

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

---

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT):  
Eine Behandlungsoption für nicht-resezierbare, therapierefraktäre Lebermalignome

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

vorgelegt von

Anna Kathrin Schmitz

aus Gräfelfing

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

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

Mitberichterstatter:.....  
.....  
..... Prof. Dr. K. Tatsch

Mitbetreuung durch den Mitarbeiter: ..... Dr. med. R. - T. Hoffmann

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

Tag der mündlichen Prüfung: ..... 05.02.2009

# Inhaltsangabe

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1	LEBER.....	5
1.2	LEBERMALIGNOME.....	5
1.2.1	<i>Hepatozelluläres Karzinom.....</i>	6
1.2.2	<i>Metastasen.....</i>	7
1.3	EINBLICK IN DIE SELEKTIVE INTERNE RADIOTHERAPIE (SIRT).....	9
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>10</b>
2.1	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN.....	10
2.1.1	<i>Computertomographie.....</i>	10
2.1.2	<i>Magnetresonanztomographie.....</i>	12
2.2	SELEKTIVE INTERNE RADIOTHERAPIE (SIRT).....	16
2.2.1	<i>Yttrium.....</i>	16
2.2.2	<i>Dosimetrie.....</i>	19
2.3	PATIENTENCHARAKTERISIERUNG.....	20
2.3.1	<i>Alter und Geschlecht.....</i>	20
2.3.2	<i>Malignome.....</i>	21
2.3.3	<i>Vorangegangene Therapien.....</i>	22
2.3.4	<i>Einschlußkriterien.....</i>	23
2.3.5	<i>Einteilung in Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppen.....</i>	24
2.4	VORUNTERSUCHUNGEN.....	25
2.4.1	<i>Laboruntersuchung.....</i>	25
2.4.2	<i>Bildgebung.....</i>	26
2.4.3	<i>Angiographie.....</i>	30
2.4.4	<i>Dosisberechnung.....</i>	34
2.5	INTERVENTION.....	37
2.5.1	<i>Vorbereitung des Systems.....</i>	37
2.5.2	<i>Applikation.....</i>	38
2.5.3	<i>Medikation.....</i>	40
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>41</b>
3.1	THERAPIEANSPRECHEN.....	41
3.1.1	<i>Labor.....</i>	41
3.1.2	<i>Bildgebung.....</i>	45
3.2	ZEIT BIS ZUM TUMORPROGRESS.....	55
3.2.1	<i>RECIST.....</i>	55
3.2.2	<i>Volumetrie.....</i>	57

3.3	ANSPRECHEN DES TUMORS.....	59
3.3.1	<i>Überleben</i> .....	59
3.3.2	<i>Toxizität und Nebenwirkungen</i> .....	62
3.3.3	<i>Komplikationen</i> .....	63
3.3.4	<i>Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrig- Risiko Gruppe</i> .....	64
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>67</b>
4.1	BENEFIT VON SIRT.....	67
4.1.1	<i>Hepatische Metastasen von kolorektalen Karzinomen</i> .....	67
4.1.2	<i>Hepatische Metastasen von Mamma-Karzinomen</i> .....	72
4.1.3	<i>Hepatozelluläre Karzinome</i> .....	74
4.2	TOXIZITÄT .....	77
4.3	EFFIZIENZ DES CT IM VERGLEICH ZU PET .....	78
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>90</b>
<b>11</b>	<b>FORMELVERZEICHNIS</b> .....	<b>90</b>
<b>12</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>90</b>
<b>13</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>92</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Leber

Die Leber ist mit durchschnittlich 1500 g das größte parenchymatöse Organ des Menschen. Sie besteht aus drei Lappen: Lobus dexter, sinister und caudatus. Nach Couinaud wird sie entsprechend ihrer portalvenösen Versorgung in acht Segmente eingeteilt. Dabei stellen die Lebervenen die kraniokaudale und die Pfortaderebene die horizontale Segmentgrenze dar. Als Entgiftungsorgan und Produktionsstätte verschiedener Substanzen wie beispielsweise von Gallensäuren, Plasmaproteinen und Harnstoff, ist die Leber ein zentrales Organ des Menschen. Weiterhin stellen die Kupfer-Sternzellen einen wichtigen Bestandteil des Monozyten-Makrophagen-Systems bei der Immunabwehr. Das Leberläppchen ist die histologische Einheit der Leber. Es besteht aus mehreren Leberzellverbänden, Kapillaren und Gallengängen, die von den Periportalfeldern, den so genannten Glisson Trias, zur Zentralvene ziehen. Die Glisson Trias enthalten neben einem Pfortader- und einem Leberarterienast mehrere Gallengänge [1], [2, 3].

Die Möglichkeit der transarteriellen Tumorthherapie basiert auf der dualen Blutversorgung der Leber. Lebertumore beziehen ihre Blutversorgung zu einem Großteil aus Ästen der Arteria hepatica, im Gegensatz zum gesunden Leberparenchym, das vorwiegend über die Pfortader versorgt wird [4].

## 1.2 Lebermalignome

Malignome der Leber werden in primäre Leberzelltumore (hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome) und in sekundäre Malignome (Metastasen unterschiedlicher Primärtumore) eingeteilt und stellen eine der häufigsten und auch schwierigsten Herausforderungen in der Onkologie dar. In Autobiopsie-Studien wurde festgestellt, dass die Inzidenz einer hepatischen Metastasierung in Abhängigkeit vom Primärtumor bis zu 100% betragen kann. Das Risiko einer hepatischen Metastasierung variiert aber stark unter den einzelnen Primärtumoren [4].

Bei vorwiegend hepatischer Metastasierung wird das Überleben der Patienten insbesondere vom Ausmaß und der Anzahl der Metastasen bestimmt, da nur bis zu einer gewissen Größe potentiell kurative Therapieoptionen wie moderne Resektionsverfahren und minimal-invasive Eingriffe Anwendung finden.

### **1.2.1 Hepatozelluläres Karzinom**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein Karzinom mit sehr hoher Letalität. Jährlich sterben weltweit 250.000 Menschen an diesem Tumor. Da die Erkrankung erst spät symptomatisch wird, ist das HCC bei Diagnosestellung meist weit fortgeschritten. Chronischer Alkohol- Abusus, Hepatitis B- und C Infektionen, sowie eine Exposition mit Karzinogenen (Aflatoxine, Anabolika) stellen Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberzirrhose und eines HCC dar. Laut World Health Organization (WHO) steigt die Inzidenz des HCC stark an. Es soll im Jahr 2010 das Bronchial-Karzinom als häufigste Todesursache bei Tumorpatienten verdrängt haben [5]. Die Therapiemöglichkeiten und -erfolge des HCC sind begrenzt. Obwohl eine potentiell kurative Therapie in 25% der Fälle in Form einer Resektion oder einer Transplantation besteht, kommt diese nur für sehr wenige Patienten in Frage [6]. Kofaktoren, wie eine große Tumorlast, eine bilobäre bzw. extrahepatische Manifestation oder herabgesetzte Leberfunktionen bestimmen das Überleben [7]. Folglich liegt bei einem Großteil der Patienten ein nicht-resezierbares HCC vor, das laut Literatur unbehandelt ein mittleres Überleben von weniger als sechs Monaten aufweist [8]. Für diese Patienten stehen palliative Therapieoptionen, wie beispielsweise die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die perkutane Strahlentherapie, die Thermoablation oder die systemische Chemotherapie zur Verfügung. Allerdings zeigen die verschiedenen Therapieschemata, die zur Behandlung von nicht-resezierbarem HCC entwickelt wurden, nur einen geringen bis mäßigen Überlebensbenefit [9-13].

### 1.2.2 Metastasen

Sekundäre Lebermalignome, d.h. Metastasen unterschiedlicher Primärtumore, zeigen eine im Vergleich zu primären Lebertumoren deutlich höhere Inzidenz. Auch die Mortalität ist sehr hoch.

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist die dritthäufigste Neoplasie bei Männern und Frauen nach dem Prostata- bzw. dem Mamma-Karzinom und dem Bronchial-Karzinom. 2005 wurden in den USA bei zirka 105.000 bzw. 40.000 Patienten Adenokarzinome des Kolons bzw. des Rektums diagnostiziert [14]. In Deutschland traten im Jahr 2000 zirka 66.000 neue Fälle auf. Als Folge des Blutstroms aus dem Gastrointestinaltrakt über die Pfortader in die Leber manifestieren sich Absiedelungen hier bevorzugt. Obwohl der Primärsitus in den meisten Fällen operabel ist, treten bei bis zu 30 - 70% dieser Patienten Lebermetastasen auf, die sich häufig als lebenslimitierend erweisen [4, 15-17]. Bei einigen Patienten können eine operative Resektion oder lokal ablativ Therapien, wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Kryotherapie, angewendet werden, die ein 5-Jahres-Überleben (JÜR) von bis zu 40% aufweisen [12]. Diese Verfahren können allerdings nicht bei einer fortgeschrittenen, multifokalen, hepatischen Metastasierung angewendet werden. Durch die Einführung neuer Chemotherapie-Konzepte, wie beispielsweise die Kombination von Fluoropyrimidine mit Irinotecan oder Oxaliplatin, und durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern konnte die Ansprechrate des CRC verbessert und ein Überlebensvorteil für die betroffenen Patienten erreicht werden [18-20]. Dennoch ist die Nachfrage nach alternativen Therapiekonzepten, insbesondere bei einer Tumorprogression unter diesen modernen chemotherapeutischen Konzepten, groß.

Das Mamma-Karzinom repräsentiert das häufigste Malignom bei Frauen und ist verantwortlich für 26,5% der neu aufgetretenen Krebserkrankungen und 17,5% der karzinom-bedingten Todesfälle in Europa [21]. Das Mamma-Karzinom neigt zur Metastasierung in Knochen, Lunge und Leber. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass, obwohl die Leber kein häufiger Metastasensitus bei Erkrankungsbeginn darstellt, dennoch bis zu 50% der Patientinnen mit metastasiertem Mamma-Karzinom (MBC) im Laufe ihres

Tumorleidens Lebermetastasen entwickeln [22, 23]. Die Metastasierung ist prognostisch entscheidend für das Überleben. Die lokale Behandlung des Mamma-Karzinoms besteht in einer Tumorresektion (brusterhaltende oder radikale Mastektomie), sowie der Revision der betroffenen Axilla. Im Falle eines metastasierten Mamma-Karzinoms stellen die Chemo- und die Hormontherapie die Behandlungsoptionen dar.

Bei Hormonrezeptorexpression des Tumors wird das MBC mit Tamoxifen, einem Östrogenantagonisten, und im weiteren Verlauf mit Aromatase-Inhibitoren behandelt. Im Falle einer geringen oder fehlenden Hormonrezeptorexpression, ebenso wie bei einem Tumorprogress unter primär antihormonaler Behandlung, werden in erster Linie Anthrazykline-basierte oder bei Kontraindikationen Anthrazykline-freie Chemotherapieschemata (z.B. CMF-Schema: Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Folinsäure) eingesetzt. Im Verlauf erfolgt dann eine auf Taxane-basierende Behandlung. Bei einer Überexpression von HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) können Therapieschemata mit monoklonalen Antikörpern gegen HER2/neu, wie Trastuzumab, zur Anwendung kommen. Obwohl mit diesen Behandlungsverfahren (Chemotherapie, Hormontherapie) vorübergehend ein Ansprechen des Malignoms erzielt werden kann, entwickeln die meisten Patienten doch innerhalb von ein bis zwei Jahren nach Therapiebeginn eine Tumorprogression [24-27]. Die Chemotherapie führt also beim hepatisch metastasierten Mamma-Karzinom zu einer Verzögerung der Tumorprogression und zu einem Überlebensbenefit, stellt aber keinen kurativen Therapieansatz dar. Das mediane Überleben beträgt laut aktueller Datenlage 18 - 24 Monate, die 5-JÜR 22% [28, 29].

Auch für Patienten mit anderen, hepatisch metastasierten Malignomen, wie beispielsweise neuroendokrine oder cholangiozelluläre Tumore, Melanome, Pankreas- oder Thymuskarzinome, sind die Therapieoptionen und -erfolge begrenzt und die Nachfrage nach innovativen Therapiekonzepten ist groß.

### 1.3 Einblick in die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Die Möglichkeit, transarterielle Interventionen an der Leber durchzuführen, basiert auf ihrer dualen Blutversorgung über die Pfortader und die Arteriae (Ae.) hepaticae, und auf der Tatsache, dass die meisten hepatischen Malignome vorwiegend über die Ae. hepaticae versorgt werden. Bereits 1951 zeigten Breedis und Young in verschiedenen Tierversuchen (Ratte, Maus, Frosch) und an 13 humanen, mit Metastasen durchsetzten Lebern, dass 80 - 100% der Tumorversorgung über die Ae. hepaticae erfolgt [30]. Auch Ackerman und Lien zeigten, dass hepatische Tumore, die schwerer als 30 mg waren, zu 75% ihre Blutversorgung über die Ae. hepaticae erhielten [31, 32]. So wurde in den letzten zwei Jahrzehnten eine Vielfalt an Protokollen für lokale Chemotherapien mit und ohne Embolisierungseffekte entwickelt. Sowohl eine hohe Tumorlast als auch eine multifokale Manifestation galten als Indikationen für solche Therapien. Die SIRT wurde 2003 in Europa eingeführt und steht nun als palliative Therapieoption Patienten mit nicht-resezierbaren Lebermalignomen primärer oder sekundärer Art zur Verfügung. Auf Hartharz basierende Mikrosphären, die den Betastrahler  $^{90}\text{Yttrium}$  enthalten, werden mit einem transfemorale Katheter selektiv in die linke und rechte Leberarterie injiziert. Im Gegensatz zur „klassischen“ transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation beruht die Wirkung der Radioembolisation auf einer interstitiellen Hochdosis-Strahlentherapie *und* einer arteriellen Mikroembolisation. Laut mehrerer Studien der letzten Zeit zeigt die Behandlung mit Harz-Mikrosphären ein moderates bis gutes Ansprechen bei Patienten mit HCC oder hepatischen Metastasen eines CRC oder MBC [4, 33-35].

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die Ergebnisse der SIRT von 46 Patienten mit primären oder sekundären, therapierefraktären Lebermalignomen vorgestellt und diskutiert. Hierbei wird insbesondere auf das Ansprechen des Tumors, die Überlebenszeit und die aufgetretene Toxizität eingegangen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Physikalische Grundlagen**

Für das allgemeine Verständnis werden die Techniken der einzelnen bildgebenden Verfahren, d.h. der CT und der MRT, kurz erläutert. Diese Verfahren sind zur Indikationsstellung für die SIRT von zentraler Bedeutung.

#### **2.1.1 Computertomographie**

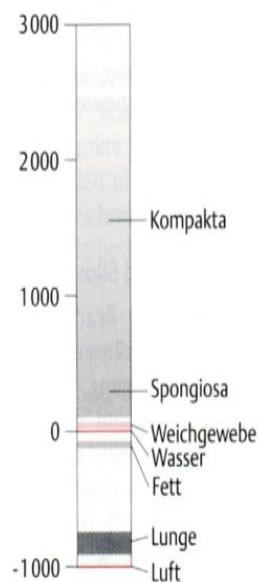
Die Computertomographie (CT) ist ein röntgenologisches Verfahren, das überlagerungsfreie Transversalschichtbilder in hoher Kontrastauflösung liefert.

Bei dieser Untersuchung dreht sich eine Röntgenröhre senkrecht zur Kopf-Fuß-Achse des Patienten und erzeugt mit einer Hochspannung von 80 - 140 kV einen fächerförmigen Röntgenstrahl, der den Körper aus verschiedenen Richtungen abtastet (Abtastprinzip). Durch geeignete Einblendung (Kollimation) wird nur die definierte Scanebene durchleuchtet. Die Schichtdicke liegt bei modernen Mehrzeilen-Geräten für die einzelne Zeile bei 0,4 - 1,5 mm. Bei der konventionellen CT-Untersuchung erfolgt die Abtastung des zu untersuchenden Areals Schicht für Schicht, bei der Spiral-CT hingegen dreht sich die Röntgenröhre spiralförmig um den Patienten und die Daten werden kontinuierlich unter gleichmäßigem Tischvorschub erhoben. Dies führt dazu, dass kleine Läsionen in atemverschieblichen Organen nicht übersehen werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Bilder innerhalb einer Atempause aufzunehmen, da die Scanzeit der Spiral-CT im Gegensatz zur konventionellen CT sehr kurz ist. Dieser Vorteil kommt insbesondere bei modernen Mehrzeilen-CT Geräten zum Tragen. Hier werden gleichzeitig mehrere (bis zu 256) Schichten akquiriert, so dass ein großes Scanvolumen in kurzer Zeit mit einer hohen räumlichen Auflösung abgebildet werden kann.

Der Röntgenstrahl durchleuchtet den Patienten und erfährt eine Abschwächung an den unterschiedlichen Strukturen wie Knochen, Organe und Fett in Abhängigkeit von deren Dicke, Dichte und der Ordnungszahl der enthaltenen Elemente. Der abgeschwächte Strahl wird von den Detektoren empfangen und in ein elektrisches Signal übersetzt.

Bildprozessoren rekonstruieren dann für jeden Wert der Untersuchung die lokale Röntgenschwächung und rechnen sie in CT-Werte um. Diese werden dann in Graustufen kodiert und als Bilder auf dem Bildschirm angezeigt.

Das CT-Bild selbst besteht aus einer quadratischen Matrix mit 512 x 512 Pixel. Berücksichtigt man, dass ein CT-Bild eine Schicht bestimmter Dicke darstellt, so entspricht jedem Pixel ein kleines Volumenelement (Voxel). Die Größe des Voxels ist dabei abhängig von der Matrixgröße, der Schichtdicke und dem dargestellten Bildausschnitt. Bei der Bildverarbeitung wird dann jedem Voxel ein Dichtewert entsprechend der jeweiligen lokalen Röntgenabschwächung zugeteilt. Diese Dichtewerte wurden nach Godfried Hounsfield in eine Skala (Hounsfield Skala) eingeteilt. Die Werte für Wasser (0 HU) und Luft (1000 HU) wurden per Definition festgelegt.



**Abbildung 1: Grobe Hounsfield-Skala**

Da das menschliche Auge nur eine bestimmte Anzahl an Grautönen differenzieren kann, existiert zudem die Möglichkeit der Fensterung. Es kann ein bestimmter Ausschnitt der Hounsfield Skala ausgewählt werden, um den Kontrast zu verstärken und die zu untersuchenden Strukturen voneinander besser abzugrenzen. Dafür stehen insgesamt

drei Fenster, nämlich das Lungen-, das Knochen- und das Weichteilfenster zur Verfügung [36, 37].

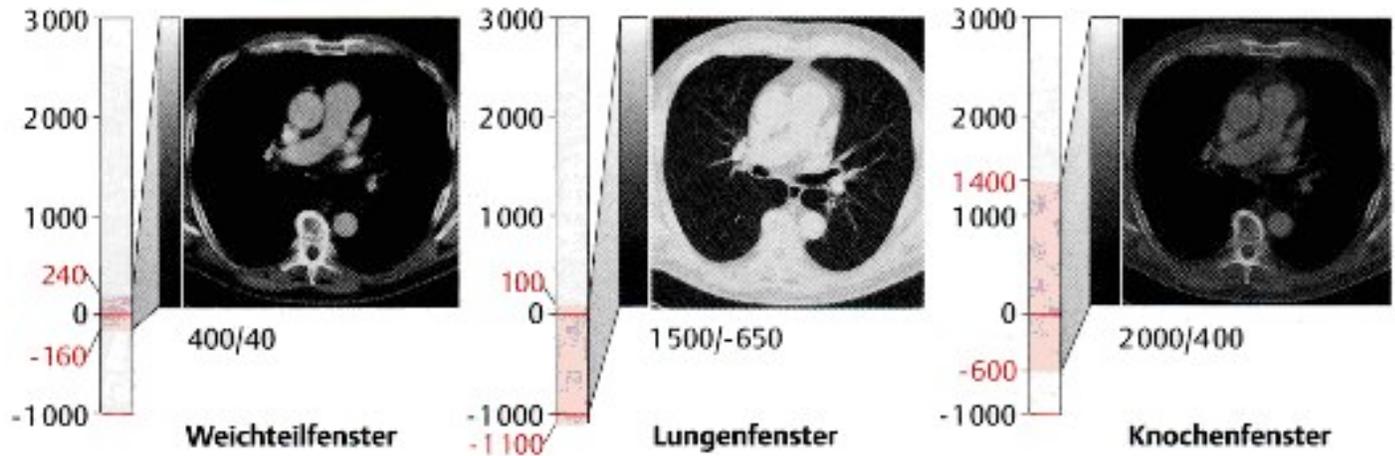


Abbildung 2: Möglicher Fenstereinstellungen im CT

### 2.1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) arbeitet im Gegensatz zur CT nicht mit Röntgenstrahlen, sondern mit Magnetfeldern und Radiowellen. Jedes magnetische und magnetisierbare Teilchen kann über Magnetfelder beeinflusst werden. Die Richtung der Kraft auf diese Teilchen wird durch Feldlinien dargestellt. Die Stärke dieser Kraft an jedem Ort des Raumes wird als magnetische Feldstärke bezeichnet und in Tesla angegeben. Die MRT beruht auf dem physikalischen Phänomen des Protonenspins, der nachweisbar ist, wenn Protonen im Kern ungepaart vorliegen, wie beispielsweise bei Wasserstoff, Kohlenstoff und Fluor. Ein Atomkern mit ungepaartem Spin ist dabei stets magnetisch. Bei der MRT werden aus zwei Gründen vor allem Wasserstoffatome betrachtet. Als elementarer Bestandteil von Wasser und Fettgewebe machen sie bis zu 70% der Atome im menschlichen Körper aus. Außerdem ist Wasserstoff als leichtester Kern gut durch Magnetresonanz zu beeinflussen. Ohne ein von außen wirkendes Magnetfeld sind die Spin-tragenden Kerne zufällig orientiert und die Gesamtheit aller Protonenspins hebt sich nach außen hin auf. In einem MRT werden die Spins einem Magnetfeld ausgesetzt. Die Spinorientierung richtet sich nun entlang der Feldlinien

entweder parallel oder antiparallel aus. Diese Ausrichtungen werden Spin-up bzw. Spin-down genannt. Die Energie der Spin-down tragenden Kerne ist höher als die Energie der Spin-up tragenden Kerne. Es kommt zu einer Energieaufspaltung im Magnetfeld und ein energetisches Gleichgewicht stellt sich ein. Dabei richten sich mehr Kerne parallel in den energetisch günstigeren Spin-up Zustand aus. Daraus resultiert dann eine konstante Magnetisierung entlang der Magnetfeldrichtung, die üblicherweise als z-Achse gewählt wird.

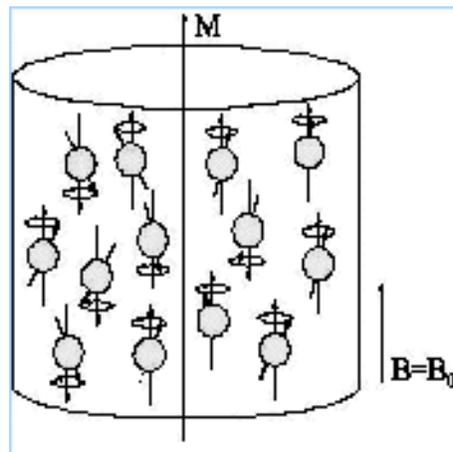
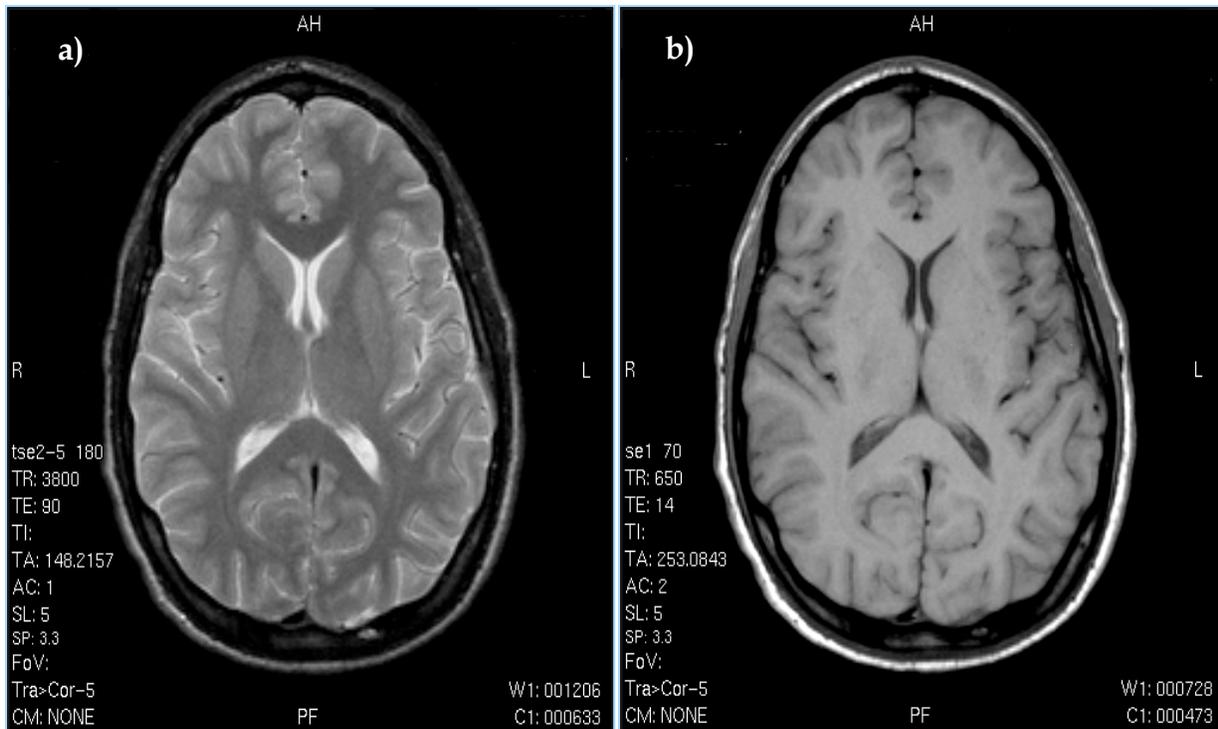


Abbildung 3: In einem Magnetfeld  $B_0$  richten sich Kernspins parallel oder antiparallel zur Magnetfeldachse aus, der Überschuss an Kernspins mit paralleler Ausrichtung ergibt die Magnetisierung  $M$ .

In der dazu senkrecht stehenden  $xy$ -Ebene geben die Spins kein nach außen beobachtbares Signal ab, da sie außer Phase (ohne zeitlichen Zusammenhang) schwingen und sich somit ihre Kraftkomponenten quer zum Magnetfeld gegenseitig aufheben. Wenn die einzelnen Spinkomponenten in einem Magnetfeld schwingen, beschreibt die Drehachse dabei einen Kegel um die Feldlinien. Dieses Kreiseln wird Präzession, seine Geschwindigkeit Larmorfrequenz genannt. Letztere ist abhängig vom Kerntyp und von der Stärke des angelegten Magnetfeldes. Bei den hohen Feldstärken der MRT ist die Spinpräzession hochfrequent. Im Grundzustand liegt in einem angelegten Magnetfeld eine konstante Magnetisierung des gesamten Körpers vor. Das MRT stört nun gezielt das Gleichgewicht der Spins mit einer kurzen hochfrequenten Magnetwelle, dem HF-Puls,

der folgende Effekte nach sich zieht. Zum einen klappen die einzelnen Spins in den energetisch höheren Spin-down Zustand, wodurch der Betrag des Summenvektors in z-Richtung kleiner wird. Zum anderen werden die einzelnen Spins synchronisiert und schwingen nun in Phase. Dadurch entsteht eine vorher nicht vorhandene xy-Komponente des Summenvektors. Dieser kreiselt im dreidimensionalen Koordinatensystem um die z-Achse in Richtung des angelegten Magnetfeldes und kann als elektrische Spannung mit einer Spule gemessen werden. Die entstehende Quermagnetisierung in der xy-Ebene rotiert nach der Einstellung des HF-Pulses um die z-Achse, induziert dabei ein Signal in der Spule und fällt wieder ab. (free induction decay, FID). Unmittelbar nach der Störung des Spinensembles durch den HF-Puls kehren die Spins in ihren Grundzustand zurück. Es stellt sich wieder ein energetisches Gleichgewicht zwischen Spin-up und Spin-down Kernen ein, die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf. Die Zeit, die für den Aufbau der Längsmagnetisierung und Abgabe der überschüssigen Energie benötigt wird, ist die Zeitkonstante T1. Sie beträgt 100 - 1000 ms und ist gewebeabhängig. Die Energie wird hierbei an das Gitter aus umgebenden Atomen und Molekülen abgegeben. Man spricht von der T1- oder auch Spin-Gitter-Relaxation. Außerdem verlieren die Spins ihre Phasenkorrelation, wodurch die Quermagnetisierung verschwindet. Als Maß für die Dephasierung der Kernspins steht die Zeitkonstante T2, die 10 - 100 ms beträgt und ebenfalls gewebeabhängig ist. Man spricht von der T2- oder Quer-Relaxation. Wie bereits erwähnt, sind sowohl die T1 als auch die T2 Konstanten gewebeabhängig und tragen zum Kontrast des MR-Bildes bei. Als Faustregel für das Signalverhalten der unterschiedlichen Strukturen gilt, dass bei T2 gewichteten Bildern Flüssigkeiten wie Liquor oder Urin, aber auch flüssigkeitsenthaltendes Gewebe wie Tumor oder Entzündung signalreich erscheinen. Bei T1 gewichteten Bildern hingegen erscheint Flüssigkeit signalarm, Fett signalreich.



