

Strahleninduzierte Veränderungen der Leber und
portale Hypertension nach
Selektiver Interner Radiotherapie (SIRT)
mit ^{90}Y ttrium-Mikrosphären
bei Patienten mit
hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom

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

vorgelegt von
Gabriele Schubert

aus
Dresden

2013

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Tobias F. Jakobs

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Priv. Doz. Dr. med. Cristian la Fougère

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2013

Meinen Eltern Silvia und Lothar Seidel
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	MOTIVATION UND ZIELE DER ARBEIT	1
1.2	KOLOREKTALES KARZINOM (KRK).....	4
1.2.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie.....</i>	4
1.2.2	<i>Morphologie und Pathogenese</i>	6
1.2.3	<i>Klassifikation.....</i>	7
1.2.4	<i>Ausbreitung und Metastasierung.....</i>	9
1.3	DIE LEBER ALS MANIFESTATIONSORGAN VON KOLOREKTALEN METASTASEN.....	9
1.4	THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI LEBERMETASTASEN.....	11
1.4.1	<i>Etablierte Behandlungskonzepte.....</i>	11
1.4.2	<i>Alternative Behandlungsmöglichkeiten.....</i>	13
1.5	SELEKTIVE INTERNE RADIOTHERAPIE (SIRT).....	16
1.5.1	<i>Wirkungsweise</i>	16
1.5.2	<i>Aktuelle Studienergebnisse</i>	17
2	PATIENTEN, DATENMATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	21
2.1.1	<i>Allgemeine Angaben.....</i>	21
2.1.2	<i>Kriterien der Patientenauswahl.....</i>	22
2.2	PRÄINTERVENTIONELLE UNTERSUCHUNGEN.....	23
2.2.1	<i>Labor.....</i>	25
2.2.2	<i>Computertomographie der Leber.....</i>	25
2.2.3	<i>Magnetresonanztomographie der Leber.....</i>	27
2.2.4	<i>Angiographie und thorako-abdominelle Szintigraphie.....</i>	28
2.2.4.1	<i>Technische Durchführung der Angiographie.....</i>	29
2.2.4.2	<i>Prophylaktische Embolisation.....</i>	31
2.2.4.3	<i>Szintigraphie mit metastabilem 99 Technetium.....</i>	31
2.2.5	<i>Berechnung der individuellen Therapieaktivität.....</i>	33

2.3	DURCHFÜHRUNG DER THERAPIE.....	36
2.3.1	<i>Patientenvorbereitung.....</i>	36
2.3.2	<i>Interventionelles Vorgehen.....</i>	36
2.3.3	<i>Posttherapeutische Bremsstrahlen-Szintigraphie.....</i>	39
2.4	AUSWERTUNG DES BILDMATERIALS.....	40
2.4.1	<i>Volumetrie.....</i>	40
2.4.2	<i>Bestimmung der Gefäßdurchmesser.....</i>	43
2.5	AUSWERTUNG DER LEBERSPEZIFISCHEN LABORWERTE.....	44
2.6	METHODEN DER DURCHGEFÜHRTEN STATISTISCHEN ANALYSE.....	46
2.6.1	<i>Auswertung der Daten.....</i>	46
2.6.2	<i>Graphische Darstellung der statistischen Auswertung.....</i>	47
3	ERGEBNISSE.....	49
3.1	INDUKTION EINER LEBERFIBROSE.....	49
3.1.1	<i>Gesamtlebervolumen.....</i>	49
3.1.2	<i>Volumen der rechten und linken Leberhälfte.....</i>	50
3.1.3	<i>Lebergesamtvolumen abzüglich Metastasen.....</i>	53
3.2	INDUKTION EINER PORTALEN HYPERTENSION.....	55
3.2.1	<i>Milzvolumen.....</i>	55
3.2.2	<i>Durchmesser der Hauptportalvene</i>	58
3.2.3	<i>Durchmesser der rechten und linken Portalvene.....</i>	59
3.2.4	<i>Durchmesser der Vena lienalis.....</i>	60
3.2.5	<i>Durchmesser der Vena mesenterica superior.....</i>	61
3.3	ENTWICKLUNG DER LEBERSPEZIFISCHEN LABORWERTE.....	62
3.3.1	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT).....</i>	63
3.3.2	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT).....</i>	64
3.3.3	<i>Bilirubin.....</i>	64
3.4	ZUSAMMENFASSUNG DER RESULTATE.....	65
4	DISKUSSION.....	67
4.1	PATHOPHYSIOLOGIE DER STRAHLENBEDINGTEN LEBERSCHÄDIGUNG.....	67

4.2	BEWERTUNG DER ERGEBNISSE IM VERGLEICH ZUR LITERATUR	68
4.2.1	<i>Lebervolumen und portale Hypertension nach SIRT</i>	68
4.2.2	<i>Leberspezifische Laborwerte nach SIRT</i>	71
4.3	KLINISCHE BEDEUTUNG.....	73
4.4	AUSBLICK.....	75
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	81
7	TABELLENVERZEICHNIS.....	82
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	83
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	85
10	DANKSAGUNG.....	97

1 Einleitung

1.1 Motivation und Ziele der Arbeit

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in Deutschland die zweithäufigste Tumorentität, an der mehr als 6% aller Deutschen im Laufe ihres Lebens erkranken [1]. Im Frühstadium verursacht das KRK selten Beschwerden, weshalb es oft erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium erkannt wird. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lassen sich bei ungefähr 25% der Patienten bereits Lebermetastasen nachweisen [2]. Weitere 40% entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf metachrone Lebermetastasen [3]. Die Therapieoptionen sind in diesen Fällen limitiert. Als Standardbehandlungen gelten die Leberteilresektion, welche als potentiell kurative Therapie für etwa 20% der Patienten in Frage kommt, sowie die systemische Chemotherapie. Durch die Einführung neuer Chemotherapiekonzepte, sowie dem Einsatz monoklonaler Antikörper konnten deutliche Verbesserungen in der Tumoransprechrates erreicht werden. Immer mehr Patienten konnte so die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie eröffnet werden. Trotzdem gilt eine Vielzahl der Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Befundes als nicht resezierbar und viele Patienten entwickeln unter den Standardtherapien Rezidive. Nahezu alle Patienten versterben an den Folgen der hepatischen Metastasierung.

Aus diesem Grunde wurden in jüngster Zeit mehrere Verfahren entwickelt, die als Alternativen in den Kliniken angewendet werden. Neben den *perkutan-ablativen* Behandlungsmethoden, wie Radiofrequenzablation (RFA) und laser-induzierter Thermotherapie (LITT), entwickelten sich *katheterinterventionelle* Verfahren, wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Die Erprobungen dieser Verfahren in klinisch randomisierten Studien befinden sich allerdings noch im Anfangsstadium.

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, ist ein neues Verfahren dieser Art, mit dem seit den 80er Jahren klinische Erfahrungen gesammelt wurden. Dabei werden radioaktiv markierte Glas- oder Kunstharz-Partikel über einen transfemorale Zugang direkt in die tumorversorgenden hepatischen Gefäße injiziert. Dies ermöglicht eine lokale strahleninduzierte Destruktion auch diffuser und multifokaler Tumoren bei geringer Gesamtstrahlenbelastung der Leber bzw. des Körpers.

Derzeit kommt die SIRT erst nach Versagen oder Ausschluss der klassischen und etablierten Verfahren zum Einsatz und stellt damit lediglich eine palliative Therapieoption dar. Die bisher vorliegenden Ergebnisse aus Studien mit kleinen Fallzahlen sind jedoch sehr ermutigend und zeigen besonders bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom ein partielles Therapieansprechen, eine Verlängerung der Lebenszeit bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil [4][5][6]. Es wäre also denkbar, die SIRT in absehbarer Zeit auch zu einem früheren Zeitpunkt und mit kurativer Absicht einzusetzen. Die Therapie zerstört jedoch auch gesundes Leberparenchym und kann nach Berichten von Ayav et al. [7] und Jakobs et al. [8] zu einer Leberfibrose bzw. einem daraus folgenden portalen Hypertonus führen. Daher sind besonders bei Patienten mit geringer Leberreserve - aufgrund einer ausgeprägten Metastasierung oder einer bereits bestehenden Leberzirrhose - genaue Kenntnisse über die Folgen der SIRT notwendig. Auch im Falle einer deutlichen Metastasenreduktion infolge der Behandlung und damit möglicher sekundärer Resektabilität müssen die Folgen der Radioembolisation für den Chirurgen absehbar und kalkulierbar sein. Laut den Beobachtungen von Ayav et al. [7] erhöht z.B. ein durch die SIRT bedingter portaler Hypertonus deutlich das Risiko für intraoperative Blutungen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten bezüglich ihrer therapieassoziierten Leberschädigung evaluiert. Die Behandlung dieser Patienten erfolgte zwischen Juni 2005 und April 2008 im Institut für Klinische Radiologie Göttingen.

Ziel der Evaluation ist die Beantwortung folgender Fragen:

1.) Verursacht die SIRT eine klinisch relevante Leberfibrose?

Bedingt durch den bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms führt eine Leberfibrose morphologisch zu einer Schrumpfung des Organs, welche radiologisch anhand der CT- bzw. MRT-Bildgebung erkannt werden kann. Es werden daher die Volumina der Leber vor und nach SIRT bestimmt und miteinander verglichen. Um das Leberparenchym unabhängig von der Tumorgröße beurteilen zu können, werden zusätzlich die Volumina der Metastasen subtrahiert.

2.) Wird infolge der Leberschädigung eine portale Hypertension induziert?

Eines der wichtigsten diagnostischen Zeichen der portalen Hypertension ist die Splenomegalie. Außerdem kommt es durch den Druckanstieg zu einer Verbreiterung der Portalgefäße bzw. der zuführenden Venen. In der Untersuchung werden daher das Volumen der Milz sowie die Durchmesser der entsprechenden Gefäße vor und nach Therapie verglichen.

3.) Kommt es zu einer therapieassoziierten laborchemischen Beeinträchtigung der Leberfunktion?

Der Anstieg leberspezifischer Laborwerte soll anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 des National Cancer Institute beurteilt werden.

1.2 Kolorektales Karzinom (KRK)

Unter dem Begriff kolorektales Karzinom (KRK) werden Entartungen von Schleimhautzellen des Kolons und des Rektums zusammengefasst. Per Definition liegt ein Kolonkarzinom vor, wenn der makroskopisch erkennbare aborale Tumorrand bei starrer Rektosigmoidoskopie 16 cm oder mehr von der Linea anocutanea entfernt ist. Rektumkarzinome befinden sich entsprechend distal dieser Begrenzung.

60% der KRK sind im Rektum und Sigmoid lokalisiert, 15% im Coecum und Colon ascendens, 15% im Colon transversum und 10% im Colon descendens.

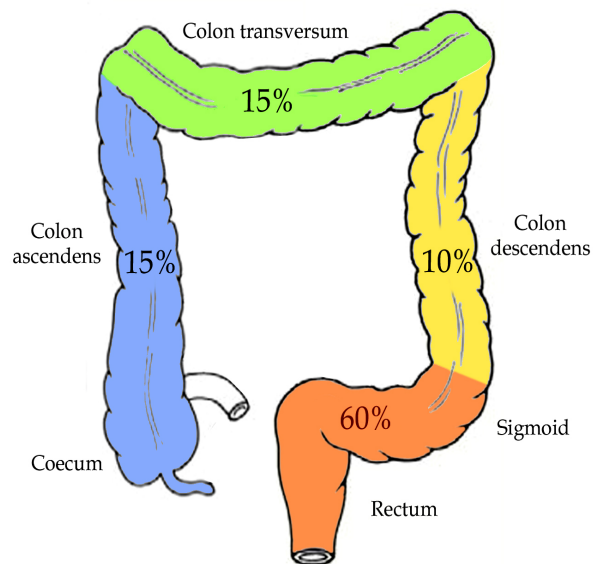


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des KRK

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) zählt weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren, wobei die Inzidenzraten international erheblich variieren. Die höchste Erkrankungsrate findet man in Nordamerika, Ozeanien und Europa, einschließlich den osteuropäischen Ländern. In Afrika, Asien und Lateinamerika tritt das KRK eher selten auf [9][10][11]. Diese Häufigkeitsunterschiede lassen sich im Wesentlichen auf die unterschiedlichen geographischen Lebensgewohnheiten zurückführen. So begünstigen die typischen westlichen Ernährungsformen sowie Übergewicht und Bewegungsmangel die Entstehung des kolorektalen Karzinoms (siehe unten). Migrationsstudien konnten zeigen, dass Einwanderer bereits nach einer Generation ähnliche Inzidenzzahlen aufweisen wie die einheimische Bevölkerung.

In Deutschland erkrankten nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes jährlich 39.000 Männer und etwa 33.000 Frauen [1]. Damit ist das kolorektale Karzinom mit 16% die zweithäufigste Krebsneuerkrankung und mit 13% auch die zweithäufigste Krebstodesursache. Diese Zahlen werden bei Männern lediglich noch vom Bronchialkarzinom und bei Frauen vom Mammakarzinom übertroffen. Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines KRK liegt für die Allgemeinbevölkerung bei 6%, wobei die Inzidenzraten ab dem 40. Lebensjahr steil ansteigen. Weniger als 10% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 50 Jahre [1][12]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen [11][13].

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell [9]: Circa 80% der Dickdarmkarzinome entstehen ohne ersichtliche familiäre Belastung „sporadisch“ und sind auf Umwelt- und besonders auf Ernährungsfaktoren zurückzuführen. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass besonders fett- und fleischreiche Ernährung das Karzinomrisiko erhöht, während eine ballaststoffreiche Kost mit einem hohen Anteil von Obst und Gemüse das Risiko senkt [13][14][15][16]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Tabakkonsum sowie

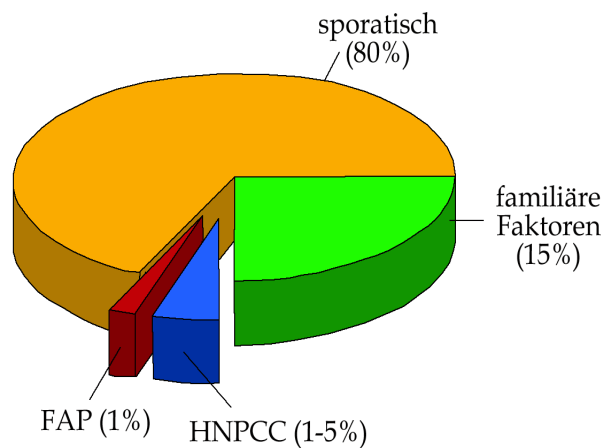


Abbildung 2: Ätiologie des KRK

ein übermäßiger Alkoholgenuß (über 30g/d) die Entstehung des KRK begünstigen [14][17]. Ein Zusammenhang zwischen dem Verbrauch von Kaffee, Tee und gesüßten Getränken konnte hingegen nicht eindeutig belegt werden [18]. Verschiedene Studien zeigten, dass regelmäßige körperliche Aktivität das Risiko für ein Kolonkarzinom senkt [19][20][21]. Auch scheinen die Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten den Heilungserfolg bzw. das Rezidivrisi-

ko zu beeinflussen. In einer US-amerikanischen Studie wurden über 1000 Patienten fünf Jahre nach primär resezierten Darmtumoren im Stadium III evaluiert. Dabei hatten Patienten, die sich besonders ungünstig ernährten, ein 3-fach erhöhtes Rückfallrisiko, bei Patienten, die nach der Operation wieder sportlich aktiv waren, trat hingegen ein Rezidiv nur halb so oft auf [22][23].

Für 15% der KRK sind familiäre Faktoren verantwortlich. Das Risiko, an einem KRK zu erkranken, ist bei positiver Familienanamnese Verwandter ersten Grades im Vergleich zur Normalbevölkerung um etwa 1,7-fach erhöht und steigt weiter mit der Zahl betroffener Verwandter und jüngerem Erkrankungsalter [13]. Ob die Ursachen in noch nicht entdeckten Genveränderungen oder in einem ähnlichen Lebensstil zu suchen sind, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden [1][13][24].

Für nur etwa 5 % der kolorektalen Karzinome ist die Entstehung durch genetische Faktoren gesichert [11][12][25]. Bei der sehr seltenen erblichen familiären adenomatösen Polyposis (FAP) haben Patienten ein annähernd hundertprozentiges Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Karzinom zu entwickeln. Zudem tritt bei diesen Patienten die maligne Entartung häufig schon in einem früheren Lebensabschnitt auf. Patienten mit einem hereditären nichtpolyposen kolorektalen Karzinom (HNPCC) haben ebenfalls ein sehr hohes Risiko für ein KRK (70-80%), welches häufig in Kombination mit anderen malignen Tumoren wie Magen-, Uterus- oder Urothelkarzinomen auftritt [1].

Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie z.B. die Colitis ulcerosa erhöhen das Krebsrisiko. Das Risiko ist dabei abhängig von Ausdehnung, Manifestationsalter und Dauer der Erkrankung [26][27][28].

1.2.2 *Morphologie und Pathogenese*

Histologisch handelt es sich beim kolorektalen Karzinom in 85 bis 95% der Fälle um ein Adenokarzinom (tubuläre, papilläre und papillo-tubuläre). Deutlich seltener finden sich muzinöse Adenokarzinome, welche durch ausgedehn-

te extrazelluläre Verschleimung imponieren, Siegelringzellkarzinome, die zu mehr als 50% aus Siegelringzellen bestehen und einen hohen Malignitätsgrad aufweisen sowie undifferenzierte Karzinome [12].

Nach aktuellem Wissensstand ist die Entstehung invasiver Malignome sowohl bei sporadischen als auch bei hereditären kolorektalen Karzinomen das Ergebnis fortschreitender Veränderungen von Darmepithelzellen über verschiedene adenomatöse Zwischenstadien. Dieser Prozess wurde 1951 erstmalig von Jackman und Mayo unter dem Begriff „Adenom-Karzinom-Sequenz“ beschrieben [29]. 1990 ordneten dann Fearon und Vogelstein den einzelnen histologischen Entwicklungsstufen Mutationen verschiedener Gene zu [30]. Dabei handelt es sich entweder um Tumorsuppressorgene, deren Genprodukte in mutierter Form als Wachstumshemmer ausfallen, oder um Onkogene, deren Genprodukte in mutierter Form den Zellzyklus beschleunigen.

Patienten mit benignen Adenomen weisen somit ein 2 bis 3-fach erhöhtes Karzinomrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Das Entartungsrisiko steigt direkt mit dem Patientenalter und der Adenomgröße, und es ist abhängig vom makroskopischen und histologischen Typ. Während tubuläre Adenome in 1 bis 4% entarten, haben villöse Adenome eine Entartungsfrequenz von bis zu 50%.

1.2.3 Klassifikation

Im heutigen Klinikalltag wird die Prognose und damit die Therapieentscheidung bei Patienten mit KRK abhängig von drei Faktoren gestellt: (i) lokale Ausbreitung des Tumors, (ii) Befall regionaler Lymphknoten und (iii) Vorhandensein von Fernmetastasen. Diese Variablen bilden die Grundlage des Staging-Systems, welches der britische Pathologe *Cuthbert Dukes* 1932 vorgeschlagen hat. Weiterentwickelt wurde dieses von der „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC), welche die Stadien des KRK mit Hilfe der TNM-Klassifikation zu fünf Stadiengruppen zusammen fasst.

1 Einleitung

In Tabelle 1 ist die Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach der TNM-Klassifikation der UICC (2002) sowie der Klassifikation nach Dukes ersichtlich:

Tabelle 1: Tumorstadien des kolorektalen Karzinoms

Dukes	UICC	TNM			Pathologisches Bild
	Stadium 0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ
A	Stadium I	T1			Tumor infiltriert Tela submucosa
		T2			Tumor infiltriert Muscularis propria
B	Stadium II A	T3			Tumor infiltriert Tela subserosa
	Stadium II B	T4			Tumor infiltriert Nachbarorgane oder das viszerale Peritoneum
C	Stadium III A	T1, T2	N1	M0	LK-Metastasen in ein bis drei perikolischen (perirektalen) LK
	Stadium III B	T3, T4			LK-Metastasen in ein bis drei perikolischen (perirektalen) LK
	Stadium III C	jedes T	N2		LK-Metastasen in mehr als drei perikolischen (perirektalen) LK
D	Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	Fernmetastasen

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Größe des Primärtumors und die Tumorausbreitung einen Einfluss auf die Prognose des KKRK haben. Den Ergebnissen der Studien von *Galen et al.* zufolge wird der Krankheitsverlauf in hohem Maße von der Immunzellaktivität im Tumor bzw. in dessen unmittelbarer Umgebung bestimmt. [31]. Eine hohe lokale Infiltration von Lymphozyten, speziell der zytotoxischen T-Zellen (CD8) und der Gedächtnis-T-Zellen (CD45RO) als Ausdruck einer starken Immunreaktion, korrelierte mit einer günstigen Prognose. Patienten mit einer geringen Infiltration entsprechender Zellen hatten signifikant höhere Rezidivraten sowie niedrigere Überlebensraten. Galen et al. empfehlen daher, die Analyse der lokalen Immunantwort in den Prozess des Stagings und der Therapieentscheidung

einzu beziehen und die Patienten bezüglich der Immunzell dichte im Tumorgebiet zu klassifizieren. Insbesondere Hochrisikopatienten, die eventuell von einer adjuvanten Chemo- oder Immuntherapie profitieren würden, könnten so möglicherweise zeitiger identifiziert werden.

1.2.4 Ausbreitung und Metastasierung

Die Leber stellt die häufigste (80%) Organmanifestation kolorektaler Fernmetastasen dar [32][12]. Der Weg der Metastasierung ist dabei abhängig von der Gefäßversorgung des jeweiligen Darmabschnitts:

Karzinome des oberen Rektumanteils, des Sigmas, des Kolons und des Coecums metastasieren über die V. mesenterica superior et inferior und die V. portae hepatis in die Leber (*Portaltyp*). Da der untere Teil des Rektums über die Vv. rectalis mediae et inferiores in die V. cava drainiert, metastasieren tief sitzende Rektumkarzinome über das rechte Herz in die Lunge (*Cavatyp*).

Zusätzlich kann sich der Tumor durch lokales Wachstum per continuitatem ausbreiten oder in regionalen Lymphknoten entlang des Verlaufs der arteriellen Gefäße metastasieren.

1.3 Die Leber als Manifestationsorgan von kolorektalen Metastasen

Die Leber ist das größte Stoffwechselorgan des Menschen und übernimmt eine Vielzahl umfangreicher und komplexer Funktionen. Obwohl sie nur etwa 1500g schwer ist, erhält sie mit einer spezifischen Durchblutung von 100 ml/min/100g etwa 30% des Herzzeitvolumens. Davon stammen 75 bis 80% aus der V. portae (Vas publicum) und lediglich 20 bis 25% aus der A. hepatica propria (Vas privatum). Während diese zuführenden Gefäße durch die Leberpforte in die Leber gelangen, treten drei Vv. hepaticae als ableitende Gefäße im Bereich der Facies diaphragmaticae aus und münden in die V. cava inferior.

Neben der Synthese lebenswichtiger Eiweiße (z.B. Gerinnungsfaktoren, Albumin, Akut-Phase-Proteine) übernimmt sie wichtige Funktionen bei der Verwertung von Nahrungsbestandteilen (z.B. Speicherung von Glucose, Fetten, Vitaminen) und produziert als exokrine Drüse Galle. Mit der Entgiftung von Ammoniak zu Harnstoff bzw. dem Abbau von Hämoglobin zu Bilirubin übernimmt sie weitere wichtige Funktionen.

Diese zentrale Stellung der Leber im menschlichen Stoffwechsel erklärt, weshalb vor allem die Metastasierung des KRK in die Leber das Überleben der betroffenen Patienten in der Regel stark limitiert. Als Folge der hepatischen Metastasierung kommt es zu einem Leberversagen, welches sich unter anderem durch eine Aszites, einen Ikterus sowie Gerinnungsstörungen klinisch manifestiert. Durch den Verlust der Entgiftungsfunktion und konsekutiver Ammoniakintoxikation kommt es im Verlauf zu einer hepatischen Enzephalopathie bis hin zum Koma hepaticum und späterem Multiorganversagen [33]. Dabei liegt die mittlere Überlebenszeit bei unbehandelten Lebermetastasen bei ca. 7 Monaten [34].

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lassen sich bei ungefähr 25% der Patienten mit KRK bereits Lebermetastasen nachweisen. Die Leber ist dabei in ca. 40% der Fälle das einzige betroffene Organ der Metastasierung [2]. Das Ausmaß der Lebermetastasierung hat dabei entscheidenden Einfluss auf die Prognose. In einer retrospektiven Analyse von 113 Patienten [33] war das 1-Jahres-Überleben bei ausgedehnter Lebererkrankung 5.7%, bei auf ein Segment oder einen Leberlappen beschränkter Metastasierung 27% und bei einer solitären Metastase 60%.

Mehr als die Hälfte der Patienten im UICC-Stadium II oder III entwickeln im späteren Krankheitsverlauf Lebermetastasen [35]. In einer französischen Studie [36], in der 3655 Patienten nach Resektion des kolorektalen Primärtumors evaluiert wurden, traten nach 5 Jahren bei 12,8% metachrone Lebermetastasen auf (Stadium I: 3.7%, Stadium II: 13.3%, Stadium III: 30.4%). Im Rahmen

1.3 Die Leber als Manifestationsorgan von kolorektalen Metastasen

von Autopsiestudien konnten bei ca. 65% der Patienten mit Kolonkarzinom und bei ca. 47% der Patienten mit Rektumkarzinom Tumorinfiltrationen in der Leber nachgewiesen werden [32][37][38]. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung des Beherrschens der Lebermetastasen für das Überleben dieser Patienten.

1.4 Therapeutische Optionen bei Lebermetastasen

Die Behandlungsmöglichkeiten kolorektaler Lebermetastasen haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Durch die Weiterentwicklung der unterschiedlichen Disziplinen (verbesserte Diagnostik durch sensitivere Bildgebung, Weiterentwicklung des peri- und intraoperativen Managements, Einführung neuer Chemotherapiekonzepte, sowie zusätzlicher Einsatz monoklonaler Antikörper) erreichen Patienten heute mittlere Überlebenszeiten von über zwei Jahren. Dennoch ist das Ergebnis nicht zufriedenstellend, so dass die Behandlung kolorektaler Lebermetastasen nach wie vor eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt.

1.4.1 Etablierte Behandlungskonzepte

Um eine Standardisierung der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zu ermöglichen, wurde von der Colorectal Metastases Treatment Group (ECMTG) ein Klassifikationssystem vorgeschlagen, nach dem die Patienten bezüglich der Wahl der entsprechenden Therapie in drei Gruppen eingeteilt werden [39][40][41]. Die Klassifikation unterscheidet Patienten mit (i) primär resektablen, (ii) potentiell resektablen und (iii) wahrscheinlich nicht resektablen Lebermetastasen. Basierend auf der aktuellen Studienlage liegen resektable Metastasen vor, wenn bei nicht vorgeschädigter Leber ein Leberrestvolumen von mehr als 30% erhalten werden kann, keine nicht resektablen extrahepatischen Tumormanifestationen sowie keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen [42].

