

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Fibrose, Portale Hypertension und
Volumenänderungen der Leber
nach Selektiver Interner Radiotherapie (SIRT)
mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären
bei Brustkrebspatientinnen mit
Lebermetastasen**

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

vorgelegt von

Moritz Wirz
aus
München
2009

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Reinhold Tiling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. T. Jakobs

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

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2009

Meiner Mutter in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	5
1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	5
1.2. Risikofaktoren.....	6
1.3. Therapie des invasiven Mammakarzinoms.....	7
1.4. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.....	8
1.5. Therapie von Lebermetastasen.....	9
1.6. SIRT.....	10
1.7. Leberspezifische Nebenwirkungen der SIRT.....	11
1.8. Fragestellung.....	11
2. Material und Methodik.....	13
2.1. Patienten.....	13
2.2. Vorbereitende Untersuchungen.....	13
2.2.1. Laborchemische Untersuchungen.....	13
2.2.2. Computertomographie (CT).....	14
2.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT).....	17
2.3. Einschlusskriterien.....	18
2.4. Ausschlusskriterien.....	19
2.5. ^{99m} Tc-MAA-Szintigraphie.....	19
2.6. Strahlenquelle.....	21
2.7. Berechnung der Therapieaktivität.....	22
2.8. Therapiedurchführung (SIRT).....	23
2.9. Posttherapie-Scan.....	25
2.10. Prä- und posttherapeutische Versorgung.....	26
2.11. Auswertung der Bildgebung.....	27
2.11.1. Bestimmung der Gefäßdurchmesser.....	27
2.11.2. Volumenbestimmungen.....	28
2.12. Nebenwirkungen.....	28
2.13. Statistische Auswertung.....	29

3. Ergebnisse.....	30
3.1. Patienten.....	30
3.2. Änderungen der Gefäßdurchmesser.....	30
3.2.1. Rechte Portalvene.....	30
3.2.2. Linke Portalvene.....	30
3.2.3. Hauptportalvene.....	31
3.2.4. Vena lienalis.....	33
3.2.5. Vena mesenterica superior.....	34
3.3. Volumenänderungen.....	36
3.3.1. Metastasen.....	36
3.3.2. Linker Leberlappen.....	36
3.3.3. Rechter Leberlappen.....	36
3.3.4. Gesamte Leber.....	37
3.3.5. Leber abzüglich Metastasen.....	39
3.3.6. Milz.....	40
3.4. Nebenwirkungen.....	42
4. Diskussion.....	44
4.1. Ursachen der strahleninduzierten Leberschädigung.....	44
4.2. Auswirkungen der Bestrahlung auf die Lebermorphologie.....	44
4.3. Dosimetrische Erwägungen.....	46
4.4. Datenvergleich mit der Literatur.....	46
4.5. Einflüsse der Chemotherapie.....	47
4.6. Klinische Bedeutung.....	48
4.7. Kritische Betrachtung und Ausblick.....	49
5. Zusammenfassung.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	63
8. Danksagung.....	65
Lebenslauf.....	66

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs stellt in den westlichen Ländern die häufigste Tumorerkrankung der Frau dar. Es handelt sich beim Mammakarzinom um eine maligne Entartung der Drüseneithelien der Brust, wobei das bösartige Wachstum von den Epithelien der Drüsengänge oder der Läppchen ausgehen kann.

Nach Angaben des National Cancer Institute verstarben 2008 in den USA etwa 40.500 Frauen an Brustkrebs (42). Bei europäischen Frauen ist das Mammakarzinom die Ursache von 28,9% aller Krebsneuerkrankungen und von 17,6% aller krebsbedingten Todesfälle (16). Bei einer Erkrankungsinzidenz von etwa 70 bis 120 / 100.000 Frauen pro Jahr erkrankt in Nord- und Westeuropa jede achte bis zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (49). Hinsichtlich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen nimmt das Mammakarzinom nach dem Bronchial- und dem kolorektalen Karzinom die dritte Stelle ein. Die Zahl der neu an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland betrug für das Jahr 2004 nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts 57.230 und die Zahl der brustkrebsbedingten Todesfälle 17.592 (32). Männer können ebenfalls von der Erkrankung betroffen sein, allerdings erheblich seltener. Während die Anzahl der Neuerkrankungen in Europa und den USA weiter zunehmend ist, konnte seit Ende der 80er Jahre eine deutliche Abnahme der Mortalität festgestellt werden (33;40). Dies ist auf eine verbesserte und frühere Diagnostik sowie auf die konsequente systemische Therapie zurückzuführen.

1.2. Risikofaktoren

Neben dem Geschlecht ist das Alter der wichtigste Risikofaktor, an Brustkrebs zu erkranken. Mit zunehmendem Alter nimmt die Brustkrebsinzidenz deutlich zu. Weitere allgemeine Risikofaktoren sind die Körpergröße, die westliche Lebensweise, der Body-Mass-Index und die Dauer der natürlichen Östrogenexposition. Determinierende Risikofaktoren sind die familiäre Belastung, die Strahlenexposition, die

Hormonersatztherapie und die genetische Prädisposition. Letztere liegt bei etwa 5 bis 10% aller Frauen mit Brustkrebs vor. Als klinisch relevant werden dabei die Amplifikation des HER-2/neu- und des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor- (EGFR-) Gens sowie Mutationen der Tumorsuppressorgene p53, BRCA-1, BRCA-2, AT (Ataxia teleangiectatica) und pTEN / MMAC1 angesehen (49).

1.3. Therapie des invasiven Mammakarzinoms

Gemäß den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) (45) wird bei Patientinnen mit Brustkrebs in operablem Stadium eine chirurgische Primärtherapie durchgeführt. Abhängig vom histopathologischen und klinisch-morphologischen Befund sowie vom Wunsch der Patientin kommt dabei die brusterhaltende Therapie oder die Mastektomie zum Einsatz, jeweils in Kombination mit einer Axilladisektion oder der Lymphknotenentfernung in Sentinel-Technik. Kontraindikationen für ein brusterhaltendes Vorgehen sind multizentrische und multifokale Tumore, große Tumore (> 3-4 cm) in einer kleinen Brust, mammographisch nachgewiesene diffuse Mikroverkalkungen sowie tumorinfiltrierte Resektionsränder nach Operation. Eine adjuvante Strahlentherapie der Brust sollte auf jede brusterhaltende Therapie erfolgen. Zudem wird sie empfohlen nach Mastektomie mit vier oder mehr befallenen axillären Lymphknoten und für Tumore, die größer sind als 5 cm.

Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann eine primäre systemische Therapie (Chemo- oder Hormontherapie) durchgeführt werden mit dem Ziel, die lokale Tumormasse in Brust und Axilla zu verkleinern und so die operativen Möglichkeiten zu verbessern. Auf diese neoadjuvante Therapie sollten eine chirurgische Resektion mit anschließender Strahlentherapie sowie eine postoperative systemische Therapie folgen. Für Frauen mit fortgeschrittenem operablem Brustkrebs stellt die primäre systemische Therapie eine Behandlungsalternative dar, in deren Folge im Idealfall ein brusterhaltendes Vorgehen erreicht werden kann.

Die Wahl der adjuvanten systemischen Therapie richtet sich nach dem zu erwartenden endokrinen Ansprechen des Tumorgewebes und nach der Risikoeinstufung. Während das endokrine Ansprechen im Wesentlichen von der Expression der Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) abhängig ist, entspricht die Risikoeinstufung den

Empfehlungen der Internationalen Konsensuskonferenz in St. Gallen 2007 (17). Patientinnen, bei denen ein endokrines Ansprechen erwartet werden kann, erhalten eine alleinige Hormontherapie oder eine Kombination aus Hormon- und Chemotherapie. Besteht ein unsicheres endokrines Ansprechen wird in der Regel eine Kombinationstherapie, bei erwartetem Nichtansprechen auf die Hormontherapie eine alleinige Chemotherapie durchgeführt. Patientinnen mit HER2-Überexpression oder -Amplifikation können zusätzlich mit Trastuzumab behandelt werden.

Bei der Hormontherapie kommt vor der Menopause Tamoxifen alleine oder in Kombination mit einer ovariellen Suppression zum Einsatz. Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH-) Agonisten, (z.B. Goserelin) bewirken eine reversible ovarielle Suppression. Für Patientinnen mit höherem Risikoprofil kann auch eine irreversible ovarielle Suppression mittels bilateraler Ovariectomie oder ovarieller Bestrahlung indiziert sein. Nach der Menopause wird mit Aromataseinhibitoren (z.B. Anastrozole) behandelt, wobei die Möglichkeit besteht, diese als Initialtherapie oder als Fortsetzung zur Tamoxifen-Therapie einzusetzen. Die Hormontherapie kann bei Patientinnen mit erhöhter Risikoeinstufung durch eine Chemotherapie ergänzt werden. In diesem Fall wird mit der Hormontherapie nach Abschluss der Chemotherapie begonnen.

Frauen mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren erhalten in der Regel eine Polychemotherapie. Für mindestens vier Zyklen sollte dabei ein Anthrazyklin (z.B. Doxorubicin) eingesetzt werden. Im Falle von Kontraindikationen kann auch ein anthrazyklinfreies Regime, bestehend aus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF-Schema) gewählt werden. Im weiteren Krankheitsverlauf werden zudem Taxane (z.B. Paclitaxel) eingesetzt. Weisen die Patientinnen eine Überexpression von HER-2/neu mit einem immunhistochemischen Score (DAKO-Score) von 3+ oder eine Gen-Amplifikation in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH+) auf (26), kann zusätzlich eine spezifische Immuntherapie mit Trastuzumab erwogen werden.

1.4. Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Im metastasierten Krankheitsstadium ist ein vorübergehendes Ansprechen auf die oben genannten konventionellen Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, Hormontherapie und lokale Strahlentherapie) zwar möglich, dennoch kommt es bei den meisten Patientinnen

innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Therapiebeginn zum Voranschreiten der Erkrankung (6;19;48). Eine Heilung ist beim Auftreten von Fernmetastasen in der Regel nicht mehr zu erzielen. Die mediane Überlebenszeit beträgt dann Studien zufolge etwa 12 bis 24 Monate und die Fünfjahres-Überlebensrate 20-22% (3;18;39;57). Ziele der Palliativtherapie sind die Überlebenszeitverlängerung bei langfristiger Stabilisierung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie die Minderung tumorbedingter Beschwerden.

Als palliative systemische Therapie kommt sowohl die Hormon- als auch die Chemotherapie in Betracht. Neben den bereits genannten Therapeutika werden im metastasierten Erkrankungsstadium zusätzlich Gemcitabin, Vinorelbin und Capecitabin eingesetzt. Auch die spezifische Immuntherapie mit Trastuzumab kann bei entsprechenden Voraussetzungen indiziert sein. Einige Patientinnen werden im Laufe ihrer Erkrankung nicht nur mit den üblichen Therapiekombinationen behandelt, sondern erhalten im Rahmen von Viert- oder Fünftlinientherapien Kombinations-Schemata, die auch platinhaltige Substanzen (z.B. Oxaliplatin) enthalten.

1.5. Therapie von Lebermetastasen

Die Brustkrebserkrankung neigt dazu in Lunge, Knochen, Gehirn und Leber zu metastasieren. Klinischen Studien zufolge kommt es bei 5 bis 20% der Patientinnen mit Fernmetastasen zu Metastasen in der Leber (20;27;44;65). Eine isolierte Metastasierung der Leber ist mit einer Inzidenz von 2 bis 12% eher selten, sodass lokale, auf die Leber beschränkte Therapieverfahren lediglich für einen kleinen Teil der betroffenen Patientinnen in Frage kommen (34;62).

Inzwischen steht eine Vielzahl von Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Lebermetastasen zur Verfügung. Dazu zählen die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Radiofrequenz-, die Mikrowellen- und die Kryoablation. Viele Patientinnen weisen aber Metastasen auf, die an Anzahl und Größe zu ausgeprägt oder mit den oben genannten Techniken nicht erreichbar sind. Hier stellen die Transarterielle Hepatische Chemoperfusion (TACP) oder Chemoembolisation (TACE) mögliche Behandlungsalternativen dar. Jedoch fehlen bisher kontrollierte klinische Studien, die die

Wirksamkeit dieser Therapiemöglichkeiten für das hepatisch metastasierte Mammakarzinom belegen.

Die Strahlentherapie hat sich durch Fortschritte in der Behandlungsplanung und durch die Kombination mit strahlensensitivierenden Chemotherapeutika zu einem wirkungsvollen Mittel in der Tumorbehandlung entwickelt. Ein Nachteil der Strahlentherapie besteht darin, dass auch gesundes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird. Dies ist besonders bei der Leber als verhältnismäßig strahlensensibles Organ problematisch. Die maximal tolerierbare Ganzleberdosis von 30-35 Gy liegt weit unterhalb der Dosis, die erforderlich ist um Lebermetastasen effektiv zu behandeln. Abhängig vom Primärtumor beträgt diese mehr als 70 Gy. Mit Hilfe der stereotaktischen Bestrahlung können bis zu 20% des Lebertumors mit ausreichend hohen Strahlendosen behandelt werden (8). Die meist inhomogene Verteilung der Lebertumoren, ihre häufig unregelmäßige Form und ein Tumor/Leber-Verhältnis von oft deutlich mehr als 20% machen diese Behandlungsform jedoch in vielen Fällen unmöglich.

1.6. SIRT

In den vergangenen Jahren ist das Interesse am Einsatz der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären zur Behandlung von nicht resezierbaren Lebertumoren stetig gewachsen. Diese auch als Radioembolisation bezeichnete Therapie kombiniert die Wirkungen einer hochdosierten interstitiellen Strahlentherapie und der arteriellen Mikroembolisation. Die anatomisch-pathologische Grundlage für diese Therapie ist die duale Blutversorgung der Leber und die Tatsache, dass die meisten Lebertumore nahezu ausschließlich über die Leberarterie versorgt werden. Im Gegensatz zur externen Strahlentherapie stellen die bei der SIRT verwendeten ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären (SIR-Spheres®) annähernd punktförmige Strahlenquellen dar, die das umliegende Gewebe nur innerhalb eines eng begrenzten Radius von wenigen Millimetern bestrahlen. Kennedy et al. veröffentlichten Ergebnisse der Mikrodosimetrie bei vier Patienten, die mit der SIRT behandelt wurden (30). Die Autoren beschrieben die heterogene Verteilung der Mikrosphären in den Tumorherden mit bevorzugter Ablagerung in der Herdperipherie im Vergleich zum nekrotischen Tumorzentrum oder dem umgebenden gesunden Lebergewebe. Dreidimensionale Dosisberechnungen zeigten die

Bedeckung des Tumors mit einer Dosiswolke von 300 Gy bei steilem Dosisabfall auf 100 Gy 4mm außerhalb des Tumors.

Während der letzten Jahre haben zahlreiche, zum Teil randomisierte Studien, die auch größere Kohorten und die Kombination mit anderen systemischen und leberspezifischen Therapien einschlossen, die Sicherheit und die Effizienz der SIRT bei der Behandlung von Lebermetastasen nachgewiesen (2;5;22-24;29;35;37). Die Ergebnisse machen deutlich, dass die SIRT mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären für Patienten mit fortgeschrittener hepatischer Metastasierung ein günstiges Risiko/Nutzen-Verhältnis aufweist.

1.7. Leberspezifische Nebenwirkungen der SIRT

Bisher liegen nur begrenzte Angaben über das Auftreten von Anzeichen hepatischer Fibrose, portaler Hypertension und Änderungen des Lebervolumens nach SIRT vor (1;41). Jakobs et al. untersuchten diese Leberveränderungen bei einem bezüglich des Primärtumors heterogenen Patientengut nach SIRT mit Glasmikrosphären (25). Aufgrund der unterschiedlichen Produkteigenschaften lassen sich die Ergebnisse dieser Studie jedoch nur bedingt auf die in Europa übliche Therapie mit Harzmikrosphären übertragen. Die vorliegende Untersuchungsreihe konzentriert sich auf Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, wodurch das Problem eines inhomogenen Patientengutes mit unterschiedlichen Vorerkrankungen und entsprechenden Vortherapien eliminiert wurde.

