

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Laserinduzierte Interstitielle Thermotheapie (LITT) maligner  
Lebertumoren: Vergleich der alleinigen LITT versus  
neoadjuvanter TACE mit nachfolgender LITT**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereiches Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Holger Lotz  
aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. M. G. Mack

Korreferent: Prof. Dr. W. Gstöttner

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2006

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	ZIELSETZUNG, PROBLEMSTELLUNG	5
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN</b>	<b>8</b>
2.1	LITT	8
2.1.1	MRT-Grundprinzip	8
2.1.2	Laser	15
2.1.3	Der Nd:YAG-Laser	18
2.1.4	Wechselwirkungen zwischen Laserstrahlen und biologischen Geweben	20
2.2	TACE	24
2.2.1	Wirkungsverstärkung von Embolisation und Infusion	24
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>25</b>
3.1	PATIENTENGUT	25
3.1.1	Altersverteilung	25
3.1.2	Primärtumoren	26
3.1.3	Indikationen	26
3.1.4	Onkologische Situation	27
3.1.5	Einschluß- und Ausschlußkriterien	27
3.1.6	Aufklärung	28
3.2	TECHNIK LITT	30
3.2.1	Durchführung der LITT	30
3.2.2	Geräte	30
3.2.3	Kontrastmittel	33
3.3	PUNKTIONSSSET	33
3.4	APPLIKATIONSSYSTEME	36
3.4.1	Applikatoren	37
3.4.2	Applikationstechniken	40
3.5	TECHNIK TACE	43
3.5.1	Geräte	43
3.6	KATHETER	43
3.7	CHEMOEMBOLISAT	44
3.8	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL LITT	45
3.8.1	Interventionsstrategie	45
3.8.2	Voruntersuchung	45
3.8.3	Punktion	45
3.8.4	Laserung	47
3.8.5	Nachbehandlung	47
3.8.6	Verlaufskontrollen	48
3.9	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL TACE	50
3.9.1	Interventionsstrategie	50
3.9.2	Voruntersuchung	50
3.9.3	Punktion	50
3.9.4	Embolisation	51
3.9.5	Nachbehandlung	52
3.9.6	Verlaufskontrollen	52
3.10	AUSWERTEKRITERIEN	54
3.10.1	Gegenüberstellung der erzielten Nekrosevolumina	54
3.10.2	Vergleich der applizierten Energie in Abhängigkeit von der Größe der Läsion	55
3.10.3	Nekroserückbildung in Verlaufskontrollen	55
3.10.4	Statistische Auswertungen	55
3.10.5	Datenerfassung und Dokumentation	57
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
4.1	GEGENÜBERSTELLUNG DER ERZIELTEN NEKROSEVOLUMINA	58

4.1.1	<i>Vergleich der applizierten Energie in Abhängigkeit von der Größe der Läsion</i>	60
4.2	NEKROSERÜCKBILDUNG IN VERLAUFSKONTROLLEN	62
4.2.1	<i>Falldarstellungen</i>	65
4.3	KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSZEITBERECHNUNGEN	73
4.3.1	<i>Gesamtüberlebensdaten der eingeschlossenen Patienten</i>	73
4.3.2	<i>Die verschiedenen Primärtumoren</i>	75
4.3.3	<i>Indikationen zur LITT</i>	78
4.3.4	<i>Überlebensraten der Patienten nach Therapieform</i>	81
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>83</b>
5.1	RADIOFREQUENZABLATION	84
5.2	CHIRURGISCHE RESEKTION	86
5.3	INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ VON ONKOLOGISCHEN THERAPIEKONZEPTEN	87
5.4	VOR- UND NACHTEILE VON LITT	88
5.5	BLUTVERSORGUNG DER LEBER	93
5.6	TACE	95
5.6.1	<i>Downsizing</i>	96
5.6.2	<i>Kombinationen</i>	98
5.7	SCHLUßFOLGERUNG	100
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN</b>	<b>115</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>117</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>118</b>
11.1	PERSÖNLICHE ANGABEN	118
11.2	AUSBILDUNG	118
11.3	ÄRZTLICHE TÄTIGKEITEN	118

# 1 Einleitung

## 1.1 Zielsetzung, Problemstellung

Viele Primärtumoren metastasieren in die Leber. Mit Lebermetastasen ist bei 30-50 % der Patienten, die an malignen Neoplasien leiden, zu rechnen. Die Leber ist dabei nach den Lymphknoten der Hauptsitz von Metastasen. Als einzige kurative Therapie ist bisher die chirurgische Resektion anzusehen. Allerdings sind weniger als 25 % der Lebermetastasen potentiell kurativ resezierbar.(1)

Falls der Tumor inoperabel ist werden viele Patienten einer systemischen Chemotherapie zugeführt. Alternativ kommen verschiedene minimal invasive Therapieformen zur lokalen Tumorabletion zum Einsatz. Neben Radiofrequenztherapie(2), Mikrowellentherapie(3) oder Kryotherapie(4) steht auch die laserinduzierte Thermotherapie (LITT)(5) zur Verfügung. Entscheidend für den Therapieerfolg dieser Methoden ist die Lagebeziehung der Läsionen zu anderen Strukturen und die lokale Ausdehnung innerhalb der Leber.

Das Vorhandensein von Lebermetastasen wird als der Faktor betrachtet, der die Überlebenszeit der betroffenen Patienten limitiert. Für das Metastasierungsverhalten von kolorektalen Karzinomen gibt es eine charakteristische Phase in der nur die Leber befallen ist. Die Durchführung von lokalen Therapieverfahren wie LITT ist in dieser Phase sinnvoll, falls der Primärtumor komplett entfernt werden konnte.

Beim Vorliegen von Lebermetastasen eines Mammakarzinoms muß meistens von einer Generalisation des Tumorleidens ausgegangen werden. Da der Leberbefall aber einen entscheidenden limitierenden Faktor für die Überlebenszeit darstellt, ist es auch in solchen Fällen erstrebenswert eine weitere Ausbreitung der Metastasierung einzudämmen. Auch wenn eine chirurgische Resektion bei wenigen kleinen Metastasen prinzipiell möglich ist sollte in erster Linie eine systemische Chemotherapie bzw. Hormontherapie oder alternativ ein minimal invasives Ablationsverfahren wie LITT zur Anwendung kommen.

Neben kolorektalen Karzinomen zählen auch hepatozelluläre Karzinome als Primärtumoren der Leber selbst zu den häufigsten Malignomen. Leberteilresektionen und Lebertransplantationen werden als potentiell kurative Behandlungsmöglichkeiten angesehen. Unter günstigen Voraussetzungen wie Vorliegen von solitären Herden und gut erhaltener Restleberfunktion lassen sich Fünfjahresüberlebensraten von 47,1 – 60,5 % erreichen.

Die meisten hepatozellulären Karzinome sind jedoch nicht resektabel wegen niedriger Reservekapazität der Restleber oder multifokalem Leberbefall.(6) Im Fall von kleinen HCC Herden, die nicht resektabel sind, wird eine Lebertransplantation durchgeführt. Das Intervall ohne Tumorrezidiv beträgt bei 83 % der Patienten vier Jahre. Die perioperative Mortalitätsrate liegt jedoch bei 6 %.(7) Sollten Kontraindikationen gegen eine Teilresektion oder eine Lebertransplantation vorliegen bieten sich palliative Therapiestrategien wie TACE oder lokale Alkoholinjektionen bzw. minimal invasive Ablationen mittels LITT oder RF an.

Die LITT führt durch koagulative Effekte zur Tumordestruktion in soliden Organen wie der Leber. Dabei werden optische Fasern in einem wassergekühlten Applikatorset in die Läsion eingebracht. Das energiereiche Licht eines Nd:YAG-Lasers wird dann von dem Gewebe um den Applikator absorbiert und führt so zur Thermokoagulation des Tumors. Um den Applikator korrekt zu plazieren wird magnetresonanztomographische Bildgebung (MRT) benutzt. Durch thermosensitive Gradientenecho-Sequenzen ist ein Online-Monitoring der Thermokoagulation möglich. Es ist darauf zu achten, daß ein ausreichender Sicherheitssaum um den Tumor eingehalten wird, um das Auftreten von Lokalrezidiven zu vermeiden. Durch die Echtzeitüberwachung der Nekroseentstehung lassen sich Kollateralschäden an umgebenden Strukturen minimieren.(8-10)

Als minimal invasive Therapie stellt die LITT von Lebertumoren eine Alternative zur chirurgischen Resektion oder der systemischen Chemotherapie dar. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellt ebenfalls ein lokoregionäres Therapieverfahren zur Behandlung von nicht resezierbaren Lebermetastasen dar. Dabei wird die selektive Applikation eines Chemotherapeutikums direkt in den Tumor kombiniert mit einer temporären Okklusion der tumorversorgenden Arterien. Die Folge sind selektive ischämische und chemotherapeutische Wirkungen innerhalb der behandelten Lebertumoren.

Das Prinzip der TACE beruht auf der unterschiedlichen Blutversorgung von Lebermetastasen und Leberparenchym. Die Lebertumoren werden überwiegend von der A. hepatica versorgt, das Parenchym der Leber dagegen hauptsächlich aus der V. portae(11). Eine Embolisation der A. hepatica führt daher zu einer selektiven Nekrose des Tumorgewebes, wobei das Leberparenchym weitgehend geschont wird(12). Es gilt als erwiesen, daß Anoxie zu erhöhter Permeabilität von Gefäßwänden führt. Dies wiederum hat zur Folge, daß Chemotherapeutika leichter in das Tumorgewebe eindringen können(13).

Lokal ablativ Verfahren wie LITT unterliegen Einschränkungen in Bezug auf das maximal erreichbare Nekrosevolumen. Dadurch lassen sich in der Regel nur Tumoren bis zu 5 cm Durchmesser behandeln. Mittels TACE läßt sich das Volumen von Lebertumoren reduzieren. Durch Kombination der beiden Therapieformen können auch Patienten mit größeren Läsionen minimal invasiv behandelt werden. In der vorliegenden Arbeit soll die Nekrosebildung der beiden Untergruppen untersucht werden.

Durch die Embolisation der arteriellen Gefäße wird der Blutfluß eingeschränkt, was bei anschließender LITT zu einer größeren Hitzeeinlagerung und ausgedehnteren Nekrosebildung führt. Im folgenden soll gezeigt werden, daß die intensive Nekrosebildung bei vorembolisierten Patienten nicht durch mehr applizierte Energie während LITT, sondern durch eingeschränkte Durchblutung als TACE Effekt zustande kommt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 LITT

#### 2.1.1 MRT-Grundprinzip

Magnetresonanztomographie, abgekürzt MRT ist ein bildgebendes Verfahren, basierend auf der Kernmagnetischen Resonanz, welche sich wiederum aus dem englischen Begriff "Nuclear Magnetic Resonance", kurz NMR ableitet. NMR ist eine Methode um Kernspins von Atomkernen nachzuweisen. Im Jahr 1945 gelang erstmals im Experiment der Nachweis eines Kernresonanzsignals. Die Entdecker waren Felix Bloch(14) und Edward Purcell(15), die unabhängig voneinander forschten. Die folgende wesentliche Entdeckung war das Phänomen der chemischen Verschiebung, dabei handelt es sich um eine Änderung der Kernresonanzfrequenz in Flüssigkeiten(16) und Metallen(17) verursacht durch die Elektronenhülle, welche jeden einzelnen Atomkern umgibt. Die chemische Verschiebung variiert je nach chemischer Bindung im Molekülverband. Bei der Erforschung von Struktur und Aufbau unbekannter Moleküle kann man sich die chemische Verschiebung zunutze machen. Die weite Verbreitung der Kernresonanz auch außerhalb der Physik ist zu einem beträchtlichen Teil auf den Einsatz der chemischen Verschiebung zurückzuführen.

Einzug in die Klinik hielten die ersten Kernspintomographen im Jahr 1981. Ab 1983 wurden flächendeckend immer mehr Geräte installiert. Heutzutage gehört die Magnetresonanztomographie bereits zu den etablierten bildgebenden Verfahren in der radiologischen Diagnostik.

#### 2.1.1.1 Magnetisches Moment und Kernspin

Elektromagnetische Schwingungen breiten sich wellenförmig aus, wenn sie mit Materie in Wechselwirkung treten, geben sie Energie in Form von Quanten ab. Eine Welle läßt sich durch ihre Wellenlänge  $\lambda$  und Frequenz  $\nu$  eindeutig beschreiben. Das erste quantenmechanische Atommodell stammt von Niels Bohr, wonach sich Elektronen nur auf bestimmten Kreisbahnen auch Schalen genannt, um den Atomkern bewegen können. Jede Schale stellt ein bestimmtes Energieniveau dar. Der Übergang von einem Energieniveau zu einem anderen vollzieht sich im Quantensprung. Bei Absorption elektromagnetischer Wellen der passenden Energiedifferenz können Elektronen ein höheres Energieniveau bzw. Schale einnehmen. Da Elektronen auf höheren Energieniveaus einen instabilen Zustand darstellen hält dieser nur kurz an. Während der Rückkehr zu dem niedrigeren Energieniveau bzw. der inneren Schale wird ein Photon mit der entsprechenden Energiedifferenz abgegeben. Die Frequenz der als elektromagnetische Welle freiwerdenden Energie ergibt sich aus der Beziehung:



$$E\Delta = h \cdot \nu$$

Formel 2.1

Die folgenden Ausführungen beschränken sich nur auf die Protonen, einfach positiv geladene Kerne von Wasserstoffatomen. Protonen eignen sich besonders zur Erläuterung der Kernmagnetresonanz, da sie das häufigste Molekül im menschlichen Organismus darstellen und die Anforderung nach einer ungeraden Nukleonenzahl erfüllen. Alle Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, auch Kernspin genannt (**Abb. 2.1a**). Sie rotieren also um ihre eigene Achse. Somit stellen Wasserstoffkerne bewegte elektrische Ladung dar, die folglich ihr eigenes magnetisches Dipolmoment induzieren. Innerhalb des menschlichen Körpers sind die Kernmagnetfelder normalerweise in ungerichteter Form vorhanden (**Abb. 2.1b**).

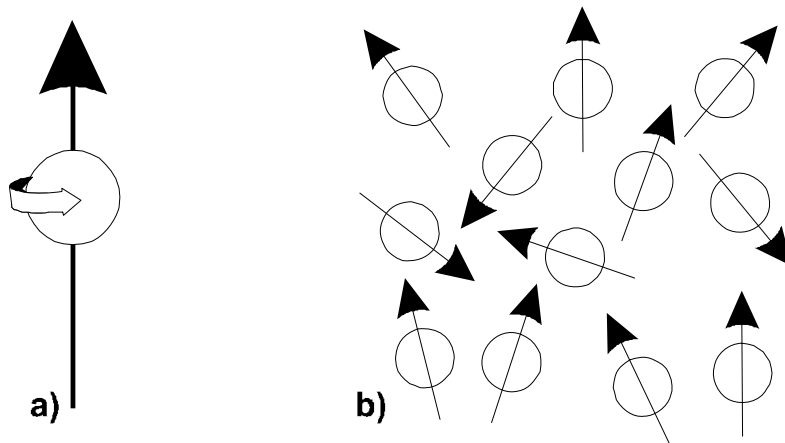


Abbildung 2.1: Eigendrehimpuls von Atomkernen (Kernspin):  
a) Kernmodell mit Drehimpuls b) Statistische Verteilung der Richtungen der einzelnen Kernspins.

Wie gesagt müssen Protonen, die einen Kernspin besitzen auch ein magnetisches Moment aufweisen. Die Stärke des magnetischen Dipolmoments hängt unter anderem von der Masse des Atomkerns ab. Wenn ein äußeres Magnetfeld der Flußdichte  $B_0$  angelegt wird, richten sich die magnetischen Momente entlang der Feldlinien aus. Es entsteht ein paralleler und ein antiparalleler Zustand innerhalb eines gegebenen Energieniveaus. Der parallele Zustand ist energetisch etwas günstiger als der antiparallele, so daß mehr Protonen diesen Zustand einnehmen, es bildet sich eine Nettomagnetisierung in Längsrichtung  $M_z$ . Der Betrag der Energiedifferenz richtet sich nach der äußeren Feldstärke, wobei sich folgende Gleichung, die auch Larmorgleichung genannt wird, bei feststehendem äußerem Magnetfeld ableiten läßt:

$$\Delta E = h \cdot \nu_L = \gamma \cdot \frac{h}{2\pi} \cdot B_0 \Rightarrow \nu_L = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0$$

Formel 2.2

Die Frequenz  $\nu_L$  wird auch als Larmorfrequenz bezeichnet. Das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  ist eine stoffspezifische charakteristische Größe, abhängig vom jeweiligen Kern.

Der Kern von Wasserstoff  $^1\text{H}$  besitzt das größte gyromagnetische Verhältnis aller stabilen Isotope. Dies ist für die MRT-Bildgebung von Vorteil, da die Nachweisempfindlichkeit mit dem magnetischen Moment ansteigt. Die besondere Bedeutung der  $^1\text{H}$ -NMR ergibt sich daraus und aus der Tatsache, daß ein wesentlicher Hauptbestandteil von biologischen Organismen aus Wasserstoffverbindungen besteht. Der menschliche Körper besteht z.B. zu etwa 60 % aus Wasser.

Sowohl der Eigendrehimpuls als auch das magnetische Dipolmoment der Protonen sind gerichtete Größen. Man kann dieses Teilchensystem mechanisch mit einem rotierenden Kreisel vergleichen. Wenn ein solches Kreiselssystem in ein statisches Magnetfeld eingebracht wird, wirkt eine Kraft darauf ein, deren Angriffspunkt senkrecht zum Magnetfeld und senkrecht zum Drehimpuls ansetzt. Auf diese Weise entsteht eine Präzessionsbewegung (**Abb. 2.2**):

Richtung von Drehimpuls und magnetischem Moment

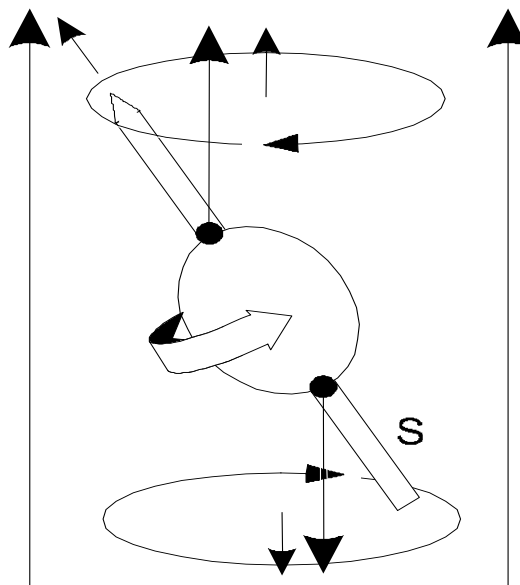


Abbildung 2.2: Darstellung der Präzessionsbewegung eines Atomkerns mit Spin innerhalb eines Magnetfeldes.

Die zufällige statistische Anordnung der Richtung von Kernspins ändert sich sobald ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt wird. Tritt dieser Fall ein, richten sie sich entlang der Feldlinien entweder parallel oder antiparallel aus (**Abb. 2.3**):

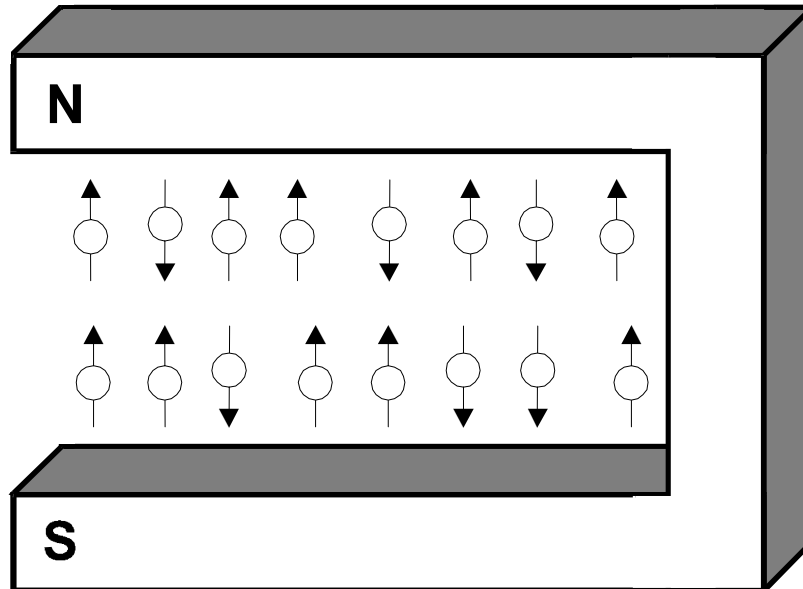


Abbildung 2.3: Darstellung der parallelen und antiparallelen Ausrichtung der Kernspins in einem statischen Magnetfeld

#### 2.1.1.2 Die Resonanzbedingungen

Die Grundlage der kernmagnetischen Resonanz liegt in einem mechanischen Kreisel, der sich im Schwerfeld der Erde bewegt. Dieses Feld verursacht eine Drehbewegung des Kreisels um die Richtung des Schwerfeldes, die auch als Larmor-Präzession bezeichnet wird. Werden die Kernspins  $I$  innerhalb eines statischen äußeren Magnetfeldes  $B_0$  einem zusätzlichen magnetischen Wechselfeld  $B_1$  ausgesetzt, welches in einer Hochfrequenzspule erzeugt wird, stellt sich keine wesentliche Veränderung ein. Eine starke Wechselwirkung tritt jedoch ein, wenn die Kreisfrequenz des zusätzlichen Wechselfeldes denselben Wert wie die Larmorfrequenz der Atomkerne beträgt. Die Resonanzbedingung läßt sich mathematisch durch folgende Formel ausdrücken:

$$\omega = \omega \cdot I = \gamma \cdot I \cdot B_0$$

Formel 2.3

Sie stellt die Grundgleichung der Kernmagnetresonanz dar.

### 2.1.1.3 Die Blochschen Gleichungen

Schon kurz nach der Entdeckung der Kernmagnetresonanz beschrieb Felix Bloch die Eigenschaften der Magnetisierung  $M$  mit den Komponenten  $M_x$ ,  $M_y$  und  $M_z$ . Er benutzte dazu ein System von Differentialgleichungen, die auch Blochsche Gleichungen genannt werden. Wichtige experimentelle Erkenntnisse lassen sich damit auf relativ simple Weise darstellen:

1. Haben Magnetisierung und Magnetfeld nicht die gleiche Richtung, führt die Magnetisierung eine Präzessionsbewegung um das Magnetfeld aus.
2. Wird nach einer Störung lange genug gewartet, stellt sich eine Gleichgewichtsmagnetisierung ein, deren Komponente  $M_z$  längs des Magnetfeldes  $M_0$  entspricht, und deren Transversalkomponenten senkrecht zum Magnetfeld verschwinden.

Normalerweise wird bei Kernresonanzexperimenten neben dem statischen Magnetfeld  $B_0$ , welches in  $z$ -Richtung verläuft, zusätzlich ein Hochfrequenzfeld angelegt. Das Magnetfeld des Hochfrequenzfeldes ist senkrecht zum äußeren Feld  $B_0$  polarisiert, es oszilliert mit der Frequenz  $\omega$ . Am Ausgangspunkt zeigt die Magnetisierung in Richtung der  $z$ -Achse. Dann wird für einen kurzen Zeitraum  $t$  das Hochfrequenzfeld eingeschaltet, wodurch sich die Magnetisierung in Richtung der  $y$ -Achse verschiebt, die Drehung vollzieht sich dann weiter in Richtung  $z$ -Achse, bis schließlich wieder die  $z$ -Richtung erreicht ist, usw. Wenn das  $B_1$ -Feld genau in dem Augenblick abgeschaltet wird, in dem die Magnetisierung um  $90^\circ$  gedreht ist, bezeichnet man dies als  $\pi/2$  HF-Impuls oder  $90^\circ$ -Impuls. Wird der Impuls doppelt so lange gewählt, entsteht entsprechend ein  $\pi$  HF-Impuls oder  $180^\circ$ -Impuls, solange die  $B_1$ -Feldstärke unverändert bleibt, mit einer Drehung der Magnetisierung um  $180^\circ$ . Bei einer Ablenkung der Magnetisierung aus ihrer Ruhelage durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls entlang der  $z$ -Achse, wird diese nach Abschalten des Impulses um das  $B_0$ -Feld präzedieren (**Abb. 2.4**).

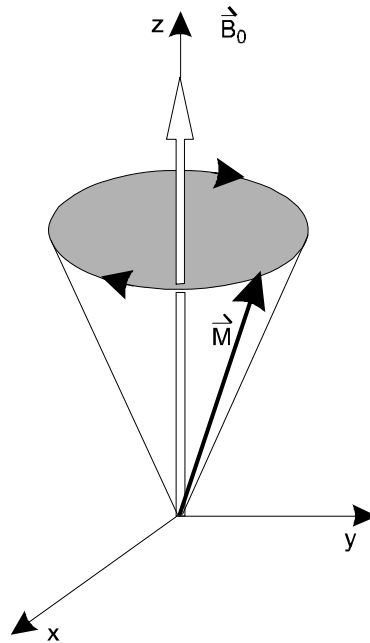


Abbildung 2.4: Präzessionsbewegung der Magnetisierung  $M$  nach Abschalten des Hochfrequenzfeldes  $B_1$ . Die dargestellte Präzessionsrichtung gilt für Kernspins mit positivem gyromagnetischen Verhältnis.

Die Präzession der Magnetisierung ruft eine zeitliche Modulation des Magnetfeldes, das mit der Magnetisierung verknüpft ist, hervor. Wird die Probe mit einer Induktionsspule umgeben, so entsteht durch das zeitlich veränderte Magnetfeld eine kleine Induktionsspannung. Die induzierte Spannung läßt sich mit entsprechenden Methoden messen. Dabei ist die Signalamplitude proportional zur Resonanzfrequenz  $\omega I$  und zur Magnetisierung  $M_0$ . Es kommt mit fortschreitender Zeit zu einem Abklingen des Signals, des freien Induktionszerfalls (Free Induction Decay, FID), weil die Magnetisierung wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehrt, gemäß den Blochschen Gleichungen.

#### 2.1.1.4 Sequenztechniken

Mittlerweile steht eine große Anzahl unterschiedlicher Untersuchungssequenzen für die Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Anfangs wurden T1- und T2- gewichtete Spinechosequenzen benutzt, sie gehören auch heute noch zum Standard der meisten Routineuntersuchungen. Später haben sich zusätzlich verschiedene Gradientenechosequenzen wie z.B. FLASH und FISP Sequenzen in der Diagnostik etabliert, vor allem im Rahmen von MR-Angiographie und dynamischer MRT.

Spinechosequenzen: Die Signalintensität von Spinechosequenzen (SE-Sequenzen) wird sowohl durch die Relaxationszeit T1 als auch T2 bestimmt. Aufgrund der Tatsache das pathologische Veränderungen meistens die T2-Relaxationszeiten verlängern, ist der Nachweis dieser Verlängerung und damit die Abbildung der transversalen Relaxationszeit von entscheidender Bedeutung und besitzt einen hohen diagnostischen Stellenwert. Deshalb gehören die Spinechosequenzen zu den am meisten benutzten Pulssequenzen. Die Pulsfolge beginnt mit einem 90°-Impuls, nach der Hälfte der Echozeit (TE) schließt sich ein 180°-Impuls an. Der initiale 90°-Impuls sorgt dafür, daß die z-Magnetisierung in die xy-Ebene umklappt, anschließend zerfällt sie wieder mit der Relaxationszeit T2\*. Wegen externen Feldinhomogenitäten fällt die T2\* Relaxationszeit wesentlich kürzer aus als die transversale Relaxationszeit T2. T2 selbst ist einer direkten Beobachtung im FID nur in perfekt homogenen externen Magnetfeldern B<sub>0</sub> zugänglich (T2 = T2\*).

Thermosensitive Sequenzen: Es existieren verschiedene bildcharakterisierende MR-Parameter, die temperaturabhängig sind. Wenn diese MR-Parameter von den Untersuchungssequenzen betont werden, können sie zur nicht invasiven Temperaturmessung herangezogen werden. Zu diesen MR-Parametern gehören der Diffusionskoeffizient des Wassers, die Protonenresonanzfrequenz oder auch chemische Verschiebung genannt und die T1-Relaxationszeit. Thermosensitive T1-gewichtete Gradientenechosequenzen sind prädestiniert für die klinische Anwendung der LITT, wegen der relativ geringen Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten und der hohen Verfügbarkeit und Geschwindigkeit dieser Sequenzen. Die longitudinale Relaxationszeit, auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt, ist auf jeden Fall temperaturabhängig, eine lokale Temperaturerhöhung führt dabei zu einer Verlängerung der T1-Relaxationszeit, und dementsprechend kommt es zu einem Abfall der Signalintensität im MRT-Bild. Die Ergebnisse der in vivo Untersuchungen internationaler Arbeitsgruppen zeigen, daß eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem Signalabfall im Bild und dem Temperaturanstieg besteht. Entsprechend gewichtete FLASH- und TurboFLASH-Sequenzen in Atemanhaltetechnik gefahren und mit einer Messzeit von sechs bis fünfzehn Sekunden stellten sich als geeignet für die LITT heraus. Solche Sequenzen sind in der Lage die durch Laserbehandlung hervorgerufenen temperaturabhängigen Veränderungen in einem Temperaturbereich zwischen 60 °C und 90 °C darzustellen(18-25). Zur Untermauerung der oben genannten Ergebnisse wurden auch Versuchsaufbauten durchgeführt, um Sequenzen zu erhalten die die Besonderheiten des Kernspintomographen unseres Instituts berücksichtigen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß eine Korrelation der Gewebetemperatur mit den Signalveränderungen im MRT-Bild gezeigt worden ist und die MRT mit passenden Sequenzen zur nicht invasiven Temperaturmessung in einem für die LITT angemessenen Temperaturbereich anwendbar ist.

### 2.1.2 Laser

Der Laser ist definiert als Lichtquelle, die räumlich und zeitlich kohärentes Licht aussendet. Die Entstehung des Begriffs Laser geht auf Charles Townes zurück. Er prägte im Jahr 1951 den Ausdruck "Maser" als Kürzel für "microwave amplification by stimulated emission of radiation". Im Gegensatz zum Maser sendet ein Laser keine Mikrowellen-, sondern Lichtstrahlung aus: "Microwave" wurde später von dem Wort "Light" abgelöst.(26) Das Prinzip des Lasers wurde von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander entwickelt: Townes an der Columbia University New York, Basov und Prokhorov am Lebedev Institute Moskau und Weber an der University of Maryland. Die ersten Arbeiten dieser Gruppen wurden zwischen 1953 und 1955 veröffentlicht.(27-29) Als Weiterentwicklung wurde 1960 der Rubinlaser von Maiman verwirklicht.(30)

Die charakteristischen Eigenschaften der Laserstrahlung sind Kohärenz, starke Kollimation und Monochromasie. Kohärent sind die Lichtwellen, weil sie räumlich und zeitlich in Phase schwingen. Die Kohärenz des Laserlichts unterteilt sich in räumliche und zeitliche Kohärenz. Die räumliche Kohärenz bewirkt eine hohe Kollimation, (d.h. parallel laufende, gebündelte Strahlen) des Laserstrahls und die zeitliche Kohärenz führt zur Monochromasie (d.h. alle Strahlen haben dieselbe Wellenlänge, Frequenz und Energie) der Strahlung. Der Effekt dieser Eigenschaften ist eine hohe Strahlungsleistung auf kleinstem Raum.

Licht besteht aus elektromagnetischer Strahlung. Das Spektrum der elektromagnetischen Wellen des sichtbaren Lichtes reicht von ungefähr 400 nm bis 750 nm. Der mathematische Zusammenhang zwischen den charakteristischen Eigenschaften Wellenlänge  $\lambda$  und Frequenz  $\nu$  läßt sich wie folgt beschreiben ( $c$  ist die Lichtgeschwindigkeit):

$$c = \lambda \cdot \nu$$

Formel 2.4

Licht entsteht, wenn ein Elektron von einem energiereichen Zustand in einen energieärmeren wechselt. Die Energiedifferenz dieser beiden Zustände wird dann in Form von Photonen, also

Lichtteilchen, abgegeben. Normalerweise sind der Zeitpunkt und die Richtung der Photonenemission zufällig, was als spontane Emission bezeichnet wird. Davon wird die induzierte Emission unterschieden, worauf das Laserprinzip beruht. Der Übergang eines Elektrons vom energetisch höheren in den tiefer gelegenen Zustand wird bei der induzierten Emission durch ein Photon ausgelöst. Dabei entstehen zwei Photonen mit gleicher Phase, Wellenlänge und Ausbreitungsrichtung. Das Licht wird also verstärkt. Umgekehrt kann auch ein Elektron auf einem energetisch niedrigen Niveau durch Photoneneinwirkung auf ein höheres Niveau angehoben werden. Diesen Vorgang nennt man Absorption. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Photon eine Absorption auslöst ist genauso groß wie die Wahrscheinlichkeit, daß eine induzierte Emission stattfindet. Um das Laserlicht zu verstärken müssen also mehr Elektronen ein energetisch höheres Niveau besetzen als ein niedriges, um die Wahrscheinlichkeit für induzierte Emissionen zu erhöhen. In einem Festkörper nennt man diesen Zustand Besetzungsinversion, er ist instabil und kann nur durch Energiezufuhr von außen aufrecht erhalten werden.

