg der Tumorlast um mehr als 25% vorliegt und als SD (Stable Disease) werden alle gemessenen Tumorgrößenveränderungen angesehen, die sich zwischen PR und PD Kriterien einordnen lassen. Obwohl es leichte Unterschiede zu den hier verwendeten RECIST-Kriterien gibt, sind die Daten aus beiden Untersuchungen durchaus vergleichbar.

An dieser Stelle soll auch auf die Untersuchung von Park et al. verwiesen werden, der bei 79 Patienten die Unterschiede zwischen WHO- und RECIST- Kriterien in der Messung der Tumorantwort herausstellte und durchschnittliche Erfolgsraten von 31,6% mit WHO-Kriterien und 30,4% nach RECIST-Kriterien konstatierte. Er kommt in seiner Arbeit zu dem Schluss, dass die Anwendung der RECIST-Kriterien im medizinischen Arbeitsalltag als auch in klinischen Studien wesentlich einfacher und unkomplizierter ist. Ebenso ist die Zuverlässigkeit der Ergebnisse mit den älteren WHO-Kriterien, wie oben beschrieben, gut vergleichbar, was nicht zuletzt dazu führte die RECIST-Kriterien in dieser Arbeit als Bewertungsgrundlage anzuwenden [88].

Bangash et al. ermittelten 39% PR, 52% SD und 9% PD in ihrem Patientenkollektiv, wohingegen in dieser Untersuchung 61% PR, 35% SD und 4% PD verzeichnet werden konnte. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass eine PR (Partial Response) nach WHO-Kriterien schwieriger zu erreichen ist als nach RECIST-Kriterien (mehr als 50% Tumorlastreduktion statt mehr als 30%).

Die medianen Überlebensraten nach der ersten Radioembolisation in der Gruppe mit einem guten Ausgangsstatus betrug bei Bangash et al. 6,8 Monate, in der Gruppe mit einer Tumorbelastung der Leber von weniger als 25% 9,4 Monate. Letzteres korreliert gut zur medianen Überlebenszeit von 11,7 Monaten, die in dieser Arbeit ermittelt wurde, besonders da bei 23 von 30 Patienten in unserem untersuchten Patientenkollektiv weniger als 25% Tumorbelastung der Leber zu verzeichnen war.

Wenn man den palliativen Kontext dieser Behandlung betrachtet, nachdem Chemotherapien der ersten und zweiten Wahl gescheitert sind, sind die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse sehr viel versprechend. Trotz des kleinen Patientenkollektivs lässt sich für all jene Patienten die ein initiales Therapieansprechen auf die SIRT und keine extrahepatischen Manifestationen im Verlauf zeigten, eine positive Tendenz hinsichtlich der Überlebensdauer und der Verträglichkeit verzeichnen.

Die aufgetretenen Komplikationen in diesem Kollektiv, einige Patienten zeigten Grad 3 und Grad 4 Toxizitäten, lagen etwas höher als in der Untersuchung bei Coldwell et al. Ein Patient verstarb 90 Tage nach Behandlung an Nieren- und Leberversagen. Dies ist am ehesten auf die Radioembolisation zurückzuführen. Leider wurde kein CT oder MRT nach der Behandlung mehr angefertigt. In einer Ultraschallkontrolle zeigte sich allerdings keine deutlich progrediente Metastasierung der Leber. Somit ist das therapieassoziierte Leberversagen als wahrscheinlichste Todesursache anzusehen, da man von einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD = radiation induced liver disease) ausgehen muss. Im Nachhinein wies der Patient bereits im Vorfeld der Untersuchung dutzende kleinere Lebermetastasen im gesamten Leberparenchym auf. Anzunehmen ist, dass das gesunde umgebende Lebergewebe auch durch die applizierten Mikrosphären mit Strahlung belastet wurde und somit als restliche funktionelle Reserve nicht mehr in der Lage war, den Stoffwechsel des Patienten ausreichend zu gewährleisten.

Im Gegensatz dazu berichteten Bangash et al. nicht von einer RILD, jedoch von drei, mit Tumorprogression assoziierten, 3.-gradigen Bilirubinerhöhungen im toxischen Bereich, von einem Patienten mit peripherer biliärer Nekrose und einem weiteren mit strahleninduzierter Cholezystitis.