Da die SIRT bei zunehmender Verbreitung auch immer häufiger zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eingesetzt wird, sind Kenntnisse über die Auswirkungen der Therapie auf die Leber und auf das Allgemeinbefinden des Patienten von immer größerer Bedeutung.

1.8. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, strahleninduzierte Veränderungen der Leber (Fibrose, portale Hypertension und Volumenänderungen) bei Brustkrebspatientinnen nach SIRT mit Harzmikrosphären darzustellen.

Folgende Untersuchungsaspekte wurden dabei evaluiert:

1. Änderungen der Durchmesser der rechten und linken Portalvene, der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior
2. Änderungen des Tumorvolumens
3. Änderungen der Volumina des rechten und linken Leberlappens, des Lebergesamtvolumens sowie des Milzvolumens.

2. Material und Methodik

2.1. Patienten

Zwischen August 2003 und April 2008 wurde bei 36 Frauen und einem Mann mit Brustkrebs und Lebermetastasen eine SIRT durchgeführt. In Hinblick auf die Fragestellung wurden für die vorliegende Arbeit nur Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens eine Nachsorgeuntersuchung nach SIRT vorhanden war. Dies traf auf 27 Frauen zu, deren durchschnittliches Alter zum Behandlungszeitpunkt 57 Jahre betrug.

Die Behandlung erfolgte als palliative Therapiemaßnahme bei Patientinnen, die aufgrund ihrer ausgeprägten Metastasierung weder einer chirurgischen Resektion noch anderen lokalen oder regionalen Therapiemaßnahmen zugänglich waren. Alle Patientinnen waren im Verlauf ihrer Erkrankung bereits mit unterschiedlichen Chemotherapielinien behandelt worden, auf die sie entweder nicht mehr ansprachen, oder die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Zu einem früheren Zeitpunkt in ihrem Krankheitsverlauf war bei vier Patientinnen eine Radiofrequenzablation (RFA) und bei einer Patientin die Hemihepatektomie des rechten Leberlappens durchgeführt worden.

Die Therapieindikation wurde von einem interdisziplinären Tumorboard, bestehend aus Onkologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen, Nuklearmedizinern und interventionellen Radiologen für jede Patientin gestellt. Ein schriftliches Einverständnis, auch zur wissenschaftlichen Verwendung ihrer Daten, lag dabei von allen Patientinnen vor.

2.2. Vorbereitende Untersuchungen

2.2.1. Laborchemische Untersuchungen

Zunächst wurde bei allen Patientinnen eine standardisierte Blutuntersuchung durchgeführt, die neben Tumormarkern, Nierenfunktionswerten und Gerinnungsparametern insbesondere auch die Leberfunktionsparameter Bilirubin,

Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) beinhaltete.

2.2.2. Computertomographie (CT)

Darüber hinaus erfolgte bei allen Patientinnen eine kombinierte Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET-CT) nach Standardprotokoll.

Die CT stellt ein Röntgenverfahren dar, mit dem transversale Schichten erzeugt werden und so Gewebe und Organe überlagerungsfrei dargestellt werden können (38). Multidetektor-Computertomographen (MDCT) ermöglichen durch ihre extrem kurze Scanzeit die Darstellung von Thorax, Abdomen und Becken innerhalb einer Untersuchung ohne Artefakte aufgrund von Atmung oder Darmperistaltik bei zugleich sehr hoher Auflösung. So können auch mehrphasige, kontrastmittelverstärkte Untersuchungsprotokolle der Leber durchgeführt und diese mit einer thorako-abdominellen Untersuchung kombiniert werden.

Mit Hilfe eines Kombinationsgerätes aus MDCT und Positronenemissionstomographie (PET) können die Möglichkeiten der beiden Modalitäten synergistisch genutzt werden. Eine solche PET-CT erlaubt neben der genauen anatomischen Beurteilung auch die Darstellung von Stoffwechselforgängen und so Aussagen über die Vitalität einzelner Strukturen. Durch Fusion der Bilder können auch bis dahin okkulte Metastasen mit sehr hoher Genauigkeit detektiert werden. Abbildung 1 zeigt die PET-CT einer Patientin mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom vor und nach SIRT.

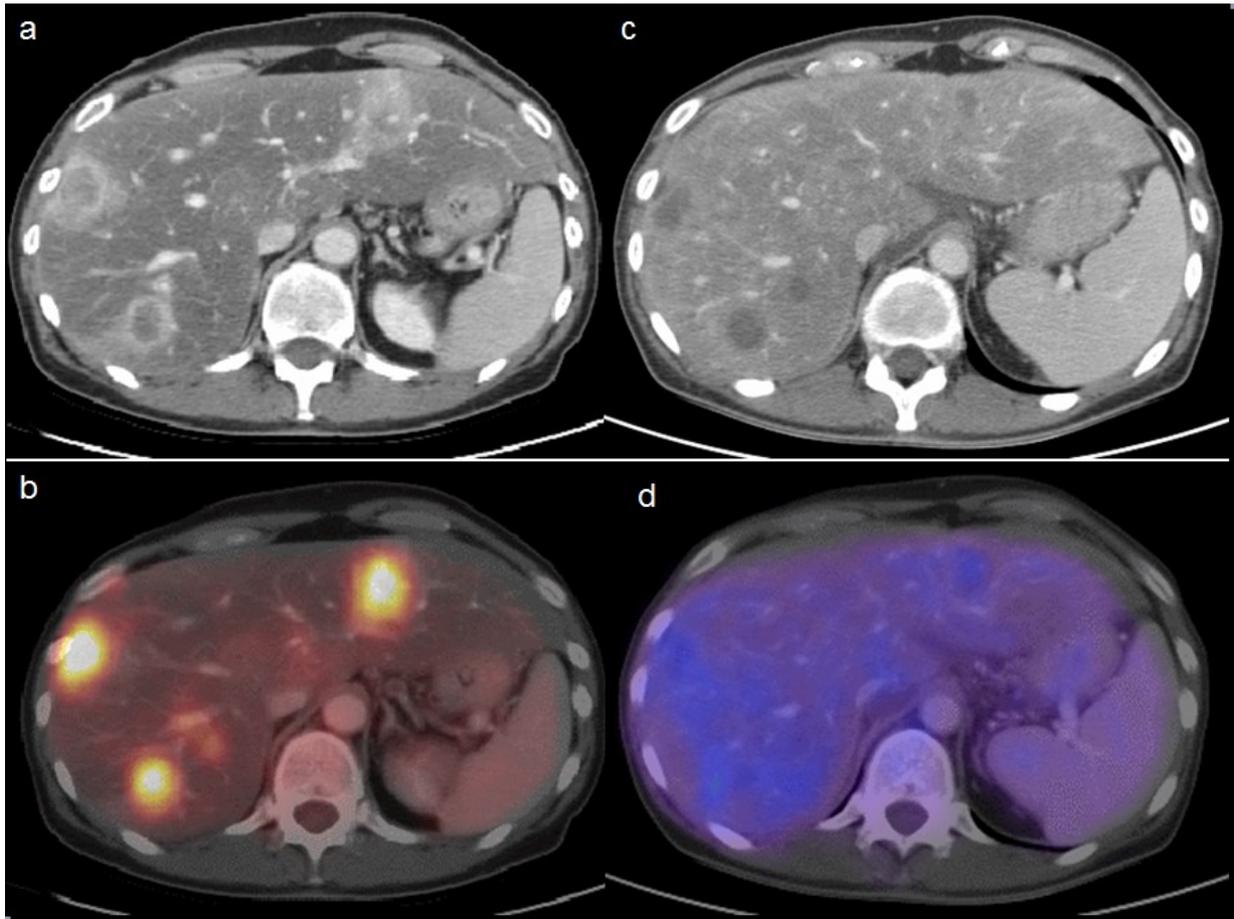


Abbildung 1

Untersuchung einer Patientin mit einem hepatisch metastasierten Mamma-Karzinom. Die kontrastmittelverstärkte CT (a) zeigt vor der SIRT drei im Randbereich Kontrastmittelaufnehmende Lebermetastasen. Korrespondierend dazu zeigt die PET-CT (b) eine deutliche Glukose-Mehrutilisation als Ausdruck des gesteigerten Tumormetabolismus der drei Metastasen. In der Nachsorgeuntersuchung nach drei Monaten (c) zeigen sich diese Metastasen in der CT deutlich hypovaskularisiert, aber zum Teil bzgl. der Größe nicht wesentlich verändert. Die PET-CT (d) erbringt jedoch den Nachweis, dass nach Therapie im Bereich der Lebermetastasen kein vermehrter Metabolismus mehr zu verzeichnen ist.

Die PET-CT-Untersuchung wurde mit einem Philips Gemini® PET-CT System (Philips Medical Systems, Ohio, USA) durchgeführt (54). Um eine ungestörte Glukoseaufnahme in die relevanten Gewebe zu ermöglichen, mussten die Patienten zuvor eine Nahrungskarenz von 6 Stunden einhalten. Nach intravenöser Verabreichung von jeweils 20 mg Furosemid und Buscopan erfolgte die Applikation von 200 MBq ¹⁸F-Fluor-2-deoxy-D-Glucose (FDG). 60 Minuten nach FDG-Gabe wurde für die Schwächungskorrektur der PET zunächst ein Niedrigdosis-Scan vom Schädel bis zum proximalen Femur durchgeführt. Unter Verwendung des „3-dimensional modes“ (144×144 Matrix) erfolgten

dann Emissions-Untersuchungen mit einer Dauer von 3 Minuten pro Bettposition und einem Sichtfeld von 10 cm. Für die Ganzkörperuntersuchung waren durchschnittlich 12 Bettpositionen notwendig. Nach dem Emissions-Scan wurde eine diagnostische Spiral-CT-Untersuchung durchgeführt, wobei nach intravenöser Gabe eines nichtionischen iodhaltigen Kontrastmittels (Iopromide; Schering, Berlin, Deutschland) Thorax, Abdomen und Becken in der venösen Phase mit einer Verzögerung von 80 Sekunden erfasst wurden. Anhand der Daten der diagnostischen CT wurden multiplanare Rekonstruktionen erstellt. Mit Hilfe der Emissions-Daten folgte unter Verwendung des iterativen Rekonstruktionsverfahrens 3D-RAMLA (3-Dimensional Row Action Most Likelihood Algorithm) die Rekonstruktion der PET-Daten mit und ohne Schwächungskorrektur und die Neuausrichtung in axialer, sagittaler und koronarer Ebene. Zuletzt wurden die Daten der PET und der CT mit einer speziellen Software (Syntegra; Philips Medical Systems) zusammengefügt.

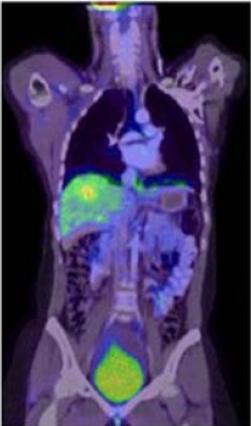
FOV	Whole body PET-CT protocol (Philips Gemini®)			
	<u>Patient preparation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fasting 6 hours before • 200 Mbq FDG • 20mg Furosemide i.v. • 20 mg butylscopolamine i.v. 	<u>Low dose CT</u> <ul style="list-style-type: none"> • 60 mA / 120 kV • collimation 2 x 5mm 	<u>Emission-scan</u> <ul style="list-style-type: none"> • RAMLA-3D • matrix 144 x 144 • 12 bed positions • 10cm FOV 	<u>Diagnostic-CT</u> <ul style="list-style-type: none"> • 130 mA / 130 kV • collimation 2 x 5mm • pitch 1,5 • 120 ml Iopromide 80 sec delay
	60 minutes	scan time = 43 minutes		

Abbildung 2

Protokoll der Standard-PET-CT mit einem Philipps Gemini® System (Philips Medical Systems, Ohio, USA)
 aus Schmidt GP et al.: „Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients“.
 Eur Radiol. 2006 Jun;16(6):1216-25

2.2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Zusätzlich wurden alle Patientinnen vor dem Eingriff einer standardisierten Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (GK-MRT) unterzogen.

Die MRT (Kernspintomographie) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene ohne Verwendung von Röntgenstrahlen (38). Es kommen dabei unterschiedliche Gewichtungen zum Einsatz. In der T1-Gewichtung stellt sich beispielsweise Fett hell, also hyperintens, und Muskulatur dunkel, also hypointens dar, wohingegen in der T2-Gewichtung Muskulatur hypointens und Wasser hyperintens abgebildet werden. Des Weiteren werden Protonendichte-Gewichtungen verwendet, in denen sich Gewebe mit hoher Protonendichte, wie Wasser oder Bindegewebe hell, und solche mit geringer Protonendichte, wie Luft oder Knochen dunkel darstellen. Außerdem unterscheidet man bei der MRT verschiedene Sequenztypen. So liefert die Spinecho- (SE-) Sequenz die besten Gewebekontraste bei verhältnismäßig langer Untersuchungszeit. Die Turbospinecho- (TSE-) Sequenz und die Gradientenecho- (GE-) Sequenz verkürzen zwar die Messzeiten erheblich bei jedoch geringerem Gewebekontrast und höherer Artefaktanfälligkeit. Bei der HASTE- (Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo-) Sequenz handelt es sich um eine TSE-Sequenz mit Half-Fourier-Akquisition, die durch die extrem kurze Untersuchungszeit eine gute Darstellung der Lunge ermöglicht. Mit Hilfe von Sättigungsimpulsen lassen sich die Signale bestimmter Gewebe unterdrücken, so dass die der übrigen Gewebe stärker hervortreten. Dies ist beispielsweise der Fall bei der STIR- (Short Tau Inversion Recovery-) Sequenz, bei der Fett unterdrückt wird und bei der FLAIR- (Fluid Attenuated Inversion Recovery-) Sequenz, bei der das Wassersignal unterdrückt wird.

Für die GK-MRT wurde ein 1,5 Tesla-Scanner (Magnetom Avanto; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit 76 kombinierbaren Spulenelementen („Matrix Spulen“) und 32 Hochfrequenzkanälen verwendet (54). Zunächst wurde die Ganzkörperanatomie mit koronaren STIR-Sequenzen in fünf Körperbereichen (Kopf/Hals, Becken, Oberschenkel, Unterschenkel, Thorax/Abdomen) in Atemanhaltetechnik mit prospektiver Bewegungskorrektur (PACE, Prospective Acquisition Correction) untersucht. Zusätzlich wurde die Lunge mit axialen STIR- und HASTE-Sequenzen dargestellt. Nach einem T2-gewichteten, fettgesättigten SE-Scan der Leber wurden die fünf Körperbereiche

mit T1-gewichteten SE-Sequenzen untersucht, gefolgt von der Darstellung der Wirbelsäule mit einer sagittalen T1-gewichteten STIR-Sequenz. Nach Applikation von Gadolinium-DPTA (3 ml/s, 0,2 mmol/kg) und Spülung mit Kochsalz-Lösung (20ml) wurde eine axiale dynamische (arterielle, portalvenöse und spätvenöse Phase) Leberuntersuchung durchgeführt sowie eine axiale T1- und T2-gewichtete Darstellung des Gehirns. Zum Abschluss erfolgte die Untersuchung des gesamten Abdomens mit einer axialen, T1-gewichteten, fettgesättigten GE-Sequenz.

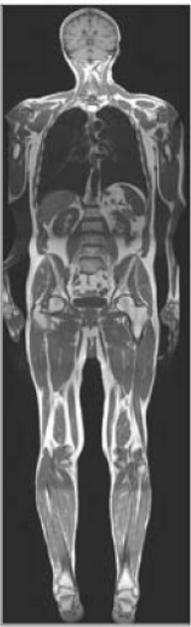
FOV		Whole-body MRI protocol					
 205 cm	STIR cor		T1 cor				T1+con T2 ax skull
	STIR cor	HASTE/STIR cor + ax lung	T1 cor	T1+STIR sag upper spine		T1 fs +con ax abdomen	
	STIR cor	T2 ax liver	T1 cor	T1+STIR sag lower spine	3D- VIBE liver		
	STIR cor		T1 cor				
	STIR cor		T1 cor				
scan time = 55 minutes							

Abbildung 3

Standardprotokoll der GK-MRT mit einem Magnetom Avanto (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland)
aus Schmidt GP et al.: „Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients“. Eur Radiol. 2006 Jun;16(6):1216-25.