Ein Resonator wird benutzt um das Laserlicht mit Hilfe von Spiegeln wiederholt durch das Lasermedium, in dem Besetzungsinversion herrscht, zu leiten. Im Resonator ist ein Spiegel teilweise durchlässig, so daß Laserlicht austreten kann. Durch Oszillatoren wird das Laserlicht verstärkt bis durch die abnehmende Besetzungsinversion und Reflexionsverluste kein Leistungszuwachs mehr zu erreichen ist. Die Leistung innerhalb der Oszillatorkavität ist normalerweise wesentlich höher als die auskoppelbare Leistung. Man kann verschiedene Lasertypen unterscheiden, je nach verwendetem Lasermedium: Gas-, Flüssigkeits-, Halbleiter- und Festkörperlaser. Diskrete Laserlinien entstehen wenn das Lasermedium Strahlen in einem schmalen Wellenlängenbereich aussendet, kontinuierliche Laserlinien dagegen bei einem weiten Wellenlängenbereich. Die nutzbaren Bereiche erstrecken sich von ultraviolett bis zu infrarot.

Im medizinischen Bereich eingesetzte Laser sind vor allem CO<sub>2</sub>-Laser, Argon (Ar-) Laser, kontinuierliche (cw) und gepulste Nd:YAG-Laser, cw- und gepulste Farbstofflaser, Excimer-Laser, frequenzverdoppelte Nd:YAG-Laser, Er:YAG-Laser und Metaldampflaser. Zwischen 0,1 und 100 Watt liegt das Leistungsspektrum der medizinisch angewendeten Laser. Der Effekt eines Lasers im Gewebe wird maßgeblich durch die Leistungsdichte und die Einwirkzeit bestimmt.



Vier Laserverfahren bilden die Grundlage für die folgenden Anwendungsgebiete:

1. Entfernen, Schneiden
2. Thermotherapie
3. Photodynamische Therapie
4. optische Signal- und Bildgebung

Die Einsatzgebiete gliedern sich in therapeutische und diagnostische:

Laser in der Therapie:

1. Laser als chirurgisches Instrument (Präparation, Resektion, Gewebefusion und Blutstillung)
2. Oberflächliche Laseranwendungen
3. Intrakorporale Anwendungen: endoskopische und nichtendoskopische Anwendungen

Laser in der Diagnostik:

1. Fluoreszenzdiagnostik (optical biopsy): Auto- und Xenofluoreszenz
2. Funktionelle Bildgebung: Diaphanoskopie; optische Remissionsverfahren
3. Optische Tomographie
4. Laser-Doppler-Verfahren

Einige wichtige Lasertypen, ihre Eigenschaften und Charakteristika sind in **Tabelle 2.1** dargestellt.

Lasertyp	Wellenlänge [nm]	Betriebsart	Leistung [W]	Ziel	Anwendungsgebiete
Argon	488-514	cw	0,3-10	Photokoagulation	Behandlung von Pigmentanomalien und Tätowierungen
Argon-Dye	488-960	cw	0,02-3	Photokoagulation, Photochemie	Behandlung von Pigmentanomalien und Tätowierungen, Photodynamische Therapie
Nd:YAG	1060	cw oder gepulst	1-120	Photokoagulation, Vaporisation	LITT, Urologie, Neurochirurgie
CO <sub>2</sub>	10600	cw oder gepulst	0,03-60	Photokarbonisation, Vaporisation	Knorpelbehandlung, Kariestherapie, Dermatologie, Endoskopie, Neurochirurgie
Excimer	193-308	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photofragmentation	Hornhautchirurgie, Ophthalmologie, Angioplastie
Flashlamp Pumped Dye	504-585	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photoakustik	Lithotripsie, Angioplastie, Plastische Chirurgie
Alexandrite Q-switch	750-780	gepulst	Variabel*	Photoablation, Photofragmentation	Lithotripsie
Nd:YAG Q-switch	1060	gepulst	Variabel*	Photofragmentation	Glaucomtherapie, Lithotripsie, Kariestherapie

Tabelle 2.1 Lasertypen und ihre Anwendungsgebiete: cw - kontinuierlich, Dye - Farbstofflaser, \* in Abhängigkeit von Pulsenergie und Repitionsfrequenz

### 2.1.3 Der Nd:YAG-Laser

Der Nd:YAG-Laser ist der wichtigste kommerzielle Festkörperlaser. Er emittiert Licht von 1064 nm Wellenlänge. Mit einem Nd:YAG-Laser ist sowohl kontinuierlicher als auch gepulster Betrieb möglich. Zwei charakteristische Eigenschaften von parenchymatösen Organen sind für den Einsatz des Nd:YAG-Lasers in der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie vorteilhaft:

1. Der Hauptanteil des Zielgewebes besteht aus Wasser. Eine Darstellung des Absorptionsspektrums enthält **Abb. 2.5**. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, steigt die Absorption jenseits von 1100 nm steil an. Dadurch konzentriert sich die meiste Energie

im oberflächennahen Bereich des Zielgewebes, es wird also eine rasche Destruktion der oberflächlichen Zellschichten induziert. Für eine größere Tiefenwirkung des Laserlichts sind demnach Wellenlängen unterhalb von 1100 nm vorteilhaft. Bei niedrigeren Wellenlängen können mehr Laserstrahlen in tiefere Gewebeschichten penetrieren und die Energie weiter im Gewebe verteilen.

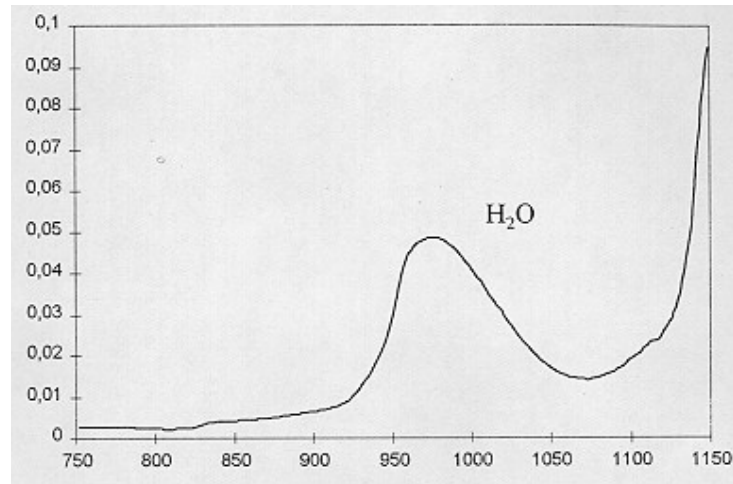


Abbildung 2.5: Absorptionsspektrum von Wasser: Starker Anstieg der Absorption oberhalb von 1100 nm; Konzentration der gesamten Energie an der Oberfläche.

2. Ein weiterer wesentlicher Anteil des Zielgewebes ist das Hämoglobin in den Erythrozyten. Es kommt in verschiedenen Oxygenierungsstadien vor, und zwar Oxy- und Deoxyhämoglobin. In **Abb. 2.6** ist ein Bereich niedriger Absorption zwischen 800 und 1100 nm Wellenlänge dargestellt. Dieses Absorptionsfenster ermöglicht eine hohe Penetration der Strahlung in tiefere Gewebeschichten und damit eine gute Tiefenwirkung.

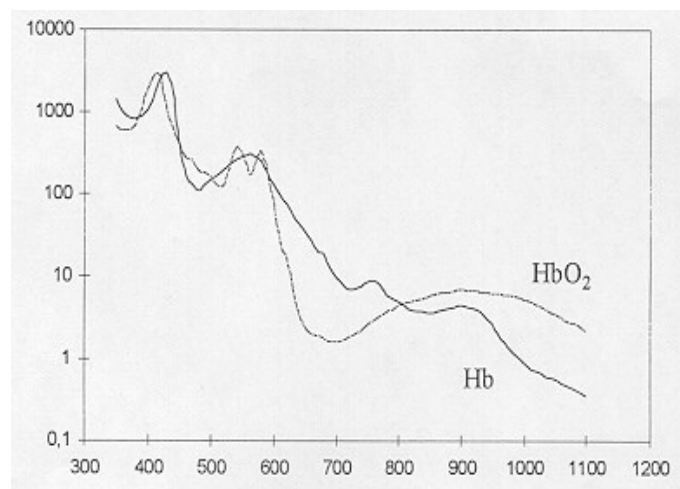


Abbildung 2.6: Absorptionsspektrum von Hämoglobin: Fenster mit niedriger Absorption zwischen 800-1100 nm Wellenlänge.

Die in den Abbildungen 2.5 und 2.6 aufgezeigten Absorptionsspektren bieten für den Wellenlängenbereich zwischen 800 und 1200 nm ein optimales Tiefenwirkungsprofil in Geweben, deren Absorptionseigenschaften hauptsächlich durch Wasser und Hämoglobin beeinflusst werden. Halbleiterlaser mit einer Wellenlänge von 900 nm und Nd:YAG-Laser mit 1060 nm können ihre Leistung innerhalb dieser beiden Absorptionsfenster voll entfalten.

Der Nd:YAG-Laser wird in unserem Institut mit einer Wellenlänge von 1064 nm eingesetzt und stellt den am meisten benutzten Festkörperlaser dar. Das Lasermedium besteht aus einem  $Y_3Al_5O_{12}$ : Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall (YAG), zusätzlich dotiert mit Neodym-(Nd<sup>3+</sup>)-Ionen. Die relative Intensität im Wellenlängenbereich um die 1060 nm ist charakteristisch für diesen Laser. Man kann ihn gepulst oder auch kontinuierlich betreiben, die Ausgangsleistungen erreichen bis zu 1000 Watt. Die mittlere Ausgangsleistung des in unserem Institut betriebenen Dornier Medilas 4060 liegt bei etwa 60 Watt.

#### *2.1.4 Wechselwirkungen zwischen Laserstrahlen und biologischen Geweben*

Die vom Laser emittierten Photonen treffen auf einzelne Moleküle im Gewebeverband. Nachfolgend spielen sich Reaktionen im photochemischen und thermischen Bereich ab. Speziell für die LITT sind die thermischen Interaktionen infolge hoher Leistungsdichten bei kürzeren bis mittleren Einwirkzeiten die entscheidenden Aspekte. Die für die Wechselwirkungen zwischen Laser und Gewebe verantwortlichen Effekte lassen sich in spezifische Eigenschaften der Laserstrahlung und des Gewebes unterteilen:

Die wesentlichen strahlungsabhängigen Parameter sind:

- Wellenlänge
- Energiedichte
- Bestrahlungsdauer
- Impulswiederholrate

Zu den gewebeabhängigen Parametern gehören:

- Absorptionskoeffizient
- Streukoeffizient
- Gewebedichte

Beim Kontakt eines Laserstrahls mit der Oberfläche einer Gewebestruktur kommt es in unterschiedlichem Ausmaß zu Remission, Absorption, Transmission und Reflexion. Die unterschiedlichen Brechungsindizes von Zellkernen, Membranen und umliegender Medien führen außerdem als inhomogene Strukturen zu einer Streuung der Strahlen. Die Streuung hängt dabei stark von der Wellenlänge des Laserlichtes ab. Das Phänomen der Streuung ist bei den im UV-Bereich arbeitenden Excimer-Lasern (193, 248, 308, 351 nm) eher vernachlässigbar, ebenso bei den Er:YAG-Lasern mit einer Wellenlänge von 2,9  $\mu\text{m}$  und den CO<sub>2</sub>-Lasern bei 10,6  $\mu\text{m}$ . Ihnen gemeinsam ist eine geringe Eindringtiefe von 1 bis 20  $\mu\text{m}$ . Im Vordergrund steht die Streuung jedoch bei den Nd:YAG-Lasern im Wellenlängenbereich von 590 bis 1500 nm. Die Eindringtiefe liegt hier zwischen 2 und 8 mm. Hierbei kommt es zu einer diffusen Zerstreuung des vorher kollimierten Strahlenbündels.

Weitere Gewebebestandteile wie organische Moleküle und Makromoleküle wie z.B. Hämoproteine, Pigmente und Nukleinsäuren beeinflussen ebenso die Eindringtiefe des Laserlichtes durch eine unterschiedliche Intensität in der Absorption von Laserstrahlung. Im Gegensatz zum CO<sub>2</sub>-Laser, der bedingt durch die hohe Absorptionsrate den Hauptanteil der emittierten Energie an der Oberfläche deponiert, ist der Nd:YAG-Laser im Stande Eindringtiefen in einer Größenordnung bis zu mehreren Zentimetern zu erreichen. Die elektromagnetische Energie der Strahlung wird innerhalb des Gewebes in Wärme umgewandelt, sobald die einzelnen Photonen der Laserstrahlung an spezifische Gewebechromophore, unter anderem z.B. Hämoglobin, ankoppeln können. Durch die Wärme kommt es zu einer lokalen Temperaturerhöhung im bestrahlten Areal, die Konvektion und andere Prozesse der Wärmeleitung tragen ebenfalls zum Temperaturanstieg bei.

Zwei Mechanismen sind im wesentlichen für die Gewebedestruktion verantwortlich:

1. Steigt die Temperaturerhöhung während der LITT in dem zentralen Partialvolumen über 60 °C an, so führt dies zu einer vollständigen Denaturierung der Proteine (Koagulation) und dadurch zu einer Zellschädigung, die irreversibel ist und den unmittelbaren Zelltod als Konsequenz nach sich zieht.
2. Eine hyperthermische Belastung im Temperaturbereich zwischen 43 °C und 60 °C führt in den peripheren Partialvolumina entsprechend einer Wahrscheinlichkeitsfunktion des erweiterten Arrhenius-Formalismus zum Zelltod. Abhängig vom Grad der Schädigung und dem jeweiligen Zelltyp kann der Zelltod mit einer Verzögerung von einigen Tagen bis Wochen eintreten.

Normale Zellen zeigen eine geringere Sensibilität gegenüber einer hyperthermen Exposition, die Sensibilität von malignen Zellen hingegen liegt signifikant höher. Verantwortlich dafür ist ein veränderter Stoffwechselstatus mit ausgeprägter Hypoxie. **Tabelle 2.2** zeigt die von der Temperatur abhängigen Gewebereaktionen.

Temperatur [°C]	Gewebeeffekte
37°	keine irreversiblen Gewebeschäden
40-45°	Enzyminduktionen, Ödemausbildung, Membranauflockerung und in Abhängigkeit von der Zeit Zelltod
60°	Proteindenaturierung, beginnende Koagulation und Nekrosen
80°	Kollagendenaturierung, Membrandefekte
100°	Trocknung
über 150°	Karbonisierung
>300°	Verdampfung, Vergasung

Tabelle 2.2: Temperaturabhängige Gewebereaktionen beim Erhitzen

Um möglichst große Koagulationsvolumina zu erreichen und die gefahrlose Anwendung der LITT sicherzustellen ist es erforderlich eine frühzeitige Karbonisierung des Gewebes zu vermeiden. Sollte dieser Fall doch eintreten behindert die entstehende "Kohleschicht" die Migration der Photonen des Laserlichtes in die tieferen Gewebeschichten durch Absorption derselben. Statt einer ausgedehnten Nekrose entsteht so nur ein kleiner "heißer Punkt". Zur Temperaturerhöhung kann dann nur noch die Wärmediffusion beitragen, wodurch sich die LITT-Zone auf kleine Nekrosevolumina von etwa 1 cm Durchmesser beschränkt. Bekanntermaßen bewegt sich die Leistungsdichte für den kritischen Wert im Bereich um 5 Watt/cm<sup>2</sup>. Für die Laserleistung ergibt sich dadurch ein Wert zwischen 3 und 10 Watt, abhängig vom Applikatortyp. Aufgrund des Diffusionsgleichgewichts läßt sich durch Bestrahlungszeiten über 30 Minuten hinaus keine nennenswerte zusätzliche Ausdehnung des Nekrosevolumens erreichen. Die oben genannten Werte sind durch histologische Untersuchungen von verschiedenen Arbeitsgruppen verifiziert worden.(31-34)

Die entscheidenden Gesichtspunkte für eine effektive Koagulation lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Herstellung von Laserlicht mit geeigneter Wellenlänge, um hohe Eindringtiefen in biologische Gewebe zu erreichen.
2. Das Zielgewebe benötigt bestimmte optische Eigenschaften, damit eine brauchbare Reaktion auf die Strahlung zustande kommt.
3. Geeignete Wahl der Leistungsdichte mit der Temperaturen über 60°C erreicht und gleichzeitig eine Gewebekarbonisation verhindert wird, um ein maximales Nekrosevolumen zu erzielen.

## 2.2 TACE

### 2.2.1 *Wirkungsverstärkung von Embolisation und Infusion*

Die Blutversorgung von Lebertumoren unterscheidet sich von der Versorgung des normalen Leberparenchyms. Der Anteil der Leberarterien an der Blutversorgung von Tumoren kann bis auf 95 % ansteigen. Die arterielle Versorgung des gesunden Lebergewebes liegt normalerweise bei 25 % der Hauptanteil wird vom portalvenösen System beigesteuert.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) nutzt die umgekehrte Blutversorgung der Lebertumoren aus.(35) Bei der Embolisation der Leberarterien entstehen ischämische Nekrosen in den Tumoren während das normale Parenchym durch den portalvenösen Blutfluß ausreichend versorgt wird. Durch die Hypoxie kommt es zu einer Wirkungsverstärkung von Chemotherapeutika, die arteriell infundiert werden.(36) Die Konzentration der Zytostatika beträgt dabei das 10 bis 100-fache gegenüber einer systemischen Applikation, die unerwünschten systemischen Wirkungen dagegen fallen durch den First-Pass-Effekt der Leber geringer aus(37).

Am höchsten ist die Zytostatikakonzentration in der Peripherie der Tumoren, daran schließt sich das Tumorzentrum an und noch niedriger liegt die Konzentration im normalen Lebergewebe, wie in einem Tiermodell gezeigt werden konnte. Außerhalb der Leber zeigten sich die niedrigsten Zytostatikakonzentrationen(38).

Mittels TACE läßt sich das Volumen von Lebertumoren reduzieren.(39) Durch die Embolisation der arteriellen Gefäße wird der Blutfluß eingeschränkt, was bei anschließender LITT zu einer größeren Hitzeeinlagerung und ausgedehnteren Nekrosebildung führt.



### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Patientengut

##### 3.1.1 Altersverteilung

In der vorliegenden Dissertation wurden 278 Patienten des Gesamtkollektivs eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen Februar 2000 und Februar 2001 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie in Behandlung befanden. Dabei wurden 396 Läsionen von 214 Patienten mit LITT alleine behandelt. 64 Patienten mit 103 Läsionen wurden erst einer TACE unterzogen und anschließend mit LITT behandelt. Die insgesamt 278 Patienten unterteilen sich in 127 weibliche und 151 männliche. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 60 Jahre (zwischen 31 und 89 Jahren). Eine Darstellung der Altersverteilung zeigt Abbildung 3.1:

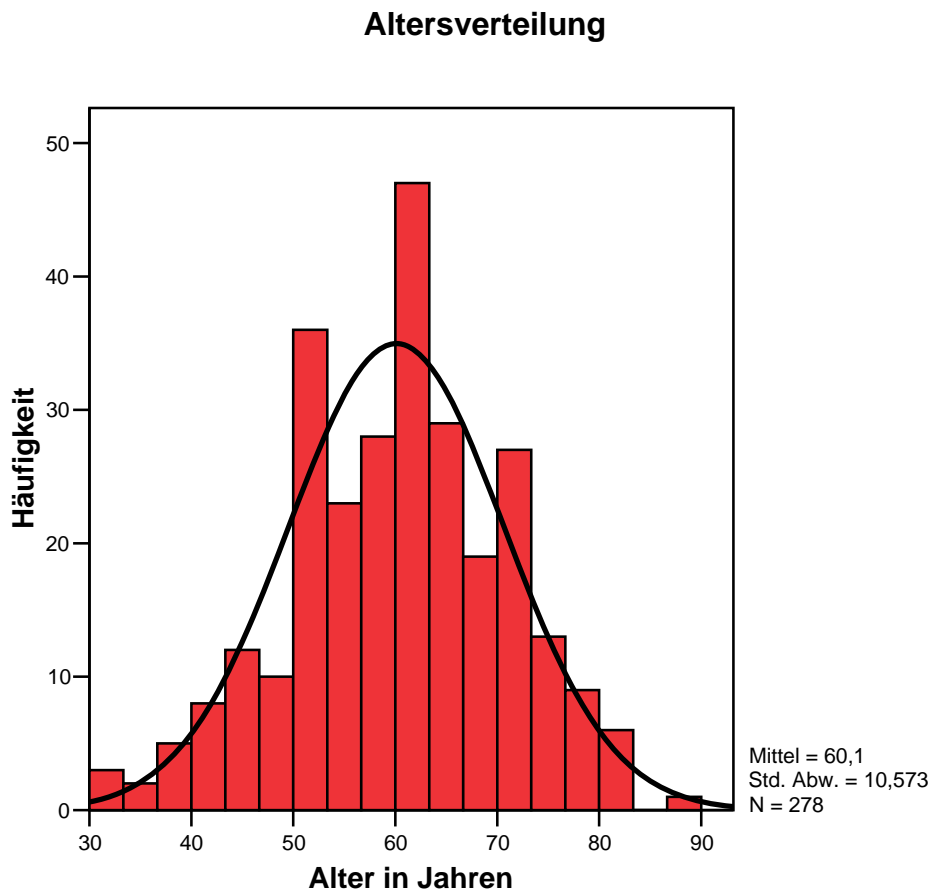


Abbildung 3.1 Altersverteilung der behandelten Patienten

### 3.1.2 Primärtumoren

Die Lebermetastasen von verschiedenen Primärtumoren wurden durch LITT behandelt. Folgende Primärtumoren traten auf: den größten Anteil nahm das kolorektale Karzinom ein mit 57,6 %, darauf folgten Metastasen des Mammakarzinoms in 17,6 % der Fälle, und schließlich das hepatozelluläre Karzinom in 6,5 %, und außerdem verschiedene andere Tumoren in 18,3 %. Abbildung 3.2 veranschaulicht die Zusammensetzung der verschiedenen Primärtumoren:

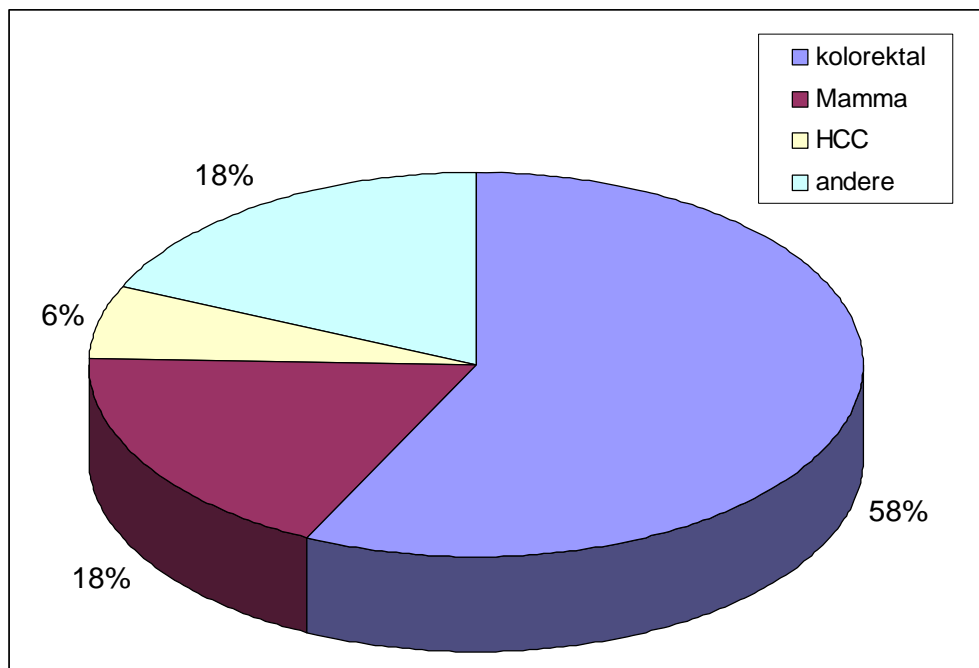


Abbildung 3.2 Übersicht der Primärtumoren

### 3.1.3 Indikationen

Folgende Konstellationen waren ausschlaggebend für eine Indikationsstellung zur LITT: Bei 82 Patienten lagen Metastasen nach Hepatektomie vor, 88 Patienten hatten Metastasen in beiden Leberlappen bei fehlender Option zu operieren, 6 Patienten hatten allgemeine operative Kontraindikationen und waren somit inoperabel und 57 Patienten lehnten eine Operation ab, die prinzipiell als offene chirurgische Resektion möglich gewesen wäre. In 45 Fällen lehnte der Chirurg eine OP ab, wegen schwierigem Zugangsweg oder Ähnlichem. Abbildung 3.3 demonstriert die vorliegenden Indikationen:

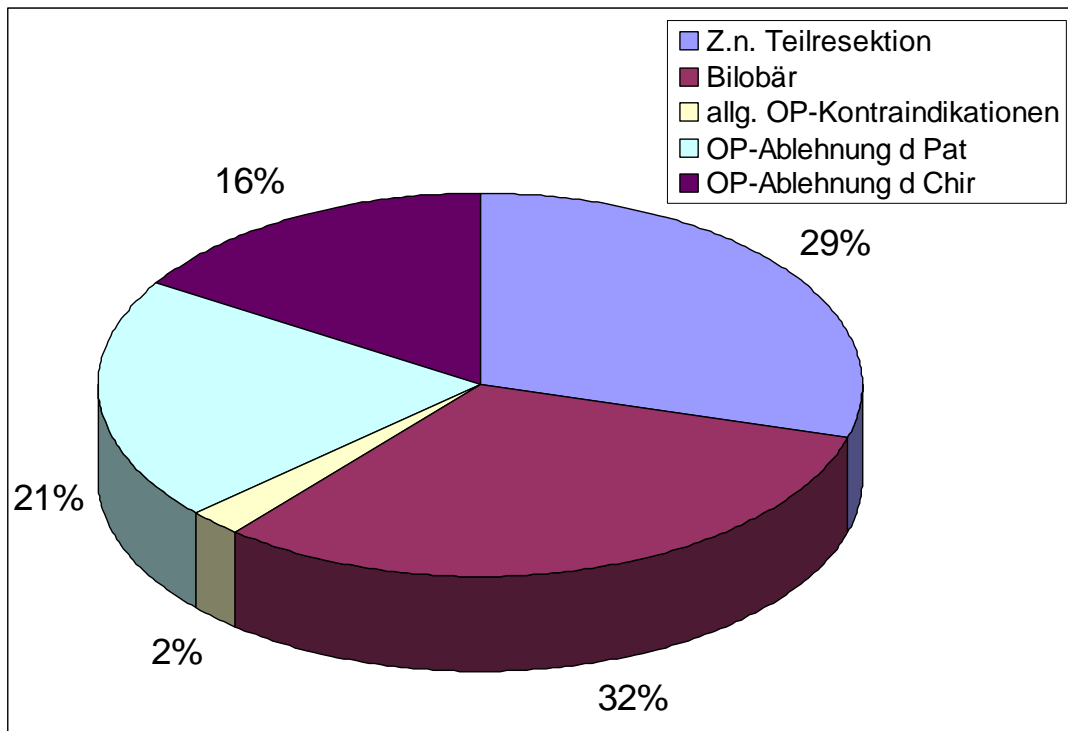


Abbildung 3.3: Übersicht der Indikationen zur LITT

### 3.1.4 Onkologische Situation

Nach dem aktuellen Stand der Medizin galten alle eingeschlossenen und mit LITT behandelten Patienten als austherapiert. Die Verfahren zur chirurgischen Resektion und die üblichen Chemotherapieregime waren zu diesem Zeitpunkt ausgeschöpft. Von den kolorektalen Metastasen zeigten alle eine Progression unter Chemotherapie. Operative Optionen waren weder für bereits teilresezierte Patienten noch für bisher nicht voroperierte Patienten gegeben, mit Ausnahme der genannten OP-Ablehnungen.

### 3.1.5 Einschluß- und Ausschlußkriterien

#### 3.1.5.1 Einschlußkriterien:

1. Der Primärtumor muß vollständig reseziert sein.
2. maximale Anzahl der Läsionen: 5.
3. maximaler Durchmesser der Läsionen: 50 mm.
4. Die Möglichkeiten von Radiatio oder Chemotherapie sind ausgeschöpft.
5. Progression der Metastasen unter Chemotherapie

6. Auftreten von Rezidivmetastasen nach operativer Therapie
7. bilobuläres Befallsmuster
8. Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Operation.
9. Patienten mit Metastasen in beiden Leberlappen, die sich durch LITT in eine operable Situation bringen lassen.
10. LITT als Ersatz für chirurgische oder onkologische Therapie, falls der Patient diese ablehnt.
11. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mindestens 24 h vor dem Eingriff.
12. Volles Bewußtsein und Volljährigkeit des Patienten
13. Die Dignität der Läsion muß durch Biopsie, Bildgebung oder Klinik gesichert sein.
14. Falls neoadjuvant TACE durchgeführt wurde, dürfen nicht mehr als 3 Monate vor der geplanten LITT vergangen sein.

#### *3.1.5.2 Ausschlußkriterien:*

1. Vorhandensein extrahepatischer Metastasen.
2. Vorliegen von absoluten Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (Herzschrittmacher oder Granatsplitter usw.).
3. Gerinnungsparameter unterhalb der Normwerte.

#### *3.1.6 Aufklärung*

Es wurde ein umfangreiches Aufklärungsgespräch mit den Patienten geführt. Dabei wurden die möglichen Risiken des Eingriffs inklusive der erforderlichen CT- und MRT-Untersuchungen ebenso besprochen wie von der Verabreichung von Kontrastmitteln, Lokalanästhetika und Schmerzmedikamenten. Außerdem wurden die spezifischen Vor- und Nachteile dieser lokal ablativen Therapie erörtert. Zum Schluß gab der Patient schriftlich sein Einverständnis für den Eingriff.

Die erörterten Komplikationen und Nebenwirkungen sind im Anschluß dargestellt:

1. Wundinfektionen, Abszesse, Cholangitis und andere Entzündungen der Gallenwege.
2. Auftreten von Blutungen bei Punktion oder bei Entfernung des Applikators. Zur Vermeidung dieses Risikos wird Fibrinkleber benutzt. Im schlimmsten Fall kann eine chirurgische Intervention zur Blutstillung notwendig werden.
3. Bei Punktion der Läsionen kann es in seltenen Fällen zu Hämatomen, Verletzungen von Hohlorganen, Gallenwegen, der Lunge, zur Entstehung eines Pneumothorax, Organverletzungen und Blutungen kommen. Weiterhin können allergische Reaktionen und Herz-Kreislaufreaktionen entstehen, ebenso kann es zu Infektionen und vorübergehenden und auch bleibenden Nervenschädigungen kommen. Alle diese Komplikationen können nachfolgende Operationen und Folgeeingriffe erforderlich machen. In sehr seltenen Fällen kann es zu Tumorzellverschleppung entlang des Punktionskanals kommen.
4. Zu den verfahrensabhängigen Komplikationen gehören thermische Laserschäden, die vor allem im Hautbereich als auch in zentralen Strukturen auftreten können.
5. Um den Punktionskanal zu verschließen, wird normalerweise Fibrinkleber benutzt. Dadurch sollen Nachblutungen und ggf. Tumorzellverschleppung verhindert werden. Diese Substanz wird aus menschlichem Blut hergestellt. Das Infektionsrisiko mit Krankheitserregern wie Hepatitis oder HIV ist durch sorgfältige Kontrollen und zahlreiche Verarbeitungsschritte sehr gering.

## **3.2 Technik LITT**

### *3.2.1 Durchführung der LITT*

Die Punktion wird unter CT-Kontrolle und Lokalanästhesie durchgeführt. Das Applikationsset (Somatex, Berlin) enthält eine Punktionsnadel, einen Draht und einen doppellumigen 7-F-Hüllkatheter mit Mandrin. Der Katheter ist MR-kompatibel, hitzestabil bis 400 °C und durchlässig für das Laserlicht. Das 9-F-Schleusensystem enthält Markierungen um die Positionierung des Applikators zu erleichtern. Nach Umlagerung ins MRT lässt sich die Lage des Applikators mit speziellen Magnetitfasern verifizieren. Während der LITT wird der Applikator mit Kochsalzlösung gespült. Dadurch wird die aktive Applikatorspitze gekühlt und die Reichweite des Laserlichts vergrößert.(8) Als Laser werden Nd:YAG-Laser mit 1064 nm Wellenlänge benutzt (Dornier mediLas 5060, Dornier mediLas 5100, Dornier Medizintechnik GmbH, Germering). Um den Temperaturverlauf während der Intervention online darzustellen werden Gradientenechosequenzen in Atemanhaltetechnik gefahren. Nach der LITT wird der Punktionskanal verschlossen. Dazu wird ein Fibrinkleber benutzt (Tissucol Duo S 2ml, Immuno Baxter, Unterschleissheim).(40, 41)

### *3.2.2 Geräte*

#### *3.2.2.1 Magnetresonanztomographie*

Die Voruntersuchungen und die Verlaufskontrollen wurden an einem Hochfeld-MRT-System durchgeführt (Magnetom Symphony Quantum 1,5 Tesla, Siemens, Erlangen). Für das Online-Monitoring während der LITT-Sitzung wurde ein Niederfeld-System benutzt (Elscent Privilege, 0,5 Tesla, GE Medical Systems, Solingen). Das Niederfeld-MRT-System eignet sich besonders für LITT, weil keine spezielle Bodyspule zum Signalempfang notwendig ist. Dies erleichtert den Zugang zum Patienten und den eingebrachten Applikatoren im Verlauf der Intervention ungemein.