Nur bei etwa 20% der Patienten sind die Metastasen primär resektabel [40]. In diesem Fall ist die Leberresektion Therapie der Wahl [43]. Nach erfolgreicher R0-Resektion liegt das 5-Jahres-Überleben heute zwischen 30 und 50% [44][45]. Allerdings kommt es bei alleiniger Leberresektion in bis zu 70% der Fälle zu einem Rezidiv [46]. Die Frage, ob Patienten mit primär resektablen Metastasen von einer (neo-) adjuvanten Therapie profitieren, ist daher Gegenstand aktueller Diskussionen. Gegen den Einsatz neoadjuvanter Strategien spricht, dass alle aktuellen Chemotherapeutika hepatotoxische Nebenwirkungen besitzen. So kann Oxaliplatin eine sinusoidale Obstruktion („blue liver“) begünstigen und Irinotecan eine Steatosis hepatis induzieren, welche wiederum die perioperativen Komplikationen signifikant erhöht [47]. Demgegenüber könnten bei Therapieansprechen kleinere und somit risikoärmere Resektionen durchgeführt werden. Außerdem würden Patienten, welche unter Chemotherapie progredient sind, identifiziert werden, da diese von einer Resektion nicht profitieren [48][49]. In der 2008 von Nordlinger et al. publizierten Studie [50] wurde die perioperative Therapie mit FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin) vor und nach Leberresektion mit der alleinigen Resektion verglichen. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren verfehlte in der „Intent-to-treat“- Analyse knapp das Signifikanzniveau. Die Betrachtung der tatsächlich operierten Patienten zeigte allerdings einen signifikanten Vorteil der chemotherapierten Patienten von 9,2% (33,2% versus 42,4%). Die perioperative Komplikationsrate war demgegenüber im Chemotherapiearm signifikant erhöht (25% versus 16%), ohne jedoch die postoperative Mortalität zu beeinflussen. Entsprechend formulierte die Leitlinie der DGVS zurückhaltend, dass eine neoadjuvante systemische Therapie nur „in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden kann“ [43].

Bei Patienten mit primär nicht resektablen Lebermetastasen, Gruppe (ii) und (iii), ist eine systemische Gabe von Chemotherapeutika wie Fluorouracil, Irinotecan, Leucovorin oder Oxaliplatin Standard. Dabei erhalten Patienten der Gruppe (ii) die effektivste systemische Kombinationstherapie (intensivier-

te Therapie), mit dem Ziel, durch Verkleinerung der Lebermetastasen („Downsizing“) eine sekundäre Resektabilität mit potentieller Heilung zu erreichen [43]. Die Grundlage für diesen Therapieansatz lieferte die von Bismuth et al. veröffentlichten Studie [51], in der das 3- bzw. 5-Jahres-Überleben der R0-resezierten Patienten nach Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin 54 bzw. 40% betrug. Dies entsprach den Ergebnissen nach Operation primär resektabler Metastasen. Aus zahlreichen Studien, die die Potenz weiterer Chemotherapieregime untersuchten, kann zusammengefasst werden, dass zwischen 12 bis 40% der Patienten mit primär irresektablen Metastasen einer kurativen Resektion zugeführt werden können, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten zwischen 40 und 60% liegt [52][53][54][55]. Durch den zusätzlichen Einsatz zielgerichteter Substanzen, wie den Angiogenese-Hemmer Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) oder Cetuximab, einem Antikörper gegen EGFR (epidermal growth factor receptor), können weitere Verbesserungen erzielt werden [56][57].

Der größte Teil der Patienten fällt jedoch in die Gruppe (iii), in der aufgrund multipler Metastasen eine sekundäre Resektabilität eher unwahrscheinlich ist. Hier wird eine weniger intensivisierte palliative Therapie empfohlen, bei der die Lebensqualität im Vordergrund steht und lediglich eine Lebensverlängerung angestrebt werden kann [43]. Insbesondere bei diesen Patienten besteht eine große Nachfrage nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

1.4.2 Alternative Behandlungsmöglichkeiten

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich neben der Chemotherapie und der Chirurgie eine Reihe innovativer lokaler Therapieverfahren entwickelt. Abhängig vom Grundprinzip wird zwischen *perkutan-ablativen* und *katheterinterventionellen* Verfahren unterschieden. Als Mono- oder als Kombinationstherapie erlangen sie zunehmend Akzeptanz. Von den aktuellen Leitlinien wird

ihr Einsatz bislang nur innerhalb von Studien empfohlen, da ihr Stellenwert im onkologischen Behandlungskonzept aufgrund bisher fehlender klinisch randomisierter Studien noch unklar ist [43].

Perkutan-ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA), die laser-induzierte Thermotherapie (LITT) und die Kryoablation werden eingesetzt, um den Tumor in situ zu zerstören. Die am besten untersuchte Ablationsmethode ist die RFA. Sie verwendet hochfrequenten Wechselstrom, der bildgesteuert über spezielle Elektronennadeln gezielt in das Tumorgewebe eingebracht wird und so über Induktion von Hitze Koagulationsnekrosen erzeugt. Tumoren können minimalinvasiv und unter weitestgehender Schonung des umgebenden Gewebes zerstört werden. Da bisher keine prospektiven Daten zu den lokalen Ablationsverfahren im Vergleich zu einer kurativen Leberresektion vorliegen, werden sie nicht als Alternative zu einer Leberresektion empfohlen. Allerdings deuten Ergebnisse von zahlreichen Studien mit kleinen Fallzahlen auf eine Gleichwertigkeit dieser Therapieformen bezüglich eines krankheitsfreien Überlebens hin. Vor allem scheinen Patienten mit lokal begrenzter Tumorerkrankung zu profitieren. Laut Hänsler et al. [58] sollen hypertherme Ablationsverfahren möglicherweise eine Stimulation des Immunsystems bewirken und somit zu einem verlängertem Überleben beitragen. In der Praxis werden lokal destruierende Maßnahmen bei Patienten mit nicht rezidierbaren Lebermetastasen eingesetzt, sofern diese eine gewisse Anzahl und Größe noch nicht überschritten haben. Unter Umständen kann auch durch eine Kombination mit anderen Therapieverfahren eine vollständige Tumordestruktion erreicht werden [59][60].

Zu den *katheterinterventionellen Verfahren* gehören unter anderem die transarterielle Chemoperfusion (HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy), die transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE/TAE) und die Selektive interne (interstielle) Radiotherapie (SIRT). Für die Verteilung von Anti-Tumor-Wirkstoffen nutzen sie den vaskulären Zugang und werden als palliative Therapiemaßnahme bei diffusen und multifokalen Tumorherden eingesetzt, welche

weder chirurgisch noch lokal-ablativ behandelt werden können. Das Wirkprinzip basiert auf der Tatsache, dass gesundes Leberparenchym neben der arteriellen Versorgung zu einem Großteil aus der V. portae versorgt wird, Tumoren hingegen ihre Blutversorgung ab einer Größe von 3mm nahezu ausschließlich über die A. hepatica beziehen [61]. Zudem zeigen Tumoren aufgrund der Neoangiogenese während ihres Wachstums eine um Vielfaches höhere arterielle Gefäßdichte (3- bis 200-fach) im Vergleich zum gesunden Nachbargewebe [60][62]. Daraus ergibt sich, dass bei Infusion über die Leberarterie hohe Konzentrationen des applizierten Stoffes im Tumorgewebe erreicht werden, wobei das restliche Leberparenchym weitestgehend ausgespart bleibt.

Die SIRT als eines der katheterinterventionellen Verfahren wird separat in Kapitel 1.5 vorgestellt. Bei der transarteriellen Chemoperfusion (HAIC) wird ein Zytostatikum über ein Port- oder Pumpsystem in die A. hepatica propria infundiert. Durch den first-pass-Mechanismus der Leber und die damit verbundene Extraktion des Medikaments aus der arteriellen Zirkulation wird die systemische Toxizität niedrig gehalten.

Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird das zu infundierende Zytostatikum mit einem ölhaltigem Embolisat (z.B. Lipiodol) oder beladbaren Microsphenen (DEBIRI) kombiniert, wodurch eine selektive ischämische und zytotoxische Schädigung der Metastasen erreicht wird. Die durch die Embolisation bewirkte Flussminderung führt zu einer längeren Kontaktzeit und damit höheren Diffusion des Chemotherapeutikums im Kapillarbereich.

Die hier vorgestellten Verfahren geben einen kleinen Einblick in die Vielfältigkeit der onkologischen Therapiemodalitäten zur Bekämpfung von Lebermetastasen. Es bleibt abzuwarten, ob größere kontrollierte Vergleichsstudien einen tatsächlichen klinischen Erfolg belegen können.

1.5 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

1.5.1 Wirkungsweise

Insbesondere durch die limitierte Strahlentoleranz des Lebergewebes spielte die Strahlentherapie bei Lebertumoren lange Zeit eine untergeordnete Rolle. Für eine effektive Behandlung von Lebermetastasen eines Adenokarzinoms ist eine Strahlendosis von 70 bis 90 Gy notwendig (siehe Abbildung 3). Demgegenüber kann sich ab einer Ganzleberdosis von etwa 30 bis 35 Gy das schwerwiegende Krankheitsbild der „Radiation induced Liver Disease“ (RILD oder Strahlenhepatitis) entwickeln, welches mit Fibrosierungen im Leberparenchym bis hin zu venookklusiven Veränderungen einhergeht [63][64][65][66].

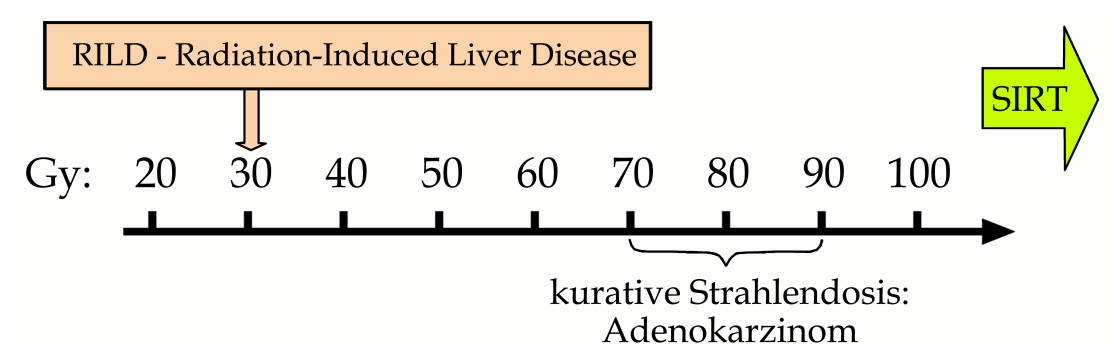


Abbildung 3: Strahlentoleranz der Leber und Strahlensensitivität des Tumors [69].

Die Selektive Interne Radiotherapie bietet nun die Möglichkeit, den Tumor lokal zu bestrahlen, ohne den gefürchteten Nebeneffekt auf das gesunde Lebergewebe. Verwendet wird $^{90}\text{Yttrium}$, ein reiner Betastrahler, welcher an biokompatible Harzpartikel (SIR-Microspheres®, Sirtex Medical) gekoppelt wird. $^{90}\text{Yttrium}$ entsteht durch Neutronenbeschuss von $^{89}\text{Yttrium}$. Es deponiert eine Energie von durchschnittlich 0,94 MeV pro Zerfall und hat eine sehr kurze Reichweite von durchschnittlich 2,5 mm. Mit einer Halbwertszeit von 64 Stunden zerfällt es zu inaktivem $^{90}\text{Zirkonium}$ [60].

Analog zur transarteriellen (Chemo-)Embolisation werden die speziellen Durchblutungsverhältnisse der Leber bzw. des Tumors (siehe Kapitel 1.4.2) genutzt, um über den arteriellen Zugang eine Anreicherung der Partikel im

Kapillarbett des Tumors zu erreichen. Aufgrund der kurzen Reichweite der Betastrahlen und der verhältnismäßig geringen Konzentration der Mikrosphären im gesunden Leberparenchym wird der Tumor lokal bestrahlt, ohne umliegendes gesundes Gewebe stark in Mitleidenschaft zu ziehen. Verschiedene Studien, die die Verteilung der Strahlendosen in der Leber bei Patienten nach SIRT untersuchten, berichten über hohe Herddosen im Tumor (100Gy bis über 300Gy) bei steilem Dosisabfall an den Grenzzonen auf weniger als durchschnittlich 10Gy im normalen Lebergewebe [67][68][69].

Die SIRT kombiniert somit zwei therapeutische Effekte: zum einen die Embolisation der präkapillären Tumorgefäße durch die Harzpartikel und zum anderen eine interstitielle Hochdosis-Strahlentherapie durch das $^{90}\text{Yttrium}$.

1.5.2 Aktuelle Studienergebnisse

Die Entwicklung der SIRT begann in den 80er Jahren im Krebsforschungszentrum CIP in Perth, Australien. Seit 2002 ist sie auch in Europa zugelassen und wird seit 2006 in Deutschland als kassenärztliche Leistung angeboten. Laut den bisher vorliegenden Ergebnissen von Studien mit kleinen Fallzahlen zeigt die Behandlung mit $^{90}\text{Yttrium}$ -Harzmikrosphären bei Patienten mit kolorektalen Metastasen einen positiven Effekt auf das Überleben und die Lebensqualität dieser Patienten [8].

Jakobs et al. [70] veröffentlichten 2008 eine umfangreiche Zusammenstellung der wichtigsten Studienergebnisse zur SIRT. In Tabelle 2 sind einige dieser sowie nachfolgende Studien mit ihren Ergebnissen aufgeführt.

Die SIRT wurde als alleinige Therapieoption sowie als Kombinationstherapie mit verschiedenen regionalen und lokalen Chemotherapieregimen untersucht. Die Vergleichsstudien zeigten ein deutlich besseres Ansprechen der Lebermetastasen auf eine Chemotherapie mit SIRT als auf eine alleinige Chemotherapie. So wurde z.B. in einer Phase-III-Studie von Gray et al. [71] die Effektivität einer lokalen transarteriellen Chemotherapie (HAIC) mit einer Kombi-

1 Einleitung

nationstherapie aus HAIC und SIRT verglichen. Wie in Tabelle 2 ersichtlich zeigten die Patienten, die zusätzlich mit ^{90}Y trium-Mikrosphären behandelten wurden, bessere Ansprechraten als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Tabelle 2: Ergebnisse der SIRT beim hepatisch metastasierten KRK [70]. Die Werte der nicht mit ^{90}Y trium-Mikrosphären behandelten Vergleichsgruppen sind rot markiert. **RECIST:** Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens solider Tumoren, **PR:** partielles Ansprechen, **SD:** stabile Tumorlast, **PD:** Tumorprogress, **HAIC:** hepatic arterial infusion chemotherapy, **syCh:** systemische Chemotherapie, **CEA:** Karzinoembryonales Antigen, **J:** Jahre, **Mo:** Monate

Autor/ Jahr	Konzept	Fall- zahl	An- sprech-rate (Bild- gebung)	Ansprech- rate (Tumor- marker)	Intra- hepatischer Tumor- progress	Überleben (ab SIRT)
Gray et al. 2001 [71]	Ersttherapie SIRT + HAIC (Floxuridine)	74	RECIST PR = 44% (18%)	CEA = - 72% (- 47%)	15,9 Mo (9,7 Mo)	1 J: 72 % (68 %) 2 J: 39 % (29 %) 3 J: 17 % (6,5 %) 5 J: 3,5 % (0 %)
Stubbs et al. 2001 [72]	Ersttherapie SIRT + HAIC (5-Fluorouracil)	50	PR = 72% SD = 18% PD = 9%	CEA = - 75%	nicht ange- geben	Median 9,8 Mo
Van Hazel et al. 2005 [73]	Ersttherapie SIRT + syCh (5-FU/Leukovorin)	21	RECIST PR = 91% CR = 9%	nicht angegeben	18,6 Mo (3,6 Mo)	Median 29,4 Mo (12,8 Mo)
Sharma et al. 2007 [74]	Ersttherapie SIRT + syCh (FOLFOX4)	20	RECIST PR = 90% CR = 10%	CEA = - 98%	12,3 Mo	nicht angegeben
Lim et al. 2005 [75]	Dritttherapie SIRT + syCh (5-Fluorouracil)	30	RECIST PR = 33% SD = 27% PD = 40%	nicht angegeben	5,3 Mo	nicht angegeben
Kennedy et al. 2006 [4]	Vierttherapie (in 87% der Fälle) SIRT ohne syCh	208	RECIST PR = 35,5% SD = 55% PD = 10% PET = 85%	CEA - 50% nach 3 Mo	nicht angegeben	Responser: 10,5 Mo Non-Respon- ser: 4,5 Mo
Jakobs et al. 2008 [76]	Vierttherapie (in 70% der Fälle) SIRT ohne syCh	41	RECIST PR = 17% SD = 61% PD = 10%	CEA = - 28% (Responser - 68%)	6,0 Mo	Median 10,5 Mo
Mulcahy et al. 2009 [77]	Dritt- und Viert- therapie SIRT ohne syCh	72	RECIST PR + CD = 40%	CEA-Abfall bei 90% der Patienten	15,4 Mo	14,5 Mo
Cianni et al. 2009 [78]	Dritt- und Viert- therapie SIRT ohne syCh	41	RECIST PR = 41% SD = 34% PD = 20% CR = 5%	CEA-Abfall bei allen Pa- tienten	9,3 Mo	12,8 Mo

Obwohl die Aussagekraft jeder einzelnen der in Tabelle 2 aufgeführten Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen vergleichsweise gering ist, kann bei der Betrachtung aller Studien ein deutlicher Trend beobachtet werden. Alle Autoren beschreiben eine deutliche Größenabnahme der Lebertumoren nach SIRT. Entsprechend der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)* konnte ein partielles Ansprechen in 17% bis 91%, eine stabile Erkrankungssituation in 18% bis 61% und eine vollständige Remission in ca. 10% der Fälle beobachtet werden. In den Studien mit Verlaufsmessungen zum Karzinoembryonalen Antigen wurde in 28% bis 98% der Fälle ein Abfall im Serum nachgewiesen.

Besonders erwähnt sei die retrospektive Multicenterstudie von Kennedy et al. [4]. Alle 208 eingeschlossenen Patienten zeigten unter der Behandlung mit den klassischen Zytostatika sowie den modernen Antikörpern einen Tumorprogress. Bei 87% der Patienten versagte bereits das dritte Chemotherapieregime. Selbst bei diesem multipel vorbehandelten Patientenkollektiv konnte ein deutliches Therapieansprechen in der Bildgebung und im Tumormarkerverlauf beobachtet werden. Die PET-CT-Untersuchung zeigte sogar bei 85% der Patienten eine Abnahme der Tumoraktivität.

Hoffmann et al. [79] konnten bei einzelnen Patienten mittels SIRT eine so deutliche Reduktion des Tumors erreichen, dass eine anschließende RFA möglich war. Mit der Kombination aus SIRT und RFA konnte bildgebend eine vollständige Tumorfreiheit erreicht werden. Die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben sind noch unklar.

Die bisher ermutigenden Ergebnisse dieser Studien werden derzeit in mehreren großen, prospektiv-kontrollierten (Phase-III-) Studien untersucht:

Die multinationale *SIRFLOX*-Studie [80] prüft anhand von 450 eingeschlossenen Patienten mit mKRK, ob diese unter einer Standard-Chemotherapie FOLFOX¹ (mit und ohne Bevacizumab) von einer zusätzlichen Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium profitieren. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die *FOXFIRE*-Studie in Großbritannien. Die Studien werden zeigen, ob sich die SIRT in

¹ Oxaliplatin + Leucovorin + 5-Fluorouracil

1 Einleitung

Kombination mit anderen modernen Therapiekonzepten als Erstlinienbehandlung etablieren kann.

2 Patienten, Datenmaterial und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 *Allgemeine Angaben*

In der vorliegenden Arbeit wird über Patienten berichtet, die nach einem kolorektalen Karzinom multiple, auf die Leber begrenzte Metastasen entwickelten. Auf Grund einer großen Tumorlast bzw. ungünstiger Lage der Metastasen kamen bei diesen Patienten weder eine chirurgische Resektion noch minimal invasive, ablativ Verfahren in Frage. Die Patienten waren in der Regel mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen behandelt worden, die entweder aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten abgebrochen werden mussten oder bei denen ein Tumorprogress unter Therapie beobachtet wurde.

Die klassischen Therapieoptionen waren somit ausgeschöpft und es wurde nach sorgfältigem Abwägen die Durchführung einer SIRT beschlossen.

Da die Radioembolisation eine interdisziplinäre Therapieform darstellt, erfolgte die Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit Kollegen der verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen. Jeder einzelne Patient wurde einem Ärzteteam, bestehend aus Radiologen, Nuklearmedizinern, Onkologen, Gastroenterologen und Chirurgen vorgestellt und die Indikation zur SIRT individuell erarbeitet.

Die Patienten wurden zwischen Juni 2005 und April 2008 im Institut für Klinische Radiologie Goßhadern behandelt, wobei interventionell erfahrene Radiologen die SIRT durchführten. In der Auswertung wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens eine Nachuntersuchung vorlag. Dies traf von den 60 therapierten Patienten auf 18 Frauen (32%) und 39 Männer (68%) zu. Das durchschnittliche Alter lag bei 63 Jahren (zwischen 38 und 78 Jahren), wobei 54 Patienten das 50. Lebensjahr bereits überschritten hatten.

Tabelle 3: Altersverteilung der evaluierten Patienten

	♀	♂
Anzahl	18	39
Alter (in Jahren)	38 bis 78	
Mittelwert Alter (in Jahren)	63	

Bei vier Patienten wurde bereits eine Leberteilesektion im rechten Leberlappen und bei weiteren vier Patienten im linken Leberlappen vorgenommen. Zwei Patienten wurden in ihrer Krankheitsgeschichte splenektomiert.

Die Patienten wurden über Risiken und Nebenwirkungen der geplanten Therapie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.1.2 Kriterien der Patientenauswahl

Die SIRT kann potentiell eine Vielzahl von Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb war es wichtig abzuschätzen, welche Patienten von einer Therapie profitieren könnten und unter welchen Umständen die Risiken und Nebenwirkungen der SIRT einen Nutzen in Frage stellten. Es wurden daher Kriterien erstellt, anhand derer die Patienten ausgewählt wurden.

Um die Patienten nicht unnötig zu gefährden, mussten sie sich in einem ausreichend guten Allgemeinzustand befinden. Dieser wurde anhand der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kontrolliert und sollte zwischen 0 und 2 liegen [81][82].

Da unter der Therapie eine Schädigung gesunder Leberzellen nicht vermieden werden kann, war außerdem eine adäquate Leberfunktion notwendig. Das Bilirubin sollte unter 2 mg/dL liegen, der Quick über 50% und die Transaminasen durften das 5-fache der Norm nicht überschreiten. Zeichen einer fortgeschrittenen hepatischen Funktionseinschränkung, wie das Vorliegen

eines Aszites, einer hepatischen Enzephalopathie sowie ein Serumalbumin von unter 3g/dL hatten einen Ausschluss des Patienten von der SIRT zur Folge.

Auch wurde die freie Durchgängigkeit der Portalvene gefordert. Wie oben beschrieben wird das Leberparenchym zum Großteil portalvenös versorgt. Eine verminderte Pfortaderperfusion könnte daher unter Therapie zu einer Leberzellnekrose und damit zur vitalen Bedrohung des Patienten führen.

Desweiteren mussten Patienten mit unzureichender Nierenfunktion (Kreatinin $\geq 1,8$ mg/dL) erkannt und gegebenenfalls von der Therapie ausgeschlossen werden. Sowohl das bei der Angiographie verwendete Kontrastmittel, als auch das in geringen Mengen systemisch auftretende $^{90}\text{Yttrium}$ hätten sonst die Nieren weiter belasten können.

Als weitere Ausschlusskriterien für die SIRT galten:

- ein angiographisch nicht korrigierbarer viszeraler Reflux bzw.
- ein hepato-pulmonaler Shunt von mehr als 20% (siehe Kapitel: 2.2.4)
- vorangegangene perkutane Bestrahlungen der Leber
- Therapie mit strahlensensibilisierenden Chemotherapeutika (z.B. Capecitabine) innerhalb der letzten zwei Monate
- eine klinisch relevante extrahepatische Tumormanifestation
- gravierende internistische Begleiterkrankungen
- eine Lebenserwartung von unter 6 Wochen

Die Größe des Tumors im Bereich der Leber spielte eine untergeordnete Rolle. Erst wenn der Metastasenanteil 60% des Lebervolumens überschritt, musste die Therapieindikation neu überdacht werden [83][84].

2.2 Präinterventionelle Untersuchungen

Bei den Evaluierungsuntersuchungen, die im Median einen Monat vor Therapie stattfanden, wurde neben der gründlichen Anamnese und körperlichen

Untersuchung eine Laboruntersuchung durchgeführt. Zur Beurteilung der intrahepatischen Ausdehnung des Tumors und zum Ausschluss extrahepatischer Metastasen bzw. einer Pfortaderthrombose, wurde bei allen Patienten ein Ganzkörper-CT bzw. ein PET/CT gefahren. Für die Therapieplanung bzw. die Dosisberechnung der ^{90}Y trium-Mikrosphären musste außerdem ein MRT der Leber vorliegen.

Circa ein bis zwei Wochen vor Therapie wurde bei allen Patienten eine vorbereitende Angiographie der intraabdominellen Gefäße durchgeführt. Eventuell bestehende Kollateralgefäße in andere Organsysteme, durch die ein Abstrom der ^{90}Y trium-Mikrosphären in gesundes Gewebe zu befürchten wäre, konnten so erkannt und gegebenenfalls mittels Coils verschlossen werden.

In der selben Sitzung wurde eine Art Simulation der geplanten SIRT durchgeführt. Dazu wurde radioaktiv markiertes Albumin selektiv an die Stelle der linken bzw. rechten Arteria hepatica injiziert, von der aus die Yttrium-Applikation vorgesehen war. Da die Partikelgröße des Radiopharmakons ungefähr mit den bei der SIRT eingesetzten Mikrosphären übereinstimmte (SIR-Spheres[®], 20-40µm), konnte eine annähernd vergleichbare Verteilung der Partikel im Körper angenommen werden. Die emittierte Strahlung des Radiopharmakons konnte in der sich anschließenden Szintigraphie oder SPECT-CT detektiert werden und lieferte damit wichtige Informationen über eine mögliche Verteilung der ^{90}Y trium-Partikel [85].

Bei integrativer Betrachtung der Ergebnisse der morphologischen und funktionellen Bildgebung, der Angiographie und der Szintigraphie konnte eine optimale Therapieplanung erfolgen.

In den folgenden Kapiteln soll auf Details der einzelnen Untersuchungen eingegangen werden.

2.2.1 *Labor*

Die Laboruntersuchungen ergaben sich aus den Kriterien der Patientenauswahl. So wurden zur Beurteilung der Leberfunktion die Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), sowie die alkalische Phosphatase (AP), die Gamma-GT, das Bilirubin und die Gerinnungsparameter bestimmt. Die Nierenfunktion wurde mit Hilfe des Serum-Kreatinins geprüft. Neben dem Blutbild und der Laktatdehydrogenase wurde zur Verlaufskontrolle außerdem das carcinoembryonale Antigen (CEA) bestimmt.

Die Laborbestimmungen wurden nach den üblichen Standardmethoden im Labor des Klinikums Großhadern durchgeführt. Die Nüchternblutentnahme erfolgte morgens zwischen 7 und 8 Uhr.