Wie bereits erwähnt entwickelten zwei Patienten Magengeschwüre als Folge von akzidentiell unverschlossenen gastrischen Gefäßen. Dies führte dazu, dass eingebrachte Mikrosphären ihr ursprüngliches Ziel verfehlten und unbemerkt in benachbarte Gefäße abströmen konnten. Retrospektiv konnten die Gefäße für die verantwortliche Komplikation identifiziert werden. Aufgrund der relativ neuartigen Behandlungsmethode und der relativen Unerfahrenheit der behandelnden interventionellen Radiologen wurde dieser Zwischenfall der Lernkurve zugeschrieben und hätte durch adäquaten Gefäßverschluss im Vorfeld der Behandlung verhindert werden können.

Die meisten Komplikationen der Radioembolisierung in diesem Kollektiv hatten trotz der belastenden chemotherapeutischen Vorbehandlung keine signifikanten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und konnten alle mit angemessener, medikamentöser Therapie beseitigt werden.

Durch den zunehmenden Einsatz des SPECT/CT in Kombination mit einer  $^{99}\text{Tc}$ -MAA Angiographie, um präinterventionelles Shunting in die Lunge oder den Gastrointestinaltrakt darzustellen, konnten Hamami et. al. eine deutlich höhere Sensitivität, Spezifität und Präzision im Vergleich zur herkömmlich durchgeführten  $^{99}\text{Tc}$ -MAA-Angiographie belegen. Dies könnte zumindest einen Teil der potentiellen Komplikationen abfangen [89].

Weiterhin scheinen die Patientenauswahl und die Tumorbiologie wichtige Variablen für das Überleben der Patientinnen zu sein. Das optimale therapeutische Management jedes einzelnen Patienten mit Metastasen hängt größtenteils von prognostischen Faktoren und Vorhersagemodellen ab, die durch eine Vielzahl von patienten-, tumor- und krankheitsbezogenen Faktoren beeinflusst werden [90].

Einen unvorteilhaften Krankheitsverlauf haben, laut prognostischen Modellen, Patienten zu erwarten, die ein kurzes, rezidivfreies Intervall aufweisen, jüngeren Alters sind, einen negativen Hormonrezeptorstatus haben, kein Ansprechen auf vorherige Therapien zeigen, das Vorhandensein abdomineller Metastasierung, mehrere Krankheitsherde und einen positiven Her-2/Neu Rezeptorstatus aufweisen.

Es wurde schon früh beschrieben, dass die Entwicklung von abdominellen Metastasen, besonders in der Leber, ein schlechtes Zeichen für die Krankheitsbewältigung darstellt, ebenso wie ein schlechtes Ansprechen auf Chemotherapien, Endokrinetherapien oder beides [91-93].

Selbst unter intensiver Hochdosischemotherapie und Stammzelltherapie konnte die schlechte Prognose aufgrund der Lebermetastasen nicht verbessert werden [94-95].

Das Auftreten von Lebermetastasen wird oft mit den bereits oben erwähnten prognostischen und prädiktiven Faktoren, bei deren Vorliegen meist von einem ungünstigen Krankheitsverlauf und damit ungünstigen Prognose ausgegangen werden muss, in Verbindung gebracht [96]. Ebenso spiegelt sich oft der Schweregrad des Primärtumors in der biologischen Aggressivität der Metastasierung wieder.

Andere Gründe warum sich die prognostischen Faktoren wie etwa das Grading, der Rezeptorstatus oder kinetische Zellparameter hinsichtlich des Primärtumors und der Metastasen unterscheiden, liegen wahrscheinlich an induzierten Mutationen in metastatischen Zellen, die durch unregelmäßige oder adjuvante Behandlungen entstanden sind..

Leider berichten alle verglichenen Untersuchungen der SIRT beim hepatisch metastasierten Mamma-Karzinom nur über relativ kleine Patientenkollektive und zeigen auch im Verlauf und in den Ergebnissen beträchtliche Unterschiede. Dies führt trotz der vielversprechenden Ergebnisse dazu, dass die meisten Patienten mit metastasiertem Brustkrebs weiterhin nur mit systemischer Chemotherapie behandelt werden.