Um eine Beeinflussung der MR-Messungen während der LITT zu reduzieren, wurde die Türschwelle der HF-Kabine modifiziert um die Durchführung der Glasfasern und Kühlschläuche von den Laserapparaten und Pumpensystemen, die im Kontrollraum aufgestellt wurden, zum Magnetresonanztomographen zu ermöglichen.

Die Parameter der verwendeten MRT-Sequenzen sind in den Tabellen 3.1 und 3.2 aufgeführt.

Sequenz	Fast Spin Echo T2	Spin Echo T1	Gradientenecho
TR [ms]	3300	450	140
TE [ms]	128	13,6	12
Flipwinkel [°]	160	180	80
Matrix [mm]	256x256	180x256	128x200
FOV [mm]	128 -256	128 - 256	128 - 256
Schichtdicke [mm]	8	8	8
Anzahl der Schichten	20	20	5
Akquisitionen	1	1	4
Dauer	12 min	8 min	16 sec
Schichtorientierung	transversal	transversal	transversal und sagittal

Tabelle 3.1: Parameter der MRT-Sequenzen des Niederfeld MRT-Systems (Elscent Privilege, GE Medical Systems, Solingen)

Sequenz	FLASH-2D	Trufi	HASTE	Turbo Spin Echo
TR [ms]	135	4,5	1000	4000
TE [ms]	6	2,1	61	101
Flipwinkel [°]	90	70	150	150
Matrix [mm]	134x256	163x256	134x256	115x256
FOV [mm]	256-350	256-500	256-350	256-350
Schichtdicke [mm]	8	8	8	8
Anzahl der Schichten	10	20	20	10
Akquisitionen	2	1	1	2
Schichtorientierung	transversal und sagittal	coronar	transversal	transversal

Tabelle 3.2: Parameter der MRT-Sequenzen des Hochfeld MRT-Systems (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen).

### 3.2.2.2 *Lasengeräte und Zubehör*

Zur Durchführung der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie wurden Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm der Firma Dornier eingesetzt (MediLAS 5060 und MediLAS 5100, Dornier Medizintechnik GmbH, Germering). Zusätzlich kam noch ein Lasergerät der Firma Martin zum Einsatz (MY 30, Martin, Tuttlingen). Tabelle 3.3 zeigt die technischen Daten der Lasergeräte:

<b>Gerät</b>	MY 30	MediLas Fibertom 5060	MediLas Fibertom 5100
<b>Hersteller</b>	Martin, Tuttlingen	Dornier Medizintechnik GmbH, Germering	Dornier Medizintechnik GmbH, Germering
<b>Wellenlänge</b>	1064nm	1064nm	1064nm
<b>Laserleistung distales Faserende</b>	2 bis 30W, einstellbar in 1W Schritten	2 bis 60W, einstellbar in 1W Schritten	2 bis 100W, einstellbar in 1W Schritten
<b>Spannung der Laserkonsole</b>	230V	200-240V	200-240V
<b>Laserklasse nach IEC825</b>	IV	IV	IV

Tabelle 3.3: Technische Daten der verwendeten Medizinlaser

Zur Kalibrierung der Laserfasern wurde ein Laserleistungsmeßgerät der Firma Hüttinger verwendet (MY Test 1, Hüttinger Medizintechnik GmbH, Umkirch). Die vorgeschriebenen Sicherheitsausrüstungen wie Laserschutzbrillen, Warnlampen usw. waren ebenfalls vorhanden. Die Einkopplung des Laserlichts aus dem Lasergerät in die Glasfaserleitungen geschah über Standard-SMA-Einkopplungen.

### 3.2.2.3 *Sicherheitsbestimmungen*

Während der LITT-Sitzungen sind alle gültigen Vorschriften zum Strahlenschutz für Lasergeräte einzuhalten. Der Laserbereich muß gekennzeichnet sein mittels Türschildern und rot blinkenden Warnlampen. Außerdem müssen innerhalb des Laserbereichs L6A Schutzbrillen getragen werden. Eine Sicherheitsbelehrung muß einmal im Jahr für alle im Laserbereich berufstätigen Mitarbeiter durchgeführt werden. Dabei müssen die Lasersicherheit und auch die Gerätebedienung erläutert werden.



Für den Patienten und das Personal bestehen folgende laserspezifischen Risiken und Gefährdungen:

1. Thermische Schädigungen an kritischen Körperstrukturen, welche direkt an das Behandlungsgebiet angrenzen. Daraus können sich Blutungen, Perforationen oder Fistelbildungen entwickeln.
2. Thermische Schädigung von kritischen Körperstrukturen durch versehentliche Auslösung der Laserstrahlung und der hiermit einhergehenden Fernwirkung.
3. Thermische Schädigung an sensiblen Körperteilen wie z.B. Augen oder Haut von Patienten oder auch des Personals durch ungewolltes, ungezieltes Auslösen der Laserstrahlung im Laserbereich oder durch Faserbruch.

#### *3.2.2.4 Laserleistungsprofil*

Die gekühlten Powerapplikatoren wurden im continuous-wave-Verfahren betrieben. Die Laserenergie wurde also kontinuierlich appliziert, das Leistungsspektrum bewegte sich zwischen 20 Watt und 35 Watt. Die mittlere Leistung betrug 30 Watt. Dabei erstreckte sich die Applikationsdauer von minimal 10 Minuten bis maximal 35 Minuten pro Applikation. Im Mittel betrug die Applikationsdauer 20 Minuten.

#### *3.2.3 Kontrastmittel*

Um die Effektivität der LITT-Therapie zu Evaluieren und das Ausmaß des erzeugten Nekroseareals abschätzen zu können wurde das paramagnetische Kontrastmittel Gd-DTPA benutzt (Magnevist, Schering Deutschland GmbH, Berlin). Es wurde sowohl in der Frühphase nach Intervention als auch zur Langzeitverlaufskontrolle benutzt.

Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>) ist ein extrazelluläres Kontrastmittel und versetzt den Untersucher als solches in die Lage prätherapeutisch fokale Läsionen zu charakterisieren und darüber hinaus die Vaskularisation im Rahmen dynamischer und statischer Untersuchungen zu beurteilen.

### **3.3 Punktionsset**

Das Applikationsset (Somatex, Berlin) enthält eine dreikant geschliffene Punktionsnadel, einen Führungsdraht und einen doppellumigen 7-F-Hüllkatheter mit Mandrin. Die Länge der Punktionsnadel beträgt 20 cm, der Führungsdraht hat eine Länge von 40 cm. Der Katheter ist MR-kompatibel, hitzestabil bis 400°C und durchlässig für das Laserlicht. Sein distales Ende läuft spitz zu. Das 9-F-Schleusensystem ist lichtundurchlässig und enthält Markierungen um die

Positionierung des Applikators zu erleichtern. Auch das Schleusensystem hat eine Länge von 20 cm.

Eine Repositionierung des Hüllkatheters in longitudinaler Ausrichtung ist aufgrund der Spitze am distalen Ende des Katheters unter MRT-Kontrolle problemlos möglich. Der direkte Kontakt zwischen Gewebe und Laserapplikator wird durch den Hüllkatheter vermieden. Dadurch wird die Sicherheit des Patienten erheblich erhöht. Falls ein Applikatorschaden auftreten sollte, kann der Hüllkatheter mit der gebrochenen Laserfaser herausgezogen werden, ohne daß Reste des Systems im Patienten verbleiben können. Die LITT-Sitzung kann im Anschluß mit einem neuen Hüllkatheter und Applikator fortgesetzt werden.

Zur Stabilisierung des Hüllkatheters ist dieser mit einem Mandrin ausgerüstet, der zusammen mit der Spitze des Katheters als Positionierungshilfe zur Feinkorrektur des Applikatorsystems innerhalb des MRTs dient. Außer der Schleuse enthält auch der Hüllkatheter Markierungen. Diese sind erforderlich um eine exakte Positionierung im Zielgewebe zu ermöglichen. Aufgrund der Markierungen können Informationen über die relative Lage des Hüllkatheters zum Schleusensystem gesammelt werden. Eine genaue Kenntnis der relativen Lagebeziehung des Hüllkatheters zur Schleuse ist wichtig, da die aktive Zone der Laserfaser an deren distalen Ende weit genug aus dem Schleusensystem herausragen muß, um Hitzeschäden am System zu verhindern.

Das komplett ausgestattete, gekühlte Power-Laser-Applikationsset enthält zusätzlich noch ein Skalpell zur Spaltung der Haut vor der Einführung des Schleusensystems und Pflaster zur Fixierung des Applikationssystems auf der Haut des Patienten. Die Abbildungen 3.4 bis 3.6 zeigen die Komponenten des Applikationssets.

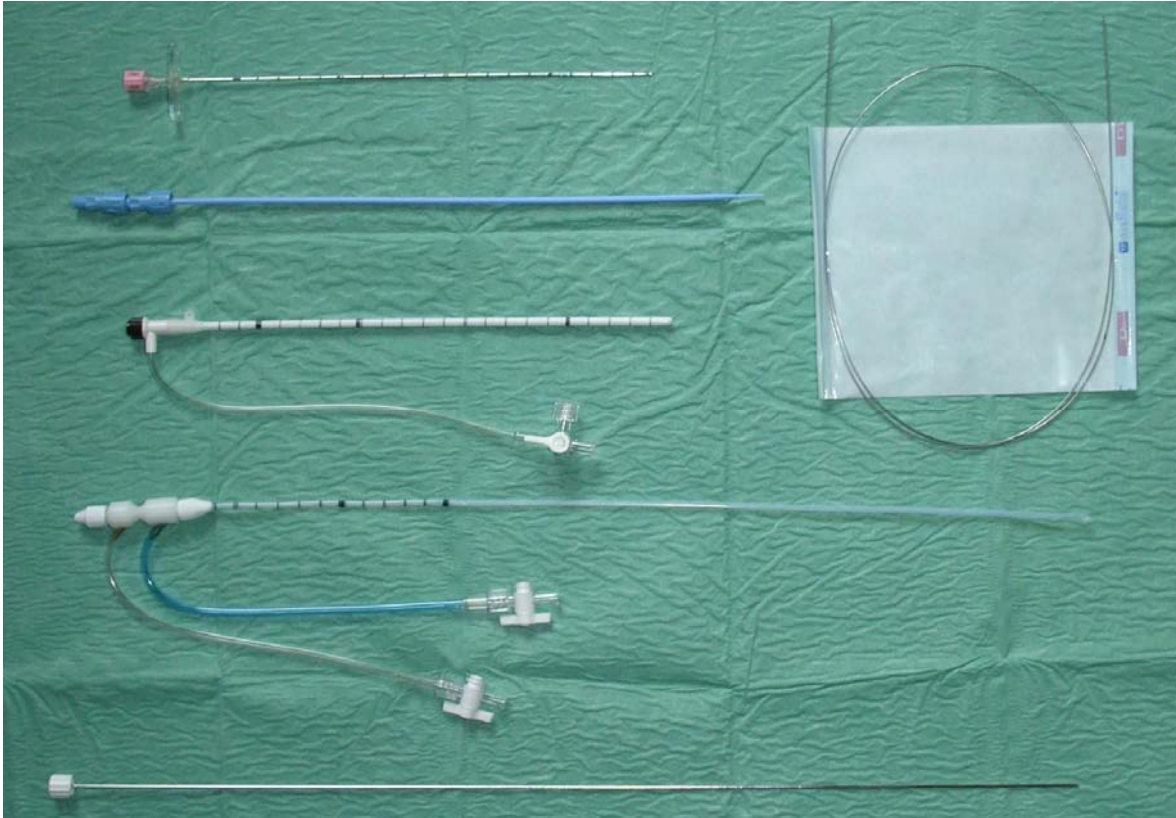


Abbildung 3.4: Applikationsset mit Punktionsnadel, Führungsdraht, Schliessensystem, Hüllkatheter und Mandrin

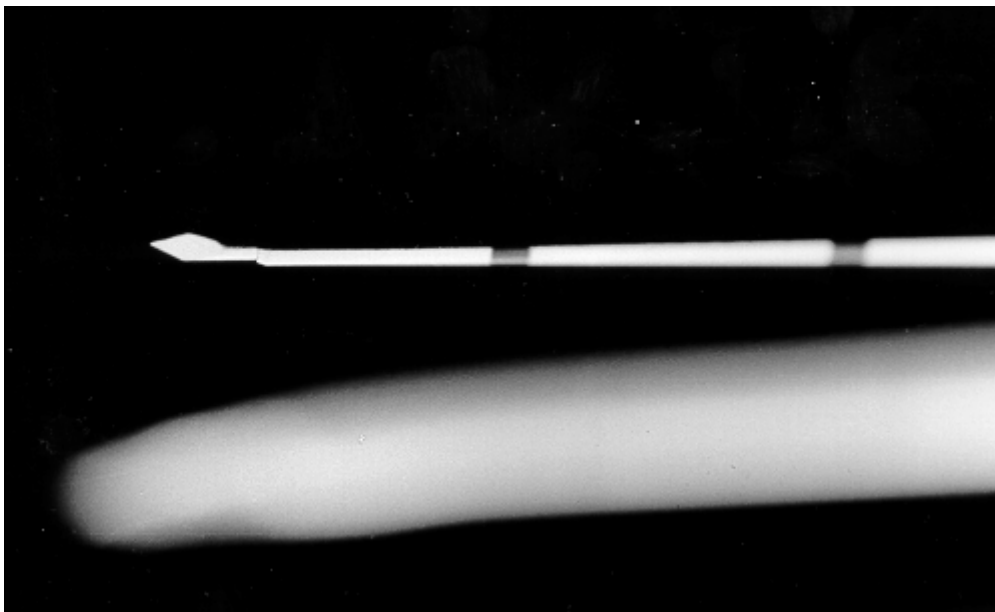


Abbildung 3.5: Punktionsnadel des Applikationssets

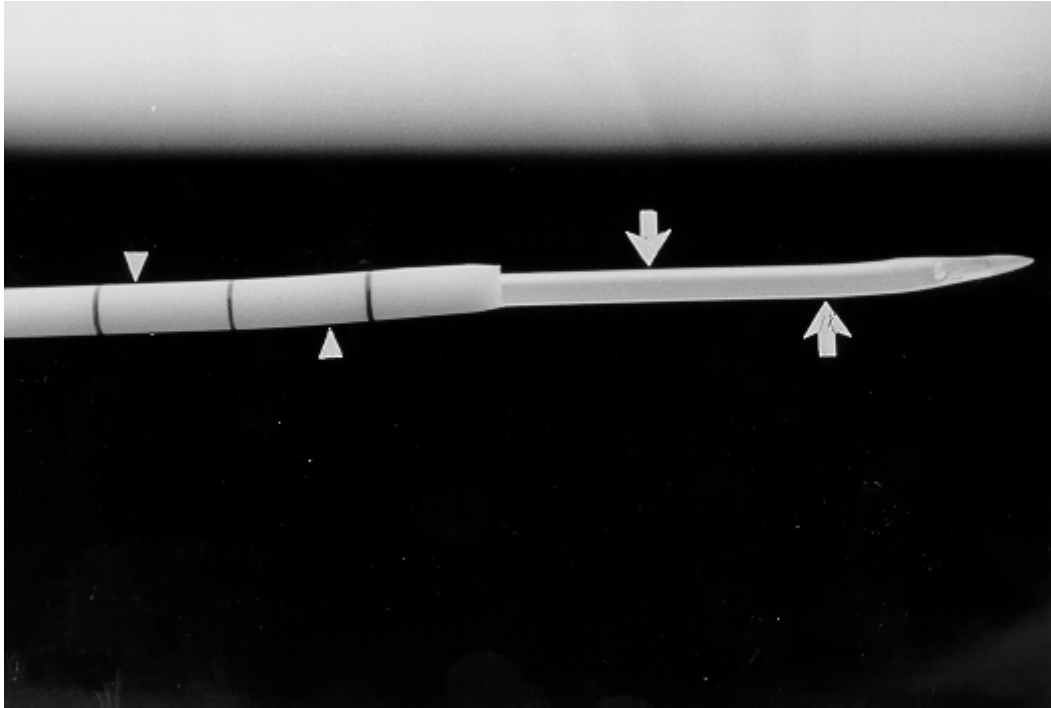


Abbildung 3.6: Spitze des Applikationssystems mit Schleuse (Pfeilspitzen) und Hüllkatheter (Pfeile)

### 3.4 Applikationssysteme

Einen entscheidenden Einfluß auf die Eindringtiefe der Photonen hat die Absorption als gewebeabhängiger Parameter in unterschiedlich tiefen Gewebeschichten. Diesen Effekt beschreibt man auch als virtuelle Applikatorvergrößerung. Das erreichbare Volumen mit einer für LITT suffizienten Temperaturerhöhung beschränkt sich dabei nicht nur auf die optische Eindringtiefe der Photonen, sondern wird zusätzlich durch verschiedene Wärmeleitungsprozesse maßgeblich erweitert.

Für eine effektive Tumorkoagulation ist es von entscheidender Bedeutung, daß ein näherungsweise sphärisches Gewebevolumen gleichmäßig erhitzt werden kann. Aus diesem Grund wurden Applikationssysteme mit definierter Raum-Abstrahlcharakteristik entwickelt. Diese Applikatoren erreichen durch eine entsprechende Modifikation an ihrem distalen Ende eine gleichmäßige, zirkumferente Abstrahlung.

Bei Verwendung von konventionellen Applikatorsystemen lassen sich annähernd kugelförmige Koagulationszonen mit einem Durchmesser von 20 – 25 mm erzielen. Die neueren wassergekühlten Power-Laser-Applikatoren übertreffen diese Werte bei weitem. Mit solchen Applikatorsystemen lassen sich Nekrosen bis zu 50 mm Durchmesser bei einer Leistung von 35 Watt erzeugen.

Ausschlaggebend für die Abmessungen der Koagulationszone sind außer der Geometrie des verwendeten Applikators sowohl Parameter wie Strahlungsleistung und Bestrahlungszeit, als auch die spezifischen Gewebeeigenschaften wie optische Parameter oder die Perfusionsrate.

#### 3.4.1 Applikatoren

Außer der einfach gebrochenen Glasfaser, engl. "bare fiber", wurden bisher folgende Applikatortypen für LITT-Anwendungen entwickelt:

1. Ringmode Applikator
2. Scattering-Dome Applikator
3. flexible Diffuser Tip Applikator

Das Wirkungsprinzip dieser Applikatoren besteht in der homogen-gestreuten Deponierung von Laserlicht innerhalb des zu therapierenden Zielgewebes. Im Hinblick auf die Homogenität der Abstrahlcharakteristik sind die beiden letztgenannten Applikatortypen eindeutig dem Ringmode Applikator überlegen. Daneben lassen sich diese Applikatoren mit einer höheren Laserleistung betreiben, bedingt durch die längere aktive Faserzone, was sich durch größere Koagulationsnekrosen bemerkbar macht.

Bare-fiber-Applikationen sind für die LITT nicht geeignet. Schon bei geringen Strahlungsflußdichten am distalen Ende der Faser stellt sich der Effekt der Gewebekarbonisation ein. Zur Vermeidung dieses stark volumenbegrenzenden Effektes wurden die oben aufgeführten Typen von LITT-Applikatoren entworfen. Falls die eingebrachte Strahlungsleistung der konventionellen Systeme unter 5 bis 10 Watt bleibt und die der gekühlten Applikatorsysteme unter 35 Watt, läßt sich dieser unerwünschte Effekt durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen vermeiden:

1. Die optimierte Abstrahlungscharakteristik der flexiblen Applikatoren und Scattering-Dome Applikatoren wird ausgenutzt, um die Eindringtiefe der Photonen in das Gewebe zu maximieren.
2. Die innerhalb des bestrahlten Gewebes ablaufenden Absorptions- und Konvektionsprozesse führen zu einer zusätzlichen Wärmeausbreitung in tiefere Gewebeschichten.

3. Die Streuapplikatoren mit flexiblem Faserende und diejenigen mit Glasdom lassen sich technisch einfacher und effektiver an das gewünschte Therapieziel anpassen.

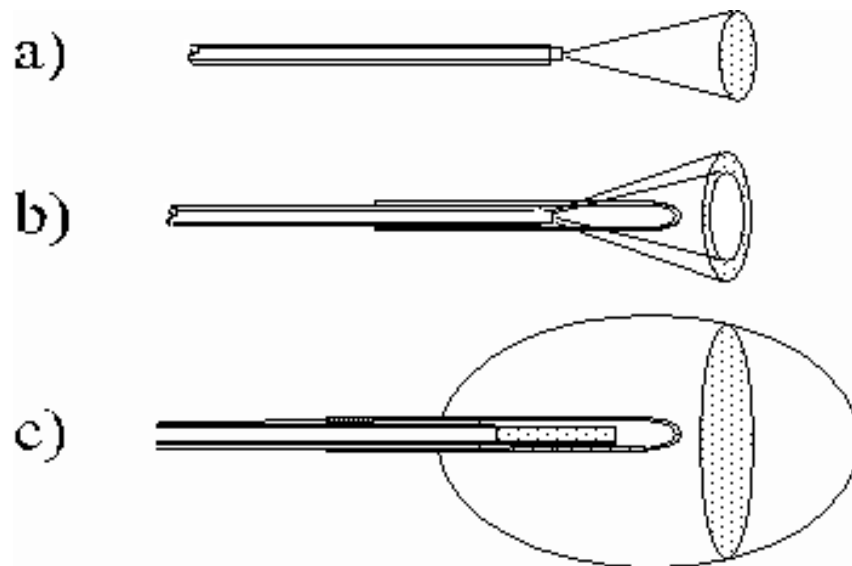


Abbildung 3.7: Einstrahlungsgeometrie von Bare fiber a), Ringmode b) und Scattering Dome c) Applikatoren



Abbildung 3.8: flexible Diffusor Tip Applikator

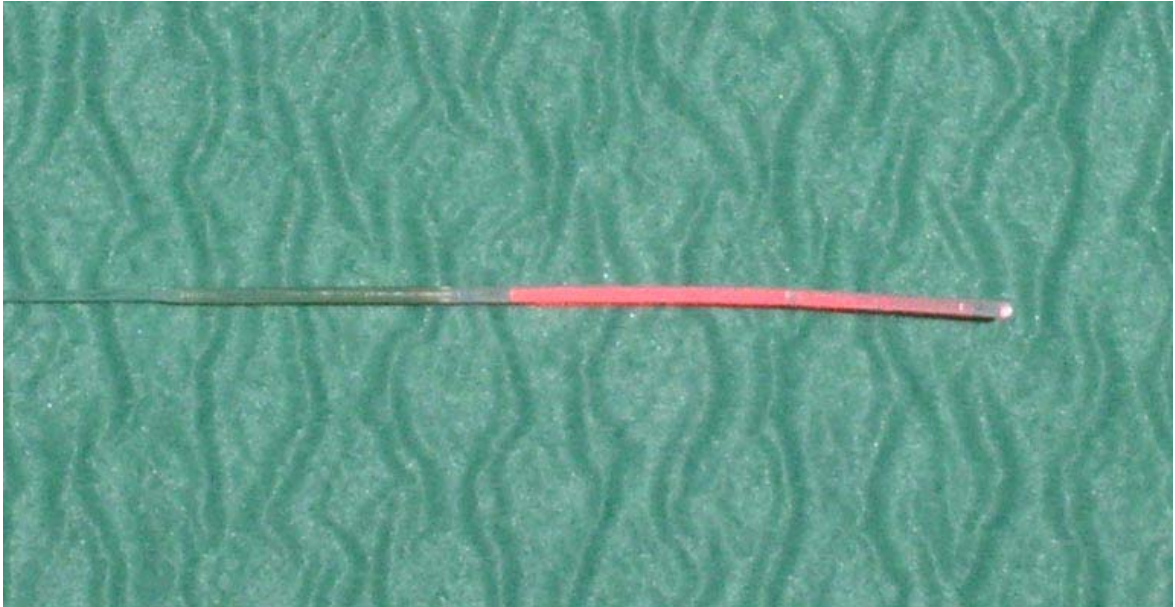


Abbildung 3.9: aktive Faserzone eines flexiblen Applikators



Abbildung 3.10: typische Abstrahlcharakteristik von flexiblen Applikatoren

### 3.4.2 Applikationstechniken

Um den Unterschieden in der Geometrie, Größe und Form der Läsionen Rechnung zu tragen, wurden innerhalb dieser Studie verschiedene Applikationstechniken angewandt. Durch Variation der Applikationstechnik ist es möglich auch bei verschiedensten Läsionen immer ein optimales Ergebnis hinsichtlich der erzielten Koagulationsnekrose zu erreichen.

#### 3.4.2.1 Monoapplikation

Mittels eines perkutanen Zugangs wird ein Power-Laser-Applikator in das Innere der Läsion eingebracht. Anschließend wird eine Laserapplikation verabreicht und schließlich das System wieder entfernt.

#### 3.4.2.2 Multiapplikation mit unifokalem Zugang in "pull-back"-Technik

Eine Variante um die Nekrosegröße und -morphologie zu verändern ist die Rückzugstechnik, auch "pull-back"-Technik genannt. Es wird wie bei der Monoapplikation ein einzelner perkutaner Zugang benutzt und die erste Laserapplikation durchgeführt. Nach der ersten Applikation wird der Applikator im Punktionskanal um 1 – 2 cm zurückgezogen und eine weitere Laserapplikation ausgeführt. Abbildung 3.11 veranschaulicht diesen Vorgang:

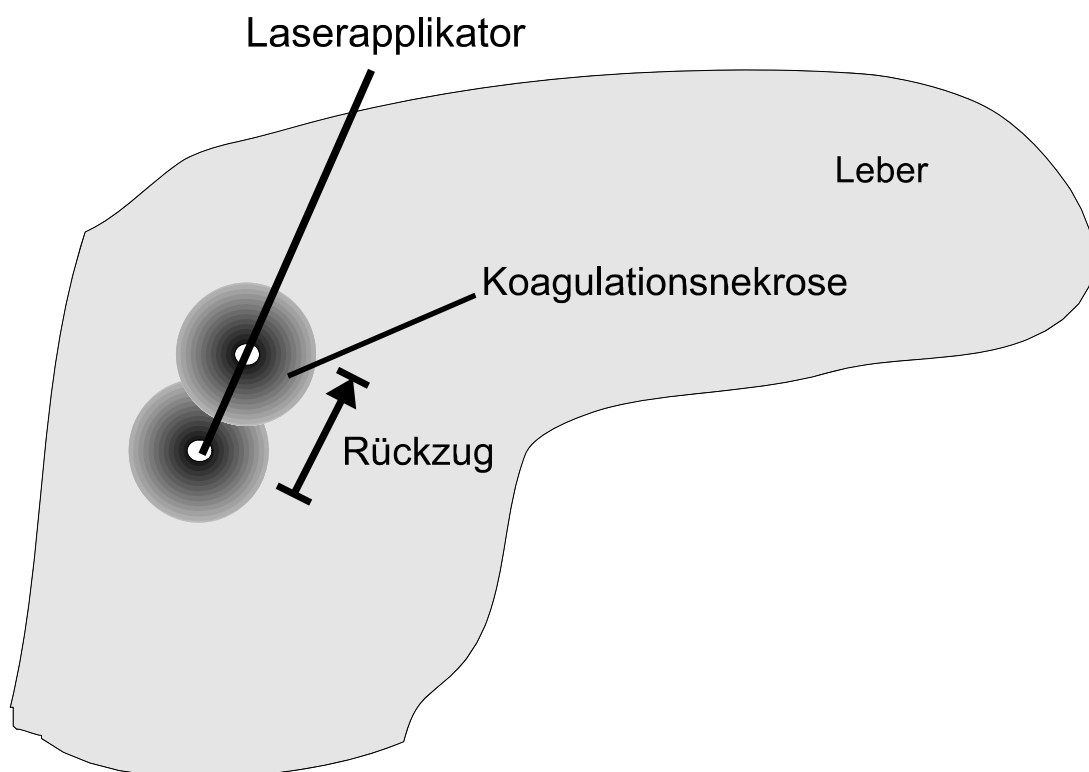


Abbildung 3.11: Multiapplikation mit unifokalem Zugang, "pull-back"-Technik. Die entstehende Nekrose ist spindelförmig.



### 3.4.2.3 Multiapplikation mit multifokalem Zugang

Eine weitere Variante der Applikationstechnik ist die Multiapplikation mit multifokalem Zugang. Hierbei werden im Gegensatz zur Mono-Applikation mehrere Applikatoren parallel gelegt und simultan angewandt. Dies setzt natürlich voraus, daß eine entsprechende Anzahl von Lasergeräten bzw. Strahlteilern zur Verfügung steht. Der Vorteil dieser Variante liegt in der verkürzten Dauer einer Therapiesitzung. Als Nachteil ist jedoch die höhere Anzahl von erforderlichen Punktionen zu sehen. Die Abbildungen 3.12 und 3.13 stellen diese Variante graphisch dar:

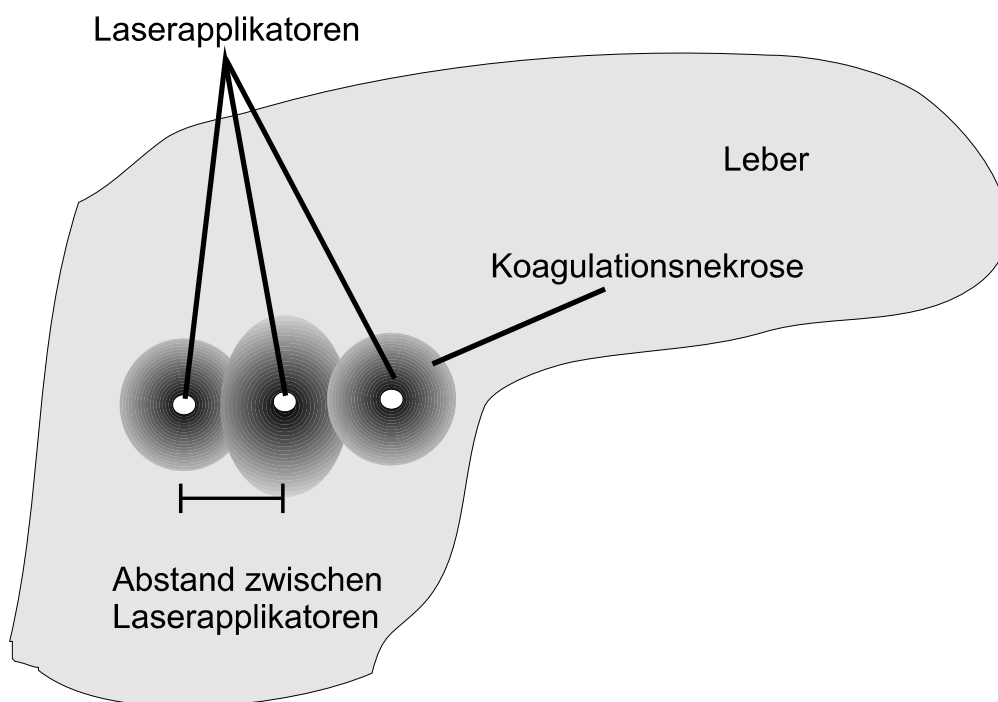


Abbildung 3.12: Multiapplikatortechnik mit multifokalem Zugang

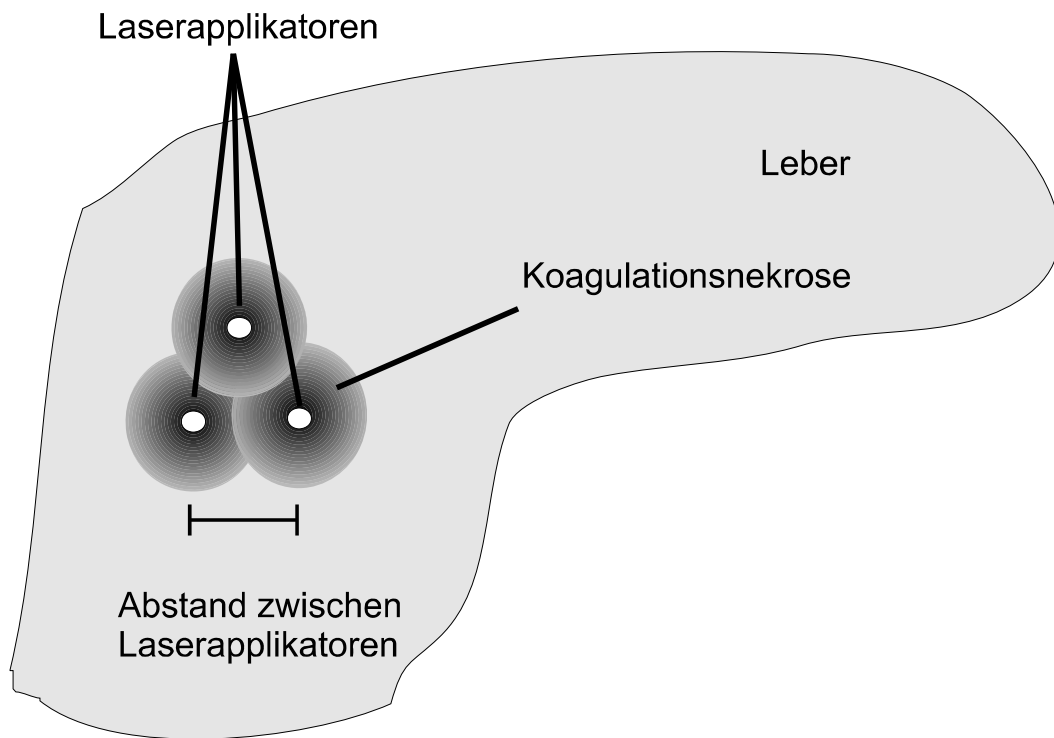


Abbildung 3.13: Multiapplikatorerntechnik mit multifokalem Zugang und abweichender Applikatoranordnung und entsprechend veränderter Nekrosekonfiguration.