2.2.2 *Computertomographie der Leber*

Die kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT (MDCT) der Leber ermöglicht die Darstellung der gesamten Leber in einer Atemstillstandsphase und erlaubt eine Detektion von bis zu 75% aller Leberläsionen [86]. In der Nativuntersuchung stellt sich das Leberparenchym aber auch das Tumorgewebe mit einer Dichte von 60-70 HU dar. Um Lebertumoren mit Hilfe von Kontrastmittel besser detektieren zu können, wird auch hier das Prinzip der dualen Blutversorgung der Leber sowie die starke arterielle Gefäßdichte der Tumoren genutzt. Analog zu dem unter 1.4.2 beschriebenen Wirkprinzip der kateterinterventionellen Verfahren verteilt sich Röntgenkontrastmittel, welches arteriell appliziert wird, vorzugsweise im Tumor. Hepatische Metastasen lassen sich somit abhängig von ihrer Perfusion gegenüber dem Leberparenchym kontrastieren. Das Kontrastmittel wurde hier alternativ venös appliziert, jedoch in einer zeitlich entsprechend abgestimmten Schnittbilduntersuchung mit der Datenakquisition während der arteriellen Phase.

Die Leberuntersuchung bestand aus einem biphasischen Protokoll, wobei eine spätarterielle und eine portalvenöse Phase akquiriert wurden. In der arteriellen Phase reichert sich das verabreichte Kontrastmittel über die Arteria hepatica in der Leber an. Besonders hypervaskularisierte Läsionen, wie z.B. das hepatozelluläre Karzinom (HCC), erscheinen in dieser Phase hyperdens und lassen sich gegenüber dem Parenchym abgrenzen. Die anschließende Untersuchung der portalvenösen Phase erfolgte mit einer Scanverzögerung von 60 bis 70s. Das Kontrastmittel strömt über die V. portae in die Leber, woraus sich eine kräftige Kontrastierung des Leberparenchyms ergibt. Hypovaskularisierte Tumore, wie Metastasen des kolorektalen Karzinoms, lassen sich in dieser Phase gut darstellen und erscheinen im Vergleich zum Leberparenchym hypodens. Typisch für einige hypovaskularisierte Metastasen ist ein randständiger hypervaskularisierter Bereich, das sogenannte Rand-Enhancement.²

Die Computertomographie wurde in der Regel mit einer Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert (Philips Gemini® PET-CT System, Ohio, USA). Dies ermöglichte zusätzliche Aussagen über den Metabolismus und damit der Vitalität möglicher Läsionen.

Die in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten wurden, wie oben beschrieben, aufgrund ihres Primärtumors mit einer Vielzahl von Chemotherapieregimen behandelt. Dies führte oft zu einer ausgeprägten diffusen Lebersteatose, mit den entsprechenden Schwierigkeiten bei der Auswertung des Bildmaterials. Die Beurteilung des Schweregrades der Steatose hatte jedoch auch diagnostische Bedeutung, da bei ausgeprägter Steatose die Leberreserve nach SIRT eingeschränkt ist.

²Um Missverständnisse zu vermeiden soll daraufhin gewiesen werden, dass der Vaskulationstyp nichts darüber aussagt, ob ein Patient von einer SIRT profitieren wird. Auch scheinbar hypovaskularisierte Tumoren werden im Gegensatz zum Leberparenchym überwiegend arteriell versorgt.

2.2.3 Magnetresonanztomographie der Leber

Die MRT ist zurzeit hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen die genaueste Diagnostik. Sie ermöglicht im Gegensatz zur CT den Einsatz von organspezifischen Kontrastmitteln, woraus sich aktuell die höchste Sensitivität (etwa 90%) in der Diagnostik von Leberläsionen ergibt [87]. Die Aussagekraft der MRT ist unabhängig vom Steatosegrad der Leber und der MDCT vor allem im Nachweis kleiner Lebermetastasen (<1cm) deutlich überlegen.

In der MRT wird die Signalintensität des Gewebes durch die jeweiligen Geräteparameter TR (Repetitionszeit) und TE (Echozeit) sowie die Gewebeparameter T1 (longitudinale Relaxationszeit) und T2 (transversale Relaxationszeit) bestimmt. Eine entscheidende Einflussgröße auf das MRT-Signal ist der Gehalt an wassergebundenen Protonen. Zusätzlich können Kontrastmittel gegeben werden, die die T1-Zeit und die T2-Zeit der unterschiedlichen Gewebe verschieden stark beeinflussen und somit die Signalintensität der dargestellten Strukturen verändern.

Neben den klassischen, extrazellulären, unspezifischen Kontrastmitteln, welche eine Kontrastierung der Lebermetastasen analog zu den oben beschriebenen Röntgenkontrastmitteln der CT ermöglichen, stehen der Leberdiagnostik mittels MRT leberspezifische Kontrastmittel zur Verfügung:

Hepatobiliäre Kontrastmittel wie z.B. Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure) oder Gd-BOPTA (Gadobenate-Dimeglumine) werden über Bilirubintransporter in gesunde Hepatozyten aufgenommen und führen zu einer Verkürzung der Relaxationszeit in der T1-gewichteten Bildgebung. Da Tumorzellen nicht über entsprechende Transporter verfügen, stellt sich gesundes Leberparenchym im Vergleich zum Tumorgewebe hyperintens dar.

Supramagnetische Eisenoxide (SPIO: supraparamagnetic particles of iron oxide) dienen als Marker eines intakten retikuloendothelialen Systems der Le-

ber. Sie werden von kupfferschen Sternzellen der Leber phagozytiert und führen durch Verkürzung der T2-Zeit zu einer Abnahme der Signalintensität. Metastasen oder Lebertumoren, welche weniger oder keine kupfferschen Sternzellen enthalten, kommen in der T2-Bildgebung entsprechend hyperintenser zur Darstellung.

Die MRT-Bildgebung der in dieser Arbeit evaluierten Patienten wurde an einem 1,5 Tesla-System mit einer Gradientenfeldstärke von 25 mT/m durchgeführt (Siemens Medizinische Systeme, Erlangen). Zunächst wurde eine native T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz in Atemanhaltetechnik (TR-Zeit: 100-200 ms, TE-Zeit: 2-6 ms) und eine T2-gewichtete Turbospin-Echo-Sequenz angefertigt. Kolorektale Metastasen erscheinen in den T1 gewichteten Aufnahmen hypointens bis isointens, in den T2 gewichteten dagegen mäßig hyperintens. Nach Applikation von (Gadolinium-DPTA (Primovist®, 3 ml/s, 0,2 mmol/kg) wurde eine dynamische Leberuntersuchung (arterielle, portalvenöse und spätvenöse Phase) durchgeführt, in der die Metastasen entsprechend hypointens darstellten.

2.2.4 Angiographie und thorako-abdominelle Szintigraphie

In der Literatur wird eine große Bandbreite der individuellen, anatomischen Variationen der Lebergefäße beschrieben. Nicht selten haben Patienten beispielsweise eine akzessorische mittlere Leberarterie oder einen Truncus hepato-mesentericus (Verschmelzung von Truncus coeliacus und A. mesenterica superior). Gefahr dieser Normvariationen ist neben einer inkompletten Embolisation vor allem das Risiko der Fehlimplantation verbunden mit der Gefahr strahleninduzierter Organschäden. Grobe Gefäßveränderungen können mit Hilfe der Computer- bzw. der Kernspintomographie gut identifiziert werden. Kleinere Variationen entziehen sich jedoch der Auflösung. Aus diesem Grund wurde bei allen Patienten, die für eine SIRT vorgesehen waren, eine vorbereitende Angiographie der intraabdominellen Gefäße durchgeführt. Diese liefer-

te ein exaktes Bild der regionalen hepatischen Gefäßanatomie sowie der Perfusionsverhältnisse des Tumors, welches für die Kalkulation der Dosis und für eine optimale Therapieplanung zwingend erforderlich war.

2.2.4.1 Technische Durchführung der Angiographie

Die Angiographie wurde in der Regel ein bis zwei Wochen vor der geplanten Therapie durchgeführt. Die Patienten wurden dafür kurzzeitig stationär aufgenommen, 24 Stunden vorher über die Risiken der geplanten Untersuchung aufgeklärt und der Gerinnungsstatus wurde bestimmt.

Bei der Durchführung der Angiographie konnte auf Erfahrungen der Studie von Liu et al. [88] zurückgegriffen werden. Sie entwickelten Methoden zur Optimierung der Sicherheit und Effektivität leberspezifischer Interventionen unter normalen anatomischen Verhältnissen, sowie bei allgemein anzutreffenden Gefäßvariationen.

Nach sterilem Abdecken wurde in Lokalanästhesie die A. femoralis punktiert. Sobald die Spitze der Punktionsnadel sicher im Gefäßlumen lag, wurde in Seldinger-Technik eine Gefäßschleuse eingelegt, über welche der Angiographiekatheter vorgeschoben wurde.

Um eine Übersicht über den Verlauf der Aorta abdominalis und deren Abgänge zu erhalten, erfolgte unter Röntgenkontrolle die selektive Applikation von 15-20ml jodhaltigem Kontrastmittel mit einer Flussrate von 8-12ml/s.

Für die Mesentericographie wurden 10-20ml Kontrastmittel injiziert. Dies erlaubte die Einschätzung möglicher Gefäßvariationen der Leber. So konnte zum Beispiel ein Ursprung der A. hepatica dexter aus der A. mesenterica superior, wie es in 10% der Fälle beschrieben wird [89], erkannt werden.

Anschließend wurde eine indirekte Mesenterico- bzw. Spleno-Portographie durchgeführt, wobei für die Darstellung des Pfortadersystems die Passage über den Darm bzw. die Milz abgewartet werden musste. Die freie Durchgängigkeit der Portalvene ist bei geplanter SIRT essentiell, da eine verminder-

te portalvenöse Perfusion zu einer Leberzellnekrose und damit zur vitalen Bedrohung des Patienten führen kann.

Für die Coeliacographie wurde der Katheter selektiv im Truncus coeliacus platziert und weitere 10ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 3-4ml/s appliziert. Zur selektiven Darstellung des hepatischen Gefäßsystems wurde anschließend mit Hilfe eines Mikrokatheters die A. hepatica communis sondiert und die rechte und linke Leberarterie dargestellt. Bei normaler Gefäßanatomie konnten über die A. hepatica sinister die Segmente 2, 3, 4a und 4b und über die A.hepatica dexter die Segmente 1, 5, 6, 7 und 8 abgebildet werden. Von besonderem Interesse war das Erkennen von anatomischen Normvarianten sowie möglichen Gefäßveränderungen. Ein adäquater antegrader Blutfluss in die Leber ist bei geplanter SIRT zwingend erforderlich, da durch retrograden Fluss der Mikrosphären entlang des Katheters gastrointestinale Komplikationen begünstigt werden könnten.

Für die erwähnte Simulation der SIRT wurde der Katheter im letzten Schritt an die Stelle der A. hepatica dexter bzw. sinister positioniert, von der aus die geplante Yttrium-Applikation vorgesehen war. Das radioaktiv markierte Albumin (siehe Kapitel 2.2.4.3) wurde nun selektiv im Verhältnis der Leberlappenvolumina bzw. entsprechend der individuellen Tumorlast der jeweiligen Leberlappen langsam in die rechte bzw. linke Leberarterie injiziert, wobei eine Gesamtaktivität von ca. 150 MBq auf diese Gefäße aufgeteilt wurde.

Zum Ende der Untersuchung wurde das Katheter- und Schleusenmaterial entfernt, die Punktionsstelle manuell komprimiert und für 24 Stunden ein Kompressionsverband angelegt. Dem Patienten wurde für 4 bis 6 Stunden Bettruhe in Rückenlage angeraten.

2.2.4.2 Prophylaktische Embolisation

Der diagnostische Teil der Angiographie wurde durch die sogenannte Coil-embolisation ergänzt.

Wie schon erwähnt ist eine der gefürchtetsten Komplikationen der Radioembolisation die Deposition der radioaktiv beladenen Partikel in extrahepatische Organsysteme, wie Magen, Duodenum, Pankreas und Gallenblase. Diese Fehlembolisation und die damit verbundene Strahlenexposition kann im entsprechenden Organ zu schwerwiegenden Entzündungen, Blutungen bis hin zu Perforationen führen [90][91][92]. Deshalb war es notwendig, die aus dem hepatischen Stromgebiet entspringenden gastrointestinalen Kollateralen, die potentiell eine Gefahr des extrahepatischen Abstroms der Therapiesubstanz beinhalten, sicher zu identifizieren und prophylaktisch zu embolisieren. Berücksichtigt werden musste, dass es durch die embolisierende Wirkung der Harz-Mikrosphären zu einer Fluss-Umkehr im behandelten Gefäßsystem kommen konnte, weshalb die Embolisation großzügig erfolgte. Die A. gastroduodenalis wurde bei allen Patienten verschlossen.

Als Embolisat wurden entsprechende Coils, metallische Mikrospiralen mit aufgearbeiteten thrombogenen Fäden, verwendet. Bei funktionierender Gerinnung führten diese zu einer Thrombozytenaggregation und damit zum Verschluss des Gefäßes.

Die erfolgreiche Embolisation wurde mittels Kontrastmittelinjektion geprüft und falls erforderlich wurden weitere Coils gesetzt. Konnte das Gefäß nicht ausreichend verschlossen werden und kein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Katheterspitze und Gefäßabgang eingehalten werden, so galt die SIRT als technisch undurchführbar.

2.2.4.3 Szintigraphie mit metastabilem ^{99m}Tc

Bei dem während der Angiographie verabreichten, radioaktiv markierten Albumin handelt es sich um metastabiles ^{99m}Tc (^{99m}Tc), welches an

denaturierte Humanalbumin-Partikel gekoppelt wurde ($^{99(m)}\text{Tc}$ -MAA). Da Isotop $^{99(m)}\text{Tc}$ zerfällt unter Emission leicht detektierbarer Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6 Stunden in seinen Grundzustand ^{99}Tc , welches als weicher Betastrahler ungefährlich ist. Die ausgesandte Gammastrahlung des Technetiums konnte in der sich anschließenden Durchdringungs-Szintigraphie registriert und die Verteilung der Partikel im Körper visualisiert werden. Es wurden statistische Aufnahmen von Thorax und Abdomen sowie SPECT-Aufnahmen der Leberregion durchgeführt [93].

Von besonderem Interesse bei der Auswertung des Bildmaterials war die Konzentration des $^{99(m)}\text{Tc}$ -MAA im Lungenparenchym.

Bei der Applikation der $^{90}\text{Yttrium}$ - bzw. $^{99(m)}\text{Tc}$ -MAA-Partikel verbleiben nicht, wie man erwarten würde, alle Partikel im Kapillarbett der Leber bzw. des Tumors. Ein Teil der Mikrosphären gelangt über arteriovenöse Kurzschlussverbindungen der Leber, insbesondere im Gefäßbett von Tumoren, in das venöse System und wird erst im nachgeschalteten Kapillarbett der Lunge aufgehalten (hepato-pulmonaler Shunt) [94]. Die Lunge ist jedoch sehr strahlensensibel. Laut den Beobachtungen der Studie von Ho et al. [95] kann das Lungenparenchym bei einmaliger Therapie maximal 30 Gy, bei wiederholten Behandlungen bis zu 50 Gy tolerieren. Um der schwerwiegenden Komplikation einer strahleninduzierten Pneumonitis vorzubeugen, mussten daher Patienten mit erhöhtem hepatopulmonalen Shuntvolumen erkannt und gegebenenfalls von der Therapie ausgeschlossen werden [96]. Das prozentuale Shuntvolumen (L) wurde aus dem Verhältnis der im MAA-Scan detektierten Strahlung im Bereich der Lunge (A_{Lunge}) relativ zur gemessenen Gesamtstrahlung (A_{gesamt}) ermittelt:

$$L[\%] = \frac{A_{\text{Lunge}} \times 100}{A_{\text{gesamt}}}$$

Ein hepatopulmonaler Shunt von mehr als 20% wurde als Ausschlusskriterium für die SIRT betrachtet. Bei den meisten Patienten (97%) lag der Shuntanteil jedoch unter 10%, so dass einer SIRT aus pulmonologischen Gesichtspunk-

ten nichts im Wege stand. Auch bei einem Shuntvolumen zwischen 10% und 20% galt die Therapie als indiziert, jedoch mussten die Strahlendosen um 20 bis 40% reduziert werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt bei der Betrachtung der Aufnahmen war die lokale Verteilung der $^{99(m)}\text{Tc}$ -MAA-Partikel in der Leber. Unter Idealbedingungen wurde eine deutlich erhöhte Speicherung der Partikel in den tumortragenden Arealen und eine niedrige Verteilung im normalen Leberparenchym erwartet. Bei gleichmäßiger Anreicherung in der gesamten Leber musste die Therapieindikation jedoch kritisch überprüft werden, da in diesem Fall von einer hohen Strahlenexposition des gesunden Lebergewebes mit der möglichen Komplikation einer strahleninduzierten Hepatitis ausgegangen werden musste. Ähnlich der Berechnung des hepatopulmonalen Shunts konnte der Quotient von Tumor zu Nichttumor (T/N) bestimmt werden:

$$T/N = \frac{A_{\text{Tumor}} / m_{\text{Tumor}}}{A_{\text{Leber}} / m_{\text{Leber}}}$$

Dieser Parameter wurde für die Berechnung der individuellen Therapieaktivität benötigt. A und m bezeichnen die Aktivität im und die Masse des jeweiligen Gewebes.

Des weiteren wurde im MAA-Scan die Effizienz der während der Angiographie gesetzten Coils geprüft. Konnte eine Verteilung der Sphären in Organen der gastrointestinalen Strombahn nachgewiesen werden, wurde unmittelbar vor SIRT nochmals versucht, das zuständige Gefäß zu embolisieren, andernfalls galt die Therapie wie oben beschrieben als kontraindiziert.

2.2.5 Berechnung der individuellen Therapieaktivität

Ein wichtiger Bestandteil der präinterventionellen Untersuchungen war die Ermittlung der benötigten Aktivität mittels ^{90}Y trium-Mikrosphären, welche für jeden Patienten individuell erstellt wurde. Die Schwierigkeiten bei der Kalkulation der optimalen Aktivität bestanden darin, eine ausreichend hohe

Strahlendosis im Tumor zu erzielen, jedoch gleichzeitig die limitierenden Organ Dosen für das umliegende Lebergewebe sowie das Lungenparenchym zu berücksichtigen [97]. Kennedy et al. [98] entwickelten eine entsprechende Berechnungsmethode, nach der sich die Anfangsaktivität A_0 der zu verabreichenden $^{90}\text{Yttrium}$ -Mikrosphären wie folgt ergibt:

$$A_0 \text{ [GBq]} = \frac{D_{\text{Leber}}[\text{Gy}] \left(\frac{T}{N} m_{\text{Tumor}}[\text{g}] + m_{\text{Leber}}[\text{g}] \right)}{49670 \left(1 - \frac{L[\%]}{100} \right)}$$

D_{Leber} stellt die Obergrenze der für die Leber erlaubten Strahlendosis dar. Die Werte von m_{Tumor} und m_{Leber} wurden mit Hilfe der morphologischen Bildgebung (CT/MRT) ermittelt. Die Parameterwerte von T/N und von L wurden wie oben beschrieben im MAA-Scan individuell bestimmt.

Der obigen Formel liegt die Aufteilung der $^{90}\text{Yttrium}$ -Aktivität in drei Anteile zu Grunde (entsprechend der Sphärenverteilung auf Leber, Tumor und Lunge). Um dies zu verdeutlichen wurde die Formel in folgende Gestalt gebracht:

$$A_0[\text{GBq}] = \frac{D_{\text{Leber}}[\text{Gy}] m_{\text{Leber}}}{49670} \left[1 + \frac{T}{N} \frac{m_{\text{Tumor}}}{m_{\text{Leber}}} + \frac{L[\%]}{100 - L[\%]} \left(1 + \frac{T}{N} \frac{m_{\text{Tumor}}}{m_{\text{Leber}}} \right) \right]$$

Die drei Anteile tauchen entsprechend als Summanden auf. Abbildung 4 veranschaulicht obige Formel, d.h. die Aufteilung der verabreichten Strahlung (A_0) auf Leber, Tumor und Lunge. Die relativen Anteile A_{Lunge}/A_0 und $A_{\text{Leber}}/(A_{\text{Leber}} + A_{\text{Tumor}})$ sind fix (wenn auch unterschiedlich von Patient zu Patient), sie stammen aus dem individuellen MAA-Scan. Durch Hochfahren der $^{90}\text{Yttrium}$ -Gesamtmenge lässt sich also nicht die Aktivität im Tumor allein erhöhen, sondern im gleichen Maße erhöhen sich auch die Aktivitäten in Leber und Lunge.

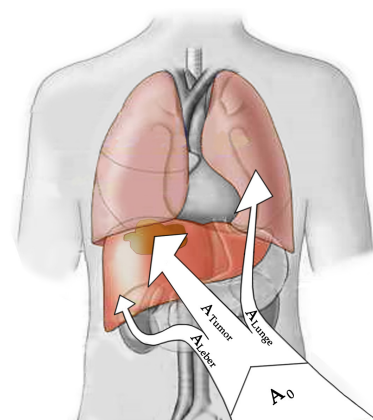


Abbildung 4: Anteilmäßige Verteilung der $^{90}\text{Yttrium}$ -Sphären (A_0) auf Leber (A_{Leber}), Tumor (A_{Tumor}) und Lunge (A_{Lunge})

Diese Berechnungsmethode konnte jedoch nicht bei allen Patienten angewendet werden, da das Volumen des Tumors bei einer multiplen und infiltrativen Metastasierung nicht exakt bestimmt werden konnte. In diesem Fall wurde der Tumoranteil in der Leber grob abgeschätzt und die Therapieaktivität anhand des Körperoberflächenmodells berechnet:

$$A_0 \text{ [GBq]} = (KOF[m^2] - 0,2) + \frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{Leber}}}$$

Diese Formel orientiert sich an der Körperoberfläche (KOF) des Patienten, welche anhand der Größe und des Gewichts abgeschätzt wurde:

$$KOF \text{ [m}^2\text{]} = 0,20247 \times (Größe[m])^{0,725} \times (Gewicht[kg])^{0,425}$$

2.3 Durchführung der Therapie

2.3.1 *Patientenvorbereitung*

Da in Deutschland bei Gabe von Radionukliden ein 48-stündiger Aufenthalt auf einer entsprechend ausgestatteten Station gesetzlich vorgeschrieben ist, wurden die Patienten, für die eine SIRT vorgesehen war, auf der nuklearmedizinischen Station aufgenommen. Am Tag der Intervention blieben die Patienten nüchtern, es wurde eine Karenz von mindestens sechs Stunden für feste Nahrung und zwei Stunden für klare Flüssigkeiten eingehalten. Zur Flüssigkeitssubstitution und i.v.-Medikation wurde jeder Patient mit einem i.v.-Zugang versorgt. Die Begleitmedikation bestand aus einem Protonenpumpen-Inhibitor als Magenschutz sowie einem Antibiotikum zur Entzündungsprophylaxe. Außerdem erhielten alle Patienten 250 mg Decortin®H, um einer therapieassoziierten Leberschwellung mit Kapselspannung vorzubeugen. Zur Prophylaxe gegen embolisationsbedingte Schmerzereignisse und Übelkeit wurde unmittelbar vor der Intervention ein Analgetikum in Kombination mit einem Antiemetikum verabreicht. Während des Eingriffs wurden die Vitalparameter der Patienten mittels Pulsoxymetrie, EKG und nicht invasiver Blutdruckmessung überwacht.

2.3.2 *Interventionelles Vorgehen*

Zunächst wurde sichergestellt, dass die aktuellen Laborwerte, sowie die oben genannten Voruntersuchungen keine Ausschlusskriterien für die Therapie darstellten. Das interventionelle Vorgehen der SIRT war analog der diagnostischen Angiographie, welche in Kapitel 4.2.4.1 beschrieben wurde. Der Truncus coeliacus und die Arteria hepatica propria wurden mit 4- oder 5-French-Kathetern sondiert, die eigentliche Therapie erfolgte über ein koaxiales Kathetersystem (2,7- French, Terumo® Progreat™ Coaxial Microcatheter).

Zur Vorbereitung der Therapie wurden erneut die arteriellen Gefäße der Leber dargestellt und, falls erforderlich, kleine Gefäßäste verschlossen, um mit

einem hohen Maß an Sicherheit einen Abstrom der Therapiesubstanz in andere Organe zu vermeiden (siehe Kapitel 4.2.4.2). Im Anschluss wurde exakt die Katheterposition aufgesucht, von der aus das $^{99(m)}\text{Tc}$ -MAA während der diagnostischen Angiographie verabreicht wurde. Um eine mögliche Fehlpositionierung der Katheterspitze (z.B. durch Patientenbewegung) zu vermeiden, wurde der Katheter fixiert und die korrekte Lage unmittelbar vor der Verabreichung der Mikrosphären angiographisch dokumentiert.

Für eine sichere Implantation der Mikrosphären werden vom Hersteller entsprechende Systeme zur Verfügung gestellt,

welche aus einem Applikations-Set und einem strahlenisolierendem Acrylbehälter bestehen.

Die Mikrosphären wurden im Acrylbehälter unmittelbar vor der Therapie durch Zuführen von sterilem Wasser in eine gebrauchsfertige Suspensionslösung versetzt. Da die Passage der Sphären über den Applikationsschlauch zu einer relevanten Strahlenexposition des Personals führen kann, mussten entsprechende Schutzmaßnahmen (Abschirmung, Abstand) eingehalten werden.

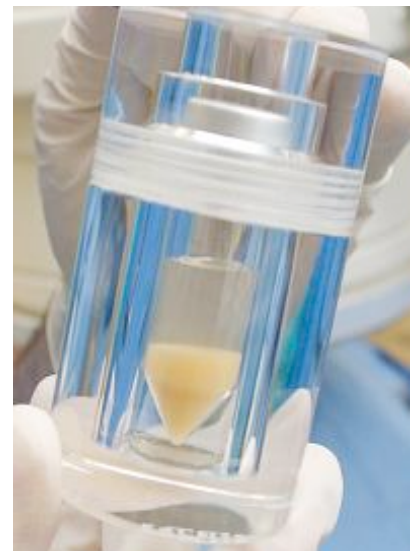


Abbildung 5: Harz-Mikrosphären im Acrylbehälter

Nachdem das Schlauchsystem angeschlossen und mit Aqua ad injectabile gespült wurde, erfolgte schließlich die Applikation der Mikrosphären. Abhängig von der regionalen Tumorlast bzw. der individuellen Gefäßversorgung der einzelnen Leberabschnitte wurde die zuvor berechnete Gesamtaktivität (im Mittel 1,9 GBq) auf beide Leberlappen aufgeteilt. Bei den Patienten, die zuvor hemihepatektomiert wurden, beschränkte sich die Behandlung auf den verbleibenden Leberlappen.

Um einen Reflux und folglich eine extrahepatischen Nuklidverschleppung zu verhindern, musste die Applikation der Mikrosphären langsam und portionsweise (über ca. 30 bis 60 Minuten) erfolgen. Außerdem wurden in regelmä-

ßigen Abständen kleine Kontrastmittelmengen injiziert, um einerseits die korrekte Lage des Katheters zu prüfen und andererseits den Grad der Embolisation sowie die Flussrichtung zu verfolgen. Im Falle einer starken Verringerung des Blutflusses oder gar einer Flussumkehr musste die Therapie in diesem Gefäßabschnitt abgebrochen werden.

Nach der Verabreichung der letzten SIR-Spheres® wurde der Katheter entfernt, zuvor jedoch gut gespült, um im Schlauchsystem verbliebene Mikrosphären nicht in andere Organsysteme zu verteilen. Wie bei der Vordiagnostik wurde ein Druckverband angelegt und dem Patient für 4-6 Stunden Bettruhe angeraten.