2.3. Einschlusskriterien

Zur SIRT wurden Brustkrebspatientinnen mit chemotherapierefraktärer Lebermetastasierung zugelassen, die keine ausgeprägte extrahepatische Tumorstreuung

aufwiesen. Weitere Therapie Voraussetzungen waren ein ausreichend guter Allgemeinzustand der Patientin mit Werten, gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), von 0 bis 2 (43) und einer Gefäßsituation von Leber und Abdomen, die ein selektives bzw. superselektives Vorgehen erlaubte.

2.4. Ausschlusskriterien

Kontraindikationen für die Therapie waren eine klinisch relevante extrahepatische Metastasierung, eine stattgehabte perkutane Strahlentherapie der Leber, die Behandlung mit Capecitabine innerhalb der letzten 4 Wochen, Werte von Serum-Bilirubin ≥ 2 mg/dl, Kreatinin $\geq 1,8$ mg/dl oder Thrombozyten $\leq 50000/\mu\text{l}$, eine therapierefraktäre Koagulopathie, ein Portalvenenverschuß mit hepatofugalem Fluß, eine Lebenserwartung von weniger als 6 Wochen und ein hohes Risiko für den Einstrom von Mikrosphären in andere Organbereiche über aberrante Gefäße, die angiographisch nicht verschlossen werden konnten. Unter Therapie stabile Knochenmetastasen wurden nicht als Ausschlusskriterium gewertet und Patientinnen mit vereinzelt Lymphknotenmetastasen wurden je nach individueller Entscheidung zur Behandlung zugelassen.

2.5. ^{99m}Tc-MAA-Szintigraphie

Alle diagnostischen und therapeutischen Prozeduren erfolgten im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes und wurden von erfahrenen interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt.

Um die technische Durchführbarkeit und die Sicherheit der geplanten SIRT zu prüfen, wurden alle Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, einer diagnostischen Angiographie unterzogen, die der Therapiedurchführung in der Regel ein bis zwei Wochen vorausging. Dabei wurden die Gefäßversorgung der Leber und deren eventuelle Variationen analysiert. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der morphologischen und funktionellen Bildgebung wurde überlegt, in welche Abschnitte des Gefäßsystems die SIR-Spheres® appliziert werden sollten.

Zunächst wurde über einen femoralen Zugang ein diagnostischer 4F-Katheter mittels Seldinger-Technik in Cobra- oder Sidewinder-Konfiguration eingeführt und die Arteria mesenterica superior zum Ausschluss eines Truncus hepatomesentericus (Verschmelzung von Truncus coeliacus und A. mesenterica superior) dargestellt. In der indirekten Mesenterico-Portographie konnten hierbei auch die Offenheit der Pfortader und die Flussrichtung dokumentiert werden. Danach erfolgte die Darstellung des Truncus coeliacus und der Leberarterien zur Identifizierung kleiner, aberranter Viszeralgefäße. Diese mussten vor der Therapiedurchführung mittels Coils (mit Baumwollfäden beschichtete Metallspiralen) verschlossen werden, falls der Katheter nicht sicher distal des Gefäßabganges platziert werden konnte. Nach ausreichender Abklärung der gesamten Leberstrombahn wurden über einen zuvor positionierten Superselektivkatheter 80-100 Megabecquerel (MBq) ^{99m}Tc makroaggregiertes Albumin (^{99m}Tc -MAA), entsprechend der individuellen Tumorlast des jeweiligen Leberlappens, selektiv in die rechte und linke Leberarterie injiziert.

In der anschließenden thorako-abdominellen Szintigraphie war es möglich, unerwartete Aktivitätsanreicherungen außerhalb des Zielgebietes (z.B. innerhalb des Gastrointestinaltraktes) festzustellen. Da die Albumin-Partikel und die bei der SIRT eingesetzten Mikrosphären vergleichbar in ihrer Größe sind, ermöglicht die Szintigraphie gute Rückschlüsse auf die intrahepatische Aktivitätsverteilung und die Abschätzung des prozentualen hepato-pulmonalen Shuntanteiles (7;53). Aufgrund kleiner, arteriovenöser Shuntverbindungen in der Leber sowie im Gefäßbett von Tumoren gelangt ein Teil der Partikel in das venöse System und wird erst im nachgeschalteten Kapillarbett der Lunge aufgehalten. Da die Lunge ein sehr strahlensensibles Organ ist, kommt der Abschätzung des Shuntvolumens zur Vermeidung einer eventuellen Strahlenpneumonitis erhebliche Bedeutung zu. Bei einem hepatopulmonalen Shuntanteil von weniger als 10% war das Risiko für eine Strahlenpneumonitis als gering einzuschätzen. Überschritt der Anteil diesen Wert, wurde zur Vermeidung von Nebenwirkungen die Therapieaktivität reduziert. Bei einem Shuntvolumen zwischen 10% und 15% wurde die Therapieaktivität um 20%, bei einem Shuntanteil von 15% bis 20% um 40% reduziert. Ein Shuntvolumen von mehr als 20% wurde als Ausschlusskriterium für die SIRT gewertet (47).

Auch die Detektion eines möglichen Einstroms der Mikrosphären in Magen, Dünndarm, Pankreas oder Gallenblase war für die Therapieplanung von maßgeblicher Bedeutung,

weil es dadurch zu schwerwiegenden Komplikationen wie Entzündungen und Ulzerationen bis hin zu Perforationen kommen konnte. Wurde eine ektope Aktivitätsanreicherung im MAA-Scan festgestellt, musste versucht werden das hierfür verantwortliche Gefäß angiographisch darzustellen und mittels Coils zu verschließen. War dies nicht möglich und konnte auch kein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Katheterspitze und dem Gefäßabgang eingehalten werden, musste von der Therapiedurchführung abgesehen werden.

Eine weitestgehend homogene Verteilung der MAA-Partikel innerhalb der Leber ohne klare Betonung der tumortragenden Areale deutete darauf hin, dass es bei der Therapiedurchführung zu einer relativ hohen Strahlenexposition des normalen Lebergewebes kommen würde, mit dem damit verbundenen Komplikationsmöglichkeiten einer strahlenbedingten Leberschädigung bis hin zum Leberversagen. In diesem Fall musste die Therapieindikation erneut geprüft oder zumindest eine Dosisreduktion erwogen werden.

2.6. Strahlenquelle

Bei der SIRT wird das radioaktive Isotop $^{90}\text{Yttrium}$ verwendet, ein reiner Beta-Strahler, der mit einer Halbwertszeit von 64,2 Stunden zu stabilem $^{90}\text{Zirconium}$ zerfällt. Die Beta-Strahlung von $^{90}\text{Yttrium}$ hat eine durchschnittliche Energie von 0,94 MeV und eine durchschnittliche Penetrationstiefe im Weichgewebe von 2,5 mm bei einer maximalen Eindringtiefe von 11 mm. 1 Gigabecquerel (GBq) $^{90}\text{Yttrium}$ liefert in etwa eine Gesamtdosis von 50 Gy/kg im Gewebe. Das $^{90}\text{Yttrium}$ wird an unlösliche und biologisch nicht abbaubare Harz-Mikrosphären (SIR-Spheres[®], Sirtex Medical, Sydney, Australien) gebunden (siehe Abbildung 4). Diese haben einen mittleren Durchmesser von 32 μm , was dazu führt, dass sie in den terminalen Arteriolen des Tumors dauerhaft embolisiert werden (30). Der Wirkmechanismus ist also die Kombination aus mikrovaskulärer Embolisation und intensiver lokaler Bestrahlung. Die Harz-Mikrosphären sind weltweit für die Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren zugelassen.

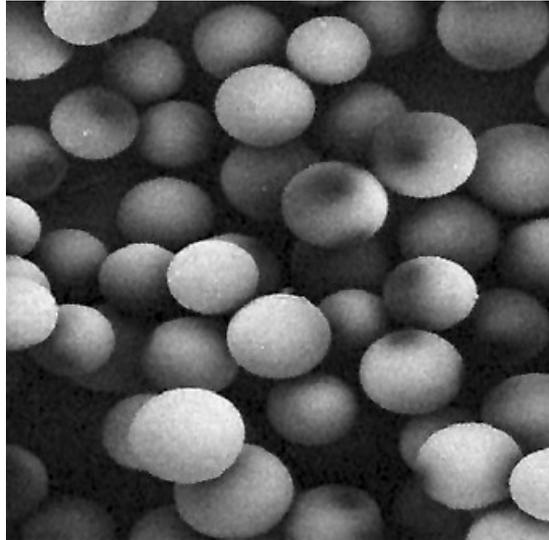


Abbildung 4

Elektronenmikroskopische Aufnahme der SIR-Spheres® - Vergrößerungsfaktor 1.000

2.7. Berechnung der Therapieaktivität

Zur Berechnung der Aktivität der zu verabreichenden Harz-Mikrosphären wurde das Körperoberflächenmodell (KO-Modell) herangezogen. Dabei werden neben dem Tumoranteil in der Leber auch die Körperoberfläche und damit das Gewicht und die Größe des Patienten einbezogen.

Nach DuBois et al. (12) berechnet sich die KO wie folgt:

$$\mathbf{KO\ (m^2) = 0,20247 \times \text{Körpergröße}^{0,725}\ (m) \times \text{Körpergewicht}^{0,425}\ (kg)}$$

Die zu verabreichende Aktivität wird dann mit folgender Formel bestimmt:

$$\mathbf{Aktivität\ (GBq) = (KO - 0,2) +}$$

2.8. Therapiedurchführung (SIRT)

Nach Abschluss der oben genannten Voruntersuchungen und Bestätigung der Therapieindikation wurde bei 26 Patientinnen in einmaliger Sitzung die SIRT der gesamten Leber durchgeführt. Bei der Patientin mit Hemihepatektomie in der Vorgeschichte beschränkte sich die Therapie auf den verbliebenen linken Leberlappen.

Anhand der im Vorfeld durchgeführten diagnostischen Angiographie konnte bereits vor Beginn der therapeutischen Angiographie das benötigte Kathetermaterial ausgewählt werden. Der Truncus coeliacus und die Arteria hepatica wurden üblicherweise mit 4- oder 5-French-Kathetern in Cobra- oder Sidewinder-Konfiguration sondiert. Das weitere Vorgehen erfolgte dann unter Verwendung von Superselektivkathetern mit 2,7 bis 3,0 French. Diese Mikrokathetersysteme hatten den Vorteil, seltener Gefäßspasmen auszulösen und, aufgrund des geringeren Innenvolumens, die Applikation der Mikrosphären zu verlangsamen, wodurch die Gefahr eines Rückflusses der Therapiesubstanz reduziert werden konnte. Um die Mikrosphären selektiv in die rechte und linke Leberarterie zu injizieren, wurde bei allen Patientinnen ein koaxiales 2,7-French-Kathetersystem (Terumo® Progreat™ Coaxial Microcatheter) verwendet.

Im Rahmen der Angiographie wurde vor Applikation der Mikrosphären eine prophylaktische Coilembolisation aller Gefäße durchgeführt, die nicht sicher als lebereigene Gefäße identifiziert werden konnten. Routinemäßig wurde dabei die Arteria gastroduodenalis embolisiert, um einen Reflux zu verhindern. Nachdem alle aberranten Gefäße sicher verschlossen worden waren, wurde der Katheter für die Applikation der Mikrosphären möglichst exakt so positioniert, wie während der ^{99m}Tc-MAA-Applikation. Kurz vor Gabe der SIR-Spheres® wurden prophylaktisch Analgetika und Antiemetika verabreicht um eventuellen durch die Embolisation bedingten Schmerzereignissen vorzubeugen. Nach Anschließen eines speziellen vom Hersteller bereitgestellten Applikations-Kits aus Acrylglas (siehe Abbildung 5) an den fixierten Katheter wurde zunächst das Schlauchsystem mit Aqua ad injectabile gespült, um Blut- und Kontrastmittelreste aus dem Kathetersystem zu entfernen und dessen Durchgängigkeit sicherzustellen. Anschließend wurden die Mikrosphären verabreicht, wobei die Injektion langsam und pulsatil erfolgte, um die Partikel mit dem Blutstrom einzuschwemmen.



Abbildung 5

Applikationsvorrichtung für die Infusion der SIR-Spheres®. Die radioaktiven Mikrosphären sind gelöst in sterilem Wasser in einem Glasfläschchen (kurzer, schwarzer Pfeil), das sich in einem abgeschirmten Behälter (weißer Pfeil) befindet. Ein Dreivehahnhahn (langer, schwarzer Pfeil) ermöglicht die sequenzielle Infusion der Mikrosphären und die Injektion von Kontrastmittel zur Überwachung des Infusionsverlaufs.

In der Regel wurden im Rahmen einer Behandlung etwa 40 bis 80 Millionen SIR-Spheres® verabreicht. Die vorgesehene Gesamtaktivität wurde dabei auf mehrere Portionen aufgeteilt, wobei der prozentuale Anteil für die einzelnen Leberabschnitte von der individuellen Gefäßversorgung und der regionalen Tumorlast abhängig war. Der Grad der Embolisation bzw. der verbleibenden Durchblutung wurde zwischen den einzelnen Portionen angiographisch überwacht, um ein Sistieren des Blutflusses mit Folge eines möglichen Rückstroms rechtzeitig erkennen zu können. Zu diesem Zweck wurde nach Verabreichung der jeweiligen therapeutischen Portion mittels geringer Kontrastmittelgabe der Blutfluss kontrolliert. Bei stark vermindertem Fluss oder Stase musste die Behandlung in dem entsprechenden Gefäßgebiet abgebrochen werden. Die Applikation der Mikrosphären inklusive der jeweiligen Katheterpositionierung dauerte etwa 30-45 Minuten.

Nach der letzten Aktivitätsgabe wurde der Katheter gut gespült, um beim Entfernen des Systems eine Verschleppung eventuell verbliebener Mikrosphären in andere Organsysteme sicher zu vermeiden. Anschließend wurde der Katheter entfernt und ein Druckverband angelegt, wobei die Patientinnen zunächst vier bis sechs Stunden Bettruhe einhalten mussten, um eventuellen Nachblutungen aus der Leiste vorzubeugen. Der Druckverband wurde nach 24 Stunden entfernt.

2.9. Posttherapie-Scan

Die Verteilung der SIR-Spheres® wurde im Anschluss an die Therapie szintigraphisch mit Hilfe eines ECAM-Dual- bzw. eines Symbia-T-Systems (beide Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) dokumentiert (siehe Abbildung 6). In der Regel wurde dieser Bremsstrahlen-Scan in einem Zeitraum zwischen 2 und 24 Stunden nach Verabreichung der Therapiesubstanz durchgeführt, wobei Aufnahmen zu einem Zeitpunkt ausreichten, da nicht mit einer zeitlichen Änderung der lokalen Radioaktivitätsverteilung zu rechnen war. Es wurden Ganzkörper-Aufnahmen von ventral und dorsal durchgeführt, ergänzt durch Single Photon Emission Computed Tomography- (SPECT-) Aufnahmen der Leberregion. Anhand der Aufnahmen wurde einerseits beurteilt, ob die Deposition der Mikrosphären auf die Leber begrenzt war, also ein szintigraphisch detektierbarer Einstrom in andere Organe ausgeschlossen werden konnte, andererseits lieferte der Posttherapie-Scan wichtige Informationen über die regionale Verteilung der Partikel in den einzelnen Leberanteilen und den jeweiligen Leberherden.