### **3.5 Technik TACE**

#### *3.5.1 Geräte*

##### *3.5.1.1 Digitale Subtraktionsangiographie*

Um die interventionellen angiographischen Untersuchungen durchführen zu können, wird eine DSA-Anlage benutzt (Multistar Plus, Siemens, Erlangen). Diese Anlage ist als Doppel C-Bogen Version ausgeführt. Der komplette C-Arm bestehend aus Röntgenröhre und Bildverstärker läßt sich rotieren mit einer Geschwindigkeit von 25°/sec.

Die diagnostischen Möglichkeiten lassen sich erweitern durch Einbeziehung des benachbarten Kernspintomographen (Magnetom Symphony Quantum, Siemens, Erlangen). Die dreidimensionalen Darstellungsmöglichkeiten der MRT können so zusätzlich genutzt werden. Beide Anlagen stellen zusammen ein neuartiges DSA-MRT-Hybridsystem dar.

##### *3.5.1.2 Magnetresonanztomographie*

Für die MR-Untersuchungen kommen die schon unter Abschnitt 3.2.2.1 beschriebenen Geräte mit den entsprechenden Untersuchungsprotokollen zur Anwendung.

### **3.6 Katheter**

Folgende Katheter wurden für die Durchführung der TACE verwendet:

1. Pigtail Katheter (Pigtail, Terumo, Frankfurt a.M.) mit 4-5 F Durchmesser

Für die diagnostische Oberbauchangiographie.

2. Cobra Katheter (Cobra, Terumo, Frankfurt a.M.) ebenfalls mit 4-5 F Durchmesser

Um selektiv die tumorversorgenden Arterien zu angiographieren.

3. Tracker Katheter (Tracker, Boston Scientific, Frankfurt a.M.) Durchmesser von 2-3 F

Zur superselektiven Embolisation der tumorversorgenden Subsegmentarterien.

### 3.7 Chemoembolisat

Das zur Embolisation von Lebermetastasen verwendete Chemoembolisat besteht aus folgenden Substanzen:

1. Mitomycin C (Medac, Hamburg) maximal 10 mg/m<sup>2</sup>

Dieses Chemotherapeutikum wirkt zytostatisch durch Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase innerhalb der Tumorzellen.

2. Lipiodol Ultra Fluid (Guerbet, Sulzbach) maximal 15 ml/m<sup>2</sup>

Diese ölhaltige Substanz sorgt für eine temporäre Okklusion auf kapillärer Ebene.

3. Spherex Mikrosphären (Pharmacia & Upjohn, Erlangen) maximal 450 mg

Die Stärkemikrosphären bewirken eine temporäre Okklusion der tumorversorgenden arteriellen Gefäße.

### **3.8 Untersuchungsprotokoll LITT**

Im Regelfall wird die Intervention ambulant durchgeführt. Dafür ist es erforderlich, daß vom Hausarzt im Vorfeld ein aktuelles Blutbild und ein Gerinnungsstatus (Quick, PTT, Thrombozyten und TZ) erstellt werden. Falls die Werte im Normalbereich liegen kann im Anschluß die LITT Behandlung stattfinden.

#### *3.8.1 Interventionsstrategie*

Die Grundlage für die Festlegung der Interventionsstrategie bilden nach bestimmten Protokollen durchgeführte MRT-Untersuchungen. Je nach Anzahl, Lage und Gruppierung der Metastasen kommen unterschiedliche Zugangswege und Therapieintervalle zur Anwendung. Dabei werden auch Einflußgrößen wie Gefäßbeziehungen, die Nähe zu Gallenwegen, Leberkapselstrukturen, Pfortader und Perikard bewertet. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wird über Applikationsart, Anzahl der Applikatorsysteme und der Applikationsparameter entschieden. Die während der Vorbesprechung entstandenen Skizzen veranschaulichen dem Operateur das Interventionsziel und erleichtern einen zügigen und reibungslosen Ablauf der LITT-Sitzung.

#### *3.8.2 Voruntersuchung*

Es wird eine standardisierte MRT-Untersuchung am Magnetom Symphony von Siemens durchgeführt. Alle Patienten nehmen an folgendem Standardprotokoll teil:

Folgendes MR-Untersuchungsprotokoll wurde bei den Vor- und Nachuntersuchungen angewandt: T1-, T2- und Protonendichte-gewichtete Sequenzen in transversaler Schichtorientierung. Anschließend FLASH-2D-Gradientenecho-Sequenzen (TR/TE 135/6) in transversaler und sagittaler Schichtorientierung. Nach intravenöser Injektion von Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA, 0,1 mmol/kg Körpergewicht) nochmals die FLASH-2D-Sequenzen sowohl in transversaler als auch sagittaler Schichtorientierung.

Falls die Dignität einer Läsion mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren nicht eindeutig zu bestimmen war, wurde eine CT-gesteuerte Punktion durchgeführt. Mit dem bioptisch gewonnenen Material wurde dann eine histologische Abklärung der Dignität durchgeführt.

#### *3.8.3 Punktion*

Die Punktion wird CT-gesteuert durchgeführt. Die Aufnahmen werden mit Hilfe eines Multidetector Spiral CTs gewonnen (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens, Forchheim).

Anhand der Voruntersuchung im MRT und der daran anschließenden Therapieplanung wird eine Läsion ausgewählt, die mittels einer nativen Spiral-CT-Untersuchung des Oberbauchs mit einer Schichtdicke von 5 mm dargestellt wird. Im Anschluß wird die Stelle an der punktiert werden soll markiert und der Punktionswinkel und schließlich die Tiefe der Punktion festgelegt. Danach wird das Punktionsgebiet steril abgedeckt. Vor der eigentlichen Punktion wird noch eine Analgesie mit Dolantin 25 mg i.v. verabreicht, zusammen mit einer isotonen NaCl-Infusion.

Unter Lokalanästhesie mit Lidocain 1 % findet die Punktion selbst nach folgendem Schema statt:

1. Ausmessung der erforderlichen Eindringtiefe bis zur Läsion mittels der gerade erstellten CT-Aufnahmen.
2. Präparierung der Punktionsnadel und des Schleusensystems mit entsprechenden Längenmarkierungen.
3. Inzision der Haut mit dem beigefügten Skalpell an der Punktionsstelle und Einführung der Punktionsnadel.
4. Platzierung der Punktionsnadel innerhalb der Läsion unter CT-Einzelbildführung.
5. Einlegen des Führungsdrahtes und anschließend Entfernung der Punktionsnadel.
6. Bougieren des Punktionskanals mit Hilfe von Dilatatoren und Einlegen der Schleuse.
7. Entfernung des Führungsdrahtes.
8. CT-Aufnahme um die Lage der Schleuse zu kontrollieren, danach bei Bedarf Lagekorrektur und abschließende Lagekontrolle.
9. Platzieren des Hüllkatheters.
10. Abschließend fixieren der Schleuse und des Hüllkatheters mittels spezieller Pflaster.

#### 3.8.4 *Laserung*

Die Laserung wird MRT-gesteuert durchgeführt und vollzieht sich in folgenden Einzelschritten:

1. Der Patient wird auf eine Trage umgelagert und in die benachbarte MRT-Einheit transportiert.
2. Dort werden Magnetitmarkierungen in den Hüllkatheter eingeführt und die Applikatorsysteme befestigt.
3. Lagekontrolle der Schleusen- und Hüllkatheterposition durch axiale, sagittale, coronare oder paraaxial gewinkelte Gradientenechosequenzen, unter Umständen mit Lagekorrektur und anschließend erneuter Lagekontrolle.
4. Entfernung der Magnetitfasern und Einbringen der Laserapplikatoren in den Hüllkatheter.
5. Fixierung von Schleuse, Laserapplikator und Hüllkatheter in optimaler Position.
6. Falls erforderlich erneute Verabreichung von Dolantin i.v. als Analgetikum.
7. Einschalten der Lasergeräte unter Online-Monitoring einmal pro Minute mit Hilfe spezieller Thermostenzen.
8. Stoppen der Laserung und Entfernen der Laserapplikatoren und der Hüllkatheter.
9. Nach der Intervention wird der transkutane Punktionskanal mit Fibrinkleber (Tissucol Duo<sup>®</sup>) verschlossen. Zuerst wird dabei der doppelumige Katheter innerhalb der noch liegenden Schleuse vorgeschoben und danach der Zweikomponenten Fibrinkleber unter langsamen Rückzug der Schleuse inklusive des doppelumigen Katheters injiziert.

#### 3.8.5 *Nachbehandlung*

Im Anschluß an die Laserbehandlung wird dem Patienten eine sechsstündige Bettruhe verordnet. Während dieser Überwachungsphase werden anfangs halbstündig Vitalparameter wie Blutdruck und Puls kontrolliert. Nach zwei Stunden erweitert sich das Intervall auf Kontrollen einmal pro Stunde für die restlichen vier Stunden. Falls erforderlich kann dabei auch eine parenterale Flüssigkeitssubstitution auch in Kombination mit Antiemetika verabreicht werden.

Eine Kontrolle der Nekrosebildung nach der LITT-Sitzung ist von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg. Deshalb wird innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention nochmals eine MRT-Untersuchung der Leber durchgeführt. Im Rahmen dieser Nachuntersuchung sollen Informationen über das erzielte Nekrosevolumen, stattgefundenen Blutungen und Serome, sowie über eventuell verbliebenes Tumorgewebe gesammelt werden. Anschließend kann das weitere Procedere beschlossen werden, ob Reinterventionen notwendig sind oder Verlaufskontrollen durchzuführen sind.

#### *3.8.6 Verlaufskontrollen*

Nach erfolgreicher LITT schließen sich Verlaufskontrollen an. Diese werden in einem dreimonatigen Intervall durchgeführt. Das MRT-Untersuchungsprotokoll ist mit dem der Voruntersuchung identisch.

Abbildung 3.14 soll die einzelnen Schritte der LITT als Flußdiagramm übersichtlich darstellen:



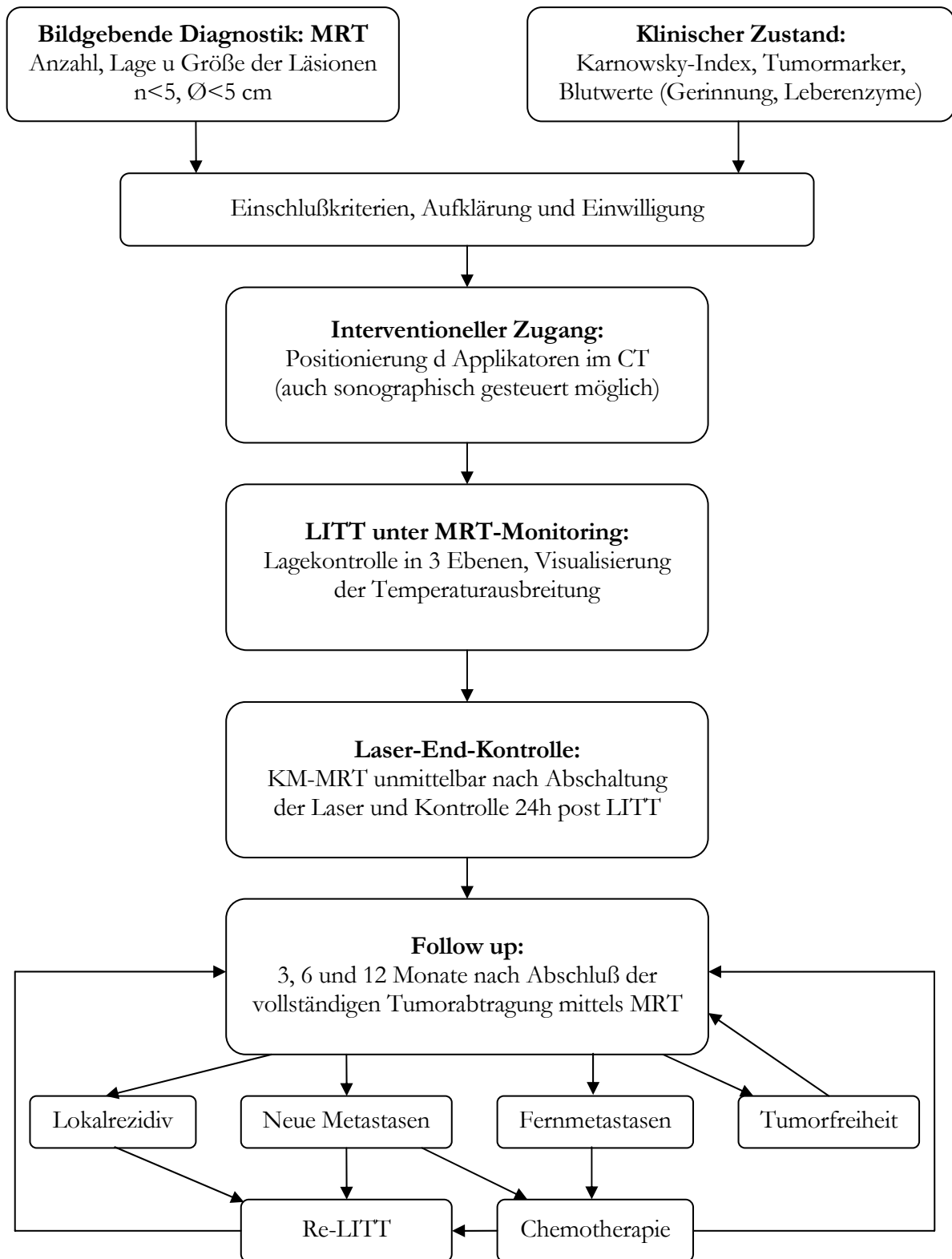


Abbildung 3.14: Flußdiagramm für die Anwendung der LITT.

### **3.9 Untersuchungsprotokoll TACE**

#### *3.9.1 Interventionsstrategie*

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Frankfurt wird die TACE ambulant durchgeführt. Auch hier dienen wieder die standardisiert durchgeführten MRT-Untersuchungen als Grundlage für die Festlegung der Interventionsstrategie. Die verwendeten Sequenzen der MRT-Untersuchung sind identisch mit denen der LITT-Voruntersuchung und in Abschnitt 3.2.2.1 bereits beschrieben.

Im Rahmen der Therapieplanung werden vor allem Parameter wie etwaige Tumordinfiltrationen in die Pfortader oder eine vorliegende Gallengangsobstruktion bewertet. Die übrigen Einflußgrößen sind denen der LITT-Therapieplanung entsprechend.

#### *3.9.2 Voruntersuchung*

Um sowohl die Tumorlokalisation als auch die Tumorausdehnung beurteilen zu können wird entweder eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Beide Verfahren enthalten kontrastmittelverstärkte Sequenzen, um auch die Vaskularisation der Tumoren beurteilen zu können. Anhand dieser Bildgebung wird die Therapieplanung durchgeführt.

Das MR-Untersuchungsprotokoll besteht ebenso wie das Protokoll der LITT-Untersuchungen aus T1-, T2- und Protonendichte-gewichteten Sequenzen in transversaler Schichtorientierung, ergänzt durch FLASH-2D-Gradientenechosequenzen in transversaler und sagittaler Schichtorientierung, sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA, 0,1 mmol/kg Körpergewicht).

#### *3.9.3 Punktion*

Zuerst wird ein intravenöser Zugang angelegt und eine Prämedikation verabreicht. Die Prämedikation dient dazu akute Beschwerden wie Nausea und Schmerzen im Oberbauch zu vermindern, sie besteht aus einem Opioid in Kombination mit einem Antiemetikum. Zusätzlich kann noch ein Glukokortikoid verabreicht werden.

Unter Durchleuchtung mittels DSA-Technik(42) wird die TACE verrichtet. Die benötigte Kontrastmittelmenge läßt sich so auf ein Minimum reduzieren, auch die Kontrastmitteldynamik ist besser einschätzbar. Die Qualität der diagnostischen und therapeutischen Informationen läßt sich weiter erhöhen durch Verwendung eines DSA-MRT Hybridsystems. Dadurch wird der Zugriff auf dreidimensionale Darstellung in der MRT möglich, ohne daß die applizierten

Katheter oder der Patient umpositioniert werden müssen. Ermöglicht wird dies durch einen speziellen Verbindungstisch zwischen MRT und DSA-Anlage(43).

Vor der eigentlichen Punktion wird eine lokale Infiltrationsanästhesie angewandt. Als Zugangsweg wird hauptsächlich die A. femoralis gewählt. Alternativ kann auch die A. brachialis punktiert werden. Die Katheterisierung findet mit einer 4-F-Schleuse in Seldinger-Technik statt. Zuerst wird eine diagnostische Oberbauchaortographie mittels eines Pigtail-Katheters durchgeführt.

Anschließend wird der Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior sondiert, dazu wird entweder ein Kobra- oder ein Sidewinderkatheter benutzt. Hierbei kommen die gesamten tumorversorgenden Arterien und sämtliche Kollateralen zur Darstellung und es wird eine indirekte Splenoportographie angefertigt.

Unter Durchleuchtung werden anschließend die Segment- bzw. Subsegmentarterien sondiert, die den Tumor versorgen. Dazu werden koaxiale 2 F-Trackerkatheter benutzt. Während der Embolisation ist auf eine Schonung der Abgänge der A. cystica und der A. gastroduodenalis zu achten.

#### *3.9.4 Embolisation*

Zur Behandlung von Lebermetastasen mit TACE wird eine Mischung aus Mitomycin C (medac; Hamburg, 12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche maximal 10 mg) und Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet; Sulzbach, maximal 15 ml von der arteriellen Stase abhängig) appliziert. Dabei wird die Embolisatemulsion unter gepulster Durchleuchtung eingebracht.

Die Lipiodolemulsion wird bei der superselektiven Embolisation in Portionen zu 1-2 ml verabreicht, bis die komplette arterielle Stase innerhalb des Tumors erreicht ist. Geachtet werden muß auf die Vermeidung eines Refluxes des Embolisats in nichtbetroffene Leberabschnitte und andere Organe.

Anschließend wird Spherex<sup>®</sup> (Pharmacia & Upjohn; Erlangen, maximal 450 mg) injiziert, um die tumorversorgenden Arterien temporär zu okkludieren. Diese Suspension besteht aus Stärkemikrosphären deren mittlerer Durchmesser 45 µm beträgt, die Halbwertszeit liegt bei 25 Minuten(35, 39).

Zum Abschluß wird Magnevist als MR-Kontrastmittel injiziert

Im Regelfall werden 2-3 Sitzungen im Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Da die Okklusion durch TACE nur temporär wirkt, läßt sich diese Prozedur fast beliebig wiederholen. Vorteilhaft ist auch daß dabei keine Kollateralenbildung induziert wird.

#### *3.9.5 Nachbehandlung*

Im Anschluß an die TACE Sitzung wird ein Druckverband angelegt. Die Überwachungsphase beträgt 6 Stunden. In dieser Zeit werden regelmäßig Blutdruck und Pulskontrollen durchgeführt.

Innerhalb von 24-48 h nach dem Eingriff wird eine CT-Nachkontrolle durchgeführt. Die native CT-Untersuchung dient zur Kontrolle der Embolisatverteilung. Da sich Lipiodol im CT-Bild hyperdens darstellt, läßt sich die Lipiodolverteilung bzw. -absättigung leicht beurteilen. Eine etwaige Embolisatverschleppung kann so rechtzeitig erkannt werden(44).

#### *3.9.6 Verlaufskontrollen*

Um die Größe und das Volumen der mit TACE behandelten Läsionen erfassen zu können werden MRT-Kontrollen durchgeführt. Mit MR-Untersuchungen lassen sich die Läsionen dreidimensional ausmessen, das Standardprotokoll ist mit dem für die LITT Verlaufskontrollen beschriebenen identisch. Sobald sich eine Größenreduktion unter 5 cm maximalen Durchmessers eingestellt hat, wird der Patient einer LITT Behandlung zugeführt.

In Abbildung 3.15 ist ein Flußdiagramm zur Veranschaulichung der TACE vor LITT Behandlung dargestellt.

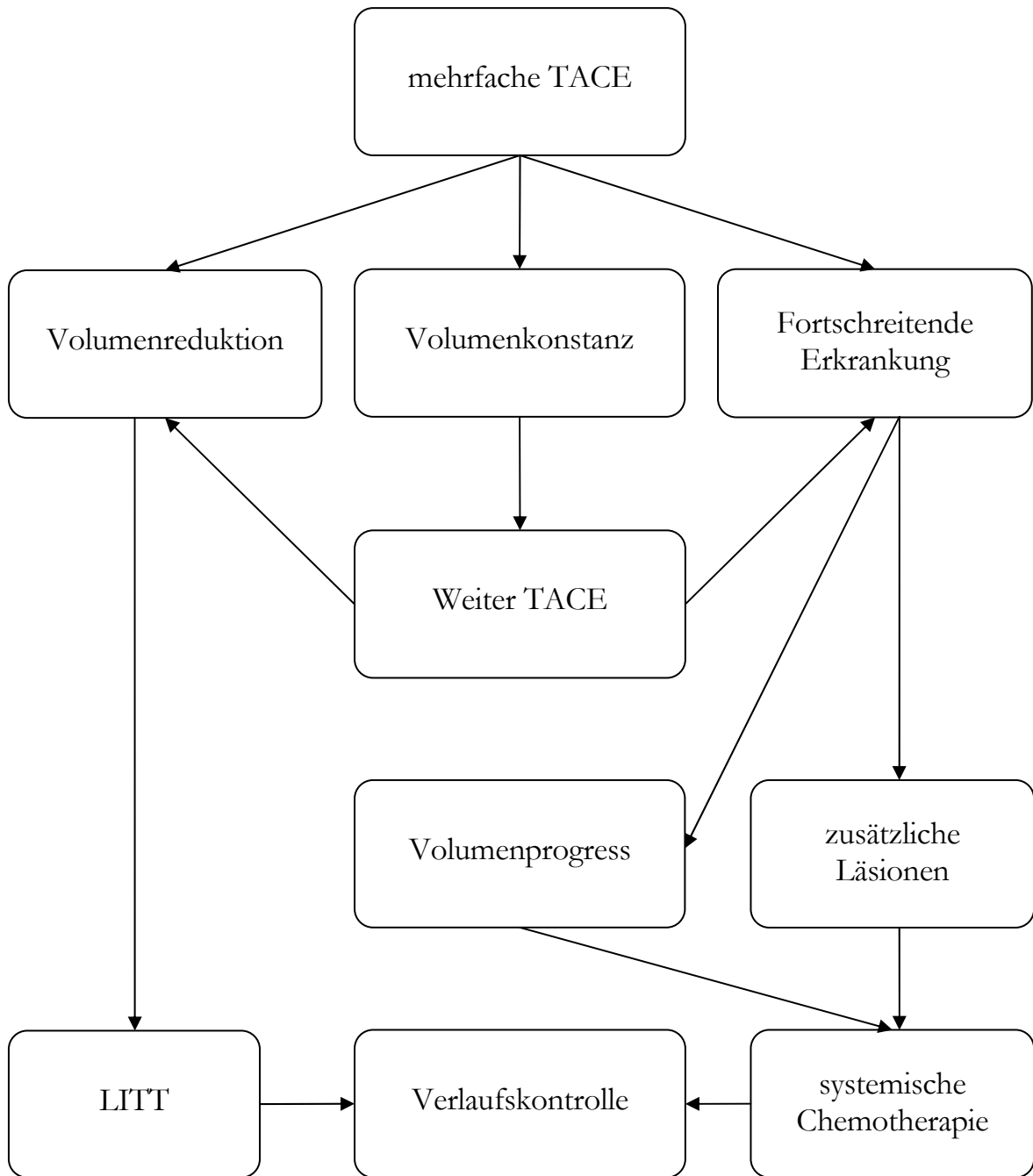


Abbildung 3.15: Flußdiagramm für die TACE vor LITT Therapie.

### 3.10 Auswertekriterien

Es wurden folgende Parameter erfasst und zur Auswertung herangezogen:

1. Größe der Ausgangsläsion vor LITT
2. Größe der induzierten Nekrose 24 h post LITT
3. Größe der Nekrose in Verlaufskontrollen 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach LITT
4. Betrag der applizierten Energie.

Um die Größen der Läsionen und Nekrosen bestimmen zu können, wurde auf die vorinstallierten Meßprogramme des jeweiligen Kernspintomographen zurückgegriffen. Die Messungen erfolgten in drei Ebenen anhand der kontrastmittelverstärkten Gradientenechosequenzen (FLASH2D) in transversaler und sagittaler Schichtorientierung.

Zur Berechnung des Volumens der ausgemessenen Herde wurde folgende Formel benutzt:

$$\frac{\text{Länge} \cdot \text{Breite} \cdot \text{Höhe}}{2} \text{ [cm}^3\text{]}$$

Formel 3.1

Diese Formel beschreibt näherungsweise das Volumen der gemessenen Läsionen und Nekrosen. Im Rahmen der Meßtoleranzen in bezug auf die gewählte Schicht für die Messung des maximalen Durchmessers in einer Ebene, die Schichtdicke von 8 mm und das Auflösungsvermögen der verwendeten MRT-Sequenzen ist diese Näherung praktikabel und ausreichend genau.

#### 3.10.1 Gegenüberstellung der erzielten Nekrosevolumina

Die applizierte Energie während der LITT Sitzung wurde aus der Laserleistung und der Einschaltdauer des Lasers bestimmt. Die so errechnete Energie wurde in sechs Kategorien aufgeteilt zwischen 0-300 kJ jeweils in 50 kJ Abschnitten.

Innerhalb derselben Kategorie der applizierten Energie wurden die mittleren Nekrosevolumina errechnet, jeweils getrennt nach Therapieform. Zusätzlich wurden noch die positiven und negativen Standardabweichungen der Mittelwerte der Nekrosevolumina bestimmt.

### *3.10.2 Vergleich der applizierten Energie in Abhängigkeit von der Größe der Läsion*

Um Unterschiede in der Menge der applizierten Energie zwischen den Größengruppen der Ausgangsläsionen aufzuzeigen, wurde für die entsprechende Kategorie der Läsionsgröße der Mittelwert der applizierten Energie errechnet, jeweils getrennt nach der Therapieform. Die Standardabweichungen der Mittelwerte wurden ebenfalls ermittelt.

Die Größe der Läsionen wurde in vier Kategorien eingeteilt, vergleichbar zu den Einteilungen anderer Arbeitsgruppen. Folgende Einteilung wurde benutzt:

1. von 1 – 2 cm
2. von 2 – 3 cm
3. von 3 – 4 cm
4. größer als 4 cm.

### *3.10.3 Nekrosrückbildung in Verlaufskontrollen*

Zur Analyse der Nekrosrückbildung im Verlauf nach der LITT wurden Verlaufskontrollen durchgeführt. Die Kontrollen fanden im Abstand von 24 h, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten nach LITT statt.

Die mittleren Nekrosevolumina für die entsprechende Kontrolluntersuchung wurden errechnet und zwischen den jeweiligen Therapieformen verglichen. Außerdem wurden noch die positiven und negativen Standardabweichungen der zugehörigen Mittelwerte berechnet.

### *3.10.4 Statistische Auswertungen*

In den Überlebensanalysen wurde die Wahrscheinlichkeit bestimmt, mit der ein zu beobachtendes Ereignis im Laufe der Zeit eintritt oder nicht. Der Tod des Patienten war in diesem Fall das betrachtete Ereignis. Die Überlebenszeit wurde wie folgt definiert: Der Zeitraum in Monaten von Beginn der LITT Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bzw. dem Tod des Patienten.

Eine international gebräuchliche Methode um kumulative Überlebenszeiten zu berechnen ist die Methode nach Kaplan-Meier. Um den Einfluß verschiedener Faktoren beschreiben zu können wurden die gefundenen Unterschiede mit dem Log rank Test auf Signifikanz geprüft. Dabei wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant gewertet.

Außerdem wurden Häufigkeitsauszählungen durchgeführt. Zur Veranschaulichung dienen Diagramme und Tabellen.

#### *3.10.4.1 Kaplan-Meier Überlebenszeitberechnungen*

Die Analyse der Überlebenszeiten erfolgte getrennt nach folgenden Merkmalen:

- Gesamtüberlebensdaten der eingeschlossenen Patienten

Alle 278 Patienten wurden auf ihre Überlebenszeit bezüglich des Zeitraums von Beginn der LITT bis zum Tod bzw. bis zum Endes des Beobachtungszeitraums hin untersucht.

- verschiedene Primärtumoren

Folgende Kodierungen wurden benutzt um die unterschiedlichen Primärtumoren zu klassifizieren:

1. kolorektale Karzinome
2. Mammakarzinome
3. hepatozelluläre Karzinome (HCC)
4. sonstige Primärtumoren

- Indikationen zur LITT

Hier wurden die Indikationen in 5 Gruppen eingeteilt:

1. Zustand nach Leberteilresektion
2. bilobulärer Befall der Leber
3. allgemeine OP-Kontraindikationen
4. OP-Ablehnung durch den Patienten
5. OP-Ablehnung durch den Chirurgen



- Überlebensraten nach Therapieform

Die Unterschiede der Überlebensraten zwischen den beiden Therapieformen wurden untersucht:

1. TACE und LITT Kombitherapie
2. LITT Monotherapie

#### *3.10.5 Datenerfassung und Dokumentation*

Zur Dokumentation wurden speziell angefertigte Dokumentationsbögen benutzt. Die mit diesen Bögen erhobenen Befunde, die erfassten Behandlungsdaten und auch die kodierten Auswertedaten wurden in einer PC-gestützten Datenbank gesammelt (Access97 für Windows™).

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe eines Statistik Software Pakets (SPSS 12.0 für Windows™) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Die folgenden Daten beziehen sich auf eine Auswahl von 278 Patienten, die im Zeitraum von Februar 2000 bis März 2001 mit LITT behandelt wurden. Die jeweilige Situation der Patienten wurde im vorhergehenden Abschnitt bereits erläutert.

### 4.1 Gegenüberstellung der erzielten Nekrosevolumina

Im Bereich von 0-300 kJ wurde die applizierte Energie in 50 kJ Schritten aufgeteilt. In der ersten Untergruppe von 0-50 kJ wurden 22 Läsionen der vorembolisierten Patienten und 109 Läsionen der nicht embolisierten Patienten behandelt. Im Mittel betrug das Nekrosevolumen in dieser Untergruppe  $37,02 \text{ cm}^3$  bei den vorembolisierten Patienten und  $32,94 \text{ cm}^3$  bei den nicht embolisierten.

In der zweiten Untergruppe von 51-100 kJ wurden 26 Läsionen von vorembolisierten Patienten mit einem mittleren Nekrosevolumen von  $95,56 \text{ cm}^3$  und 132 Läsionen von nicht embolisierten Patienten mit  $53,93 \text{ cm}^3$  als mittlerem Nekrosevolumen gemessen.

Die Anzahl der behandelten Läsionen in der dritten Untergruppe von 101-150 kJ betrug 18 bei den vorembolisierten Patienten und 73 bei den nicht embolisierten. Das mittlere Nekrosevolumen lag bei  $107,98 \text{ cm}^3$  bei den vorembolisierten Patienten und  $86,93 \text{ cm}^3$  bei den nicht embolisierten.

Die vierte Untergruppe von 151-200 kJ enthielt 20 Läsionen von vorembolisierten Patienten mit einem mittleren Nekrosevolumen von  $172,32 \text{ cm}^3$  und 41 Läsionen von nicht embolisierten Patienten mit einem mittleren Nekrosevolumen von  $103,80 \text{ cm}^3$ .

In der fünften Untergruppe von 201-250 kJ wurden 8 Läsionen von vorembolisierten Patienten mit einem mittleren Nekrosevolumen von  $213,87 \text{ cm}^3$  und 26 Läsionen von nicht embolisierten Patienten mit  $121,04 \text{ cm}^3$  als mittlerem Nekrosevolumen gemessen.

Die Anzahl der behandelten Läsionen in der sechsten Untergruppe von 251-300 kJ betrug 4 bei den vorembolisierten Patienten und 10 bei den nicht embolisierten. Das mittlere Nekrosevolumen lag bei  $303,49 \text{ cm}^3$  bei den vorembolisierten Patienten und  $117,96 \text{ cm}^3$  bei den nicht embolisierten. Bei gleicher applizierter Energie ist das Nekrosevolumen der vorembolisierten Patienten in jeder Untergruppe also größer als bei den nicht embolisierten Patienten.