**Abbildung 4: Axiale Darstellung des Gehirns in einer T1 gewichteten Sequenz (a) und in einer T2 gewichteten Sequenz (b)**

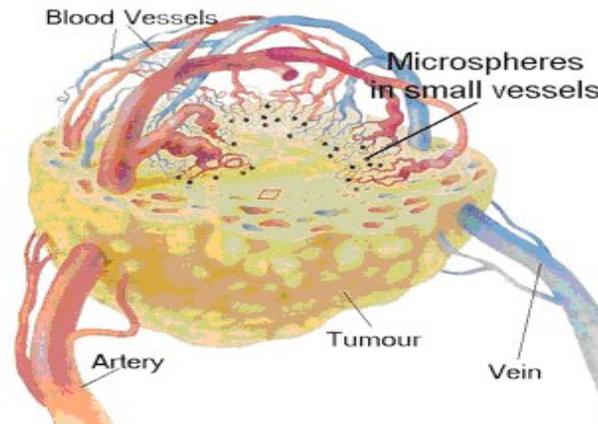
Für die räumliche Zuordnung der Gewebestrukturen wird zuerst eine Schichtposition ausgewählt. Dazu wird ein zweites Magnetfeld mit stärkeren und schwächeren Bereichen zeitgleich mit dem HF-Puls eingeblendet. Dieses Gradientenfeld ändert die Stärke des ursprünglichen Magnetfelds. Die Schichtdicke bestimmt man anhand des HF-Pulses und seiner definierten Bandbreite an Nachbarfrequenzen. Jenseits der Schicht werden die Spins nicht angeregt und die Quermagnetisierung kann nur in der ausgewählten Schicht gemessen werden. Aus den empfangenen MRT-Signalen werden zunächst Rohdaten erzeugt, aus denen der Computer das MRT-Bild errechnet. Es besteht wie ein CT-Bild aus mehreren Pixeln, denen ein bestimmter Grauwert zugewiesen ist. Mit einer 2-dimensionalen Fouriertransformation berechnet der Computer abschließend aus den Rohdaten das MRT-Bild [38-40].

## **2.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

Die SIRT stellt eine lokale Therapieoption für Patienten mit primären und sekundären Leberneoplasien dar und wird seit 2003 auch in Europa durchgeführt [41]. Dabei erfolgt eine Embolisation des Tumorkapillarbetts mit biokompatiblen Harz-Mikrosphären, an die das radioaktive Isotop  $^{90}\text{Y}$ trium gekoppelt ist.

### **2.2.1 Yttrium**

Seit über 100 Jahren werden Tumore in fast allen Körperregionen bestrahlt. Die Strahlung tötet den Tumor durch direkte oder indirekte ionisierende Effekte ab, die zu biologischen Schäden der Zelle oder zur Zerstörung wichtiger chemischer Bindungen, wie Strangbrüche der DNS, führen. Die Einheit der absorbierten Strahlendosis heißt Gray (Gy) und ist gleichbedeutend mit einem von einem Kilogramm Gewebe aufgenommenem Joule [42]. Bei Neoplasien der Leber hat die Strahlentherapie bisher nur eine untergeordnete Rolle gespielt, da die Leber eine niedrige Strahlentoleranz von ca. 30 Gy aufweist [43]. Nach der Bestrahlung der gesamten Leber über drei Wochen mit 30 Gy (Tumor schädigende Dosis:  $>90$  Gy) besteht schon ein 5%iges Risiko für einen strahlenbedingten Leberschaden. Einen Fortschritt in der Strahlentherapie stellen die CT- und MRT-basierte Therapieplanung, die Mehr-Felder-Bestrahlung und die interstitielle Brachytherapie über perkutane Katheter dar. Diese ermöglichen es, den Tumor mit höheren Dosen unter weitgehender Schonung des gesunden Leberparenchyms zu bestrahlen. Allerdings sind diese Optionen nicht für multifokale oder unscharf begrenzte Lebermalignome geeignet [42].

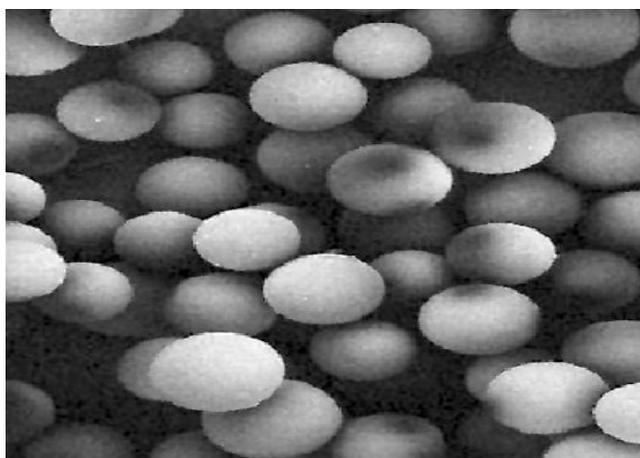


**Abbildung 5: Darstellung eines Tumorknotens mit präkapillärer Embolisation der Mikrosphären**

Bei der SIRT werden nun die Vorteile einer hohen lokalen Strahlendosis mit einem Embolisierungseffekt der  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären unter Schonung des umliegenden, gesunden Lebergewebes kombiniert. Die Mikrosphären werden dabei selektiv über die Ae. hepatica injiziert, die beispielsweise bei CRC Lebermetastasen bis zu 80 - 100% der Blutversorgung der Metastasen übernehmen. Dahingegen versorgt die Pfortader zu 75% das gesunde Leberparenchym [44-46]. Mikrosphären mit einem Durchmesser von 20 - 60  $\mu\text{m}$  sind optimal geeignet, in die Kapillargefäße des Tumors zu gelangen. Da sie gleichzeitig zu groß sind, um das Ende des Kapillarbett, das im Durchschnitt einen Durchmesser von 8 - 10  $\mu\text{m}$  aufweist, passieren zu können, embolisieren sie im präkapillärem Tumorgefäßbett [46]. Dort bestrahlen die Harz-Mikrosphären als punktförmige Strahlenquellen das Tumorgewebe und schonen gleichzeitig das gesunde Leberparenchym aufgrund der begrenzten Reichweite des Betastrahlers  $^{90}\text{Y}$ trium.

$^{90}\text{Y}$ trium (Selten-Erden-Metall) ist ein Isotop mit hoher Energie, das reine Beta-Strahlung aber keine primäre Gamma-Strahlung freisetzt.  $^{90}\text{Y}$ trium wird hergestellt, indem  $^{89}\text{Y}$ trium in einem Kernreaktor mit Protonen beschossen wird. Der Durchmesser der Mikrosphären liegt zwischen 20 - 60  $\mu\text{m}$ . Die physikalische Halbwertszeit beträgt 64,2 Stunden, bevor es zu stabilen  $^{90}\text{Zr}$ irkonium zerfällt. Die maximale Energie der Betaartikel liegt bei 2,27 MeV (Megaelektronenvolt), die durchschnittliche Energie beträgt 0,9367 MeV. Ein Gigabecquerel (GBq) von  $^{90}\text{Y}$ trium ergibt eine Absorptionsdosis

von 50 Gy/kg Gewebe. Die Strahlung hat in der Luft eine Reichweite von durchschnittlich 3,724 mm, im Gewebe eine Reichweite von durchschnittlich 2,5 mm [47, 48]. Der Beta-Strahler ist an biokompatible Mikrosphären gekoppelt, die entweder aus Glas oder aus Hartharz hergestellt werden. Die auf Hartharz basierenden SIR-Spheres® (Sirtex Medical Ltd., Sydney, Australien) sind seit März 2002 von der Food and Drug Administration in den USA als Therapieoption für CRC Lebermetastasen anerkannt. Eine typische Dosis enthält 40 - 80 Millionen Mikrosphären [46, 49] mit einer Aktivität von 50 Bq pro Sphäre.



**Abbildung 6: Harz-Mikrosphären (Sir-Spheres®) der Firma Sirtex Medical Ltd.**

Die auf Glas basierenden Theraspheres (MDS Nordion, Toronto, Kanada) hingegen sind von der Food and Drug Administration seit 1999 nur mit einer speziellen Ausnahmeregelung (Humanitarian Device Exemption) als Therapieoption des HCC zugelassen [50]. Vergleichende Studien zwischen diesen beiden Produkten existieren bisher nicht.

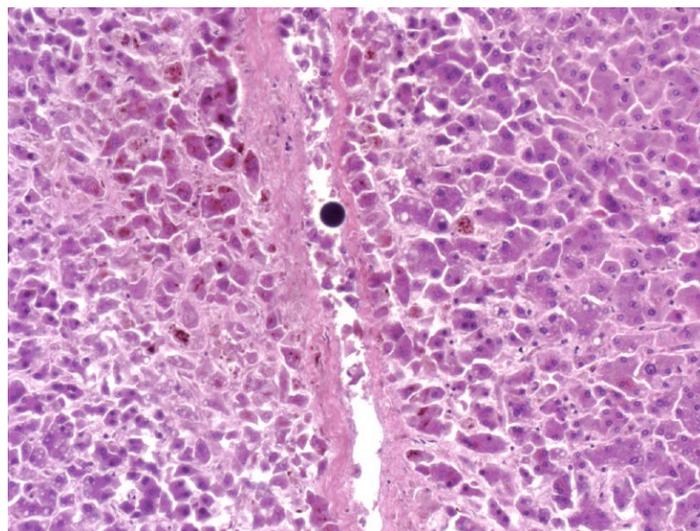
Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden den Patienten ausschließlich Mikrosphären aus Hartharz appliziert, die von der Firma Sirtex Medical Ltd. in Sydney, Australien hergestellt werden. Die Mikrosphären werden dabei permanent implantiert. In Tierversuchen zeigte sich, dass die Mikrosphären bio- und hämokompatibel, nicht aber erbgutschädigend oder toxisch sind.

### 2.2.2 Dosimetrie

Die Dosimetrie der Mikrosphären ist komplex, da sie sich inhomogen im Tumorgewebe verteilen und jede Mikrosphäre für sich eine punktförmige Strahlenquelle darstellt. Bereits 1961 zeigten präklinische Studien zur Dosimetrie von  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären, dass die Mikrosphären sich heterogen in Gruppen von ein bis vier Sphären innerhalb weniger Millimeter um den Tumorknoten herum gruppierten und dass die Tiefendosis sich hauptsächlich auf die unmittelbare Umgebung mit einem Radius von 2 - 3 mm konzentriert [1, 46]. Zum anderen wurden Strahlendosen von bis zu 3000 Gy in Tumorarealen mit einem raschen Dosisabfall auf 100 Gy innerhalb von 4 mm Abstand festgestellt. Dosismessungen von Burton et al. ergaben Dosen von 9 - 75 Gy im Leberparenchym im Vergleich zu Dosen von 34 - 1474 Gy im Tumorgewebe. Dies entspricht einem Dosisverhältnis von Tumor zu Lebergewebe von 6:1 [51]. Die Strahlendosis wird also durch die Anzahl, die Aktivität und vor allem durch die Verteilung der Mikrosphären im Tumor und in der Leber bestimmt. Eine allgemeine Vorhersage, wie hoch die jeweilige Strahlenexposition der Leber und des Tumors ist, kann nicht getroffen werden, da das Verhältnis der arteriellen Blutversorgung von Tumor zu Leberparenchym (T/N) und somit die Verteilung der Mikrosphären von Patient zu Patient verschieden ist. Dazu kommt eine unterschiedliche Vaskularisierung der jeweiligen Metastasentypen [52].

Die Dosimetrie spielt auch eine große Rolle bei der Pathologie der Strahlenschädigung der Leber. Die Strahlentoleranz der Leber ist mit etwa 30 Gy niedrig und wird weiter herabgesetzt, wenn ein großes Volumen bestrahlt wird, die Leberfunktionen eingeschränkt sind oder eine Hepatitis B Infektion vorliegt [42]. Die perkutane Bestrahlung und die SIRT unterscheiden sich wesentlich in der Pathologie des Strahlenschadens. Eine externe Bestrahlung ruft das Bild einer Strahlenhepatitis hervor mit Schäden vor allem im zentrilobulären Bereich [1]. Bei der SIRT entstehen die Schäden bevorzugt in den Portalfeldern in Form von Mikroinfarkten und chronischer Entzündung [47]. Kennedy et al. stellte weder eine Venen-Verschluß-Erkrankung noch eine

Strahlenhepatitis, sondern lediglich einen leichten Fibrosering von 1 cm um den Tumor herum fest [46]. Auch Gray beschrieb, dass Leberbiopsien 7 - 9 Monate nach der SIRT nur minimale, biochemische und histologische Veränderungen des gesunden Parenchyms zeigten [53].



**Abbildung 7: Pathologische Auswirkung von SIRT: Im präkapillärem Gefäßbett ist eine Mikrosphäre zu erkennen mit angrenzenden, typischen Gewebeveränderungen der Leber nach einer Exposition mit Betastrahlung.**

## **2.3 Patientencharakterisierung**

Für die SIRT kommen generell alle Patienten mit nicht-resezierbaren Lebermalignomen primärer oder sekundärer Art in Frage. Um die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen zu minimieren, wurden die Patienten anhand verschiedener Kriterien ausgewählt, die im Folgenden beschrieben werden.

### **2.3.1 Alter und Geschlecht**

Diese Doktorarbeit berichtet über 46 Patienten mit ausgedehnten primären und sekundären Leberneoplasien, die weder für operative noch lokale Therapieoptionen in Frage kamen und unter modernen Standard-Polychemotherapien einen Tumorprogress

verzeichneten. Es handelt sich dabei um 22 weibliche und 24 männliche Patienten, die in unserem Institut zwischen Oktober 2003 und Mai 2006 mit der SIRT behandelt wurden. Das durchschnittliche Patientenalter bei Erstdiagnose lag bei 56 Jahren, die Spanne reichte dabei von 31 - 72 Jahren (Median: 56 Jahre). Alle Patienten befanden sich vor der SIRT in einem mäßigen bis guten Allgemeinzustand, der nach den Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG) Kriterien (Tabelle 1) bewertet wurde. Auf einer Skala von 0 bis 4 präsentierten sich 73,9% der Patienten mit Grad 1, 17,4% mit Grad 2 und 8,7% mit Grad 3. Ein ECOG Performance Status Grad 4 stellte eine Kontraindikation der SIRT dar.

<b>Grad 1</b>	symptomatisch, ambulant behandelbar, nur bei starker körperlicher Anstrengung eingeschränkt
<b>Grad 2</b>	symptomatisch, ambulant behandelbar, fähig zur Selbstversorgung, zu über 50% der Zeit nicht bettlägerig
<b>Grad 3</b>	symptomatisch, eingeschränkte Selbstversorgung, über 50% der Zeit bettlägerig
<b>Grad 4</b>	symptomatisch, keine Selbstversorgung möglich, bettlägerig

**Tabelle 1: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Kriterien**

### 2.3.2 Malignome

Da der zelldestruierende Effekt der <sup>90</sup>Yttrium Harz-Mikrosphären unabhängig von der Pathologie und der Histologie des Tumors ist, wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten therapiert [15].

Von den insgesamt 46 Patienten litten fünf Patienten an einem hepatozellulärem Karzinom (HCC), zehn Patientinnen präsentierten sich mit einem hepatisch metastasiertem Mamma-Karzinom (MBC). Weitere zwölf Patienten waren an unterschiedlichsten Primaria und einer daraus resultierenden, hepatischen Metastasierung erkrankt. Drei Patienten litten an einem Melanom, drei an einem hepatisch metastasierten Pankreas-Karzinom, ein Patient präsentierte hepatische Metastasen eines Thymus-Karzinoms, zwei Patienten zeigten ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC), zwei ein neuroendokrines Karzinom und ein Patient ein

Adenokarzinom der Leber. Den Großteil (41,3%) allerdings machten Patienten mit kolorektalen Karzinomen (CRC) aus, die Lebermetastasen entwickelt hatten.

42 der 46 Patienten zeigten bei Therapievorstellung einen Tumorbefall beider Leberlappen. Lediglich ein Patient wies nur einen Tumorbefall des linken, drei nur den Tumorbefall des rechten Leberlappens auf. Das errechnete Tumolvolumen betrug bei 39 Patienten unter 25% des Lebervolumens, bei sieben Patienten 25 - 50% des Lebervolumens. Kein einziger Patient präsentierte sich mit einem Tumoranteil von über 50%. Im Median betrug das Tumolvolumen 10% des Lebervolumens, mit einer Spanne von 2,3% (30 ml) bis 41,3% (1025 ml). Zum Therapiezeitpunkt zeigten zwölf Patienten eine mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder MRT nachgewiesene, extrahepatische Tumorerkrankung, die aber nicht als lebenslimitierend eingeschätzt wurde. Ort und Ausmaß der extrahepatischen Tumorerkrankung sind in untenstehender Tabelle (Tabelle 2) aufgelistet.

Patient	Primarius	Ort und Ausmaß der Tumorkomorbidity
1	MBC	Leiomyosarkom
2	MBC	Multiple pulmonale und ossäre Metastasen
3	Thymus- Ca	Multiple pulmonale und ossäre Metastasen
4	CRC	Multiple pulmonale Metastasen und eine einzelne, peritoneale Läsion
5	CRC	Eine einzelne, ossäre Metastase im Os ilium
6	MBC	Multiple ossäre Metastasen
7	MBC	Multiple ossäre Metastasen
8	HCC	Infiltration eines LWS Wirbelkörpers
9	CRC	Magen- Karzinom / Prostata- Karzinom
10	HCC	Prostata- Karzinom
11	MBC	Cholangiozelluläres Karzinom
12	CCC	Prostata- Karzinom

**Tabelle 2: Manifestation extrahepatischen Tumorerkrankungen**

### 2.3.3 Vorangegangene Therapien

Da die SIRT eine palliative Therapieform darstellt, erhielt ein Großteil der Patienten bereits eine Reihe von Vorbehandlungen. Bei 27 der 46 Patienten wurde der Primärtumor

reseziert. Ferner wurde bei drei Patienten der Primärsitus mit externer Strahlentherapie behandelt. Eine Leberteileresektion erfolgte bei zehn Patienten. An lokalen, minimal-invasiven Therapieformen wurde bei fünf Patienten eine Radiofrequenzablation (RFA) einzelner Metastasen und bei vier Patienten eine transfemorale, arterielle Chemoembolisation (TACE) durchgeführt. Eine vorherige systemische Chemotherapie erfolgte bei 78,3% der Patienten. Die SIRT wurde diesen Patienten aufgrund einer unter Therapie beobachteten Tumorprogression und fehlenden Therapiealternativen angeraten und wurde für jeden Patienten individuell durch ein multidisziplinäres Team aus Onkologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen, Nuklearmedizinern und interventionellen Radiologen beschlossen.

#### **2.3.4 Einflußkriterien**

Für die Realisierung der SIRT und Minimierung der unerwünschten Nebenwirkungen mussten die Patienten bestimmte Kriterien erfüllen. So musste eine hepatische Tumorerkrankung primärer oder sekundärer Art, die nicht-resezierbar war, vorliegen. Als nicht-resezierbar galt beispielsweise ein multifokaler Befall beider Leberlappen oder eine Tumordinvasion des Konfluens der Lebervenen. Auch Patienten mit einer extrahepatischen, lebenslimitierenden Tumormanifestation, die in der Voruntersuchung mittels CT, MRT und PET-CT diagnostiziert wurde, wurden von der Therapie ausgeschlossen. Patienten, die zuvor mit perkutaner Leber-Bestrahlung behandelt wurden oder vier Wochen vor der SIRT eine Chemotherapie mit strahlensensibilisierenden Chemotherapeutika durchlaufen haben, wurden ebenso nicht zur SIRT zugelassen. Weitere Ausschlusskriterien waren ausgedehnter Aszites, höchst pathologische Leberwerte, nicht korrigierbare Koagulopathie oder Bilirubinwerte über 2 mg/dl. Auch ein hepato-pulmonaler Shunt von mehr als 20% und ein in der Angiographie erwiesener Reflux des Kontrastmittels bzw. des mit Technetium<sup>99m</sup> markiertem makroaggregierten Albumins (siehe unten) in andere Organe galten wegen des hohen Komplikationsrisikos als Ausschlusskriterien der SIRT.

### 2.3.5 Einteilung in Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppen

In Anlehnung an eine Studie von Goin et al. wurden die Patienten in Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppen eingeteilt. Diese Studie untersuchte die Assoziation der 3-Monats-Mortalität mit verschiedenen Risikofaktoren, die sie in hepatische und extrahepatische Faktoren gliederten. Zu den hepatischen Faktoren zählte Goin et al. ein infiltratives Tumorstadium, einen Anstieg der Leberenzyme auf über das Fünffache der Norm, ein Tumorstadium von über 50%, einen Albuminspiegel von unter 3 g/dl und Bilirubinwerte von über 2 mg/dl. Zu den extrahepatischen Faktoren gehörten eine Lungendosis von mehr als 30 Gy und die Diagnose Nicht-HCC [44]. Anlehnend an diese Studie wurden in dieser Doktorarbeit die Risikofaktoren ebenfalls in die Sparten hepatisch und extrahepatisch aufgeteilt. Zu den hepatischen Faktoren zählten ein großes Tumorstadium, ein Anstieg der Leberenzyme auf über das Fünffache der Norm und ein Bilirubinspiegel von mehr als 1 mg/dl. Extrahepatische Faktoren waren ein errechneter hepato-pulmonaler Shunt von mehr als 7,5%, eine extrahepatische Tumormanifestation und das Vorliegen von Aszites.

	Risikofaktor	Gewichtung
<b>Hepatisch</b>	Tumorstadium > 50%	1 Punkt
	Tumorstadium > 25%	0,5 Punkte
	GOT/GPT > 5 x Norm	0,5 Punkte
	Bilirubin > 1 mg/dl	1 Punkt
<b>Extrahepatisch</b>	Hepato-pulmonaler Shunt > 7,5%	0,5 Punkte
	Aszites	1 Punkt
	Extrahepatische Tumormanifestation	1 Punkt

**Tabelle 3: Risikoskala**

Die Einteilung in die jeweilige Gruppe erfolgte dann anhand einer Punkteskala. Der Niedrig-Risiko Gruppe gehörten Patienten an, die weniger als 1,5 Punkte durch entweder extrahepatische oder hepatische Faktoren erwarben oder einen Gesamtbetrag von weniger als 2 Punkten hatten. Alle Patienten, die diese Punktzahlen überschritten, wurden der Hoch-Risiko Gruppe zugeteilt. 38 der mit <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären

behandelten Patienten ließen sich der Niedrig-Risiko Gruppe, die restlichen acht Patienten der Hoch-Risiko Gruppe zuteilen. Bei letzterer war vor allem ein extrahepatischer Tumorbefall (26,1%) ausschlaggebend.

## **2.4 Voruntersuchungen**

Zu den Voruntersuchungen gehörten eine Laboruntersuchung, eine morphologische Schnittbildgebung anhand CT oder MRT und eine kombinierte Metabolismus- und Morphologie-Diagnostik mittels PET-CT. Die Untersuchungen fanden im Median einen Monat vor der SIRT statt.

### **2.4.1 Laboruntersuchung**

Bei jedem Patienten wurde eine Laboruntersuchung vorgenommen, um die Leistungen und Funktionen verschiedener Organe zu beurteilen. Bei der Bewertung der Leber spielten verschiedene Syntheseparameter, wie beispielsweise Bilirubin, Albumin oder die Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio, INR) eine Rolle. Die Konzentrationen der Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), ebenso wie die der alkalischen Phosphatase (AP) oder der Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ GT) wurden bestimmt, um den Ausmaß des Leberzellschadens einschätzen zu können und die entstehende Toxizität nach der Applikation der Mikrosphären zu bewerten. Weitere Laborparameter waren der Laktatdehydrogenase-Spiegel, das Blutbild und die Nierenwerte.

Je nach Tumortyp erhob das Labor die dazugehörigen Tumormarker, wie beispielsweise beim CRC das carcinoembryonale Antigen (CEA), beim MBC das CEA und das CA 15-3 oder beim HCC das Alphafetoprotein (AFP). Das CEA gehört zur Gruppe der onkofetalen Tumorantigene, die normalerweise nur von embryonalen Zellen synthetisiert werden, und ist wie die meisten Tumormarker ein empfindlicher, aber kein spezifischer Nachweis von Tumorprogress oder Metastasierung. Der Serumspiegel an CEA steht in statistischen Zusammenhang mit der Tumormasse. Allerdings muss der

Konzentrationsanstieg im Serum immer auf einen für jeden Patienten individuell ermittelten Basiswert bezogen werden. Für einen gesunden Menschen liegt der Referenzbereich bei 1,5 – 3 ng/ml [54]. Ein erhöhter Serumspiegel des Tumormarkers AFP, der bei Patienten mit HCC routinemäßig bestimmt wurde, hingegen macht das Vorliegen eines HCC sehr wahrscheinlich, während bei einem normalen AFP-Spiegel in 10% der Fälle eine karzinogene Erkrankung der Leber nicht ausgeschlossen werden kann.

## **2.4.2 Bildgebung**

Bei allen Patienten wurde zudem eine morphologische Bildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt.

### ***2.4.2.1 Computertomographie der Leber***

Die Leber weist in der nativen CT-Untersuchung Dichtewerte von 50 – 70 HU auf. Die CT-Untersuchung der Leber kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Das CT wird nativ ohne Kontrastmittel oder mit intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt. Letzteres verbessert bei der Wahl einer geringen Schichtdicke und überlappender Bildrekonstruktion das Auffinden von Läsionen.

Das Kontrastmittelverhalten der Leber hängt von der Untersuchungsphase ab. In der früharteriellen Phase stellen sich vor allem die Leberarterien dar, in der spätenarteriellen Phase nimmt das Tumorgewebe dann Kontrastmittel auf. Die Versorgung des Leberparenchyms kann in der darauf folgenden portalvenösen Phase gut beurteilt werden. Läsionen können hier allerdings übersehen werden, da das Kontrastmittel beginnt, in das Interstitium zu diffundieren. In der interstitiellen Phase gleicht sich dann die Kontrastierung zwischen Lebergewebe und Gefäßen aus und die hepatobiliäre Ausscheidung des Kontrastmittels bewirkt abschließend noch einmal einen Anstieg der Dichtewerte des Leberparenchyms.



**Abbildung 8: CT-Darstellung eines hepatisch metastasierten, kolorektalen Karzinoms. Die hypodensen Metastasen in beiden Leberlappen sind gut zu erkennen.**

Die einzelnen Malignome verhalten sich unterschiedlich. Hypervaskularisierte Tumore wie das HCC zeigen in der Regel eine starke, inhomogene Kontrastmittelaufnahme. Hypovaskularisierte Tumore hingegen, wie Adenokarzinome des Magen-Darm-Trakts, zeigen lediglich einen vermehrt perfundierten und damit einen hyperdensen Randsaum (Randenhancement, Target-Zeichen).

#### ***2.4.2.2 Magnetresonanztomographie der Leber***

In der MRT können abhängig von der klinischen Fragestellung bei Verdacht auf eine Lebererkrankung verschiedene Protokolle verwendet werden. Zuerst werden eine native T1-gewichtete Gradientenechosesequenz in Atemanhaltetechnik und T2-gewichtete Turbospinechosesequenz angefertigt. Letztere wird meist mit einer Fettunterdrückung kombiniert. Um fokale Leberläsionen optimal charakterisieren zu können, ist der Einsatz verschiedener Kontrastmittel unverzichtbar. Zur Gruppe der unspezifischen extrazellulären MR-Kontrastmittel zählen die Gadoliniumchelate. Diese verkürzen die

T1-Relaxationszeit stärker als die T2-Relaxationszeit. Dadurch erzeugen sie in T1-gewichteten Sequenzen eine stärkere Signalintensität des Gewebes. Das Maximum der Kontrastierung erfolgt dabei 20 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation in der arteriellen Phase. Tumore lassen sich durch ihre besondere Perfusion entdecken, die zu einem veränderten Anfärbeverhalten im Vergleich zum gesunden Leberparenchym führt. Metastasen zeigen einen peripheren hyperintensiven Randsaum nach Gadoliniumgabe. Dieses ringförmige Enhancement entspricht einer desmoplastischen Reaktion und einer vaskulären Proliferation an der Tumor-Leber-Grenze [55]. Zu den Kontrastmitteln mit leberselektiven Eigenschaften gehören die auf Gadolinium basierenden, bimodalen Kontrastmittel, wie beispielsweise das Primovist® (Gd-EOB-DPTA). Dieses Kontrastmittel verteilt sich zuerst im interstitiellen und vaskulären Kompartiment und wird erst später durch vitale Hepatozyten aufgenommen. Des Weiteren gibt es die retikuloendothelialen Kontrastmittel, wie z. B. ultrakleine, superparamagnetische Eisenoxidpartikel (Resovist®, Ferucarbotran). Diese Partikel werden vom retikuloendothelialen System der hepatischen Kupffer-Sternzellen phagozytiert und verursachen eine Verkürzung der T2-Relaxationszeit. Dies führt zu einem Signalabfall im gesunden Lebergewebe bei T2-gewichteten Sequenzen. Da Metastasen keine Kupffer-Sternzellen enthalten, weisen sie hingegen eine unveränderte Signalintensität auf.