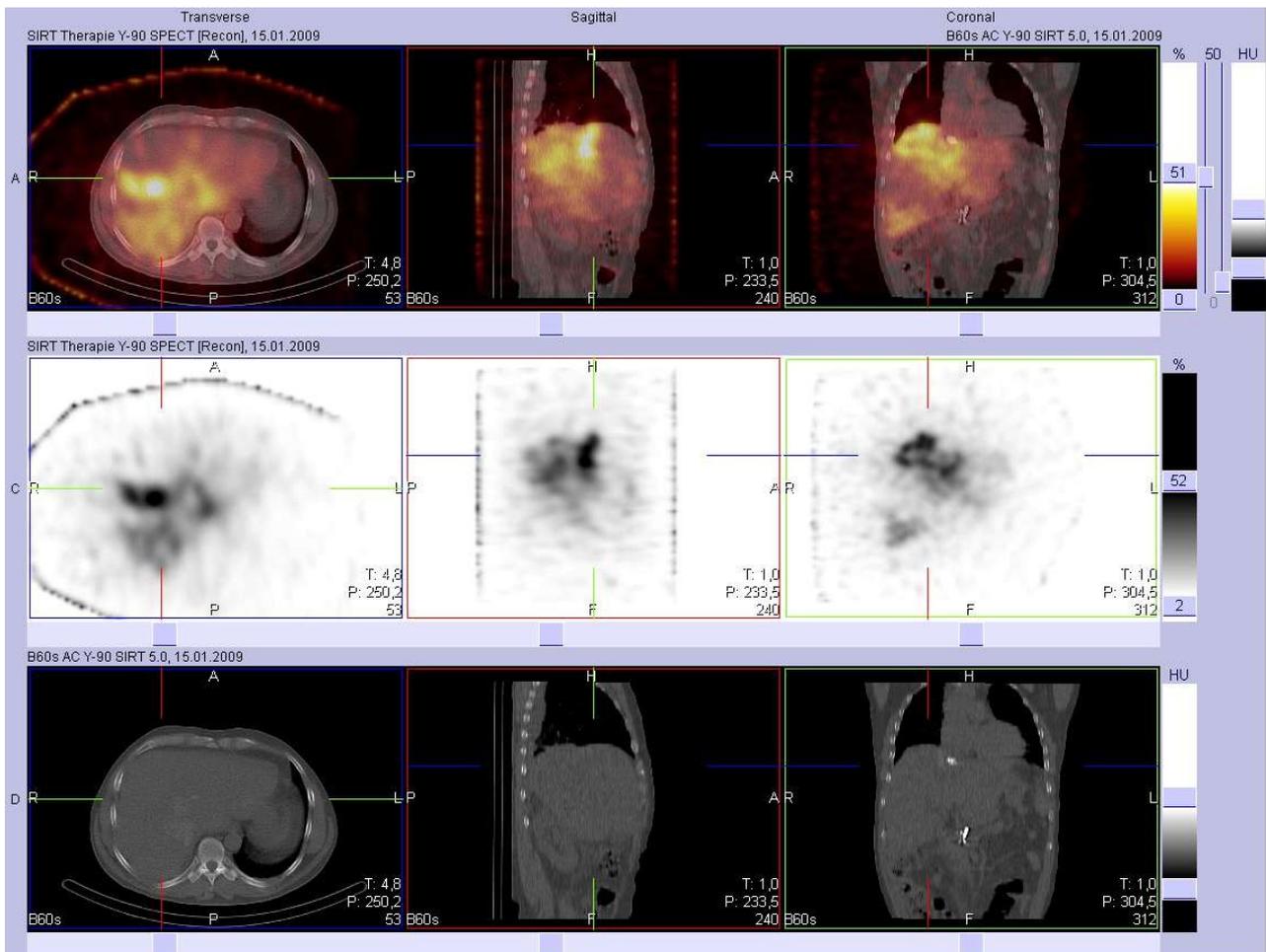


Abbildung 6

Posttherapeutischer Bremsstrahlen-Scan eines Patienten nach SIRT mit ^{90}Y tttrium-Mikrosphären unter Verwendung eines Symbia-T-Systems (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Repräsentative axiale, sagittale und koronare CT-Aufnahmen (untere Spalte), SPECT-Aufnahmen (mittlere Spalte) und SPECT/CT-Fusionsaufnahmen (obere Spalte) zeigen eine regelrechte, auf die Leber begrenzte Deposition der Mikrosphären.

2.10. Prä- und posttherapeutische Versorgung

In Übereinstimmung mit der nationalen Gesetzgebung erfolgte die Behandlung aller Patientinnen im Rahmen eines mindestens zweitägigen stationären Aufenthaltes auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation.

Um möglichen akuten therapieassoziierten Nebenwirkungen vorzubeugen, wurde sowohl vor als auch nach SIRT eine Begleitmedikation verabreicht. Zur Prophylaxe einer eventuellen Leberschwellung mit Kapselspannung wurde am Behandlungstag intravenös

ein Kortikoid gegeben (z.B. Decortin® H 250 mg) und diese Therapie über die folgenden zwei bis drei Tage in niedriger Dosierung weitergeführt. Parallel dazu wurde ein Magenschutz mit Protonenpumpenhemmern (z.B. Pantozol) eingeleitet und Antibiotika zur Infektionsprophylaxe gegeben. Da die Patientinnen am Tag der Therapie nüchtern bleiben mussten, wurden an diesem und am ersten posttherapeutischen Tag ca. 1.500 bis 2000 ml Flüssigkeit infundiert, um eine ausreichende Hydrierung zu gewährleisten. Begleitend zu den Infusionen konnte am Folgetag der SIRT mit dem Kostenaufbau begonnen werden und ab dem zweiten posttherapeutischen Tag wieder auf Normalkost umgestellt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Patientinnen erfolgte die Entlassung in der Regel am dritten Tag nach Therapie.

2.11. Auswertung der Bildgebung

2.11.1. Bestimmung der Gefäßdurchmesser

Bei allen Patientinnen wurden vor und nach SIRT die Durchmesser der rechten und linken Portalvene, der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior gemessen. Zur Analyse wurde in der Regel die portal-venöse Untersuchungsphase der kontrastmittelverstärkten CT bzw. die portal-venöse Untersuchungsphase der T1-gewichteten, fettgesättigten Kontrastmitteldynamik der MRT verwendet. Die entsprechenden CT- oder MRT-Datensätze wurden auf einem Arbeitsplatzrechner des Picture Archiving and Communication Systems (PACS) ausgewertet. Es konnten die Schnittbildserien aus Vor- und Nachuntersuchung auf zwei getrennten Bildschirmen parallel dargestellt werden. Nach Auffinden einer möglichst identischen und somit vergleichbaren Schnittebene in beiden Untersuchungen, wurde der relevante Bildausschnitt zunächst mit der dafür vorgesehenen Lupenfunktion vergrößert und dann, mit Hilfe der Messfunktion, der jeweilige Gefäßdurchmesser in Zentimeter bestimmt.

2.11.2. Volumenbestimmungen

Weiterhin wurden bei allen Patientinnen vor und nach Therapie folgende Volumina anhand der CT- bzw. MRT-Bildgebung bestimmt: Lebermetastasen, linker Leberlappen, rechter Leberlappen, gesamte Leber und Milz. Zunächst wurde das entsprechende Datenmaterial der CT oder MRT an eine externe Workstation versandt, an der mit Hilfe einer geeigneten Software (OncoTREAT, Version v0.970 b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) die Volumina berechnet werden konnten. Dazu wurde auf jedem vorhandenen Schnittbild die Zielfläche im Sinne einer Region Of Interest (ROI) manuell umrandet. Die Ermittlung des Zielvolumens erfolgte dann automatisch durch dreidimensionale Rekonstruktion der einzelnen Zielflächen. Als trennende anatomische Leitstruktur zwischen linkem und rechtem Leberlappen diente, wie bereits in einer früheren Studie von Salem et al. (51), die mittlere Lebervene. Zur Ermittlung des Tumorgesamtvolumens wurde jede Metastase vermessen und die einzelnen Volumina automatisch zu einem Gesamtvolumen addiert. Bei neun Patientinnen konnte das Tumolvolumen aufgrund der ausgeprägten, diffus-infiltrativen Metastasierung nur prozentual abgeschätzt werden.

2.12. Nebenwirkungen

Für alle behandelten Patientinnen wurden sowohl die akuten (innerhalb 30 Tagen nach Behandlung) als auch die späten (31 bis 90 Tage nach Behandlung) Nebenwirkungen der Therapie, basierend auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (58) des National Cancer Institute, bewertet. Dabei handelt es sich um ein Bewertungssystem, das die Nebenwirkungen einer medizinischen Behandlung in fünf Schweregrade unterteilt. Während Grad 1 und Grad 2 milde bzw. moderate Nebenwirkungen beschreiben, handelt es sich bei Grad 3 und Grad 4 um schwerwiegende, klinische relevante Nebenwirkungen. Grad 5 steht für den nebenwirkungsbedingten Tod. Die Patientinnen wurden engmaschig nachuntersucht, bis alle Nebenwirkungen verschwunden waren. Außerdem erfolgte nach 2 bis 3 Monaten eine ausführliche Nachuntersuchung, die neben körperlicher Untersuchung, PET-CT und GK-MRT auch eine laborchemische Untersuchung samt Leberfunktionsparameter umfasste.

2.13. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software MedCalc für Windows, Version 7.3.0.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Parameter auf ihre Normalverteilung überprüft. Während der paired t-Test zum Vergleich von normalverteilten Variablen zur Anwendung kam, wurden solche ohne Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Bei der Behandlung der 27 Patientinnen wurde eine mittlere $^{90}\text{Yttrium}$ -Aktivität von 1,9 GBq verabreicht, wobei die Patientin mit alleiniger Behandlung des linken Leberlappens 0,3 GBq erhielt. Die zur Auswertung herangezogene Bildgebung der Voruntersuchung wurde im Mittel 41 Tage (Median: 42 Tage) vor SIRT durchgeführt, die der Nachuntersuchung durchschnittlich 88 Tage (Median: 92 Tage) nach der Therapie.

3.2. Änderungen der Gefäßdurchmesser

Da sich die Daten der gemessenen Gefäßdurchmesser alle als normalverteilt erwiesen, konnte für die Prüfung des Signifikanzniveaus der paired t-Test herangezogen werden.

3.2.1. Rechte Portalvene

Die Messung der Gefäßdurchmesser der rechten Portalvene vor und nach SIRT ergab eine durchschnittliche Verkleinerung von 2,9% (Median: -1,4%). Diese erreichte keine statistische Signifikanz. Der p-Wert (p) betrug 0,1288, bei einem arithmetischen Mittelwert der Differenzen der Messwerte (DM) von 0,0212, einer Standardabweichung (SA) von 0,0687, einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von -0,0066 bis 0,0489 und einem t-Wert (t) von 1,571.

3.2.2. Linke Portalvene

Die Durchmesser der linken Portalvene vergrößerten sich im Vergleich zur Voruntersuchung nicht signifikant um durchschnittlich 0,7% (Median: +1,6%, $p = 0,5311$, $DM = -0,0093$, $SA = 0,0758$, $KI: -0,0392$ bis $0,0207$, $t = -0,635$).

3.2.3. Hauptportalvene

Eine statistisch signifikante Veränderung zeigten dagegen die Durchmesser der Hauptportalvene, die in der Nachuntersuchung eine mittlere Größenzunahme von 6,8% aufwies (Median: +6,2%, $p < 0,0001$, DM = -0,0796, SA = 0,0623, KI: -0,1043 bis -0,0550 und $t = -6,642$). Abbildung 7 zeigt ein Beispiel für die Änderung des Durchmessers der Hauptportalvene bei einer Patientin nach SIRT.

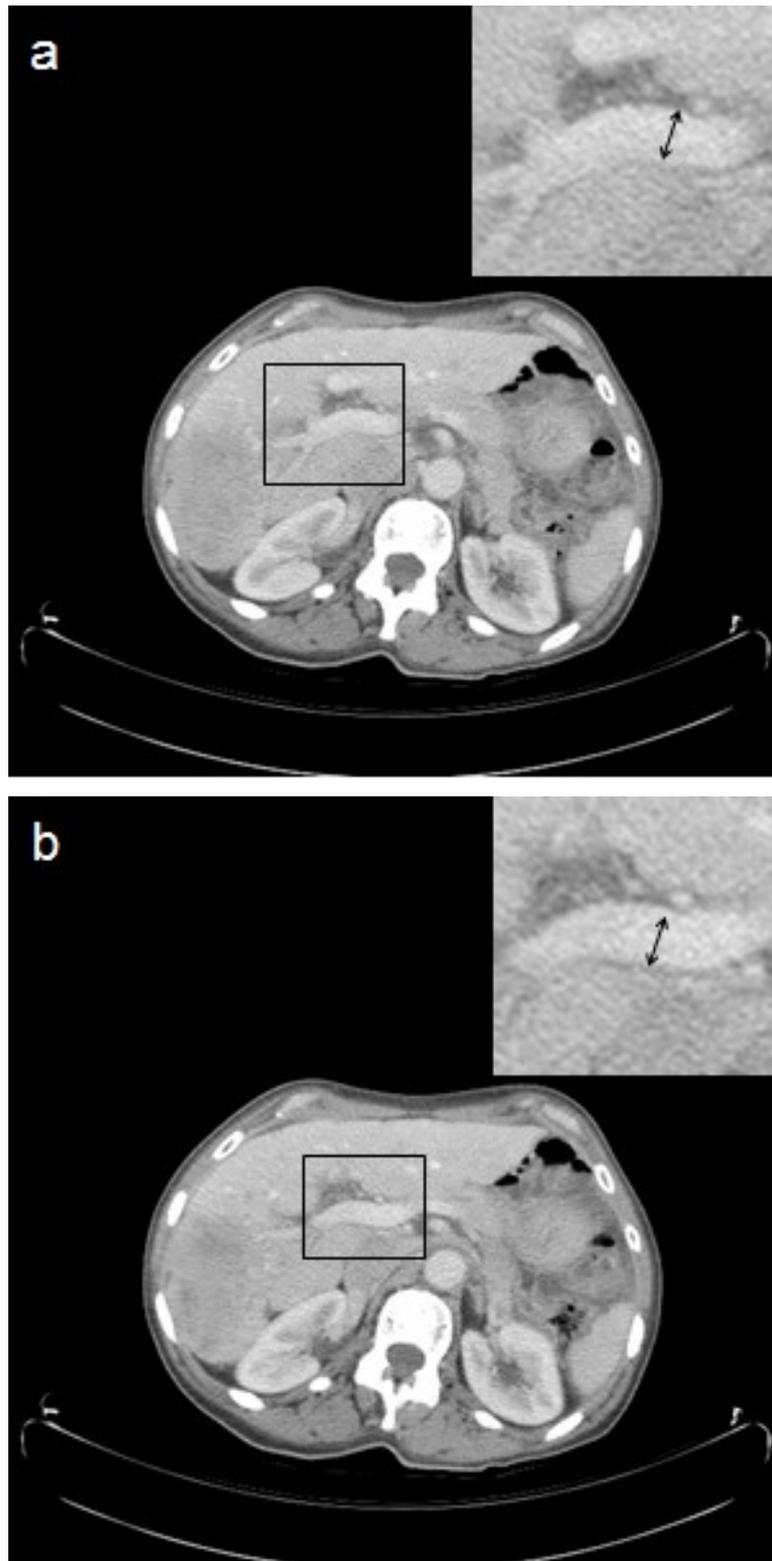


Abbildung 7

Vergleich des Durchmessers der Hauptportalvene bei einer Patientin vor (a) und nach (b) SIRT. Der zur Messung herangezogene Gefäßausschnitt (schwarzes Rechteck) ist jeweils vergrößert am rechten oberen Bildrand dargestellt. Der schwarze Doppelpfeil kennzeichnet die Stelle an der die Messung vorgenommen wurde. Vor der Behandlung betrug der Durchmesser 1,28 cm, nach Therapie 1,48 cm. Dies entspricht einer posttherapeutischen Vergrößerung von 15,6%.