In der Abbildung 4.1 sind diese Werte zusammengefaßt:

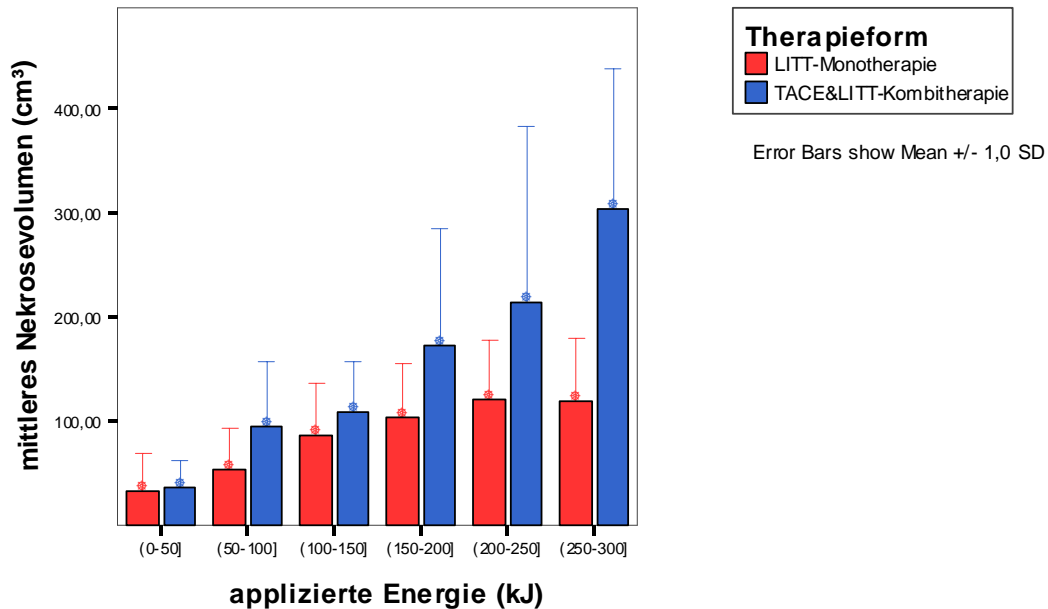


Abbildung 4.1: Gegenüberstellung der erzielten Nekrosevolumina, aufgeschlüsselt nach applizierter Energie und Therapieform.

Wie aus der Abbildung 4.1 zu entnehmen ist, zeichnet sich folgender Trend ab; bei vergleichbarer applizierter Energie entwickeln die Patienten aus der TACE und LITT-Kombi-Gruppe größere Nekrosevolumina als die Patienten der LITT-Mono-Gruppe.

Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede in der Nekroseentwicklung ist der eingeschränkte Blutfluß in den Lebern der TACE und LITT-Kombi-Gruppe. Durch die neoadjuvant durchgeführte TACE wird der Blutfluß in den tumorversorgenden Gefäßen derart verringert, daß eine stärkere Hitzeeinlagerung im Zielgewebe möglich wird. In der LITT-Mono-Gruppe dagegen sorgt der uneingeschränkte Blutfluß für eine unerwünschte Kühlung des Zielgewebes während der Intervention. Die Wärme wird dann systemisch abgeführt, die Transpiration der Patienten intensiviert sich.

#### 4.1.1 Vergleich der applizierten Energie in Abhängigkeit von der Größe der Läsion

Um den Einfluß des Volumens der initialen Läsion auf die applizierte Energie zu untersuchen, wurden Gruppen gebildet nach der Größe der Läsion unmittelbar vor Therapiebeginn mit LITT. Die mittlere applizierte Energie wurde in Abhängigkeit von den Größengruppen dargestellt.

Im einzelnen fanden sich dabei folgende Werte: In der ersten Gruppe mit Läsionen zwischen 1 und 2 cm Durchmesser wurden 127 Läsionen der LITT-Mono-Gruppe mit 47,72 kJ behandelt, in der Kombitherapiegruppe wurden 9 Läsionen mit 29,23 kJ behandelt.

Die zweite Größengruppe zwischen 2 und 3 cm Läsionsdurchmesser umfaßte 129 Läsionen mit 95,12 kJ applizierter Energie der Monotherapiegruppe und 25 Läsionen mit 75,05 kJ applizierter Energie der Kombitherapiegruppe.

In der dritten Gruppe mit Läsionen im Durchmesser zwischen 3 und 4 cm waren 82 Läsionen mit 129,31 kJ applizierter Energie der LITT-Mono-Gruppe vertreten und 20 Läsionen mit 128,24 kJ applizierter Energie der TACE und LITT-Kombi-Gruppe.

Die vierte Größengruppe von 4 cm aufwärts Läsionsdurchmesser enthielt 58 Läsionen mit 185,43 kJ applizierter Energie der Monotherapiegruppe und 49 Läsionen mit 172,70 kJ applizierter Energie innerhalb der Kombitherapiegruppe.

<b>Größengruppe</b>	1	2	3	4
<b>Mittlere applizierte Energie (kJ)</b>	47,72	95,12	129,31	185,43
<b>Anzahl Läsionen</b>	127	129	82	58

Tabelle 4.1: Zusammenstellung der mittleren applizierten Energie der LITT-Monotherapie Patienten aufgeschlüsselt nach Größengruppe.

<b>Größengruppe</b>	1	2	3	4
<b>Mittlere applizierte Energie (kJ)</b>	29,23	75,05	128,24	172,70
<b>Anzahl Läsionen</b>	9	25	20	49

Tabelle 4.2: Zusammenstellung der mittleren applizierten Energie der TACE und LITT-Kombitherapie Patienten aufgeschlüsselt nach Größengruppe.

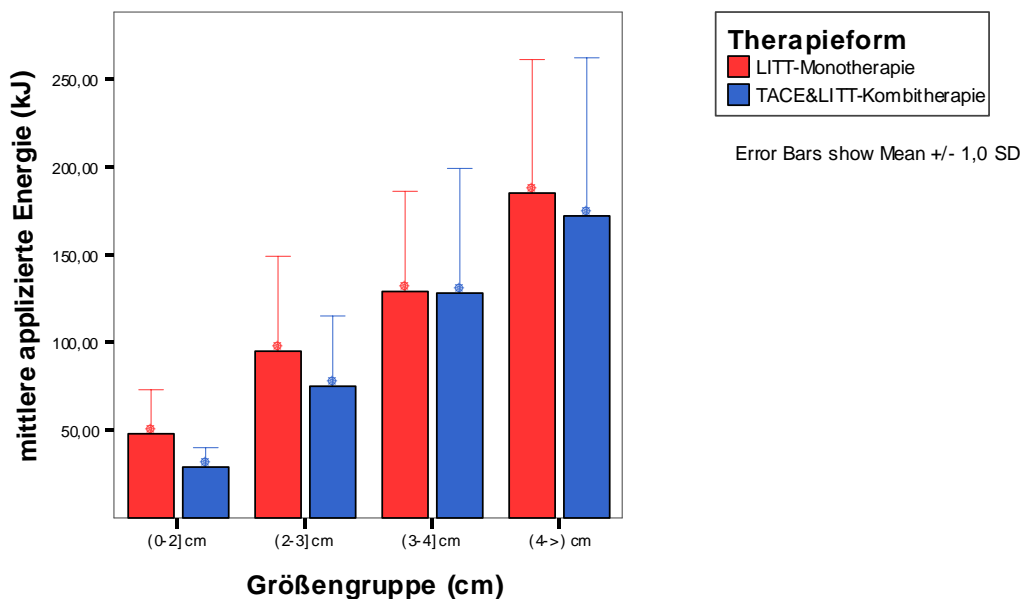


Abbildung 4.2: Diagramm mit Darstellung der applizierten Energie in den verschiedenen Größengruppen, aufgeteilt nach Therapieform.

Tabelle 4.1 und 4.2 sowie das Diagramm aus Abbildung 4.2 zeigen einen Trend zu mehr applizierter Energie innerhalb der LITT-Monotherapie Gruppen gegenüber niedrigerer applizierter Energie in den TACE und LITT-Kombitherapie Gruppen, jeweils in derselben Größengruppe.

Dieser Trend läßt sich auch wieder durch den eingeschränkten Blutfluß in den neoadjuvant mit TACE therapierten Läsionen erklären. Demnach ist weniger Energie erforderlich um eine Läsion mit gegebenem Durchmesser zu abladieren, als in der LITT-Monotherapiegruppe, da der verminderte Blutfluß eine intensivere Hitzeeinlagerung ermöglicht.

Daraus ergibt sich auch eine kürzere Interventionsdauer für die LITT-Sitzung bei der Gruppe mit neoadjuvanter TACE vor LITT. Wenn für die Ablation einer Läsion in der LITT-Monotherapiegruppe jeweils mehr Laserenergie zur Ablation erforderlich ist als in der TACE und LITT-Kombigruppe, ergibt sich im Umkehrschluß bei konstanter Laserleistung eine Verkürzung des Zeitintervalls bis zur vollständigen Ablation einer Läsion mit vorgegebenem Durchmesser.

## 4.2 Nekroserückbildung in Verlaufskontrollen

Um die Nekroserückbildung zu vergleichen wurden 64 vorembolisierte und 214 nicht embolisierte Patienten in Follow-up Untersuchungen kontrolliert. Die Verlaufskontrollen fanden im Abstand von 24 Stunden, 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten nach LITT statt.

Im einzelnen ergaben sich dabei folgende Mittelwerte: Das mittlere Volumen der Läsionen prä LITT betrug  $34,28 \text{ cm}^3$  bei den Patienten mit der TACE und LITT-Kombithherapie. Bei den LITT-Monotherapie Patienten dagegen  $11,92 \text{ cm}^3$ .

Das mittlere Volumen der Nekrose 24 h post LITT ergab  $122,17 \text{ cm}^3$  für die TACE und LITT-Kombithherapie Gruppe und  $66,36 \text{ cm}^3$  für die LITT-Monotherapie Gruppe.

Für die Patienten der TACE und LITT-Kombithherapie belief sich das mittlere Volumen der 3 Monatsverlaufskontrolle auf  $89,79 \text{ cm}^3$  und für die Patienten der LITT-Monotherapie auf  $38,16 \text{ cm}^3$ .

Die Patienten in der TACE und LITT-Kombi-Gruppe erreichten ein mittleres Volumen von  $68,70 \text{ cm}^3$  für die 6 Monatskontrolle im Vergleich zu  $26,86 \text{ cm}^3$  für die Patienten in der LITT-Monogruppe.

Innerhalb der TACE und LITT-Kombithherapie Gruppe ergab sich ein mittleres Volumen von  $50,32 \text{ cm}^3$  für die 12 Monatsverlaufskontrolle gegenüber  $28,83 \text{ cm}^3$  in der LITT-Monotherapie Gruppe.

Bezogen auf das Volumen der Ausgangsläsion vor LITT fiel das Nekrosevolumen der vorembolisierten Patienten vom 3,56 fachen 24 Stunden nach LITT über das 2,62 fache nach 3 Monaten, das 2,00 fache nach 6 Monaten und bis auf das 1,47 fache nach 12 Monaten.

Bei den nicht embolisierten Patienten dagegen vom 5,57 fachen 24 Stunden nach LITT über das 3,20 fache nach 3 Monaten, das 2,25 fache nach 6 Monaten und bis auf das 2,42 fache nach 12 Monaten.

Abbildung 4.3 dient zur Veranschaulichung dieser Daten:

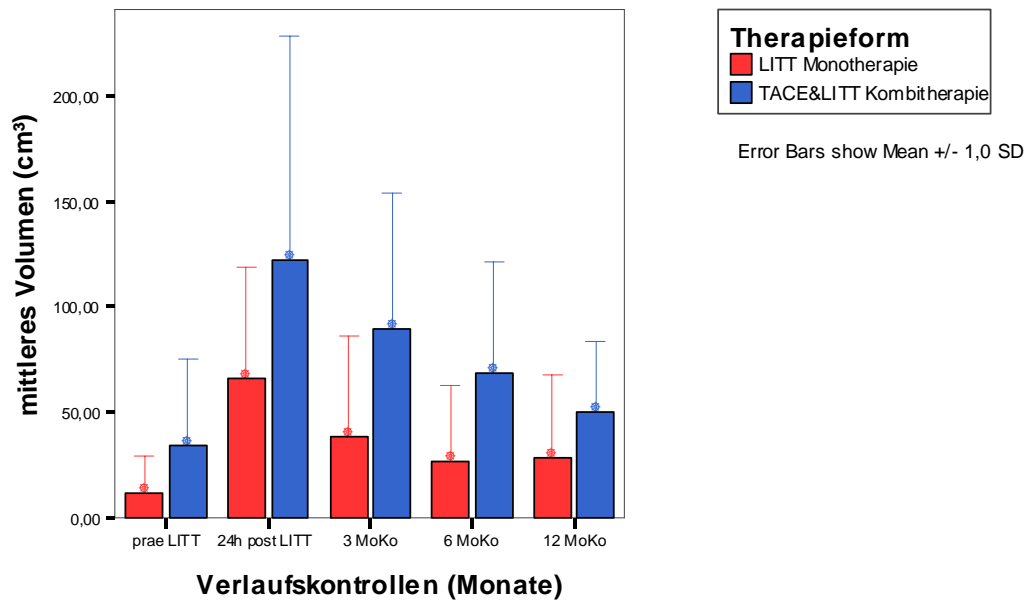


Abbildung 4.3: Nekroserrückbildung in Verlaufskontrollen 24h, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach LITT; getrennt nach Therapieform.

Der Anteil um den sich das Nekrosevolumen von einer Verlaufskontrolle zur nächsten verringert ist in beiden Gruppen vergleichbar, auch wenn die Nekrosen der TACE und LITT-Kombi-Gruppe tendenziell größer ausfallen als die der LITT-Mono-Gruppe. Die Nekroserrückbildung im Verlauf wird durch neoadjuvante TACE demnach nicht beeinflusst.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich folgende Vorteile der Kombination einer neoadjuvanten TACE zusammen mit LITT gezeigt haben:

1. Bei gleicher applizierter Energie ergibt sich eine größere Ausdehnung der erzielten Nekrose.
2. Bei vergleichbarem Durchmesser der zu behandelnden Läsion ist weniger Laserenergie erforderlich um dasselbe Ausmaß einer Nekrose zu erreichen wie mit LITT alleine.
3. Da weniger Laserenergie zu applizieren ist ergibt sich auch eine kürzere Interventionsdauer pro Therapiesitzung für entsprechend vergleichbare Durchmesser der zu therapierenden Läsion.
4. Es haben sich keine negativen Auswirkungen im Hinblick auf eine etwaige verzögerte Nekroserückbildung in den Verlaufskontrollen gezeigt.



#### 4.2.1 Falldarstellungen

Die nachfolgend dargestellten Fälle wurden paarweise gegenübergestellt und sollen die Unterschiede im Verlauf zwischen den beiden Therapiegruppen illustrieren. Ausgangspunkt ist jeweils eine Läsion mit vergleichbarer Ausdehnung im Volumen, deren Nekroseentstehung bei LITT verglichen wurde. In den weiteren Verlaufskontrollen wurde dann deren Nekroserückbildung entsprechend gegenübergestellt.

Das erste Paar zeigt eine Patientin aus der TACE und LITT-Kombitherapiegruppe mit einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms im Segment 5/6 auf der linken Seite unmittelbar vor LITT. Auf der rechten Seite befindet sich entsprechend als Vertreter der LITT-Monotherapiegruppe eine Patientin ebenfalls mit einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms im Segment 8 auch direkt vor LITT. Das Volumen der Ausgangsläsion beträgt links  $27,88 \text{ cm}^3$  und auf der rechten Seite  $27,27 \text{ cm}^3$ . Abbildung 4.4:

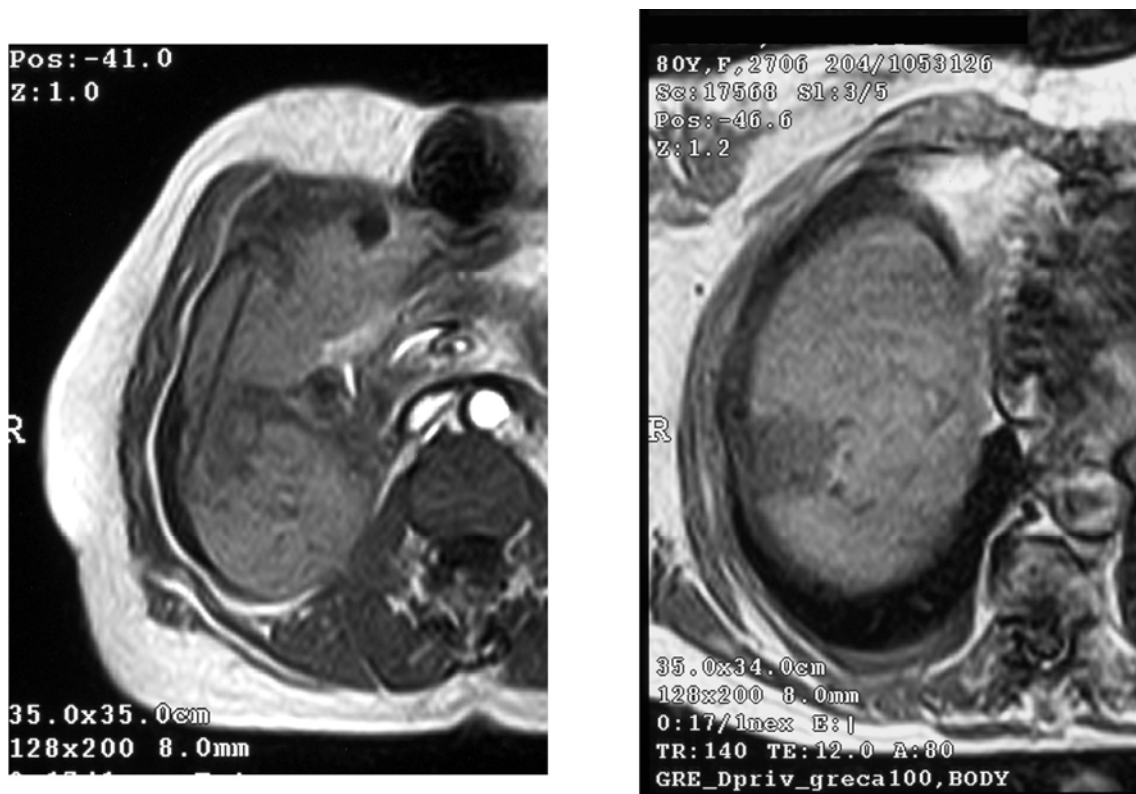


Abbildung 4.4: Vergleich der Ausgangsläsion prä-LITT; links neoadjuvant TACE und rechts LITT-Mono jeweils eine Gradientenechosequenz. Die Läsionen stellen sich hypointens dar. Links ist noch ein Applikator als hypointenser Streifen sichtbar.

Die nächsten Aufnahmen zeigen dieselben Läsionen 24h post LITT. Bei der neoadjuvant mit TACE behandelten Läsion links ist ein Nekrosevolumen von  $139,80 \text{ cm}^3$  entstanden, rechts dagegen in der mit LITT alleine behandelten Läsion ein Volumen von  $69,30 \text{ cm}^3$ . Die applizierte

Energie belief sich auf 112,25 kJ links gegenüber 184,08 kJ rechts. Dieses Beispiel zeigt eindrucksvoll die erhöhte Temperaturempfindlichkeit des Tumorgewebes der embolisierten Leber im Gegensatz zur nicht embolisierten, es ist eine wesentlich größere Nekrose mit deutlich weniger eingebrachter Energie entstanden. Abbildung 4.5:

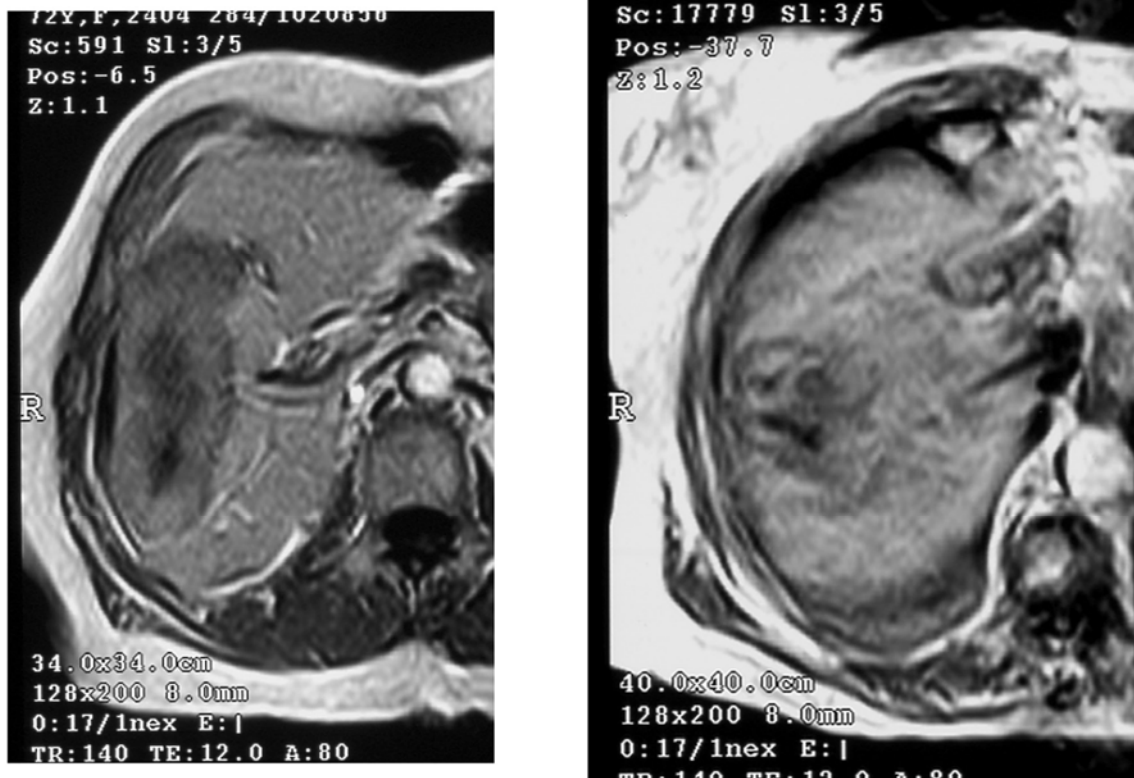


Abbildung 4.5: Gradientenechosequenz nach Kontrastmittelgabe 24 h post LITT, die Läsionen nehmen kein Kontrastmittel auf und stellen sich hypointens dar.

In den folgenden 3 Monatsverlaufskontrollen dehnen sich die Nekrosen der Läsionen in beiden Therapiegruppen weiter aus, ihr Volumen beträgt 186,80 cm<sup>3</sup> für die Kombitherapie Läsion und 81,68 cm<sup>3</sup> für die Monotherapie Läsion. Die Binnenstruktur der Läsionen stellt sich inhomogen dar im Sinne von ödematösen und liquifizierenden Um- und Abbauvorgängen, die Größenprogredienz ist demnach nicht als Tumorprogress zu werten. Dies zeigt sich auch in den anschließenden Kontrollen 6 Monate nach LITT, indem sich das Volumen wieder verringerte. Abb. 4.6:

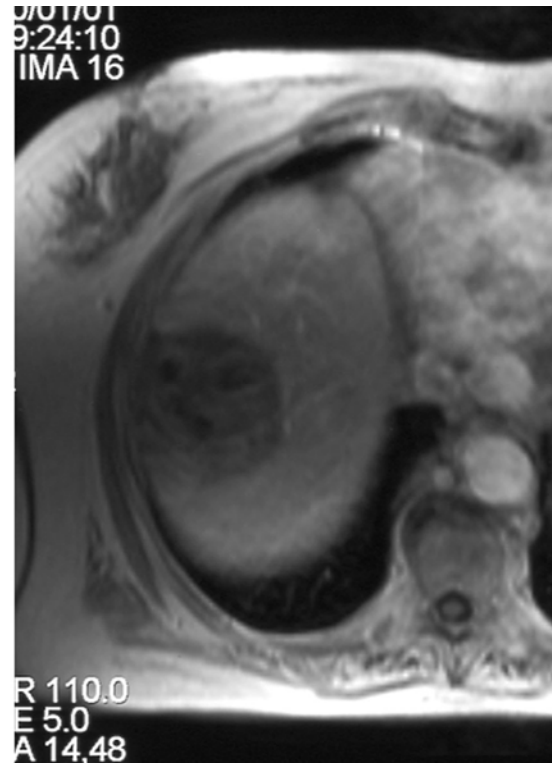
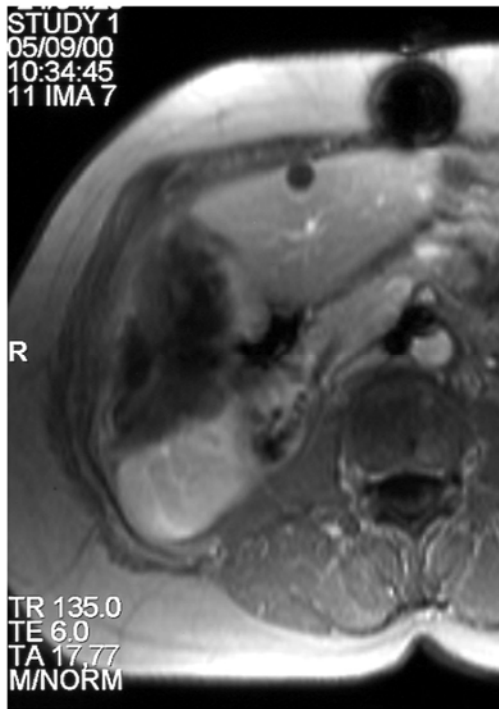


Abbildung 4.6: 3 Monatskontrolle mit ausgedehnten Nekrosearealen in einer kontrastmittelverstärkten Gradientenechosequenz. Die Nekrosen stellen sich jeweils inhomogen hypointens dar.

Im weiteren Verlauf zeigte sich in der 6 Monatskontrolle ein Rückgang der beiden Nekrosevolumina. Das Volumen betrug  $134,70 \text{ cm}^3$  für die Läsion der neoadjuvant mit TACE therapierten Läsion und  $40,50 \text{ cm}^3$  für die LITT-Mono therapierte Läsion.

Die Resorptionsvorgänge scheinen also innerhalb von 3 Monaten einen erheblichen Anteil des nekrotischen Areals abgebaut zu haben. Das Volumen der Nekrose 24 h post LITT ist bei der Kombitherapie Läsion links wieder erreicht und bei der Monotherapie Läsion deutlich unterschritten.

Abbildung 4.7 zeigt die entsprechenden Aufnahmen:

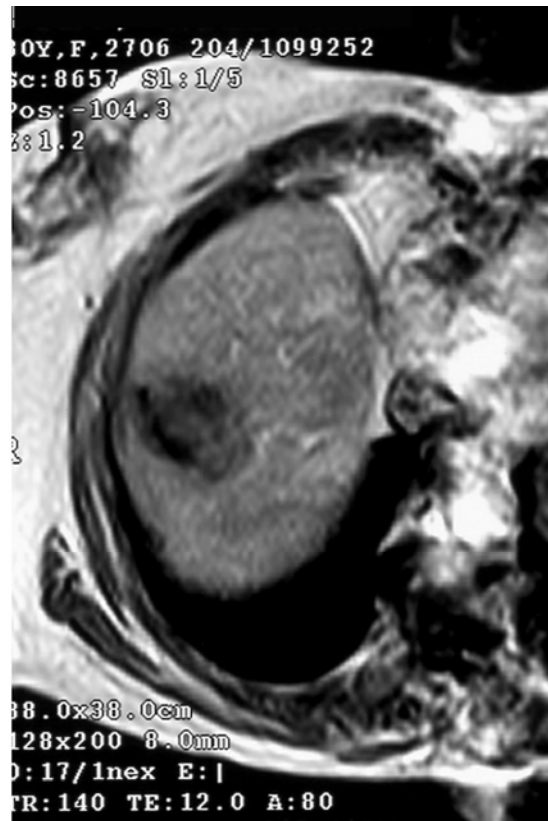
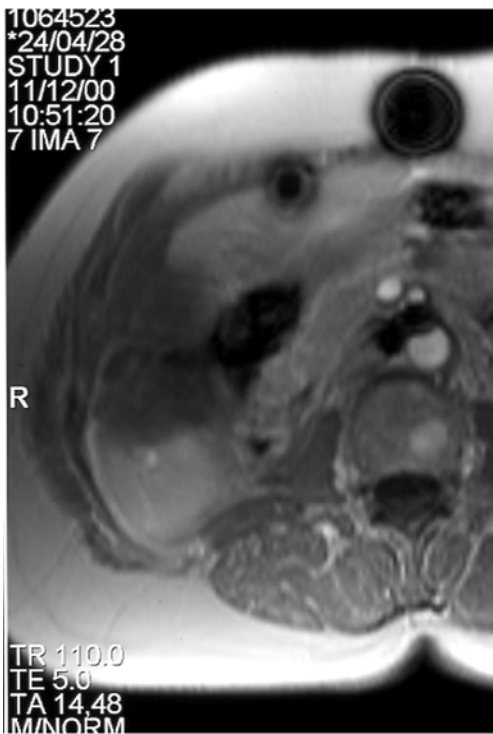


Abbildung 4.7: 6 Monatskontrolle post LITT. Wieder jeweils eine kontrastmittelverstärkte Gradientenechosequenz mit hypointens dargestellten Nekrosearealen.

Interessanterweise überschreitet die durch LITT induzierte Nekrose der neoadjuvant mit TACE behandelten Läsion mit ihrem Sicherheitssaum das Volumen derselben Läsion vor TACE. Dies wirft die Frage auf, ob eine Kombitherapie aus TACE und LITT überhaupt notwendig gewesen wäre. Vielleicht hätte diese Metastase auch mit einer alleinigen LITT ohne neoadjuvante TACE ausreichend ablatiert werden können. Die Kombitherapie führte jedenfalls zu einem erheblich weiter ausgedehnten Nekroseareal als das der entsprechend verglichenen Läsion der LITT-Monotherapiegruppe.

Das zweite Paar besteht ebenso wie das erste aus Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms. Die Metastase des Patienten der neoadjuvant mit TACE behandelten Gruppe auf der linken Seite befindet sich im Segment 6. Das Volumen vor LITT betrug 62,96 cm<sup>3</sup>.

Die Metastase des Patienten in der LITT Monotherapiegruppe auf der rechten Seite war im Segment 4a/8 lokalisiert. Das Volumen dieser Metastase belief sich auf 58,08 cm<sup>3</sup>. Abbildung 4.8:

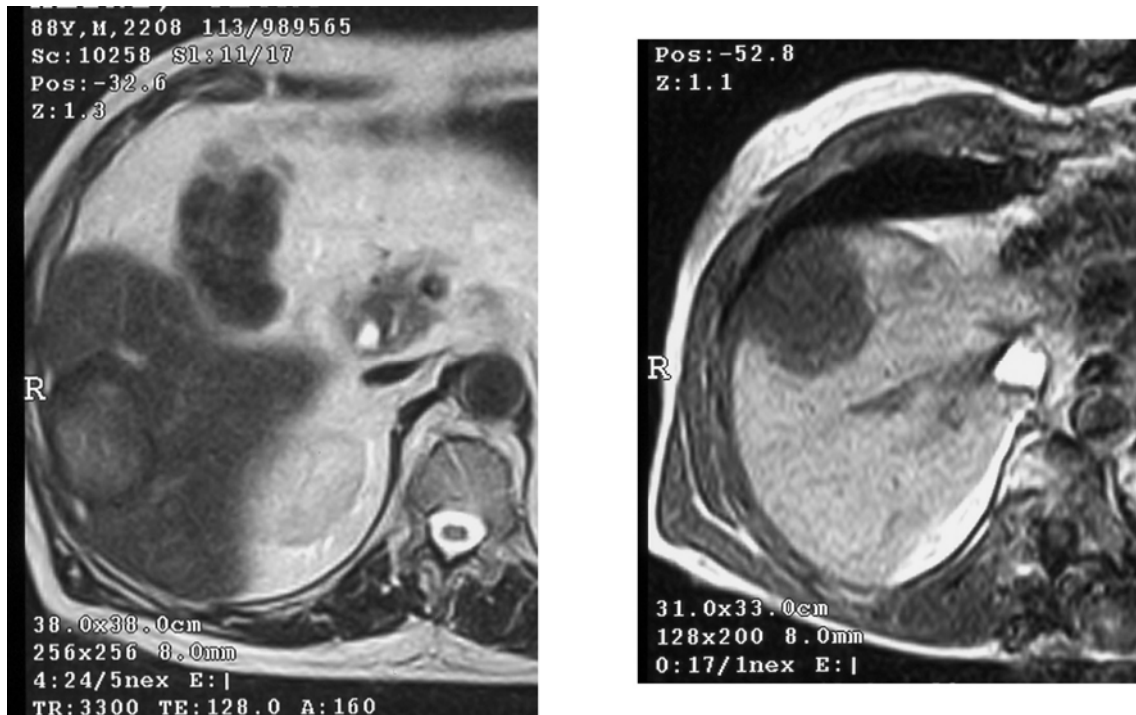


Abbildung 4.8: Vergleich zwischen einer Läsion mit Kombitherapie links in einer T2 gewichteten Fast Spin Echo Sequenz und Monotherapie rechts in einer Gradientenechosequenz vor LITT. In der FSE Sequenz auf der linken Seite stellt sich die Metastase isointens dar, umgeben von einem hypointensen Randsaum. Die Läsion in der Gradientenechosequenz erscheint hypointens.

Im Anschluß sind dieselben Metastasen 24 h nach LITT dargestellt. Das erreichte Nekrosevolumen betrug 117,45 cm<sup>3</sup> auf der linken Seite mit der Kombitherapie und 70,2 cm<sup>3</sup> auf der rechten Seite mit der Monotherapie. Dabei wurden bei der kombitherapierten Läsion 168,11 kJ Energie appliziert und 229,14 kJ bei der monotherapierten Läsion auf der rechten Seite.

Auch hier zeigt sich wieder eine wesentlich größere Nekroseinduktion bei der vorembolisierten Metastase bei niedrigerer applizierter Energie. Der Sicherheitssaum ist rechts sehr knapp bemessen. Abbildung 4.9:



Abbildung 4.9: 24 h post LITT jeweils eine kontrastmittelverstärkte Gradientenechosequenz, die Nekrosen stellen sich hypointens dar. Auf der rechten Seite ist dorsolateral ein subkapsuläres Hämatom zu sehen.