Unter diesen, zum Teil stark vorbehandelten oder chemotherapierefraktären Patientenkollektiven ist nicht nur die Behandlung limitierend, sondern auch das beobachtete Ansprechverhalten gegenüber verschiedenen Medikamenten gering [97].

Daher steht als Behandlungsziel die Symptomverbesserung und ein Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Der entscheidende Vorteil, den die SIRT dazu beitragen kann, liegt zum einen sicherlich an der nur einmal nötigen Anwendung und zum anderen an dem milden Toxizitäts- und Nebenwirkungsprofil, was den Patienten in ihren palliativen Lebenssituationen deutlich zugute kommt.

## 5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die Radioembolisation bei Patienten mit hepatisch metastasiertem Brustkrebs eine effektive Behandlungsmöglichkeit mit einem durchaus akzeptablen Toxizitätsprofil darstellt. Zusätzlich zur Chemotherapie, Tumor-chirurgie und anderen ablativen Techniken demonstriert die Radioembolisation ihre potentielle Rolle bei der Behandlung der Lebermetastasen bei Brustkrebs.

Aufgrund des außerordentlich guten initialen Ansprechens könnte die Radioembolisation das Leben verlängern. Jedoch basieren sämtliche Untersuchungen auf kleinen Kollektiven aus unterschiedlichen einzelnen Institutionen. Der Mangel an prospektiven randomisierten Studien, die die aufkommenden Vorteile der SIRT gegenüber den bisher eingesetzten Standardverfahren untermauern könnten, um eine Integration der SIRT in den klinischen Alltag unterstützen würden, fehlen bislang.

Fasst man Erfahrungen der einzelnen Zentren zusammen, erscheint es zwingend notwendig sich für eine internationale Zusammenarbeit stark zu machen und die Etablierung von größeren Studien voranzutreiben.

## 6 Literaturverzeichnis:

1. Engel J. et al., Epidemiologie, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 1-11
2. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin, 2009. 59(4): p. 225-249.
3. Parkin, D.M., F.I. Bray, and S.S. Devesa, *Cancer burden in the year 2000. The global picture*. Eur J Cancer, 2001. 37 Suppl 8: p. S4-66.
4. Jardines, L., L.S. Callans, and M.H. Torosian, *Recurrent breast cancer: presentation, diagnosis, and treatment*. Semin Oncol, 1993. 20(5): p. 538-547.
5. Gregory, W.M., et al., *Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors*. Br J Cancer, 1993. 68(5): p. 988-995.
6. Miller, K.D. and G.W. Sledge, Jr., *The role of chemotherapy for metastatic breast cancer*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. 13(2): p. 415-434.
7. Stockler, M., et al., *Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2000. 26(3): p. 151-168.
8. Adam, R., et al., *Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?* Ann Surg, 2006. 244(6): p. 897-907; discussion 907-908.
9. Pagani, O., et al., *International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?* J Natl Cancer Inst, 2010. 102(7): p. 456-463.
10. Bathe, O.F., et al., *Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer*. Surg Oncol, 1999. 8(1): p. 35-42.
11. Carlini, M., et al., *Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection*. Hepatogastroenterology, 2002. 49(48): p. 1597-1601.
12. Kondo, S., et al., *Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology, 2000. 47(36): p. 1501-1503.
13. Maksan, S.M., et al., *Curative liver resection for metastatic breast cancer*. Eur J Surg Oncol, 2000. 26(3): p. 209-212.
14. Raab, R., et al., *Liver metastases of breast cancer: results of liver resection*. Anticancer Res, 1998. 18(3C): p. 2231-2233.
15. Bangash, A.K., et al., *90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival*. J Vasc Interv Radiol, 2007. 18(5): p. 621-628.
16. Garrean, S., et al., *Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT*. World J Gastroenterol, 2007. 13(21): p. 3016-3019.
17. Jakobs, T.F., et al., *Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres*. Eur Radiol, 2007. 17(5): p. 1320-1330.
18. Kennedy, A.S., et al., *Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65(2): p. 412-425.
19. Khodjibekova, M., et al., *Selective internal radiation therapy with Yttrium-90 for unresectable liver tumours*. Rev Recent Clin Trials, 2007. 2(3): p. 212-216.