Das HCC zeigt sich in nativen MRT-Sequenzen sehr variabel. In der Regel ist das HCC in T1-Sequenzen gering hypointens, in T2-Sequenzen hyperintens. Einblutungen oder Verfettung können die Signalintensität in der T1-Gewichtung erhöhen. Auch eine Pseudokapsel kann vorkommen. Ein typisches Merkmal eines HCC ist das Kontrastmittel-Auswaschverhalten. In der arteriellen Phase zeigt es eine starke Kontrastmittelaufnahme, in der interstitiellen Phase erscheint es hingegen bereits hypointens. Das HCC lässt sich auch durch Eisenoxidkontrastmittel von gesundem Lebergewebe abgrenzen. Das HCC besitzt nur wenige oder keine Kupffer-Sternzellen, die das eisenoxidhaltige Kontrastmittel aufnehmen [55]. Das phagozytierte Kontrastmittel verursacht dann im gesunden Leberparenchym eine Signalauslöschung, das HCC dagegen erscheint als hyperintense Raumforderung.

### *2.4.2.3 Auswertung der morphologischen Bildgebung*

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Tumorherde sowohl nach der Lokalisation, als auch nach der Anzahl und der Größe in der morphologischen Bildgebung bewertet. Die Größe des Tumors wurde zum einen anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) bestimmt [56]. Hierbei wurden innerhalb der Leber die fünf größten Läsionen ausgewählt, einzeln der größte Durchmesser bestimmt und aufsummiert. Die Summe stellte den Vergleichswert für die Bewertung der Tumorgröße anhand von RECIST dar. Zum anderen wurden das Leber- und das Tumolvolumen semiautomatisch mit Hilfe einer speziellen Software 3-dimensional visualisiert. Die CT- bzw. MRT-Daten wurden dabei unverändert auf eine externe Nachverarbeitungskonsole übertragen und mit Hilfe der Software OncoTreat (Version v0.970b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) ausgewertet. Für die Volumetrie reduzierte man die Volumendatensätze zunächst auf das eigentliche Zielvolumen (Leber und ihre unmittelbare Umgebung), was die Rechenzeit verkürzte. Die Segmentierung der Leber erfolgte semiautomatisch in der portalvenösen Phase des Datensatzes unter einer Matrixreduktion, da die Organdarstellung keine hohe Ortsauflösung erfordert. Dabei wurde in jeder Schicht die Tumorkontur von Hand umfahren. Fehler, die aufgrund ähnlicher Dichtewerte von angrenzenden Strukturen, wie zum Beispiel Zwerchfell, Interkostalmuskulatur oder Magenwand auftraten, konnten manuell korrigiert werden. Abschließend ermittelte die Software durch Interpolation und Hochrechnung der eingezeichneten Daten das Tumolvolumen. Nach Interpolation und Aufsummation der einzelnen Herde erhielt man das gesamte Tumolvolumen. Dieses Volumen diente als Vergleichswert für die Bewertung der Tumorummetrie [57, 58].

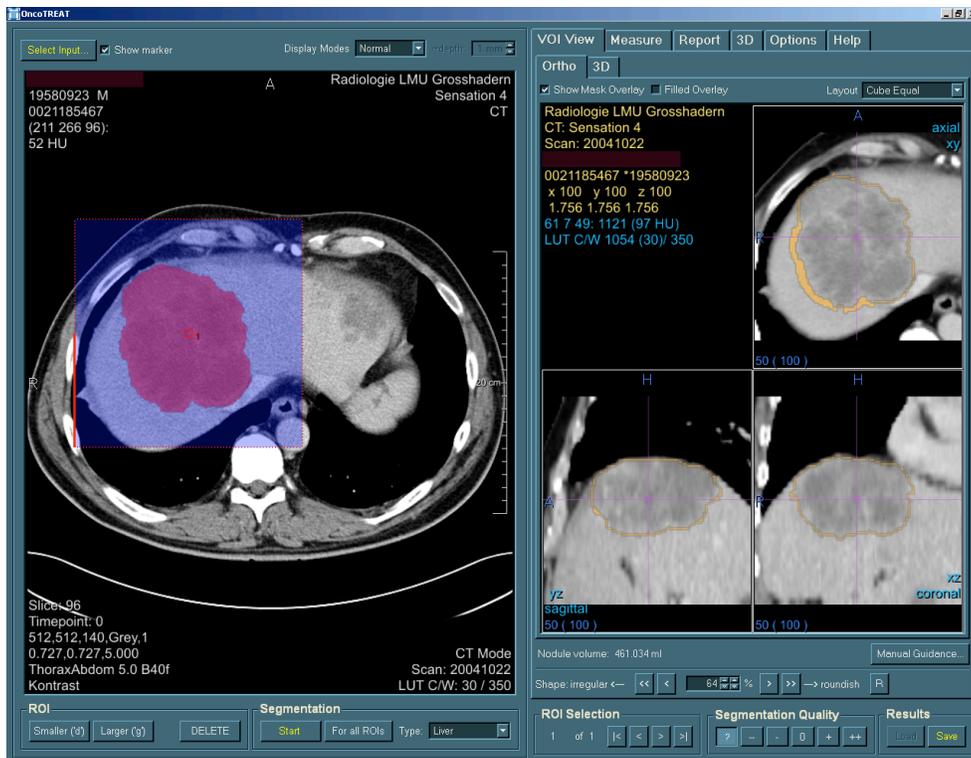


Abbildung 9: Bestimmung des Tumorvolumens mit der Software OncoTreat.

### 2.4.3 Angiographie

Um die Gefäßanatomie der Leber, die Blutversorgung und Lokalisation des Tumors genau und individuell beurteilen zu können, erfolgte bei jeder Voruntersuchung auch eine Angiographie der lebersversorgenden Gefäße. Nach lokaler Betäubung der Leistenregion wurde die A. femoralis mit einer Hohlnadel punktiert, über die ein Führungsdraht geschoben wurde. Nach Entfernung der Kanüle wurde über den Führungsdraht ein 4-French-Schleusen-System und ein 4-French-Pigtail-Katheter eingeführt [59]. Zuerst wurde mit dem 4-French-Pigtail-Katheter eine Übersicht der Aorta abdominalis angefertigt. Dazu wurde 20 - 25 ml nicht-ionisches, jodhaltiges Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 15 - 20 ml/s injiziert. Anschließend wurde mit einem 4-French-Cobra-Katheter das Stromgebiet der A. mesenterica superior dargestellt. Dazu wurden 10 - 20 ml Kontrastmittel injiziert. Hier konnten Gefäßvarianten, wie beispielsweise eine akzessorische rechte Leberarterie, ein Reflux in die A. gastroduodenalis, sowie der Fluss in der Pfortader beurteilt werden. Eine

Thrombose der Pfortader wurde anhand einer indirekten Mesenterico-, bzw. Splenoportographie ausgeschlossen. Für die Darstellung des Truncus coeliacus und der hepatischen Gefäßversorgung wurde 12 - 15 ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 2,5 - 4 ml/s appliziert. Weiterhin wurden die A. hepatica communis und A. hepatica propria selektiv mit einem Koaxial-Kathetersystem (Mikrokatheter) sondiert und der linke und rechte Leberarterienast dargestellt. Über den linken Leberarterienast injiziertes Kontrastmittel zeigte die Gefäße der Segmente 2, 3, 4a und 4b. Kontrastmittel, das in die rechte Leberarterie appliziert wurde, stellte die Gefäße der Segmente 1, 5, 6, 7 und 8 dar. Hypervaskularisierte Tumorareale und Gefäßanomalien konnten in den letzten zwei Schritten gut beurteilt werden. Abschließend wurde die A. gastroduodenalis dargestellt und zur Vermeidung einer ektopen Implantation der Mikrosphären im Verlauf mit Coils verschlossen (siehe Kapitel 2.4.3.2). Abschließend wurde das Kathetermaterial entfernt und ein Druckverband angelegt [59].

#### **2.4.3.2 Coiling**

Mögliche Komplikationen, wie eine strahleninduzierte Pankreatitis oder Gastritis, entstehen durch die Deposition der Harz-Mikrosphären in Gefäße, die von der Leber zu anderen Organen führen und in der daraus resultierenden ektopen Implantation der Mikrosphären. Um solche Komplikationen zu vermeiden, wurde bei allen Patienten während der Übersichtsangiographie oder vor der Applikation der <sup>90</sup>Yttrium Harz-Mikrosphären die A. gastroduodenalis oder andere aberrierende Gefäße verschlossen.

Um auch kleine, akzessorische Gefäße oder einen Reflux zu visualisieren, empfahl Liu et al. eine Kontrastmittelinjektion mit hoher Geschwindigkeit. Dem Argument, dass dies eine supraphysiologische Flussdynamik schaffe, entgegneten sie, dass potentielle Gefäßreaktionen wie Spasmus, Stase oder Ischämie den physiologischen Status verändern und zu einem Reflux führen könnten [60]. Als Embolisat wurden Coils, ein röntgendichter Spiraldraht, der mit Dacronfäden umwickelt ist, verwendet. Der Coil wurde über einen Katheter mit einem speziellen Führungsdraht in die A. gastroduodenalis (oder andere) positioniert. Es gibt Coils mit verschiedenen Durchmessern von 1 - 20 mm. Die Dacronbeschichtung und die Hämostase führen zu

einer Thrombozytenaggregation und zum Verschluss des Gefäßes. Dies wurde durch Kontrastmittelapplikation überprüft und gegebenenfalls durch das Setzen von weiteren Coils realisiert. Nebenwirkungen oder Komplikationen, die durch den Verschluss der A. gastroduodenalis entstehen können, traten nicht auf [59].



**Abbildung 10: Coiling der Arteria gastroduodenalis**

#### ***2.4.3.3 Nuklearmedizinische Durchdringungszintigraphie***

Bei Patienten mit Lebertumoren liegen in 31% der Fälle angiographisch nachweisbare, arteriovenösen Kurzschlussverbindungen vor [60]. So embolisiert ein bestimmter Betrag an Mikrosphären nicht im Tumorkapillarbett der Leber sondern gelangt in das pulmonale Kapillarsystem (hepato-pulmonaler Shunt). Dies kann zu einer Strahlenpneumonitis führen, da die Strahlentoleranz der Lungen, die bei 25 - 30 Gy liegt, dadurch schnell überschritten wird. In der Literatur finden sich auch Angaben zu einer

höheren Strahlentoleranz der Lunge (30 Gy für eine Einzeltherapie, 50 Gy für wiederholte Behandlungen), da sich die Mikrosphären insbesondere in Lungenzentrum und Lungenbasis verteilen und die Peripherie dadurch geschont wird [43, 61].

Für Patienten mit vermehrten hepato-pulmonalen Shunts stellte Leung et al. ein erhöhtes Risiko für eine Strahlenpneumonitis fest. Insgesamt wurde eine Komplikationsrate von 6,25% ermittelt. Dabei erlitten mehr als die Hälfte der Patienten mit einem hepato-pulmonalem Shunt über 13% eine Strahlenpneumonitis, Patienten mit einem hepato-pulmonalem Shunt unter 13% entwickelten hingegen keine [61]. Um die Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Strahlenpneumonitis herauszufiltern, wurde im Rahmen der Voruntersuchung eine nuklearmedizinische Durchdringungsszintigraphie durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit Technetium99 markierten, makroaggregierten Albumin (Tc99mMAA). Das Tc99mMAA weist mit einem Durchmesser von 10 - 60 µm eine vergleichbare Größe wie die Harz-Mikrosphären auf und kann so als Marker für eine ektopische Verteilung von Mikrosphären in Lunge, Gastrointestinaltrakt oder andere Organe dienen [62, 63]. Während der Angiographie wurden sowohl die linke als auch die rechte Leberarterie separat sondiert und insgesamt eine Aktivität von 80 - 100 MBq Tc99mMAA injiziert. In der anschließenden thorako-abdominellen Gamma-Szintigraphie wurden anteriore und posteriore Aufnahmen akquiriert. In den Zielregionen (Leber und Lunge) wurde die jeweilige Aktivität des Tc99mMAA bestimmt. Der hepato-pulmonale Shunt konnte so mit folgender Formel errechnet werden:

$$\text{Shunt - Anteil} = \frac{100\% \times \text{Lungenaktivität}}{\text{Lungenaktivität} + \text{Leberaktivität} + \text{gastrointestinale Aktivität}} \quad [13]$$

**Formel 1: Berechnung des hepato-pulmonalen Shunts**

Das Shuntvolumen sollte unter 10% betragen [47], ein hepato-pulmonaler Shunt von über 20% stellte eine Kontraindikation der SIRT dar. In der unmittelbar nach der Injektion von Tc99mMAA durchgeführten Szintigraphie wiesen die 46 Patienten im Median einen hepato-pulmonalen Shunt von 5,7% mit einer Spanne von 2,4% bis 15,3% auf.



Abbildung 11: Szintigraphische Bilder der Zielregionen (Leber, Lunge) zur Bestimmung des hepato-pulmonalen Shunts anhand der Aktivitätsbestimmung von Tc99mMAA

Gemäß den Angaben des Herstellers wird bei einem vermehrten hepato-pulmonalen Shunt folgende Dosisreduktion empfohlen, um das Risiko einer Strahlenpneumonitis gering zu halten [47]:

Shuntvolumen in Prozent	Aktivität der Harz-Mikrosphären
< 10%	Keine Dosisreduktion
10% - 15%	Dosisreduktion um 20%
15% - 20%	Dosisreduktion um 40%
> 20%	Kontraindikation

Tabelle 4: Empfohlene Dosisreduktion bei übermäßigem hepato-pulmonalem Shunt

#### 2.4.4 Dosisberechnung

Die benötigte Aktivität an  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären ist für jeden Patienten unterschiedlich und wurde individuell ermittelt. Gängige Berechnungen der perkutanen Strahlendosimetrie können nicht angewendet werden, da die Mikrosphären keine homogene Strahlenquelle, sondern vielmehr eine große Anzahl an punktförmigen Strahlenquellen darstellen [47, 64]. Auch variieren die relativen Anteile der Harz-Mikrosphären im Tumorgewebe, da der Anteil der Blutversorgung aus der Leberarterie, die größtenteils den Tumor, aber eben auch gesundes Lebergewebe (T/N) versorgt, von Patient zu Patient, aber auch von Tumor zu Tumor sehr verschieden ist. Im Allgemeinen wird angenommen, dass bei einem großen Tumolvolumen auch ein erheblicher Anteil seiner Blutversorgung über die Leberarterie erfolgt. Dies liegt der empirischen Methode der Dosisberechnung zu Grunde. Hier wird anhand des Prozentsatzes, der das Tumolvolumen in Bezug auf das gesamte Lebervolumen einnimmt, folgende Aktivität an  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären vom Hersteller vorgeschlagen.

Geschätzter Tumoranteil in der Leber	Empfohlene Aktivität $^{90}\text{Y}$ trium
> 50%	3 GBq
25% – 50%	2,5 GBq
< 25%	2 GBq

**Tabelle 5: Empirische Methode der Dosisberechnung**

Alternativ kann auch folgende Gleichung zur Dosisberechnung verwendet werden:

$$Dosis[GBq] = \frac{(KO - 0,2) + T[\%]}{100}$$

**Formel 2: Empirische Gleichung der Dosisberechnung**

Diese Formel orientiert sich an der Körperoberfläche des Patienten (KO), die mittels Gewicht- und Größenkurven errechnet wird, und an dem prozentualen Tumoranteil der Leber (T), der mit Hilfe von CT-Daten ermittelt und mit Formel 3 berechnet wird.

$$T[\%] = \frac{\text{Tumorgröße} \times 100}{\text{Tumorgröße} + \text{Leber}}$$

**Formel 3: Ermittlung des Tumoranteils [%]**

In unserem Institut wurde das Verteilungsmodell zur individuellen Dosisberechnung angewendet. Mit diesem Modell konnte die jeweilige Aktivität, die an Tumor, gesundes Lebergewebe und Lunge abgegeben wird, abgeschätzt werden. Beschrieben wurde diese Technik von Ho et al., der außerdem zeigte, dass der jeweilige hepato-pulmonale Shunt aufgrund des Risikos für eine Strahlenpneumonitis bei der Dosisberechnung berücksichtigt werden muss [43, 65].

Zuerst wurde das Volumen des Tumors und der Leber in einer CT-Untersuchung ermittelt, das dann mit dem Konversionsfaktor 1,03 g/ml multipliziert wurde, um das spezifische Lebergewicht zu ermitteln [46, 47]. Des Weiteren wurde bei der nuklearmedizinischen Durchdringungsszintigraphie die jeweilige Aktivität an Tc99mMAA im Tumor, gesunder Leber und Lunge abgeschätzt. Das Aktivitätsverhältnis des Tumors zu gesundem Parenchym (T/N) konnte somit berechnet werden.

$$T / N = \frac{(\text{Tumoraktivität} / \text{Tumormasse})}{(\text{Leberaktivität} / \text{Lebermasse})}$$

**Formel 4: Berechnung des Aktivitätsverhältnis Tumor zu gesundem Parenchym**

Die Strahlendosis, die ein Organ erhält, lässt sich dann folgendermaßen ermitteln:

$$\text{Dosis im Gewebe [Gy]} = \frac{49670 \times \text{YttriumAktivität}_{\text{im Gewebe}} [\text{GBq}]}{\text{Organmasse} [\text{g}]}$$

**Formel 5: Berechnung der Strahlendosis eines beliebigen Organs**

Insgesamt wurde in unserem Patientenkollektiv dann die von Kennedy et al. empfohlene Formel zur Bestimmung der zu applizierenden Aktivität angewendet.

$$\text{Gesamtaktivität} = \frac{\text{Leberdosis} \times [(T / N \times \text{Tumormasse}) + \text{Lebermasse}]}{49670 \times (1 - \text{Lungenshunt} / 100)}$$

**Formel 6: Berechnung der zu applizierenden Aktivität**

Der Korrekturfaktor für die Aktivität, die durch arteriovenöse Shunts nicht in das Kapillarbett der Leber, sondern in das Kapillarbett der Lunge gelangt (hepatopulmonaler Shunt), wurde in Kapitel 2.4.3.3 beschrieben.

## **2.5 Intervention**

Die Durchführung der SIRT erfolgte unter Berücksichtigung der allgemeinen Strahlenschutzverordnung. Zuerst wurde das Verabreichungsset zusammengesetzt und die Dosis kalibriert. Daraufhin erfolgte die Verabreichung des radioaktiven Implantats (Harz-Mikrosphären).

### **2.5.1 Vorbereitung des Systems**

Der vom Hersteller mitgelieferte Verabreichungsapparat besteht aus einem Verabreichungsset und einem Acrylbehälter, welches das Personal vor der Beta-Strahlung schützt. Die Montage der Vorrichtung beginnt mit der Berechnung der Aktivität der Harz-Mikrosphären für den Verabreichungszeitpunkt anhand der mitgelieferten Zerfallskurven. Die Mikrosphären werden in einem speziellen Versandgefäß mit einer Aktivität von 3 GBq +/- 10% am Tag der Kalibrierung in 5 ml pyrogenfreiem Wasser geliefert. 24 Stunden nach dem Kalibrierungsdatum sollten die Mikrosphären nicht mehr appliziert werden, da die Anzahl an Mikrosphären, die für eine ausreichende Aktivität nötig wären, die Gefäßkapazität übersteigen würden, und eine unverhältnismäßige Embolisation des Gefäßbettes in Kauf genommen werden müsste.

Die errechnete Aktivität wird in den Acrylbehälter gefüllt. Gleichzeitig wird das Verabreichungsset zusammengesetzt. Über zwei Schläuche, an die je eine 20 ml Spritze mit sterilem Wasser angehängt werden, wird die Vorrichtung gespült und die Mikrosphären durch vorsichtige, pulsatile Injektion von sterilem Wasser im Acrylbehälter in eine feine Suspension versetzt.



**Abbildung 12: Harz-Mikrosphären in Acrylbehälter**

Zwei weitere Schläuche dienen dem Transport der Mikrosphären über den transfemorale Katheter in das gewünschte Gefäßbett [47, 66]. Um eine Aggregation der Mikrosphären im Kathetersystem zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Suspension nicht zu konzentriert injiziert wird und der Katheter zwischendurch gespült wird.

### **2.5.2 Applikation**

Das in dieser Doktorarbeit evaluierte Patientenkollektiv erhielt die SIRT über einen transfemorale Zugangsweg. Der Katheter wurde unter Röntgenkontrolle selektiv über den Truncus coeliacus und A. hepatica propria in die Leberarterie mit der höchsten Tumormasse im zu versorgenden Leberlappen vorgeschoben. Bei jeder Intervention wurde ein koaxiales Kathetersystem (Progreat, Fa. Terumo; Durchmesser von 2,7French) verwendet. Nach exakter Platzierung analog zur Katheterposition während der <sup>99m</sup>Tc-

MAA Injektion wurde der Katheter mit dem Verabreichungsset verbunden, die Mikrosphären in Suspension gebracht und langsam durch pulsatile Injektion implantiert. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte dabei 5 ml/min nicht überschreiten, da ansonsten die Gefahr eines Reflux der Mikrosphären in die A. hepatica communis besteht und es konsekutiv zu einer ektopen Implantation der Mikrosphären in andere Organe wie Pankreas, Magen oder Darm kommen kann. Von Zeit zu Zeit wurde mit Hilfe von Kontrastmittelinjektionen die korrekte Lage des Katheters überprüft und der antegrade Fluss verifiziert. Der Katheter benötigte ebenfalls eine wiederholte Spülung mit sterilem Wasser, um eine Blockade durch die Mikrosphären zu vermeiden. War die Applikation der berechneten Dosis im ersten Leberlappen abgeschlossen, wurde der andere Leberarterienast sondiert und die restlichen Mikrosphären implantiert.



**Abbildung 13: Applikation der Harz-Mikrosphären**

Jeweils eine und 24 Stunden nach der Intervention wurde eine szintigraphische Kontrolluntersuchung durchgeführt, in der die sekundäre Bremsstrahlung des Beta-Strahlers gemessen und die korrekte Implantation der Mikrosphären überprüft wurde.

Die Patienten wurden unter Messung der Vitalparameter und Beobachtung der Punktionsstelle routinemäßig überwacht.

### **2.5.3 Medikation**

Im Allgemeinen wurde die SIRT von den Patienten gut toleriert. Ein Großteil der Patienten entwickelte während der Injektion der Mikrosphären Oberbauchschmerzen, die analgetisch mit Opioiden behandelt wurden. Mit dieser Medikation konnte die Therapie problemlos durchgeführt werden. Zur Reduktion des Kapselspannungsschmerzes wurden Kortikosteroide verschrieben. Flankierend wurden die Patienten antiemetisch mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten behandelt. Als Magenschutz wurden Protonenpumpen-Inhibitoren und gegen eine etwaige bakterielle Superinfektion prophylaktisch Antibiotika (Fluorchinolone) verabreicht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Therapieansprechen

Die ersten Nachuntersuchungen fanden im Durchschnitt drei Monate nach der SIRT statt. Dazu zählten eine Laboruntersuchung, eine CT- oder MRT-Untersuchung und ein PET-CT Untersuchung. Das Ansprechen des Tumors wurde dabei anhand von drei Faktoren beurteilt. Zu diesen Faktoren zählten das Verhalten des Tumormarkers und die Veränderung der Tumorgröße, die zum einen nach den RECIST-Kriterien und zum anderen mittels Tumorummetrie bewertet wurden. Außerdem wurde in der Nuklearmedizin eine PET-CT Untersuchung durchgeführt, deren Ergebnisse allerdings nicht in diese Auswertung mit einbezogen wurden.

##### 3.1.1 Labor

Eine wichtige Rolle in der Bewertung des Therapieerfolgs spielte der Verlauf der Tumormarker. Die Tumormarker-Spiegel in den Nachuntersuchungen wurden als prozentualer Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert gehandelt. Ein Abfall des Tumormarkers um 10% im Serum verglichen zum Basiswert (100%) wurde als Ansprechen des Karzinoms auf die Therapie mit <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären definiert. Ein Anstieg von 10% hingegen wurde als Tumorprogress interpretiert. Lag weder ein Anstieg noch ein Abfall des Tumormarkers um je 10% vor, wurde dies als stabiler Krankheitsverlauf gewertet.

Therapieverlauf	Reaktion des Tumormarkers
Therapieansprechen	Abnahme des Tumormarkers > 10%
Stabiler Krankheitsverlauf	Abnahme des Tumormarkers < 10%, Zunahme des Tumormarkers < 10%
Tumorprogress	Zunahme des Tumormarkers > 10%

**Tabelle 6: Bewertung des Therapieerfolgs anhand des Tumormarker-Spiegels. Die Werte wurden als prozentualer Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert gehandelt.**

Bei den 19 Patienten mit CRC zeigten in der ersten Nachuntersuchung acht Patienten (42,1%) einen Abfall des Tumormarkers CEA um über 10% im Vergleich zum Basiswert. Weitere fünf Patienten (26,3%) wiesen stabile Tumormarkerwerte auf. Bei sechs von 19 Patienten (31,6%) hingegen zeigte sich ein Anstieg der Tumormarker. Der mediane Wert der Tumormarker lag nach der ersten Nachuntersuchung bei 98,6% im Vergleich zum Ausgangswert. In der zweiten Nachsorgeuntersuchung zeigten zwei Patienten stabile Tumormarkerwerte, fünf Patienten einen Abfall und sechs Patienten einen Anstieg des CEA-Spiegels. Bei letzteren konnten die ansteigenden Tumormarker-Spiegel bei unveränderter Größe der hepatischen Metastasen auf einen Progress der extrahepatischen Tumormanifestation zurückgeführt werden. Bei sechs Patienten stand die zweite Nachuntersuchung zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch aus, da diese Patienten erst am Ende der Datenerhebung in die Studie mit einbezogen wurden. Der Median der Tumormarker-Spiegel war in der zweiten Nachuntersuchung um 41% im Vergleich zum Ausgangswert gefallen. Das Verhalten des Tumormarker-Spiegels ist in Abbildung 14 wieder gegeben.

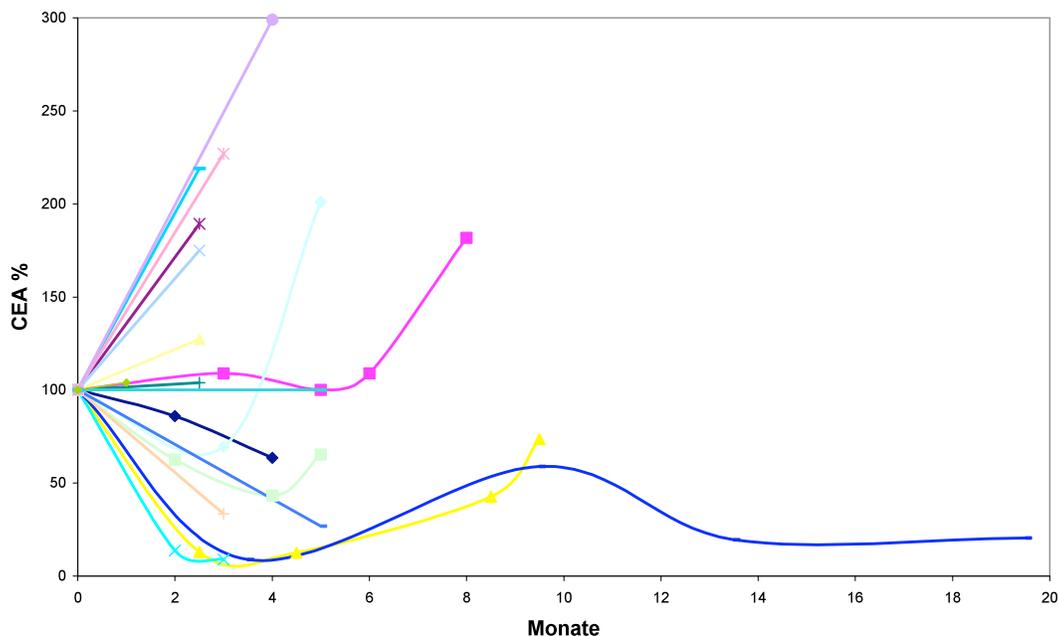


Abbildung 14: Verlauf des Tumormarkers CEA der CRC Patienten. Die Tumormarker-Spiegel in den Nachuntersuchungen wurden als prozentualer Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert gehandelt.

Dieser Graph illustriert einen Abfall bzw. einen unveränderten Tumormarkerlevel bei einem Großteil der Patienten (63,1%), bei einigen unmittelbar nach der SIRT ein Anstieg des Tumormarkers.

In der Patientengruppe mit MBC wurde ebenfalls der Verlauf des Tumormarkers CEA betrachtet (siehe Abbildung 16). In der ersten Nachuntersuchung wiesen lediglich vier Patientinnen (40%) einen progredienten CEA-Verlauf auf. Je drei Patientinnen (30%) präsentierten sich mit stabilen oder mit abfallenden CEA-Werten. Zu der folgenden Nachuntersuchung erschienen nur vier Patientinnen, vier Patientinnen waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben und zwei Patientinnen hatten sich zum Zeitpunkt der Datenauswertung erst einer Nachuntersuchung unterzogen. Drei Patientinnen wiesen einen Anstieg, nur eine Patientin wies einen Abfall des CEA-Spiegel auf.