Die 3 Monatskontrollen sind im Anschluß dargestellt. Auch hier dehnte sich das Nekroseareal der Metastase aus der TACE und LITT Gruppe weiter aus. Es belief sich auf 123,75 cm<sup>3</sup>. Das Nekrosevolumen der Läsion aus der LITT Monotherapiegruppe dagegen betrug 56,25 cm<sup>3</sup>. Hier wurde das Niveau der Volumenausdehnung der Ausgangsläsion wieder erreicht. Zusätzlich hat sich eine neue Metastase in der Umgebung der ersten Läsion gebildet.

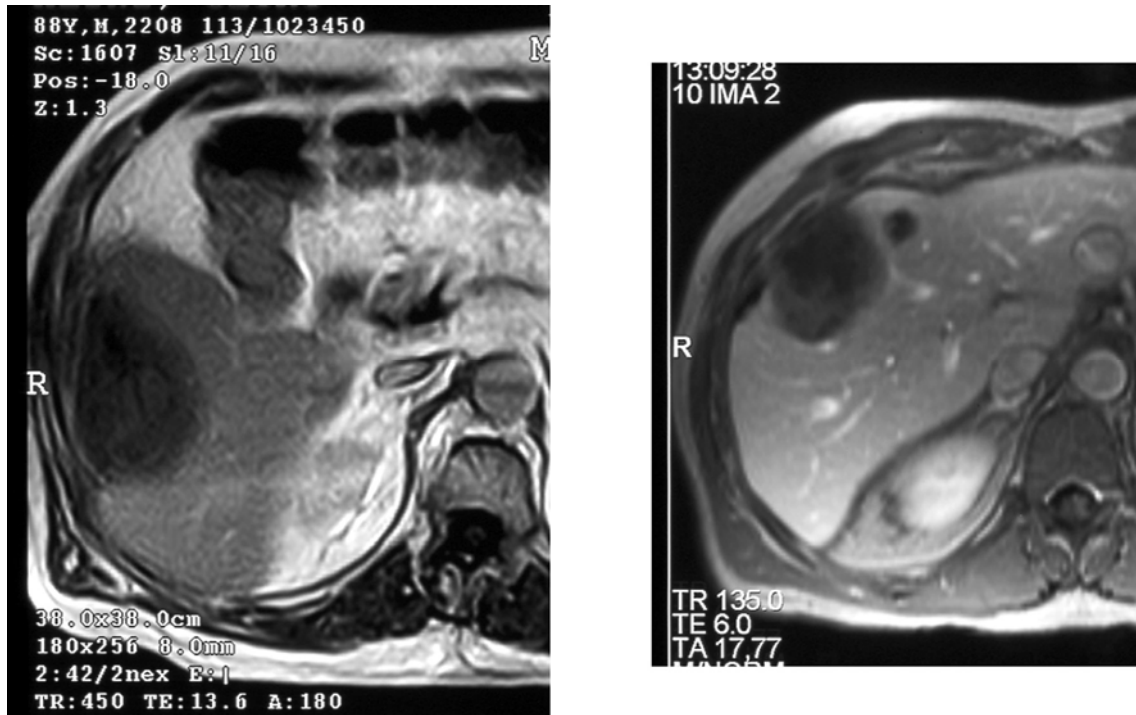


Abbildung 4.10: 3 Monatskontrolle der beiden Läsionen in einer Gradientenechosequenz nach Kontrastmittelapplikation. Die Nekroseareale bilden sich hypointens ab. Rechts ist eine metachrone Metastase in Segment 4b zu sehen.

In der 6 Monatskontrolle bildete sich auch die Nekrose der vorembolisierten Läsion auf der linken Seite in der Ausdehnung zurück. Das Volumen betrug 91,35 cm<sup>3</sup>. Die Nekrose der nicht embolisierten Läsion auf der rechten Seite ließ sich nicht mehr eindeutig abgrenzen, da sich ein Biliom im Anschluß an die LITT der metachronen Metastase entwickelt hatte.

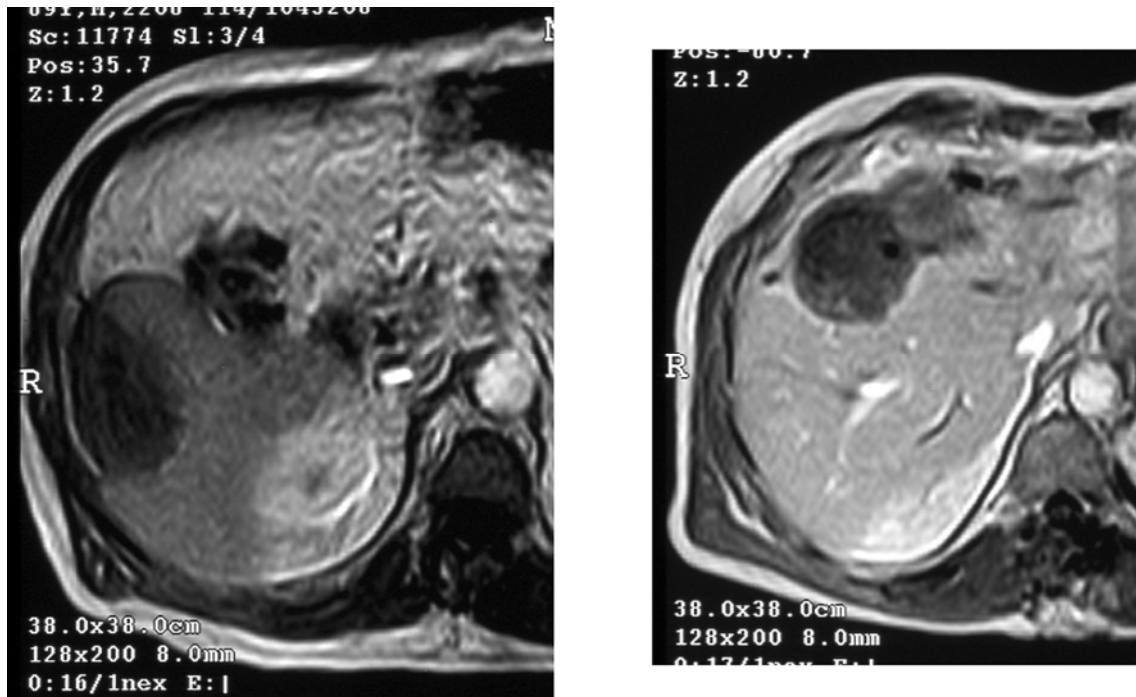


Abbildung 4.11: 6 Monatskontrolle ebenfalls in einer Gradientenechosequenz mit Kontrastmittel. Auf der rechten Seite hat sich ein Biliom entwickelt und die beiden Läsionen lassen sich nicht mehr eindeutig abgrenzen. Links die größtenregrediente Nekrose hypointens.

Die Nekrose der Metastase unter Kombitherapie bildete sich in der 12 Monatskontrolle weiter zurück und erreichte das Volumen der Ausgangsläsion mit 61,4 cm<sup>3</sup>. Der dargestellte Fall mit der LITT Monotherapie wirft die Frage auf, ob ein ausreichender Sicherheitssaum erreicht wurde.

Der Patient aus dieser Gruppe hätte unter Umständen von einer neoadjuvanten TACE profitieren können. Durch eine Embolisation vor LITT hätte wahrscheinlich ein größerer Sicherheitssaum bewirkt werden können, der auch den Bereich der metachronen Metastase mit eingeschlossen hätte und somit eine zusätzliche LITT für die neue Läsion überflüssig geworden wäre.



### 4.3 Kaplan-Meier Überlebenszeitberechnungen

#### 4.3.1 Gesamtüberlebensdaten der eingeschlossenen Patienten

Insgesamt 278 Patienten wurden eingeschlossen in diese Studie, die im Zeitraum von Februar 2000 bis März 2001 mit LITT behandelt wurden. Es wurden 1460 Laserapplikationen durchgeführt und damit 499 Läsionen behandelt.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 28 Monate (95% Konfidenzintervall: 26 – 31 Monate). Die mediane Überlebenszeit beträgt 24 Monate (95% Konfidenzintervall 21 – 27 Monate).

Dabei variiert die Überlebenszeit zwischen 0 und 54 Monaten. Nach einem Beobachtungszeitraum von 54 Monaten sind noch 101 Patienten am Leben. Die Überlebensraten betragen:

<b>Intervall (Monate)</b>	<b>Überlebende (absolut)</b>	<b>Überlebende (%)</b>
0	278	100,00
6	248	89,21
12	201	72,30
18	158	56,83
24	119	42,81
30	81	29,14
36	50	17,99
42	28	10,07
48	9	3,24
54	1	0,36

Tabelle 4.3: Tabelle mit den Gesamtüberlebensraten.

## Überlebensrate insgesamt

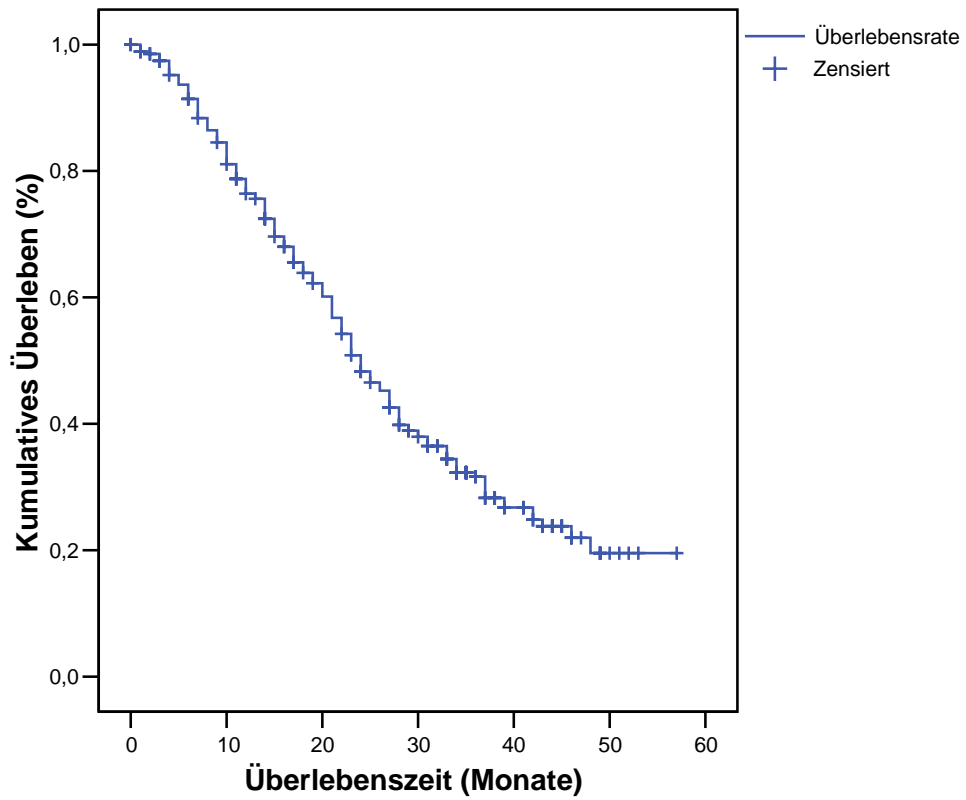


Abbildung 4.12: Graphische Darstellung der kumulativen Überlebensraten nach der Kaplan-Meier-Methode.

## Hazard Function

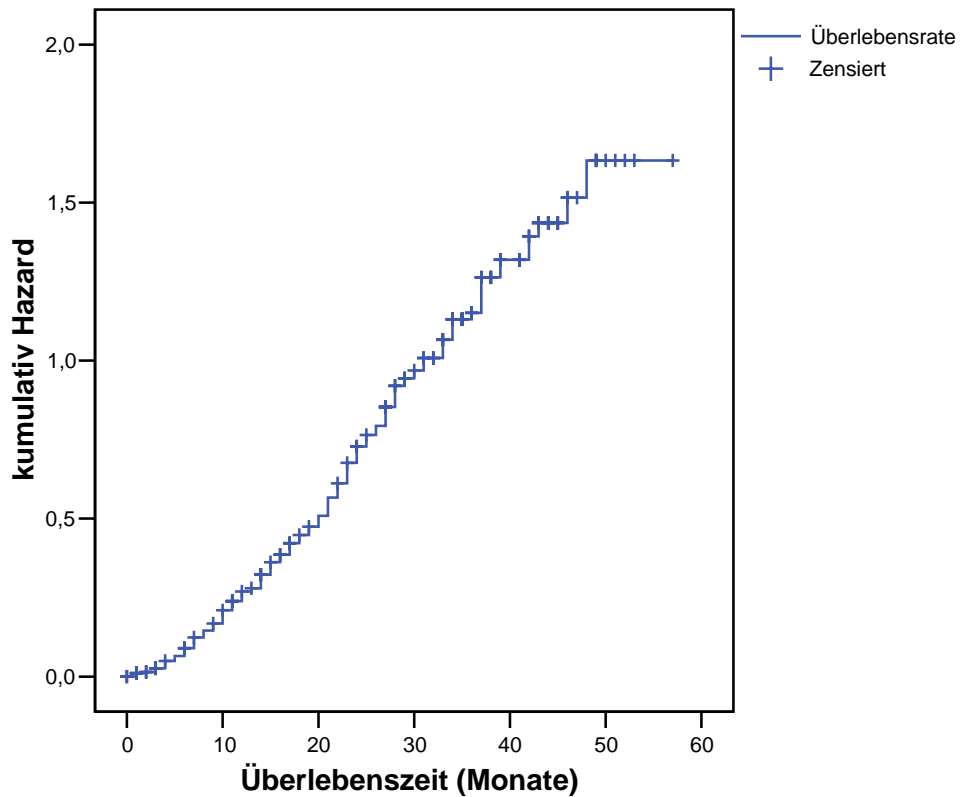


Abbildung 4.13: Analyse der Verstorbenen nach der Kaplan-Meier Methode.

### 4.3.2 Die verschiedenen Primärtumoren

Den größten Anteil von Patienten umfaßt die Gruppe der kolorektalen Karzinome. Darauf folgen die Mammakarzinome und die hepatozellulären Karzinome. Die übrigen Primärtumoren sind zahlenmäßig viel seltener vertreten und werden deshalb in der Gruppe sonstige Tumoren zusammengefaßt.

## Überlebensraten nach Primärtumoren

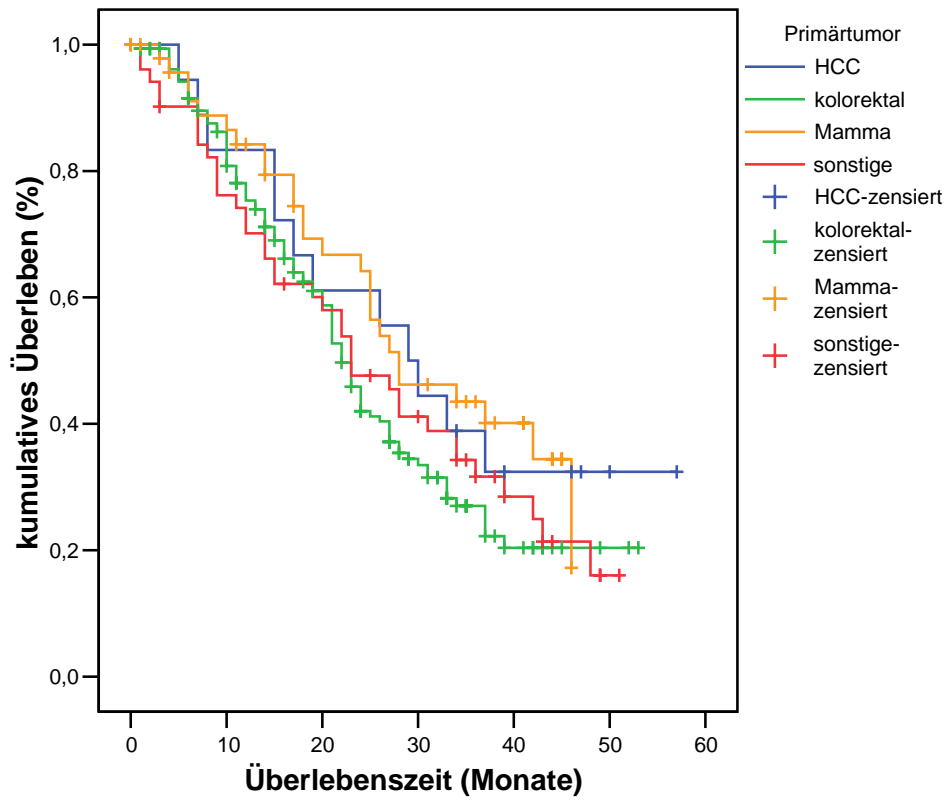


Abbildung 4.14: Kumulative Überlebensraten nach den verschiedenen Primärtumoren: berechnet nach Kaplan-Meier.

### 4.3.2.1 Statistische Überlebensraten für die einzelnen Primärtumoren

1. kolorektales Karzinom:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 26	23 - 29
Median: 22	20 - 24

2. Mammakarzinom:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 30	25 - 34
Median: 28	17 - 39

3. Hepatozelluläres Karzinom:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 32	23 - 41
Median: 29	21 - 37

4. sonstige Primärtumoren:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 26	22 - 31
Median: 23	16 - 30

Die höchsten Überlebensraten erzielen Patienten mit einem HCC als Primärtumor mit einem medianen Überleben von 29 Monaten, wie aus Abb. 4.14 ersichtlich. Die statistische Überlebenszeitanalyse ergab allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Primärtumors (p-Wert 0,2468 im Log-Rank-Test).

### 4.3.3 Indikationen zur LITT

#### 4.3.3.1 Statistische Überlebensraten für die verschiedenen Indikationen

1. Z.n. Teilresektion:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 27	23 - 30
Median: 23	21 - 25

2. bilobulärer Befall:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 24	20 - 27
Median: 21	15 - 27

3. allgemeine OP-Kontraindikationen:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 33	21 - 45
Median: 28	12 - 44

4. OP-Ablehnung des Patienten:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 33	29 - 37
Median: 30	22 - 38

5. OP-Ablehnung des Chirurgen:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 26	20 - 33
Median: 19	15 - 23

**Überlebensraten nach Indikation**

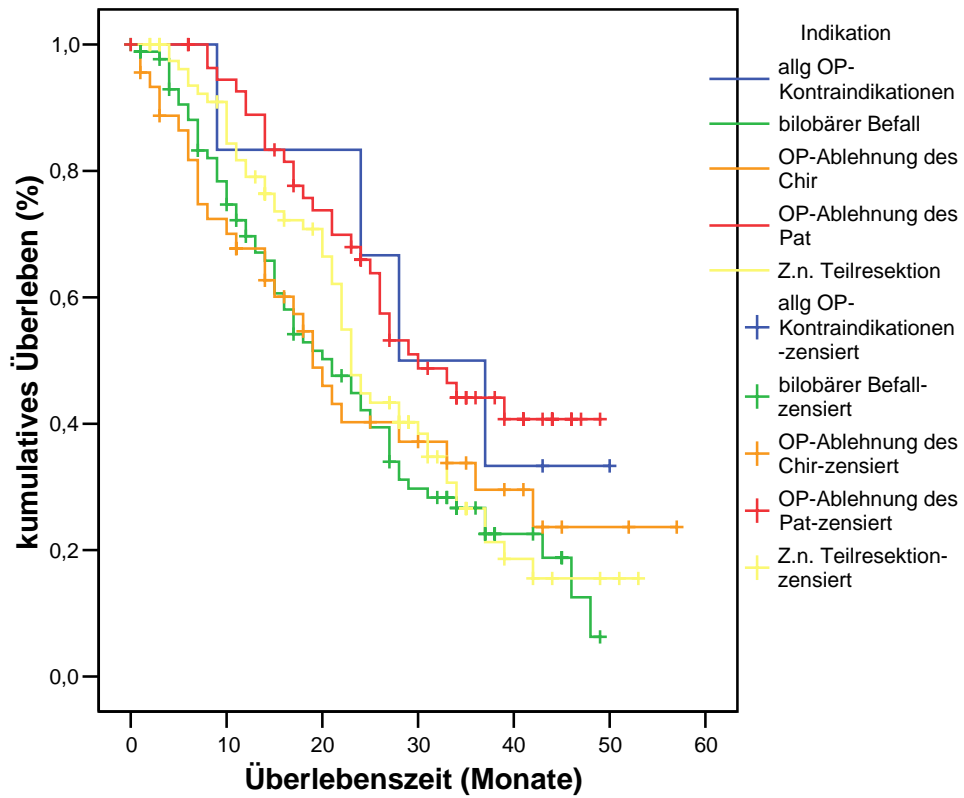


Abbildung 4.15: kumulative Überlebensraten gegliedert nach der Indikation zur LITT.

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>gestorben</b>	<b>lebend</b>	<b>lebend (%)</b>
Z.n. Teilresektion	82	54	28	34,15
bilobulärer Befall	88	62	26	29,55
Allg. OP-Kontraindikationen	6	4	2	33,33
OP-Ablehnung d Patienten	57	29	28	49,12
OP-Ablehnung d Chirurgen	45	28	17	37,78
Insgesamt	278	177	101	36,33

Tabelle 4.4: Überlebenszahlen nach Indikationen zur LITT.

Bei der Aufschlüsselung nach den Indikationen zur LITT fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten ( $p$ -Wert im Log-Rank-Test 0,0285). Den deutlichsten Überlebensvorteil haben Patienten die von sich aus eine mögliche Operation ablehnten (medianes Überleben 30 Monate) gefolgt von Patienten mit allgemeinen OP-Kontraindikationen (medianes Überleben 28 Monate). Aufgrund der geringen Fallzahlen gerade bei den Patienten mit allgemeinen OP-Kontraindikationen ( $n=6$ ) ist eine Relevanz dieses signifikanten Unterschiedes in der Praxis fraglich.



#### 4.3.4 Überlebensraten der Patienten nach Therapieform

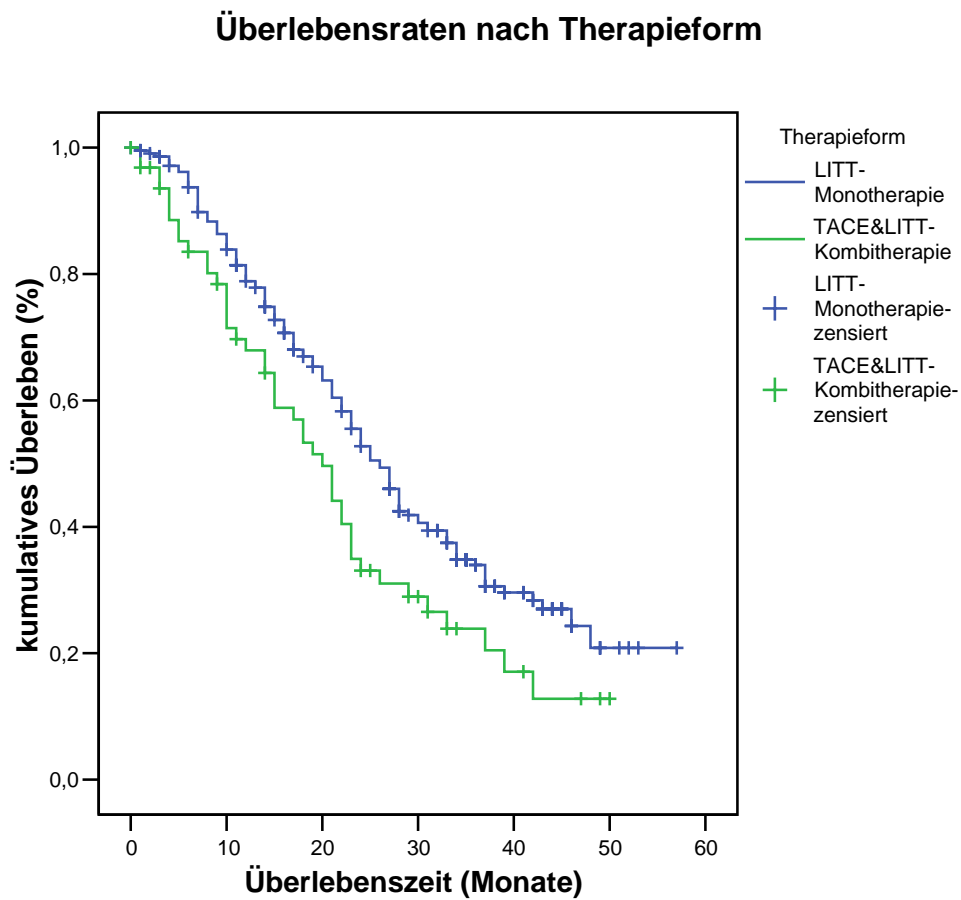


Abbildung 4.16: kumulative Überlebensraten unterteilt nach der Therapieform

##### 4.3.4.1 Statistische Überlebensraten für die unterschiedlichen Therapieformen

1. LITT-Monotherapie:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 30	27 - 32
Median: 26	23 - 29

2. TACE & LITT-Kombitherapie:

Überlebenszeit (Monate):	95 % Konfidenzintervall:
Mean: 22	18 - 26
Median: 20	16 - 24

Die Analyse der Überlebenszeit erbrachte statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Aufschlüsselung nach der angewandten Therapie. Der p-Wert betrug im Log-Rank-Test 0,0151. Für die Patienten aus der Gruppe der LITT-Monotherapie ergibt sich ein mittlerer Überlebensvorteil von 6 Monaten (Median 26) gegenüber der Gruppe mit der TACE&LITT-Kombitherapie (Median 20).

Eine mögliche Erklärung ist die initial höhere Tumorlast der TACE&LITT-Gruppe, da sich die Patienten in diesen Fällen mit Läsionen jenseits der 5 cm Durchmessergränze vorstellen und somit nicht primär mit LITT behandelbar sind. Erst nach Volumenreduktion mittels TACE können diese Patienten eingeschlossen werden. Demgegenüber stehen die Patienten aus der LITT-Monotherapiegruppe welche teilweise erheblich kleinere Läsionsdurchmesser besitzen. Die Tumorlast ist bei diesen Patienten auch entsprechend geringer.

Das Kollektiv ist also bezüglich der beiden Therapiegruppen sehr heterogen zusammengesetzt, wobei sich für kleine Läsionen die primär LITT-fähig sind und nicht neoadjuvant mit TACE behandelt werden müssen ein besseres Outcome abzeichnet.

Tabelle 4.5 soll die entsprechenden Überlebenszahlen noch einmal verdeutlichen:

<b>Therapieform</b>	<b>Anzahl</b>	<b>gestorben</b>	<b>lebend</b>	<b>lebend (%)</b>
LITT-Monotherapie	214	132	82	38,32
TACE&LITT-Kombitherapie	64	45	19	29,69
Insgesamt	278	177	101	36,33

Tabelle 4.5: Überlebenszahlen nach Therapieform.

## 5 Diskussion

Lebermetastasen gehören zu den häufigsten Tumoren in Europa und den USA, die Leber ist das Organ, welches am häufigsten von Metastasen befallen wird. In Afrika, Japan und anderen asiatischen Ländern liegt die Inzidenzrate etwa 20-fach höher. Der am häufigsten auftretende Primärtumor mit bevorzugter Metastasierung in der Leber ist das kolorektale Karzinom. Dementsprechend steht das kolorektale Karzinom an zweiter Stelle in der Tumorstatistik hinter dem Bronchialkarzinom, bezogen auf die männliche Bevölkerung. In der weiblichen Bevölkerung stellt das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Todesursache in Westeuropa dar. An erster und zweiter Stelle stehen Karzinome der Lunge und der Brust. Mit vollendetem 40. Lebensjahr steigt das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken deutlich an. Dies gilt für beide Geschlechter.(45)

Zum Todeszeitpunkt lassen sich bei etwa zwei Drittel der Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, Lebermetastasen feststellen. Bei 73 % der Patienten, welche von Lebermetastasen betroffen sind, zeigt sich keine Metastasierung in anderen Organen.(46) Dies deutet darauf hin, dass die Überlebenszeit bei metastasierenden Lebertumoren abhängig ist von dem Grad der Leberbeteiligung und dem Vorhandensein von Fernmetastasen.

In Studien konnte gezeigt werden, daß unbehandelte Lebermetastasen innerhalb von 6 Monaten zum Tode führen, falls sich die Ausbreitung auf einen Leberlappen begrenzt und weniger als 25 % des Leberparenchyms befallen ist. Weiter zeigte sich, daß zwischen 25 und 75 % Leberparenchymbeteiligung die Überlebenszeit 5,5 Monate beträgt und daß bei mehr als 75 % Parenchymbefall der Tod innerhalb von 3,4 Monaten auftritt.(47)

Die Therapieoptionen zur Behandlung von Lebermetastasen sind im wesentlichen die chirurgische Resektion, sowie lokal ablativ Verfahren wie LITT, Radiofrequenzablation, Kryotherapie(48-50), Mikrowellenablation und Äthanolinjektionen(51-54) oder onkologische Therapiestrategien wie systemische oder lokoregionale Chemotherapie(55, 56). Da eine Vielzahl von Tumoren in vorgeschädigtem Leberparenchym wächst, ist es besonders wichtig für alle zytotoxischen Therapieansätze eine funktionelle Reservekapazität zu erhalten um das terminale Organversagen so weit wie möglich hinauszuzögern. Aus diesem Grund wurden verschiedene lokal ablativ Verfahren entwickelt, um die Überlebenszeit der Patienten zu verbessern(57).

## 5.1 Radiofrequenzablation

Unter den lokal ablativen Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren ist die Radiofrequenzablation am weitesten verbreitet. Seit den frühen 60er Jahren wurden Radiofrequenzwellen benutzt um intrazerebrale Tumoren zu therapieren. Die Behandlung erfolgte dabei unter stereotaktischer Kontrolle. Seit einigen Jahren wird Radiofrequenzablation auch zur Behandlung von Weichteiltumoren, speziell als Therapieoption bei malignen Lebertumoren eingesetzt. Das Verfahren beruht ebenso wie die LITT auf der Induktion von Koagulationsnekrosen durch lokale Temperaturerhöhung. Die Wellenlänge der in das Gewebe eingebrachten Radiofrequenzen liegt im Bereich zwischen 300 und 500 kHz. Die Energie wird durch mono- oder bipolare Antennensysteme übertragen, dabei steigt die Temperatur im Zielgebiet auf Werte um 90 °C, infolge des ansteigenden Gewebewiderstandes. In älteren Studien wurden ausschließlich monopolare Systeme benutzt. Bei diesen Systemen wird eine zweite externe Elektrode auf der Haut des Patienten benötigt, was theoretisch zu einem unkontrollierten Energiefluß außerhalb des eigentlichen Zielgewebes führen kann, so daß Verbrennungen nicht sicher ausgeschlossen werden können. In bipolaren Applikationssystemen sind dagegen beide Elektroden in einem Applikator untergebracht. Durch Einführung von gekühlten Applikatorspitzen sind induzierte Nekrosegrößen bis zu 5 cm im Durchmesser möglich geworden.

1996 behandelten Rossi et al. 11 Patienten mit 13 Metastasen mittels mono- und bipolarer Systeme in Multiapplikator-Technik. Obwohl die Tumoren Durchmesser unter 3,5 cm aufwiesen war nur ein Patient tumorfrei nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Die Rezidivrate lag bei 55 %. Die Ergebnisse für die 39 HCC Patienten fielen besser aus, hier wurde eine Rezidivrate von 10 % festgestellt und die mittlere Überlebenszeit betrug 44 Monate.(58)

Solbiati veröffentlichte 1997 eine Studie mit 29 Patienten die 44 Lebermetastasen von kolorektalen, HNO, Mamma und Pankreaskarzinomen aufwiesen. Der Durchmesser der Metastasen lag zwischen 1,3 und 5 cm. 20 Patienten dieses Kollektivs hatten solitäre Läsionen. Alle Interventionen wurden mit gekühlten Applikationssystemen durchgeführt. In 91 % der Fälle wurde eine komplette Tumorablation erreicht. 66 % der behandelten Läsionen waren auch in den 3 und 6 Monatskontrollen noch inaktiv. Die Überlebensraten betragen dabei 100 %, 94 % und 86 % nach 6, 12 und 18 Monaten.(59)

Ein Ansatz von Livraghi bestand in der Kombination eines konventionellen Applikationssystems mit simultaner Spülung von NaCl-Lösung. Es wurden 14 Patienten mit 24 Lebermetastasen behandelt, deren Durchmesser zwischen 1,2 und 4,5 cm lagen. Jedoch waren nur 52 % der Läsionen nach 6 Monaten inaktiv.(60)

1999 stellten Livraghi et al. einen direkten Vergleich der Radiofrequenzablation mit perkutaner Alkoholinjektion (PAI) bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom an. Es wurden 42 Patienten mit 52 Läsionen mittels Radiofrequenzablation behandelt und 44 Patienten mit 60 Tumoren durch perkutane Alkoholinjektion.(61) Diese Studie stellt den ersten direkten Vergleich dieser beiden unterschiedlichen Therapieformen in ähnlich strukturierten Patientengruppen dar. In der Alkoholinjektionsgruppe wurden 80 % der behandelten Läsionen komplett entfernt, in der Radiofrequenzablationsgruppe waren es 90 %. Der Unterschied im Therapieerfolg war nicht statistisch signifikant. Der Hauptvorteil der Radiofrequenztherapie bestand in der niedrigeren Anzahl der notwendigen Behandlungssitzungen. Sie betrug durchschnittlich 1,2 gegenüber 4,8 bei Alkoholinjektion. Nachteilig war eine höhere Komplikationsrate, es fanden sich in 2 % der Fälle behandlungsbedürftige Komplikationen und in 8 % nicht behandlungsbedürftige Komplikationen gegenüber einer Komplikationsrate von 0 % bei der Alkoholinjektionstherapie. Die Komplikationen standen im Zusammenhang mit der Punktion, z.B. Pneumothorax oder Hämatothorax 2 %, Verletzungen der Gallenblase und Gallenwege, intraperitoneale Blutungen in 8 % der Fälle und Pleuraergüsse. In einigen Fällen mußte die Lokalanästhesie in eine komplette Narkose umgewandelt werden, wegen starker Schmerzen während der Therapiesitzung.