20. Lau, W.Y., et al., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 40(3): p. 583-592.
21. Popperl, G., et al., *Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors*. Cancer Biother Radiopharm, 2005. 20(2): p. 200-208.
22. Salem, R., et al., *Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer*. J Vasc Interv Radiol, 2002. 13(9 Pt 2): p. S223-229.
23. Sharma, R.A., et al., *Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy*. J Clin Oncol, 2007. 25(9): p. 1099-1106.
24. Berchthold, Chirurgie 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2006, S. 573-585.
25. Engel J. et. al., Epidemiologie, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 1-11
26. Nährig J. et. al., Pathologie des Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W.Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 49-76
27. Bühling, Lepenies, Witt, Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2000, S. 356-361
28. Diedrich K. et al., Gynäkologie und Geburtshilfe 2. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007, S. 265-288
29. Berchthold, Chirurgie 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2006, S. 573-585
30. Nährig J. et. al., Pathologie des Mammakarzinoms, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W.Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 49-76
31. B.Rack et.al., prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W.Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 85-91
32. AGO Gravenbruch, Leitlinien 2007 für die Behandlung des primären und des metastasierten Mammakarzinoms; [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
33. Kursbuch Palliativmedizin; Bundesärztekammer, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V., 2004, S. 5
34. Definitionen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, 2003, S.1-7
35. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>, S.101-123;
36. Sommer H. et. al., Lokoregionäre Therapieoptionen im metastasierten Stadium, Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 242-250;
37. Herold G.und Mitarbeiter, Innere Medizin 2005,, Verlag Arzt+ Information Dr. med.Heinz Beckers Köln, S. 437-481
38. Kaufmann G.W., Radiologie 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2006, S. 103-107.
39. Reiser M., Kuhn F.P., Debus J., Radiologie 2. korrigierte Auflage, Duale Reihe, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2006, S. 79-83.

40. Bücheler E., Lochner K.J., Thelen M., Einführung in die Radiologie 11. völlig überarbeitet und korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2006, S.14-17
41. Seibt W., Physik für Mediziner 3. korrigierte Auflage, Chapman & Hall 1996, S. 257
42. Magnete, Spins und Resonanzen, eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Siemens Medical Solution Magnetresonanztomographie Erlangen, 2003: S. 100-130
43. Kaufmann G.W., Radiologie 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2006, S. 115-126
44. Kaufmann G.W., Radiologie 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag München-Jena 2006, S.102-103; 189-191.
45. Reiser M., Kuhn F.P., Debus J., Radiologie 2. korrigierte Auflage, Duale Reihe, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 2006, S.391,392.
46. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.* J Natl Cancer Inst, 2000. 92(3): p. 205-216.
47. Reimer, P., G. Schneider, and W. Schima, *Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications.* Eur Radiol, 2004. 14(4): p. 559-578.
48. Johnston, S.C., et al., *Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks.* Ann Neurol, 2000. 48(1): p. 11-19.
49. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion.* Lancet, 2005. 366(9488): p. 809-817.
50. Liu, D.M., et al., *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy.* J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(7): p. 911-935.
51. Görich, J., Brambs, H.-J., Interventionelle minimal-invasive Radiologie. H.-J. Thieme Verlag, 2001: p. 272-287
52. Kim, Y.S., J.W. Lafave, and L.D. Maclean, *The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy.* Surgery, 1962. 52: p. 220-231.
53. H.Sommer et. al.; Lokoregionäre Therapieoptionen im metastasierten Stadium; Manual Mammakarzinome 11. überarbeitete Auflage 2007 Tumorzentrum München, W. Zuckschwerdt Verlag München-Wien-New York, Seite 247
54. Ho, S., et al., *Tumour-to-normal uptake ratio of <sup>90</sup>Y microspheres in hepatic cancer assessed with <sup>99</sup>Tcm macroaggregated albumin.* Br J Radiol, 1997. 70(836): p. 823-828.
55. Russell, Carden, Herron: *Dosimetry Calculations of <sup>90</sup>Yttrium used in treatment of liver cancer.* Endocurietherapy/Hypertherm Oncol. 1988;4:171-186
56. Seibt W., Physik für Mediziner 3. korrigierte Auflage, Chapman & Hall 1996, S. 421
57. Sirtex Medical Limited, Informationen für Kliniker und Institute, Userpackage 9/2006; Seite 1-2.
58. Goin, J.E., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk-stratification analysis.* J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 195-203.