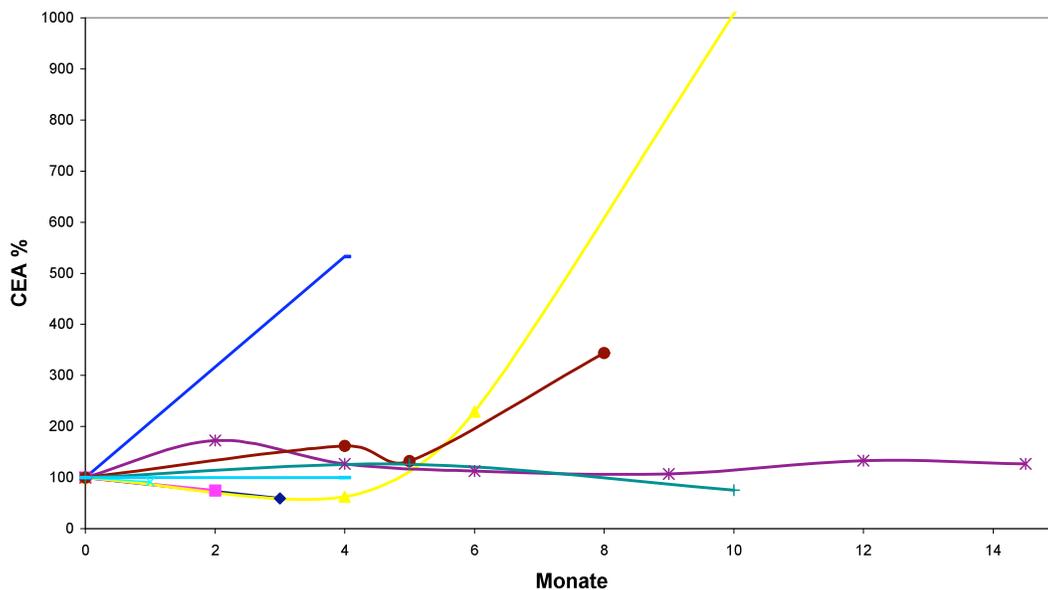
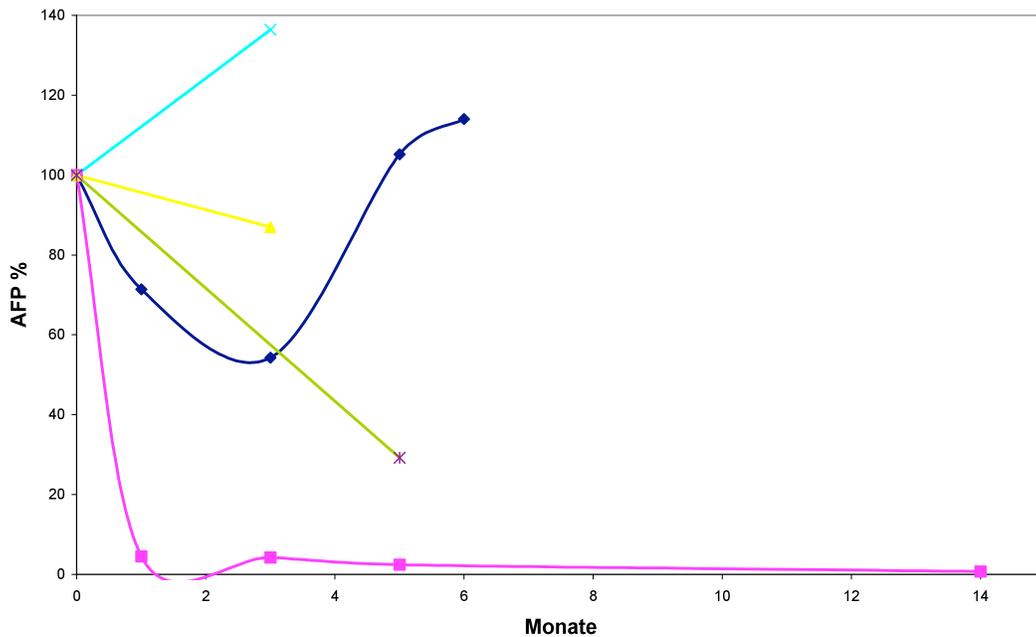


Abbildung 15: Verlauf des Tumormarkers CEA bei MBC Patienten. Bei 60% der Patientinnen war der Tumormarker-Level als laborchemischer Nachweis des Therapieansprechens im Vergleich zu den Vorwerten gefallen oder blieb unverändert. Bei 40% der Patienten wurden nach der SIRT erhöhte CEA-Spiegel nachgewiesen.

Das Ansprechen des HCC auf die Mikrosphären-Embolisation zeigte sich in der ersten Nachuntersuchung bei vier der fünf Patienten (80%) in einem drastischen Abfall des

AFP-Spiegels (siehe Abbildung 16). Lediglich bei einem Patient war ein Anstieg des Tumormarkers zu verzeichnen. In der ersten Nachuntersuchung war der Median der Tumormarker-Werte im Vergleich zur Voruntersuchung um 32% gefallen. Auch in der zweiten Nachuntersuchung präsentierte sich nur ein Patient mit erhöhten AFP-Werten, was auf eine Tumorprogression in Form einer Wirbelkörpermetastase zurückzuführen war.



**Abbildung 16: Verlauf des Tumormarkers AFP bei HCC Patienten. Das HCC präsentierte bei 80% der Patienten einen drastischen Abfall des Tumormarkers direkt nach der SIRT als Zeichen eines Therapieansprechens. Bei einem Patienten konnte über einen Zeitraum von 14 Monaten ein gesenkter AFP-Spiegel beobachtet werden. Nur bei einem Patient ließ sich ein Anstieg des AFP-Levels direkt nach der Intervention verzeichnen.**

In der gemischten Patientengruppe wurde aufgrund der Heterogenität der Tumorentitäten und der Tatsache, dass viele dieser Patienten keine erhöhten Tumormarker-Werte aufwiesen, der Verlauf der Tumormarker nicht zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen.

Weiterhin spielten auch erhöhte Werte von Bilirubin, von Transaminasen, von alkalischer Phosphatase, von  $\gamma$ GT und LDH sowie eine Erniedrigung des Quick-Werts und des Albumins eine Rolle. Diese Werte spiegeln einerseits die aktuelle Syntheseleistung der Leber wider, andererseits stellen sie ein Maß für die Leberschädigung dar, die durch die Therapie hervorgerufen wird. Des Weiteren wurde anhand dieser Werte ein Toxizitätsprofil erstellt, auf das im Kapitel Toxizität 3.3.2 näher eingegangen wird.

### **3.1.2 Bildgebung**

Das Ansprechen der Tumore auf die SIRT wurde sowohl anhand der RECIST-Kriterien als auch anhand der Tumorummetrie in der CT oder MRT bewertet.

#### **3.1.2.1 RECIST**

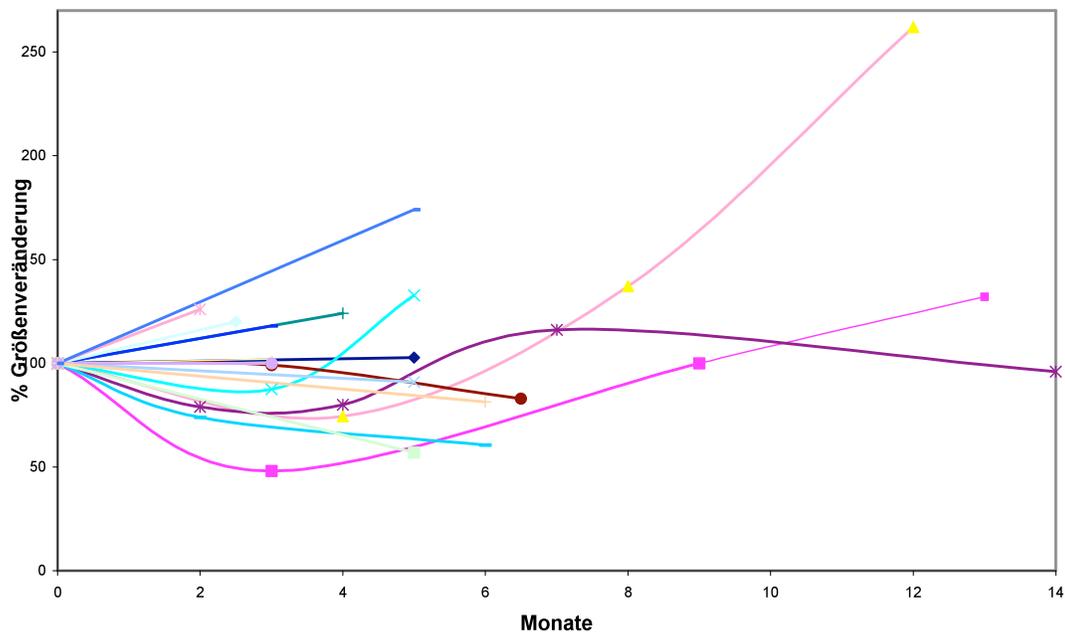
Die Ermittlung des Basiswerts für die morphologische Bildgebung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) wurde bereits in Kapitel 2.4.2.3 beschrieben. Die Summe der Durchmesser der fünf größten Läsionen der Leber ergab den Basiswert (100%). Der Nachuntersuchungswert repräsentiert die Summe aus den Durchmessern derselben fünf Läsionen, die bei der Voruntersuchung gemessen wurden. RECIST teilt nun das Ansprechen des Tumors in vier Kategorien ein: Vollständiges Therapieansprechen (Complete Response/CR), partielles Therapieansprechen (Partial Response/PR), stabiler Krankheitsverlauf (Stable Disease/SD) und Tumorprogression (Progressive Disease/PD). Ein vollständiges Therapieansprechen (CR) besteht, wenn alle Tumorkläsionen in der Nachuntersuchung verschwunden sind und auch keine neuen Läsionen nachweisbar sind. Bei einem partiellen Therapieansprechen (PR) hingegen muss die Summe der Durchmesser um 30% abgenommen haben. Ist weder eine Abnahme um 30%, noch eine Zunahme des Tumors um mehr als 20% zu verzeichnen, liegt ein stabiler Krankheitsverlauf (SD) vor. Bei einer Zunahme der Tumorgröße um mehr als 20% oder beim Auftreten neuer Läsionen spricht man von einer Tumorprogression (PD).

	RECIST
--	--------

<b>PD</b>	Zunahme der Tumorgröße > 20%, neue Läsionen
<b>SD</b>	Abnahme der Tumorgröße < 30% und Zunahme der Tumorgröße < 20%
<b>PR</b>	Abnahme der Tumorgröße > 30%
<b>CR</b>	Kein hepatischer oder extrahepatischer Tumornachweis

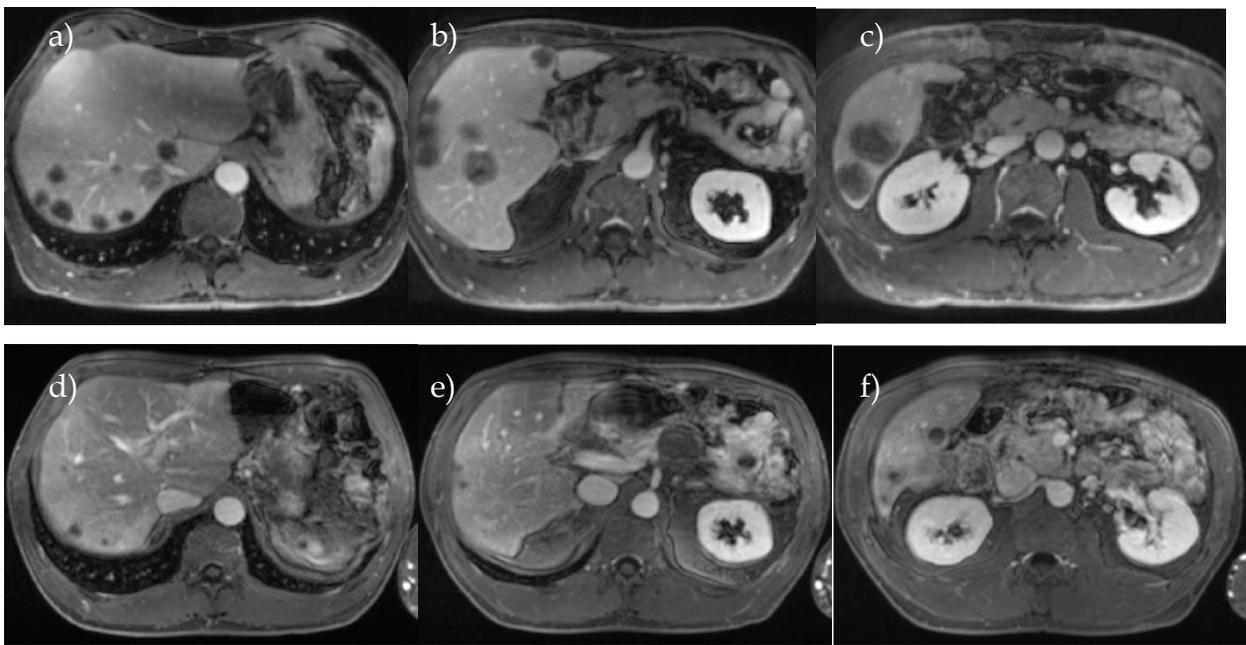
**Tabelle 7: Einteilung der RECIST-Kriterien**

In der Patientengruppe mit CRC zeigte sich in der ersten Nachuntersuchung bei drei Patienten (15,8%) eine Zunahme der Tumorgröße (PD). Ein stabiler Krankheitsverlauf (SD) lag bei zwölf Patienten (63,2%), ein partielles Therapieansprechen (PR) bei zwei Patienten (10,5%) vor. Zwei Patienten ließen die Nachuntersuchungen nicht an unserem Institut durchführen.



**Abbildung 17: Größenveränderung des Tumors bei CRC Patienten.** Die ermittelten Tumorgrößen werden als prozentualer Wert der Ausgangsgröße beschrieben. Die Patienten mit CRC zeigen ein gutes Ansprechen auf die SIRT: Bei lediglich 15,8% der Patienten wurde eine Zunahme der Tumorgröße in der ersten Nachuntersuchung nachgewiesen. Der Großteil der Patienten zeigte auch in den Folgeuntersuchungen keine relevanten Größenveränderungen des Tumors.

Auch in der zweiten Nachuntersuchung konnte lediglich bei zwei Patienten (10,5%) eine Progression des Tumorleidens (PD) festgestellt werden. Die restlichen elf Patienten (57,9%) zeigten entweder keine Veränderung oder eine partielle Abnahme der Tumormgröße (SD bzw. PR). Sechs Patienten (31,7%) konnten nicht in die Datenauswertung der zweiten Nachuntersuchung einbezogen werden, da sie entweder bereits verstorben waren, zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch keine zweite Nachuntersuchung hatten oder diese nicht an unserem Institut durchführen ließen. In einer dritten Nachuntersuchung präsentierten schließlich drei Patienten eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung (PD). Das Verhalten der Tumormgröße lässt sich gut anhand der Abbildung 17 nachvollziehen. Die Veränderung der Tumormorphologie im MRT ist in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18: Veränderung des CRC nach der SIRT: 57-jährige Patientin mit hepatischen Metastasen eines CRC. Die T1-gewichtete MR-Untersuchung nach Kontrastmittel-Gabe (Gadolinium) zeigt multiple hepatische Metastasen im rechten und linken Leberlappen vor der SIRT (a-c). Drei Monate nach der Intervention (d-f) zeigen die Metastasen in einer vergleichbaren Schichtposition eine deutliche Größenreduktion mit einer peripheren, aber keinen zentralen Kontrastmittelaufnahme, was auf eine zentrale Nekrose der Metastasen schließen lässt.**

In der Patientengruppe mit MBC war in der ersten Nachuntersuchung bei nur zwei Patientinnen ein erhebliches Tumorwachstum (PD) zu verzeichnen (siehe Abbildung 19). Jeweils vier der Patientinnen (40%) präsentierten sich hingegen mit stabiler Tumorlast oder mit einem Rückgang der Tumorgröße (SD bzw. PR). Der Median der Tumorgröße hat sich im Vergleich zur Ausgangsgröße um 16% verringert.

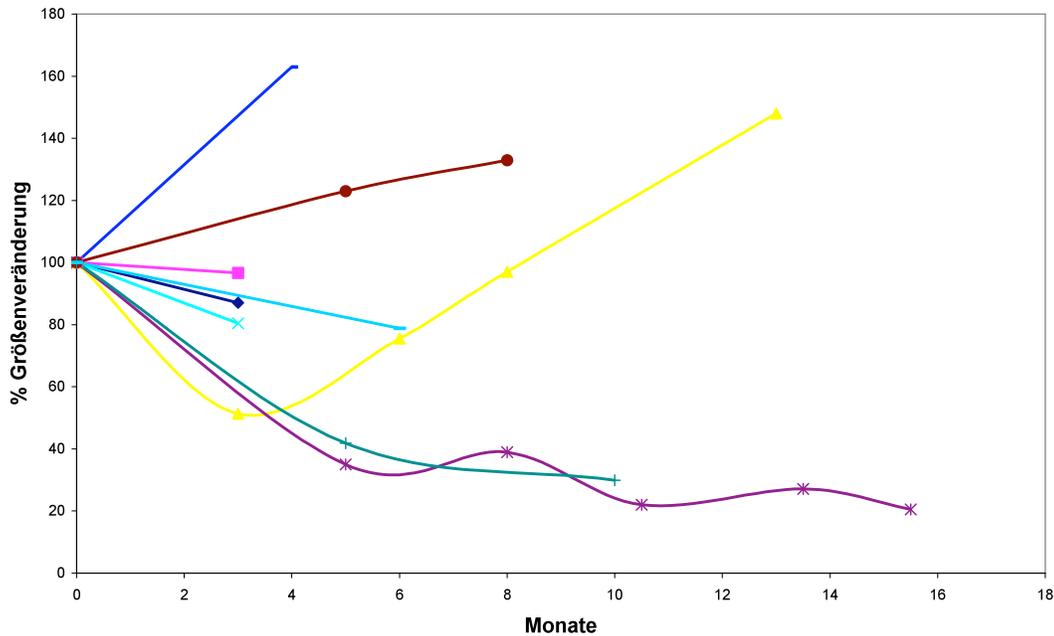
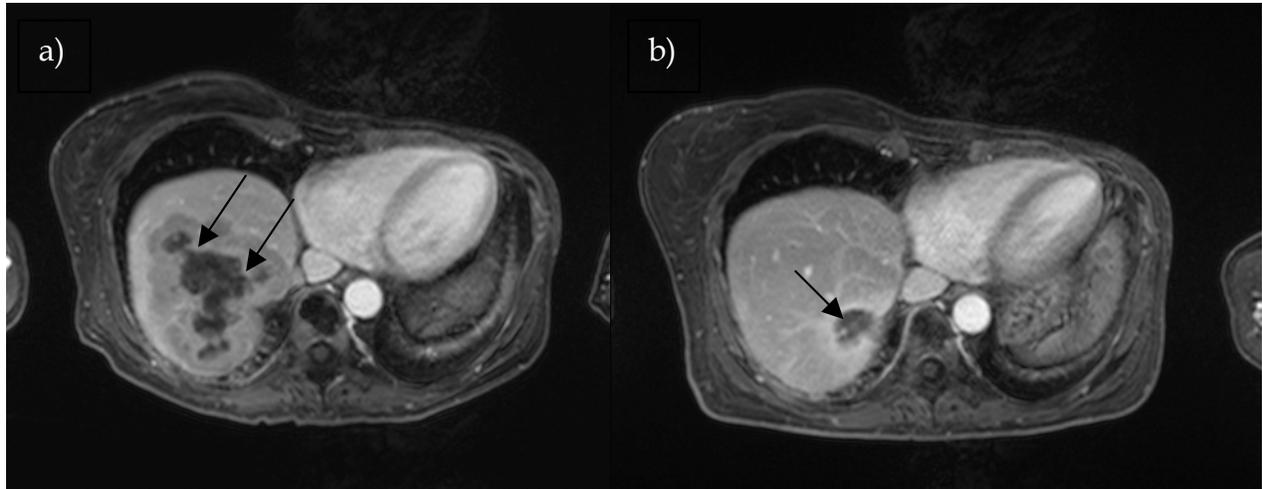


Abbildung 19: Größenveränderung des Tumors bei MBC Patienten. Der Graph zeigt in der ersten Nachuntersuchung bei einem Großteil der Patienten ein Therapieansprechen: Bei 40% der Patientinnen ließ sich eine deutliche Abnahme der Tumorgröße und bei weiteren 40% der Patientinnen keine Veränderungen der Tumorgröße nachweisen.

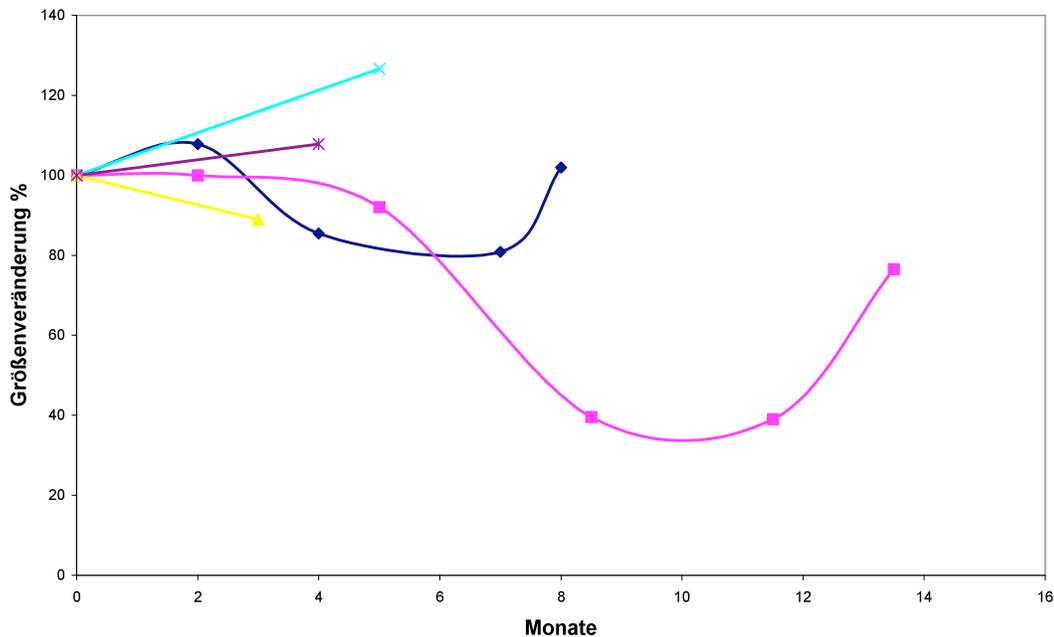
In einer weiteren Nachuntersuchung zeigten sich zwei Patientinnen mit einer Reduktion (PR), eine Patientin ohne Veränderung (SD) und eine Patientin mit einer Progression der Tumorgröße (PD). Drei Patientinnen haben sich der Nachuntersuchung noch nicht unterzogen und weitere drei Patientinnen (30%) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Der Median der Nachuntersuchungszeit lag bei fünf Monaten, die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 15 Monaten und besagte Patientin weist noch immer ein

partielles Tumoransprechen auf die SIRT auf. Ein Bildbeispiel für die morphologischen Veränderungen eines MBC nach der SIRT ist in Abbildung 20 demonstriert.



**Abbildung 20: Veränderung des MBC nach der SIRT. 56-jährige Patientin mit hepatisch metastasiertem MBC. Bei der Voruntersuchung (a) zeigt sich eine große Metastase mit zentraler Nekrose in der Kontrastmittel- verstärkten (Gadolinium), axialen T1-gewichteten Aufnahme. Dieselbe Metastase zeigt sechs Monate nach der Implantation der Harz-Mikrosphären eine deutliche Größenregredienz von 64,8%. Kein Nachweis einer zentralen Kontrastmittelaufnahme.**

Von den fünf Patienten mit HCC wurde lediglich bei einem Patienten (20%) eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung (PD) in der ersten Nachuntersuchung diagnostiziert (siehe Abbildung 21). Die anderen vier Patienten (80%) präsentierten sich weder mit einer Zu- noch mit einer Abnahme der Tumorgröße (SD). Die Tumorgröße in der Nachuntersuchung lag bei 107% im Vergleich zur Ausgangsgröße. In der folgenden Nachuntersuchung wurde bei zwei Patienten (40%) keine Veränderung des Krankheitsverlaufs beobachtet (SD), bei zwei Patienten steht die Nachuntersuchung noch aus, ein Patient ist bereits verstorben. Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei fünf Monaten. Bei einem Patienten ließ sich dabei in einem Beobachtungszeitraum von 14 Monaten eine Reduktion der Tumorgröße (PR) nach anfänglich stagniertem Tumorwachstum beobachten.



**Abbildung 21:** Dieser Graph verdeutlicht die gute Ansprechrate bei Patienten mit HCC. Von den fünf Patienten zeigte nur ein einziger eine Zunahme der TumorgroÙe in der ersten Nachuntersuchung. Auch hier werden die ermittelten TumorgroÙen als prozentuale Werte der AusgangsgroÙe beschrieben.

In der gemischten Patientengruppe lieÙ sich im Rahmen der ersten Nachuntersuchung nur eine Krankheitsprogression (PD) feststellen. Bei sechs Patienten (42,9%) zeigte sich keine relevanten VerÄnderungen (SD), bei drei Patienten (21,4%) eine Abnahme der TumorgroÙe (PR). Allerdings erschienen zwei Patienten nach der Intervention nicht zu den Folgeuntersuchungen, zwei weitere Patienten (14,3%) verstarben drei Monate nach der SIRT. Die TumorgroÙe blieb im Vergleich zum Ausgangswert nahezu unverÄndert (Median: 109%). In einer weiteren Nachuntersuchung zeigten vier Patienten keine VerÄnderung der TumorgroÙe (SD), ein Patient hingegen eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung (PD). Bei drei Patienten steht die Nachuntersuchung noch aus. Elf Monate nach der SIRT zeigten zwei Patientinnen weiterhin einen stabilen Krankheitsverlauf (SD), erst 14 Monate nach der SIRT fand sich bei beiden schlieÙlich eine Zunahme der TumorgroÙe (PD). Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei fÄnf Monaten. Das Verhalten der TumorgroÙe der gemischten TumorgroÙe ist in Abbildung 22 dargestellt.

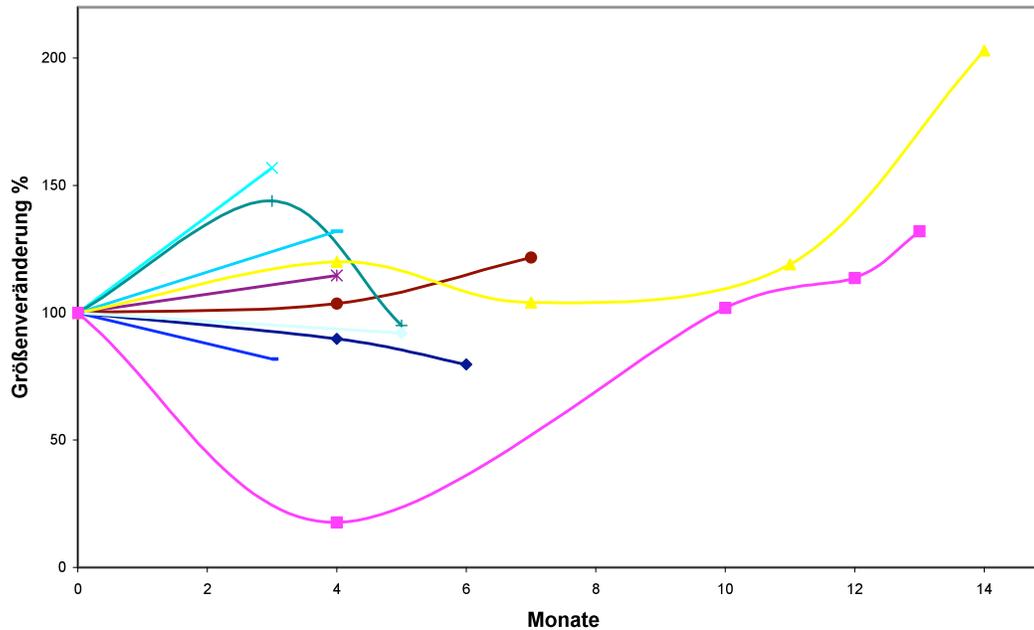


Abbildung 22: Hier lässt sich das Therapieansprechen der gemischten Tumorgruppe verfolgen. Bei einem Großteil der Patienten (64,3%) lässt sich in der ersten Nachuntersuchung eine Größenabnahme oder keine Veränderung der Tumorgröße feststellen.