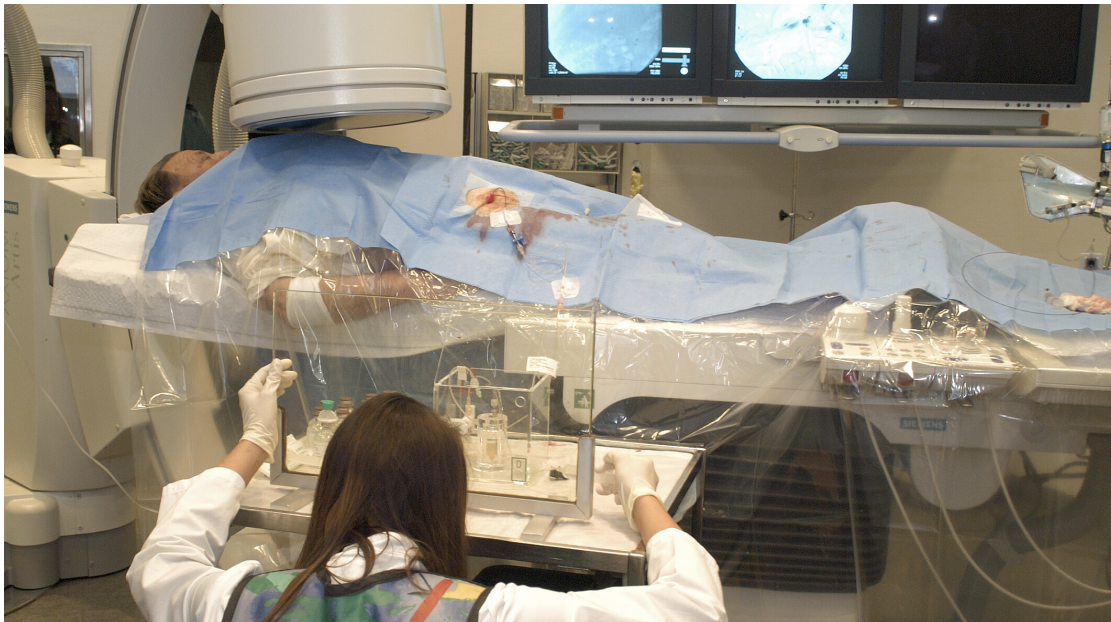


Abbildung 6: Applikation der SIR-Spheres®

2.3.3 *Posttherapeutische Bremsstrahlen-Szintigraphie*

Um die letztendliche Verteilung der ^{90}Y trium-Mikrosphären im Körper zu visualisieren, wurde bei allen Patienten maximal 24 Stunden nach der Therapie eine Kontrollszintigraphie durchgeführt. Anhand der Aufnahmen konnte analog der Szintigraphie mit Tc99mMAA die regionale Verteilung der Partikel in den einzelnen Leberanteilen bzw. den jeweiligen Leberherden beurteilt werden. Außerdem lieferte die Szintigraphie wichtige Informationen über eine möglicherweise therapiebedürftige Anreicherung der ^{90}Y trium-Sphären in andere Organsysteme. Zu diesem Zweck wurden Ganzkörper-Aufnahmen von ventral und dorsal sowie (SPECT-)Aufnahmen der Leberregion durchgeführt.

Da ^{90}Y trium als reiner Betastrahler nur eine minimale Bremsstrahlung (ca. 1–2 mSv pro Stunde) nach außen abgibt, welche mittels Gammakameras detektiert wird, liefern die Aufnahmen eine deutlich schlechtere Bildqualität als die Szintigraphie mit Tc99mMAA.

2.4 Auswertung des Bildmaterials

Bei der zur Auswertung herangezogenen morphologischen Bildgebung handelt es sich einerseits um CT- (bzw. MRT-)Aufnahmen der Nachsorgeuntersuchungen, die im Durchschnitt 92 Tage (MRT: 96 Tage) nach der Therapie stattfanden. Zum Vergleich wurde das entsprechende Bildmaterial der Evaluierungsuntersuchungen (siehe Kapitel 4.2) herangezogen, die im Durchschnitt 40 Tage (MRT: 39 Tage) vor der Therapie erstellt wurden.

2.4.1 Volumetrie

Für die computergestützte Analyse der entsprechenden Bilddaten diene die Software OncoTREAT (Version v0.970b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland). Mit Hilfe dieser Software können Volumina von Organen bzw. Geweben berechnet und dreidimensional rekonstruiert werden. OncoTREAT wurde bei MeVis Research in Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum und den radiologischen Instituten der Universitäten Berlin, Hannover, Mainz, Marburg, München und Münster im Rahmen des vom BMBF und SIEMENS geförderten Projekts VICORA entwickelt.

Zunächst wurde der entsprechende Datensatz der CT- bzw. MRT-Bildgebung auf die eigentliche Zielregion Leber, Milz und Umgebung reduziert und an eine externe Workstation versandt. Für die jeweilige Volumenbestimmung wurden die Konturen der entsprechenden Zielflächen auf jedem vorhandenen Schnittbild von Hand umrandet. Aus den so selektierten Bereichen in den Schnittebenen ermittelte OncoTREAT durch Interpolation das zugehörige Volumen. Die Abbildung 7 zeigt am Beispiel einer Patientin die in diesem Verfahren abgegrenzten Bereiche von Leber (weiß) und Milz (türkis).

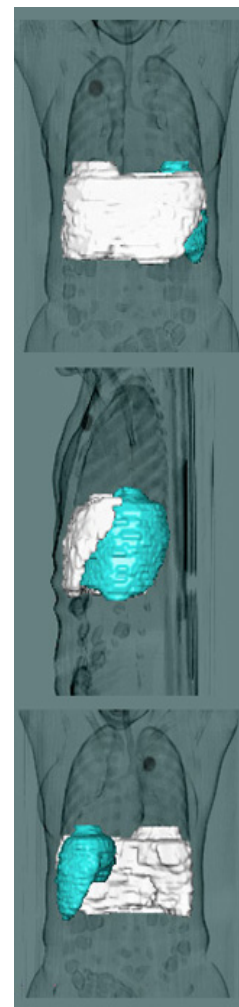


Abbildung 7: siehe Text

Abbildung 8 zeigt die Bearbeitungsoberfläche der OncoTREAT-Software. In der linken Fensterseite ist das CT-Schnittbild eines Patienten abgebildet. Die gewünschten Organbereiche wurden farblich markiert. Rechtsseitig stellt OncoTREAT die entsprechenden Volumenwerte bzw. ein resultierendes 3D-Modell (siehe Abbildung 7) dar.

Bei allen Patienten wurden zur Beurteilung einer therapiebedingten Leberfibrose bzw. einer Splenomegalie folgende Volumina vor und nach Therapie ermittelt:

- Hepar (grün)
- Pars hepatis dexter (blau)
- Pars hepatis sinister (farblich nicht markiert)
- Hepatische Metastasen (gelb)
- Splen (violett)

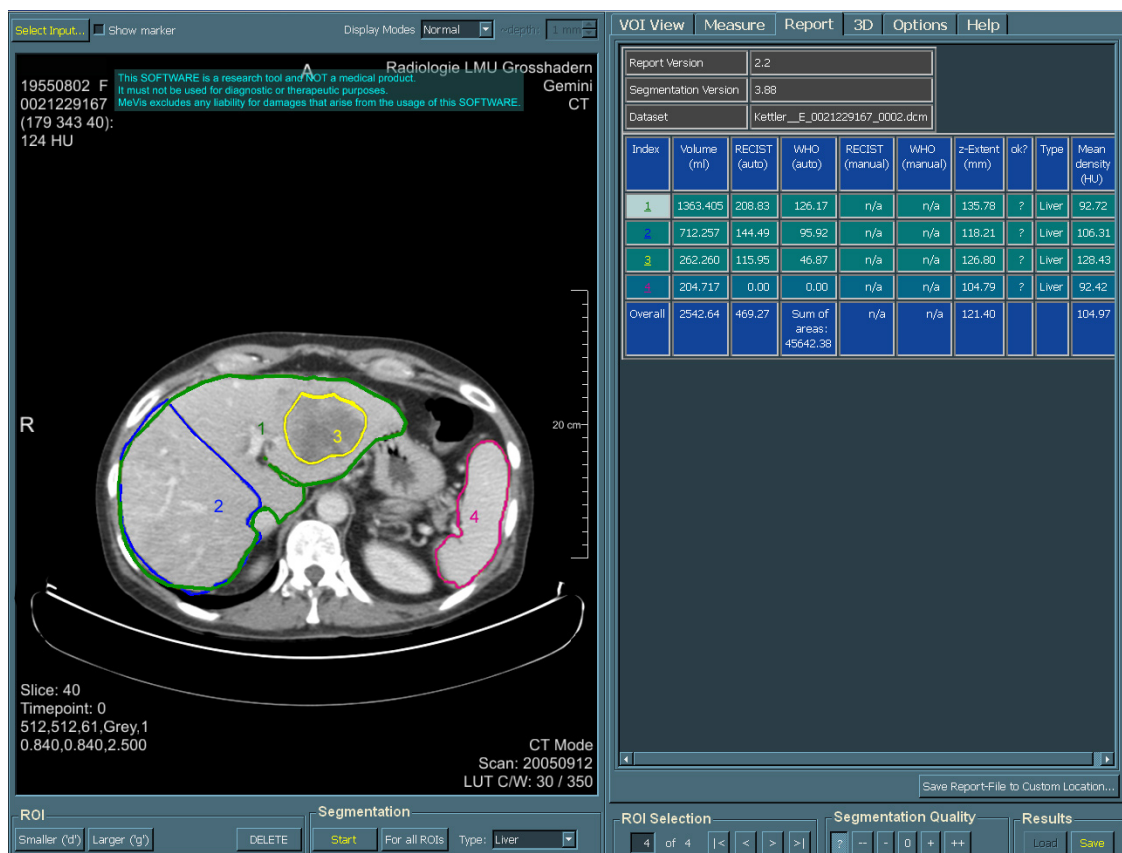


Abbildung 8: Bearbeitungsoberfläche der Software OncoTREAT (Version v0.970 b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland). Farblich markierte Flächen: (1) Leber gesamt (grün), (2) rechter Leberlappen (blau), (3) Lebermetastase (gelb), (4) Milz (violett)

Die Grenzfläche zwischen dem Pars hepatis dexter und sinister wird aufgespannt von einer gedachten Linie, die in etwa das Bett der Gallenblase mit der V.cava inferior verbindet, sowie dem Verlauf der V. hepatica intermedia. Dementsprechend wurden diese Strukturen beim Festlegen der Lebergrenzen genutzt. Abbildung 9 veranschaulicht dies anhand einer Schnittbildserie der Leber von kranial nach kaudal.

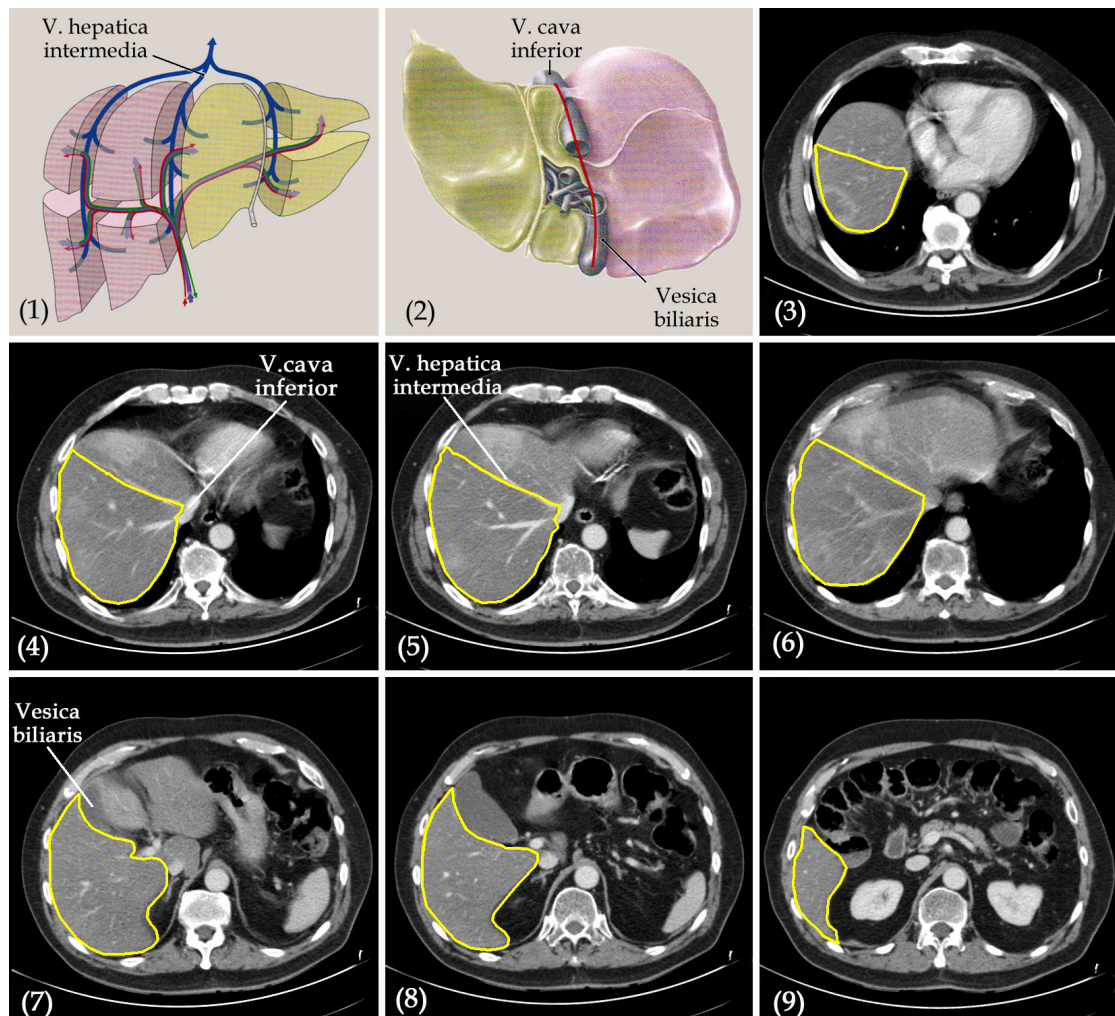


Abbildung 9: Veranschaulichung der Abgrenzung zwischen Pars hepatis dexter und sinister. (1)/ (2): Ansicht der Leber von ventral/ dorsal. Farblich markiert sind rechter Leberlappen (violett), linker Leberlappen (gelb), dazwischen die V. hepatica intermedia, V. cava inferior und die Gallenblase. (3) bis (9): Abfolge von CT-Schnittebenen eines Patienten durch die Leber von kranial nach kaudal. Schrittweise Markierung des rechten Leberlappens anhand der in (1) und (2) skizzierten anatomischen Leitstrukturen.

Zur Ermittlung des Metastasenvolumens wurde jeder Tumorherd einzeln vermessen und die Volumina automatisch zu einem Gesamtvolumen addiert.

2.4.2 Bestimmung der Gefäßdurchmesser

Zur Beurteilung einer portalvenösen Stauung wurden außerdem bei allen Patienten vor und nach SIRT folgende Gefäßdurchmesser vermessen:

- V. portae hepatis
- Ramus dexter venae portae hepatis
- Ramus sinister venae portae hepatis
- V. lienalis
- V. mesenterica superior

In der Regel wurde die portal-venöse Untersuchungsphase der kontrastmittelverstärkten CT bzw. der T1-gewichteten, fettgesättigten Kontrastmitteldynamik der MRT verwendet. Die entsprechenden CT- oder MRT-Datensätze wurden auf einem Arbeitsrechner des Picture Archiving and Communication Systems (PACS) ausgewertet, an welchem die Schnittbildserien der Vor- und Nachuntersuchung auf zwei getrennten Bildschirmen parallel dargestellt werden konnten. Dies erleichterte das Auffinden einer möglichst identischen und somit vergleichbaren Schnittebene in beiden Untersuchungen. Wie in Abbildung 10 dargestellt, wurde der relevante Bildausschnitt zunächst mit der da-

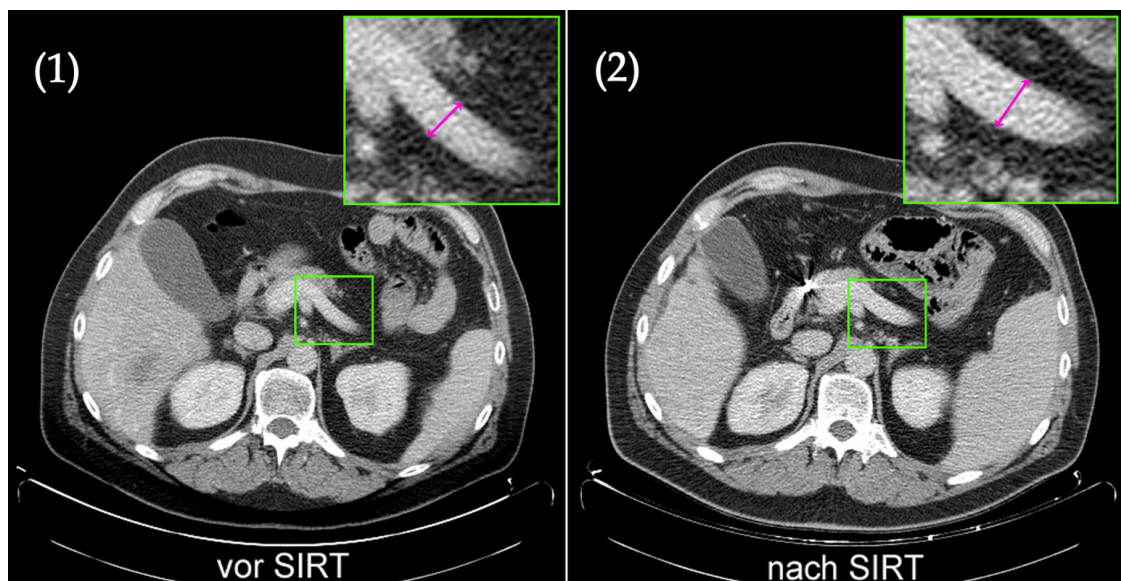


Abbildung 10: CT-Bilder eines Patienten (1) vor und (2) nach SIRT. Zur Vermessung des Durchmessers der V. lienalis wurde der entsprechende Bildausschnitt mittels Lupenfunktion (rechter oberer Bildrand) vergrößert. Der violette Doppelpfeil kennzeichnet die Stelle, an der die Messung vorgenommen wurde.

für vorgesehenen Lupenfunktion vergrößert, um die entsprechenden Gefäßdurchmesser an möglichst identischer Stelle zu ermitteln.

2.5 Auswertung der leberspezifischen Laborwerte

Zur Beurteilung einer therapieassoziierten laborchemischen Beeinträchtigung der Leberfunktion wurden folgende Parameter herangezogen:

- Bilirubin
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (auch: Alanin-Aminotransferase, ALAT, ALT)
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (auch: Aspartat-Aminotransferase, ASAT, AST)

Dabei wurden die im Rahmen der Evaluierungsuntersuchungen (siehe Kapitel 2.2.1) erhobenen Werte mit den entsprechenden Werten der Nachsorgeuntersuchungen verglichen.

Tabelle 4: Laborwerte, die in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung einer therapiebedingten Leberschädigung erfasst wurden.

Laborwert	Einheit	Referenzbereich	Biologische und medizinische Bedeutung
Bilirubin (gesamt)	mg/dL	< 1,0	Endprodukt des Häm-Abbaus Indirektes Bilirubin wird in den Leberzellen zu direkten Bilirubin konjugiert und über die Galle ausgeschieden.
GPT/ALAT	U/L ⁽³⁾	5 bis 19 (bei 25 °C)	Katalysierte Reaktion: <i>Alanin + α-Ketoglutarat = Pyruvat + Glutamat</i> Enzym ist zu ca. 80% im Zytoplasma und zu ca. 20% mitochondrial lokalisiert. Es wird daher schon bei leichter Leberzellschädigung freigesetzt.
GOT/ASAT	U/L ⁽³⁾	5 bis 15 (bei 25 °C)	Katalysierte Reaktion: <i>Aspartat + α-Ketoglutarat = Oxalacetat + Glutamat</i> Enzym ist zu ca. 20% im Zytoplasma und zu ca. 80% mitochondrial lokalisiert. Daher ist es erst bei schweren Leberzellschäden im Serum erhöht.

³ U/L = Units pro Liter. Die SI-Einheit *Units* ist definiert als diejenige Enzymmenge, die unter Standardbedingungen je Minute ein μ mol Substrat umsetzt.

2.5 Auswertung der leberspezifischen Laborwerte

Entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) wurden die Laborwerte in fünf Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 5). Dieses Bewertungssystem wurde von dem National Cancer Institute (NCI) entwickelt, um verschiedenste durch onkologische Therapiemaßnahmen ausgelöste Nebenwirkungen (NW) zu erfassen und entsprechend zu klassifizieren :

- Grad 1 leichte NW
- Grad 2 moderate NW
- Grad 3 schwere NW
- Grad 4 lebensbedrohende/Behinderung verursachende NW
- Grad 5 Tod bedingt durch NW

*Tabelle 5: Klassifikation leberspezifischer Laborwerte nach NCI CTCAE v3.0.
UNL= untere Normwertgrenze*

	Bilirubin	GOT/ ASAT	GPT/ ALAT
Grad 1	> UNL -1,5 x UNL	> UNL - 2,5 x UNL	> UNL - 2,5 x UNL
Grad 2	>1,5 x UNL - 3 x UNL	> 2,5 x UNL - 5 x UNL	> 2,5 x UNL - 5 x UNL
Grad 3	> 3 x UNL - 10 x UNL	> 5 x UNL - 20 x UNL	> 5 x UNL - 20 x UNL
Grad 4	> 10 x UNL	> 20 x UNL	> 20 x UNL
Grad 5	-	-	-

2.6 Methoden der durchgeführten statistischen Analyse

2.6.1 Auswertung der Daten

Die statistische Analyse einschließlich der Berechnungen und graphischen Darstellungen wurde komplett mit der Opensource-Software OpenOffice [99] durchgeführt.

Ziel der statistischen Analysen in dieser Arbeit war die Prüfung des Einflusses der SIRT auf verschiedene Patientenparameter inklusive entsprechender Signifikanztests.

Zunächst wurde zu jeder Messgröße M (Volumen, Durchmesser, Laborwerte) die Differenz Δ_M zwischen den Werten vor SIRT und nach SIRT bestimmt. Diese wurden mittels Kolmogorov-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Signifikanz der Δ_M -Abweichung von Null wurde bei normalverteilten Δ_M -Werten mittels T-Test geprüft. Für Δ_M -Verteilungen, denen keine Gauß-Verteilung zugrunde lag, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt. Als Grundlage für alle Testentscheidungen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ gewählt.

Welcher Hypothesentest bei der Auswertung einer Messgröße verwendet wurde, ist zum einen anhand des angegebenen Parametertyps ersichtlich (t-Wert bei T-Test, W-Wert bei Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test), kann aber auch in Tabelle 9 auf Seite 66 abgelesen werden.

2.6.2 Graphische Darstellung der statistischen Auswertung

Bei den für die graphische Darstellung der Messergebnisse verwendeten Diagrammen handelt es sich um Box-Whisker-Diagramme, Scatter-Diagramme und Häufigkeitsverteilungen, die mit Hilfe des Programms OpenOffice [99] erzeugt wurden.

Box-Whisker-Plot. Der Box-Whisker-Plot dient zur graphischen Darstellung der zentralen Tendenz, Streuung und Schiefe sowie möglicher Extremwerte. Die Box wird durch das obere und untere Quartil begrenzt, d.h. 50 % der Daten befinden sich innerhalb der Box. Durch die Länge der Box kann der Interquartilsabstand abgelesen werden, ein Maß für die Streuung der Daten. Des weiteren wird der Median als durchgehender Strich in der Box eingezeichnet, welcher durch seine Lage innerhalb der Box einen Eindruck von der Schiefe, der den Daten zugrunde liegenden Verteilung vermittelt. Die vertikalen Linien werden als „Whisker“ bezeichnet. Zu ihrer Länge findet man verschiedene Definitionen, wie z.B. einen festen Anteil des Interquartilsabstandes

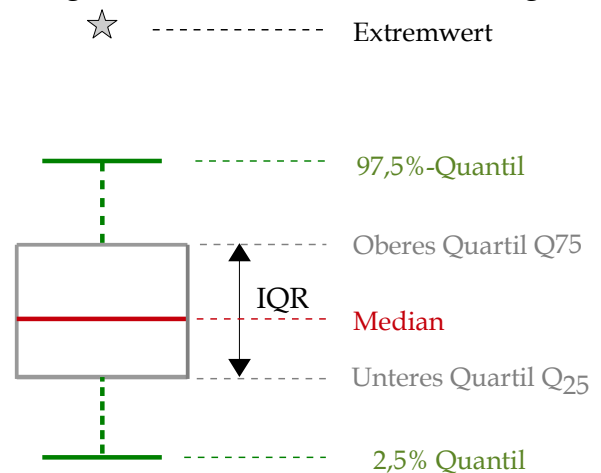


Abbildung 11: Definition des Box-Whisker-Diagramms

oder der Abstand vom Quartil zu einem bestimmten Quantil. Für die Diagramme in dieser Arbeit wurde zweite Variante mit den Quantilen 97,5% und 2,5% für das obere und das untere Whisker-Ende benutzt.

Scatter-Diagramm. In Scatter-Diagrammen werden nicht nur Einzelmesswerte, sondern Messwertpaare graphisch dargestellt, und zwar Messwertpaare zu einer Messgröße x (in dieser Arbeit: vor SIRT (x_v) und nach SIRT (x_n)). Trägt man diese als Wertepaare (x_v, x_n) in einem zweidimensionalen Plot gegeneinander auf, kann über die Abweichung der (x_v, x_n)-Messwertreihe von

der Diagonallinie ($x_v = x_n$) ein möglicher Einfluss der Therapie auf x abgelesen werden. Bewirkt die Therapie eine Vergrößerung (Verkleinerung) von x , so liegen die Datenpunkte über (unter) der Diagonalen. In Abbildung 12 ist der Zusammenhang zwischen Box-Whisker-Plots und Scatter-Diagrammen am Beispiel des Lebertolumens illustriert. Der diagonal im Bild liegende Box-Whisker-Plot zeigt die Differenz zwischen dem Wert vor (x -Achse) und nach (y -Achse) SIRT.