## 5.2 Chirurgische Resektion

Zur Zeit wird die chirurgische Leberresektion als die einzige potentiell kurative Therapie zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen angesehen. Ungefähr 40 % der operierten Patienten überleben drei Jahre nach Resektion und 25 % davon sind nach fünf Jahren noch am Leben.(62-66) Nachresektionen im Anschluß an eine Leberresektion sind möglich, dabei werden 3 Jahresüberlebensraten von 30 % in selektierten Patientenkollektiven erreicht.(67-69) Eine chirurgische Behandlung ist nicht durchführbar bei Läsionen die zentral lokalisiert sind, bilobulärem Leberbefall oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten.

Zu den aktuellen Studien mit großen Patientenkollektiven gehören die von Scheele et al, Stangl et al und Nordlinger et al. Scheele et al untersuchten ein Kollektiv von 1766 Patienten in einem Zeitraum von 1960-1993. Es handelte sich um Patienten mit kolorektalem Karzinom und metastatischem Befall der Leber. Von diesen 1766 Patienten waren 473 als potentiell kurativ resektabel eingestuft worden. In dieser Untergruppe wurden folgende mittlere Überlebensraten erzielt: 46 % nach 3 Jahren, 33 % nach 5 Jahren, 22 % nach 10 Jahren und 18 % nach 20 Jahren. Die perioperative Mortalitätsrate von 4,4 % wurde hierbei berücksichtigt.(70)

In der Studie von Stangl und Mitarbeitern wurden die Faktoren analysiert, welche den natürlichen Verlauf von kolorektalen Lebermetastasen bestimmen. Es wurden 1099 Patienten in dieser Studie eingeschlossen. Bei dem Anteil des Patientenkollektivs ohne weitere Behandlung (n=484) betrug die mittlere Überlebenszeit 7,5 Monate. Als 1, 2, 3 und 5 Jahresüberlebensraten wurden 31 %, 7,9 %, 2,6 % und 0,9 % ermittelt. Die mittels chirurgischer Resektion behandelten Patienten (n=340) erreichten eine mittlere 5 Jahresüberlebensrate von 32 %. In der Gruppe von Patienten welche sich einer systemischen Chemotherapie (n=70) unterzogen, lag die mittlere Überlebenszeit bei 12,7 Monaten. Die Patienten, die mittels regionaler Chemotherapie (n=123) behandelt wurden, zeigten eine mittlere Überlebensrate von 11,1 Monaten. Insgesamt erreichte kein Patient innerhalb des Gesamtkollektivs eine längere Überlebenszeit als 4 Jahre.(71)

Nordlinger et al. ermittelten in einer Analyse von 1568 Patienten mit resezierten Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms eine 5 Jahresüberlebensrate von 28 % sowie eine tumorfreie 5 Jahresüberlebensrate von 15 %.(63) Nordlinger et al. zeigten daß folgende Faktoren mit erhöhtem Rezidivrisiko bzw. Tod korrelieren: Art des Primärtumors, Anzahl der Metastasen und die chirurgische Resektion selbst. Es konnte keine Korrelation zu der Lokalisation der Metastasen oder zum Ausmaß der Leberresektion festgestellt werden.

Demnach kann eine Leberresektion nur einer geringen Anzahl von Patienten mit hoher Erfolgsrate angeboten werden. Zusätzliche Therapiemodalitäten zur Verbesserung des Therapieerfolgs und zur Senkung der Rezidivrate nach Resektion sind gefragt, auch bei Patienten für die eine chirurgische Resektion als Option nicht in Frage kommt.

### **5.3 Interdisziplinärer Ansatz von onkologischen Therapiekonzepten**

Aufgrund der Tatsache, daß nur ein geringer Prozentsatz der Lebermetastasen potentiell kurativ resezierbar ist, sollte ein interdisziplinärer Ansatz zur Therapie von Lebermetastasen gewählt werden. Die Erhaltung der Lebensqualität von Tumorpatienten besitzt in modernen onkologischen Therapiekonzepten einen hohen Stellenwert. Dies betrifft vor allem Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien welche nicht mehr kurativ behandelt werden können.

Die palliativen Therapiemaßnahmen bedeuten in den meisten Fällen eine massive Einschränkung der Lebensqualität bedingt durch intensive systemische oder auch regionale Chemotherapie mit entsprechenden erheblichen toxischen Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu fallen die Belastung der Patienten sowie die toxischen Nebenwirkungen bei Anwendung von minimal invasiven Techniken wie LITT oder TACE wesentlich geringer aus.

Demnach sind die Voraussetzungen geschaffen um diese neuen minimal invasiven Behandlungsmethoden in die bisher entwickelten onkologischen Therapieprogramme einzubinden. LITT als minimal invasive Technik wird seit neun Jahren in der klinischen Routine angewendet und kann dementsprechend eine wichtige Rolle in modernen onkologischen Therapiekonzepten einnehmen.

#### 5.4 Vor- und Nachteile von LITT

In verschiedenen Studien werden auch bei R0-resizierten Patienten Rezidive beschrieben.(72) Die meisten Metastasen befanden sich dabei nicht am Resektionsrand, sondern in anderen Lebersegmenten.(73) Die Autoren vermuten bei diesen Rezidiven, daß es sich um Mikrometastasen handelt, die den bildgebenden Verfahren wegen ihrer geringen Größe vor der Resektion entgangen sind. In solchen Fällen bieten sich minimal invasive Verfahren wie LITT, Kryo- und Radiofrequenzablation oder auch nicht invasive Verfahren wie eine Radiatio an.

Das Gesamtkollektiv der von Vogl et al mit LITT behandelten Patienten beläuft sich auf 891. Das Kollektiv ist heterogen zusammengesetzt im Hinblick auf verschiedene Primärtumoren. Es wurden jedoch hauptsächlich Metastasen kolorektaler Karzinome behandelt. Dabei zeigte sich eine hohe lokale Tumorkontrollrate von mehr als 97 % in den drei und sechsmonatigen Verlaufskontrollen sowie eine sehr niedrige Rezidivrate.

Der klinische Erfolg der MR gesteuerten LITT hängt von mehreren Parametern ab. Grundsätzlich muß eine optimale Positionierung der Laserapplikatoren innerhalb der Zielläsion in drei räumlichen Ebenen sichergestellt sein.

Eine LITT Behandlung kann problemlos ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Dabei sind Durchmesser der Läsionen bis 5 cm inklusive 1 cm Sicherheitsabstand zum gesunden Leberparenchym möglich. Für niedrige Rezidivraten ist ein ausreichend dimensionierter Sicherheitsabstand von entscheidender Bedeutung. Mehrfache Laserapplikationen können leicht gleichzeitig innerhalb derselben LITT Sitzung durchgeführt werden.

Die Vorteile der MR-gesteuerten, perkutanen LITT liegen dabei in der hohen Auflösung und dem guten Weichteilkontrast der MRT. Laserablationen sind vollständig kompatibel mit MRT-Bildgebung, welche die verlässlichste Methode für eine Thermometrie darstellt. Zur Therapieüberwachung von thermischen Ablationen wie LITT bietet sich die Nutzung von MRT-Bildgebung demnach an.

Auch der Einsatz von thermosensitiven Sequenzen zur Darstellung des Temperaturverlaufs während der LITT-Sitzung erweist sich als vorteilhaft. Die große Spannweite der innerhalb der Metastasen applizierten Energiebeträge deutet auf eine hohe Varianz in der Hitzeverteilung hin. Manchmal sind wenige Minuten ausreichend um eine Läsion mit ausreichendem Sicherheitssaum zu behandeln, in anderen Fällen dauert eine Therapiesitzung 30 Minuten und



länger um bei einer Metastase von gleicher Größe eine vergleichbare Nekroseausdehnung zu erreichen.

Dadurch wird ersichtlich wie wichtig ein Online-Monitoring in nahezu Echtzeit ist, um die Nekroseentstehung zu verfolgen. Mit Hilfe von MRT-Monitoring lassen sich die induzierten Nekroseareale und das umliegende Leberparenchym nicht nur bildlich darstellen sondern auch quantifizieren. Nur so läßt sich das Auftreten von über- oder unterbehandelten Metastasen minimieren. Die komplette Ablation einer Metastase kann auf diese Weise sichergestellt werden.

Falls sich während einer LITT Sitzung abzeichnet, daß nicht die komplette Läsion mit der gewählten Applikatorlage erfassbar ist, kann innerhalb derselben Therapiesitzung der Applikator unter MR-Kontrolle neu positioniert werden und die verbliebenen Tumoranteile koaguliert werden. Diese Methode ermöglicht eine sichere Tumorzerstörung und zusätzlich die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsraumes um die Metastase.

Die Zerstörung von gesundem Lebergewebe läßt sich durch Online Monitoring minimieren, wodurch auch die Sicherheit des Verfahrens erhöht wird. Dies betrifft vor allem funktionell wichtige Organstrukturen wie größere Blutgefäße und zentrale intrahepatische Gallengänge. Dank des hervorragenden topographischen Auflösungsvermögens der MRT bedingt durch den hohen Weichteilkontrast und die hohe räumliche Auflösung läßt sich das Risiko möglicher Komplikationen wie Blutungen verringern. Etwaige Komplikationen können schon in Frühstadien erfaßt werden und entsprechende Therapien eingeleitet werden.(74)

Verschiedene Faktoren beeinflussen das morphologische Erscheinungsbild und die Größe der induzierten Nekroseareale. Dazu gehören die geometrische Ausprägung des Tumors sowie benachbarte Strukturen wie Arterien, die Vena portae als auch die Venae hepaticae und das Gallengangssystem. Für die Therapieplanung ist die Lagebeziehung des Tumors zur Leberkapsel von entscheidender Bedeutung.

Bei MR gesteuerter perkutaner LITT dient ein bildgebendes Verfahren als Grundlage für die Therapieplanung, zum Online Monitoring während der LITT Sitzung und für die Verlaufskontrollen. Vorteilhaft ist dabei die bessere Vergleichbarkeit der Befunde in der Zusammenschau.

Weiterhin ist bei Anwendung von minimal invasiven Techniken wie LITT eine geringere Stimulation des Tumorwachstums bei niedrigerer therapeutisch induzierter Regenerationsrate

des Leberparenchyms denkbar. Bei chirurgischen Resektionen ist die hohe Rezidivrate innerhalb der Leber als problematisch anzusehen. Gleiches gilt für die Möglichkeit intrahepatisches Metastasenwachstum durch vermehrte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren nach einer chirurgischen Resektion zu stimulieren.(75) In Bezug auf die perkutane MR gesteuerte LITT scheinen diese Effekte von untergeordneter Bedeutung zu sein, da weniger gesundes Lebergewebe zerstört wird im Vergleich zu einer chirurgischen Leberresektion. Es wird hauptsächlich das Wachstum von neuen Lebermetastasen durch die stimulierte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren beeinflusst. Der Einfluß auf die lokale Tumorkontrollrate scheint wesentlich geringer zu sein. Die Verdoppelungszeit von kolorektalen Lebermetastasen nach einer Resektion fällt deutlich kürzer aus als bisher angenommen, weil 80 % der intrahepatischen Rezidive in den ersten zwei Jahren nach chirurgischer Resektion auftreten.(76) In tierexperimentellen Studien wurde das metastatische Tumorwachstum im Anschluß an eine Teilresektion untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikant verstärktes Wachstum der Metastasen während der hepatischen Regeneration.(77-80) Die Tatsache daß chirurgische Eingriffe eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunabwehr auslösen ist hinreichend belegt.(81)

Eine experimentelle Studie diente dem Vergleich von in situ LITT Ablationen experimentell induzierter Lebermetastasen mit der chirurgischen Leberresektion. Hierbei zeigte sich ein verzögertes und vermindertes Wachstum der residual verbliebenen Lebermetastasen bei der LITT Gruppe. Zusätzlich konnte eine verringerte makroskopisch sichtbare peritoneale Tumoraussaat in dieser Gruppe nachgewiesen werden.(82)

Im Vergleich zur chirurgischen Resektion fallen die kürzeren Erholungsphasen und der kürzere Krankenhausaufenthalt, als auch das geringere Risiko von Infektionen auf. Eine LITT Behandlung läßt sich problemlos ambulant durchführen unter Anwendung von Lokalanästhetika mit entsprechend niedriger Komplikationsrate. Dabei sind die Überlebenszeiten und die Tumorkontrollraten vergleichbar.(40)

Beachtlich sind diese Ergebnisse, wenn man bedenkt, daß die LITT Patienten eine schlechtere Prognose vor LITT Beginn hatten, im Vergleich zu den chirurgisch resezierten Patienten. Eine Leberteilresektion war bei den meisten LITT Patienten keine therapeutische Option mehr, aufgrund von zwischenzeitlich aufgetretenen Rezidivtumoren oder einem bilobulärem Befall der Leber. LITT bietet demnach eine sehr gute Therapieoption in der Behandlung von Lebermetastasen neben der chirurgischen Resektion als Goldstandard.

Die übliche Therapieform für Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ist eine Chemotherapie. Diese kann entweder systemisch oder lokoregionär angewendet werden. Die erreichten mittleren Überlebensraten liegen dabei zwischen 12,7 und 18,7 Monaten.(83) Studien welche eine Kombination aus Irinotecan und Fluorouracil als First-line Chemotherapie untersuchten zeigten überlegene Überlebensraten gegenüber Studien die eine Kombination aus Fluorouracil und Leukovorin alleine analysierten. Die mittlere Überlebensrate lag jedoch nur bei 17,4 Monaten.(84, 85)

Im Vergleich dazu können Patienten mit unresektablen Lebermetastasen welche die Einschlusskriterien für MR gesteuerte perkutane LITT erfüllen mittlere Überlebensraten von 41,8 Monaten erreichen. Somit bietet LITT deutlich überlegene mittlere Überlebensraten als systemische oder auch lokoregionäre Chemotherapie.

In der Leberchirurgie ist man bestrebt Lebermetastasen wann irgend möglich zu resezieren bzw zu abladien um die mittlere Überlebensrate zu verbessern. Diese Bemühungen werden auch durch die Ergebnisse der Laserablation von Lebermetastasen bestätigt. Eine von Giacchetti et al durchgeführte Studie stützt die erwähnte Hypothese. Es wurden Patienten eingeschlossen die an unresektablen Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen litten. Diese wurden mit einem auf drei Chemotherapeutika basierendem Therapieregime behandelt und anschließend chirurgisch reseziert wo immer dies möglich war.(55) Patienten die mit LITT behandelt wurden erreichen weit überlegene Überlebensraten im Vergleich zu Patienten eines hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms welche mit systemischer oder lokoregionärer Chemotherapie behandelt wurden, selbst wenn diese einem hoch selektierten Patientenkollektiv angehören.

Nachteilig ist allerdings daß bei LITT keine intraabdominelle Inspektion wie bei einer offenen Resektion erfolgen kann. Dadurch kann ein Lymphknotenbefall oder eine feinnoduläre Peritonealkarzinose unentdeckt bleiben. Auch eine Verschleppung von Tumorzellen im Punktionskanal ist denkbar.(5)

Die Verstreuung von Tumorzellen ist ein oft diskutiertes Problem bei chirurgischen Resektionen, Biopsien oder auch interventionellen Eingriffen wie MR gesteuerte perkutane LITT. Problematisch sind dabei Manipulationen an Tumorgewebe durch Nadeln, Skalpelle oder ähnliche chirurgische Instrumente. Die Inzidenz einer Tumorausssaat bei perkutanen Biopsien wird in der aktuellen Literatur mit 1/10000 bis 1/33000 angegeben. Den Hauptanteil der

untersuchten Population stellen perkutane Biopsien des Pankreas mit 48 %. Zusätzlich wurden gelegentlich aufgetretene Einzelfälle in der Literatur beschrieben.(86, 87)

Die Möglichkeit Tumorzellen entlang des Puntionskanals sowie subkutan im Puntionsgebiet zu verschleppen ist durchaus denkbar. Wachsende Tumorzellnester fallen im Verlauf bei CT oder MRT Kontrolluntersuchungen auf oder auch als Tastbefund bei klinischen Untersuchungen. Eine Beeinträchtigung der mittleren Überlebenszeiten oder des klinischen Verlaufs durch Tumorzellverstreung bei den betroffenen Patienten wurden bisher nicht ausreichend untersucht, scheinen aber keinen wesentlichen Einfluß zu haben.

Trotzdem muß die Möglichkeit der Verschleppung von Tumorzellen als potenzielle Komplikation angesehen werden. Die Versiegelung des Punktionskanals direkt im Anschluß an die LITT Behandlung mittels Fibrinkleber scheint einen prophylaktischen Effekt in Bezug auf eine etwaige Tumorzellaussaat zu haben. Bisher sind in dem untersuchten Patientenkollektiv keine Fälle von Tumormanifestation entlang des Punktionskanals beobachtet worden.

## 5.5 Blutversorgung der Leber

Die Wertigkeit der hepatischen Blutversorgung in Bezug auf die induzierbaren Nekroseareale bei LITT ist bisher nicht eindeutig geklärt. Die konstante arterielle und portalvenöse Durchblutung des Leberparenchyms führt in Bereichen mit zunehmendem Gefäßdurchmesser und hoher Gefäßdichte zur Abfuhr eines unbekanntem Anteils der eingebrachten Energie in Form von Wärme nach zentral.(88) Die Struktur der Blutgefäße ist vor allem entscheidend für die Geschwindigkeit mit der Wärme zwischen Gewebe und Blutgefäßen übertragen wird. Im einzelnen sind die Anzahl, Länge, Größe und der Querschnitt der Gefäße ebenso wie die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes dafür verantwortlich.(89)

Von Crezee ist der Zusammenhang zwischen Tumorperfusion und Erwärmung des Tumorgewebes während systemischer Hyperthermie beschrieben worden. Die Gefäßdichte eines Tumors bestimmt demnach die Wärmeinduktion in diesem Tumor. Die Wärme innerhalb eines Tumors wird um so intensiver induziert, je ausgeprägter die Vaskularisation des Tumors ist. Umgekehrt gibt das stark vaskularisierte Tumorgewebe die aufgenommene Energie nach Abschluß der Hyperthermiebehandlung schneller wieder ab als weniger gefäßreiches Tumorgewebe. Die Rate des Temperaturtransfers wird bestimmt durch den Gefäßdurchmesser, die Strömungsgeschwindigkeit in den Gefäßen und durch den Temperaturgradient zwischen Tumorgewebe und Blut.(90, 91)

Der Temperaturgradient der während LITT von zentral nach peripher in Abhängigkeit von der Durchblutung zu beobachten ist, wird auch als "Cooling Effekt" beschrieben.(92) Mit dem Volumen eines Tumors steigt auch der Anteil der Gefäßversorgung.(93) Eine charakteristische Eigenschaft von malignen Tumoren ist eine hohe Proliferationsrate der Zellen in der Tumorperipherie und das Auftreten von Spontannekrosen im Tumorzentrum. Lokale Tumorrezidive nach insuffizienter LITT können extraläsionär am Übergang von normalem zu tumorösen Gewebe genauso entstehen wie intraläsionär im induzierten Nekroseareal. Es konnte gezeigt werden, daß die Rezidive dabei in Gewebeabschnitten mit hoher Perfusionsrate auftreten, wie z.B. Periportalfelder und Zentralvenen. Demnach ist der "Cooling Effekt" maßgeblich an der Entstehung von Rezidiven beteiligt.(94)

Der Unterschied in der Gewebepfusion zwischen gesundem Leberparenchym und tumorösem Gewebe stellt einen weiteren wichtigen Aspekt dar. Die Blutversorgung der Leber setzt sich zusammen aus 1/3 arterieller Versorgung über die A. hepatica und 2/3 venöser Versorgung über die V. portae.(95, 96) Im Gegensatz dazu wird die Blutversorgung von Lebermetastasen

hauptsächlich arteriell durch Äste der A. hepatica realisiert.(97, 98) In experimentellen Studien konnte bei selektiver Okklusion der A. hepatica die Durchblutung von Tumorgewebe um 70 % gesenkt werden.(97, 99, 100) Die Blutversorgung des normalen Leberparenchyms wurde dabei nur unwesentlich beeinträchtigt.(101) Die Durchblutung von Tumorgewebe ließ sich jedoch nur um 30 % senken nach selektiver Okklusion der V. portae.(97, 100) Aufgrund dieser pathophysiologischen Grundlagen beruhen die Versuche die Effizienz der LITT zu steigern, durch Kombination von LITT mit einer reversiblen Perfusionsunterbrechung wie TACE.

Eine Möglichkeit der temporären Okklusion der A. hepatica bietet die intraarterielle Applikation von Stärkemikrosphären (DSM = Degradable Starch Microspheres; Spherex™)(102) zur Mikroembolisation des tumorösen Kapillarnetzes. Spherex setzt sich zusammen aus Stärkepartikeln deren mittlerer Durchmesser 60 µm beträgt. Die Partikel verschließen die Endstrombahn und führen dadurch zu einer Verminderung des Blutflusses.(103) Die  $\alpha$ -Amylase des menschlichen Organismus ist in der Lage die Stärkemikrosphären mit einer Halbwertszeit von 6-10 min vollständig abzubauen. Dadurch wird die Mikroembolisation nach ungefähr 90 min wieder vollständig aufgehoben.(104, 105) Die Mikrosphären werden dabei lokoregionär mittels eines intraarteriellen Katheters in die A. hepatica injiziert.(103) Studien die die Mikroembolisation alleine zur Behandlung von kolorektalen Metastasen benutzten, führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen.(106) Die Kombination von minimal invasiven Ablationsverfahren wie LITT und intraarterieller Applikation von Stärkemikrosphären mit Chemotherapeutika scheint dagegen eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung von Lebertumoren zu sein.

## 5.6 TACE

Ende der siebziger Jahre wurde das Verfahren der transarteriellen Chemoembolisation von japanischen Forschern entwickelt um maligne Lebertumoren zu behandeln. Heutzutage wird die TACE als ein etabliertes minimal invasives Therapieverfahren zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen betrachtet, falls diese nicht chirurgisch reseziert werden können.

Um die Behandlung von unterschiedlichen Primärtumoren zu verwirklichen wurden Katheter entwickelt, die selektive und auch superselektive Embolisationen erlauben.

TACE als minimal invasive Therapieoption kann ebenso wie LITT ambulant durchgeführt werden, aufgrund geringer unerwünschter Nebenwirkungen und entsprechend guter Verträglichkeit. In einer Studie von Lopez et al wurde bestätigt, daß die Nebenwirkungen normalerweise innerhalb einer Woche wieder nachlassen und die Laborparameter zu den ursprünglichen Werten zurückkehren.(107) Aktuelle Studien sind darauf ausgerichtet den Einfluß der TACE auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes der Patienten zu untersuchen.

Eine palliative Indikation zur TACE stellen multiple Lebermetastasen dar, falls diese nicht komplett resektabel sind und nicht auf eine systemische Chemotherapie ansprechen. Das Befallsmuster der Metastasen sollte sich auf die Leber beschränken, da der TACE Effekt lokal beschränkt ist.

Die Gefäßversorgung der Lebertumoren beeinflusst maßgeblich die Effizienz der Chemoembolisation. Hypervaskularisierte Tumoren sprechen besser auf eine TACE Behandlung an als hypovaskularisierte. Dies erklärt die umstrittene Indikationsstellung zur TACE bei kolorektalen Karzinomen und anderen Primärtumoren, da diese in der Regel hypovaskularisiert sind.

Bei der Chemoembolisation kommen verschiedene Pharmakakombinationen zum Einsatz. Obwohl sich bisher kein einheitliches Therapieschema durchgesetzt hat, wird von vielen Arbeitsgruppen Lipiodol zur TACE benutzt. Der Vorteil bei der Verwendung von Lipiodol liegt darin, daß es sich nicht nur in hypervaskularisierten, sondern auch in hypovaskularisierten Lebertumoren anreichert. Außerdem führt Lipiodol bei sachgerechter Anwendung nicht zu einem Verschuß der größeren Leberarterien, so daß es auch problemlos mehrfach appliziert werden kann.(108)

Verschiedene Arbeitsgruppen verzeichneten einen Anstieg der mittleren Überlebenszeit durch Kombination von lokaler Chemoperfusion mit einer Gefäßokklusion bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. In der Arbeitsgruppe von Patt et al. stieg die mittlere Überlebenszeit von 8 auf 15 Monate an.(109-111)

Die Anwendung von TACE zur Therapie von Lebermetastasen ist bisher nur spärlich evaluiert, im Gegensatz zur TACE bei hepatozellulären Karzinomen. Als vorteilhaft hat sich die repetitive Anwendung der TACE herausgestellt und zwar unabhängig von den jeweiligen Primärtumoren.(110, 112, 113)

Soulen et al. behandelten Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen mit TACE und erreichten dabei 1 Jahres Überlebensraten von 70 %, die 2 Jahres Überlebensrate betrug 55 % und die 3 Jahres Überlebensrate 23 %. Andere Arbeitsgruppen erzielten ähnliche Ergebnisse mit verschiedenen Embolisatzusammensetzungen.(39, 112, 114, 115)

#### *5.6.1 Downsizing*

Die lokal ablativen Therapiekonzepte zu denen neben LITT auch Radiofrequenzablation und Kryotherapie gehören unterliegen in der Regel Beschränkungen was die Anzahl der Läsionen und deren maximalen Durchmesser betrifft. Die meisten Verfahren sind auf ein Maximum von fünf Metastasen und eine maximale Größenausdehnung von fünf Zentimetern limitiert. Falls hypervaskularisierte Tumoren behandelt werden sollen, ergeben sich hierbei Limitationen durch das erhöhte Blutungsrisiko. Grundsätzlich sind alle lokal ablativen Verfahren Einschränkungen unterworfen was das Erreichen von großvolumigen Nekrosearealen mit hoher Reproduzierbarkeit und entsprechender Planbarkeit betrifft.

Die TACE wird vor allen Dingen bei der Behandlung von inoperablen Lebertumoren angewandt. Man nutzt hierbei die fast ausschließliche Blutversorgung der Lebermetastasen über die A. hepatica. Das Leberparenchym dagegen wird zu 75 % aus der V. portae versorgt.(116) Während der Embolisation von der A. hepatica reduziert sich der Blutfluß und es entsteht eine entsprechende Ischämie. Außerdem wird die Kontaktzeit der chemotherapeutisch wirksamen Pharmaka mit den Tumorzellen verlängert. Eine zusätzliche Embolisation der subsegmentalen Arterien verstärkt den lokalen Effekt und reduziert Kollateralschäden des umgebenden Leberparenchyms.(117)

Die entstehende Größe der durch LITT induzierten Läsionen hängt von mehreren Faktoren ab: Vor allen Dingen hängt das Ausmaß der erzielten Nekrose von der insgesamt in das



Zielvolumen eingebrachten Hitzemenge ab. Weiterhin haben die thermale Konduktivität des Tumorgewebes und die Wärmeverluste durch Konvektion aufgrund des Blutflusses Einfluß auf die Nekrosegröße. Durch die beiden letztgenannten Faktoren kommt es zu einem Wärmeverlust während der LITT Sitzung. Stark vaskularisiertes Tumorgewebe oder auch größere Gefäße innerhalb des Tumors bzw. in unmittelbarer Nachbarschaft können das Nekroseareal verkleinern oder zu einer irregulären Nekrosegeometrie führen. Dadurch könnte es zu einem Therapieversagen kommen oder frühes Auftreten von Lokalrezidiven gefördert werden.

Mittels neoadjuvanter TACE vor LITT lassen sich die oben genannten Faktoren günstig beeinflussen. Nach mehreren Therapiesitzungen kann es dabei zu einer Volumenreduktion des Tumors kommen. Durch die Kombination von TACE und LITT profitieren die betroffenen Patienten von beiden minimal invasiven Therapien. Patienten deren Läsionen primär zu groß sind für LITT haben nach erfolgreicher TACE mit Volumenreduktion des Tumors die Möglichkeit durch LITT eine vollständige Ablation des Tumors zu erreichen. Unerwünschte Kühlungseffekte von tumorversorgenden Gefäßen lassen sich durch die vorangegangene Okklusion bei TACE minimieren.

Von Vogl et al. wurde ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit TACE evaluiert. Es wurden mittels TACE alleine behandelte Patienten und solche mit TACE und anschließender LITT behandelte gegenübergestellt. 50,6 % der TACE Patienten zeigten eine Größenreduktion der behandelten Tumoren von durchschnittlich 35 %. Diese 82 Patienten wurden in die Kombinationstherapiegruppe eingeschlossen. Die übrigen Patienten bei denen sich keine Größenreduktion zeigte wurden entweder weiter mit TACE behandelt oder einer systemischen Chemotherapie zugeführt.

Die mediane Überlebensrate in der Kombitherapiegruppe betrug 26,2 Monate, die TACE-Monotherapiegruppe hingegen erreichte nur 12,8 Monate. Durch die minimal invasive Vorgehensweise wurde mit der Kombinationstherapie von TACE und LITT eine Mortalitätsrate von 1 % erreicht. Diese ist deutlich niedriger als die Mortalitätsrate bei offenen chirurgischen Resektionen mit 2,4 %.(74, 118) Die 30 Tages Mortalitätsrate in der Kombitherapiegruppe lag nur bei 0,8 % (ein Patient). Im Vergleich zu den LITT Patienten ohne neoadjuvante TACE fiel eine längere Erholungsphase in der Kombitherapiegruppe auf. Dies ist wahrscheinlich auf die größeren Läsionen und die entsprechend höhere Tumornekrose zurückzuführen.(119)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß mittels TACE der Krankheitsverlauf stabilisiert werden kann und bei der Hälfte der Patienten die Größe der Metastasen und deren Durchblutung reduziert werden kann. In Kombination mit einem lokal ablativen Verfahren wie LITT sind so höhere Tumorkontrollraten und längere Überlebenszeiten möglich.

### 5.6.2 *Kombinationen*

In der Literatur sind auch andere Kombinationen von TACE mit minimal invasiven Ablationsverfahren beschrieben worden. Zum einen die Kombination aus TACE und Mikrowellentherapie.(120) Und zum anderen die Kombination aus TACE und RF.(121) Um die Eindringtiefe von RF zu erweitern und größere Nekrosen zu erreichen wurde auch eine venöse Okklusion mittels Ballonkatheter durchgeführt. De Baere et al behandelten in ihrer Studie 10 Patienten mit RF während ein Portalvenenast oder eine Lebervene je nach Lokalisation des Tumors temporär verschlossen war. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der erzielten Nekrosegröße. Die Blutflußunterbrechung führte zu einer stärkeren Hitzeeinlagerung und höherer Wärmeleitfähigkeit sowie größerer Hitzeempfindlichkeit des Tumorgewebes. Durch die Okklusion der venösen Gefäße konnten Tumoren ablatiert werden die größer waren als es die Einschlußkriterien für RF Therapie ohne temporäre Okklusion zulassen würden. Auch Tumoren mit direktem Kontakt zu Gefäßwänden von größeren Gefäßen konnten so erfolgreich behandelt werden.(122)

Ähnliche Erfahrungen wurden auch bei Mikrowellentherapie und LITT gemacht.(123-125) Um die Effektivität von LITT zu steigern reduzierten Wacker et al den arteriellen Blutfluß. Unmittelbar vor der LITT Sitzung wurden Stärkemikrosphären in die entsprechende A hepatica eingebracht mittels einem MR tauglichen Katheter. Es wurde gezeigt, daß die arterielle Blutflußreduktion bei LITT in einem offenen MRT System technisch durchführbar und sicher anwendbar ist.(126)

Im Rahmen einer LITT Sitzung läßt sich die Hitzeeinlagerung im Zielvolumen erheblich steigern durch Unterbrechung des Blutflusses vor oder auch während der Behandlung. Der Einfluß des Blutflusses in der Leber von Schweinen in Bezug auf die erreichbaren Nekrosevolumina bei LITT wurde von Heisterkamp et al untersucht. Bei uneingeschränktem Blutfluß ließen sich nur kleine Nekrosen produzieren. Das Volumen lag bei 20 % der erreichten Nekrosevolumen unter teilweise oder komplett unterbrochenem Blutfluß.(124) Demnach konnte gezeigt werden, daß der Blutfluß in der Leber die erreichbare Größe der Nekrosen deutlich verringert. Um klinisch relevante Nekrosevolumina zu erzielen sollte daher der

portalvenöse Blutfluß während LITT reduziert werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Flußunterbrechung von sowohl der V. portae und der A. hepatica zusammen als auch der V. portae alleine. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Aschoff et al. Mit einem Tiermodell bei Kaninchen stellte sich heraus, daß der portalvenöse Blutfluß maßgeblich die erreichbare Nekrosegröße beeinflusst. Durch Flußunterbrechung der A. hepatica alleine konnte die Nekrosegröße nicht nennenswert vergrößert werden.(127)

Verschiedene Arbeitsgruppen führten die LITT Behandlung in Vollnarkose unter Laparotomiebedingungen durch. Dabei wurde der Blutfluß entweder von V. portae oder A. hepatica bzw. beiden zusammen komplett unterbrochen.(128, 129) Auch der zusätzliche temporäre Verschuß von Tumorgefäßen mittels Injektion von Stärkemikrosphären wurde von unterschiedlichen Autoren als vielversprechender Therapieansatz gewertet.(102, 130)

Eine entsprechende Vorgehensweise wurde auch in Kombination mit Mikrowellentherapie erprobt. Patienten mit hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms wurden laparotomiert und während temporärem Verschuß von sowohl der A. hepatica als auch der V. portae wurde Mikrowellentherapie angewandt. Die Überlebensraten dieser Patienten wurden verglichen mit denen von Patienten nach Mikrowellentherapie ohne temporäre Gefäßokklusion. In der Einjahresüberlebensrate übertrafen die Patienten der Kombinationstherapiegruppe mit 50 % diejenigen aus der Monotherapiegruppe mit 14 % Einjahresüberleben.(125, 131, 132)

Sowohl physikalische als auch pharmazeutische Okklusionstechniken führen demnach zu einer Reduzierung des Blutflusses in der Leber. In Kombination mit den verschiedenen thermischen Ablationsverfahren ist der Kühlungseffekt des Blutflusses eingeschränkt und die Hitzeinlagerung entsprechend verstärkt. Dadurch entstehen größere Nekroseareale.