### 3.1.2.2 Tumorummetrie

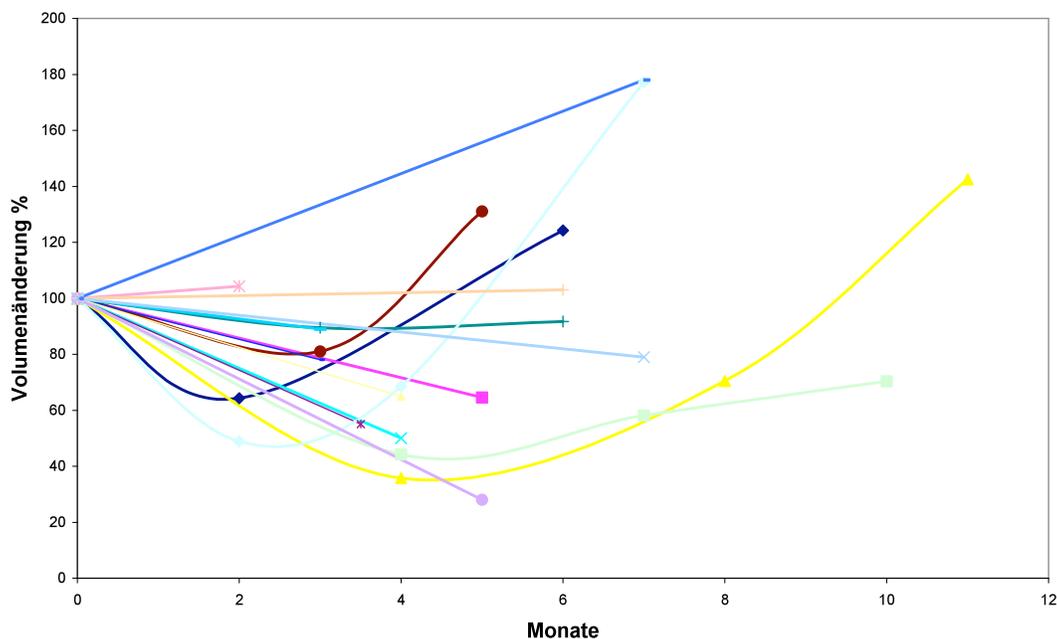
Die zweite Möglichkeit, CT- oder MRT-Bilder zu interpretieren, ist die Tumorummetrie. Auf die Ermittlung des Basisvolumens mit Hilfe der Software Oncotreat (Version v0.970b, MeVis GmbH, Bremen, Deutschland) wurde schon im Kapitel 2.4.2.2 eingegangen. Die Tumorummetrie der Vor- und Nachuntersuchungen wurden miteinander verglichen. Hier erfolgte die Auswertung in Anlehnung an RECIST. Das Ansprechen wurde ebenfalls in die Kategorien vollständiges Therapieansprechen (Complete Response/CR), partielles Therapieansprechen (Partial Response/PR), stabiler Krankheitsverlauf (Stable Disease/SD) und Tumorprogression (Progressive Disease/PD) eingeteilt und die Zeit bis zum Tumorprogress beobachtet.

RECIST
--------

PD	Zunahme des Tumorvolumens > 20%
SD	Abnahme des Tumorvolumens < 30% bzw. Zunahme des Tumorvolumens < 20%
PR	Abnahme des Tumorvolumens > 30%
CR	Kein hepatischer oder extrahepatischer Tumornachweis

**Tabelle 8: Einteilung des Therapieansprechens in der Tumormetrie, in Anlehnung an die RECIST-Kriterien**

In der Patientengruppe mit CRC konnte lediglich bei einem Patienten (5,3%) in der ersten Nachuntersuchung eine Zunahme des Tumorvolumens (PD) festgestellt werden. Die restlichen Patienten (94,7%) zeigten stabile oder regredierende Tumormetria (SD, PR). Das mediane Tumormetrium lag bei 78% im Vergleich zum Ausgangswert.

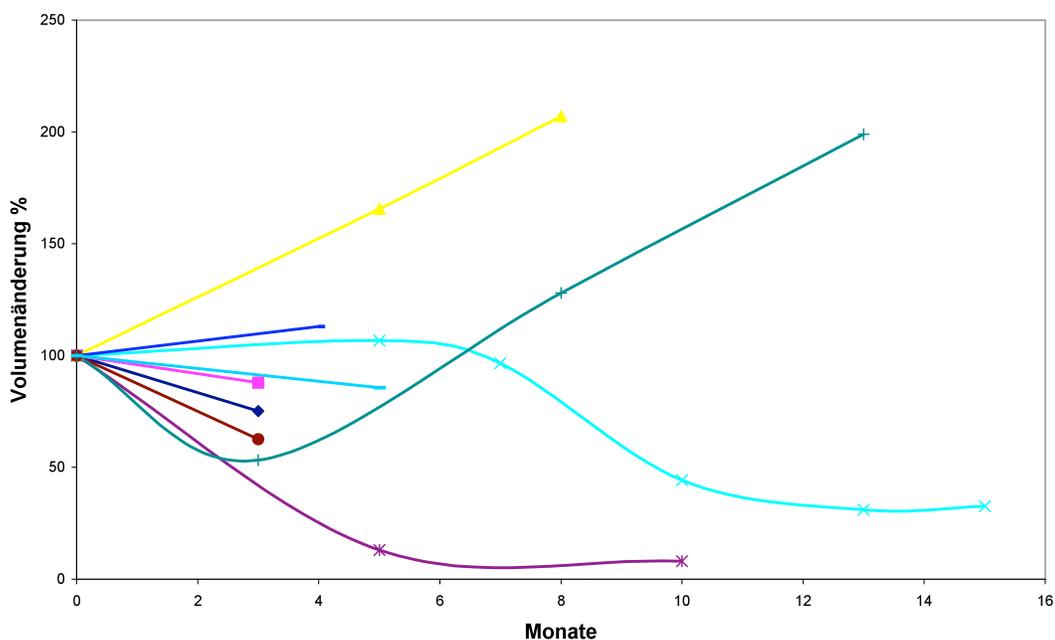


**Abbildung 23: Hier zeigt sich der Verlauf des Tumormetria nach der SIRT bei Patienten mit CRC. Die Tumormetria aus den Nachuntersuchungen werden als prozentuale Werte der Ausgangstumormetria beschrieben. Bei nahezu allen Patienten wurde in der ersten Nachuntersuchung kein Tumormetria nachgewiesen. Der Großteil der Patienten zeigt stabile Tumormetria nach der SIRT.**

In der folgenden Nachuntersuchung wurde bei zwei Patienten eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung (PD) diagnostiziert, bei zwei Patienten ein stabiles

Tumorvolumen (SD) und bei zwei weiteren Patienten ein partielles Therapieansprechen (PR). Bei sieben Patienten stand die zweite Nachuntersuchung noch aus. In einer dritten Nachuntersuchung konnten noch zwei Tumorprogressionen und ein stabiler Krankheitsverlauf verzeichnet werden (vergleiche Abbildung 23).

Im Hinblick auf die Patientengruppe mit MBC zeigte sich in der ersten Nachuntersuchung bei nur zwei Patienten (20%) eine Tumorprogression (PD).

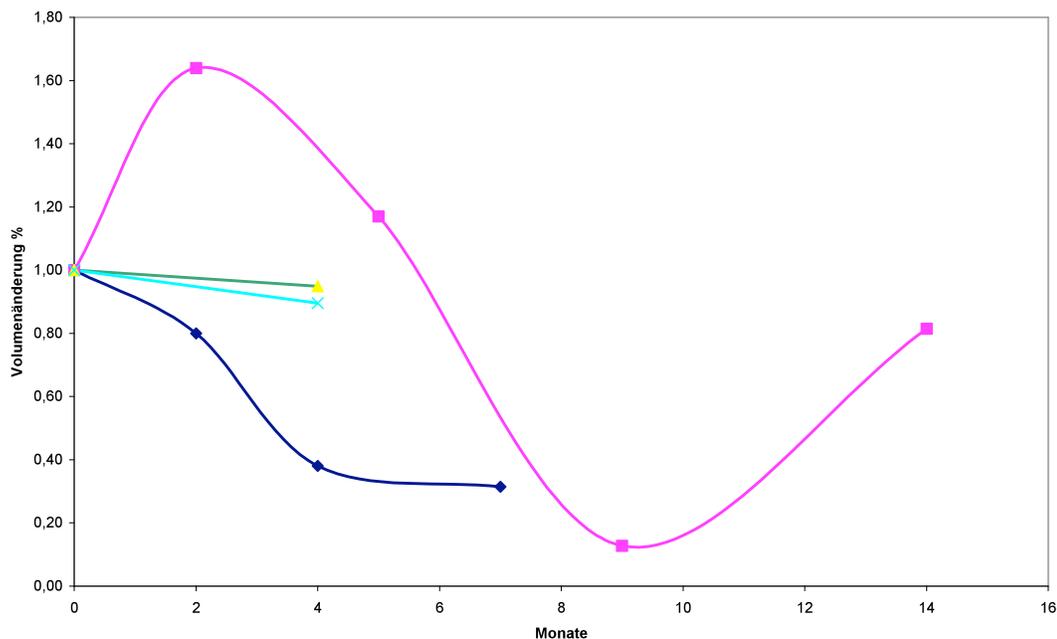


**Abbildung 24:** Dieser Graph verdeutlicht die Änderung der Tumorvolumina bei MBC Patienten. Es lässt sich nach der Intervention eine deutliche Abnahme der Tumorvolumina erkennen. Es zeigen sich sowohl in der ersten als auch in der zweiten Nachuntersuchung nur zwei Fälle eines Tumorprogress.

Fünf Patientinnen (50%) präsentierten sich hingegen mit stabilem Krankheitsverlauf (SD) und drei Patientinnen (30%) mit einer Größenreduktion des Tumorvolumens (PR). Der Median des Tumorvolumens fiel um 14% im Vergleich zum Basiswert (vergleiche Abbildung 24). In einer weiteren Nachuntersuchung ließ sich bei einer Patientin stabile Tumorvolumina (SD), bei einer Patientin eine Tumorprogression (PR) und bei zwei Patientinnen ein fortschreitendes hepatisches Tumorleiden (PD) feststellen. Bei drei

Patientinnen steht die Nachuntersuchung noch aus, weitere drei Patientinnen waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben.

Die Volumetrie zeigte bei den Patienten mit HCC bei der ersten Nachuntersuchung drei Patienten (75%) ohne Veränderung des Tumolvolumens (SD), lediglich bei einem Patienten (25%) ließ sich eine Tumorprogression (PD) feststellen.



**Abbildung 25:** Hier lassen sich die Änderungen der Tumolvolumina der HCC Patienten nach der SIRT verfolgen. Der initiale Anstieg des Tumolvolumens bei einem Patienten mit der darauf folgenden Tumorreduktion über mehrere Monate ist hier gut zu erkennen.

Bei diesem Patienten stieg das initiale Tumolvolumen von 22 ml innerhalb von zwei Monaten auf 36,1 ml an. Im weiteren Verlauf zeigte sich der Wert allerdings rückläufig bis zu einem Wert von 4 ml nach neun Monaten. Nach 14 Monaten ließ sich wieder ein leichter Progress mit 17,9 ml Tumolvolumen feststellen. Die mediane Nachuntersuchungszeit der HCC Patienten lag bei fünf Monaten, das Tumolvolumen

nach der ersten Nachuntersuchung bei 92% im Vergleich zum Basisvolumen. Die Volumenänderung des HCC ist in Abbildung 25 gut nachzuvollziehen.

In der Patientengruppe mit den unterschiedlichen Tumorentitäten war in der ersten Nachuntersuchung bei fünf Patienten (41,7%) ein Tumorwachstum (PD) zu beobachten. Zwei Patienten (16,7%) hingegen wiesen stabile Tumorumfänge (SD), drei Patienten (25%) eine Reduktion des Tumorumfanges (PR) auf. Zwei Patienten nahmen nach der Intervention nicht mehr an den Nachuntersuchungen teil und zwei weitere (16,7%) verstarben drei Monate nach der SIRT. In der darauf folgenden Nachuntersuchung zeigten zwei Patienten eine Reduktion (PR), zwei Patienten keine Veränderung (SD), ein Patient hingegen eine Zunahme des hepatischen Tumorleidens (PD). Bei drei weiteren Patienten steht die Nachuntersuchung noch aus.

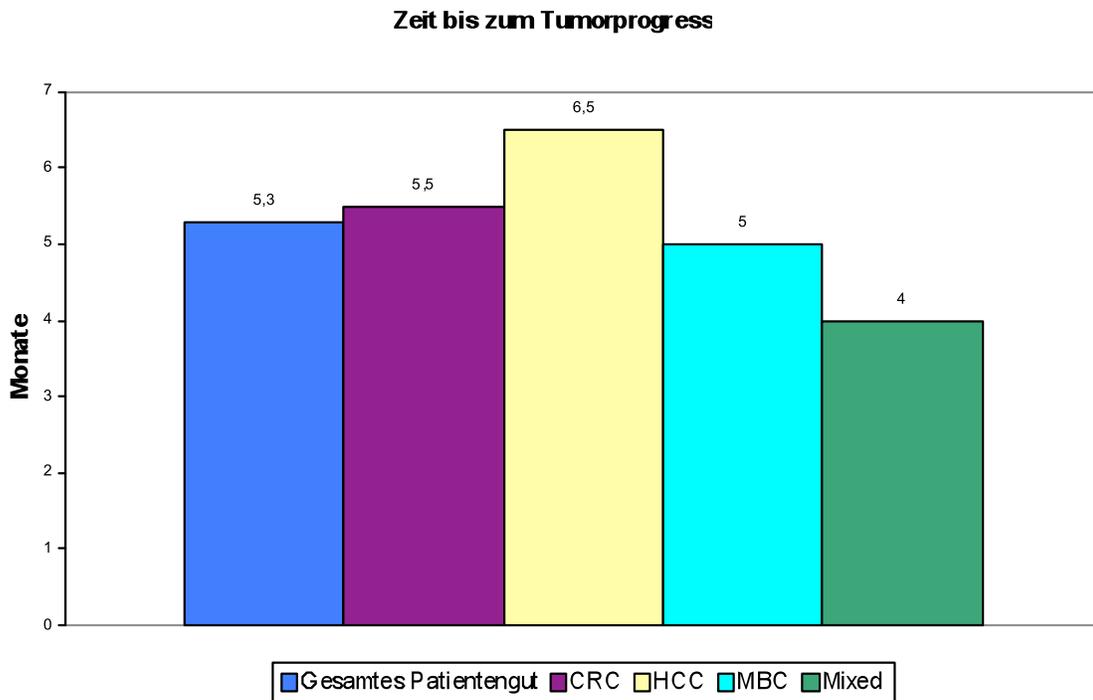
### **3.2 Zeit bis zum Tumorprogress**

Neben der Bewertung der Größenveränderung des Tumors war insbesondere der Zeitraum, in dem keine Tumorprogression stattfand, von Bedeutung. Die Zeit bis zur intrahepatischen Tumorprogression wird im Folgenden als „Zeit bis zum Tumorprogress“ bezeichnet [56]. Diese wurde in dieser Doktorarbeit separat zum einen anhand von RECIST, zum anderen anhand der Tumorumfänge ermittelt.

#### **3.2.1 RECIST**

Von den 46 Patienten, die im Rahmen dieser Doktorarbeit mit <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären behandelt wurden, nahmen sechs Patienten nach der Intervention an den Nachuntersuchungen nicht teil, da sie entweder verstorben oder zu einer weiteren Nachbehandlung nicht bereit waren, und konnten somit nicht in unsere Ergebnisse mit einbezogen werden. Die mediane Nachuntersuchungszeit lag bei fünf Monaten (Mittelwert: 6,3 Monate, Maximum: 15,5 Monate, Minimum: 3 Monate).

Zehn Patienten (21,7%) zeigten im Laufe der Untersuchungszeit kein erhebliches Fortschreiten der hepatischen Tumorerkrankung im Sinne von RECIST, die anderen 30 Patienten (65,2%) präsentierten nach einem Median von 5,3 Monaten (Mittelwert: 6,2 Monate) eine Tumorprogression. Dabei betrug die maximale Zeit bis zum Tumorprogress 13,5 Monate, die minimale Zeit bis zum Tumorprogress zwei Monate.



**Abbildung 26:** Dieser Graph veranschaulicht die Zeit bis zum Tumorprogress in der RECIST-Auswertung. Zehn Patienten entwickelten im Verlauf der Datenanalyse keine intrahepatische Tumorprogression. HCC Patienten weisen im Rahmen dieser Doktorarbeit die längste Zeit bis zur intrahepatischen Tumorprogression auf, gefolgt von den Patienten mit CRC. Die Patientengruppe mit den heterogenen Tumorentitäten zeigt bereits nach vier Monaten (Median) eine Tumorprogression.

Die Tumorprogression lässt sich bei den einzelnen Patientengruppen gut anhand von Abbildung 26 nachvollziehen und verhält sich folgendermaßen:

In der Patientengruppe mit CRC zeigten fünf Patienten (26,3%) während der Nachuntersuchungszeit keine Größenzunahme des Tumors, zwei Patienten (10,5%)

standen den Nachuntersuchungen nicht zur Verfügung. Bei zwölf Patienten (63,2%) war eine mediane Zeit bis zum Tumorprogress nach 5,5 Monaten (Mittelwert: 6,3 Monate) zu verzeichnen. Von den fünf Patienten mit HCC nahm ein Patientin nicht an den Nachuntersuchungen teil, bei den anderen ließ sich erst nach einem Median von 6,5 Monaten (Mittelwert: 7,6 Monate) eine Tumorprogression feststellen. Hinsichtlich der Patientinnen mit MBC stellte sich bei sieben Patientinnen (63,6%) eine Zunahme der Tumorgröße nach 5,0 Monaten (Median; Mittelwert: 5,8 Monate) ein. Bei drei Patientinnen (27,3%) erwies sich der Krankheitsverlauf während der Nachuntersuchungszeit als stabil, eine Patientin (9,1%) verstarb drei Monate nach der SIRT. In der Gruppe mit den unterschiedlichen Tumorentitäten standen zwei Patienten (16,7%) den Nachuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung, zwei weitere (16,7%) präsentierten im Verlauf keine Tumorprogression. Bei acht Patienten (66,7%) wurde nach einem Median von 4,0 Monaten (Mittelwert: 5,6 Monate) eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung diagnostiziert.

### **3.2.2 Volumetrie**

Der anhand der Tumorummetrie erhobene Median der Zeit bis zum Tumorprogress betrug 5,0 Monate (Mittelwert: 5,9 Monate; Maximum 14 Monate; Minimum 2 Monate) bei 30 Patienten (65,2%). Sieben Patienten (15,2%) standen nach der Intervention für die Nachuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben waren oder die Nachuntersuchungen in anderen Kliniken durchführen ließen. Neun Patienten (19,6%) zeigten in der Untersuchungszeit keine erhebliche Volumenzunahme des Tumors.

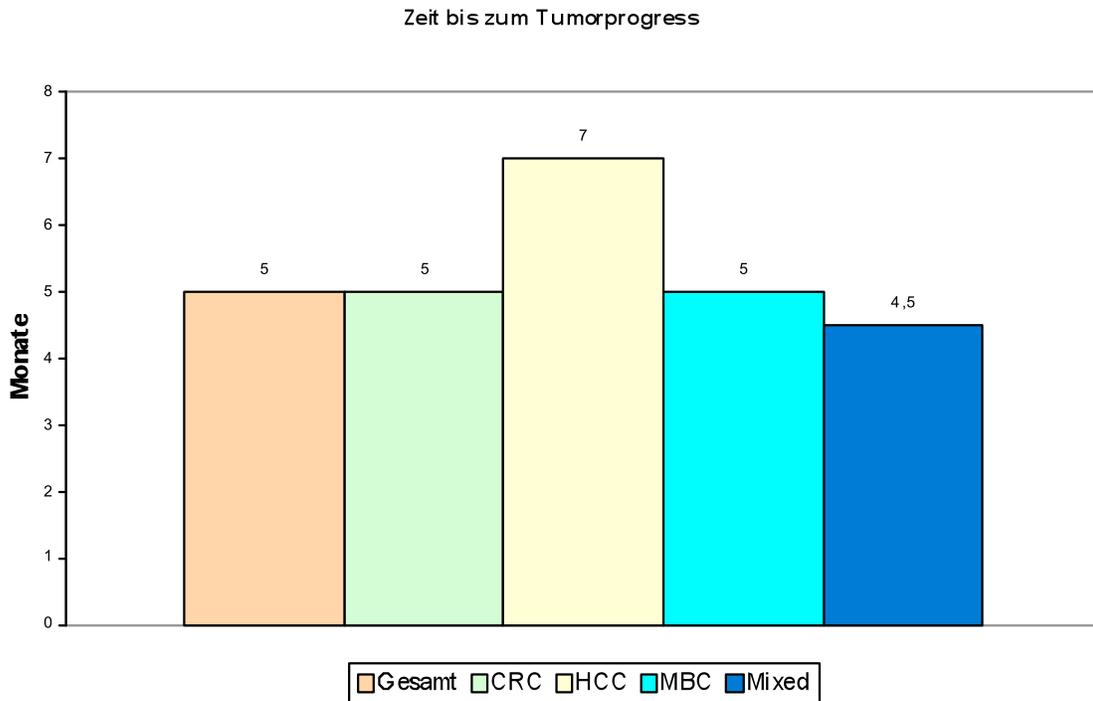


Abbildung 27: Dieses Diagramm illustriert die Zeit bis zum Tumorprogress, die anhand der Tumorummetrie ermittelt wurde. Neun Patienten zeigten während der Datenerhebung keine intrahepatische Tumorprogression. Die längste Zeit bis zu einer intrahepatischen Tumorprogression zeigt sich bei Patienten mit HCC.

In Abbildung 27 ist die Zeit bis zum intrahepatischen Tumorprogress bei den einzelnen Patientengruppen demonstriert. Sie präsentiert sich folgendermaßen:

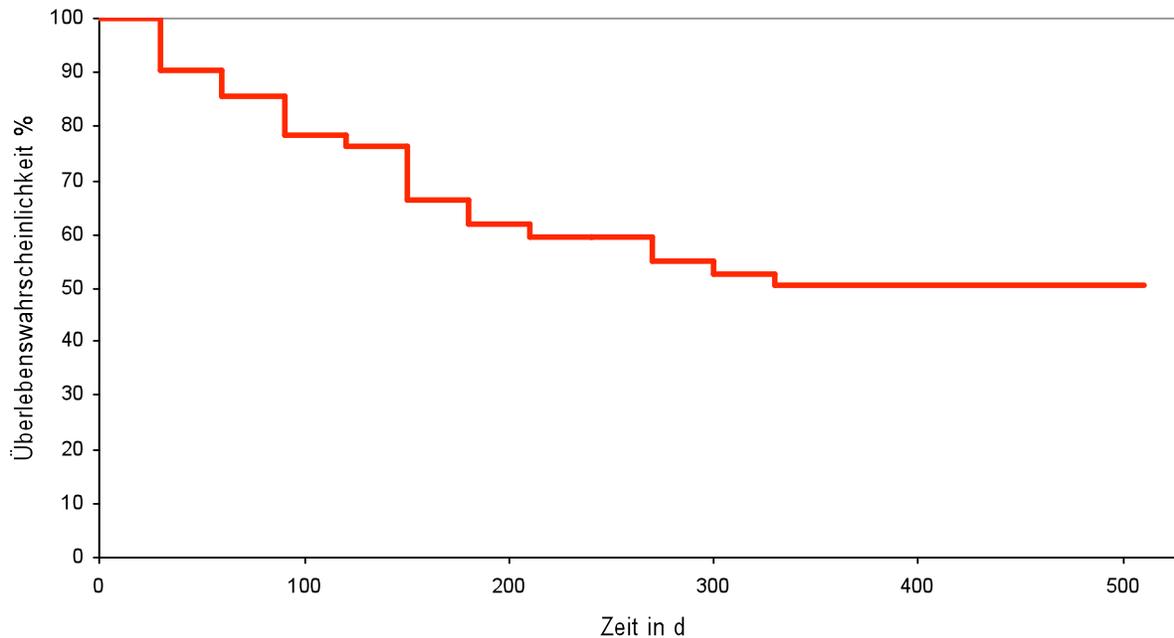
Elf Patienten mit CRC (57,9%) stellten sich im Median nach fünf Monaten (Mittelwert: 5,9 Monate) mit einer Tumorprogression vor. Fünf Patienten (26,3%) wiesen während der Nachuntersuchungszeit kein erhebliches Tumorwachstum auf, drei Patienten (15,8%) standen den Nachuntersuchungen nach der Intervention nicht mehr zur Verfügung. Bei drei Patienten mit HCC (60%) war eine Zeit bis zum Tumorprogress im Median von sieben Monaten (Mittelwert: 8,3 Monate) zu verzeichnen. Ein Patient (20%) zeigte keine Tumorprogression, eine Patientin nahm nicht an den Nachuntersuchungen teil. Sechs Patientinnen mit MBC (60%) wiesen erst nach einem Median von fünf Monaten (Mittelwert: 6,2 Monate) ein fortschreitendes hepatisches Tumorleiden auf. Bei drei

Patientinnen (30%) konnte während der Nachuntersuchungszeit keine Größenzunahme des Tumors nachgewiesen werden, eine Patientin (10%) verstarb drei Monate nach der SIRT. Bezüglich der Patientengruppe mit den unterschiedlichen Tumorentitäten standen zwei Patienten (16,7%) den Nachuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung. Zehn Patienten (83,3%) stellten sich nach einem Median von 4,5 Monaten (Mittelwert: 5 Monate) mit einer Tumorprogression vor.

### **3.3 Ansprechen des Tumors**

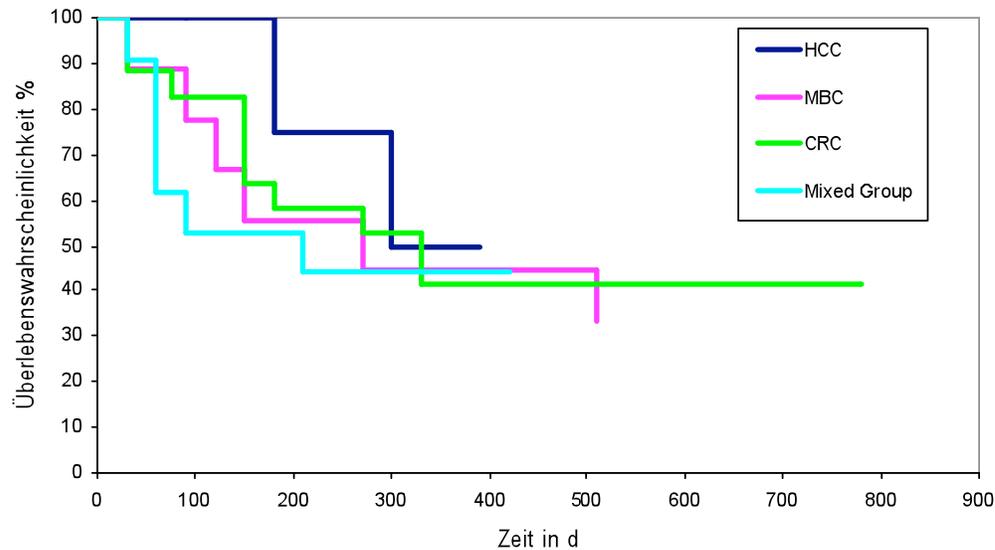
#### **3.3.1 Überleben**

Zu dem Zeitpunkt der Datenauswertung waren von den 46 Patienten, die mit der SIRT behandelt wurden, 17 Patienten (37%) verstorben und fünf Patienten (10,9%) ließen die Nachuntersuchungen nicht an unserem Institut durchführen. Das mediane Überleben der verstorbenen Patienten betrug 5,3 Monate (Maximum: 26 Monate, Minimum: 1 Monat), der mediane Nachuntersuchungszeitraum, der sich noch in Untersuchung befindlicher Patienten, betrug zum Zeitpunkt der Datenauswertung 6,7 Monate (Maximum: 15,5 Monate). Die Überlebenschance für 300 Tage der gesamten Patienten liegt bei 54,3% (vergleiche Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Dieser Graph zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs (46 Patienten) an. Sie wurde anhand der Kaplan Meier Methode ab dem Zeitpunkt der SIRT erstellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für 300 Tage betrug 54,3%.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Patientengruppen ist in Abbildung 29 dargestellt. In der Patientengruppe mit CRC standen zum Zeitpunkt der Auswertung von den 19 Patienten drei Patienten (15,8%) den Nachuntersuchungen nicht zur Verfügung, fünf weitere Patienten (26,3%) waren bereits verstorben. Hier betrug das mediane Überleben 5,2 Monate (Maximum: 9 Monate, Minimum: 4,5 Monate), die mediane Nachuntersuchungszeit der lebenden Patienten ebenfalls fünf Monate (Mittelwert: 7,7 Monate, Maximum: 26 Monate; Minimum: 2,5 Monate).



**Abbildung 29:** Hier werden die einzelnen Überlebenswahrscheinlichkeiten der jeweiligen Patientengruppe ersichtlich. Sie wurden einzeln anhand der Kaplan Meier Methode ab dem Zeitpunkt der SIRT berechnet. Die HCC Patienten zeigen die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 300 Tagen nach der Intervention mit einer Annäherung an die Überlebenswahrscheinlichkeit der übrigen Tumorentitäten.