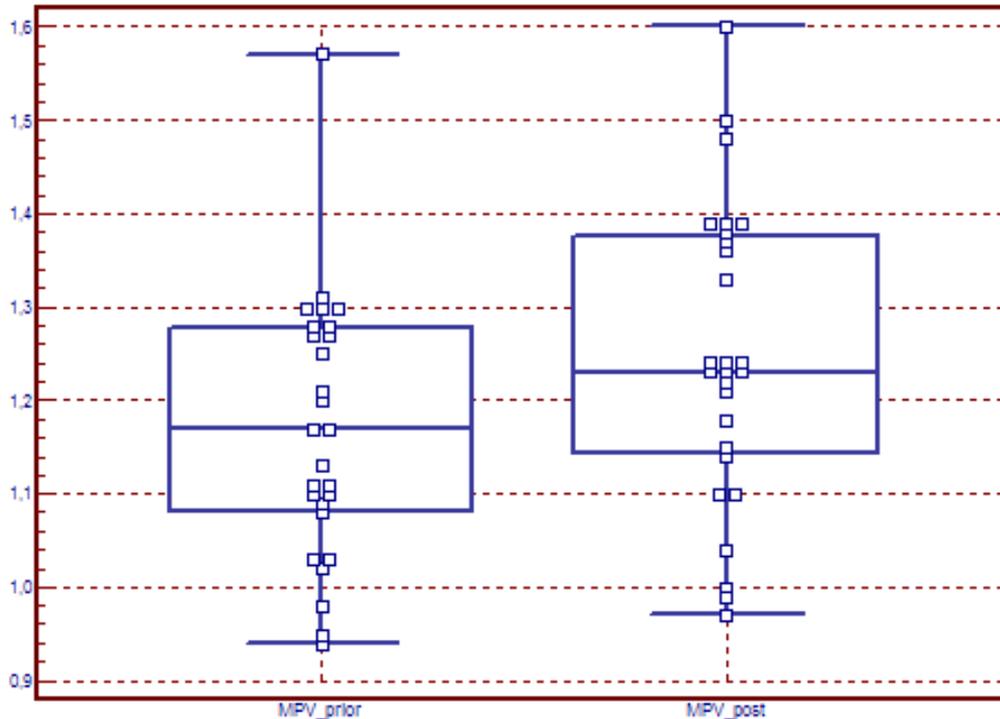


Abbildung 8

Box-Whisker-Plot: Die Rechtecke (Boxen) bilden die Werte von der unteren bis zur oberen Quartile (25.-75. Perzentile) ab. Die Box umfasst 50% der Daten. Die Linie innerhalb der Boxen stellt den Median dar. Durch die Länge der Box ist der Interquartilabstand (IQR, Interquartile Range) abzulesen. Die vertikalen Linien werden als Whisker bezeichnet. Die Längen der Whisker betragen maximal das 1,5 fache des IQR und werden jeweils durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Werte, die über dieser Grenze liegen werden als Ausreißer bezeichnet sind separat im Diagramm abgebildet. Milde Ausreißer (1,5 bis $3 \times \text{IQR}$) sind als normale Punkte außerhalb des Box-Whisker-Plots dargestellt, extreme Ausreißer ($> 3 \times \text{IQR}$) als rote Punkte. Die horizontalen Striche am Ende der Whisker zeigen die höchsten bzw. niedrigsten gemessenen Werte, die keine Ausreißer sind. Auf der y-Achse dieses Plots sind die Durchmesser der Hauptportalvene vor (MPV prior) und nach (MPV post) SIRT in cm aufgetragen. Es stellt sich eine signifikante ($p < 0,0001$) Größenzunahme der Durchmesser der Hauptportalvene (Mittel: +6,8%, Median: +6,2%) nach der Behandlung dar.

3.2.4. Vena lienalis

Auch die Auswertung der Milzvene lieferte bezüglich der Gefäßdurchmesser statistisch signifikante Ergebnisse. Die Durchmesser vergrößerten sich im Vergleich zur Voruntersuchung um durchschnittlich 12,6% (Median: +13,3%, $p < 0,0001$, DM = -0,0893, SA = 0,0675, KI: -0,1160 bis -0,0626, $t = -6,873$).

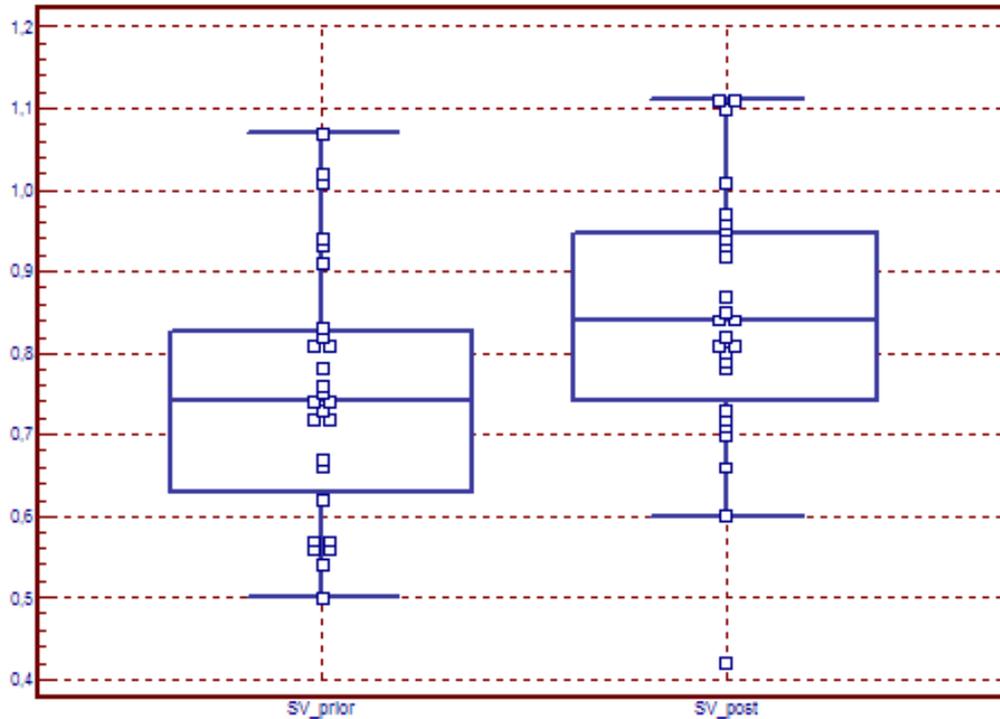


Abbildung 9

Box-Whisker-Plot: Die y-Achse stellt die Durchmesser der Vena lienalis vor (SV prior) und nach (SV post) SIRT in cm dar. Es zeigt sich nach der Therapie eine signifikante ($p < 0,0001$) Vergrößerung der Gefäßdurchmesser der Vena lienalis (Mittel: +12,6%, Median: +13,3%).

3.2.5. Vena mesenterica superior

Ebenso statistisch signifikant zeigte sich die Messung der Durchmesser der Vena mesenterica superior. Nach SIRT ergab sich eine Größenzunahme von 10,5% im Mittel (Median: +7,4%, $p < 0,0001$, DM = -0,1019, SA = 0,0775, KI: -0,1325 bis -0,0712, $t = -6,828$).

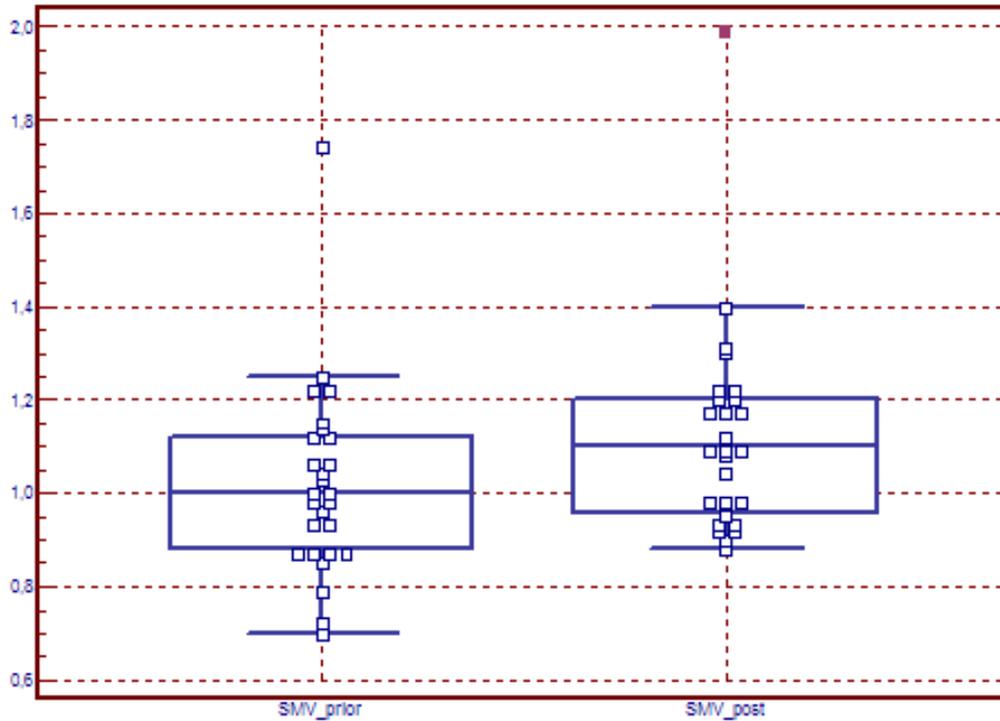


Abbildung 10

Box-Whisker-Plot: Auf der y-Achse kommen die Durchmesser der Vena mesenterica superior vor (SMV prior) und nach (SMV post) in cm zur Darstellung. Die Grafik zeigt posttherapeutisch eine signifikante ($p < 0,0001$) Zunahme der Durchmesser der Vena mesenterica superior (Mittel: +10,5%, Median: +7,4%).

3.3. Volumenänderungen

Die Ergebnisse der Volumenmessungen zeigten eine Normalverteilung für alle Volumina, mit Ausnahme des Milzvolumens. Während hier der Wilcoxon-Test zur Anwendung kam, wurde die Signifikanz der übrigen Volumenänderungen mit Hilfe des paired t-Tests geprüft.

3.3.1. Metastasen

Der Vergleich der Metastasenvolumina vor und nach SIRT resultierte in einer mittleren Größenzunahme von 10,5% (Median: -24,0%). Dieses Ergebnis wies keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,4927$, DM = -26,4407, SA = 197,4272, KI: -104,5403 bis 51,6589, $t = -0,696$).

3.3.2. Linker Leberlappen

Auch die Volumina des linken Leberlappens zeigten im Vergleich zur Voruntersuchung keine signifikante Änderung. Sie verkleinerten sich um durchschnittlich 2,9% (Median: -0,2%, $p = 0,5222$, DM = 23,6926, SA = 189,7692, KI: -51,3776 bis 98,7628, $t = 0,649$).

3.3.3. Rechter Leberlappen

Dagegen ergab die Auswertung der Volumina des rechten Leberlappens nach SIRT eine statistisch signifikante Größenreduktion von 16,0% im Mittel (Median: -17,3%, $p < 0,0001$, DM = 186,9615, SA = 184,2605, KI: 112,5371 bis 261,3860, $t = 5,174$).

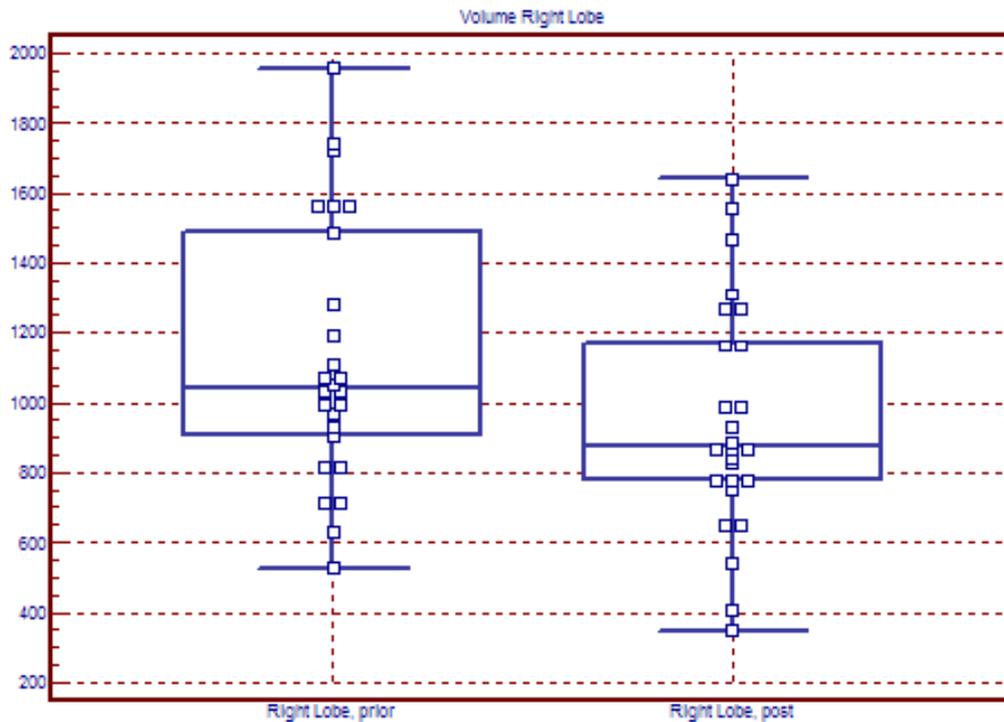


Abbildung 11

Box-Whisker-Plot: Auf der y-Achse sind die Volumina des rechten Leberlappens vor (Right Lobe prior) und nach (Right Lobe post) SIRT abgebildet. Es zeigt sich eine signifikante ($p < 0,0001$) Größenreduktion der Volumina des rechten Leberlappens (Mittel: -16,0%, Median: -17,3%) nach der Behandlung.

3.3.4. Gesamte Leber

Signifikante Ergebnisse lieferte zudem der Vergleich der Lebergesamtvolumina vor und nach Therapie. Es zeigte sich dabei eine durchschnittliche Volumenreduktion von 10,2% (Median: -16,7%, $p = 0,0024$, DM = 203,7296, SA = 315,4485, KI: 78,9424 to 328,5169, $t = 3,356$). Abbildung 12 zeigt an einem Beispiel, wie sich das Lebergesamtvolumen bei einer Patientin nach SIRT änderte.