59. Kennedy, A.S., et al., *Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60(5): p. 1552-1563.
60. Stubbs, R. and S. Wickremesekera, *Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases*. HPB (Oxford), 2004. 6(3): p. 133-139.
61. Murthy R. et al. Biomed Imaging Interv J 2006; 2(3):e43, Figure1
62. Lawrence, T.S., Robertson, J. M, Anscher, M. S., Jirtle, R. L., Ensmiger, W. D., Fajardo, L. F., *Hepatic toxicity resulting from cancer treatment*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995. 31(5): p. 1237-1248.
63. Burton, M.A., et al., *Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. 25(10): p. 1487-91.
64. Gray, B.N., Burton, M. A., Kelleher, D. et al., *Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. 18: p. 619-623.
65. Dawson, L.A., *Hepatic arterial yttrium 90 microspheres: another treatment option for hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 161-164.
66. Limited, S.M.E., *Informationen zu Sir-Spheres für Ärzte und Institute*. p. 1-40.
67. Ho, S., et al., *Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin*. Br J Radiol, 1997. 70(836): p. 823-828.
68. Dancey, J.E., et al., *Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres*. J Nucl Med, 2000. 41(10): p. 1673-1681.
69. Goin, J.E., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 205-213.
70. Ho, S., et al., *Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer*. Eur J Nucl Med, 1997. 24(3): p. 293-298.
71. Jakobs, T.F., et al., *Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres*. Eur Radiol, 2007. 17(5): p. 1320-1330.
72. Lewandowski, R.J., et al., *Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. 30(4): p. 571-592.
73. Kennedy, A., 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(1): p. 13-23.
74. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. J Vasc Interv Radiol, 2006. 17(8): p. 1251-1278.
75. Trotti, A., et al., *CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment*. Semin Radiat Oncol, 2003. 13(3): p. 176-181.
76. Rahman, Z.U., et al., *Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference*. Cancer, 1999. 85(1): p. 104-111.

77. Bergh, J., et al., *A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer*. Acta Oncol, 2001. 40(2-3): p. 253-281.
78. Cristofanilli, M. and G.N. Hortobagyi, *New horizons in treating metastatic disease*. Clin Breast Cancer, 2001. 1(4): p. 276-287.
79. Hoe, A.L., G.T. Royle, and I. Taylor, *Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome*. J R Soc Med, 1991. 84(12): p. 714-716.
80. O'Reilly, S.M., M.A. Richards, and R.D. Rubens, *Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival*. Eur J Cancer, 1990. 26(5): p. 574-577.
81. Zinser, J.W., et al., *Clinical course of breast cancer patients with liver metastases*. J Clin Oncol, 1987. 5(5): p. 773-782.
82. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D et al. *Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy*. J.Clin.Oncol. 2007;20;25(9):1099-1106.
83. Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA et al. *Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl 1):194-205.
84. Stubbs, R.S., I. O'Brien, and M.M. Correia, *Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients*. ANZ J Surg, 2006. 76(8): p. 696-703.
85. Salem, R., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(12): p. 1627-1639.
86. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction*. J Vasc Interv Radiol, 2006. 17(10): p. 1571-1593.
87. Coldwell, D.M., A.S. Kennedy, and C.W. Nutting, *Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69(3): p. 800-804.
88. Park, J.O., et al., *Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria*. Jpn J Clin Oncol, 2003. 33(10): p. 533-537.
89. Hamami, M.E., et al., *SPECT/CT with 99mTc-MAA in radioembolization with 90Y microspheres in patients with hepatocellular cancer*. J Nucl Med, 2009. 50(5): p. 688-692.
90. Hortobagyi, G.N., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1983. 1(12): p. 776-786.
91. Perez, J.E., et al., *Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. Grupo Oncologico Cooperativo del Sur*. Am J Clin Oncol, 1990. 13(4): p. 294-298.
92. Leone, B.A., et al., *Stage IV breast cancer: clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis. The GOCS (Grupo Oncologico Cooperativo del Sur) experience*. Am J Clin Oncol, 1988. 11(6): p. 618-622.
93. Muss, H.B., *Endocrine therapy for advanced breast cancer: a review*. Breast Cancer Res Treat, 1992. 21(1): p. 15-26.
94. Rowlings, P.A., et al., *Factors correlated with progression-free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer*. Jama, 1999. 282(14): p. 1335-1343.