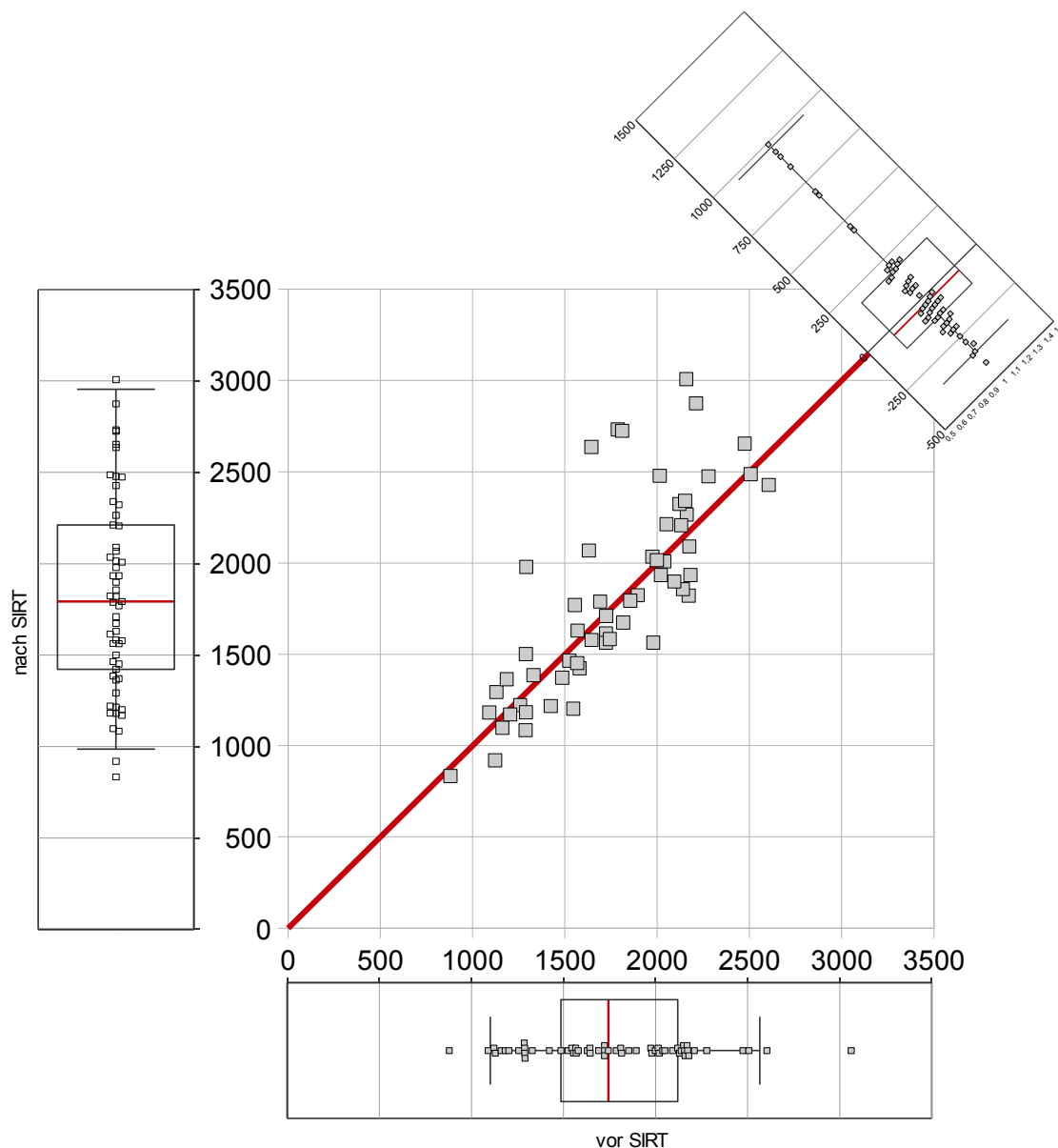


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Box-Whisker-Plots und Scatter-Diagrammen

3 Ergebnisse

3.1 Induktion einer Leberfibrose

Ein bindegewebiger Umbau des Leberparenchyms führt zu einer Verkleinerung des Organs. Der bildmorphologische Vergleich der Lebervolumina vor und nach SIRT lässt somit Rückschlüsse auf eine stattgefundene Fibrosierung des Lebergewebes zu.

3.1.1 Gesamtlebervolumen

Wie in Abbildung 13 dargestellt betrug das mittlere Gesamtlebervolumen der 57 untersuchten Patienten vor SIRT (V_v) 1774ml und nach SIRT (V_n) 1908ml. In der Literatur wird das menschliche Lebervolumen mit durchschnittlich 1550ml angegeben (weibliche Leber: 1400ml, männliche Leber:

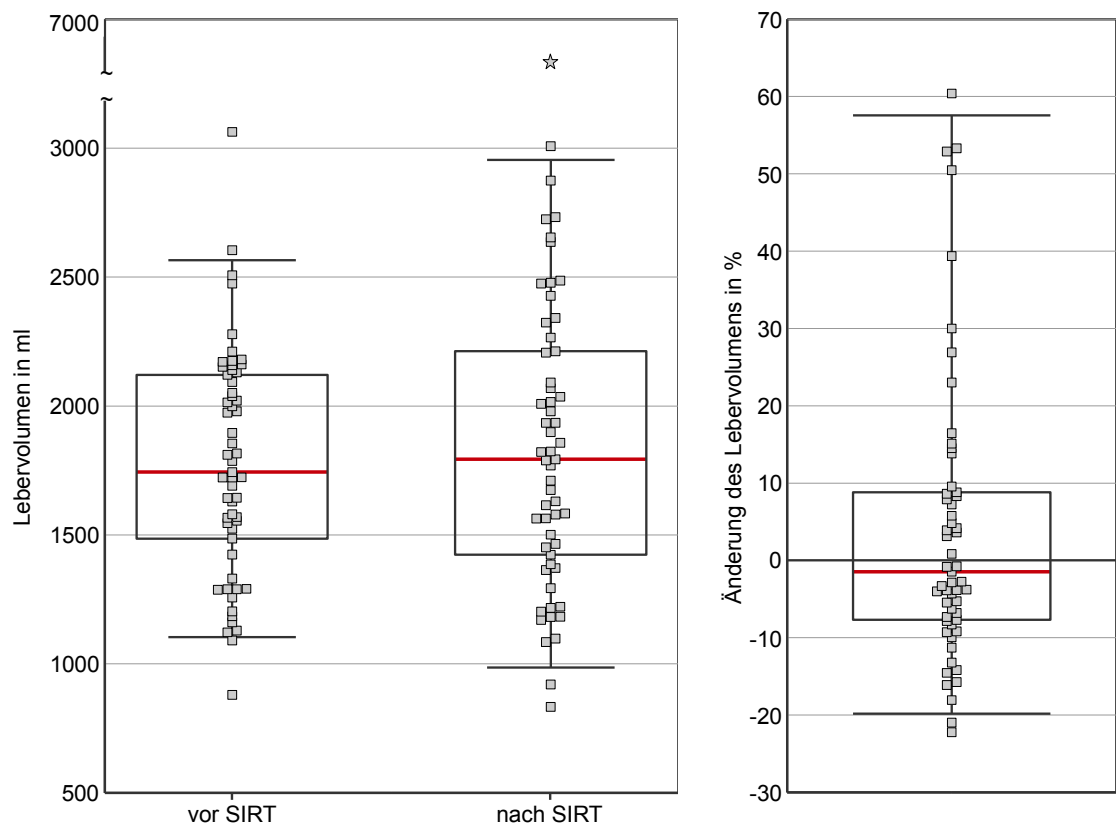


Abbildung 13: Box-Whisker-Plot. Volumen der gesamten Leber vor SIRT (V_v) und nach SIRT (V_n) sowie relative Änderung $(V_v - V_n)/V_v$ in Prozent.

1700ml) [100]. Somit lagen die Lebervolumina der in dieser Studie untersuchten Patienten im Mittel 220ml (vS) bzw. 360ml (nS) über dem für die Leber angegebenen Durchschnittsvolumen. Die kleinsten gemessenen Volumina lagen bei 880ml (vS) und 833ml (nS), welche auf vorangegangene Leberteilresektionen zurückzuführen waren. Die größten Lebervolumina nahmen Werte von 3063ml (vS) und 6795ml (nS) an. Diese Extremwerte lassen sich durch sehr hohe Tumoranteile bzw. durch einen ausgesprochenen Tumorprogress erklären.

Durchschnittlich vergrößerte sich die Leber nach der Therapie um 5,9% (Median: -1,5%). Diese Volumenänderungen erwiesen sich laut Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test nicht als statistisch signifikant (p-Wert: 0,251; W-Wert: 742). Die Standardabweichung der Differenzen (SA) betrug 582 ml.

3.1.2 *Volumen der rechten und linken Leberhälfte*

Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Leberhälften ergaben sich unterschiedliche Tendenzen (siehe Abbildung 14). Während sich die Pars hepatis dexter nach SIRT um durchschnittlich 0,6% (Median: -3,9%) verkleinerte, wurde für die Pars hepatis sinister eine mittlere Vergrößerung von 10,8% (Median: 5,7%) beobachtet. Die Unterschiede im rechten Leberlappen wiesen keine statistische Signifikanz auf (p-Wert: 0,443; t-Wert: -0,14). Dagegen konnte die posttherapeutische Größenzunahme der linken Leberhälfte nicht als zufällig gewertet werden. Mit einem p-Wert von $4,9 \times 10^{-3}$ (t-Wert: 2,69) handelte es sich um eine statistisch signifikante Vergrößerung. Die Standardabweichungen der Volumenänderungen von linkem (169ml) und rechtem Leberlappen (211ml) lagen unterhalb der Standardabweichungen der Absolutwerte der Volumina. Dieser Effekt fällt in der rechten Leberhälfte deutlicher aus als in der linken.

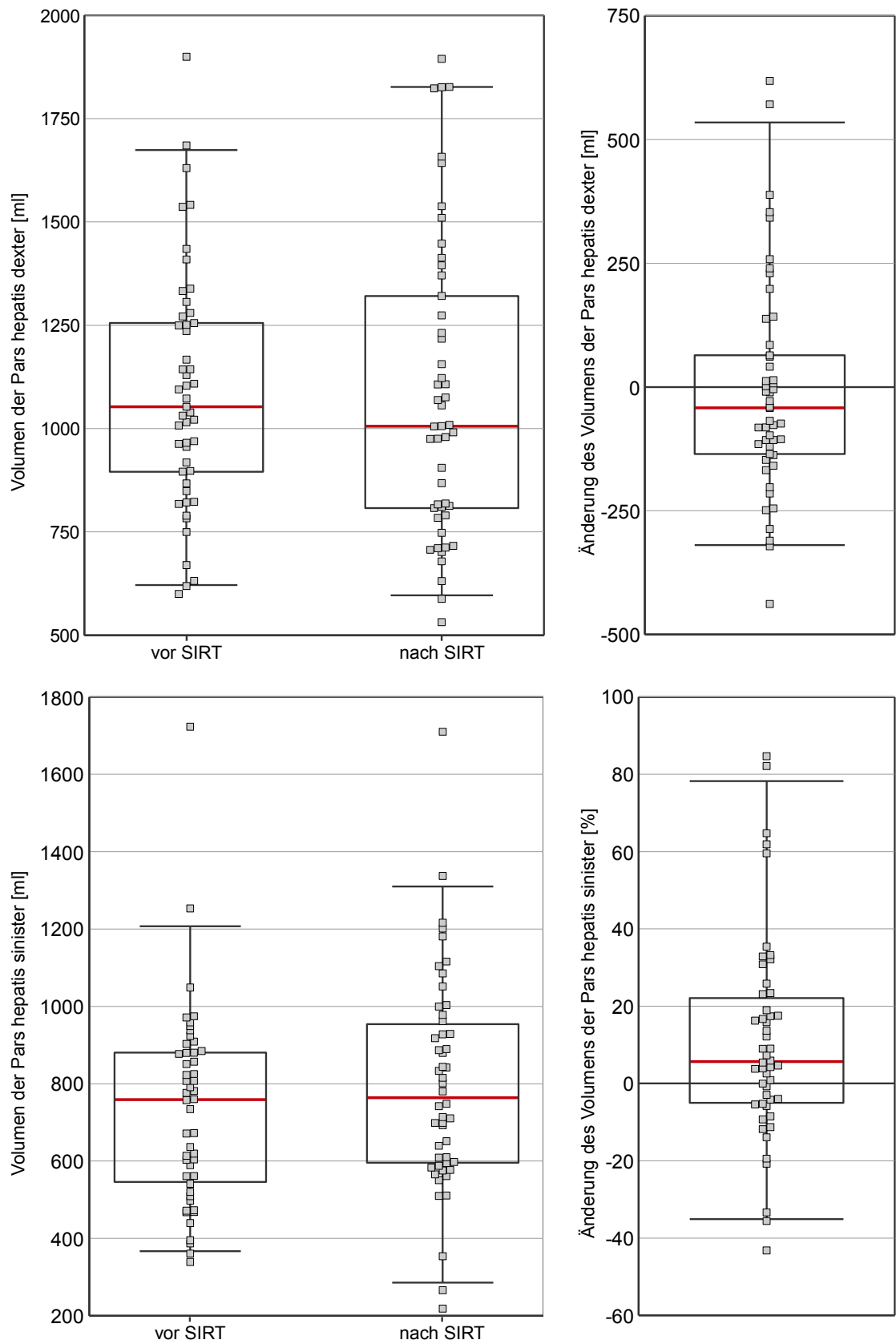


Abbildung 14: Box-Whisker-Plot. Volumen der rechten (oben) und linken (unten) Leberhälfte vor SIRT (V_v) und nach (V_n) SIRT sowie relative Änderung $(V_v - V_n)/V_v$ in Prozent.

3 Ergebnisse

Deutlicher als in Abbildung 14 wird der Signifikanzunterschied zwischen rechter und linker Leberhälfte in Abbildung 15 veranschaulicht. In Abbildung 15b sind die Volumenpaare (V_v , V_n) relativ gleichmäßig um die Diagonallinie ($V_v=V_n$) verteilt. Dies deutet auf ein ausgeglichenes Verhältnis von Volumenvergrößerungen und -verkleinerungen der Pars hepatis dexter hin. In Abbildung 15a sind mehr Datenpunkte oberhalb der Diagonalen zu finden, was auf eine Tendenz zu Vergrößerung der Pars hepatis sinister nach SIRT hinweist.

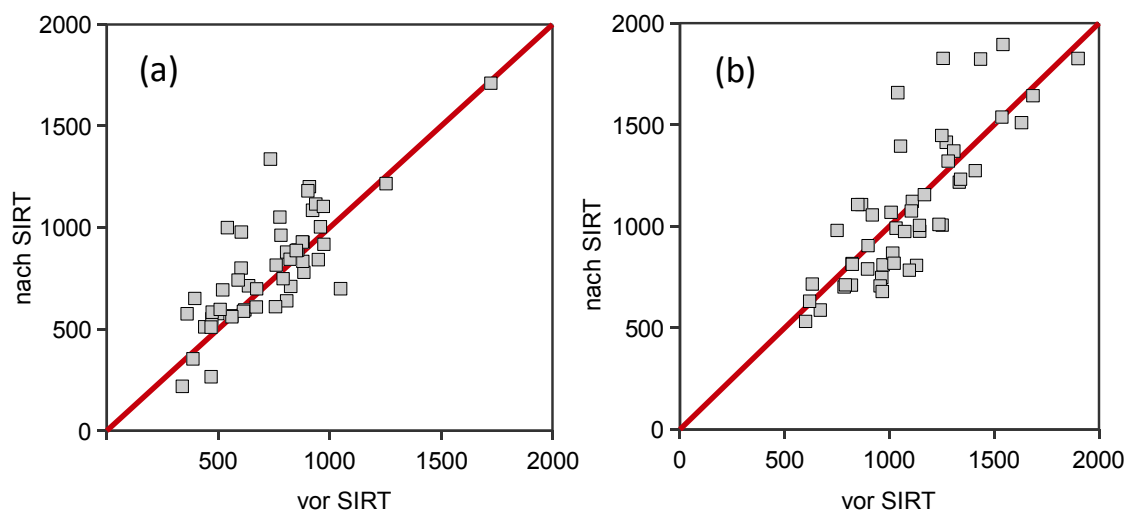


Abbildung 15: Biplot. Volumen der Pars hepatis sinister (links) und der Pars hepatis dexter (rechts) vor und nach SIRT in ml.

3.1.3 Lebergesamtvolumen abzüglich Metastasen

Die gemessenen Lebervolumina werden zu einem erheblichen Anteil von der Ausdehnung des Tumors bestimmt. Um eine posttherapeutische Änderungen des Lebervolumens unabhängig von einer veränderten Tumorlast beurteilen zu können, wurden die einzelnen Metastasen vermessen und vom Volumen der Gesamtleber subtrahiert. Bei vier Patienten konnte das Tumorumfang aufgrund der diffus-infiltrativen Ausdehnung lediglich abgeschätzt werden.

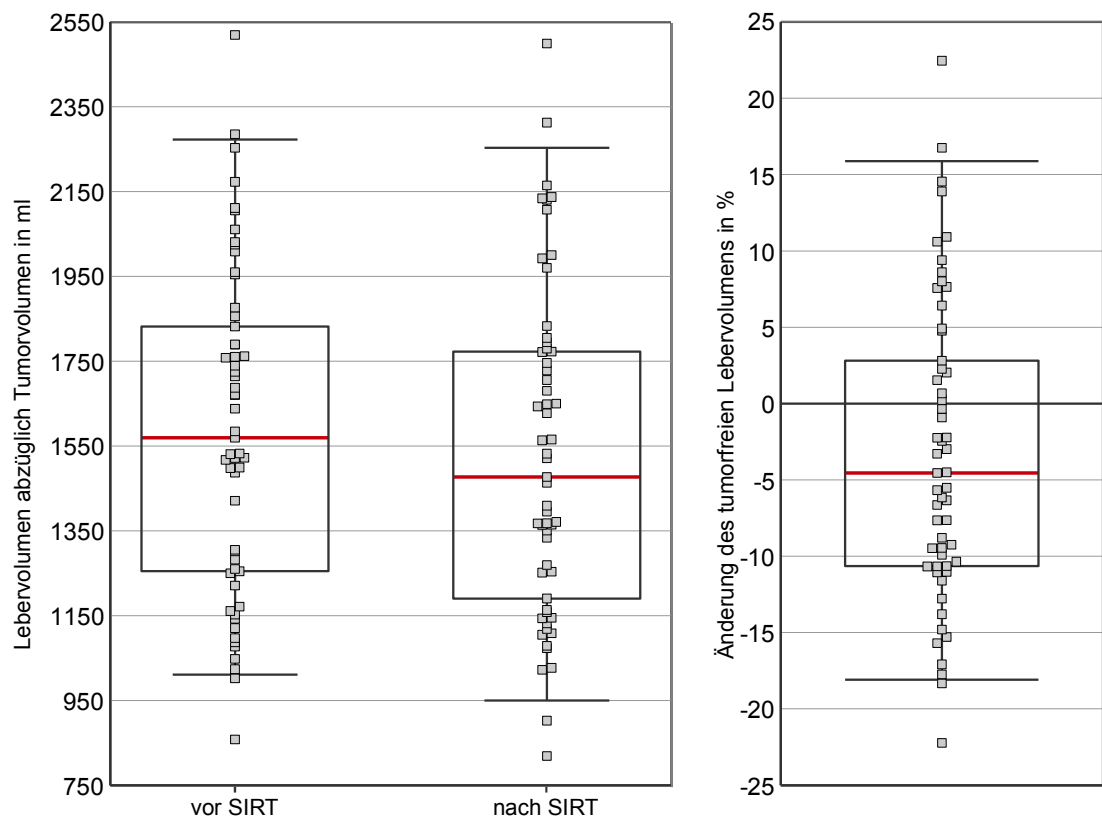


Abbildung 16: Box-Whisker-Plot. Volumen der Gesamtleber abzüglich der Metastasen vor SIRT (V_v) und nach SIRT (V_n) sowie relative Änderung $(V_v - V_n)/V_v$ in Prozent.

Bei der Auswertung der so erhaltenen tumorfreien Lebervolumina konnte posttherapeutisch eine geringe, jedoch signifikante Größenreduktion nachgewiesen werden. Durchschnittlich verkleinerte sich das Volumen nach SIRT um 3,2% (Median: -4,6%; p-Wert: $4,6 \times 10^{-3}$; t-Wert: -2,7; SA: 156ml). Die Verkleinerung ist in Abbildung 16 und Abbildung 17 erkennbar.

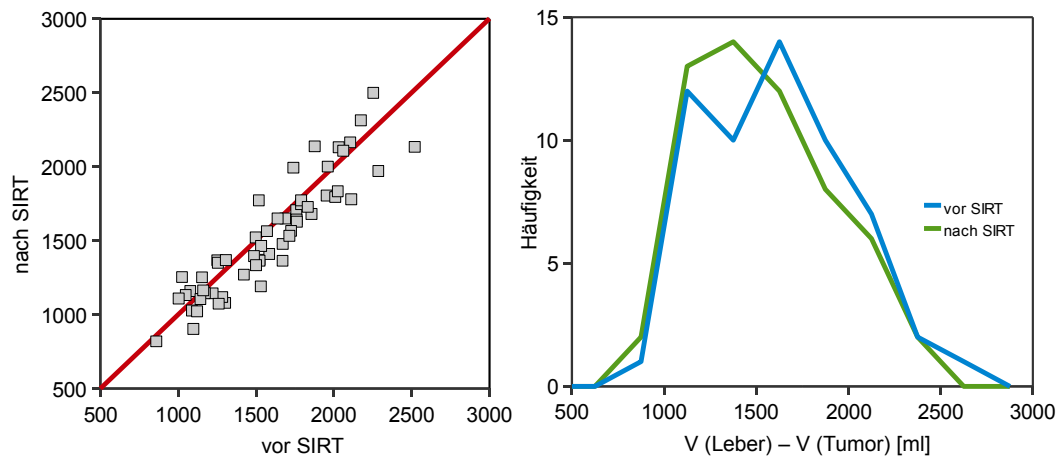


Abbildung 17: Lebervolumen ohne Tumoranteil vor und nach SIRT in ml. Darstellung als Biplot (links) und Häufigkeitsverteilung (rechts).

Abbildung 18 zeigt die posttherapeutische Verkleinerung des Lebergesamtvolumens am Beispiel eines 66-jährigen Patienten.

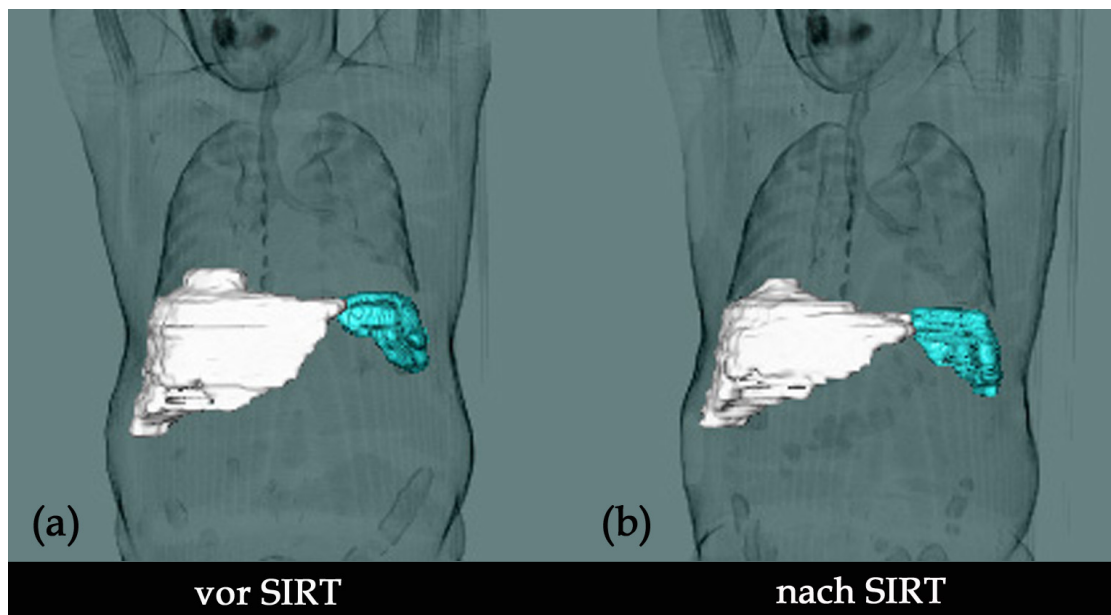


Abbildung 18: 66-jähriger Patient (a) drei Wochen vor und (b) drei Monate nach Radioembolisation mit ^{90}Y -Mikrosphären. Farblich markiert sind die mit Hilfe der Software OncoTREAT abgegrenzten Bereiche der Leber (weiß) und der Milz (türkis). Das Volumen der Leber betrug vor SIRT 2171,3ml und nach SIRT 1821,3ml. Dies entspricht einer posttherapeutischen Verkleinerung von 16,1%.

3.2 Induktion einer Portalen Hypertension

Unter normalen Bedingungen ist der Portalkreislauf ein Niederdrucksystem mit einem Druck von ca. 6 mmHg. Bei einer länger anhaltenden Druckerhöhung von >12mmHg spricht man von einer portalen Hypertension. Bildmorphologisch kann die portalvenöse Stauung nur indirekt, d.h. an den Folgen der Druckerhöhung erkannt werden. Die Widerstandserhöhung im Abstromgebiet der V. portae führt zu einer Erweiterung der Gefäßlumina der zuführenden Venen, sowie zu einer Vergrößerung der Milz. Die Größe der Milz korreliert dabei mit der Druckerhöhung im Pfortadergebiet. Das Milzvolumen sowie die entsprechenden Gefäßdurchmesser konnten somit als Indikatoren für eine portale Hypertension angesehen werden.

3.2.1 Milzvolumen

Bei gesunden Menschen liegt das Volumen der Milz im Durchschnitt bei 210ml (weibliche Milz: 180ml, männliche Milz: 240ml) [100]. Bei einem Milzvolumen von mehr als 350ml spricht man von einer Splenomegalie. Das mittlere Milzvolumen der in dieser Studie evaluierten Patienten betrug vor SIRT (vS) 321ml und nach SIRT(nS) 440ml. Es lag somit im Mittel 111ml (vS) bzw. 230ml (nS) über dem für die Milz angegebenen Durchschnittsvolumen. Die kleinsten Volumina lagen dabei bei 53 ml (vS) und 118ml (nS), die größten bei 839ml (vS) und 1145ml (nS). Zwei Patienten wurden in ihrer Krankengeschichte splenektomiert.

Der Vergleich der Milzvolumina vor und nach SIRT zeigt eine signifikante Größenzunahme von durchschnittlich 43,2% (Median: 33,2%; p-Wert: $3,8 \times 10^{-9}$; t-Wert: 6,84; SA: 157,5ml). Diese Vergrößerung wird in Abbildung 19 und etwas anschaulicher in Abbildung 20 dargestellt. Das Beispiel der CT-Aufnahmen in Abbildung 21 gibt einen bildlichen Einblick zur Milzvergrößerung.