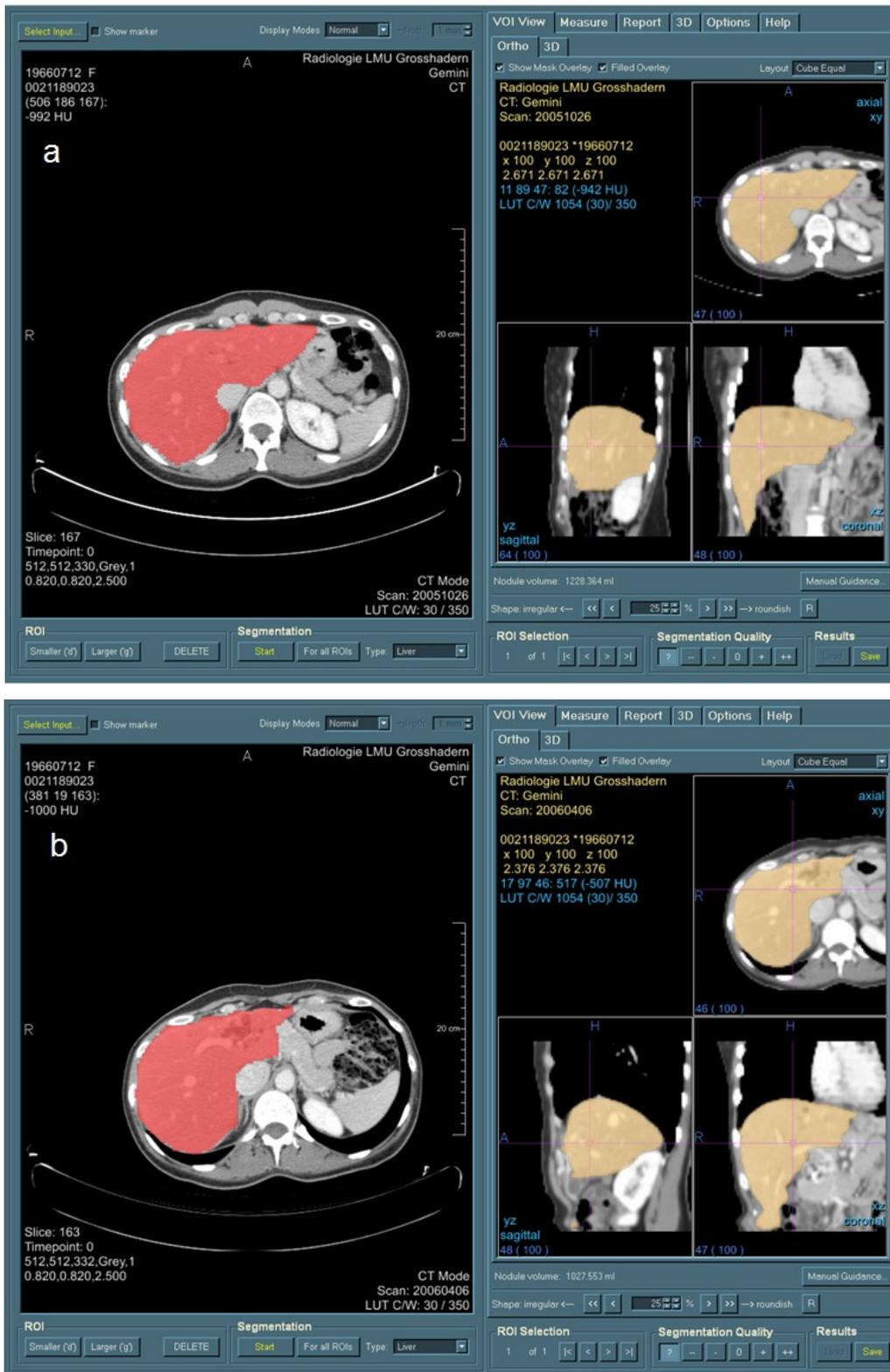


Abbildung 12

Bestimmung des Lebergesamtvolumens bei einer Patientin vor (a) und nach (b) SIRT. Mit Hilfe einer geeigneten Software (OncoTREAT, Version v0.970 b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) erfolgte die automatische Volumenberechnung durch dreidimensionale Rekonstruktion der manuell markierten Zielflächen sowie die Darstellung der Leber in axialer, sagittaler und koronarer Ansicht. Vor der Behandlung betrug das Lebergesamtvolumen 1228,4 ml, danach 1027,6 ml. Dies entspricht einer posttherapeutischen Verkleinerung von 16,3%.

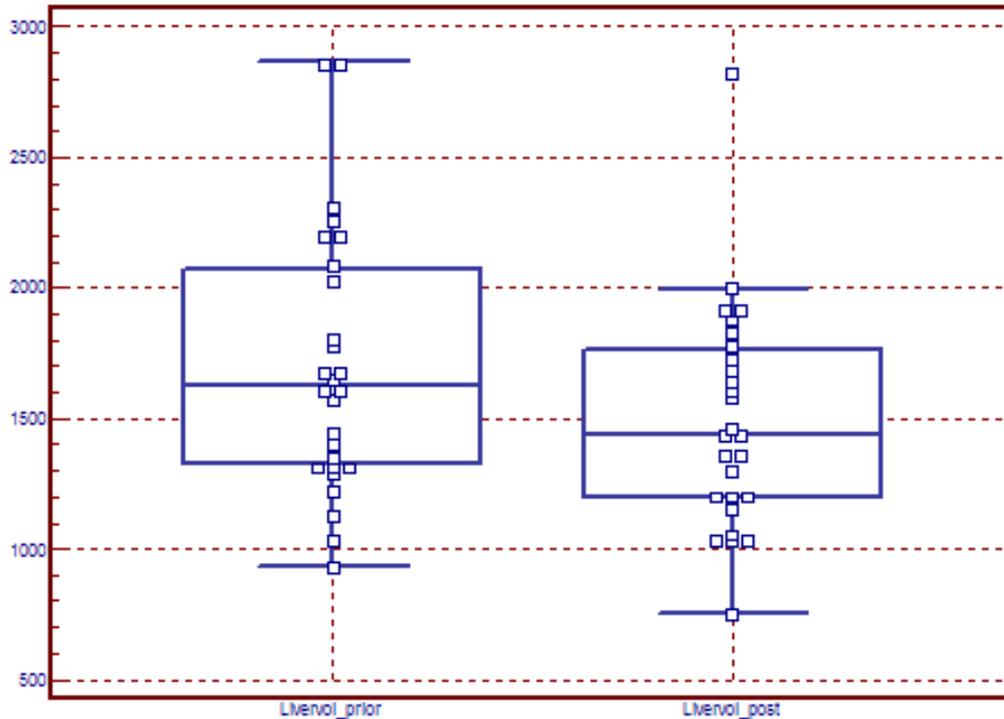


Abbildung 13

Box-Whisker-Plot: Die y-Achse zeigt die Lebergesamtvolumina vor (Livervol prior) und nach (Livervol post) SIRT. Es stellt sich eine signifikante ($p = 0,0024$) Verringerung der Lebergesamtvolumina (Mittel: -10,2%, Median: -16,7%) nach der Therapie dar.

3.3.5. Leber abzüglich Metastasen

Noch deutlicher stellten sich die Änderungen nach Subtraktion der jeweiligen Metastasenvolumina von den Lebergesamtvolumina dar. Die so erhaltenen tumorfreen Lebervolumina wiesen eine mittlere Größenabnahme von 14,9% auf (Median: -16,9%, $p < 0,0001$, DM = 230,1593, SA = 243,2515, KI: 133,9322 bis 326,3863, $t = 4,916$).

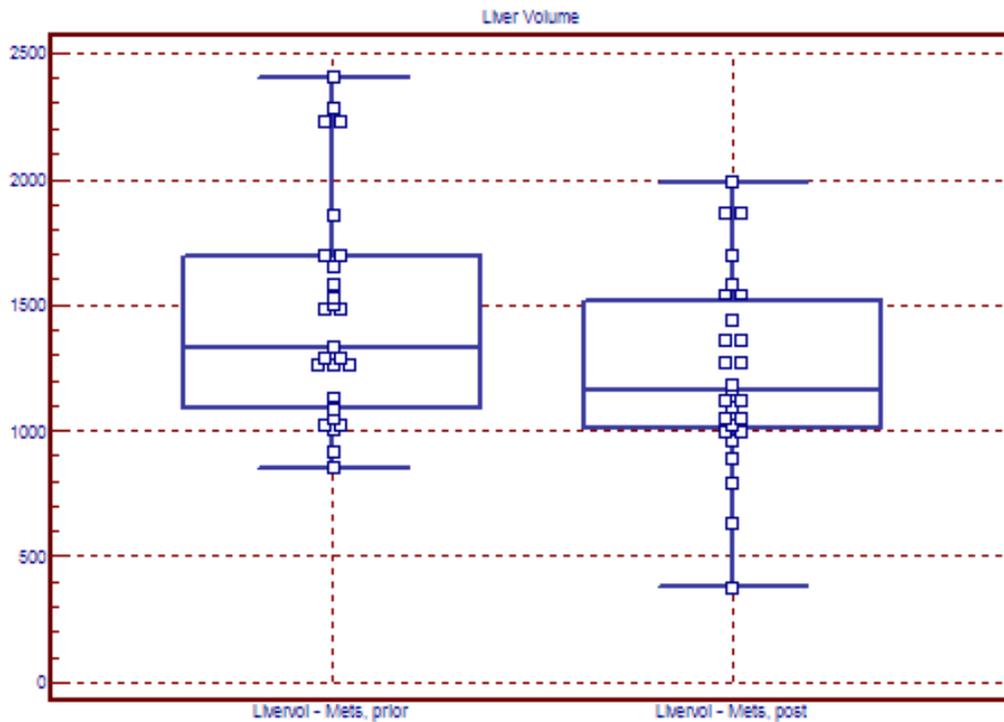


Abbildung 14

Box-Whisker-Plot: Auf der y-Achse sind die tumorfreien Lebergesamtvolumina vor (Livervol-Mets. prior) und nach (Livervol-Mets. post) SIRT aufgetragen. Die Grafik lässt posttherapeutisch eine signifikante ($p < 0,0001$) Größenabnahme der tumorfreien Lebergesamtvolumina (Mittel: -14,9%, Median: -16,9%) erkennen.

3.3.6. Milz

Die größten Volumenänderungen zeigten sich bei der Milz. Hier kam es nach der Behandlung zu einer mittleren Vergrößerung von 50,4% (Median: +49,5%). Auch dabei handelte es sich um ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$). Abbildung 15 zeigt ein Beispiel für die Volumenvergrößerung der Milz bei einer Patientin nach SIRT.

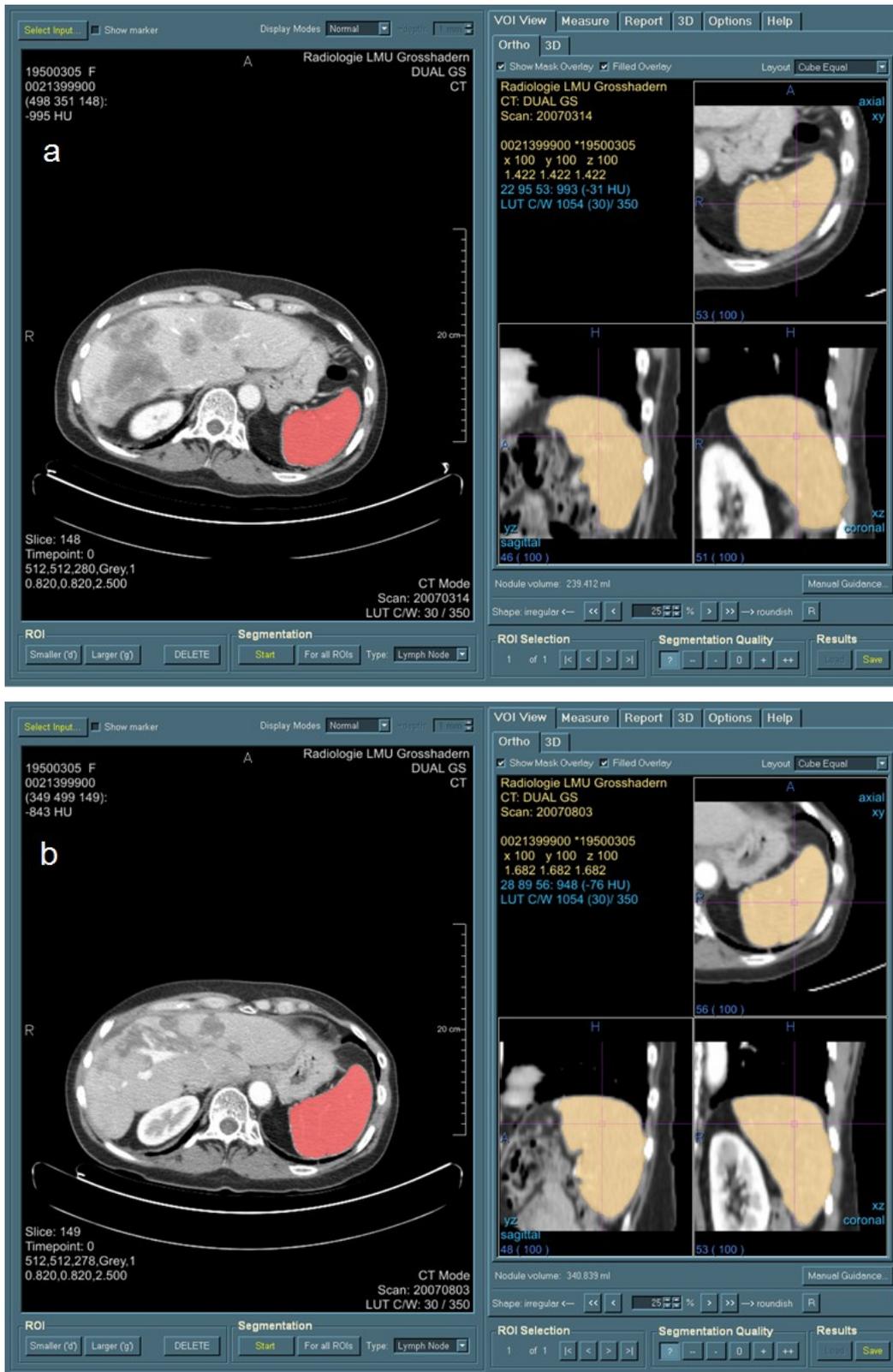


Abbildung 15

Bestimmung des Milzvolumens bei einer Patientin vor (a) und nach (b) SIRT. Vor der Behandlung betrug das Milzvolumen 239,4 ml, danach 340,8 ml. Dies entspricht einer posttherapeutischen Vergrößerung von 42,4%.

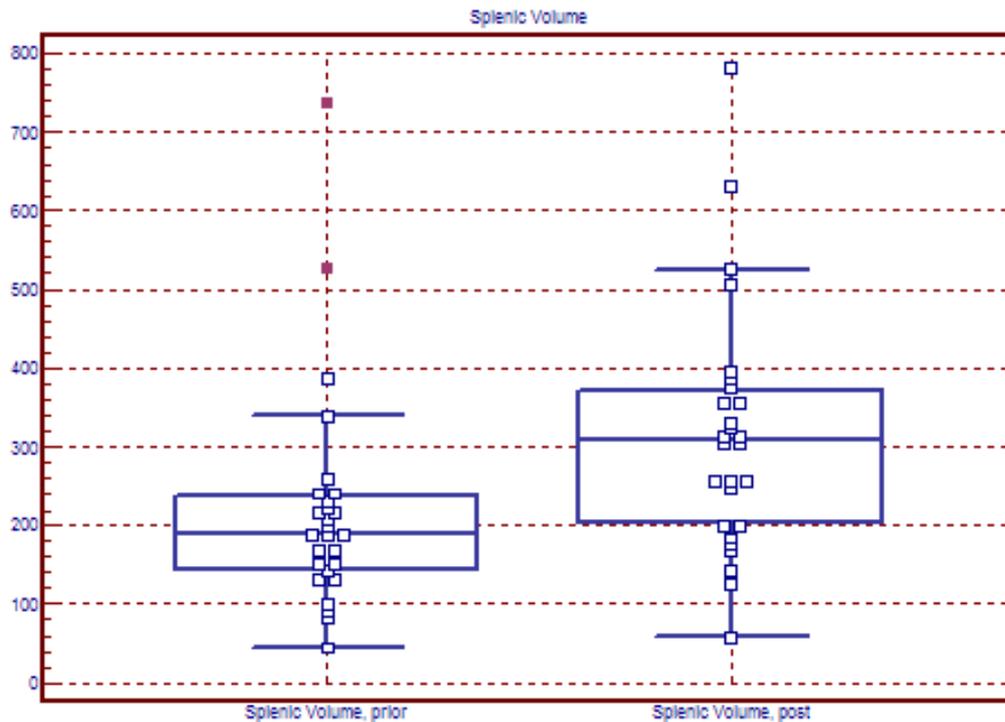


Abbildung 16

Box-Whisker-Plot: Auf der y-Achse kommen die Milz volumina vor (Splenic Volume prior) und nach (Splenic Volume post) SIRT zur Darstellung. Es zeigt sich nach der Behandlung eine signifikante ($p < 0,0001$) Vergrößerung der Milz volumina (Mittel: +50,4%, Median: +49,5%)

3.4. Nebenwirkungen

Die Therapienebenwirkungen wurden bei allen Patientinnen gemäß den CTCAE des National Cancer Institute beurteilt. Insgesamt ergab sich für die SIRT ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Bei einigen Patientinnen kam es kurzzeitig zu Oberbauchschmerzen, Übelkeit oder Fieber (Grad 1-2, klinisch nicht relevant). Diese Begleiterscheinungen, die teilweise bereits während der Therapie auftraten, ließen sich in der Regel gut mit Analgetika, Antiemetika und Antiphlogistika behandeln. Eine Weiterführung dieser Medikation über den ersten posttherapeutischen Tag hinaus war nur selten erforderlich. Nach der Behandlung konnten gelegentlich noch über mehrere Tage oder Wochen unspezifische Beschwerden wie leichte Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie ein verringerter Appetit bestehen. Generell wurde in den ersten

Tagen nach Therapie ein kurzzeitiger Anstieg der Leberfunktionsparameter beobachtet, der jedoch üblicherweise ab dem dritten posttherapeutischen Tag rückläufig war.