95. Rizzieri, D.A., et al., *Prognostic and predictive factors for patients with metastatic breast cancer undergoing aggressive induction therapy followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support*. J Clin Oncol, 1999. 17(10): p. 3064-3074.
96. Pritchard, K.I., *Liver metastases: can our understanding of their biology and prognostic value contribute to a strategy for optimum therapeutic management?* Eur J Cancer, 1997. 33 Suppl 7: p. S11-14.
97. Mano, M., *Vinorelbine in the management of breast cancer: New perspectives, revived role in the era of targeted therapy*. Cancer Treat Rev, 2006. 32(2): p. 106-118.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Mammographischer Tumorbefund bei Mammakarzinom.....   | 6  |
| Abbildung 2: WHO Einteilung der Mammakarzinome.....  | 6  |
| Abbildung 3: Brustquadranten und Etagen der Axillalymphknoten .....  | 8  |
| Abbildung 4: Risikogruppen zur adjuvanten Therapieplanung, (aus Konsensuskonferenz<br>St. Gallen 2005) .....   | 9  |
| Abbildung 5: Entscheidungsbäume für systemische Chemotherapie.....   | 11 |
| Abbildung 6: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud.....   | 13 |
| Abbildung 7: Normvarianten des Truncus coeliacus.....  | 14 |
| Abbildung 8: Spiral-CT und Detektoren .....  | 17 |
| Abbildung 9: Hounsfieldskala .....   | 18 |
| Abbildung 10: links Lungenfenster, rechts Weichteilfenster .....   | 19 |
| Abbildung 11: Kernspin und Stabmagnetprinzip .....   | 20 |
| Abbildung 12: T1 gewichtetes Bild der Leber.....   | 22 |
| Abbildung 13: T2 gewichtetes Bild der Leber.....   | 23 |
| Abbildung 14: Angiographie der Leber und Milz mit eingebrachten Coils in der Arteria<br>gastroduodenalis und einem supradoudenalen Ast (Pfeile).....   | 26 |
| Abbildung 15: Exemplarische Benutzeroberfläche von OncoTreat zur Bestimmung des<br>Leber- und Tumolvolumens .....  | 27 |
| Abbildung 16: Angiographie der A. hepatica communis und abgehender Gefäße, sowie<br>Coiling der A. gastroduodenalis und eines akzessorischen Gefäßes, der A. gastrica<br>dextra. ....                                | 30 |
| Abbildung 17: a) Elektronenmikroskopaufnahme einer Hartharzmikrokugel b)<br>Elektronenmikroskopaufnahme von Glasmikrokugeln [62].....  | 33 |
| Abbildung 18: 3D Rekonstruktion eines durch Mikrosphären applizierten<br>Gesamtvolumens von 1000 Gy (grün), im Abstand von 4mm Volumen von 100Gy<br>(blau).....  | 34 |
| Abbildung 19: Hämatoxylin- Eosin gefärbtes, 20-fach vergrößertes Leberpräparat, mit<br>zentraler Tumornekrose, fibrotischem Randsaum (unterer Bildrand) und<br>vereinzelt Glass Mikrosphären (schwarze Punkte). .... | 35 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 20: a) T1 und b) T2 gewichtetes MRT einer Mammakarzinom assoziierten Leberdom-metastase mit Gadolinium KM vor SIRT, c) und d) 4 Monate nach SIRT mit Tumorgrößenreduktion von 64,8%.....  | 44 |
| Abbildung 21: Allgemeine Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Kaplan-Meier Methode, für 30 Patienten mit Lebermetastasen bei Brustkrebs ab dem Zeitpunkt der SIRT-Behandlung. Das mediane Überleben betrug 11, 7 Monate. ....  | 45 |
| Abbildung 22: Abhängigkeit des Überlebens von der Tumorantwort. Gestrichelte Linie zeigt medianes Überleben bei Tumorantwort (23,6 Monate), durchgezogene Linie zeigt medianes Überleben bei Patienten ohne Tumoransprechen (5,7 Monate).....   | 46 |
| Abbildung 23: Abhängigkeit des Überlebens von extrahepatischen Tumormanifestationen. Grundlage für die Berechnung war die Präsenz oder Absenz von Metastasen außerhalb der Leber. Medianes Überleben war 16 Monate für Patienten ohne (kontinuierliche Linie), und 9,6 Monate für Patienten mit extrahepatische Metastasen (unterbrochene Linie)..... | 47 |
| Abbildung 24: Übersicht der derzeitigen Studien über SIRT bei MBC.....  | 49 |