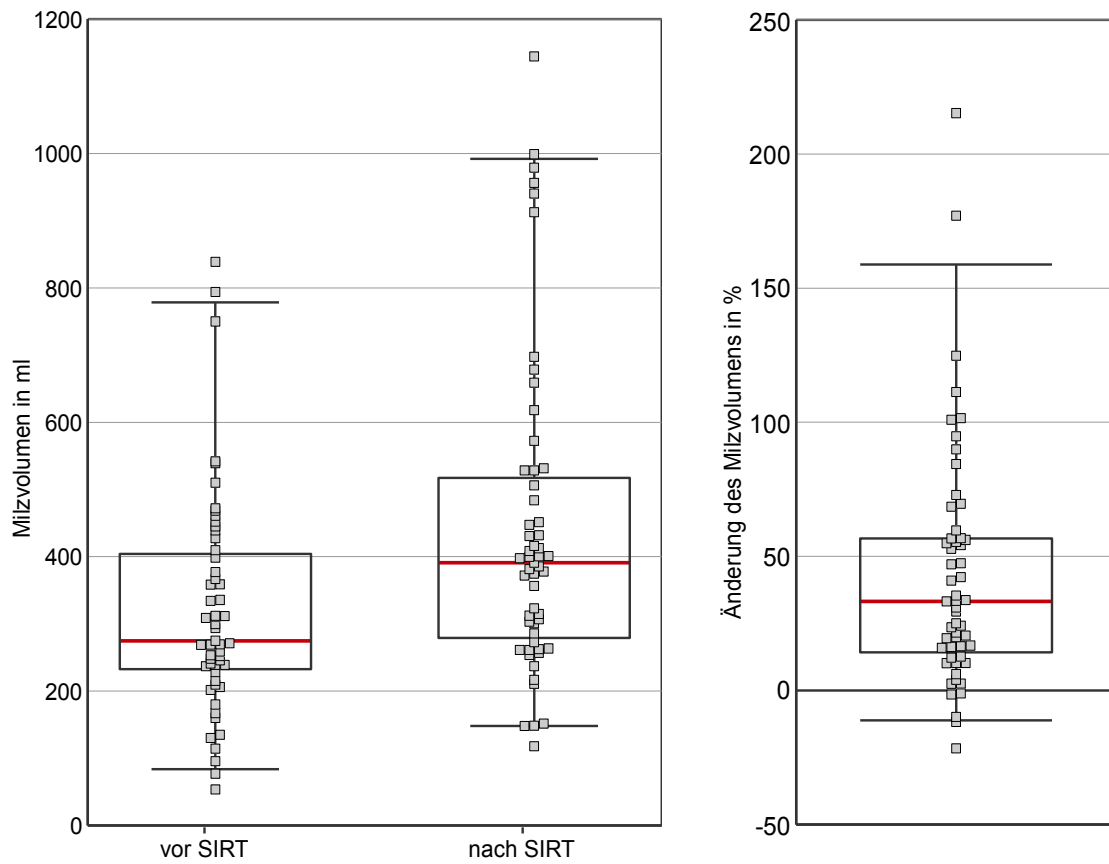


Abbildung 19: Box-Whisker-Plot. Volumen der Milz vor SIRT (V_v) und nach SIRT (V_n) sowie relative Änderung $(V_v - V_n)/V_v$ in Prozent.

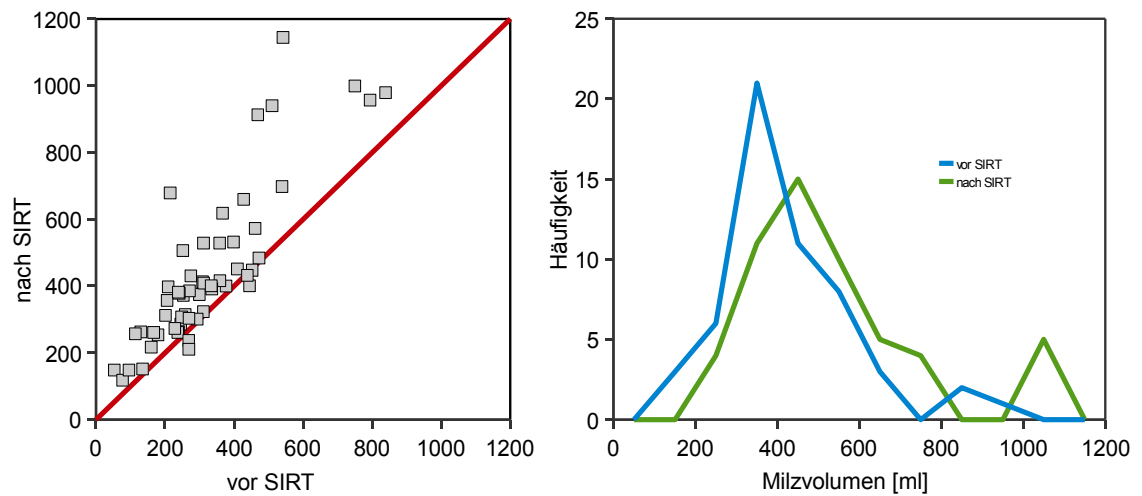


Abbildung 20: Milzvolumen vor/nach SIRT in ml. Darstellung als Biplot (links) und Häufigkeitsverteilung (rechts).

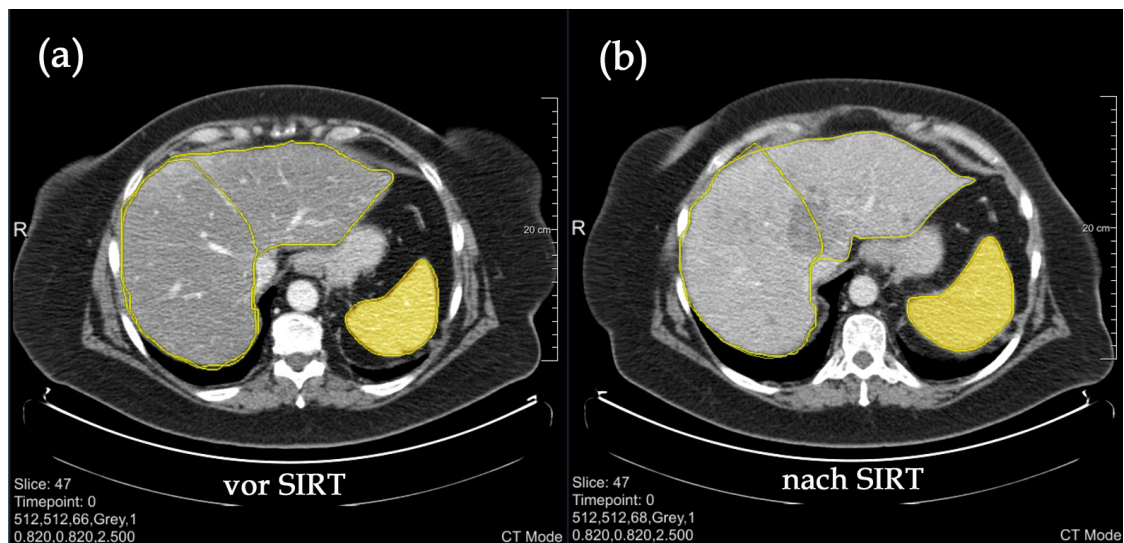


Abbildung 21: CT-Aufnahmen eines 64-jährigen Patienten (a) drei Wochen vor und (b) drei Monate nach Radioembolisation mit $^{90}\text{Yttrium}$ -Mikrosphären in einer vergleichbaren Schichtposition. Deutlich erkennbar ist eine posttherapeutische Vergrößerung der Milz. (Vor SIRT: 271,1ml; nach SIRT: 385,5ml; dies entspricht einer Zunahme des Milzvolumens um 42,2%.)

3.2.2 Durchmesser der Hauptportalvene

Der mittlere Gefäßdurchmesser der V. portae betrug bei den in dieser Studie untersuchten Patienten vor SIRT (vS) 13,2mm und nach SIRT (nS) 13,9mm. In der Literatur wird eine Weite der Pfortader von 13mm und mehr (Milzvene >9 mm) als Dilatation angesehen, welche in der Regel auf eine portale Hypertension hinweist [101]. 29 Patienten hatten bereits vor der Therapie einen Portaldurchmesser von mehr als 13mm. Nach Therapie überschritten 35 Patienten diesen Grenzwert. Die kleinsten gemessenen Durchmesser betrugen 9,4mm (vS) und 10mm (nS), die größten 16,4mm (vS) und 17,9mm (nS). Beim Vergleich der Vor- und Nachuntersuchungen zeigte sich eine statistisch signifikante Verbreiterung der V. portae um durchschnittlich 5,6% (Median: 5,2%; p-Wert: $1,48 \times 10^{-6}$; t-Wert: 5,2; SA: 1,03mm).

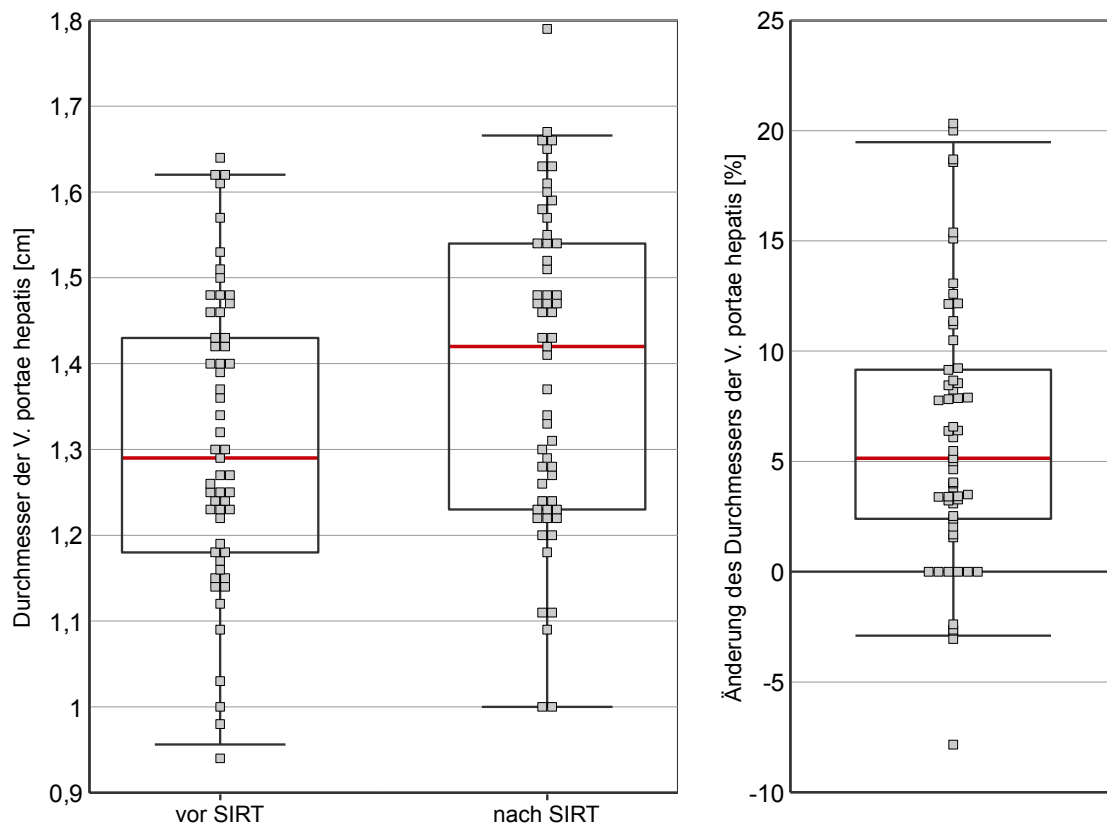


Abbildung 22: Box-Whisker-Plot. Durchmesser der Hauptportalvene vor SIRT (d_v) und nach SIRT (d_n) sowie relative Änderung $(d_v-d_n)/d_v$ in Prozent.

3.2.3 Durchmesser der rechten und linken Portalvene

Auch die Auswertung der rechten und linken Portalvene zeigte statistisch signifikante Vergrößerungen der Gefäßdurchmesser nach der Radioembolisation. Die rechte Portalvene verbreiterte sich durchschnittlich um 7,8% (Median: 7,2% (p-Wert: $2,26 \times 10^{-6}$; t-Wert: 5,13; SA: 0,95mm). Bei der linken Portalvene vergrößerte sich der Durchmesser um 5,6% (Median: 5,1%; p-Wert: $2,62 \times 10^{-7}$; t-Wert: 5,71; SA: 0,8mm).

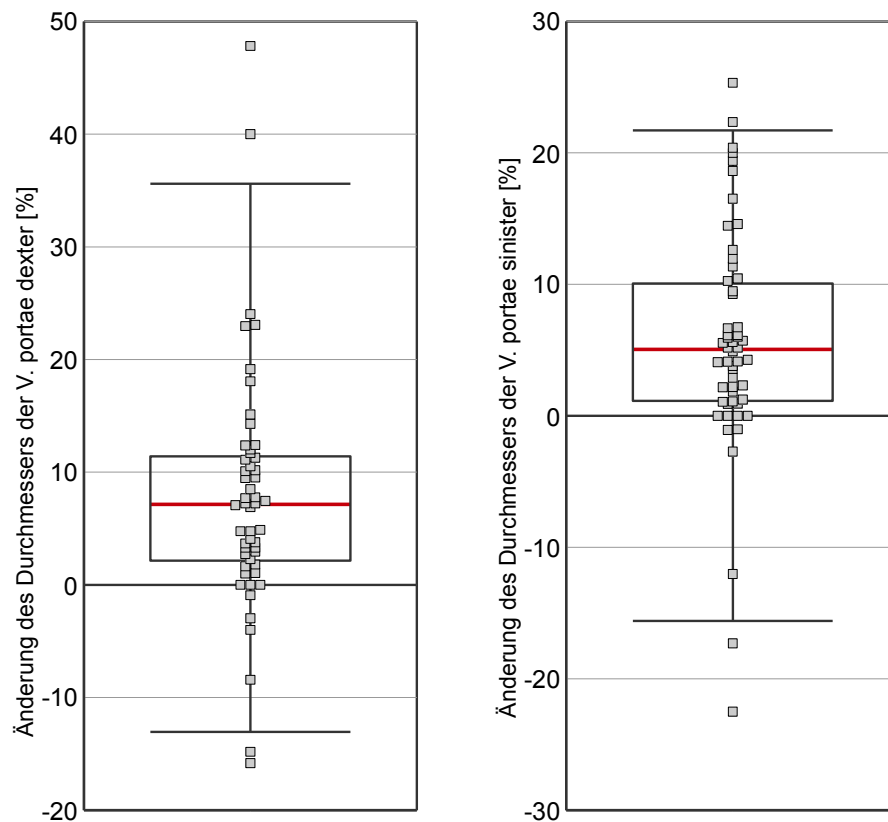


Abbildung 23: Box-Whisker-Plot. Relative Änderung der Gefäßdurchmesser $(d_v - d_n)/d_v$ der rechten und linken Portalvene in Prozent.

3.2.4 Durchmesser der Vena lienalis

Die deutlichste Differenz zwischen Vor- und Nachuntersuchungen zeigte der Gefäßdurchmesser der V. lienalis. Im Durchschnitt verbreiterte sie sich nach SIRT um 10,2% (Median: 7,5%; p-Wert: $1,57 \times 10^{-11}$; t-Wert: 8,27; SA: 0,79mm). Mit einem mittleren Durchmesser von 8,9mm hatten allerdings 28 Patienten bereits vor der Therapie eine dilatierte Milzvene ($> 9\text{mm}$). Nach Therapie deuteten die Werte von 42 Patienten (durchschnittlicher Gefäßdurchmesser: 9,8mm) auf eine portale Hypertension hin.

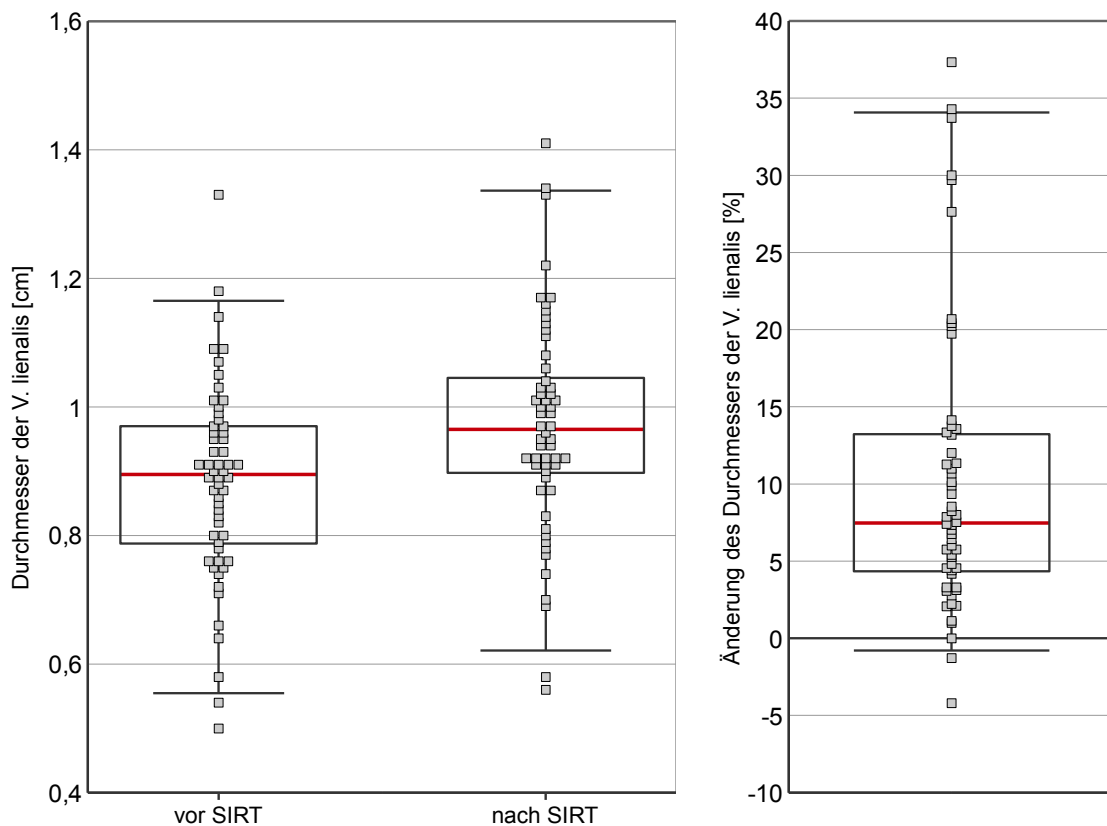


Abbildung 24: Box-Whisker-Plot. Durchmesser der V. lienalis vor SIRT (d_v) und nach SIRT (d_n) sowie relative Änderung $(d_v - d_n)/d_v$ in Prozent.

3.2.5 Durchmesser der Vena mesenterica superior

Die Messungen der Durchmesser der V. mesenterica superior ergaben eine durchschnittliche Vergrößerung nach SIRT von 7,6% (Median: 5,7%; p-Wert: $1,76 \times 10^{-10}$; t-Wert: 7,6; SA: 0,82 mm), siehe Abbildung 25.

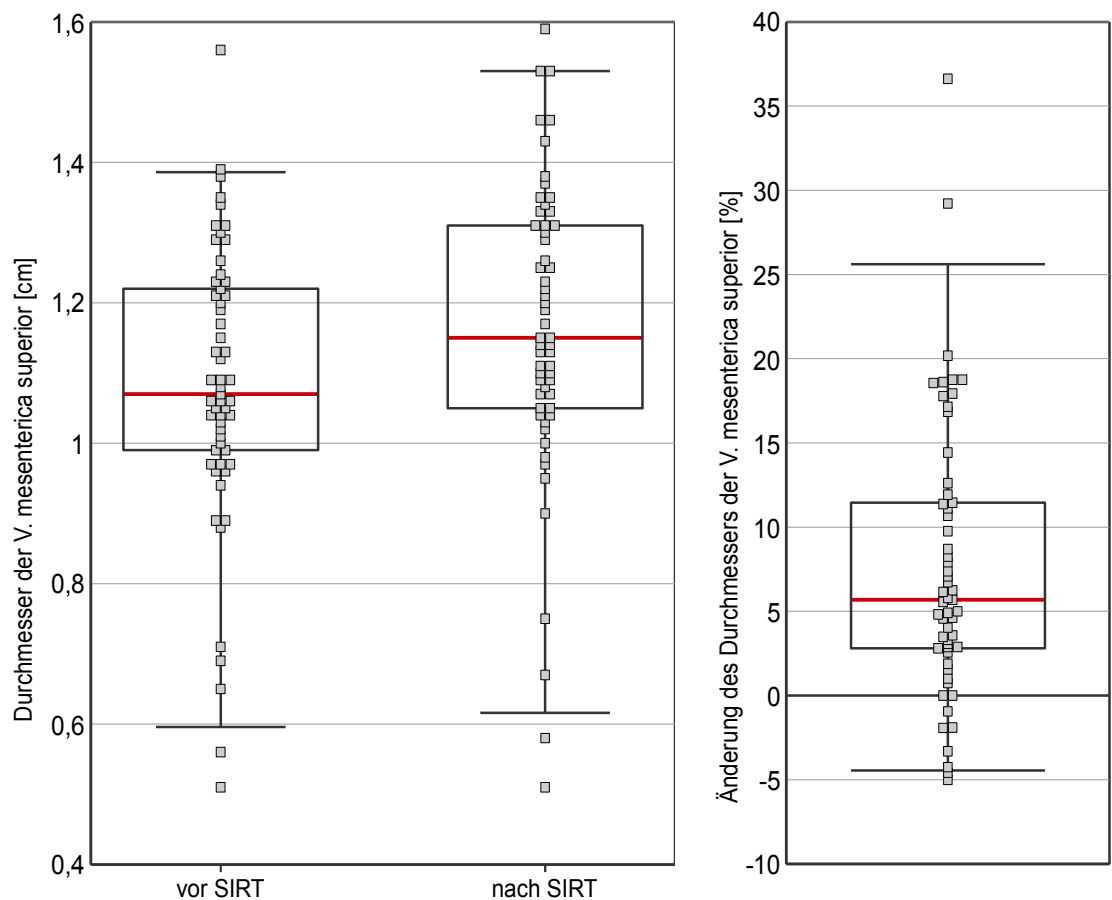


Abbildung 25: Box-Whisker-Plot. Durchmesser der V. mesenterica superior vor SIRT (d_v) und nach SIRT (d_n) sowie relative Änderung $(d_v - d_n)/d_v$ in Prozent.

In Abbildung 26 sind die relativen Änderungen aller untersuchten Venendurchmesser in einem Diagramm dargestellt. Deutlich erkennbar ist eine gleichmäßige Verbreiterung aller Venen, wobei der Durchmesser der V. lienalis (roter Graph) am stärksten zunimmt.

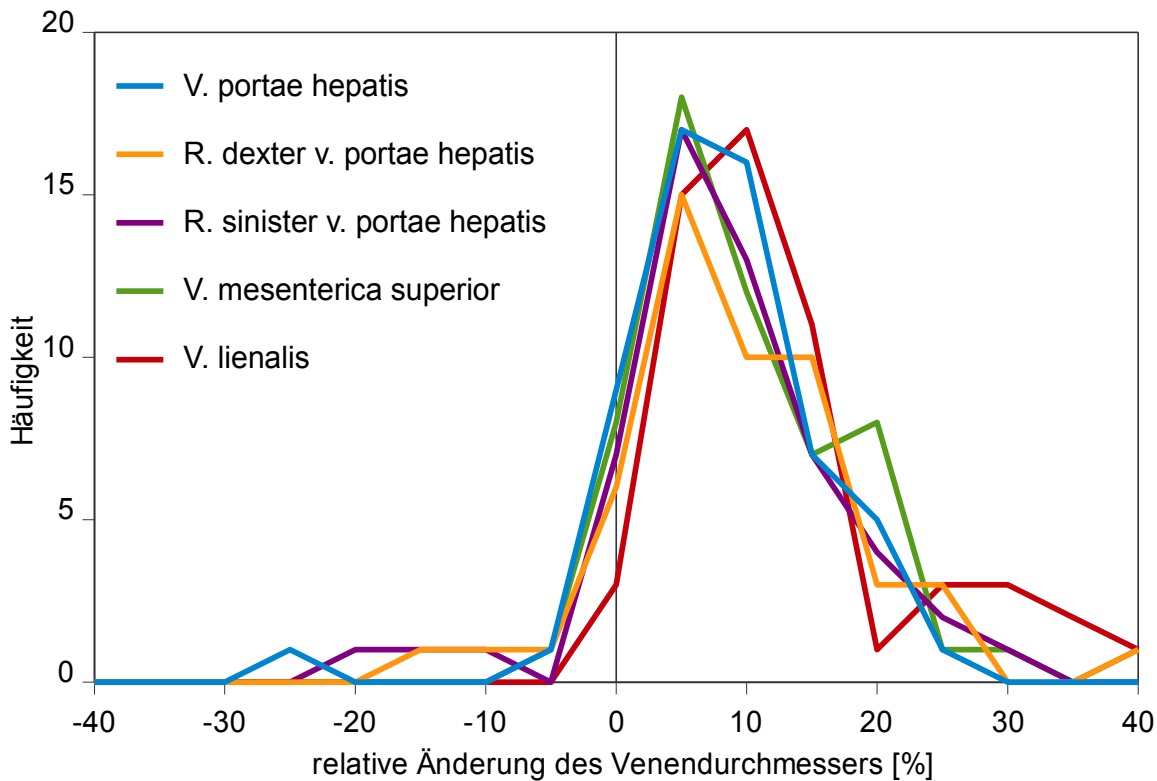


Abbildung 26: Die Häufigkeitsverteilungen der relativen Änderung aller untersuchten Venendurchmesser zeigen eine signifikante Vergrößerung nach SIRT.

3.3 Entwicklung der leberspezifischen Laborwerte

Als mögliche Indikatoren einer Zellschädigung der Leber wurden die Laborwerte GOT und GPT (Marker der Zellintegrität) und das Bilirubin (Parameter der Leberfunktion) vor und nach der Intervention retrospektiv analysiert. Entsprechend der CTCAE v3.0 des National Cancer Instituts lässt die Entwicklung der Parameter Rückschlüsse auf entsprechende leberspezifische Nebenwirkungen der SIRT zu (siehe Kapitel 2.5). Da bei einem Patienten keine Vorbefunde vorlagen, sowie bei einem anderen Patienten die GOT in der Nachuntersuchung nicht bestimmt wurde, konnten diese in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

3.3.1 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Beim Vergleich der GOT-Werte vor und nach SIRT wurde bei 27 Patienten (49%) ein Anstieg unterschiedlicher Ausprägung festgestellt. In Tabelle 6 bzw. in Abbildung 27 sind die Einteilungen der Werte entsprechend der CTCAE v3.0 ersichtlich. Die Werte vor/nach der Intervention sind grün/blau dargestellt. Während der Schwerpunkt der GOT-Verteilung vor SIRT zwischen Grad 1 und Grad 2 lag (leichte und moderate NW), liegt er nach SIRT deutlich zwischen Grad 2 und Grad 3 (moderate und schwere NW). In 22 Fällen (40%) stiegen die Werte um eine, in 5 Fällen (9,1%) um zwei Gradstufen. Bei zwei Patienten (3,6%) sanken die Werte um eine Stufe und in 26 Fällen (47,3%) ergaben sich keine Änderungen der Einteilung.

Tabelle 6: Einteilung der GOT-Werte nach NCI CTCAE v3.0

		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
U / L		< 15	15 bis 37,5	37,5 bis 75	75 bis 300	>300
absolute (relative) Häufigkeit	vor SIRT	0	17 (30,9%)	29 (52,7%)	9 (16,4%)	0
	nach SIRT	0	2 (3,6%)	29 (52,7%)	23 (41,8)	1 (1,8%)

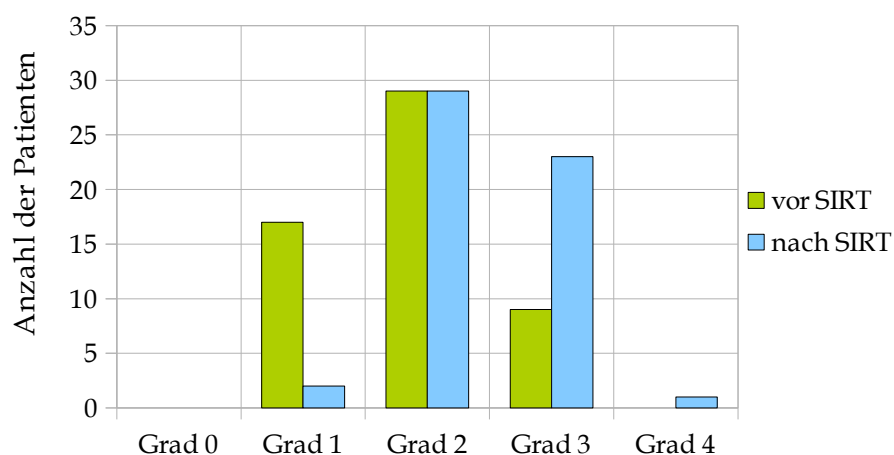


Abbildung 27: Balkendiagramm: GOT-Werte nach NCI CTCAE v3.0

3.3.2 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Auch die GPT-Werte stiegen im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant an. Vor wie auch nach SIRT wurde ein Großteil der GPT-Werte der Gradstufe 1 und 2 zugeordnet, vor SIRT allerdings mit deutlichem Gewicht in Gradstufe 1 und nach SIRT in einem ausgeglichenem Verhältnis zwischen beiden Gradstufen. Bei insgesamt 21 Patienten (37,5%) zeigte sich ein posttherapeutischer Anstieg: in 19 Fällen (33,9%) um eine, in einem Fall (1,8%) um zwei und in einem Fall (1,8%) um 3 Gradstufen. Bei 26 Patienten (46,4%) blieb die Einteilung unverändert und bei 9 Patienten (16,1%) fiel die GPT um eine Stufe.