Aus der Patientengruppe mit MBC (n=10) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung sechs Patientinnen (60%) verstorben bei einem medianen Überleben von 4,3 Monaten (Mittelwert 6,3 Monate, Maximum: 17 Monate; Minimum: 1 Monate) und einer medianen Nachuntersuchungszeit der sich noch in der Nachsorge befindlichen vier Patientinnen (40%) von 6,5 Monaten (Maximum 14 Monate). Für die Patientengruppe mit den gemischten Tumorentitäten ließ sich ein medianes Überleben von 2,3 Monaten bei fünf bereits verstorbenen Patienten und eine mediane Nachuntersuchungszeit von fünf Monaten bei sechs Patienten, die sich noch in der Nachsorge befinden, feststellen (Maximum: 14 Monate; Minimum 3 Monate). Aus der Patientengruppe mit HCC war zum Zeitpunkt der Auswertung lediglich ein Patient nach sechs Monaten verstorben, eine Patientin stand den Untersuchungen nicht zur Verfügung. Die anderen drei Patienten zeigten einen medianen Nachuntersuchungszeitraum von sechs Monaten.

### 3.3.2 Toxizität und Nebenwirkungen

Die Embolisation mit <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären stellte eine gut verträgliche Therapieform dar. An Nebenwirkungen waren bei einem Großteil der Patienten erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Leberenzyme, besonders der GOT, GPT und AP aufgetreten. Diese laborchemischen Veränderungen wurden als Folge einer Therapiebedingten Tumorlyse angesehen und die Laborparameter im Verlauf kontrolliert. In den meisten Fällen trat auch ein postinterventionelles Fieber auf, das einige Tage bis zu einer Woche anhielt. Dieses als Postembolisationssyndrom bezeichnete Phänomen wurde als Embolisierungseffekt der Harz-Mikrosphären betrachtet. Dabei werden verschiedene pyretische Botenstoffe und Akut-Phase-Proteine freigesetzt, wie beispielsweise der Tumornekrose-Faktor und das CRP, die dann Fieber und Schüttelfrost hervorrufen [62]. Akute epigastrische oder abdominale Schmerzen, sowie Nausea wurden ebenfalls bei 30 Patienten (65,2%) beobachtet. Diese Symptome waren mit Analgetika und Antiemetika gut beherrschbar. Abgeschlagenheit für bis zu sechs Wochen war nach der Therapie bei nahezu allen Patienten zu verzeichnen.

Die Verträglichkeit der SIRT wurde anhand der Southwest Oncology Group Toxicity Criteria (SWOG), den international anerkannten Richtlinien zur Toxizitätsbeurteilung bewertet. Diese Richtlinien existieren für verschiedene Organsysteme, wie Herz, Kreislauf, Lunge, Leber und viele andere.

Grad	0	1	2	3	4
<b>Bilirubin</b>	< Normwert	-	< 1,5xNormwert	1,5-3xNormwert	>3xNormwert
<b>GOT/GPT</b>	< Normwert	<2,5xNormwert	2,5-5xNormwert	5-20xNormwert	>20xNormwert
<b>AP</b>	< Normwert	<2,5xNormwert	2,5-5xNormwert	5-20xNormwert	>20xNormwert
<b>Klinik</b>	-	-	-	Präkoma	Koma

Tabelle 9: Einteilung der Lebertoxizität anhand der SWOG

Die Toxizität wird anhand mehrerer Parameter erhoben, wie beispielsweise bei der Leber anhand von Bilirubinspiegel, GPT, GOT, AP und dem klinischem Bild. Sie wird in 5 Grade eingeteilt. Allerdings ist die Toxizität erst ab Grad 3 klinisch relevant (vergleiche Tabelle 9).

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde die Gesamttoxizität anhand des Bilirubinspiegels, der Leberenzyme (GPT, GOT) und der AP bewertet.

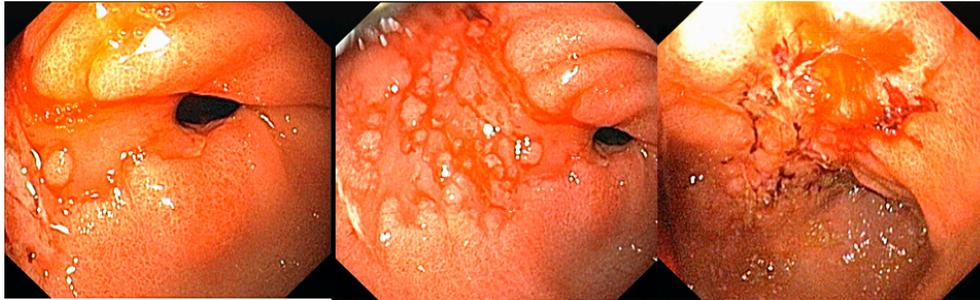
Bei der ersten Nachuntersuchung ließ sich bei neun Patienten (19,6%) ein Toxizitätsgrad 0 feststellen. Der Großteil der Patienten (47,8%) zeigte nach der Intervention eine leichte Toxizität (Grad 1). Dies war insbesondere auf einer kombinierten Erhöhung der Leberenzyme GPT/GOT und der AP beruhte. Je vier Patienten mit einer Grad 1 Toxizität wiesen allerdings nach der Therapie insbesondere eine hohe Einzeltoxizität des Bilirubinspiegels auf (Grad 1 bzw. Grad 2). Eine mäßige Toxizität (Grad 2) erlitten elf Patienten (23,9%), die sich insbesondere auf sehr hohe Bilirubinspiegel (Grad 2, 3, 4) zusammen mit geringen Toxizitätsgraden der Leberenzyme zurückführen ließ. Zwei Patienten (4,3%) präsentierten in der Nachuntersuchung eine schwere Toxizität (Grad 3), die in allen beurteilten Parametern sehr hohe Einzeltoxizitäten aufwies (Bilirubin: Grad 3, GOT/GPT: Grad 2, AP: Grad 2). Eine lebensbedrohliche Toxizität ließ sich bei keinem Patienten in der ersten Nachuntersuchung beobachten, die Laborwerte zweier Patienten (4,3%) konnten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da sie den Nachuntersuchung nicht zur Verfügung standen.

### **3.3.3 Komplikationen**

Von den 46 mit der SIRT behandelten Patienten entwickelten 42 (91,3%) keine schwerwiegenden Komplikationen. Eine Patientin (2,2%) erlitt eine ödematöse Kopfpankreatitis und zwei Patientinnen (4,3%) litten direkt im Anschluss an die Therapie an starken Oberbauchschmerzen, die als gastrale Ulzera (vergleiche Abbildung 31) auf Grund einer ektopen Implantation der Mikrosphären diagnostiziert wurden.

Alle drei Patientinnen erholten sich unter adäquater Medikation, eine Operation war nicht indiziert. Die Ursache dieser Komplikationen war eine ektope Deposition der

Mikrosphären. Der Fluss der A. hepatica ist durch den Embolisierungseffekt der Harz-Mikrosphären verlangsamt. Dadurch kann es zu einem Reflux der Mikrosphären in die Ae. gastroduodenalis oder gastrica sinistra und zu einer Deposition in andere Organe kommen.



**Abbildung 30: Bilder im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie. Es zeigt sich erythematöse, ulcerierte Schleimhaut als Zeichen einer Gastritis, die in diesem Falle durch die Fehlimplantation der Harz-Mikrosphären verursacht wurde.**

Eine Patientin verstarb drei Monate nach der SIRT. Die Patientin litt an einem MBC, das drei Jahre, die Lebermetastasen hingegen drei Monate vor der SIRT diagnostiziert wurden. In den Voruntersuchungen ergaben sich keine Auffälligkeiten (hepatopulmonaler Shunt: 3,6%; Coiling der A. gastroduodenalis; Dosis: 1,9 GBq). Zwei Monate nach Entlassung erfolgte die Wiederaufnahme der Patientin aufgrund von Aszites, Pleuraerguß, Nieren- und Leberversagen. Die Patientin verstarb drei Monate nach der SIRT.

Dennoch lässt sich die SIRT mit einer Komplikationsrate von 8,7% als Therapie mit akzeptabler Toxizität bei ausgedehnt vorbehandelten Patienten ansehen. Die Komplikationsrate kann durch sorgfältige Durchführung der Voruntersuchungen und Prüfung der Indikationsstellung noch gesenkt werden. Die Patienten wurden drei bis 14 Tagen nach der Intervention entlassen. Es zeigten sich weder eine strahlenbedingte Pneumonitis, noch eine strahlenbedingte Cholezystitis.

### **3.3.4 Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppe**

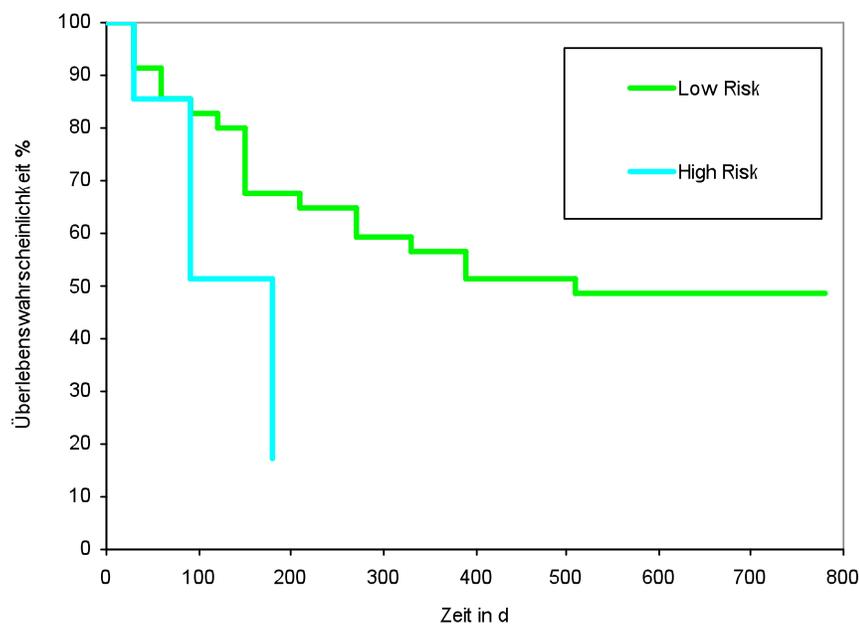
Patienten mit primären oder sekundären Lebermalignomen versterben meist an einem Tumorprogress. Die Wahl zwischen Therapierisiko und der Behandlung mit möglichst

tumorizidalen Effekt stellt einen komplexen Entscheidungsprozess dar, der für jeden Patienten individuell durchdacht werden muss. Das Abwägen des Therapiebenefits und der Risiken für ein iatrogen verursachtes Leberversagen muss gewissenhaft erfolgen. Diese Entscheidung sollte anhand einer Risikostratifizierung bei der Voruntersuchung erleichtert werden und so wurden in Anlehnung an eine Studie von Goin et al. in dieser Doktorarbeit die Patienten anhand der Voruntersuchungen in Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppen unterteilt [50]. 38 Patienten (82,6%) wurden der Niedrig-Risiko Gruppe zugeteilt, davon standen allerdings vier Patienten den Nachuntersuchungen nicht zur Verfügung, da sie entweder bereits verstorben waren oder die Nachuntersuchungen nicht an unserem Institut durchführen ließen. Die anderen acht Patienten (17,4%) zählten hingegen zur Hoch-Risiko Gruppe.

Bezüglich der RECIST-Auswertung präsentierten sich in der Niedrig-Risiko Gruppe (n = 38) in der ersten Nachuntersuchung lediglich fünf Patienten (13,2%) mit einer Zunahme, 32 Patienten (84,2%) hingegen ohne eine Veränderung und ein Patient mit einer Abnahme der Tumorgröße (2,6%). Dahingegen zeigte lediglich ein Patient (12,5%) aus der Hoch-Risiko Gruppe (n=8) in der ersten Nachuntersuchung eine Größenreduktion des Tumors, vier Patienten (50%) indessen wiesen keine Veränderung der Tumorgröße auf und bei drei weiteren Patienten (37,5%) wurde die hepatische Tumorerkrankung als progredient eingeschätzt.

Bei der Auswertung anhand der Tumorummetrie lassen sich ähnliche Ergebnisse verzeichnen. In der Niedrig-Risiko Gruppe (n = 38) wiesen sechs Patienten (15,8%) ein Fortschreiten des Tumorleidens auf, gegenüber 14 Patienten (36,8%), die keine Veränderung und zwölf Patienten (31,6%), die eine Abnahme der Tumormasse zeigten. Sechs Patienten (15,8%) konnten nicht in die Datenanalyse einbezogen werden, da sie die Nachuntersuchungen nicht an unserem Institut durchführen ließen. In der Hoch-Risiko Gruppe (n = 8) hingegen präsentierten sich drei Patienten (37,5%) mit einer Tumorerkrankung, drei Patienten (37,5%) mit stabilen Krankheitsverläufen und zwei Patienten (25%) mit einem partiellen Therapieansprechen.

Das mediane Überleben der Niedrig-Risiko Gruppe, bei der zum Zeitpunkt der Datenauswertung von den 38 Patienten 15 Patienten (39,5%) verstorben und vier Patienten den Nachuntersuchungen nicht zur Verfügung standen, betrug fünf Monate. Die mediane Nachuntersuchungszeit der sich noch in der Nachsorge befindlichen Patienten (n = 19) betrug ebenfalls fünf Monate. Aus der Hoch-Risiko Gruppe waren zum Zeitpunkt der Auswertung fünf Patienten (62,5%) verstorben. Das mediane Überleben dauerte hier drei Monate, die mediane Nachuntersuchungszeit der sich noch in Nachsorge befindlichen drei Patienten ebenfalls nur drei Monate.



**Abbildung 31:** Dieser Graph veranschaulicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppe, kalkuliert mit der Kaplan Meier Methode. Im Vergleich lässt sich deutlich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten der Niedrig-Risiko Gruppe sowohl in den ersten 30 Tagen nach der SIRT als auch im Verlauf feststellen.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Benefit von SIRT**

Die Analyse der 46 Patienten, die mit der SIRT behandelt wurden, erfolgte innerhalb eines Zeitraums von drei Jahren (2003 - 2006). Die Patientenzahl (n = 46) ist relativ klein und es konnten nicht von allen Patienten die Daten und Nachuntersuchungen konsistent erhoben werden. Außerdem kann das Therapieansprechen der einzelnen Tumorgruppen nicht miteinander verglichen werden, da das Patientenkollektiv verschiedene Tumorentitäten aufweist, die sich voneinander in Überleben, Therapieansprechen und anderen Charakteristika unterscheiden. Insgesamt lässt sich aber trotzdem eine Aussage über den Therapiebenefit der SIRT treffen.

#### **4.1.1 Hepatische Metastasen von kolorektalen Karzinomen**

Das CRC ist, wie bereits erwähnt, die dritthäufigste Neoplasie bei Männern und Frauen. Klinische Beobachtungen zeigen, dass CRC Lebermetastasen einen schnelleren Progress zeigen als Metastasen an anderen Orten und dass die Metastasierung der Leber die Prognose und die verbleibende Lebenszeit des betroffenen Patienten bestimmt [4]. CRC Patienten ohne jegliche Therapie haben eine sehr schlechte Prognose. Als potentiell kurative Therapie kommt die Metastasektomie nur für ein sorgfältig selektiertes Patientengut (5 - 17%) in Frage, da bei Diagnosestellung häufig bereits ein multifokaler Tumorbefall vorliegt und die Metastasektomie nur bis zu einer bestimmten Tumorgröße erfolgen kann. Einige Autoren beschrieben bei dieser Therapieoption eine 5-JÜR von 25 - 40% [67-72], allerdings entwickeln 60 - 90% dieser Patienten letztendlich hepatische Rezidive [73].

Die Kombination der Chemotherapeutika 5-Fluoruracil (5-FU) und Leukovorin stellte die Standardtherapie bei fortgeschrittenem, hepatisch metastasiertem CRC im letzten Jahrzehnt dar. Hiermit konnte ein Ansprechen von bis zu 20% erzielt werden [4]. Neuerdings hat die klinische Einführung von Chemotherapeutika wie Irinotecan und

Oxaliplatin das Therapieansprechen und den Überlebensbenefit bei Patienten mit CRC stark verbessert [45, 74-76]. Ein weiterer Fortschritt konnte durch die Kombination Irinotecan und Cetuximab (monoklonaler Antikörper gegen epidermale Wachstumsfaktor- Rezeptoren) oder die Kombination 5-FU, Leukovorin und Bevacizumab (monoklonaler Antikörper gegen vaskuläre, endotheliale Wachstumsfaktoren) erzielt werden [77]. So beschrieb Hurwitz et al. eine Tumorprogression erst nach 10,6 Monaten bei einem mittleren Überleben von 20,3 Monaten für Patienten mit CRC, die primär eine Chemotherapie nach dem FOLFIRI-Schema (Leukovorin, 5-FU, Irinotecan) plus Bevacizumab erhielten [78]. Unter der Kombination des FOLFOX-Schemas (Leukovorin, 5-FU, Oxaliplatin) plus Bevacizumab als Second-line Chemotherapie wurde eine Tumorprogression nach 7,2 Monaten bei einem mittleren Überleben von 12,9 Monaten beobachtet [79]. Des Weiteren beschrieb Cunningham et al. nach dem Versagen eines Regimes mit Irinotecan noch eine Zeit von 4,1 Monate bis zum Fortschreiten der malignen Erkrankung und ein mittleres Überleben von 8,6 Monaten [77]. Wenn also alle oben genannten therapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft werden könnten und es der Zustand des Patienten erlauben würde, wäre es theoretisch möglich, die Zeit bis zum Tumorprogress für CRC Patienten auf idealerweise 20 Monate bei einem mittleren Überleben von 25,4 Monaten herauszuzögern. Da aber viele Patienten nicht auf alle drei Regimes optimal ansprechen, ist laut Hurwitz et al. ein mittleres Überleben von 20 Monaten realistischer. Trotz all dieser erheblichen Fortschritte in der Behandlung des hepatisch metastasierten CRC, versterben fast 90% der Patienten letztlich an einem Leberversagen [73].

Die aktuelle Datenlage zur SIRT als innovatives Behandlungskonzept für fortgeschrittene hepatisch metastasierte CRC ist ermutigend. Dabei können die Harz-Mikrosphären als alleinige Therapieoption oder in Kombination mit einer lokalen Chemotherapie verabreicht werden.

In einer Phase III Studie von Gray et al. wurde das Therapieansprechen von einer lokalen, transarteriellen Chemotherapie (HAC) mit Floxuridine alleine mit dem Effekt der

Kombinationstherapie HAC und SIRT untersucht. 18% der Patienten, die nur eine lokale Chemotherapie erhielten, zeigten ein partielles Therapieansprechen in der Bildgebung. Demgegenüber wiesen 44% der Patienten, die zusätzlich mit der SIRT behandelt wurden, ein partielles Ansprechen auf. Ebenso zeigte letztere Gruppe einen deutlicheren Abfall des Tumormarker-Spiegels als die Vergleichsgruppe (72% vs. 47%). Auch die Zeit bis zum intrahepatischen Tumorprogress war für die Patienten mit der Kombinationstherapie länger als für die Patienten, die mit HAC alleine therapiert wurden (15,9 Monaten vs. 9,7 Monate). Insgesamt folgerten die Autoren, dass die Kombination von SIRT plus HAC der alleinigen HAC bezüglich Tumoransprechrates und Zeit bis zum intrahepatischen Tumorprogress überlegen ist [45].

Des Weiteren beschrieb Stubbs et al. das Therapieansprechen bei 50 Patienten mit ausgedehnten Metastasen eines CRC, die entweder mit der SIRT oder der Kombination einer HAC (5-FU) und der SIRT behandelt wurden. Der Tumormarker-Level sank deutlich im Vergleich zur Voruntersuchung, das mediane Überleben lag bei 14,5 Monaten nach Diagnosestellung und 9,8 Monate nach der SIRT [80]. In einer weiteren Studie beschrieb Stubbs et al. eine Abnahme des Tumormarker-Spiegels bei 90% der Patienten mit starker hepatischer Metastasierung eines CRC, die sowohl mit HAC (5-FU) als auch mit der SIRT therapiert wurden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 70%, 46% und 46% nach sechs, 12 und 18 Monaten und wurde insbesondere durch eine fortschreitende extrahepatische Tumorerkrankung bestimmt [81]. So lag bei Patienten, die innerhalb sechs Monate nach der SIRT eine klinisch relevante extrahepatische Tumormanifestation entwickelten, das mittlere Überleben bei 8,3 Monaten im Vergleich zum mittleren Überleben von 12,6 Monaten bei Patienten ohne extrahepatischen Tumorbefall [49]. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die SIRT in Kombination mit einer HAC (5-FU) eine vielversprechende Therapieansprechrates erzielt.

Des Weiteren wurde das Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie SIRT und einer systemischen Chemotherapie untersucht. So beschrieb beispielsweise van Hazel et al. 2004 in einer prospektiv randomisierten Studie ein deutlich besseres

Therapieansprechen von CRC Lebermetastasen auf das Therapieschema SIRT plus Chemotherapie (5-FU und Leukovorin) als auf die Chemotherapie allein. Er stellte auch eine längere Zeit bis zu einem intrahepatischen Tumorprogress (18,6 Monate vs. 3,6 Monate) und ein längeres, mittleres Überleben (29,4 Monate vs. 12,8 Monate) bei akzeptabler Toxizität fest [82]. Dieselben Autoren untersuchten die Toxizität und den Therapieeffekt der Kombination der SIRT mit einer modifizierten FOLFOX4 Chemotherapie mit Oxaliplatin. Sie konnten bildmorphologisch anhand der RECIST-Kriterien bei allen Patienten ein partielles Ansprechen feststellen bei einer Zeit bis zur intrahepatischen Tumorprogression von elf Monaten. Das Toxizitätsprofil hielten sie dabei für akzeptabel [83].

Auch der Therapieeffekt der Kombination SIRT mit Irinotecan wurde untersucht. Neun von 17 Patienten präsentierten ein partielles Ansprechen (RECIST), die mediane Zeit bis zu einem intrahepatischen Tumorprogress betrug 7,5 Monate, die mediane Überlebenszeit zwölf Monate. Auch diese Kombination zeigte für die Autoren ein akzeptables Toxizitätsprofil [84]. Ebenso wurde ein partielles Therapieansprechen auf die SIRT bei 33% der Patienten, die unter 5-FU Gabe einen Tumorprogress erlitten, und bei 21% der Patienten, die alle Chemotherapieoptionen ohne den erwünschten Effekt ausgeschöpft haben, beobachtet. In der gleichen Studie wurde auch beschrieben, dass Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (nach ECOG) und mit einer extrahepatischen Tumormanifestation kein Ansprechen zeigten [85].

Sharma et al. zeigten in einer Phase I Dosisescalationsstudie gute Ergebnisse für die Kombination der SIRT mit einem modernen, Oxaliplatin-basierten Chemotherapie Schema (FOLFOX4) auf und untersuchten die auftretende Toxizität. Sie stellten bei 18 von 20 Patienten ein partielles Therapieansprechen bei einer Zeit des intrahepatischen Tumorprogress von 12,3 Monaten fest. Bei Patienten, die keine extrahepatische Tumormanifestation hatten, trat ein intrahepatischer Tumorprogress sogar erst nach 14,2 Monaten ein. Bei einer vollen Dosis Oxaliplatin (85mg/m<sup>2</sup>) beschrieben die Autoren

vermehrte Fälle von Neutropenien und schlussfolgerten, dass die tolerable Dosis von Oxaliplatin bei der Kombination der SIRT mit FOLFOX4 bei 60mg/m<sup>2</sup> liegt [86].

Des Weiteren berichtete Kennedy et al. 2006 in einer retrospektiven Studie über 208 mit der SIRT behandelten Patienten, die zu 100% unter First-line, zu 94% unter Second-line und zu 87% unter Third-line Chemotherapie eine Tumorprogression zeigten. Bei 35,5% der Patienten lag in der ersten Nachuntersuchung ein partielles Therapieansprechen vor, bei 55% stabile Krankheitsverläufe, die anhand von RECIST ermittelt wurden. Im Gegensatz dazu zeigte eine zusätzlich durchgeführte PET-CT Untersuchung bei 85% der Patienten ein metabolisches Ansprechen auf die SIRT. Bei diesen Patienten lag auch ein erheblicher Abfall des Tumormarker-Spiegels im Vergleich zur Voruntersuchung vor. Patienten, die initial ein Therapieansprechen aufwiesen, zeigten ein medianes Überleben von 10,5 Monaten, im Gegensatz zu Patienten, die weder im CT-, im PET-CT, noch im Tumormarker-Verlauf ein Therapieansprechen zeigten (medianes Überleben 4,5 Monate). Die Autoren schlossen daraus, dass die SIRT auch bei einer so intensiv vorbehandelten Patientengruppe ein beachtliches Therapieansprechen bewirken kann [35].

Auch unsere Erfahrungen mit der SIRT bei fortgeschrittenem CRC und multipel vortherapierten Patienten zeigten gute Ergebnisse. Das mediane Überleben betrug 5,3 Monate nach der SIRT, die mediane Nachuntersuchungszeit der, sich noch in Behandlung befindlicher Personen 5,0 Monate. In der ersten Nachuntersuchung zeigten 63,2% der Patienten abfallende oder stabile CEA-Werte, und lediglich 15,8% (RECIST), bzw. 5,3% (Volumetrie) der Patienten wiesen eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung in der morphologischen Bildgebung auf. Die Zeit bis zum Tumorprogress betrug im Median 5,5 Monate (RECIST) bzw. 5 Monate (Volumetrie). Zudem zeigten fünf Patienten bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine Tumorprogression. Diese Daten zeigen, dass die SIRT eine vielversprechende Therapie für Patienten mit Lebermetastasen eines CRC darstellt, insbesondere unter dem Aspekt, dass bei diesen Patienten trotz modernen First-, Second- und zum Großteil auch Third-line Chemotherapie-Konzepten ein Tumorprogress nicht aufzuhalten war.

#### **4.1.2 Hepatische Metastasen von Mamma-Karzinomen**

40 - 50% der Patientinnen mit MBC entwickeln im Verlauf ihres Tumorleidens Lebermetastasen [23]. Die Standardtherapie von hepatischen Metastasen eines MBC besteht heutzutage in einer Chemotherapie und Hormontherapie, aber ein Rezidiv ist nach initialem Ansprechen häufig. Weiterhin scheinen Lebermetastasen, da sie meist Hormonrezeptor-negativ sind, weitaus resistenter gegenüber einem Chemo- oder Hormontherapieregime zu sein [87]. Eine Taxane-basierte Therapie zeigt nur ein Überlebensbenefit von 9 - 14,7 Monaten. Insgesamt verzögert die Chemotherapie das Fortschreiten der Tumorerkrankung und verlängert das Überleben, ist aber selten eine kurative Behandlungsform. Das mittlere Überleben, das hier erzielt werden kann, liegt bei zirka zwei Jahren. Im Allgemeinen sind der Hormonrezeptor-Status, die Expression von HER-2/neu und das Auftreten einer extrahepatischen Tumorerkrankung prognostisch wichtige Faktoren für das Ansprechen auf adjuvante oder neoadjuvante Therapien des MBC. Obwohl die meisten Patientinnen mit MBC eine ausgeprägte Metastasierung auch außerhalb der Leber aufweisen, präsentieren sich 5 - 12% der Patientinnen mit einer ausschließlich hepatischen Metastasierung [22, 88]. Dieses Patientenkollektiv kann von einem aggressiveren Therapiekonzept, das insbesondere gegen die hepatische Metastasierung gerichtet ist, profitieren.

Neuere Studien schlagen eine Metastasektomie für Patientinnen mit ausschließlich hepatischer Metastasierung vor. Dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen, dass bei einer selektierten Untergruppe, bei der eine Metastasektomie durchgeführt wurde, ein längeres Überleben beobachtet wurde im Vergleich zu Patientinnen ohne chirurgische Intervention [89-93]. So berichten einzelne Institute von 5-JÜR von 18 - 51%. Vlastos et al. beschrieb 2- und 5-JÜR von 86% und 61% bei Patienten, die mit einer Leberteileresektion kombiniert mit oder ohne RFA behandelt worden sind. Insgesamt ist aber der Therapiebenefit einer Resektion von hepatischen Metastasen eines

MBC noch nicht komplett geklärt. Auch die RFA allein zeigt bezüglich des Überlebens vergleichbare Ergebnisse [94, 95].

Über die Behandlung von hepatisch metastasierten MBC mit der SIRT existieren nur wenige Studien. Coldwell et al. beschrieb in seiner Studie, in der 44 Patientinnen mit MBC mit der SIRT behandelt wurden, ein partielles Therapieansprechen oder einen stabilen Krankheitsverlauf für 47% der Patientinnen (RECIST). Dies wurde in einer PET-CT Untersuchung durch eine niedrigere 18-FDG Speicherung bei 95% der Patientinnen bestätigt. Die Patientinnen, die kein Ansprechen auf die SIRT im CT oder im PET-CT zeigten, wiesen ein kurzes, medianes Überleben von 3,6 Monaten auf. Im Gegensatz dazu konnte bei den Patientinnen mit Therapiebenefit das mediane Überleben, das in einem Nachuntersuchungszeitraum von 14 Monaten noch nicht erreicht war, zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht kalkuliert werden [34].

In einer anderen Studie wurde nach erfolgloser Chemo- und Hormontherapie von MBC Patientinnen in 39,1% der Fälle ein partielles Ansprechen und in 52,1% der Fälle ein stabiler Krankheitsverlauf auf die SIRT beobachtet. Ein reduzierter Tumormetabolismus im PET-CT zeigte bei 63% der Patientinnen einen günstigen Krankheitsverlauf an. In Abhängigkeit vom Gesundheitszustand der Patientinnen ermittelten die Autoren ein medianes Überleben von 6,8 Monaten (ECOG 0), bzw. 2,6 Monaten (ECOG 1-3) [33].