## 7.2 Verzeichnis der Internetquellen

[http://members.aon.at/manfreda/Brustkrebs-Vorsorge\\_Mammo.htm](http://members.aon.at/manfreda/Brustkrebs-Vorsorge_Mammo.htm)

<http://www.fallsammlung-radiologie.de/html/c-fae-mammakar.html>

<http://www.fallsammlung-radiologie.de/html/c-gru-mrt4.html>

<http://images.google.de>

<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

[http://www.sprechzimmer.ch/tellmed/Fachliteratur/Medizinspektrum/26 Internationale  
Konsensus Konferenz St Gallen 2005 Therapie des Mammakarzinoms im  
Fruehstadium.php](http://www.sprechzimmer.ch/tellmed/Fachliteratur/Medizinspektrum/26_Internationale_Konsensus_Konferenz_St_Gallen_2005_Therapie_des_Mammakarzinoms_im_Fruehstadium.php)

<http://www.dgpalliativmedizin.de/>

<http://www.sirtex.com/>

<http://www.nordion.com/therasphere/>

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/>

[www.roentgen-bruchsal.de/.../abdomen/index.html](http://www.roentgen-bruchsal.de/.../abdomen/index.html)

<http://www.auntminnie.com>

<http://www.ago-online.de>

<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

<http://www.mrx.de/mri-lib/>

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Radiologie/de/index.html>

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <sup>99m</sup> Tc-MAA | <sup>99</sup> Technetium Makroaggregiertes Albumin           |
| BRCA 1+2              | Breast Related Cancer Antigen 1 + 2                          |
| C                     | Celsius  |
| CA 12-5               | Cancer Antigen 12-5  |
| CA 15-3               | Cancer Antigen 15-3  |
| CEA                   | Carcino- Embryonales Antigen                                 |
| CHE                   | Cholinesterase   |
| CI                    | Confidenzintervall   |
| CLIS                  | Lobuläres carcinoma in situ                                  |
| CLS                   | Capillary Leackage Syndrom                                   |
| CMF                   | Cyclophosphamid Methotrexat Fluoruracil                      |
| CR                    | Complete Remission   |
| CRC                   | Colorectal cancer  |
| CT                    | Computertomographie  |
| CTCAE                 | Common Terminology Criteria for Adverse Events               |
| DAKO                  | Firmenname eines immunhistochemischen Standardtestverfahrens |
| DCIS                  | Duktales Carcinoma in situ                                   |
| DSA                   | Digitale Subtraktions Angiographie                           |
| ECOG                  | Eastern Cooperative Oncology Group                           |
| EPI                   | Echo Planar Imaging  |
| F                     | Fluor  |
| f                     | French   |
| FDA                   | Food and Drug Administration                                 |
| FISH                  | Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung                           |
| FLAIR                 | Fluid-attenuated inversion recovery                          |
| GBq                   | Gigabequerel   |
| GE                    | Gradienten-Echo-Sequenz                                      |
| GLDH/GDH              | Glutamat-Dehydrogenase                                       |
| GOT                   | Glutamat-Oxalazetat-Transaminase                             |
| GPT                   | Glutamat-Puryvat-Transaminase                                |
| Gy                    | Gray   |
| H                     | Wasserstoff  |
| HCC                   | Hepato-Cellular-Carcinoma                                    |