Tabelle 7: Einteilung der GPT-Werte nach NCI CTCAE v3.0

		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
U / L		< 19	19 bis 47,5	47,5 bis 75	95 bis 380	> 380
absolute (relative) Häufigkeit	vor SIRT	3 (5,4%)	39 (69,6%)	11 (19,6%)	3 (5,4%)	0
	nach SIRT	2 (3,6%)	26 (46,4%)	22 (39,3%)	6 (10,7%)	0

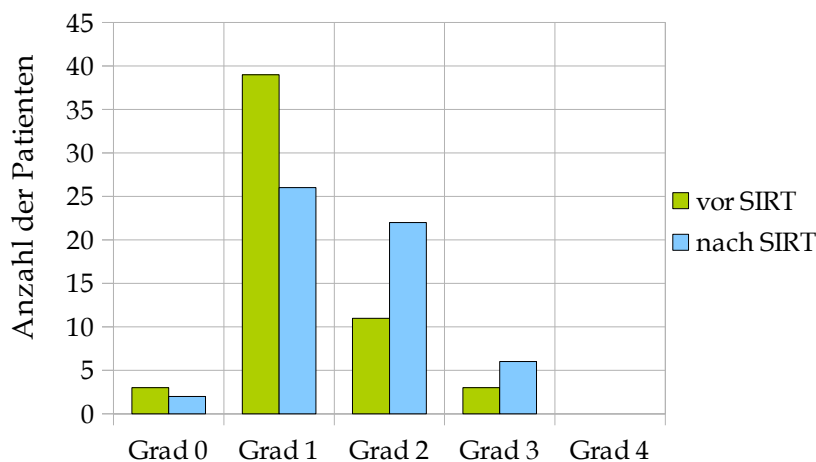


Abbildung 28: Balkendiagramm: GPT-Werte nach NCI CTCAE v3.0

3.3.3 Bilirubin

Auch bei den Bilirubin-Konzentrationen liegt eine deutliche Verschiebung zu höheren Werten vor. Bei insgesamt 27 (48,2%) Patienten zeigte sich postinterventionell ein Bilirubin-Anstieg: bei 14 Patienten (25%) um eine, bei 11 Pati-

3.3 Entwicklung der leberspezifischen Laborwerte

enten (19,6%) um zwei und bei zwei Patienten (3,6%) um drei Gradstufen. In zwei Fällen (3,6%) sanken die Werte um eine Stufe, in 27 Fällen (48,2%) blieb die Gradeinteilung unverändert.

Tabelle 8: Einteilung der Bilirubin-Werte nach NCI CTCAE v3.0

		Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
mg / dL		< 1,0	1,0 bis 1,5	1,5 bis 3,0	3 bis 10	>10
absolute (relative) Häufigkeit	vor SIRT	44 (78,6%)	10 (17,9%)	2 (3,6%)	0	0
	nach SIRT	26 (46,4%)	14 (25%)	9 (16,1%)	7 (12,5)	0

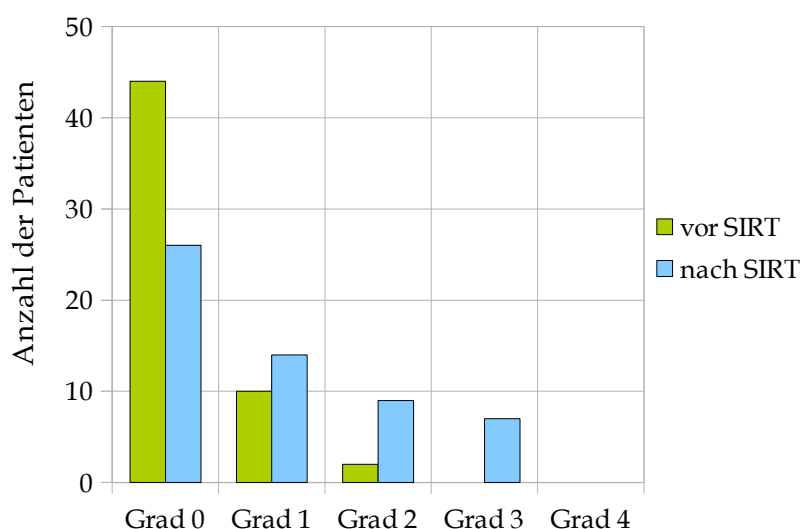


Abbildung 29: Balkendiagramm: Bilirubin-Werte nach NCI CTCAE v3.0

3.4 Zusammenfassung der Resultate

Tabelle 9 Gibt einen Überblick zu allen in diesem Kapitel vorgestellten Resultaten.

Bei den Laborwerten wurde im vorangegangenen Abschnitt nur die *graduelle* Einstufung laut CTCAE v3.0 diskutiert. In Tabelle 9 sind u.a. auch Resultate der Signifikanztests zur Veränderung der *kontinuierlichen* Laborwerte aufgelistet.

3 Ergebnisse

Tabelle 9: Zusammenfassung der Resultate

		Volumen					Gefäßdurchmesser					Labor			
		Leber	Pars hepatis dexter	Pars hepatis sinister	Tumor	Leber minus Tumor	Milz	V. portae hepatis	rechte Portalvene	linke Portalvene	V. mesenterica sup.	V. lienalis	Bilirubin	GOT	GPT
Einheiten		mL	mL	mL	mL	mL	mL	mm	mm	mm	mm	mm	mg/dL	U/L	U/L
Anzahl der Messwerte		57	49	50	57	57	55	57	52	54	57	56	56	55	56
Median der Differenzen [%]		-1,46	-3,89	5,66	33,80	-4,55	33,18	5,15	7,15	5,05	5,69	7,47	63,33	46,25	47,75
Mittelwert der Differenzen [%]		5,85	-0,560	10,78	108	-3,22	43,17	5,61	7,77	5,57	7,63	10,21	118,41	70,51	64,99
Mittelwert der Differenzen [Einheiten]		131,26	-8,65	64,21	190,43	-56,36	118,63	0,71	0,68	0,54	0,83	0,87	0,90	30,51	15,21
Standardabweichung der Differenzen [Einheiten]		582,06	210,88	169,01	514,78	157,57	128,69	1,03	0,95	0,80	0,82	0,79	1,51	43,22	33,50
Kolmogorov-Smirnow-Test	d_max	0,29	0,16	0,12	0,31	0,09	0,17	0,14	0,12	0,16	0,14	0,18	0,25	0,16	0,12
	Konsistent mit Gauß-Verteilung?	NEIN	JA	JA	NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN	JA	JA
T-Test	t - Wert		-0,14	2,69		-2,7	6,84	5,2	5,13	5,71	7,6	8,27		5,24	3,42
	p - Wert		4,43E-1	4,92E-3		4,57E-3	3,80E-9	1,48E-6	2,26E-6	2,62E-7	1,76E-10	1,57E-11		1,39E-6	5,96E-4
	Signifikante Änderung?		NEIN	JA		NEIN	JA	JA	JA	JA	JA	JA		JA	JA
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	W - Wert	742			384								163		
	p - Wert	2,51E-1			2,19E-4								1,11E-7		
	Signifikante Änderung?	NEIN			JA								JA		

4 Diskussion

4.1 Pathophysiologie der strahlenbedingten Leberschädigung

Für viele Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen stellt die SIRT eine vielversprechende Therapieoption dar. Aufgrund der geringen Strahlentoleranz der Leber kann es jedoch auch zu teilweise schweren Nebenwirkungen kommen.

Durch die Infusion der ^{90}Y -Mikrosphären werden in unterschiedlichem Maße auch gesunde Hepatozyten geschädigt. Dies führt zur Freisetzung molekularer Mediatorstoffe, die in der geschädigten Leber die Infiltration von Immunzellen sowie eine entzündungsbedingte Aktivierung von hepatischen Sternzellen („hepatic stellate cells“) und deren Transdifferenzierung zu proliferativen Myofibroblasten provozieren. Diese normalerweise ruhenden, Vitamin-A-speichernden Zellen produzieren im angeregten Zustand extrazelluläre Matrixproteine, proinflammatorische Zytokine, Chemokine und andere Wachstumsfaktoren, wodurch es je nach Ausmaß der Schädigung im weiteren Verlauf zu einer Fibrosierung des Leberparenchyms und einer daraus folgenden portalen Hypertonie kommt [102][103].

Neben dieser potentiell reversiblen Schädigung kann es zu einer akuten Strahlenreaktion in Form der „RE-induced liver disease“ kommen (REILD, durch Radioembolisation verursachte Lebererkrankung), welche typischerweise nach 2 bis 6 Wochen auftritt [104][105]. Sie wird als eine Form der Lebervenenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease, VOD) angesehen, welche bereits in unterschiedlichen Veröffentlichungen nach externer Radiotherapie beschrieben wurde [106][107]. Hierbei thrombosieren aus nicht endgültig geklärter Ursache die Lebervenen, insbesondere die kleineren, und verursachen nachfolgend eine schwere Schädigung der Leber. Symptome sind schmerzhafte Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Ikterus, progrediente Ödeme und Aszites. Auch die REILD kann sich im weiteren Verlauf zurückbilden,

aber auch zu einer fortschreitenden Dekompensation der Leberfunktion und im Extremfall zum akuten Leberversagen führen. Typische histologische Veränderungen sind Nekrosen perisinoidaler Hepatozyten sowie fibrotische Umbauvorgänge der Lebersinoide mit einer exzentrischen Verengung des Gefäßlumens und einer Phlebosklerose [108][109][110].

4.2 Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

4.2.1 Lebervolumen und portale Hypertension nach SIRT

Mit der Frage, ob die Radioembolisation mit ^{90}Y -Mikrosphären eine Leberfibrose und eine daraus resultierende portale Hypertonie verursacht, beschäftigten sich in den vergangenen Jahren vergleichsweise wenige Studien. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

In einer von Moroz et al. [111] publizierten Phase-III-Studie mit 37 Patienten wurden die Auswirkungen der SIRT im Vergleich zur transarteriellen Chemotherapie (HAIC) untersucht. Während 22 Patienten mit HAIC und SIRT behandelt wurden, erhielten 15 Patienten nur eine HAIC. Anhand der CT-Bildgebung vor und nach der Therapie wurden die Volumina von Leber und Milz sowie die Durchmesser der Portalvenen evaluiert. In dem Arm der Studie, in dem die Patienten ausschließlich eine HAIC erhielten, wurden nach der Therapie keine Veränderungen des Lebervolumens beobachtet. Bei den Patienten, die zusätzlich eine SIRT erhielten, zeigte sich jedoch nach 12 Monaten eine mittlere Abnahme des Lebervolumens um 17%. Das Volumen der Milz vergrößerte sich im SIRT/HAIC-Arm um 48% und im HAIC-Arm um 26%. Der Durchmesser der V. portae vergrößerte sich in beiden Gruppen um 9%.

Jakobs et al. [8] untersuchten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie 17 Patienten mit hepatischen Metastasen unterschiedlicher Primärtumore nach sequenzieller Behandlung beider Leberlappen. Bei der Auswertung wurden die beiden Leberhälften separat betrachtet. Das Lebergesamtvolumen reduzierte sich

4.2 Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

nach SIRT durchschnittlich um 11,8%, das Volumen der Pars hepatis dexter um 14,7% und das Volumen der Pars hepatis sinister um 1,9%. Eine posttherapeutische Vergrößerung des Milzvolumens um 27,9% und eine Verbreiterung des Durchmessers der Hauptportalvene um 4,8% wiesen auf eine portalvenöse Stauung hin.

Ähnliche Resultate lieferte eine noch nicht veröffentlichte Studie aus dem selben Institut von M. Wirz [112], bei der 27 Patienten mit Lebermetastasen nach Mammakarzinom mit einer Radioembolisation der gesamten Leber evaluiert wurden. Analog der vorliegenden Studie wurden hier die Volumina der Metastasen in die Berechnungen einbezogen, so dass die Änderungen der Lebervolumina unabhängig von einer veränderten Tumorlast beurteilt werden konnten. Das tumorfreie Gesamtvolumen der Leber reduzierte sich dabei um 14,9% (siehe Tabelle 10).

Die Autoren dieser Studien [8][111][112] waren sich einig, dass es nach SIRT zu Veränderungen kommt, die auf einen bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms sowie auf die Entwicklung einer portalen Hypertension hinweisen.

Tabelle 10: Änderungen der Volumina von Leber und Milz sowie des Portalvenendurchmessers nach Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären. Die Werte der nicht mit SIRT behandelten Vergleichsgruppe sind rot markiert. **HAIC:** hepatic arterial infusion chemotherapy, **syCh:** systemische Chemotherapie, **n.s.:** keine signifikante Änderung.

Autor/ Jahr	Konzept	Fall- zahl	Volumenänderung					Durch- messer V.porta
			Leber	Leber minus Me- tastasen	Pars hepatis dexter	Pars hepatis sinister	Milz	
Moroz et al. 2001[111]	SIRT + HAIC (verschiedene Primärtumore)	22	-17% (0%)	nicht angegeben			+48% (+26%)	+9%
Jakobs et al. 2008 [8]	SIRT ohne syCh (verschiedene Primärtumore)	17	-11,8%	nicht an- gegeben	-14,7%	-1,9%	+27,9%	+4,8%
Wirz 2009 [112]	SIRT ohne syCh (Mammakarzinom)	27	-10,2%	-14,9%	-16,0%	-2,9%	+50,4%	+6,8%
diese Studie	SIRT ohne syCh (KRK)	57	+5,9% (n.s.)	-3,2%	-0,6% (n.s.)	+10,8%	+43,2%	+5,6%

Auch die in der vorliegenden Arbeit dargelegten Ergebnisse deuten darauf hin, dass es in Folge der Radioembolisation mit $^{90}\text{Yttrium}$ zu einer Widerstandserhöhung im Stromgebiet der V. portae kommt. Die Gefäßdurchmesser der zuführenden Venen vergrößerten sich nach SIRT im Mittel um 7,4% (V. portae: 5,6%; V. mesenterica superior: 7,6%; und V. lienalis: 10,2%). Das Milzvolumen als indirekter Indikator für eine portale Hypertension zeigte posttherapeutisch eine signifikante Größenzunahme von durchschnittlich 43,2%.

Die Verkleinerung der Lebervolumina als Ausdruck eines fibrotischen Gewebeumbaus war jedoch im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien deutlich geringer ausgeprägt. Die Gesamtlebervolumina sowie die Volumina der rechten Leberhälfte änderten sich nicht signifikant. Lediglich die Betrachtung des tumorfreien Lebervolumens zeigte eine Reduktion des Lebergewebes nach SIRT um 3,2%.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich nur bedingt mit den zuvor genannten Studien vergleichen, da die Primärtumore und damit verbunden die chemotherapeutische Vorbehandlung der Patienten stark variieren. Dennoch kann die relativ geringe hepatische Fibrose der Patienten dieser Untersuchungsreihe als Zeichen einer vergleichsweise guten Verträglichkeit der SIRT mit den gängigen Chemotherapie-Regimen bei der Behandlung des KRK gewertet werden.

Gestützt wird diese Annahme durch die 2007 publizierte Studie von Sharma et al. [74]. Untersucht wurde die Kombination aus SIRT und einer klassischen Chemotherapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Leucovorin bei 20 zuvor unbehandelten Patienten mit mKRK. Es zeigten sich nicht nur hohe Tumoransprechraten (siehe Kapitel 1.5.2, Tabelle 2), sondern auch vergleichsweise geringe Nebenwirkungen.

Ein vergleichbar günstiges Nebenwirkungsprofil neben einem guten Ansprechen der Metastasen auf die Radioembolisation beobachteten auch die

Autoren der italienischen Studie Cianni et al. [78], welche 41 Patienten mit austherapierten hepatischen Metastasen bei KRK nach SIRT untersuchten.

Die Pars hepatis sinister der Patienten dieser Untersuchungsreihe zeigte nach SIRT eine signifikante Vergrößerung um 10,8%, das Volumen der Pars hepatis dexter blieb hingegen unverändert. Ähnlich ungleiche Entwicklungen der rechten und linken Lebervolumina konnten auch bei den Patienten von Jakobs et al. [8] und Wirz [112] beobachtet werden. Während sich das Volumen der Pars hepatis dexter in beiden Studien nach SIRT signifikant verkleinerte, reduzierte sich das Volumen der Pars hepatis sinister nur unwesentlich (siehe Tabelle 10).

Diese unterschiedlichen Volumenänderungen der einzelnen Leberlappen lassen sich möglicherweise auf eine ungleiche Verteilung der Tumoren zugunsten des deutlich größeren rechten Leberlappens zurückführen. Da die ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären entsprechend der individuellen Tumorlast der jeweiligen Leberlappen injiziert wurden, würde eine Mehrverteilung der Mikrosphären im rechten Leberlappen lokal zu einer stärkeren strahleninduzierten Fibrose führen, welche im linken Leberlappen eine kompensatorische Hypertrophie induziert.

4.2.2 Leberspezifische Laborwerte nach SIRT

Die evaluierten Transaminasen sowie das Bilirubin zeigten entsprechend der CTCAE v3.0 nach SIRT deutliche Verschiebungen zu höheren Werten. Die Zahl der Patienten, deren GOT-Werte dem Grad 3 (schwere NW) entsprachen, erhöhte sich von 9 Patienten (16%) vor SIRT auf 23 Patienten (41%) nach SIRT. Die GOT-Werte eines Patienten erreichten sogar Gradstufe 4 (lebensbedrohende NW). Der selbe Trend konnte bei den GPT-Werten beobachtet werden, hier stieg die Zahl der Grad-3-Patienten von 3 (5%) auf 6 (11%). Bei den Bilirubin-Werten wurde vor SIRT kein Patient der Gradstufe 3 zugeordnet, nach SIRT waren es 7 Patienten (12,5%).

Ähnliche Resultate erhielten Mulcahy et al. in ihrer 2009 publizierten Studie [77], die u.a. die Sicherheit und die Toxizität der Radioembolisation bei 72 Patienten mit KRK und nicht rezidierbaren hepatischen Metastasen untersuchten. Sie beobachteten 9 Patienten (12,6%), deren Bilirubin-Werte nach SIRT den Grad-Einteilungen 3 und 4 entsprachen (CTCAE v3.0).

Sangro et al. [113] untersuchten Leberfunktionsstörungen nach Radioembolisation mit ^{90}Y trium bei 45 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren. 9 Patienten (20%) entwickelten nach 4 bis 8 Wochen das klinische Bild einer REILD (RE-induced liver disease), welche mit Aszites, Ikterus und einem Anstieg des Bilirubins auf $> 3\text{mg/dL}$ einher ging. Drei Patienten zeigten einen progressiven Verlauf mit Bilirubin-Werten $> 20\text{mg/dL}$ und fortschreitender Leberfunktionsstörung. Die Leberbiopsien von zwei dieser Patienten entsprachen dem zu erwartendem pathologischen Bild der veno-okklusiven Erkrankung (VOD), mit umfangreichen sinoidalen Stauungen, hepatozellulären Nekrosen und sklerotischen Läsionen der Zentralvenen.

Beim Vergleich dieser Patienten mit denen, die keine REILD entwickelten, konnten verschiedene Risikofaktoren herausgearbeitet werden. Neben einem jüngeren Patientenalter und einem vor SIRT grenzwertig erhöhtem Bilirubinspiegel als Zeichen einer eingeschränkten Leberfunktion wurden vor allem die chemotherapeutischen Vorbehandlungen für die Entwicklung der REILD verantwortlich gemacht. Dabei ist interessant, dass eine Hochdosis-Chemotherapie (z.B mit Oxaliplatin) ohne gleichzeitige Bestrahlung das gleiche histologische Bild einer VOD hervorrufen kann, sodass ein ähnlicher pathophysiologischer Entstehungsmechanismus vermutet wird [114][115][116].

Auch die in dieser Arbeit analysierten Patienten wurden im Verlauf ihrer Erkrankung mit verschiedensten Chemotherapieregimen behandelt, welche das Leberparenchym bzw. den gesamten Organismus belastet haben. Deshalb muss beachtet werden, dass nicht nur die SIRT sondern auch die vorher verab-

reichte Chemotherapie einen Einfluss auf die Entstehung der gemessenen pathologischen Veränderungen hat.

Anhand der stichprobenhaft erhobenen Daten dieser Arbeit innerhalb des engen Beobachtungszeitraums lässt sich der Anteil der Patienten, die eine REILD entwickelten, nur grob abschätzen. Ein Anstieg der leberspezifischen Laborwerte ging häufig mit einer Vergrößerung des Lebervolumens einher, was als mögliches Zeichen einer Hepatomegalie bei der Entwicklung einer REILD gewertet werden kann. Jedoch lag bei einigen Patienten auch ein massiver Tumorprogress vor. So wurde z.B. bei dem Patienten, dessen GOT-Wert in der Nachuntersuchung die Gradstufe 4 erreichte, ein Tumorprogress von mehr als 400% beobachtet. Es ist daher schwer zu beurteilen, ob der Anstieg der Laborwerte auf einen strahleninduzierten Leberzellschaden mit konsekutiver REILD oder auf ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zurückzuführen ist. Vermutlich handelt es sich oft um eine Überlagerung beider Effekte.

4.3 Klinische Bedeutung

Wie in Kapitel 1.5.2 dargelegt, konnte in zahlreichen kleinen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit therapierefraktären Lebermetastasen nach KRK von einer Radioembolisation mit ^{90}Y -Mikrosphären profitieren. Auch wenn größere randomisierte Studien noch ausstehen, sprechen das sowohl bildmorphologisch als auch metabolisch gute Ansprechen der Metastasen sowie der beobachtete Überlebensvorteil für eine klinisch relevante Effizienz der Radioembolisation. In diesem Kontext müssen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit betrachtet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die SIRT bei Patienten mit genannter Tumorentität vergleichsweise geringe jedoch signifikante fibrotische Veränderungen des Leberparenchyms sowie eine konsekutive portale Hypertonie verursacht. Auch die häufig letal ausgehende akute Strahlenreaktion in Form der RE-induced liver disease ist eine der möglichen Komplikationen der SIRT.

Dennoch ist die Behandlung mit ^{90}Y trium-Mikrosphären bei dieser Patientengruppe durchaus gerechtfertigt, da der klinische Nutzen dieser Therapie zu überwiegen scheint. Die Ergebnisse der vorliegenden und vorgestellten Studien unterstreichen jedoch die Bedeutung der sorgfältigen Patientenauswahl sowie einer adäquaten Nachsorge. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, welche aufgrund aggressiver Zytostatika-Behandlungen, Leberteilresektionen oder wegen einer hohen Tumorlast eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen. Eine zusätzliche Strahlenschädigung der Leber kann wie oben dargestellt die gefürchtete RE-induced liver disease verursachen, welche unbehandelt zu einem akuten Leberversagen führt. Durch eine engmaschige Nachbetreuung der Patienten mit Kenntnis der möglichen Komplikationen und frühzeitiger Einleitung entsprechender Therapiemaßnahmen kann ein progressiver Verlauf möglicherweise verhindert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind aber auch für Patienten mit signifikantem Ansprechen des Tumors nach SIRT und potentiell sekundärer Resektabilität klinisch relevant. Je früher die SIRT in Zukunft im onkologischen Behandlungskonzept dieser Patienten eingebunden sein wird, desto häufiger könnte sich bei deutlichem Tumorregress die Frage nach einer möglichen Leberresektion stellen. Um in diesen Fällen das Risiko für intraoperative Komplikationen abschätzen zu können, ist es wichtig das Ausmaß der portalen Hypertension zu kennen.

Ayav et al. [7] berichteten von einem Patienten bei dem 2 Monate vor und 4 Monate nach der Radioembolisation Leberteilresektionen durchgeführt wurden. Der Eingriff nach SIRT musste aufgrund eines ausgeprägten portalen Hypertonus und resultierenden intraoperativen Blutungen abgebrochen werden. Die histologische Auswertung zeigte extensive Fibrosierungen des Leberparenchyms, welche in dem Eingriff vor SIRT nicht beobachtet wurden.

Stubbs et al. [117] berichteten über ihre Erfahrungen von mehr als 200 nach SIRT beobachteten Patienten, darunter auch 4 Patienten, bei denen im wei-

teren Krankheitsverlauf Leberresektionen vorgenommen wurden. Auch sie beobachteten eine portale Hypertonie nach SIRT, jedoch ergaben sich daraus bei ihren Patienten keine bedeutsamen, klinisch relevanten Komplikationen.

Das Beispiel dieses Patienten [7] zeigt die potentiellen Risiken der Leberchirurgie nach der Implantation von ^{90}Y -Mikrosphären und die damit verbundenen zusätzlichen Herausforderungen an das OP-Team. Jedoch wurde auch bei verschiedenen zur neoadjuvanten Therapie eingesetzten Zytostatika eine erhöhte perioperative Sterblichkeit beschrieben [47][53][115]. Hier müssen die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden, die die intraoperativen Komplikationen nach SIRT bzw. nach Chemotherapie gegeneinander abwägen.

4.4 Ausblick

Da die SIRT eine noch sehr junge Therapieform ist, sind noch viele Fragen offen, für deren Klärung weiterführende Untersuchungen notwendig sind. Die in Kapitel 1.5.2 vorgestellten ermutigenden Resultate kleiner Studien werden derzeit in prospektiv-randomisierten Multicenter-Studien kontrolliert [80].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten aber auch potentiellen Risiken der SIRT aufzeigen, welche ebenfalls Abklärungen erfordern. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte aufgrund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung eine sehr schlechte Prognose. Die gemessenen Veränderungen lassen sich daher zumindest teilweise auf einen Progress des Tumors sowie auf die verschiedenen Vortherapien zurückführen. Um dieser Problematik weiter nachzugehen, sind zusätzliche Studien nötig, die die Auswirkungen der SIRT bei nicht vorbehandelten Patienten in einem früheren Krankheitsstadium untersuchen.

Ob die Radioembolisation in Zukunft Teil eines kurativen Behandlungsansatzes mit dem Ziel der Tumorresektion werden kann, ist anhand der jetzigen Datenlage nicht vorhersehbar. Weiterführende Studien sind notwendig,

um die Vor- und Nachteile der SIRT im Vergleich zu anderen lokalen und systemischen Therapien zu beurteilen. Erfolgsversprechend erscheint es, die SIRT mit anderen Therapieformen zu kombinieren.

Die Kombination von SIRT und systemische Chemotherapie ist in mehreren Studien untersucht worden [71][73]. So zeigte z.B. die Verbindung aus SIRT und Floxuridine [71] oder auch SIRT und 5-Fluorouracil/Leukovorin [73] gegenüber der alleinigen Chemotherapie sowohl bildgebend als auch metabolisch ein besseres Tumoransprechen.