Für die Patientinnen, die in unserem Institut mit der SIRT behandelt wurden, war eine RFA oder Metastasektomie aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung nicht mehr durchführbar. Da ein Tumorprogress trotz First-line und Second-line Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen nicht verhindert werden konnte, wurde bei diesen Patientinnen die Indikation zur SIRT gestellt.

Wir erzielten ein medianes Überleben von 4,3 Monaten nach der SIRT bei einer medianen Nachuntersuchungszeit von 6,5 Monaten. Der CEA-Wert fiel in der ersten Nachuntersuchung bei 60% der Patientinnen oder blieb stabil. In der RECIST-

Auswertung stellten sich bei der ersten Nachuntersuchung 50% der Patientinnen mit einem stabilen Krankheitsverlauf und 30% mit einem partiellen Therapieansprechen vor. Anhand der Tumolvolumetrie wurde ebenfalls nur in 20% der Fälle ein fortschreitendes hepatisches Tumorleiden diagnostiziert. Die mediane Zeit bis zum intrahepatischen Tumorprogress betrug 5,0 Monate (RECIST, Volumetrie), aber auch hier zeigten drei Patientinnen kein Fortschreiten der intrahepatischen Tumorerkrankung im Verlauf der Datenanalyse an. Diese Daten zeigen, dass die SIRT auch für Patienten mit hepatischen Metastasen eines MBC eine erfolgsversprechende Therapieoption darstellt, allerdings können aus dieser kleinen Patientenzahl nur bedingt Schlussfolgerungen gezogen werden.

#### **4.1.3 Hepatozelluläre Karzinome**

An einem HCC versterben weltweit jährlich 250.000 Menschen [5]. Die Therapiemöglichkeiten und -erfolge des HCC sind begrenzt. Eine potentiell kurative Therapie besteht in einer Resektion oder einer Transplantation mit einer 5-JÜR von 30%. Allerdings kommt dies nur für zirka 20% der Patienten in Frage, da das HCC meist bei Diagnosestellung bereits eine hohe Tumorlast oder eine extrahepatische Manifestation aufweist. Folglich leidet ein Großteil der Patienten an einem nicht-resezierbarem HCC mit einem mittleren Überleben (unbehandelt) von weniger als sechs Monaten [8]. Diesen Patienten stehen einige lokale Therapieoptionen, wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die externe Strahlentherapie oder die RFA als Behandlungsoption zur Verfügung. Bei der TACE werden intraarteriell Zytostatika und Embolisate appliziert. Dies führt zum einen durch eine hohe Zytostatikakonzentration im Tumor und zum anderen durch die entstehende Hypoxie zur Tumornekrose. Es existieren Institute, an denen sowohl die TACE als auch die SIRT angeboten werden. Die Entscheidung für die eine oder die andere Therapieoption ist an diesem Punkt des HCC-Therapieplans bis heute noch nicht eindeutig festgelegt. Bei beiden Therapien wurde für Patienten mit nicht-resezierbarem HCC ein lebensverlängernder Effekt gezeigt [13, 44, 96-98]. Da die TACE im Therapiemanagement des HCC etablierter ist, wird die SIRT meist

nur bei Patienten angewandt, bei denen die TACE nicht den erwünschten Effekt erzielt hat.

Die SIRT hat sich als eine durchaus vielversprechende Therapieoption für nicht-resezierbare HCC herausgestellt [99]. Steel et al. fand heraus, dass Patienten, die mit der SIRT behandelt wurden, ein größerer Anteil an funktionierendem Lebergewebe zur Verfügung steht als Patienten, die eine Cisplatin-Infusion in die Leberarterie erhielten. Allerdings wurde kein signifikanter Unterschied im 6-Monats-Überleben zwischen den beiden Therapieoptionen festgestellt. Auch andere Studien erwähnen die Gefahr bei der TACE, dass die zirrhotische Leber die applizierten Chemotherapeutika nicht tolerieren und ein irreversibles Leberversagen entstehen kann [97, 100]. Klinisch randomisierte Studien sind notwendig, die die TACE mit der SIRT vergleichen. Damit kann herausgefunden werden, welche Patienten von welcher Therapieoption profitieren.

Der Therapiebenefit der SIRT bei HCC Patienten wurde von Lau et al. untersucht. Sie beschrieben in ihrer Studie eine Reduktion der Tumormasse um mehr als die Hälfte bei 26,7% der Patienten und einen signifikanten Abfall des AFP-Levels bei 89% der Patienten, die in der Voruntersuchung einen erhöhten AFP-Spiegel aufwiesen. Bei 22% der Patienten lag der AFP-Spiegel nach der SIRT wieder im Normbereich. Das mediane Überleben lag bei 9,4 Monaten, bei vier Patienten konnte durch die erreichte Tumorreduktion eine Resektion erfolgen [101]. Lau et al. kamen zu dem Schluss, dass die SIRT gute Ansprechraten bei HCC Patienten erzielt. Auch postulierten sie, dass das Verhalten des Tumormarker-Spiegels für das Therapieansprechen aussagekräftiger ist als die Veränderung der Tumorgroße.

Ebenso zeigten Dancey et al., dass die Implantation von <sup>90</sup>Yttrium Mikrosphären eine vielversprechende Therapieform für nicht-resezierbare HCC mit akzeptabler Toxizität ist [63]. Es wurde bei 19 Patienten eine Ansprechraten von 20%, eine mittlere Zeit bis zum intrahepatischen Tumorprogress von 44 Wochen und ein mittleres Überleben von 54 Wochen ermittelt. Des Weiteren beobachtete Sangro et al. den Therapiebenefit der SIRT

bei 24 HCC Patienten. 19 der 21 Patienten zeigten ein partielles Ansprechen, das mittels RECIST erhoben wurde. Drei Patienten wurden nicht in die Auswertung einbezogen, da das Tumorverhalten nicht mit RECIST beurteilt werden konnte, da sie unter einem diffus-infiltrativen HCC litten. Das mediane Überleben lag in dieser Studie bei sieben Monaten.

Da die Entscheidung für die Behandlung eines HCC mit Harz-Mikrosphären komplex ist, erstellten Goin et al. in ihrer Studie eine Risikostratifizierung, die den Entscheidungsprozess zu vereinfachen suchten [50]. Sie teilten, wie bereits beschrieben, die HCC Patienten anhand hepatischer und extrahepatischer Risikofaktoren in Hoch- und Niedrig-Risiko Gruppen ein. Zwischen diesen beiden Gruppen bestand ein Unterschied bezüglich des mittleren Überlebens. Die Niedrig-Risiko Gruppe zeigte ein mittleres Überleben von 466 Tagen, die Hoch-Risiko Gruppe hingegen ein mittleres Überleben von 108 Tagen. Ebenso berichteten sie von einem erhöhten, frühen Mortalitätsrisiko (90 Tage postinterventionell) der Hoch-Risiko Gruppe von 49%, verglichen mit einem frühem Mortalitätsrisiko von 7% der Niedrig-Risiko Gruppe [50]. Sie beschrieben die Risikostratifizierung als prognostische Information, die bei der Evaluation von Therapiealternativen und bei der Abwägung der Vor- und Nachteile der SIRT assistiert. Auch im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte in Anlehnung an diese Methode ein verringertes medianes Überleben für die Hoch-Risiko Gruppe festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit diesen Studien unterstützen auch unsere Ergebnisse die Ansicht, dass die SIRT eine geeignete Therapieoption für nicht-resezierbare HCC darstellt. Unsere Erfahrungen beschränken sich auf die Ergebnisse von fünf Patienten. Allerdings zeigten vier Patienten in der ersten Nachuntersuchung sowohl einen drastischen Abfall des AFP-Spiegels als auch morphologisch stabile Krankheitsverläufe (RECIST, Volumetrie). Lediglich ein Patient zeigte eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung. Dieser Patient zeigte allerdings in den folgenden Nachuntersuchungen eine massive Reduktion der Tumormasse. Die Zeit bis zum Tumorprogress betrug im Median 6,5 Monate (RECIST), bzw. sieben Monate

(Volumetrie). So zeigte auch die Behandlung der HCC Patienten mit der SIRT in unserem Institut ermutigende Ergebnisse und bestätigte die Meinung unterschiedlichster Autoren, dass die SIRT als Behandlungsoption im Therapiemanagement des HCC aufgenommen werden soll.

## **4.2 Toxizität**

Die SIRT stellt im Allgemeinen eine gut vertragene Therapie mit milder Toxizität und geringer Komplikationsrate dar. Bezüglich der Toxizität ließ sich bei unseren Patienten anhand der SWOG Kriterien nach der Implantation der Mikrosphären lediglich in 50% der Fälle eine Grad 1, in 25% der Fälle eine Grad 2 und in 4,5% der Fälle eine Grad 3 Toxizität feststellen. Allerdings haben die meisten Patienten auch schon multiple Vorbehandlungen und Chemotherapieschemata mit der jeweiligen Belastung des Leberparenchyms und des Gesamtorganismus erhalten. Daher lässt sich eine geringe Zunahme der Toxizität leicht erklären. Zudem lag bei diesen Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung meist schon zirrhotisches Lebergewebe vor, das eine niedrigere Strahlen- und Noxentoleranz aufweist. Akute Beschwerden, die direkt im Anschluss an die Implantation der Mikrosphären auftraten, präsentierten sich bei den meisten Patienten in Form von Abgeschlagenheit, Nausea und abdominellen Schmerzen. Unter Analgetika- und Antiemetika-Gabe waren diese Beschwerden schnell rückläufig. Auch wurde zwei bis acht Wochen nach der SIRT bei vielen Patienten ein Postembolisationssyndrom, bestehend aus Abgeschlagenheit, Temperaturanstieg und Appetitverlust, beobachtet. Diese Betrachtungen sind konsistent mit den Beobachtungen anderer Studien [4, 35, 80].

In verschiedenen Studien wird über Komplikationsraten, die insbesondere durch gastrointestinale Ulzera verursacht werden, von 12 -13% berichtet [81, 85, 102]. Im Rahmen dieser Studie lag die Komplikationsrate bei 8,7%. Es waren bei zwei Patienten gastrointestinale Ulzera und bei einem Patient eine akute Pankreatitis zu verzeichnen. Diese Komplikationen waren auf eine ektope Implantation der Mikrosphären in andere

Organe zurückzuführen. Außerdem verstarb aufgrund der Therapie eine Patientin (2,2%) innerhalb von drei Monaten nach der SIRT. Als Ursache dafür kommt insbesondere die Radiation Induced Liver Disease (RILD) in Frage. Die RILD tritt laut Lawrence et al. zwischen zwei Wochen und sieben Monaten nach Beendigung einer perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit Leberzirrhose auf [1] und kann sich entweder mit Aszites und einem anikterischen Anstieg der AP oder mit einem Anstieg der Transaminasen manifestieren. Hauptrisikofaktor für die Entstehung der RILD ist die Leberzirrhose. Aber ein großes Tumolvolumen, eine akute Lebertoxizität und eine Pfortaderthrombose spielen in der Pathogenese ebenfalls eine große Rolle [103]. Klinisch zeigen die Patienten Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Zunahme des Bauchumfangs, in schweren Fällen auch Hepatomegalie und Aszites. Häufig sind die Symptome unter Therapie rückläufig. Einige Patienten entwickeln jedoch ein progredientes Leberversagen und versterben [1]. Da bei besagter Patientin eine disseminierte Metastasenverteilung vorlag, wurde angenommen, dass die Verteilung der Mikrosphären ebenfalls disseminiert stattfand und somit im Vergleich zu anderen Patienten ein größerer Anteil an gesundem Lebergewebe bestrahlt wurde. Dies führte zum Therapie-assoziierten Tod der Patientin.

### **4.3 Effizienz des CT im Vergleich zu PET**

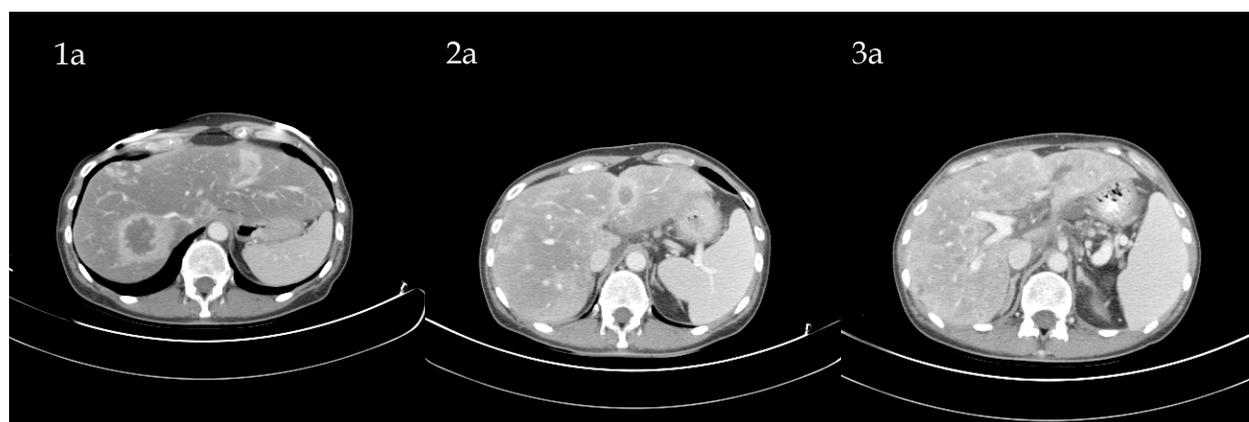
In dieser Doktorarbeit wurde das Therapieansprechen unter anderem in einer morphologischen Bildgebung (CT, MRT) anhand von RECIST, einem weithin akzeptierten Maß für die Evaluation des Therapieansprechens eines soliden Tumors, charakterisiert. Allerdings halten mehrere Autoren die Bewertung des Therapieansprechens der SIRT anhand von RECIST für nicht sensitiv genug. Diese Kriterien seien für das Monitoring eines Chemotherapie-Erfolgs etabliert worden und für andere Therapiemodalitäten (z.B. SIRT, RFA, TACE) ungeeignet, da selbst komplett nekrotische Areale nicht unbedingt eine Größenabnahme in der morphologischen Bildgebung zeigen müssen und auch ödematöse, hämorrhagische oder zystische Veränderungen des Tumors nicht berücksichtigt werden [104, 105].

Als alternative Untersuchungsmethode steht eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die eine diagnostische Information basierend auf der metabolischen Aktivität des malignen Gewebes gibt, zur Verfügung. Da die meisten Tumorzellen einen gesteigerten Glukosemetabolismus zeigen aber gleichzeitig nur in Maßen über das Enzym Glukose-6-Phosphatase verfügen, akkumuliert die markierte Glukose (18F-Fluorodeoxyglucose, 18-FDG) in den Tumorzellen und bewirkt damit eine Visualisierung des Tumors. Die Quantität der 18-FDG Aufnahme wird als standardisierter Uptake Value (SUV) gemessen. Die PET ermöglicht sowohl eine spezifische und sensitive Untersuchung des Stoffwechsels als auch eine Differenzierung der Dignität einer Läsion und den Ausschluss okkultur Läsionen im gesamten Körper [106]. Mit der Kombination der PET mit einer CT-Untersuchung kann die Tumormorphologie und der Tumormetabolismus simultan erfasst werden. Da laut mehrerer Studien der SUV-Wert ein gut reproduzierbarer Parameter ist, wurde das Messen des Therapieansprechens durch die PET-CT für verschiedene Tumore in den letzten Jahren etabliert [107, 108]. Als metabolisches Ansprechen des Tumors gilt die Abnahme des SUV-Wertes um mehr als 20% [54].

Es existieren mehrere Studien, die die Sensitivität und Spezifität der CT und der PET-CT miteinander vergleichen. So berichtete Bienert et al. beispielsweise, dass das PET-CT Metastasen, die im CT nicht detektierbar waren, präsentierte oder dass das CT hypodense Läsionen, die keine pathologische 18-FDG Speicherung im PET-CT aufwiesen, zeigte [105]. Auch ist laut Stollfuß et al. eine Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe im CT trotz guter technischer Fortschritte nicht immer möglich. Des Weiteren treten Veränderungen nach der SIRT im Tumormetabolismus früher auf als im CT und auch Lau et al. beobachtete, dass das Ansprechen des Tumors im CT verglichen mit der Reaktion des Tumormarkers erst später und in einem geringeren Ausmaß erfolgt [41, 101, 105, 109].

Außerdem besteht eine höhere Sensitivität der PET-CT im Vergleich zur CT allein bei der Detektion primärer oder sekundärer Malignome [110]. Huebner et al. berichtete von einer Sensitivität der PET bei der Entdeckung von Lokalrezidiven von 97% bei einer Spezifität von 76% [110]. Dabei korrelierten 60% der veränderten 18- FDG Speicherungen mit dem histologischen Befund [111, 112]. Im Vergleich dazu erzielten die CT-Daten eine Korrelation von nur 22% mit dem histologischen Befund [112]. Außerdem ließ sich ein Tumorprogress oder ein Rezidiv mit einer PET-CT Untersuchung früher nachweisen als mit der CT-Untersuchung allein [113]. Aus diesen Gründen erscheint es sinnvoll, neben der morphologischen Bildgebung auch eine metabolische Information mittels PET-CT zur Therapiekontrolle der SIRT heranzuziehen.

Die Bewertung des Therapiebenefits der SIRT anhand der PET-CT zeigten Wong et al. in ihrer Studie. Sie beurteilten dabei die Therapieergebnisse der SIRT anhand von Tumormarkern und der PET-CT [114]. Die Ergebnisse der PET-CT wurden sowohl anhand einer visuellen Skala als auch anhand der SUV-Werte ausgewertet und die Vor- und Nachuntersuchungen miteinander verglichen. Es wurde festgestellt, dass beide Auswertungsmodalitäten der PET-CT eine Rolle spielten. Die visuelle Skala diente zur Erfassung kleiner oder extrahepatischer Läsionen, die SUV-Werte hingegen benötigte man zur objektiven Quantifizierung des Tumormetabolismus. Wong et al verzeichnete ein starkes Ansprechen der SIRT in der PET-CT sowohl bei der Auswertung der visuellen Skala als auch bei der quantitativen Messung der SUV-Werte.



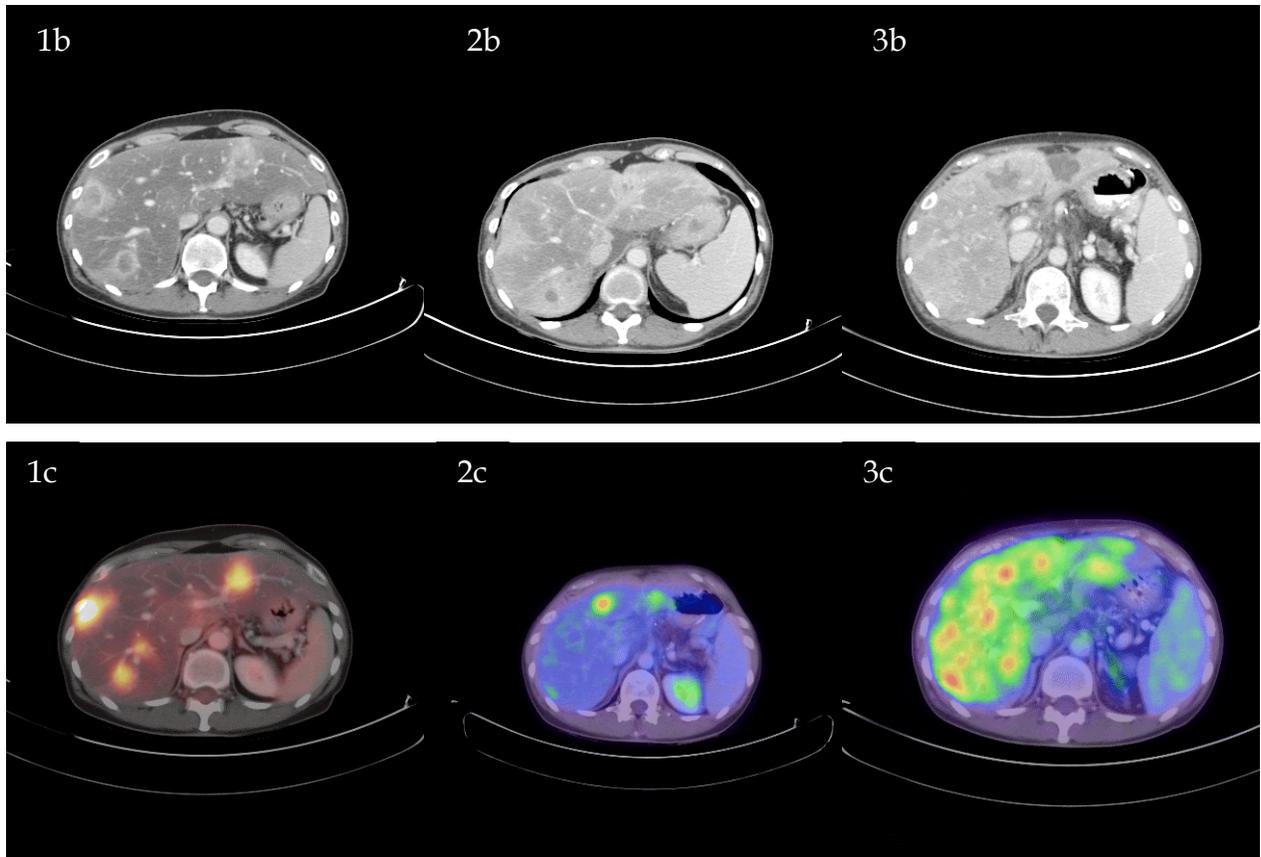


Abbildung 32: 56-jährige Patientin mit multiplen, hepatischen Metastasen eines Pankreas Karzinoms. In a) und b) sind verschiedene axiale Schnitte im CT, in c) im PET-CT dargestellt. In 1 zeigt sich das Pankreas-Karzinom vor der SIRT mit multipler hepatischer Metastasierung. Die Metastasen sind zentral hypodens und weisen einen hyperdensen Randsaum im CT auf. In der PET-CT ist eine starke Anreicherung des radioaktiven Zuckers (18-Fluordeoxyglukose, 18-FDG) zu sehen. Acht Monate nach der SIRT lässt sich eine diskrete Größenreduktion und eine verminderte Kontrastmittelaufnahme der Metastasen im CT (2a, 2b), aber eine deutliche Abnahme der pathologischen Mehranreicherung des 18-FDG in 2c) beobachten. In der elf Monate nach der SIRT durchgeführten Untersuchung kam es zu einer Zunahme der hepatischen Metastasierung, die ebenfalls nur geringfügig im CT (3a, 3b), aber klar durch die erhöhte 18-FDG Speicherung im PET-CT (3c) sichtbar ist.

Allerdings ist es nach wie vor sinnvoll, neben einer PET-CT auch eine morphologische Bildgebung durchzuführen. So zeigte Delbeke et al., dass mit der PET-CT zwar 100% der Lebermetastasen und 100% der CCC, aber nur 55% der HCC detektiert werden konnten [115]. Die Aufnahme von 18-FDG ist dabei abhängig vom Differenzierungsgrad des HCC. Gut differenzierte HCC zeigen eine geringe 18-FDG Aufnahme und sind kaum von

benignen Läsionen zu unterscheiden, gering differenzierte HCC hingegen präsentieren eine starke 18-FDG Aufnahme. Herabgesetzte Leberfunktionen und die Veränderung der Leberarchitektur, die zu einer geringen und heterogenen 18-FDG Aufnahme in der gesamten Leber führen, tragen noch zur geringen Sensitivität der HCC Detektion bei [116]. Die PET-CT besitzt also nur eine geringe Sensitivität zur Erkennung des primären Leberkarzinoms [106].

Um sowohl die morphologische als auch metabolische Information über den Therapiebenefit der SIRT auszumachen, wurden in unserem Institut das Therapieansprechen sowohl anhand der Tumormarker, anhand von RECIST und der Tumolvolumetrie in der morphologischen Bildgebung, als auch anhand einer PET-CT Untersuchung charakterisiert. Letztere wurde aber in dieser Studie nicht mit ausgewertet.

## 5 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen unsere Erfahrungen mit der intraarteriellen Administration von  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären, dass die SIRT eine vielversprechende, zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit therapierefraktären Lebermalignomen darstellt. Diese Intervention ist eine ungefährliche und komplikationsarme Therapieform, die in einer Sitzung durchgeführt werden kann. Auch zeigte sich der Therapieerfolg in der gemischten Tumorgruppe, der anhand morphologischer Bildgebung (RECIST/Tumorummetrie) und Tumormarkern erhoben wurde, als vielversprechend genug, um die Anwendung der SIRT auf verschiedenen Tumorentitäten auszuweiten. In Zukunft werden mehr Studien benötigt, die den Effekt der SIRT allein oder, was erfolgsversprechender erscheint, der SIRT in Kombination mit anderen systemischen oder lokalen Therapieoptionen auf das Langzeitüberleben von Patienten mit terminalen Tumorerkrankungen untersuchen. Wesentlich ist bei der Applikation von  $^{90}\text{Y}$ trium Mikrosphären die vorausgegangene Patientenselektion, die eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen, Nuklearmedizinern, Chirurgen, Strahlenmedizinern und interventionellen Radiologen erfordert. Weiterhin muss die superselektive Platzierung des Katheters und die Applikation der Harz-Mikrosphären sorgfältig durchgeführt werden, ebenso wie die genaue Beurteilung der individuellen Gefäßanatomie, um Komplikationen, wie eine ektope Platzierung der Mikrosphären in andere Organe zu vermeiden.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Doktorarbeit wurde der Therapiebenefit der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) analysiert. Hierfür wurde das Ansprechen und das Überleben von Patienten mit nicht-resezierbaren, therapierefraktären primären und sekundären Lebermalignomen ermittelt und die mit der SIRT assoziierte Toxizität betrachtet.

Von den 46 Patienten litten acht Patienten an primären Lebertumoren (hepatozelluläres Karzinom (HCC; n = 5), cholangiozelluläres Karzinom (CCC; n = 3)) und 38 Patienten an Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumore (kolorektales Karzinom (CRC; n = 19), Mamma-Karzinom (MBC; n = 10), neuroendokriner Tumor (n = 2), Aderhautmelanom (n = 2), malignes Melanom (n = 1), Pankreaskarzinom (n = 3), Thymuskarzinom (n = 1) und Karzinom unklarer Ätiologie (CUP; n = 1)). Das Therapieansprechen wurde im Labor anhand der Tumormarker und in der Schnittbildgebung (CT, MRT) anhand von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) und anhand der Tumorummetrie ermittelt.

In der Patientengruppe mit CRC zeigten drei und sechs Monate nach der SIRT 68,4%, bzw. 53,8% der Patienten keinen Anstieg des Tumormarkers. Ebenso war bei 60% der Patienten mit MBC und 80% der Patienten mit HCC drei Monate nach der SIRT ein Abfall des Tumormarkers zu verzeichnen. Allerdings präsentierten sich fünf Monate nach der SIRT 75% der Patienten mit MBC mit einem Anstieg des Tumormarkers. Aufgrund ihrer Heterogenität wurde bei der gemischten Tumorgruppe der Verlauf der Tumormarker nicht zur Analyse des Therapieansprechens verwendet.

Die Auswertung anhand der RECIST-Kriterien ergab drei und sechs Monate nach der SIRT bei 73,7% bzw. bei 57,9% der Patienten mit CRC keine Tumorprogression. Auch die Patientinnen mit MBC präsentierten sich drei und sechs Monate nach der SIRT in 80%, bzw. in 75% der Fälle ohne Tumorprogression. Bei den Patienten mit HCC blieb ebenfalls in 80% der Fälle sowohl drei als auch sechs Monate nach der SIRT eine fortschreitende hepatische Tumorerkrankung aus. 64,3% der Patienten mit den unterschiedlichen Tumorentitäten zeigten drei Monate nach der SIRT stabile Krankheitsverläufe und Teilremissionen, und auch sechs Monate nach der SIRT fand

sich nur eine Tumorprogression. Die mediane Zeit bis zum Tumorprogress, die anhand von RECIST ermittelt wurde, betrug 5,3 Monate.

In der Tumorummetrie zeigte sich in der Patientengruppe mit CRC (n = 19) drei Monate nach der SIRT lediglich bei 5,3% der Patienten eine Größenzunahme des Tumors. Auch sechs Monate nach der SIRT zeigten 66% der Patienten keine Zunahme der Tumormgröße. Die Patientinnen mit MBC wiesen drei Monate nach der SIRT in 80% der Fälle keine Tumorprogression auf, sechs Monate nach der SIRT zeigte sich bei zwei Patientinnen je einmal keine Veränderung und einmal eine Reduktion, bei weiteren zwei Patientinnen jedoch eine Zunahme der Tumormgröße. Bei den Patienten mit HCC ließ sich drei Monate nach der SIRT bei 75% der Patienten stabile Krankheitsverläufe nachweisen, lediglich ein Patient zeigte zunächst eine Tumorprogression, die sich im Laufe der Nachuntersuchungen wieder zurückbildete. In der Patientengruppe mit den unterschiedlichen Tumorentitäten ließ sich drei Monate nach der SIRT in 41,7% der Fälle kein Tumorprogress feststellen. Auch sechs Monate nach der SIRT präsentierten sich zwei Patienten mit Teilremissionen, zwei Patienten mit stabiler Tumorerkrankung und lediglich ein Patient mit einer Zunahme der Tumormgröße. Die mediane Zeit bis zum Tumorprogress betrug hier fünf Monate.