Infolge der Behandlung entwickelten vier Patientinnen einen klinisch signifikanten Aszites (Grad 3). Weitere Grad 3-Nebenwirkung waren der Anstieg der GGT auf das 5-20fache des Normwertes (NW) bei 13 Patientinnen, die Erhöhung des Bilirubinwertes auf das 3-10fache des NW bei zwei Patientinnen und der ALT-Anstieg auf das 5-20fache des NW bei zwei Patientinnen.

4. Diskussion

4.1. Ursachen der strahleninduzierten Leberschädigung

Infolge einer kompletten oder partiellen Bestrahlung der Leber kann es zu generalisierten oder lokalisierten Leberschäden kommen. Die strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD, Radiation-Induced Liver Disease), die früher auch als Strahlenhepatitis bezeichnet wurde, entwickelt sich typischerweise vier bis acht Wochen nach Therapieende (31). In früheren Studien wurde ihr Auftreten auch in einer Zeitspanne von zwei Wochen bis sieben Monaten beschrieben (46;63). Nach einer Leberschädigung unterschiedlicher Ursache werden hepatische Sternzellen (HSC, Hepatic Stellate Cells) aktiviert, die dadurch eine Umwandlung von ansonsten ruhenden Zellen zu proliferativen und fibrogenetischen Myofibroblasten durchlaufen (4;59;64). In der Folge kommt es zur Bildung extrazellulärer Matrix und zur Fibrose. Hauptursache für die Aktivierung der HSC ist die Freisetzung freier Radikale und Zytokine aus zerstörten Hepatozyten, Endothelzellen und Kupffer-Sternzellen.

Einer der Haupteinflussfaktoren für die Entstehung einer RILD nach Strahlentherapie ist die Dosis-Volumen-Toleranz der Leber (8). Während bei einem bedeutenden Anteil der Patienten nach Ganzleberbehandlung mit Strahlendosen von 30–35 Gy Nebenwirkungen auftreten, können kleinere Teile der Leber problemlos mit erheblich höheren Dosen therapiert werden (21;46;63). Dawson et al. zeigten, dass die Strahlendosis, die mit einem 5%-Risiko für die Entwicklung einer RILD verbunden ist für die ganze Leber 31 Gy beträgt, wohingegen sie für zwei Drittel bzw. ein Drittel der Leber bei 47 Gy bzw. 90 Gy liegt (9).

4.2. Auswirkungen der Bestrahlung auf die Lebermorphologie

Sempoux et al. untersuchten morphologische Veränderungen der Leber in Relation zur verabreichten Strahlendosis (55). Bei Patienten, deren Leber partiell mit Strahlendosen von mehr als 30 Gy behandelt wurde, konnten zahlreiche Veränderungen beobachtet werden. In der akuten und subakuten Phase, 1 bzw. 2,5 Monate nach Therapie zeigten

sich Anzeichen der venookklusiven Erkrankung (VOD, Veno-Occlusive Disease), wie sie bereits in unterschiedlichen Veröffentlichungen beschrieben wurden (14;15;36). So kam es zu sinusoidalen Stauungen, Blutungen, Atrophie, Nekrosen und phlebosklerotisch veränderten Zentralvenen. Das bevorzugte zentrilobuläre Auftreten der Veränderungen und die sklerotischen Zentralvenenläsionen, beides typische Kennzeichen der VOD, wurden als deutliche Hinweise für eine strahlenbedingte Leberschädigung angesehen. Nicht bestrahlte Leberareale zeigten keine der genannten morphologischen Veränderungen. In der chronischen Phase der RILD, 4 Monate nach der Behandlung, wurden großflächige Fibrosierungen und einige verbliebene sinusoidale Stauungen beobachtet. In der Erholungsphase, nach über 5 Monaten, zeigten sich vernarbte Läsionen mit portalen und sinusoidalen Fibrosierungen. Dagegen konnten bei einem Patienten, der mit einer Strahlendosis unterhalb des Schwellenwertes von 30 Gy behandelt wurde, keine der oben beschriebenen Veränderungen festgestellt werden.

Die Autoren zeigten, dass die partielle Bestrahlung der Leber mit Strahlendosen von mehr als 30 Gy zu Cholestase, Ikterus, Aszites und Leberatrophie führen kann. Während es in der akuten Phase zu Blutungen, Nekrosen und sinusoidalen Stauungen kommt, überwiegt in der chronischen Phase die Fibrose. Klinisch und morphologisch wird die RILD als eine Form der VOD angesehen, die sich im weiteren Verlauf wieder komplett zurückbilden kann, jedoch auch in eine subakute Phase übergehen kann, die der Ausbildung einer chronischen Leberfibrose mit portaler Hypertension und möglichem Leberversagen vorausgeht.

Eine hepatische Fibrose, wie sie nach SIRT bei Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen auftritt, sollte jedoch nicht mit einer Zirrhose gleichgesetzt werden. Die Veränderungen des Leberparenchyms werden als Folge der Strahlenwirkung und der Narbenbildung innerhalb des Leberinterstitiums verstanden und nicht als direkte Schädigung der Hepatozyten mit konsekutiver Ausbildung einer Leberzirrhose (52). Die Tatsache, dass die Leberfunktion bei diesen Patienten in der Regel erhalten bleibt, stützt diese Annahme.

4.3. Dosimetrische Erwägungen

In der vorliegenden Studie wurde eine mittlere ⁹⁰Yttrium-Aktivität von 1,9 GBq verabreicht. Unter der Voraussetzung, dass 1 GBq ⁹⁰Yttrium im Gewebe eine Gesamtdosis von etwa 50 Gy/kg liefert (28) und die Leber des Menschen etwa eine Masse von 1,5 kg aufweist, ergibt sich eine durchschnittlich eingesetzte Strahlendosis von 63,3 Gy. Diese liegt deutlich über dem Grenzwert, ab dem es zu Leberschäden kommt. Exakte dosimetrische Angaben sind allerdings für die SIRT nicht möglich. So hängen die Herddosen, die im Tumor und dem normalen umgebenden Leberparenchym erzielt werden, stark von der Verteilung der Mikrosphären innerhalb der Leber ab. Eine wesentliche Determinante stellt dabei das Verhältnis des arteriellen Blutflusses im Tumor zum normalen arteriellen Blutfluss dar. Dieser Parameter kann nicht nur beträchtlich von Patient zu Patient schwanken, sondern auch zwischen einzelnen Leberherden oder gar innerhalb eines einzelnen Herdbefundes. Dies erschwert die individuelle Abschätzung der Herddosis für einen Patienten erheblich. Kennedy et al. zeigten, dass durch die Mikrosphären zwar Strahlendosen von bis zu 300 Gy in den Tumorherden erreicht werden können, jedoch ein steiler Dosisabfall im Grenzbereich zum normalen Lebergewebe zu verzeichnen ist, weswegen umliegendes, gesundes Parenchym deutlich weniger in Mitleidenschaft gezogen wird (30). Die oben genannten 63,3 Gy können also nur als grobe Abschätzung für die verabreichte Strahlendosis angesehen werden.

4.4. Datenvergleich mit der Literatur

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen sehr gut mit den bisher publizierten Daten überein. Moroz et al. berichteten 2001 über 22 Patienten mit fortgeschrittener Lebermetastasierung, die nach SIRT und hepatischer arterieller Chemotherapie eine mittlere Abnahme des Lebergesamtvolumens von 17%, bei gleichzeitiger Zunahme des Milzvolumens von 48% und des Durchmessers der Hauptportalvene von 9% aufwiesen (41).

Jakobs et al. zeigten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie bei 17 Patienten mit Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumore nach sequenzieller Behandlung beider Leberlappen eine mittlere Reduktion des Lebergesamtvolumens von 11,8% und des Volumens des rechten Leberlappens von 14,7%. Das Milzvolumen vergrößerte sich dabei

um durchschnittlich 27,9% und die Durchmesser der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior um 4,8%, 3,5% und 10,3% (25).

Gegenüber den zwei zuvor genannten Studien hat die hier vorliegende Untersuchung den bedeutsamen Vorteil, auch das Tumolvolumen in die Berechnungen mit einzubeziehen. Dadurch können die gemessenen Änderungen des Lebervolumens nicht mehr auf eine posttherapeutisch veränderte Tumorlast zurückgeführt werden. Nach SIRT konnte eine Abnahme des Lebergesamt volumens von 10,2% im Mittel festgestellt werden. Das tumorfreie Lebergesamt volumen reduzierte sich um durchschnittlich 14,9% und das Volumen des rechten Leberlappens um 16,0%. Zudem kam es zu einer drastischen Zunahme des Milzvolumens von mittleren 50,4% und zu einer Vergrößerung der Durchmesser der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior von 6,8%, 12,6% und 10,5%.

In der Zusammenschau deuten die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungsreihe darauf hin, dass es nach SIRT zu Veränderungen kommt, die auf einen fibrotischen Gewebeumbau innerhalb der Leber und die Entwicklung einer portalen Hypertension hinweisen. Dies entspricht den Ergebnissen von Sempoux et al. (55), wobei die Nachuntersuchung der vorliegenden Untersuchungsreihe in der Regel drei Monate nach SIRT durchgeführt wurde, also mehr in der chronischen als in der subakuten Phase der RILD.

4.5. Einflüsse der Chemotherapie

Es ist wichtig anzumerken, dass es nicht nur infolge der SIRT zu einer hepatischen Fibrose kommen kann. Systemische Chemotherapien können dasselbe klinische Erscheinungsbild mit sinusoidaler Obstruktion, perisinusoidaler Fibrosierung und VOD des normalen Leberparenchyms zur Folge haben (52). Studien zufolge stellt die Hochdosis-Chemotherapie die häufigste Ursache einer sinusoidalen Obstruktion in den USA und in Westeuropa dar (11;13). Es konnte gezeigt werden, dass Toxine und Medikamente mehr die sinusoidalen Endothelzellen schädigen als die Hepatozyten (10). Die Metabolisierung eines Großteils der in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika findet in der Leber statt. Insbesondere bei der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen ist mit toxischen Effekten und Einschränkungen der Leberfunktion zu rechnen,

die im Falle von Bilirubin- und Transaminasenerhöhungen eine Dosisreduktion erfordern können. Alle Patientinnen dieser Studie waren im Verlauf ihrer Erkrankung mit unterschiedlichen Chemotherapielinien behandelt worden. Dabei kamen bei einigen Patientinnen untypische Schemata zum Einsatz, die auch platinhaltige Therapeutika, wie Oxaliplatin beinhalteten. Für Oxaliplatin-basierte Therapie-Regime konnte gezeigt werden, dass sie häufig mit morphologischen Leberveränderungen, einhergehen (50). Außerdem ergab eine Untersuchung von Vauthey et al. (61), dass es in Folge von systemischen Chemotherapien zu einer Steatohepatitis kommen kann, mit der Folge einer erhöhten perioperativen Sterblichkeit bei Patienten, die einer anschließenden Leberresektion unterzogen werden. Man kann also davon ausgehen, dass frühere Chemotherapieansätze zur Entwicklung der dargestellten Leberveränderungen nach SIRT mit beigetragen haben.

4.6. Klinische Bedeutung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass es in Folge der SIRT mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären bei Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen zu Volumenänderungen des Leberparenchyms und der Milz kommt, sowie zu Veränderungen, die auf eine portale Hypertension hindeuten. Diese Begleiterscheinungen der Behandlung sind jedoch mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil für intensiv vorbehandelte Patientinnen verbunden. Der klinische Nutzen der Therapie im Sinne einer Tumorregression bzw. eines herabgesetzten Tumormetabolismus konnte für das hepatisch metastasierte Mammakarzinom in mehreren Studien belegt werden (2;5;23). Auch einen Überlebensvorteil von Patienten, die auf die SIRT ansprechen, lassen die Arbeiten vermuten, wenn auch bisher noch keine prospektiv randomisierten Studien durchgeführt wurden, die diesen Trend für das metastasierte Mammakarzinom belegen konnten. Die Tatsache, dass die SIRT als Palliativtherapie bei einem Patientengut mit schlechter Prognose durchgeführt wird und die auftretenden Nebenwirkungen in der Regel nicht mit einer bedeutenden Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind rechtfertigt die Therapie im Hinblick auf den zu erwartenden klinischen Nutzen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind insbesondere für Patienten von Bedeutung, die aufgrund einer ausgeprägten Lebermetastasierung oder einer bereits vor Therapie bestehenden Leberzirrhose lediglich ein geringes funktionales Leberrestgewebe

aufweisen. Durch weitere Verringerung ihres Lebervolumens infolge der Behandlung sind diese Patienten der Gefahr eines Leberversagens ausgesetzt. Daher bedarf es bei solchen Patienten einer besonders sorgfältigen Prüfung der Therapieindikation.

Die genaue Kenntnis von Begleiterscheinungen der SIRT ist zunehmend wichtiger, da die Therapie stetig an Akzeptanz gewinnt und unter Umständen nicht erst als palliative Behandlungsoption sondern bereits in Kombination mit einer Erstlinientherapie eingesetzt werden könnte.

4.7. Kritische Betrachtung und Ausblick

Das Ziel weiterer Arbeiten sollte darin liegen, neben der idealen Tumorentität für die Therapie den idealen Zeitpunkt ihrer Anwendung zu bestimmen. Auch die Möglichkeit einer Kombination der SIRT mit anderen onkologischen Therapieformen sollte geprüft werden. So bedarf beispielsweise eine lobäre oder segmentale Applikation der Mikrosphären nicht mehr nur als Palliativmaßnahme, sondern in einem kurativen Konzept, das die Tumorresektion oder die Kombination mit lokal ablativen Therapieansätzen zum Ziel hat, weiterer Untersuchungen. Im Vordergrund kommender Studien sollte zudem die Reduktion der behandlungsbedingten Toxizität stehen, weshalb insbesondere das Problem der Dosimetrie, mit dem Ziel der Verabreichung kleinstmöglicher wirksamer Dosen, weiter bearbeitet werden sollte.

Aufgrund der zytotoxischen und potenziell radiosensitivierenden Eigenschaften der Chemotherapeutika, wurden diese bei Patienten, die die Kriterien für die Durchführung der SIRT erfüllten, mindestens 30 Tagen vor der Therapie abgesetzt. Damit sollten unkalkulierbare Effekte vermieden werden, die ein strahleninduziertes Leberversagen bedingen könnten. In Zukunft wäre es jedoch unter Umständen möglich, genau diesen synergistischen bzw. wirkungspotenzierenden Effekt auszunutzen, um die benötigte Gesamtdosis an ⁹⁰Yttrium zu reduzieren und so das gesunde Lebergewebe zu schonen. Bevor diese Möglichkeit jedoch genutzt werden kann, bedarf es zusätzlicher Studien, die den optimalen zeitlichen Zusammenhang zwischen SIRT und systemischer Chemotherapie, die idealen Dosierungen beider Behandlungsformen und mögliche Nebenwirkungen untersuchen.