|                  |  |
|------------------|--|
| He               | Helium   |
| HE               | Hounsfield Einheit                                   |
| HER 2/neu        | Human epidermal growth factor receptor 2             |
| HZV              | Herz-Zeit-Volumen                                    |
| IDK              | Invasiv duktales karzinom                            |
| ILK              | Invasiv lobuläres karzinom                           |
| J                | Joule  |
| K                | Kelvin   |
| kg               | Kilogramm  |
| KG               | Körpergewicht  |
| KM               | Kontrastmittel                                       |
| kV               | Kilovolt   |
| LiTT             | Laser-induced-Tumor-Therapy                          |
| LN               | Lobuläre Neoplasie                                   |
| M                | Gesamtmagnetisierungsvektor                          |
| MBC              | Metastatic breast cancer                             |
| MBq              | Megabequerel   |
| MeV              | Mega-Elektronenvolt                                  |
| MHz              | Megahertz  |
| ml               | Milliliter   |
| mm <sup>3</sup>  | Kubikmillimeter                                      |
| mmol             | Millimol   |
| mosmol           | Milliosmol   |
| MRI              | Magnetic Resonance Imaging                           |
| MRT              | Magnet-Resonanz-Tomographie                          |
| N                | Stickstoff   |
| NCI CTC          | National Cancer Institute Common Toxicity Criteria   |
| NH <sup>4+</sup> | Ammoniak   |
| NMR              | Nuclear Magnetic Imaging                             |
| O                | Sauerstoff   |
| P                | Phosphor   |
| PD               | Progressive Disease                                  |
| PET-CT           | Positronen-Emissions- Tomographie- Computertomogramm |
| PR               | Partial Response                                     |
| PSE              | Periodensystem der Elemente                          |

|              |  |
|--------------|--|
| RECIST       | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| RFA          | Radio-Frequenz-Ablation                      |
| RILD         | Radiation Induced Liver Disease              |
| SD           | Stable Disease                               |
| SE           | Spin-Echo-Sequenz                            |
| SIRT         | Selektive Interne Radio Therapie             |
| SPECT        | Single Photon Emission Computed Tomography   |
| STIR         | Short tau inversion recovery                 |
| T            | Tesla  |
| TACE         | Trans-Arterielle-Chemo-Embolisation          |
| TE           | Time to echo                                 |
| TNM          | Tumor-Nodus-Metastase                        |
| TR           | Time to repetition                           |
| UICC         | Union international contre le cancer         |
| VOD          | Veno-Occlusive-Disease                       |
| WHO          | World Health Organisation                    |
| $\gamma$ -GT | Gamma-Glutamat-Transaminase                  |

## 7.4 Symbolverzeichnis

|          |  |
|----------|--|
| $\omega$ | Präzessionsfrequenz (Kreiselbahnfrequenz)  |
| $\gamma$ | Gyromagnetisches Verhältnis für einzelne Substanzen<br>definiert, für Protonen 42,5Mhz/T |
| $B_0$    | Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla   |
| R        | Protonendichte im MRT  |



## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig verfasst wurde, ohne die unzulässige Hilfe Dritter, und ich alle verwendeten Quellen, auch Internetquellen, ordnungsgemäß angegeben habe.

München, den 13.10.2011

---

Unterschrift

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilian Universität München, Campus Großhadern unter der Leitung von PD. Dr. med. T.F. Jakobs. Ich möchte ihm für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit sehr herzlich danken, besonders für seine ausdauernde und kompetente Betreuung.

Mein weiterer Dank gilt Dr. med. C. Trumm für seine fachliche Unterstützung. Im Weiteren möchte ich auch meiner Familie, meiner Freundin und Freunden für die emotionale, finanzielle und fachliche Unterstützung danken.

Ein besonderer Dank und meine besten Wünsche gelten Frau Marianne Köhne für die mühevollen Durchsicht und linguistische Korrektur der Arbeit.