Das mediane Überleben betrug 5,2 Monate bei der CRC Gruppe, 4,3 Monate bei der MBC Gruppe, 2,3 Monate bei der Gruppe mit den unterschiedlichen Tumorentitäten und insgesamt 5,3 Monate für das gesamte Patientenkollektiv. Da aus der HCC Gruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich ein Patient verstorben war, wurde das mediane Überleben hier nicht errechnet.

Insgesamt zeigt unsere Erfahrung, dass die SIRT eine vielversprechende, zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit Chemotherapie- refraktären Lebertumoren darstellt.

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei einigen Personen bedanken:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, möchte ich besonders danken für die interessante Themenstellung meiner Dissertationsarbeit.

Des Weiteren vielen Dank an Herrn Dr. med. Tobias F. Jakobs, der mich zum einen mit sehr viel Ruhe und Geduld betreut hat und mir zum anderen mit vielen wertvollen Ideen bei der Gestaltung dieser Doktorarbeit geholfen hat.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann bedanken, der mich in die Technik der SIRT eingeführt hat.

Ein besonders großes Dankeschön geht auch an meine Familie, die mich durch alle Höhen und Tiefen meines Studiums begleitet und immer unterstützt hat. Insbesondere auch an meine Schwester Julia, die sich mehr als nur einmal mit der Korrektur dieser Arbeit auseinandersetzen musste.

**Vielen Dank!**

## 8 Curriculum Vitae

<i>Zur Person</i>	Name:	Anna Kathrin Schmitz
	Geburtstag:	30.10.1981
	Geburtsort:	Gräfelfing
<i>Schulbildung</i>	1988-1992	Grundschule Gauting
	1992-1999	Gymnasium Gauting
	1999-2001	Gymnasium Starnberg
	2001	Abitur (Note: 1,2)
<i>Studium der Humanmedizin</i>	2001-2003	Vorklinik: Ludwig-Maximilians Universität München
	08/2003	Physikum (Note: 2,3)
	2003-06/2008	Klinische Semester: Ludwig-Maximilians Universität München
	06/2008	Staatsexamen (Note 1,0)
<i>Praktika</i>	08/2001	Pflegepraktikum in der Wolfahrtklinik Gräfelfing
	03/2002	Pflegepraktikum in der Urologischen Klinik Planegg
	03/2004	Famulatur in der Sanaklinik München-Sendling, Bereich Orthopädie, Chirurgie
	08/2004	Famulatur in der CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve - Frankreich, Bereich Kardiologie
	03/2005	Famulatur in der Praxis Dres. Sukopp und Parzinger - Planegg, Bereich Orthopädie
	09/2005	Famulatur im Klinikum Großhadern, LMU, Bereich Radiologie

<i>Praktisches Jahr</i>	1. Tertial	Kantonsspital Münsterlingen, Schweiz; Bereich Chirurgie
	2. Tertial	Ludwig-Maximilians Universität München, Deutschland; Bereich Radiologie Concord Hospital Sydney, Australien; Bereich Radiologie
	3. Tertial	Krankenhaus München-Schwabing, Deutschland; Bereich Innere Medizin, Kardiologie
<i>Doktorarbeit</i>	12/2004	Selektive interne Radiotherapie (SIRT): Behandlungsoption für nicht-resezierbare, therapierefraktäre Lebermalignome
<i>Arbeitserfahrung</i>	2004-2006	Ludwig-Maximilians Universität, Lehrstuhl für angewandte Physik, München Aufgabenbereich: Erstellung verschiedener Antigen- und Antikörperkonstrukten
	02/2004-	Sanaklinik München - Sendling
	05/2005	Aufgabenbereich: OP-Assistenz
	10/2003-	OCM, Anästhesie Gemeinschaftspraxis, Drs. Fischer,
	10/2004	Huslik & Kollegen, Sendling Aufgabenbereich: Betreuung des Aufwachraumes
	07/08-dato	Kantonsspital Münsterlingen, Assistenzärztin Chirurgie

## 9 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GROBE HOUNSFIELD-SKALA .....	11
ABBILDUNG 2: MÖGLICHER FENSTEREINSTELLUNGEN IM CT .....	12
ABBILDUNG 3: IM MAGNETFELD RICHTEN SICH KERNSPINS AUS. ....	13
ABBILDUNG 4: AXIALE DARSTELLUNG DES GEHIRNS IN EINER T1 GEWICHTETEN SEQUENZ (A) UND.....	15
ABBILDUNG 5: TUMORKNOTEN MIT PRÄKAPILLÄRER EMBOLISATION DER MIKROSPHÄREN .....	17
ABBILDUNG 6: HARZ-MIKROSPHÄREN (SIR-SPHERES®) DER FIRMA SIRTEX MEDICAL LTD. ....	18
ABBILDUNG 7: PATHOLOGISCHE AUSWIRKUNG VON SIRT .....	20
ABBILDUNG 8: CT-DARSTELLUNG EINES HEPATISCH METASTASIERTEN, KOLOREKTALEN KARZINOMS. ....	27
ABBILDUNG 9: BESTIMMUNG DES TUMORVOLUMENS MIT DER SOFTWARE ONCO TREAT.....	30
ABBILDUNG 10: COILING DER ARTERIA GASTRODUODENALIS.....	32
ABBILDUNG 11: SZINTIGRAPHISCHE BILDER DER ZIELREGIONEN.....	34
ABBILDUNG 12: HARZ-MIKROSPHÄREN IN ACRYLBEHÄLTER .....	38
ABBILDUNG 13: APPLIKATION DER HARZ-MIKROSPHÄREN .....	39
ABBILDUNG 14: VERLAUF DES TUMORMARKERS CEA DER CRC PATIENTEN.....	42
ABBILDUNG 15: VERLAUF DES TUMORMARKERS CEA BEI MBC PATIENTEN.....	43
ABBILDUNG 16: VERLAUF DES TUMORMARKERS AFP BEI HCC PATIENTEN. ....	44
ABBILDUNG 17: GRÖßENVERÄNDERUNG DES TUMORS BEI CRC PATIENTEN. ....	46
ABBILDUNG 18: VERÄNDERUNG DES CRC NACH DER SIRT .....	47
ABBILDUNG 19: GRÖßENVERÄNDERUNG DES TUMORS BEI MBC PATIENTEN.....	48
ABBILDUNG 20: VERÄNDERUNG DES MBC NACH DER SIRT. ....	49
ABBILDUNG 21: DIESER GRAPH VERDEUTLICHT DIE GUTE ANSPRECHRATE BEI PATIENTEN MIT HCC. ....	50
ABBILDUNG 22: HIER LÄSST SICH DAS THERAPIEANSPRECHEN DER GEMISCHTEN TUMORGRUPPE VERFOLGEN.....	51
ABBILDUNG 23: VERLAUF DES TUMORVOLUMENS NACH DER SIRT BEI PATIENTEN MIT CRC.. ....	52
ABBILDUNG 24: ÄNDERUNG DER TUMORVOLUMINA BEI MBC PATIENTEN. ....	53
ABBILDUNG 25: ÄNDERUNGEN DER TUMORVOLUMINA DER HCC PATIENTEN NACH DER SIRT. ....	54
ABBILDUNG 26: ZEIT BIS ZUM TUMORPROGRESS IN DER RECIST-AUSWERTUNG.....	56
ABBILDUNG 27: ZEIT BIS ZUM TUMORPROGRESS, DIE ANHAND DER TUMORVOLUMETRIE ERMITTELT WURDE. ....	58
ABBILDUNG 28: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS.....	60
ABBILDUNG 29: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN DER JEWEILIGEN PATIENTENGRUPPE.....	61
ABBILDUNG 30: BILDER IM RAHMEN EINER ÖSOPHAGOGASTRODUODENOSKOPIE.. ....	64
ABBILDUNG 31: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN DER HOCH- UND NIEDRIG-RISIKO GRUPPE .....	66
ABBILDUNG 32: MULTIPLE, HEPATISCHE METASTASEN EINES PANKREAS KARZINOMS. (CT, PET-CT).....	81

## 10 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EASTERN-COOPERATIVE-ONCOLOGY-GROUP-PERFORMANCE KRITERIEN .....	21
TABELLE 2: MANIFESTATION EXTRAHEPATISCHEN TUMORERKRANKUNGEN .....	22
TABELLE 3: RISIKOSKALA .....	24
TABELLE 4: EMPFOHLENE DOSISREDUKTION BEI ÜBERMÄRIGEM HEPATO-PULMONALEM SHUNT .....	34
TABELLE 5: EMPIRISCHE METHODE DER DOSISBERECHNUNG.....	35
TABELLE 6: BEWERTUNG DES THERAPIEERFOLGS ANHAND DES TUMORMARKER-SPIEGELS. ....	41
TABELLE 7: EINTEILUNG DER RECIST-KRITERIEN.....	46
TABELLE 8: EINTEILUNG DES THERAPIEANSPRECHENS IN DER TUMORVOLUMETRIE .....	52
TABELLE 9: EINTEILUNG DER LEBERTOXIZITÄT ANHAND DER SWOG .....	62

## 11 Formelverzeichnis

FORMEL 1: BERECHNUNG DES HEPATO-PULMONALEN SHUNTS .....	33
FORMEL 2: EMPIRISCHE GLEICHUNG DER DOSISBERECHNUNG .....	35
FORMEL 3: ERMITTLUNG DES TUMORANTEILS [%] .....	36
FORMEL 4: BERECHNUNG DES AKTIVITÄTSVERHÄLTNIS TUMOR ZU GESUNDEM PARENCHYM .....	36
FORMEL 5: BERECHNUNG DER STRAHLENDOSIS EINES BELIEBIGEN ORGANS.....	36
FORMEL 6: BERECHNUNG DER ZU APPLIZIERENDEN AKTIVITÄT.....	37

## 12 Abkürzungsverzeichnis

SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
CRC	Kolorektales Karzinom
MBC	Mamma-Karzinom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CUP	Carcinoma of unknown primary
CEA	Carcinoembryonales Antigen
AFP	Alphafetoprotein
ULN	Upper Limit to Normal
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
HU	Hounsfield Unit

PD	Progressive Disease
SD	Stable Disease
PR	Partial Response
CR	Complete Response
GBq	Gigabecquerell
Gy	Gray
RILD	Radiation Induced Liver Disease
HRS	Hepatorenales Syndrom
CLS	Capillary Leakage Syndrome
SUV	Standard Uptake Value
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
PET	Positronenemissionstomographie

### 13 Literaturverzeichnis

1. Lawrence, T.S., Robertson, J. M, Anscher, M. S., Jirtle, R. L., Ensmiger, W. D., Fajardo, L. F., *Hepatic toxicity resulting from cancer treatment*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995. 31(5): p. 1237-1248.
2. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste - Breisach, 2004/2005: p. 221.
3. Bühling, K.J., Lepenies, J., Witt, K., *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie*. Urban Fischer Verlag, 2000(2. Auflage): p. 157-158.
4. Jakobs T. F., H.R.-T., Poepperl G., Schmitz A., Lutz J., Koch W., Tatsch K., Lubiensky A., Reiser M. F., Helmberger T., *Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using 90Yttrium resin-microspheres*. Eur Radiol interventional, 2006.
5. Hollins, P.C., Carson, W. F., Kavanagh, P. V., Ho, C. P. H., Shen, P, Zagoria, R. J., *Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma*. Radiographics, 2005: p. 3-23.
6. Choti, M.A., et al., *Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection and ablation*. J Vasc Interv Radiol, 2002. 13: p. 197-203.
7. Johnson, P.J., *Why can't we cure primary liver cancer?* Eur J Cancer Clin Oncol, 1995. 31A: p. 1562-1564.
8. Okuda K., O.T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients*. Cancer, 1985. 56: p. 918-928.
9. Bruix J., L.J.M., Castells A., Montana X., Bru C., Ayuso M. C., et al., *Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution*. Hepatology, 1998. 27: p. 1578-1583.
10. Clark H. P., C.W.F., Kavanagh P. V., Ho C. P., Shen P., Zagoria R. J., *Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma*. Radiographics, 2005. 25 Suppl 1: p. S3-23.
11. Kudo, M., *Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. 3: p. S144-148.
12. Lencioni R., D.P.C., Bartolozzi C., *Percutaneous image-guided radiofrequency ablation in the therapeutic management of hepatocellular carcinoma*. Abdom Imaging, 2005. 30: p. 401-408.
13. Llovet J. M., B.M., *Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects*. J Hepatol, 2003. 38 Suppl 1.
14. Jemal, A., Murray, T., Ward, E., et al., *Canver Statistics 2005*. CA Cancer J Clin, 2005. 55: p. 10-30.
15. Lim, L., et al., *Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies*. Intern Med J, 2005. 35(4): p. 222-7.
16. Deans, G.T., Parks, T. G., Rowlands, B. J., Spence, R. A., *Prognostic factors in colorectal cancer*. Br J Surg, 1992. 79: p. 608-6013.
17. August D. A., O.R.T., Sugarbaker P. H., *Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis*. Cancer Metastasis Rev, 1984. 3: p. 303-324.

18. Tournigand C., A.T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-mignard D. et al, *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study*. J Clin Oncol, 2004. 22(2): p. 229-37.
19. de Gramont A., F.A., Seymour M., Hmissi A. Cassidy J. et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2000. 18(16): p. 2938-47.
20. Douillard J. Y., C.D., Roth A. D., Navarro M., James R. D., Karask et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. Lancet, 2000. 355(9209): p. 1041-7.
21. Parkin D. M., B.F.I., Devesa S. S., *Cancer burden in the year 2000. The global picture*. Eur J Cancer, 2001. 37(8): p. 4-66.
22. Hoe AL, R.G., Taylor I, *Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome*. J R Soc Med, 1991. 84: p. 714-716.
23. Jardines L., C.L.S., Torosian M. H., *Recurrent breast cancer: presentation, diagnosis, and treatment*. Semin Oncol, 1993. 20: p. 538-547.
24. Bergh J., J.P.E., Glimelius B., Nygren P., *A systemic overview of chemotherapy effects in breast cancer*. Acta Oncol, 2001. 40: p. 253-281.
25. Cristofanilli M., H.G.N., *New horizons in treating metastatic disease*. Clin Breast Cancer, 2001. 1: p. 276-287.
26. Rahman Z. U., F.D.K., Smith T. L., et al., *Results and long term follow-up fpr 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy:a reference*. Cancer, 1999. 85: p. 104-111.
27. Gregory W. M., S.P., Richards M. A., Twelves C. J., Knight R. K., Rubens R. D., *Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors*. Br J Cancer, 1993. 68: p. 988-95.
28. Stockler M., W.N.R., Ghersi D., Simes R. J., *Systematic reviews of chemotherapy an endocrine therapy in metastatic breast cancer*. Cancer Treat Rev, 2000. 26: p. 151-168.
29. Miller K. D., S.G.W., jr., *The role of chemotherapy for metastatic breast cancer*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. 13: p. 415-434.
30. Breedis, C., Young, G., *The blood supply of neoplasmin the liver*. Am J Pathol, 1954. 30: p. 969-984.
31. Ackerman, N.B., Lien, W. M., Kondi, E. S., et al., *The blood supply of experimental liver metastases I: The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors*. Surgery, 1970. 68: p. 334-340.
32. Lien, W.M., Ackerman, N. B., *The blood supply of experimental liver metastases II: A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber*. Surgery, 1970. 68: p. 334-340.
33. Bangash A. K., A.B., Kaklamani V., et al., *90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival*. J Vasc Interv Radiol, 2007. 18: p. 621-628.
34. Coldwell D. M., K.A.S., Nutting C. W., *Use of Yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Unresectable Hepatic Metastases from Breast Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007.

35. Kennedy, A.S., Coldwell, D., Nutting, C., Murthy, R., et al., *Resin 90-Y Microsphere Brachytherapy for Unresectable Colorectal Liver Metastases: Modern USA Experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65(2): p. 412-425.
36. Fuchs, W.A., *Radiologie Diagnostik durch bildgebende Verfahren*. Verlag Hans Huber, 1996: p. 45-48.
37. Galanski, M., Prokop, M., *Ganzkörper-Computertomographie*. Thieme Verlag, 1998: p. 4-18.
38. Fuchs, W.A., *Radiologie Diagnostik durch bildgebende Verfahren*. Hans Huber, 1996: p. 49-54.
39. Medical, S., *Magnete, Spins und Resonanzen, eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Siemens Medical Solution Magnetresonanztomographie Erlangen, 2003: p. 21-129.
40. Schild, H.H., *MRI made easy*. Schering Verlag, 1997. 2. Edition.
41. Popperl, G., et al., *Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors*. Cancer Biother Radiopharm, 2005. 20(2): p. 200-8.
42. Dawson, L.A., *Hepatic arterial yttrium 90 microspheres: another treatment option for hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 161-4.
43. Ho, S., et al., *Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer*. Eur J Nucl Med, 1997. 24(3): p. 293-8.
44. Goin, J.E., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 205-13.
45. Gray, B., van Hazel, G., Hope, M., Moroz, P, Anderson, J., Gebski, V., *Randomised trial of Sir-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer*. Annals of Oncology, 2001. 12(12): p. 1711-1720.
46. Kennedy, A.S., et al., *Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 60(5): p. 1552-63.
47. Limited, S.M.E., *Informationen zu Sir-Spheres für Ärzte und Institute*. p. 1-40.
48. Murthy, R., et al., *Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications*. Radiographics, 2005. 25 Suppl 1: p. S41-55.
49. Stubbs, R.S., Wickremesekera, S. K., *Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases*. HPB, 2004. 6(3): p. 133-139.
50. Goin, J.E., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk-stratification analysis*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(2 Pt 1): p. 195-203.
51. Burton, M.A., et al., *Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989. 25(10): p. 1487-91.
52. Ho, S., et al., *Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin*. Br J Radiol, 1997. 70(836): p. 823-8.

53. Gray, B.N., Burton, M. A., Kelleher, D. et al., *Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. 18: p. 619-623.
54. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Verlag. 259. Auflage.
55. Ba-SSalamah, A., Happel, B. Dirisamer, A. Wrba, F., Längle, F., Schima, W., *MRT der Leber - Klinische Bedeutung nichtspezifischer und leberspezifischer MRT-Kontrastmittel*. Radiologe, 2004. 44: p. 1170-1184.
56. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., Van Oosterom, A. T., Christian, M-C., Gwyther, S. G., *New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst, 2000. 92(3): p. 205-216.
57. Högemann, D., Stamm, G., Shin, H., Schlitt, H. J., Selle, D., Peitgen, H.-O., *Individuelle Planung leberchirurgischer Eingriffe an einem virtuellen Modell der Leber und ihrer Leitstrukturen*. Radiologe, 2000. 40: p. 267-273.
58. Frericks, B.B., Caldarone, F., C., Nashan, B., Högemann Savellano, D., Stamm, G., Kirchhoff, T. D., Shin, H.-O., Schenk, A., Selle, D., Spindler, W., Klempnauer, J., Peitgen, H.-O., Galanski, M., *3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation*.
59. Görich, J., Brambs, H.-J., *Interventionelle minimal-invasive Radiologie*. H.-J. Thieme Verlag, 2001: p. 272-287.
60. Liu, D.M., et al., *Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(7): p. 911-35.
61. Leung, T.W.T., Lau, W., Ho, S. K. W., Ward, S. C., Chow, J. H. S., Chan, M. S. Y., Metreweli, C., Johnson, P. J., Li, A. K. C., *Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90 Yttrium-Microspheres for inoperable hepatic tumours*. Int. Radiation Oncology Biol. Phys., 1995. 33(4): p. 919-924.
62. Salem, R., et al., *Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer*. J Vasc Interv Radiol, 2002. 13(9 Pt 2): p. S223-9.
63. Dancy J. E., S.F.A., Paul K., Sniderman K. W., Houle S., Gabrys J., et al., *Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres*. J Nucl Med, 2000. 41: p. 1673-1681.
64. Fox, R.A., et al., *Dose distribution following selective internal radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. 21(2): p. 463-7.
65. Ho, S., et al., *Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours*. Eur J Nucl Med, 1996. 23(8): p. 947-52.
66. Gray, B., Jones, S., Winter, J., *Sir-Spheres training program physicians, pharmacists and radiation safety officers*. Sirtex Medical, 2002.
67. Scheele J., S.R., Altendorf-Hofmann A., Paul M., *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg, 1995. 19: p. 59-71.
68. Scheele J., S.R., Altendorf-Hofmann A., Gall F. P., *Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries*. Surgery, 1991. 110: p. 13-29.
69. Scheele J., A.-H.A., Grube T., Hohenberger W., Stangl R., Schmidt K., *Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?* Chirurg, 2001. 72: p. 547-560.

70. Scheele J, S.R., Altendorf-Hofmann A., *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history.* Br J Surg, 1990. 77: p. 1241-1246.
71. Ji Z. L., P.S.Y., Yuan A. J., Li P. J., Zhang W., Yu Y., *Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer.* Tech Coloproctol, 2004. 8 Suppl 1: p. 47-49.
72. Fegiz G., R.G., Gennari L., Doci R., Pezzuoli G., Leggeri A., et al., *Hepatic resections for colorectal metastases: the Italian multicenter experience.* J Surg Oncol, 1991. Suppl 2: p. 144-154.
73. Nagorney, D.M., Gigot, J. F., et al., *Primary Hepatic Malignancies: Etiology, Epidemiology and Outcome after Subtotal and Total Hepatic Resection.* Surg Oncol Clin North Am, 1996. 5: p. 283-300.
74. Grothey, A., Sargent, D., Goldberg, R. M., et al., *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan and Oxaliplatin in the course of treatment.* J Clin Oncol, 2004. 22: p. 1209-1214.
75. Goldberg, R.M., GSargent, D. J., Morton R. F., et al., *A randomized controlled trial of Fluorouracil plus Leucovorin, Irinotecan and Oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2004. 22: p. 23-30.
76. Goldberg, R.M., Gill, S., et al., *Recent phase II trials of Fluorouracil, Irinotecan and Oxaliplatin as Chemotherapy for metastatic colorectal cancer.* Cancer Chemother Pharmacol, 2004. 54(1): p. 57-64.
77. Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., et al., *Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med, 2004. 351: p. 337-345.
78. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W. et al., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med, 2004. 350: p. 2335-42.
79. Giantonio, R.J., et al., ASCO, 2005.
80. Stubbs, R.S., R.J. Cannan, and A.W. Mitchell, *Selective internal radiation therapy with 90yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg, 2001. 5(3): p. 294-302.
81. Stubbs, R.S., R.J. Cannan, and A.W. Mitchell, *Selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases.* Hepatogastroenterology, 2001. 48(38): p. 333-7.
82. Van Hazel, G., et al., *Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer.* J Surg Oncol, 2004. 88(2): p. 78-85.
83. van Hazel G., P.D., Bower G et al., *Selective internal radiation therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with FOLFOX4: aphase I dose escalation study.* American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Malignancies Symposium, 2005. 27-29 February(Hollywood): p. Fl. 28-2-2005.
84. Goldstein D., v.H.G., Pavlakis N. et al., *Selective internal radiation therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with irinotecan: a phase I dose escalation study.* American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2005. May 13-17(Orlando, Fl.).
85. Lim, L., Gibbs, P., Yip, D., Shapiro, J. D. et al., *A prospective evaluation of treatment with selective internal radiation therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver*

- metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy.* BMC Cancer, 2005. 5(132).
86. Sharma, R.A., van Hazel, G. A., Mergan, B. et al., *Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using Yttrium-90 Microspheres with concomitant systemic Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin Chemotherapy.* Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(9): p. 1099-1106.
  87. Samaan NA, B.A., Aldinger KA, Schultz PN, Yang KP, Romsdahl MM, et al., *Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer.* Cancer, 1981. 47: p. 554-560.
  88. Zinser J. W., H.G.N., Buzdar A. U., Smith T. L., Frascini G., *Clinical course of breast cancer patients with liver metastases.* J Clin Oncol, 1987. 5: p. 773-782.
  89. Bathe O. F., K.I.G., Moffat F. L., Boggs J., Franceschi D., Livingstone A. S., *Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer.* Surg Onco, 1999. 8: p. 35-42.
  90. Carlini M., L.M.T., Carboni F., Petric M., Vitucci C., Santoro R., et al., *Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection.* Hepatogastroenterology, 2002. 49: p. 1597-1601.
  91. Kondo S., K.H., Omi M., Hirano S., Ambo Y., Tanaka E., et al., *Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology, 2000. 47: p. 1501-1503.
  92. Maksan S. M., L.T., Bastert G., Herfarth C., *Curative liver resection for metastatic breast cancer.* Eur J Surg Oncol, 2000. 26: p. 209-212.
  93. Raab R., N.K.T., Behrend M., Weimann A., *Liver metastases of breast cancer: results of liver resection.* Anticancer Res, 1998. 18: p. 2231-2233.
  94. Mack M. G., S.R., Eichler K., Sollner O., Lehnert T., Vogl T. J., *Breast Cancer Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy--Local Tumor Control Rate and Survival Data.* Radiology, 2004.
  95. Livraghi T., G.S.N., Solbiati L., Meloni F., Ierace T., Gazelle G. S., *Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients.* Radiology, 2001. 220: p. 145-149.
  96. Llovet J. M., B.J., *Unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of arterial embolization.* Radiology, 2004. 230: p. 300-301; author reply 301-302.
  97. Carr, B.I., *Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients.* Liver Transpl, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S107-10.
  98. Geschwind, J.F., et al., *Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S194-205.
  99. Steel, J., A. Baum, and B. Carr, *Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere).* Psychooncology, 2004. 13(2): p. 73-9.
  100. Kulik, L.M., et al., *Use of yttrium-90 microspheres (TheraSphere) in a patient with unresectable hepatocellular carcinoma leading to liver transplantation: a case report.* Liver Transpl, 2005. 11(9): p. 1127-31.
  101. Lau, W.Y., Ho, S., Leung, T. W. T., Chan, M. D., Ho, R., Johnson, P. J., Li, A. K. C., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with*

- intrahepatic arterial infusion of <sup>90</sup>Yttrium microspheres*. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1998. 40(3): p. 583-592.
102. Stubbs, R.S., O'Brien, I., Correia M. M. et al., *Selective Internal Radiation Therapy with <sup>90</sup>Y Microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients*. Anz J Surg, 2006. 76: p. 696-703.
  103. Shi-Xiong L., X.-D.Z., Zhi-Yong X. et al., *Radiation induced Liver Disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2006. 65(2): p. 426-434.
  104. Wong, C.Y., et al., *Reduction of metastatic load to liver after intraarterial hepatic yttrium-90 radioembolization as evaluated by [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(8): p. 1101-6.
  105. Bienert, M., et al., *(<sup>90</sup>Y) microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in (<sup>18</sup>F)-FDG uptake and tumour size on PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. 32(7): p. 778-87.
  106. Stollfuß, J., Wieder, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., *PET-CT bei kolorektalen und Lebertumoren*. Radiologe, 2004. 44: p. 1068-1078.
  107. Rohren, E., M., Turkington, T. G., Coleman, R., E., *Clinican applications of PET in oncology*. Radiology, 2004. 2004: p. 305-332.
  108. Huebner, R.H., Park, K. C., Shepherd, J. E., Schwimmer, J., Czernin, J., Phelps, M. E., Gambhir, S. S., *A metaanalysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer*. J Nucl Med, 2000. 41: p. 1177-1189.
  109. Bienert, M., et al., *Sequential FDG PET/CT in <sup>90</sup>Y microsphere treatment of unresectable colorectal liver metastases*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. 32(6): p. 723.
  110. Abdel-Nabi, H., Doerr, R. J., Lamonica, D. M., Cronin, V. R., Galantowicz, P. J., Carbone, G. M., Spaulding, M. B., *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings*. Radiology, 1998. 206: p. 755-760.
  111. Calvo, F.A., Matute, R., Martinez-Lazaro, R., Arranz, J. A., Desco, M., Alvarez, E., Carreras, J. L., *<sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 58: p. 528-535.
  112. Guillem, J.G., Moore, H. G., Akhurst, T., Klimstra, D. S., Ruo, L., Mazumdar, M., Minsky, B. D., Saltz, L., Wong, W. D., Larson, S., *Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterms outcomes of rectal cancer*. J Am Coll Surg, 2004. 199: p. 1-7.
  113. Langenhoff, B.S., Oyen, W. J., Jager, G. J., Strijk, S. P., Wobbes, T., Corstens, F. H., Ruers, T. J., *Efficacy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study*. J Clin Oncol, 2002. 20: p. 4453-4458.
  114. Wong, C.Y., et al., *Metabolic response after intraarterial <sup>90</sup>Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by <sup>18</sup>F-FDG PET*. J Nucl Med, 2004. 45(11): p. 1892-7.

115. Delbeke, D., Martin, W. H., Sandler, M. P., Chapman, W. C., Wright, K., Wright Pinson, C., *Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography*. Arch Surg, 1998. 133: p. 510-516.
116. Teefey, S.A., Hildeboldt, C. C., Deshdashti, F., Siegel, B. A., Peters, M. G., Heiken, J. P., Brown, J. J., McFarland, E. G., Middleton, W. D., Balfe, D. M., Ritter, J. H., *Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR Imaging, US and PET*. Radiology, 2003(226): p. 523-542.