Zudem sind weitere Arbeiten notwendig, die zeigen, ob es sinnvoll wäre, die SIRT bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf einzusetzen und nicht erst, wie bisher in Europa üblich, als palliative Therapieoption nach Versagen aller etablierten Therapiekonzepte. Erste Untersuchungen lieferten diesbezüglich ermutigende Ergebnisse. So ergab eine Studie von Sharma et al. für die Kombination aus SIRT und einer modifizierten Chemotherapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Leucovorin bei 20 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor keine chemotherapeutische Behandlung ihrer Metastasen erfahren hatten, ein akzeptables Toxizitätsprofil sowie eine viel versprechende Tumoransprechrates (56). Ähnlich verhält es sich mit einer Untersuchung von van Hazel et al. (60). Auch hier resultierte die additive einmalige Applikation von SIR-Spheres® zu einer systemischen Chemotherapie mit Fluorouracil und Leucovorin bei 21 Patienten mit zuvor unbehandelten Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms in einem gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant verbesserten Tumoransprechen. Allerdings sind auch hier weiterführende Studien notwendig, die diesen Effekt anhand größerer Patientenzahlen belegen können.

Auch bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms werden weitere Fragen zu beantworten sein. So sollte ein Gegenstand künftiger Arbeiten die Klärung der Frage nach dem idealen Zeitpunkt der SIRT nach oder in Kombination mit anthrazyklin- oder taxanbasierter Chemotherapie sein. Zudem bedarf der Einsatz der SIRT mit radiosensitivierenden Chemotherapeutika der Prüfung in kontrollierten klinischen Studien.

Einschränkung findet die vorliegende Untersuchung neben der limitierten Patientenzahl in dem kurzen Zeitrahmen der Nachuntersuchung. Moroz et al. beschrieben in ihrer bereits an früherer Stelle zitierten Studie (41) die Tendenz zur Rückbildung der Volumenänderungen der Leber bei Patienten, die mit einer Kombination aus SIRT und hepatischer arterieller Chemotherapie behandelt wurden. Um diese mögliche Tendenz zu bestätigen sind weitere Studien notwendig, die anhand eines größeren Patientenkollektivs prüfen, wie sich die genannten Leberveränderungen im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Die Brustkrebserkrankung geht häufig mit Lebermetastasen einher. Unterschiedlichen Studien zufolge beträgt die Lebermetastaseninzidenz beim metastasierten Mammakarzinom zwischen 5 und 20%. Meist ist die Metastasierung zu ausgeprägt, um mit chirurgischen oder lokal ablativen Maßnahmen behandelt zu werden. Hier stellt die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären eine viel versprechende Behandlungsalternative dar, die in den vergangenen Jahren in verschiedenen weltweiten Zentren vermehrt eingesetzt wurde.

Ziel dieser Arbeit ist es, Volumenänderungen des Leberparenchyms und Anzeichen einer portalen Hypertension infolge der SIRT bei Patienten mit chemotherapierefraktärer Brustkrebserkrankung und Lebermetastasen aufzuzeigen.

Material und Methodik

Bei 27 Patientinnen erfolgte in einmaliger Sitzung und unter Verwendung eines Ganzleberprotokolls die transarterielle Injektion von ⁹⁰Yttrium-Harzmikrosphären (SIR-Spheres®, Sirtex Medical). Dabei wurde eine mittlere Aktivität von 1,9 GBq verabreicht. Die Bildgebung der Vor- und Nachuntersuchung (CT, MRT) wurde im Hinblick auf Veränderungen der Volumina des linken und rechten Leberlappens, der Gesamtleber, der Lebermetastasen und der Milz ausgewertet. Außerdem wurden die Änderungen der Durchmesser der rechten und linken Portalvene, der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior bestimmt. Zusätzlich wurden alle Patientinnen bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen beurteilt, basierend auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).

Ergebnisse

In der untersuchten Patientengruppe konnte durchschnittlich drei Monate nach SIRT der gesamten Leber in einmaliger Sitzung eine signifikante ($p < 0,05$) mediane Verringerung des bezüglich Tumervolumenänderungen korrigierten Lebergesamtvolumens von 16,9%

beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich eine mediane Vergrößerung des Milzvolumens von 49,5% ($p < 0,05$) sowie eine Vergrößerung der Durchmesser der Hauptportalvene, der Vena lienalis und der Vena mesenterica superior von 6,2%, 13,3% und 7,4% (jeweils $p < 0,05$). Diese Ergebnisse gingen mit einem klinisch signifikanten (Grad 3) Aszites bei vier Patientinnen und signifikant erhöhten GGT-Werten bei 13, Bilirubin-Werten bei 2 und AST-Werten bei 2 Patientinnen einher.

Schlussfolgerung

Die SIRT mit ^{90}Y -Mikrosphären führt bei therapierefraktären Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen zu Volumenänderungen des Leberparenchyms und der Milz. Außerdem bedingt sie Veränderungen, die auf eine portale Hypertension hinweisen. Das Lebertoxizitätsprofil war akzeptabel für intensiv vorbehandelte Patientinnen und wurde aufgewogen durch den klinischen Gewinn eines Patientenkollektivs mit schlechter Prognose. Weitere Studien, die die Langzeiteffekte beurteilen, sollten folgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ayav A, Habib N, Jiao LR.
Portal hypertension secondary to 90Yttrium microspheres: an unknown complication.
J.Clin.Oncol. 2005 Nov 10;23(32):8275-6.
2. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee TK, Yu M, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Gates VL, Newman S, Mandal R, Gradishar W, Omary RA, Salem R.
90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2007 May;18(5):621-8.
3. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care.
A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer.
Acta Oncol. 2001;40(2-3):253-81.
4. Clement B, Grimaud JA, Campion JP, Deugnier Y, Guillouzo A.
Cell types involved in collagen and fibronectin production in normal and fibrotic human liver.
Hepatology. 1986 Mar-Apr;6(2):225-34.
5. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW.
Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2007 Nov 1;69(3):800-4.
6. Cristofanilli M, Hortobagyi GN.
New horizons in treating metastatic disease.
Clin.Breast Cancer. 2001 Jan;1(4):276-87.

7. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE.
Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres.
J.Nucl.Med. 2000 Oct;41(10):1673-81.
8. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK.
Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2002 Jul 15;53(4):810-21.
9. Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS.
Partial irradiation of the liver.
Semin.Radiat.Oncol. 2001 Jul;11(3):240-6.
10. DeLeve LD, Kaplowitz N.
Mechanisms of drug-induced liver disease.
Gastroenterol.Clin.North Am. 1995 Dec;24(4):787-810.
11. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB.
Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease).
Semin.Liver Dis. 2002 Feb;22(1):27-42.
12. Du Bois D, Du Bois EF.
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.1916.
Nutrition. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11.
13. Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, Amos D, Hill RS, Buckner CD, Shulman HM, McDonald GB, Thomas ED.
Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation.
Transplantation. 1987 Jun;43(6):870-3.

14. Fajardo LF.
The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns.
Acta Oncol. 2005;44(1):13-22.
15. Fajardo LF, Colby TV.
Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation.
Arch.Pathol.Lab Med. 1980 Nov;104(11):584-8.
16. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P.
Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.
Ann.Oncol. 2007 Mar;18(3):581-92.
17. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference.
Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007.
Ann.Oncol. 2007 Jul;18(7):1133-44.
18. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN.
Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer.
Adv.Exp.Med.Biol. 2007;608:1-22.:1-22.
19. Gregory WM, Smith P, Richards MA, Twelves CJ, Knight RK, Rubens RD.
Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors.
Br.J.Cancer. 1993 Nov;68(5):988-95.
20. Hoe AL, Royle GT, Taylor I.
Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome.
J.R.Soc.Med. 1991 Dec;84(12):714-6.
21. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA.
Radiation Hepatitis.
Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med. 1965 Jan;93:200-8.

22. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Helmberger TK, Reiser MF.
Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2008 Aug;19(8):1187-95.
23. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Reiser MF, Helmberger TK.
Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2008 May;19(5):683-90.
24. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, Tatsch K, Lubiensky A, Reiser MF, Helmberger T.
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 May;17(5):1320-30.
25. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghmai V, Miller F, Ryu RK, Ibrahim S, Sato KT, Kulik LM, Mulcahy MF, Omary R, Murthy R, Reiser MF, Salem R.
Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres.
Dig.Dis.Sci. 2008 Sep;53(9):2556-63.
26. Jimenez RE, Wallis T, Tabaszka P, Visscher DW.
Determination of Her-2/Neu status in breast carcinoma: comparative analysis of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization.
Mod.Pathol. 2000 Jan;13(1):37-45.

27. Kamby C, Dirksen H, Vejborg I, Daugaard S, Guldhammer B, Rossing N, Mouridsen HT.
Incidence and methodologic aspects of the occurrence of liver metastases in recurrent breast cancer.
Cancer. 1987 Apr 15;59(8):1524-9.
28. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A 3rd, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D.
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 May 1;68(1):13-23.
29. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr., Loehr SP, Overton C, Meranze S, Niedzwiecki J, Sailer S.
Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2006 Jun 1;65(2):412-25.
30. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C.
Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2004 Dec 1;60(5):1552-63.
31. Khozouz RF, Huq SZ, Perry MC.
Radiation-induced liver disease.
J.Clin.Oncol. 2008 Oct 10;26(29):4844-5.
32. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage.
Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (Hrsg). Berlin. 2008.

33. Lacey JV Jr., Devesa SS, Brinton LA.
Recent trends in breast cancer incidence and mortality.
Environ.Mol.Mutagen. 2002;39(2-3):82-8.
34. Lee YT.
Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy.
J.Surg.Oncol. 1983 Jul;23(3):175-80.
35. Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, Wong CY, Gates VL, Van Buskirk M, Geschwind JF, Salem R.
90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2005 Dec;16(12):1641-51.
36. Lewin K, Millis RR.
Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes.
Arch.Pathol. 1973 Jul;96(1):21-6.
37. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC.
Current treatment for liver metastases from colorectal cancer.
World J.Gastroenterol. 2003 Feb;9(2):193-200.
38. Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus.
Radiologie. Duale Reihe.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 2006.
39. Miller KD, Sledge GW Jr.
The role of chemotherapy for metastatic breast cancer.
Hematol.Oncol.Clin.North Am. 1999 Apr;13(2):415-34.

40. Morimoto T, Nagao T, Okazaki K, Kira M, Nakagawa Y, Tangoku A.
Current status of breast cancer screening in the world.
Breast Cancer. 2009;16(1):2-9.
41. Moroz P, Anderson JE, Van Hazel G., Gray BN.
Effect of selective internal radiation therapy and hepatic arterial chemotherapy on normal liver volume and spleen volume.
J.Surg.Oncol. 2001 Dec;78(4):248-52.
42. National Cancer Institute.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>. 2009.
43. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP.
Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.
Am.J.Clin.Oncol. 1982 Dec;5(6):649-55.
44. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R.
Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis.
South.Med.J. 1988 Sep;81(9):1109-12.
45. Pestalozzi B, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group.
Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann.Oncol. 2008 May;19 Suppl 2:ii7-10.
46. Phillips R, Karnofsky DA, Hamilton LD, Nickson JJ.
Roentgen therapy of hepatic metastases.
Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med. 1954 May;71(5):826-34.
47. Pöpperl G, Helmberger T, Munzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K.
Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors.
Cancer Biother.Radiopharm. 2005 Apr;20(2):200-8.

48. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, Asmar L, Theriault RL, Buzdar AU, Hortobagyi GN.
Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference.
Cancer. 1999 Jan 1;85(1):104-11.
49. Regierer AC, Possinger K.
Mammakarzinom - Manual Diagnostik und Therapie.
Deutscher Ärzte-Verlag. Köln. 2005.
50. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B.
Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.
Ann.Oncol. 2004 Mar;15(3):460-6.
51. Salem R, Thurston KG.
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 Aug;17(8):1251-78.
52. Salem R, Thurston KG.
Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2006 Sep;17(9):1425-39.
53. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF.
Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer.
J.Vasc.Interv.Radiol. 2002 Sep;13(9 Pt 2):S223-9.

54. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P, Schmid R, Tiling R, Schmidt M, Reiser MF, Schoenberg SO.
High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system.
Invest Radiol. 2005 Dec;40(12):743-53.
55. Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Gigot JF, Lerut J, Rahier J.
Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event.
Hepatology. 1997 Jul;26(1):128-34.
56. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Shannon JA, Gibbs P, Steward WP.
Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy.
J.Clin.Oncol. 2007 Mar 20;25(9):1099-106.
57. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ.
Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer.
Cancer Treat.Rev. 2000 Jun;26(3):151-68.
58. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P.
CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.
Semin.Radiat.Oncol. 2003 Jul;13(3):176-81.
59. Urtasun R, Nieto N.
[Hepatic stellate cells and oxidative stress].
Rev.Esp.Enferm.Dig. 2007 Apr;99(4):223-30.

60. Van Hazel G., Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B.
Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer.
J.Surg.Oncol. 2004 Nov 1;88(2):78-85.
61. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK.
Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases.
J.Clin.Oncol. 2006 May 1;24(13):2065-72.
62. Viadana E, Bross ID, Pickren JW.
An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast.
Br.J.Cancer. 1973 Apr;27(4):336-40.
63. Wharton JT, Delclos L, Gallager S, Smith JP.
Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique.
Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med. 1973 Jan;117(1):73-80.
64. Yokoi Y, Namihisa T, Matsuzaki K, Miyazaki A, Yamaguchi Y.
Distribution of Ito cells in experimental hepatic fibrosis.
Liver. 1988 Feb;8(1):48-52.
65. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Frascini G.
Clinical course of breast cancer patients with liver metastases.
J.Clin.Oncol. 1987 May;5(5):773-82.

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

3D-RAMLA	3-Dimensional Row Action Most Likelihood Algorithm
^{99m} Tc-MAA	^{99m} Technetium makroaggregiertes Albumin
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Ataxia teleangiectatica
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DM	Differenz der Messwerte
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	¹⁸ F-Fluor-2-deoxy-D-Glucose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBq	Gigabecquerel
GE	Gradientenecho
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GK-MRT	Ganzkörper-Magnetresonanztomographie
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HASTE	Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo
HSC	Hepatic Stellate Cells
IQR	Interquartile Range
KI	95%-Konfidenzintervall
KO	Körperoberfläche
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
MAA	makroaggregiertes Albumin
MBq	Megabecquerel
MDCT	Multidetektor-Computertomograph
MeV	Megaelektronenvolt
MPV	Main Portal Vein

MRT	Magnetresonanztomographie
NW	Normwert
p	p-Wert
PACE	Prospective Acquisition Correction
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
PET	Positronenemissionstomographie
PET-CT	Positronenemissionstomographie und Computertomographie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation-Induced Liver Disease
ROI	Region Of Interest
SA	Standardabweichung
SE	Spinecho
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SMV	Superior Mesenteric Vein
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STIR	Short Tau Inversion Recovery
SV	Splenic Vein
t	t-Wert
TACE	Transarterielle Hepatische Chemoembolisation
TACP	Transarterielle Hepatische Chemoperfusion
TSE	Turbospinecho
VOD	Veno-Occlusive Disease

8. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Doktor med. Tobias Jakobs, der mich ausgezeichnet in die Thematik und in sämtliche Methoden eingewiesen hat und stets ein offenes Ohr für alle anstehenden Fragen hatte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Freund Marc bedanken, der mir geduldig bei allen Computerproblemen zur Seite stand.

Schließlich danke ich meiner Mutter Gisela und meiner Freundin Annika für ihre aufmunternde Unterstützung während meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Moritz Wirz
Geburtsdatum	6. Februar 1978
Geburtsort	München
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1984-1988	Besuch der Rotbuchenschule (Grundschule) / München
1988-1997	Besuch des Albert-Einstein-Gymnasiums / München Abschluss: Abitur

Zivildienst:

1997-1998	Bayerische Landesschule für Körperbehinderte / München
-----------	--

Studium:

1999-2007	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität / München
2003	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2005	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2007	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Promotion:

2008-2009	Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität / München (Großhadern) Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, Dr. med. T. Jakobs
-----------	---