Hoffmann et al. [79] konnten mit einer Kombination aus SIRT und RFA bei einzelnen Patienten bildgebend eine vollständige Tumorfreiheit erreichen, wobei die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben noch ausstehen.

Laut den Erfahrungen von Pini et al. [118] könnten durch die Einbindung der SIRT in ein multimodales onkologisches Behandlungskonzept die Erfolgsaussichten bei der Behandlung von Patienten mit nicht resezierbaren Lebertumoren deutlich verbessert werden. Weitere Entwicklungen und Untersuchungen sind notwendig, um das zeitliche Zusammenspiel sowie die entsprechend notwendigen Dosierungen zu optimieren.

5 Zusammenfassung

Die Leber stellt die häufigste und oft auch einzige Organmanifestation kolorektaler Fernmetastasen dar. Die Prognose dieser Patienten konnte in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Chemotherapie-Konzepte sowie dem Einsatz monoklonaler Antikörper deutlich verbessert werden. Dennoch versterben nahezu alle Patienten mit KRK an ihrer hepatischen Tumormanifestation. In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich daher verschiedene alternative Behandlungsformen entwickelt, welche im klinischen Alltag zunehmend an Akzeptanz gewinnen. So auch die Selektive Interne Radiotherapie, welche durch direktes Einbringen radioaktiv markierter Mikropartikel in den Tumor lokal hohe Strahlendosen erzielt, während das umgebende gesunde Lebergewebe weitgehend unbelastet bleibt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es leberspezifische Nebenwirkungen der SIRT bei Patienten mit KRK und therapierefraktären Lebermetastasen aufzuzeigen. Im Besonderen sollten (i) Veränderungen der Lebervolumina, als Indikatoren einer stattgefundenen Fibrosierung des Lebergewebes, (ii) Anzeichen einer portalen Hypertonie und (iii) Veränderungen der leberspezifischen Laborparameter beobachtet werden.

Die Implantation der ^{90}Y -Mikrosphären bei den 57 in dieser Arbeit evaluierten Patienten erfolgte zwischen Juni 2005 und April 2008 im Institut für Klinische Radiologie Goßhadern. In Vorbereitung auf die Therapie wurden umfangreiche präinterventionelle Untersuchungen durchgeführt. Neben einer optimalen Therapieplanung konnten so auch Patienten, die von einer SIRT nicht profitieren würden, herausgefiltert werden. Die Intervention wurde von erfahrenen Radiologen in einmaliger Sitzung durchgeführt, wobei eine mittlere Aktivität von 1,9 GBq in Abhängigkeit von der individuellen Tumormasse auf beide Leberseiten verteilt wurde.

Die morphologische Bildgebung der Vor- und Nachuntersuchungen wurde entsprechend der genannten Zielstellung ausgewertet. Im Hinblick auf eine Leberfibrose wurden die Volumina der einzelnen Leberhälften, der Gesamtleber und der tumorfreen Leber bestimmt. Das Volumen der Milz sowie die Durchmesser der Portalgefäße und der zuführenden Venen (V. mesenterica superior/V. lienalis) wurden für die Evaluation einer portalen Hypertonie vermessen. Außerdem wurden bezüglich einer Leberfunktionsstörung die Transaminasen sowie das Bilirubin bestimmt und klassifiziert (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0).

Die Ergebnisse entsprachen denen der bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema bei Patienten verschiedener Tumorentitäten. Die Leberfibrose war bei den Patienten der vorliegenden Arbeit jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Das Volumen der Gesamtleber abzüglich des Metastasenvolumens verkleinerte sich durchschnittlich nur um 3,2%. Dies wurde als Hinweis auf eine vergleichsweise gute Verträglichkeit der SIRT mit den bei der Behandlung des KRK üblichen Chemotherapieregimen gewertet.

Die linke Leberseite vergrößerte sich signifikant um 10,8%, während sich die rechte Leberseite kaum veränderte. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise auf eine Mehrverteilung der Metastasen im deutlich größeren rechten Leberlappen zurückführen, welche eine stärkere lokale Strahlenbelastung der rechten Leberseite mit kompensatorischer Hypertrophie der linken Leberseite zur Folge hat.

Eine posttherapeutische Verbreiterung der V. portae (5,6%), der V. mesenterica superior (7,6%) und der V. lienalis (10,2%) sowie eine signifikante Größenzunahme des Milzvolumens um 43% sind deutliche Zeichen einer portalvenösen Widerstandserhöhung nach der Radioembolisation.

Diese Ergebnisse gingen mit einem deutlichen Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins einher. Während vor SIRT die GOT-Werte von 9 Patienten (16%) der CTCAE-Gradstufe 3 zugeordnet wurden, waren es nach SIRT

23 Patienten (41%) sowie ein Patient in CTCAE-Gradstufe 4. Die GPT-Werten sowie das Bilirubin zeigten den selben Trend. Entsprechend CTCAE v3.0 stieg hier die Zahl der Grad-3-Patienten von 3 (5%) auf 6 (11%) bzw. von Null auf 7 (12,5%). Dieser Anstieg der Laborwerte könnte bei den betroffenen Patienten mit der Entwicklung einer REILD aber auch durch einen extensiven Tumorprogress begründet sein.

Da alle Patienten im Verlaufe ihrer Erkrankung mit verschiedensten Chemotherapieregimen behandelt wurden, muss angenommen werden, dass nicht nur die SIRT sondern auch die vorher verabreichten Zytostatika einen Einfluss auf die Entstehung der gemessenen pathologischen Veränderungen haben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen im Kontext des klinischen Nutzens der Radioembolisation betrachtet werden, welcher für das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom in vielen kleinen Studien beschrieben wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die SIRT Volumenänderungen des Leberparenchyms sowie eine portale Hypertonie induziert. Wenngleich es sich um schwerwiegende Organveränderungen handelt, bietet die Radioembolisation in Anbetracht der allgemein schlechten Prognose der Patienten dieser Arbeit vielversprechende Optionen.

Weitere Studien sind notwendig, um den Therapieerfolg der SIRT sowie eine mögliche SIRT-Einbindung in ein multimodales Behandlungskonzept bei kolorektalen Lebermetastasen zu prüfen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des KRK	4
Abbildung 2: Ätiologie des KRK	5
Abbildung 3: Strahlentoleranz von Leber und Tumor	16
Abbildung 4: Verteilung der ⁹⁹ Yttrium-Sphären	34
Abbildung 5: Harz-Mikrosphären im Acrylbehälter	37
Abbildung 6: Applikation der SIR-Spheres®	38
Abbildung 7: 3-dimensionale Darstellung von Leber und Milz	40
Abbildung 8: Bearbeitungsoberfläche der Software OncoTREAT	41
Abbildung 9: Veranschaulichung der Leberlappen-Abgrenzung	42
Abbildung 10: Vermessung der Gefäßdurchmessers	43
Abbildung 11: Definition des Box-Whisker-Diagramms	47
Abbildung 12: Box-Whisker-Plot und Scatter-Diagramm	48
Abbildung 13: Box-Whisker-Plot: Volumen der gesamten Leber	49
Abbildung 14: Box-Whisker-Plot: Volumen der re/linken Leberhälfte	51
Abbildung 15: Biplot: Volumen der re/linken Leberhälfte	52
Abbildung 16: Box-Whisker-Plot: Lebervolumen abzüglich Metastasen	53
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung und Biplot: Lebervolumen	54
Abbildung 18: Exemplarische Leberverkleinerung	54
Abbildung 19: Box-Whisker-Plot: Volumen der Milz	56
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung und Biplot: Milzvolumen	56
Abbildung 21: Exemplarische Milzvergrößerung	57
Abbildung 22: Box-Whisker-Plot: Durchmesser der Hauptportalvene	58

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 23: Box-Whisker-Plot: Rechten und linken Portalvene	59
Abbildung 24: Box-Whisker-Plot: Durchmesser der V. lienalis.	60
Abbildung 25: Box-Whisker-Plot: Durchmesser der V. mesenterica	61
Abbildung 26: Relative Änderung der Venendurchmesser	62
Abbildung 27: Einteilung der GOT-Werte nach NCI CTCAE v3.0	63
Abbildung 28: Einteilung der GPT-Werte nach NCI CTCAE v3.0	64
Abbildung 29: Einteilung der Bilirubin-Werte nach NCI CTCAE v3.0	65

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadien des KRK	8
Tabelle 2: Ergebnisse der SIRT bei hepatisch metastasiertem KRK	18
Tabelle 3: Altersverteilung der evaluierten Patienten	22
Tabelle 4: Evaluierte Laborwerte	44
Tabelle 5: Klassifikation der Laborwerte nach CTCAE v3.0.	45
Tabelle 6: Einteilung der GOT-Werte nach NCI CTCAE v3.0	63
Tabelle 7: Einteilung der GPT-Werte nach NCI CTCAE v3.0	64
Tabelle 8: Einteilung der Bilirubin-Werte nach NCI CTCAE v3.0	65
Tabelle 9: Zusammenfassung der Resultate	66

8 Abkürzungsverzeichnis

^{90}Y	$^{90}\text{Yttrium}$
$^{99(\text{m})}\text{Tc}$	metastabiles $^{99}\text{Technetium}$
$^{99(\text{m})}\text{Tc-MAA}$	mit $^{99(\text{m})}\text{Tc}$ markiertes makroaggregiertes Albumin
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CEA	karzinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECMTG	Colorectal Metastases Treatment Group
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
GBq	Giga-Becquerel
Gy	Gray
HAIC	hepatic arterial infusion chemotherapy
HCC	hepatozelluläres Karzinom
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
KRK	kolorektales Karzinom
LITT	laserinduzierte Thermotheapie
LK	Lymphknoten
MAA	makroaggregiertes Albumin
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
mKRK	metastasiertes kolorektales Karzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institut
nS	nach SIRT
NW	Nebenwirkungen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

8 Abkürzungsverzeichnis

RE	Radioembolisation
REILD	RE-induced liver disease
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	radiation induced liver disease
SA	Standardabweichung
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TACE/ TAE	transarterielle (Chemo-)Embolisation
U/l	Units pro Liter
VOD	veno-occlusive disease
vS	vor SIRT

9 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010, *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe.
2. Chong G, Cunningham D, *Improving long-term outcomes for patients with liver metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2005 Dec 20; 23(36): 9063-6. Epub 2005 Nov 21
3. Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH, Cohen AM, *Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis*. Semin Surg Oncol. 1996 Jul-Aug; 12(4): 219-52
4. 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
5. 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
6. 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. Epub 2006 Dec 6
7. 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
8. 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 intraarterial radiotherapy with 90yttrium microspheres*. Dig Dis Sci. 2008 Sep; 53(9): 2556-63. Epub 2008 Jan 31
9. Hauser H, *Das Kolorektale Karzinom – Teil I: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention*. J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (4): 6–11
10. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E, *Worldwide variations in colorectal cancer*. CA Cancer J Clin. 2009 Nov-Dec; 59(6): 366-78

11. Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P, *Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Urban & Fischer Verlag München, 2003
12. Hauser H, Zitt M, Berger A, Herbst F, Heuberger A, Klimpfinger M, Lechner P, Pfeifer H, Karner-Hanusch J, Mischinger HJ, Teleky B, Tschmelitsch J, Tuchmann A, *Kolorektales Karzinom*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010; 8 (2), 42-59
13. Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, M. Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C, Zellmann K, *Kolonkarzinom. In Manual Gastrointestinale Tumoren*. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München, 2006
14. Martínez ME, *Primary Prevention of Colorectal Cancer: Lifestyle, Nutrition, Exercise*. Recent Results in Cancer Research 166: 177-211, 2005
15. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E, *Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar and colorectal cancer risk in men and women*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 14: 138-47, 2005
16. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN, *Eating patterns and risk of colon cancer*. Am J Epidemiol 1998; 148: 4-16
17. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ, *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies*. Ann Intern Med. 2004 Apr 20; 140(8): 603-13
18. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, Freudenheim JL, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Jaceldo-Siegl K, Jacobs EJ, Krogh V, Larsson SC, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Spiegelman D, Virtamo J, Wolk A, Willett WC, Zhang SM, Smith-Warner SA, *Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies*. J Natl Cancer Inst. 2010 Jun 2; 102(11): 771-83. Epub 2010 May 7
19. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, Cokkinides VE, Thun MJ, *Amount, Type, and Timing of Recreational Physical Activity in Relation to Colon and Rectal Cancer in Older Adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Dec; 13(12): 2187-95
20. Winther JF, Dreyer L, Overvad K, Tjønneland A, Gerhardsson de Verdier M, *Avoidable cancers in the Nordic countries. Diet, obesity and low physical activity*. APMIS Suppl. 1997; 76: 100-19

21. Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, West DW, Abd-Elghany N, *Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah.* Am J Epidemiol 1988; 128: 989-99
22. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Thomas J, Fuchs CS, *Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer.* JAMA. 2007 Aug 15;298(7): 754-64
23. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Thomas J, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Schilsky RL, Fuchs CS, *Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803.* J Clin Oncol. 2006 Aug 1; 24(22): 3535-41. Epub 2006 Jul 5
24. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S, *Family history and colorectal cancer: predictors of risk.* Cancer Causes and Control, 14, 879-887, 2004
25. Nomura A, *An International Search for Causative Factors of Colorectal Cancer.* Journal of the National Cancer Institute. 894-895 (1990)
26. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V, *Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis.* Gastroenterology 1992; 103: 1444-51
27. Nuako KW, Ahlquist DA, Sanborn WJ, Mahoney DW, Siems DM, Zinsmeister AR, *Primary sclerosing cholangitis and colorectal carcinoma in patients with ulcerative colitis: a case-control study.* Cancer 1998; 82: 822-6
28. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO, *Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. a case-control study.* Gastroenterology 1994; 107: 117-20
29. Jackman RJ, Mayo CW, *The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon.* Surg Gynecol Obstet. 1951 Sep; 93(3): 327-30
30. Fearon ER, Vogelstein B, *A genetic model for colorectal tumorigenesis.* Cell. 1990 Jun 1; 61(5): 759-67
31. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J, *In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2009 Dec 10; 27(35): 5944-51. Epub 2009 Oct 26
32. Clasen S, Rempp H, Pereira PL, *Metastasen des kolorektalen Karzinoms.* Der Radiologe Volume 48, Number 11, 1032-1042

33. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH, *A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer.* Clin Oncol. 1976 Sep; 2(3): 285-8
34. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history.* Br J Surg. 1990 Nov; 77(11): 1241-6
35. Field K, Lipton L, *Metastatic colorectal cancer-past, progress and future.* World J Gastroenterol. 2007 Jul 28;13(28):3806-15
36. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM, *Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer.* Ann Surg. 2006 Aug; 244(2): 254-9
37. Greenway B, *Hepatic metastases from colorectal cancer: resection or not.* Br J Surg. 1988 Jun; 75(6): 513-9
38. Oettle H, Kratschmer B, Löffel J, Vogl TJ, Riess H, *Regionale Chemotherapie von Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen. Indikation und Durchführung.* Der Onkologe Volume 4, Number 1, 67-78, DOI: 10.1007/s007610050178
39. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P; European Colorectal Metastases Treatment Group, *Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases.* Eur J Cancer. 2006 Sep; 42(14): 2212-21. Epub 2006 Aug 10
40. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giulianti F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G; European Colorectal Metastases Treatment Group, *Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group.* Eur J Cancer. 2007 Sep; 43(14): 2037-45. Epub 2007 Sep 4
41. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M; European Colorectal Metastases Treatment Group, *Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel.* Ann Oncol. 2009 Jun; 20(6): 985-92. Epub 2009 Jan 19
42. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y, Primrose J, Roh M, Rougier P, Ruers T, Schmoll HJ, Valls C, Vauthey NJ, Cornelis M, Kahan JP, *OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2005 Oct 1; 23(28): 7125-34

43. Schmiegell W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rçdel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C, *S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008 Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.– 9. Juni 2007) Update S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2008.* Z Gastroenterol 2008; 46: 799–840, 2008
44. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P, *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer.* World J Surg. 2007 Mar; 31(3): 511-21
45. Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, Nordlinger B, *Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies.* Ann Oncol. 2001 Jul; 12(7): 887-94
46. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH, *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999 Sep; 230(3): 309-18; discussion 318-21
47. 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
48. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H, *Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg. 2004 Dec; 240(6): 1052-61; discussion 1061-4
49. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T, *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases.* BMC Cancer. 2008 Apr 25; 8: 120
50. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.* Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16
51. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L, *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.* Ann Surg. 1996 Oct;224(4):509-20; discussion 520-2

52. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Lévi F, *Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery.* Ann Oncol. 1999 Jun; 10(6): 663-9
53. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H, *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg. 2004 Oct; 240(4): 644-57; discussion 657-8
54. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, Brunetti IM, Pfanner E, Viti M, Goletti O, Filipponi F, Falcone A, *Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer.* Ann Surg Oncol. 2006 Jan; 13(1): 58-65. Epub 2006 Jan 1
55. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest, *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.* J Clin Oncol. 2007 May 1; 25(13): 1670-6
56. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D, *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy.* J Clin Oncol. 2007 Oct 10; 25(29): 4593-602
57. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J, *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.* J Clin Oncol. 2008 Apr 20; 26(12): 2013-9
58. Vogl TJ, Wissniowski TT, Naguib NN, Hammerstingl RM, Mack MG, Münch S, Ocker M, Strobel D, Hahn EG, Hänsler J, *Activation of tumor-specific T lymphocytes after laser-induced thermotherapy in patients with colorectal liver metastases.* Cancer Immunol Immunother. 2009 Oct; 58(10): 1557-63. Epub 2009 Jan 29
59. Neumann U P, Seehofer D, Neuhaus P, *The Surgical Treatment of Hepatic Metastases in Colorectal Carcinoma. Review article,* DOI: 10. 3238/arztebl. 2010.0335

60. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
61. Breedis C, Young G, *The blood supply of neoplasms in the liver*. Am J Pathol. 1954 Sep-Oct; 30(5): 969-77
62. Han ZC, Liu Y, *Angiogenesis: state of the art*. Int J Hematol. 1999 Aug; 70(2): 68-82
63. Fajardo LF, Colby TV, *Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation*. Arch Pathol Lab Med. 1980 Nov; 104(11): 584-8
64. 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
65. Reed GB, Cox AJ, *The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease*. Am J Pathol. 1966 Apr; 48(4): 597-611
66. 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
67. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Ngar YK, Johnson PJ, Li AK, *Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours*. Eur J Nucl Med. 1996 Aug; 23(8): 947-52
68. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA, *Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy*. Phys Med Biol. 2001 Feb; 46(2): 487-98
69. 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
70. Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF, *Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy*. Radiologe. 2008 Sep; 48(9): 839-49
71. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, Gebiski V, *Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer*. Ann Oncol. 2001 Dec; 12(12): 1711-20
72. Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW, *Selective internal radiation therapy with 90yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2001 May-Jun; 5(3): 294-302
73. 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
74. 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
 75. Lim L, Gibbs P, Yip D, Shapiro JD, Dowling R, Smith D, Little A, Bailey W, Liechtenstein M, *Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies.* Intern Med J. 2005 Apr; 35(4): 222-7
 76. 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. Epub 2008 Jun 27
 77. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R, *Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres.* Cancer. 2009 May 1; 115(9): 1849-58
 78. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, Dornbusch T, Cortesi E, *Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases.* Cardiovasc Intervent Radiol. 2009 Nov;32(6):1179-86. Epub 2009 Aug 13
 79. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Stemmler HJ, Trumm C, Tatsch K, Helmberger TK, Reiser MF, *Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible?* Eur J Radiol. 2010 Apr; 74(1): 199-205. Epub 2009 Mar 9
 80. www.sirflox.com/files/user/SIRFLOX_Summary_German.pdf
 81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mc Fadden ET, Carbone PP, *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am.J.Clin.Oncol. 1982 Dec; 5(6): 649-55
 82. Hilgard P, Müller S, Hamami M, Sauerwein WS, Haberkorn U, Gerken G, Antoch G, *Selective Internal Radiotherapy (Radioembolization) and Radiation Therapy for HCC - Current Status and Perspectives.* Z Gastroenterol 2009 Jan;47(1):37-54. Epub 2009 Jan 20
 83. Vogl TJ, Lee C, Zangos S, Diener J, Bechstein W, Mönch C, Zeuzem S, Grünwald F, *Aktueller Standpunkt zur Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) bei malignen Lebertumoren.* Hessisches Ärzteblatt, 2009

84. Hoffmann RT, Jakobs TF, Tatsch K, Reiser MF, *Selektive interne Radiotherapie bei fortgeschrittenen Lebertumoren und Metastasen.* Dtsch. Med. Wochenschr. 2008; 133: 1–4
85. 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; 17: 1251–1278
86. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Procacci C, Morana G, Chiesa A, Grazioli L, Cittadini G, Giovagnoni A, Gandini G, Maass J, Lencioni R, *Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT.* Eur Radiol. 2004 Jan; 14(1): 14-20. Epub 2003 Aug 9
87. Namkung S, Zech CJ, Helmberger T, Reiser MF, Schoenberg SO, *Superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced liver MRI with ferucarbotran: efficacy for characterization of focal liver lesions.* J Magn Reson Imaging. 2007 Apr; 25(4): 755-65
88. Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, Wong CY, *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy.* J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(7): p. 911-35
89. Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U, *Prometheus, Hals und Innere Organe, LernAtlas der Anatomie*, 2005, Thieme Verlag Stuttgart New York
90. Nair J, Liu C, Caridi J, Zlotecki R, George TJ, *Gastroduodenal ulcerations as a delayed complication of hepatic metastasis radioembolization.* J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):e735-6. Epub 2010 Sep 7
91. Zimmer V, Juengling B, Grobholz R, Farmakis G, Seidel R, Raedle J, Lammert F, *Education and Imaging. Gastrointestinal: large antro-duodenal ulcers following hepatic selective internal radiotherapy.* J Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;25(10):1710
92. Sjoquist KM, Goldstein D, Bester L, *A serious complication of selected internal radiation therapy: case report and literature review.* Oncologist. 2010;15(8):830-5. Epub 2010 Aug 5
93. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, Wilhelm K, Biersack HJ, Ezziddin S, *The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment.* J Nucl Med. 2010 Aug; 51(8): 1206-12. Epub 2010 Jul 21
94. Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, Wong CY, *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy.* J Vasc Interv Radiol, 2005 Jul;16(7):911-35

95. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK, *Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer.* Eur J Nucl Med. 1997 Mar; 24(3): 293-8
96. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK, *Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Nov 1; 33(4): 919-24
97. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, Liu CS, Salem R, Sangro B, Shuter B, Wang SC, *Patient Selection and Activity Planning Guide for Selective Internal Radiotherapy with Yttrium-90 Resin Microspheres.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 13
98. Bilbao JL, Reiser MF, *Liver Radioembolization with 90Y Microspheres.* 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
99. <http://www.openoffice.org/>
100. Geraghty EM, Boone JM, McGahan JP, Jain K, *Normal organ volume assessment from abdominal CT.* Abdom Imaging. 2004 Jul-Aug; 29(4): 482-90. Epub 2004 Mar 18
101. Lutz H, *Ultraschallfibel Innere Medizin.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, 3.Auflage
102. Tacke F, Weiskirchen R, *Liver fibrosis - pathogenesis and novel therapeutic approaches.* Internist (Berl). 2010 Jan;51(1):21-9
103. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, Omary RA, Salem R, *Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review.* J Vasc Interv Radiol. 2009 Sep; 20(9): 1121-30; quiz 1131. Epub 2009 Jul 29
104. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JL, *Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors.* Cancer. 2008 Apr 1; 112(7): 1538-46
105. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, Garafalo M, Liu D, Coldwell D, Savin M, Jakobs T, Rose S, Warner R, Carter D, Sapareto S, Nag S, Gulec S, Calkins A, Gates VL, Salem R, *Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Aug 1;74(5):1494-500. Epub 2009 Jan 20
106. Bischof M, Zierhut D, Gutwein S, Hansmann J, Stremmel W, Müller M, Wannenmacher M, *Veno-occlusive liver disease after total infradiaphragmatic*

- lymphoid irradiation. A rare complication.*
Strahlenther Onkol. 2001 Jun; 177(6): 296-301
107. Fajardo LF, *The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns.* Acta Oncol. 2005; 44(1): 13-22
108. Fajardo LF, Colby TV, *Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation.* Arch Pathol Lab Med. 1980 Nov; 104(11): 584-8
109. 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
110. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ, *Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules.*
Am J Pathol. 1987 Jun; 127(3): 549-58
111. 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
112. Wirz M, *Fibrose, Portale Hypertension und Volumenänderungen der Leber nach Selektiver Interner Radiotherapie (SIRT) mit 90 Yttrium-Mikrosphären bei Brustkrebspatientinnen mit Lebermetastasen.*
LMU München: Medizinische Fakultät, 2009
113. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI, *Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors.* Cancer. 2008 Apr 1; 112(7): 1538-46
114. 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
115. 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
116. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, Brezault C, Soubrane O, Abdalla EK, Vauthey JN, Mentha G, Terris B, *Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis.*
Histopathology. 2010 Mar; 56(4): 430-9

117. Stubbs RS, *Portal hypertension and liver surgery following selective internal radiation therapy with 90Yttrium microspheres.*
J Clin Oncol. 2006 Mar 20; 24(9): e15
118. Pini S, Pinto C, Angelelli B, Giampalma E, Blotta A, Di Fabio F, Santini D, Golfieri R, Martoni AA, *Multimodal sequential approach in colorectal cancer liver metastases: hepatic resection after yttrium-90 selective internal radiation therapy and cetuximab rescue treatment.* Tumori. 2010 Jan-Feb; 96(1): 157-9

10 Danksagung

Mit der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit ist es an der Zeit, mich nochmals bei denjenigen zu danken, die mich begleitet und unterstützt haben.

Beginnen möchte ich mit den Personen, denen ich meine Dissertation gewidmet habe, meinen Eltern. Sie haben mir Werte vermittelt und in mir eine Stärke aufgebaut, die ich während des Medizinstudiums, während meiner Dissertationsarbeit und in manchen Lebenssituationen gebraucht habe.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser für die Vergabe des sehr interessanten Promotionsthemas und für die Möglichkeit diese Arbeit im Institut für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen zu können.

Besonders herzlich möchte ich mich bei PD Dr. Tobias Franz Jakobs bedanken. Er war mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung zu jeder Zeit ein engagierter und geduldiger Doktorvater. Für seine professionelle und stets wohlwollende, motivierende Anleitung sowie für seine wertvollen Ratschläge bin ich ihm sehr dankbar.

Bei meinen Freunden möchte ich mich für ihre liebe Unterstützung, ihre Aufmunterungen sowie für die entgegengebrachte Nachsicht bedanken. Besonderer Dank gilt Nicole Fischbach, die mir zahlreiche konstruktive Anregungen zu meiner Arbeit gab, mich aber auch in vielen anderen Lebensbereichen unterstützte und nicht selten für eine nötige Abwechslung sorgte.

Mein letzter Dank gilt jedoch meiner Hauptstütze in den letzten Jahren, meinem Mann Dr. Jens Schubert. Er hat nicht nur Kapitel für Kapitel dieser Dissertation Korrektur gelesen, sondern wusste mich auch in den richtigen Momenten zu motivieren. Ohne seine liebevolle Art, mit der er mir den Rücken frei gehalten und sich um unsere drei wundervollen Söhne gekümmert hat, wäre meine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Danke!

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Gabriele Schubert, geboren am 03.02.1974, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

Dresden, den 28.07.2012

Gabriele Schubert