## 5.7 **Schlußfolgerung**

Der therapeutische Effekt bei neoadjuvanter TACE von Lebertumoren ergibt sich am ehesten aus einer verminderten Hitzetoleranz des Tumorgewebes aufgrund der verstärkten zellulären Hypoxie. Dementsprechend wäre ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit TACE auch in Kombination mit anderen lokal ablativen Verfahren wie Radiofrequenzablation denkbar.

Folgende Vorteile zeigten sich bei der Evaluation des neoadjuvanten TACE vor LITT Konzepts: Die Hypervaskularität von Lebermetastasen mit Durchmessern von 5 cm und mehr läßt sich durch TACE reduzieren. Dadurch wird auch das Blutungsrisiko während der nachfolgenden LITT verringert. Der Kühlungseffekt durch den Blutfluß innerhalb der Tumorgefäße wird durch TACE minimiert, wodurch die anschließende Ablation mittels LITT erleichtert wird. Außerdem können durch TACE zusätzliche Informationen über die jeweilige Tumorbilologie gewonnen werden, was die Interventionsplanung vor LITT vereinfacht.

Nachteilig zeigte sich eine leicht erhöhte Komplikationsrate bei der anschließenden LITT. Diese äußern sich in erhöhter Inzidenz von möglichen Infektionen sowie Leberinfarzierungen. Durch prophylaktische Antibiotikagabe wäre allerdings eine Senkung der Komplikationsrate denkbar.

Die untersuchte Population setzt sich aus Patienten zusammen die an verschiedenen Primärtumoren erkrankt sind. Dementsprechend haben auch unterschiedliche Vorbehandlungen stattgefunden bevor die hier vorgestellte LITT bzw. TACE und LITT Kombinationstherapie zur Anwendung kommen konnte. Es zeigten sich entsprechende Probleme bei der Interpretation der gesammelten Daten.

Weitere Studien sollten durchgeführt werden um präzisere Daten zu erhalten, vor allem in Bezug auf Kriterien wie Gefäßversorgung der Tumoren, Anzahl der Läsionen und Vorbehandlungen. Dadurch könnte eventuell eine höhere Ansprechrage auf die TACE und LITT Kombinationstherapie erreicht werden. Vor allen Dingen wäre so eine bessere Selektion der Patienten als mögliche Kandidaten für die neoadjuvante TACE und LITT Kombinationstherapie möglich.

Um eine genaue Korrelation zwischen der Größe der durch LITT induzierten Nekrose und des Tumorgefäßstatus nach TACE zu erhalten sind ebenfalls weitere Studien erforderlich. Des weiteren müssen sowohl die Effektivität als auch die Rolle des kombinierten neoadjuvanten Therapieprotokolls bei der Behandlung von primär nicht resektablen Lebertumoren erforscht werden.

Durch die Kombination von TACE und LITT zeigten sich keine anhaltenden Beeinträchtigungen der Leberfunktion. Vogl et al konnten nachweisen, daß sich durch mehrere Zyklen TACE die Größe auch von Lebertumoren mit Durchmessern über 5 cm verringern läßt. Dadurch wird auch bei primär nicht LITT fähigen Tumoren eine sichere Ablation möglich. Die Erfahrungen der Arbeitsgruppe mit LITT zeigten große thermal induzierte Nekrosevolumina die zu einer vollständigen Tumorablation mit einem ausreichenden Sicherheitssaum führten.

Obwohl sich bei der LITT Monotherapiegruppe im Vergleich zur TACE vor LITT Kombitherapiegruppe eine höhere Überlebensrate zeigte kann aufgrund des Studiendesigns nicht zwischen den Auswirkungen von TACE und den Effekten von LITT unterschieden werden. Bei Lebermetastasen mit Durchmessern über 5 cm scheint die Anwendung des kombinierten Therapieprotokolls gerechtfertigt zu sein. Falls kleinere Tumoren behandelt werden sollen sprechen die höheren Kosten durch die zusätzlich durchzuführende Angiographie sowie die möglicherweise auftretenden Komplikationen gegen diese Vorgehensweise.

Neoadjuvante TACE in Kombination mit LITT zur Behandlung von Lebertumoren scheint eine sichere und praktikable Therapieoption bei Patienten mit primär nicht LITT fähigen großen Metastasen zu sein mit Zerstörung dieser fokalen Leberläsionen unter MR Online Monitoring durch einen minimal invasiven Zugang.

Mit wachsender Erfahrung im Umgang mit TACE und LITT werden sowohl die Komplikationsrate als auch die Mortalität deutlich sinken. Die Einbeziehung von weiteren Patienten ist erforderlich um die Indikationsstellung für das kombinierte Therapieprotokoll aus neoadjuvanter TACE vor LITT genauer einzugrenzen. Außerdem lassen sich dadurch die optimalen Therapieintervalle zwischen mehreren TACE und LITT Sitzungen ermitteln.

Weiterführende laufende Studien dienen der Entwicklung von neuen zytostatisch wirksamen Pharmaka mit stärkerem lokalen Effekt bei intravaskulärer Applikation während einer Embolisationsitzung.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich die Ergebnisse dieser Studie mit denen von anderen Arbeitsgruppen decken. Der verminderte Blutfluß in embolisierten Lebergefäßen führt tatsächlich zu stärkerer Hitzeeinlagerung und größerer Nekrosebildung. Durch TACE vor LITT lassen sich größere Nekrosen erzielen bei gleicher applizierter Energie als durch LITT alleine. Außerdem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die Nekroserückbildung.

## 6 Zusammenfassung

Da viele Primärtumoren in die Leber metastasieren ist bei 30-50 % der Patienten, die an malignen Neoplasien leiden, mit Lebermetastasen zu rechnen. Die Leber ist dabei nach den Lymphknoten der Hauptsitz von Metastasen. Als einzige kurative Therapie ist bisher die chirurgische Resektion anzusehen, wobei weniger als 25 % der Lebermetastasen potentiell kurativ resezierbar sind. Falls der Tumor inoperabel ist werden viele Patienten einer systemischen Chemotherapie zugeführt.

Alternativ kommen verschiedene minimal invasive Therapieformen zur lokalen Tumorabletion zum Einsatz. Die LITT von Lebertumoren stellt als minimal invasive Therapie eine Alternative zur chirurgischen Resektion oder der systemischen Chemotherapie dar. Dabei führen koagulative Effekte zur Tumordestruktion in soliden Organen wie der Leber. Optische Fasern in einem wassergekühlten Applikatorset werden in die Läsion eingebracht. Das energiereiche Licht eines Nd:YAG-Lasers wird dann von dem Gewebe um den Applikator absorbiert und führt so zur Thermokoagulation des Tumors. Durch thermosensitive Gradientenecho-Sequenzen im MRT ist ein Online-Monitoring der Thermokoagulation möglich.

Mittels TACE läßt sich das Volumen von Lebertumoren reduzieren, so daß auch Patienten mit primär zu großen Tumordurchmessern therapierbar werden. Durch die Embolisation der arteriellen Gefäße wird der Blutfluß eingeschränkt, was bei anschließender LITT zu einer größeren Hitzeinlagerung und ausgedehnteren Nekrosebildung führt. In der vorliegenden Arbeit sollte gezeigt werden, daß die intensive Nekrosebildung bei vorembolisierten Patienten nicht durch mehr applizierte Energie während LITT, sondern durch eingeschränkte Durchblutung als TACE Effekt zustande kommt.

Dazu wurden im Zeitraum zwischen Februar 2000 und Februar 2001 214 Patienten mit LITT behandelt. 64 Patienten wurden erst einer TACE unterzogen und anschließend mit LITT behandelt. Die applizierte Energie während der LITT Sitzung wurde jeweils aus der Laserleistung und der Einschaltdauer bestimmt. Mit T1- und T2- gewichteten Spin-Echo und Gradienten-Echo MR-Sequenzen in drei Ebenen wurde das Volumen der induzierten Nekrose gemessen.

Es wurden Gruppen nach korrespondierendem Nekrosevolumen gebildet, jeweils getrennt nach Patienten die mit TACE und LITT therapiert wurden und denjenigen die nur mit LITT behandelt wurden. Die Nekroserückbildung im Verlauf wurde dann in dreimonatigen

Abständen paarweise verglichen. Außerdem wurde die applizierte Energie in Beziehung gesetzt zum Nekrosevolumen. Auch hier wurde nach den Subgruppen getrennt ausgewertet, um Unterschiede in der Hitzeeinlagerung und Ausdehnung des nekrotischen Areal ausmachen zu können.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten bei gleicher applizierter Energie ein größeres Nekrosevolumen bei den vorembolisierten Patienten als bei der nicht embolisierten Gruppe. Im Mittel stieg das Nekrosevolumen in den einzelnen Größengruppen von 41,36 cm<sup>3</sup> bis 343,29 cm<sup>3</sup>, bei den nicht embolisierten Patienten jedoch nur von 33,73 cm<sup>3</sup> bis 117,96 cm<sup>3</sup>. Der Anteil um den sich das Nekrosevolumen von einer Verlaufskontrolle zur nächsten verringert war in beiden Therapiegruppen vergleichbar. Die Nekroserückbildung im Verlauf wurde durch neoadjuvante TACE demnach nicht beeinflusst.

Die Analyse der Überlebenszeit erbrachte statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Aufschlüsselung nach der angewandten Therapie. Der p-Wert betrug im Log-Rank-Test 0,0151. Für die Patienten aus der Gruppe der LITT-Monotherapie ergab sich ein mittlerer Überlebensvorteil von 6 Monaten (Median 26) gegenüber der Gruppe mit der TACE&LITT-Kombitherapie (Median 20).

Für kleine Läsionen die primär LITT-fähig sind und nicht neoadjuvant mit TACE behandelt werden müssen zeichnete sich ein besseres Outcome ab. Am Ende des Beobachtungszeitraums von 54 Monaten waren noch 38,32 % (n=82) Patienten aus der LITT-Monogruppe und 29,69 % (n=19) aus der TACE und LITT-Kombigruppe am Leben.

Als Schlußfolgerung liegt nahe daß der verminderte Blutfluß in embolisierten Lebern tatsächlich zu stärkerer Hitzeeinlagerung und größerer Nekrosebildung führt. Durch TACE vor LITT lassen sich größere Nekrosen erzielen bei gleicher applizierter Energie als durch LITT alleine. Außerdem gibt es keine negativen Auswirkungen auf die Nekroserückbildung.

Eine generelle Kombination aus neoadjuvanter TACE und LITT scheint aus Kostengründen und erhöhtem apparativen Aufwand sowie einer möglicherweise höheren Komplikationsrate nicht empfehlenswert. Dennoch bietet das kombinierte Therapieprotokoll denjenigen Patienten mit Läsionen über 5 cm Durchmesser eine palliative und potentiell kurative Therapieoption.

## 7 Abstract

Many primary tumors tend to metastatic growth into the liver. Patients who suffer from malignant neoplasias have to face metastases to the liver in 30-50 % of the cases. The main-place of metastases are the lymph nodes and after that the liver. So far, the surgical resection has to be regarded as the only curative therapy. However in a curative intention less than 25 % of the livermetastases are potentially resectable. If the tumor is inoperable many patients are supplied to a systemic chemotherapy.

Alternatively many different minimal invasive therapy forms come into question for the local tumor ablation. LITT of liver tumors is an alternative to surgical resection or systemic chemotherapy. LITT uses coagulative effects to destroy tumors in solid organs like the liver. Thereby optical fibers in a water-cooled applicator-set are brought into the lesion. The high-energy light of a Nd:YAG laser is absorbed then by the tissue around the applicator and leads that way to the thermal coagulation of the tumor. By means of temperature-sensitive gradient echo sequences an on-line monitoring of the thermal coagulation is possible.

By means of TACE the volume of liver tumors can be reduced, therefore patients with too large tumors for LITT in the first line can be included. The embolization of arterial vessels limits the bloodflow of liver tumors, leading to higher heatdeposition and enlarged necrosis in following LITT. In the following should be shown, that the higher development of necrosis in embolized patients emerges as side effect of TACE and not due to more applied energy through LITT.

Between February 2000 and February 2001 214 patients were treated with LITT. 64 patients were treated with TACE and after that with LITT. The applied energy during LITT was calculated from laserpower and running time within the session. T1- and T2-weighted spin-echo and gradient-echo MRI sequences were used to measure the volume of the induced necrosis.

Groups were formed according to corresponding necrosis volume, in each case separated according to patients that were treated with TACE and LITT and for those treated with LITT only. Necrosis remodeling in the follow-up was then evaluated at frequent three-monthly intervals in pairs. Furthermore the applied energy was set in relationship to the necrosis volume. Here the subgroups were evaluated separately also, in order to be able to point out differences in the heat deposition and expansion of the necrotic area.

The results showed that with equal applied energy the volume of the necrosis was higher at the patients treated with TACE and LITT combined. The mean of the volume of the necrosis rises



from 41,36 cm<sup>3</sup> to 343,29 cm<sup>3</sup>, at the non embolized patients from 33,73 cm<sup>3</sup> to 117,96 cm<sup>3</sup> only. The portion of reduction of the necrosis volume from one follow-up examination to the next is comparable in both groups. Therefore necrosis remodeling during follow-up is not affected by neoadjuvant TACE.

The analysis of survivaltime showed statistically significant difference between the two therapy-groups. P-value in log-rank-test was 0,0151. Patients from LITT-monotherapy had a median survival benefit of 6 months (median 26), in contrast to the patients of TACE&LITT-combitherapy (median 20).

Small lesions which are primarily LITT-able and do not need neoadjuvant TACE therapy had a better outcome. At the end of surveillance interval of 54 months 38,32 % (n=82) of patients from LITT-monotherapy and 29,69 % (n=19) of TACE&LITT-combitherapy were still alive.

In conclusion seems the limited bloodflow with TACE lead to higher heat-deposition and bigger necrosis than with LITT alone. Through neoadjuvant TACE before LITT bigger necrosis can be induced with the same amount of applied energy than with LITT alone. There are no negative effects to the remodeling of the necrosis.

To combine neoadjuvant TACE and LITT in general seems to be no good choice, because of increasing costs, more needed devices and potentially higher complication rate. Nevertheless the combined therapyprotocol offers patients with lesion diameters over 5 cm a palliative and potentially curative treatment option.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. [Principles of curative resection of liver metastases]. *Chirurg* 1999; 70:123-132.
2. Arata MA, Nisenbaum HL, Clark TW, Soulen MC. Percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors with the leveen probe: is roll-off predictive of response? *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:455-458.
3. Okuda K, Nakashima O, Imamura I, Imamura M, Aoyagi S. [Indication and limitation of microwave coagulation therapy for stage IV-A hepatocellular carcinoma]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27:1501-1508.
4. Kohli V, Clavien PA. Cryoablation of liver tumours. *Br J Surg* 1998; 85:1171-1172.
5. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermoerapie von Lebermetastasen. *Dt Arztebl* 2000; 97:2386-2390.
6. Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma--a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33:667-672.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-699.
8. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A, et al. Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 1998; 209:381-385.
9. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R. Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *The Lancet* 1997; 350:29.
10. Vogl TJ, Mack MG, Scholz WR, et al. MR imaging guided laser-induced thermotherapy. *Min Invas Ther & Allied Technol* 1996; 5:243-248.
11. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969-977.
12. Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F, et al. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:388-396.
13. Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, Richli WR, Wright K, Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13:153-160.
14. Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Physical Review* 1946; 69:127-136.
15. Purcell EM, Torrey HC, Powel RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review* 1946; 69:37-43.
16. Arnold JT, Dharmatti SS, Packard ME. *J.Chem. Phys.* 1951; 19:507.

17. Knight WD. *Physical Review* 1949; 76:1259.
18. Anzai Y, Lufkin RB, Castro DJ, et al. MR imaging-guided interstitial Nd:YAG laser phototherapy: dosimetry study of acute tissue damage in an in vivo model. *J-Magn-Reson-Imaging* 1991; 1:553-559.
19. Cline HE, Schenck JF, Watkins RD, Hynynen K, Jolesz FA. Magnetic resonance-guided thermal surgery. *Magn-Reson-Med* 1993; 30:98-106.
20. Delannoy J, Chen CN, Turner R, Levin RL, Le Bihan D. Noninvasive temperature imaging using diffusion MRI. *Magn-Reson-Med* 1991; 19:333-339.
21. Fried MP, Morrison PR, Hushek SG, Kernahan GA, Jolesz FA. Dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in the liver: observations on in vivo temperature sensitivity. *Lasers Surg Med* 1996; 18:410-419.
22. Jolesz FA, Bleier AR, Jakab P, Ruenzel PW, Huttl K, Jako GJ. MR imaging of laser-tissue interactions. *Radiology* 1988; 168:249-253.
23. Kahn T, Bettag M, Ulrich F, et al. MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms. *J-Comput-Assist-Tomogr* 1994; 18:519-532.
24. Matsumoto R, Mulkern RV, Hushek SG, Jolesz FA. Tissue temperature monitoring for thermal interventional therapy: comparison of T1-weighted MR sequences. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:65-70.
25. Muller-Lisse GU, Heuck A, Stehling MK, et al. [MRI monitoring before, during and after interstitial laser-induced hyperthermia of benign prostatic hyperplasia. Initial clinical experiences]. *Radiologe* 1996; 36:722-731.
26. Townes CH, Schawlow AL. *Phys. Rev.* 1958; 112:1940.
27. Basov NG, Prokorov AM. *Zh. eksp. teor. Fiz.* 1954; 27:7431.
28. Gordon JP, Zeicer HJ, Townes CH. *Phys. Rev.* 1955; 99:1264.
29. Weber J. *Trans. IRE prof. Grp. Electronic Devices PCED-3* 1953; 1.
30. Maiman TH. *Nature* 1960; 187:493.
31. Masters A, Steger AC, Lees WR, Walmsley KM, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases. *Br-J-Cancer* 1992; 66:518-522.
32. Matsumoto R, Selig AM, Colucci VM, Jolesz FA. Interstitial Nd:YAG laser ablation in normal rabbit liver: trial to maximize the size of laser-induced lesions. *Lasers Surg Med* 1992; 12:650-658.
33. Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours [see comments]. *BMJ* 1989; 299:362-365.
34. van Hillegersberg R. *Fundamentals of Laser Surgery. Eur J Surg* 1997; 163:3-12.

35. Zangos S, Gille T, Eichler K, et al. [Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas: technique, indications, results]. *Radiologe* 2001; 41:906-914.
36. Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC. Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1980; 40:2356-2360.
37. Henne T, Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte regionaler Chemotherapie speziell von Lebermetastasen colorectaler Carcinome. In: Hottentrott C, Nagel K, Lorenz M (Hrsg) Regionale Chemotherapie der Leber und Extremitäten, Standortbestimmung. 1986, S32-38.
38. Daniels JR, Sternlicht M, Daniels AM. Collagen chemoembolization: pharmacokinetics and tissue tolerance of cis-diamminedichloroplatinum(II) in porcine liver and rabbit kidney. *Cancer Res* 1988; 48:2446-2450.
39. Zangos S, Mack MG, Straub R, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]. *Radiologe* 2001; 41:84-90.
40. Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26:369-374.
41. Eichler K, Mack MG, Straub R, et al. [Oligonodular hepatocellular carcinoma (HCC): MR-controlled laser-induced thermotherapy]. *Radiologe* 2001; 41:915-922.
42. Bargon G, Arlart IP. [Intra-arterial digital subtraction angiography (i.a. DSA) in the preoperative diagnosis of abdominal masses]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1986; 145:9-14.
43. Vogl TJ, Balzer JO, Mack MG, Bett G, Oppelt A. Hybrid MR interventional imaging system: combined MR and angiography suites with single interactive table. Feasibility study in vascular liver tumor procedures. *Eur Radiol* 2002; 12:1394-1400.
44. Meakem TJ, 3rd, Unger EC, Pond GD, Modiano MR, Alberts DR. CT findings after hepatic chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:916-920.
45. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:8-30.
46. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J-Pathol* 1986; 150:195-203.
47. Kemeny NE, Atiq OT. Non-surgical treatment for liver metastases. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13:593-610.
48. Charnley RM, Doran J, Morris DL. Cryotherapy for liver metastases: a new approach. *Br J Surg* 1989; 76:1040.
49. Finlay IG, Seifert JK, Stewart GJ, Morris DL. Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:199-202.
50. Hewitt PM, Dwerryhouse SJ, Zhao J, Morris DL. Multiple bilobar liver metastases: cryotherapy for residual lesions after liver resection. *J Surg Oncol* 1998; 67:112-116.

51. Amin Z, Lees WR, Bown SG. Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 1993; 188:882-883.
52. Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *Eur Radiol* 1996; 6:682-696.
53. De Cobelli F, Castrucci M, Sironi S, et al. [Role of magnetic resonance in the follow-up o hepatocarcinoma treated with percutaneous ethanol injection (PEI) or transarterial chemoembolization (TACE)]. *Radiol-Med-Torino* 1994; 88:806-817.
54. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197:101-108.
55. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leicovorin, oxaliplatin and surgery. *Annals of Oncology* 1999; 10:663-669.
56. Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, et al. Relevance of locoregional chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal primaries. *Swiss Surg* 2000; 6:11-22.
57. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Sollner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230:450-458.
58. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF Interstitial Thermal Ablation in the Treatment of Hepatic Cancer. *AJR* 1996; 167:759-768.
59. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: Percutaneous Radio-Frequency Ablation with Cooled-Tip Electrodes. *Radiology* 1997; 205:367-373.
60. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202:205-210.
61. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Radio-frequency Ablation versus Ethanol Injection. *Radiology* 1999; 210:655-661.
62. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostics determinants. *Br. J. Surg.* 1991; 78:797-801.
63. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254-1262.
64. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:4252-4266.
65. Cady B, Stone MD. The Role of Surgical Resection of Liver Metastases in Colorectal Carcinoma. *Seminars in Oncology* 1991; 18:399-406.

66. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
67. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Moriya Y, Sugihara K. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1999; 178:275-281.
68. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B, et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80:340-344.
69. Nordlinger B, Vaillant J-C, Guiguet M, et al. Survival Benefit of Repeat Liver Resections for Recurrent Colorectal Metastases: 143 Cases. *J Clin Oncol* 1994; 12:1491-1496.
70. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K. Surgical Resection of Colorectal Liver Metastases: Gold Standard for Solitary and Completely Resectable Lesions. *Swiss Surg Suppl.* 1996; 4:4-17.
71. Stangl R, Altendorf Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343:1405-1410.
72. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br-J-Surg* 1993; 80:1032-1035.
73. Harned RKn, Chezmar JL, Nelson RC. Recurrent tumor after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: location and time of discovery as determined by CT. *AJR-Am-J-Roentgenol* 1994; 163:93-97.
74. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225:367-377.
75. Slooter GD, Marquet RL, Jeekel J, Ijzermans JN. Tumour growth stimulation after partial hepatectomy can be reduced by treatment with tumour necrosis factor alpha. *Br J Surg* 1995; 82:129-132.
76. Elias D. [Impact of tumor doubling time on the therapeutic strategy: application to so-called synchronous metastases of colorectal cancers]. *Ann Chir* 1998; 52:413-420.
77. Mizutani J, Hiraoka T, Yamashita R, Miyauchi Y. Promotion of hepatic metastases by liver resection in the rat. *Br J Cancer* 1992; 65:794-797.
78. van Dale P, Galand P. Effect of partial hepatectomy on experimental liver invasion by intraportally injected colon carcinoma cells in rats. *Invasion Metastasis* 1988; 8:217-227.
79. Rashidi B, An Z, Sun FX, et al. Minimal liver resection strongly stimulates the growth of human colon cancer in the liver of nude mice. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17:497-500.
80. de Jong KP, Lont HE, Bijma AM, et al. The effect of partial hepatectomy on tumor growth in rats: in vivo and in vitro studies. *Hepatology* 1995; 22:1263-1272.
81. Colacchio TA, Yeager MP, Hildebrandt LW. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *Am J Surg* 1994; 167:174-179.

82. Isbert C, Boerner A, Ritz JP, Schuppan D, Buhr HJ, Germer CT. In situ ablation of experimental liver metastases delays and reduces residual intrahepatic tumour growth and peritoneal tumour spread compared with hepatic resection. *Br J Surg* 2002; 89:1252-1259.
83. Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma [see comments]. *J Clin Oncol* 2000; 18:243-254.
84. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
85. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
86. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg* 1989; 209:708-713; discussion 713-705.
87. Loew R, Dueber C, Schwarting A, Thelen M. Subcutaneous implantation metastasis of a cholangiocarcinoma of the bile duct after percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD). *Eur Radiol* 1997; 7:259-261.
88. Germer CT, Albrecht D, Boese-Landgraf J, Ernst M. Lokale Behandlung von Lebermetastasen durch Kryo- oder Lasertherapie. *Langenbecks Arch Chir (Suppl.)* 1994:1237-1255.
89. Van Leeuwen GM, Kotte AN, De Bree J, Van der Koijk JF, Crezee J, Lagendijk JJ. Accuracy of geometrical modelling of heat transfer from tissue to blood vessels. *Phys Med Biol* 1997; 42:1451-1460.
90. Crezee J, Lagendijk JJ. Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels. *Phys Med Biol* 1992; 37:1321-1337.
91. Jain RK, Ward-Hartley K. Tumor blood flow - characterisation, modifications and role in hyperthermia. *Trans Sonics Ultrasonics* 1984; SU-31:504.
92. Donnez J, Polet R, Mathieu PE, Konwitz E, Nisolle M, Casanas-Roux F. Endometrial laser interstitial hyperthermy: a potential modality for endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 1996; 87:459-464.
93. Song CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res* 1984; 44:4721s-4730s.
94. Isbert C, Roggan A, Ritz JP, et al. Laser-induced thermotherapy: intra- and extralesionary recurrence after incomplete destruction of experimental liver metastasis. *Surg Endosc* 2001; 15:1320-1326.
95. Chevallier JM. Anatomic basis of vascular exclusion of the liver. *Surg Radiol Anat* 1988; 10:187-194.

96. Lin G, Lunderquist A, Hagerstrand I, Boijesen E. Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man. *Surgery* 1984; 96:517-526.
97. Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery* 1969; 66:1067-1072.
98. Taylor I, Bennett R, Sherriff S. The blood supply of colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 1978; 38:749-756.
99. Lindell B, Aronsen KF, Rothman U, Sjogren HO. The circulation in liver tissue and experimental liver metastases before and after embolization of the liver artery. *Res Exp Med (Berl)* 1977; 171:63-70.
100. Sjovall S, Svensson H. Effect of hepatic artery or portal vein occlusion on liver tumour blood flow. *Eur Surg Res* 1991; 23:179-184.
101. Ackerman NB, Lien WM, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases. 3. The effects of acute ligation of the hepatic artery or portal vein. *Surgery* 1972; 71:636-641.
102. Hakansson L, Hakansson A, Morales O, Thorelius L, Warfving T. Spherex (degradable starch microspheres) chemo-occlusion--enhancement of tumor drug concentration and therapeutic efficacy: an overview. *Semin Oncol* 1997; 24:S6-100-S106-109.
103. Taguchi T. [Liver tumor targeting of drugs: Spherex, a vascular occlusive agent]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22:969-976.
104. Teder H, Christensson PI, Aronsen KF, Lewan L, Ljungberg J, Stenram U. Hepatic artery administration of degradable starch microspheres. I. Effect on energy charge and incorporation of precursors into rat liver nucleic acids. *Res Exp Med (Berl)* 1985; 185:405-414.
105. Teder H, Nilsson M, Aronsen KF. Gamma camera evaluation of the effects of degradable starch microspheres on arterial liver blood flow in the rat. *Res Exp Med (Berl)* 1985; 185:391-397.
106. Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981; 140:51-58.
107. Lopez RR, Jr., Pan SH, Lois JF, et al. Transarterial chemoembolization is a safe treatment for unresectable hepatic malignancies. *Am Surg* 1997; 63:923-926.
108. Kobayashi H, Inoue H, Shimada J, et al. Intra-arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension in liver metastases. *Acta Radiol* 1987; 28:275-280.
109. Patt YZ, McBride CM, Ames FC, et al. Adjuvant perioperative hepatic arterial mitomycin C and floxuridine combined with surgical resection of metastatic colorectal cancer in the liver. *Cancer* 1987; 59:867-873.



110. Huppert PE, Geissler F, Duda SH, et al. [The chemoembolization of hepatocellular carcinoma: the computed tomographic findings and clinical results in prospective repetitive therapy]. *Rofo* 1994; 160:425-432.
111. Chuang VP, Wallace S. Interventional approaches to hepatic tumor treatment. *Semin Roentgenol* 1983; 18:127-135.
112. Tellez C, Benson AB, 3rd, Lyster MT, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998; 82:1250-1259.
113. Vogl TJ, Schroeder H, Trapp M, et al. [Multi-sequential arterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: computerized tomography follow-up parameters for evaluating effectiveness of therapy]. *Rofo* 2000; 172:43-50.
114. Soulen MC. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 1994; 8:77-84; discussion 84, 89-90 passim.
115. Leichman CG, Jacobson JR, Modiano M, et al. Hepatic chemoembolization combined with systemic infusion of 5-fluorouracil and bolus leucovorin for patients with metastatic colorectal carcinoma: A Southwest Oncology Group pilot trial. *Cancer* 1999; 86:775-781.
116. Wang LQ, Persson BG, Bergqvist L, Bengmark S. Influence of dearterialization on distribution of absolute tumor blood flow between hepatic artery and portal vein. *Cancer* 1994; 74:2454-2459.
117. Tancredi T, McCuskey PA, Kan Z, Wallace S. Changes in rat liver microcirculation after experimental hepatic arterial embolization: comparison of different embolic agents. *Radiology* 1999; 211:177-181.
118. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230:1-8.
119. Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, et al. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology* 2003; 229:457-464.
120. Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1245-1251.
121. Livraghi T, Meloni F. Removal of liver tumours using radiofrequency waves. *Ann Chir Gynaecol* 2001; 90:239-245.
122. de Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:53-59.
123. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology* 1998; 209:761-767.

124. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, Sinofsky EL, JN J. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br-J-Surg* 1997; 84:1245-1248.
125. Takamura M, Murakami T, Shibata T, et al. Microwave coagulation therapy with interruption of hepatic blood in- or outflow: an experimental study. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:619-622.
126. Wacker FK, Reither K, Ritz JP, Roggan A, Germer CT, Wolf KJ. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with arterial blood flow reduction: technique and first clinical results in an open MR system. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:31-36.
127. Aschoff AJ, Merkle EM, Wong V, et al. How does alteration of hepatic blood flow affect liver perfusion and radiofrequency-induced thermal lesion size in rabbit liver? *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:57-63.
128. Albrecht D, Germer CT, Isbert C, et al. Interstitial laser coagulation: evaluation of the effect of normal liver blood perfusion and the application mode on lesion size. *Lasers Surg Med* 1998; 23:40-47.
129. Tranberg KG, Moller PH, Hannesson P, Stenram U. Interstitial laser treatment of malignant tumours: initial experience. *Eur-J-Surg-Oncol* 1996; 22:47-54.
130. Goldberg SN. Comparison of techniques for image-guided ablation of focal liver tumors. *Radiology* 2002; 223:304-307.
131. Ishida T, Murakami T, Shibata T, et al. Percutaneous microwave tumor coagulation for hepatocellular carcinomas with interruption of segmental hepatic blood flow. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:185-191.
132. Shibata T, Niinobu T, Shimano T, et al. [Microwave coagulation therapy under laparotomic ischemia for multiple liver metastases of colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26:1760-1763.

## 9 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
B <sub>0</sub>	äußeres Magnetfeld
B <sub>1</sub>	magnetisches Wechselfeld
c	Lichtgeschwindigkeit
cm	Zentimeter
cor	coronar
cw	continous wave, kontinuierlicher Laserbetrieb
DNA	Desoxyribonucleid Acid
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FID	Free Induction Decay, freier Induktionszerfall
FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
FLASH	Fast Low Angle Shot, Gradientenechosequenz
FOV	Field of View, Untersuchungsbereich
FW	Flipwinkel
5-FU	5-Fluorouracil
$\gamma$	gyromagnetisches Verhältnis; stoffspezifisch vom Atomkern abhängig
GHz	Gigahertz
Gd-DTPA	Gadolinium - Diethylentriaminpentaacetat
F	French
h	Stunde
HASTE	Half Fourier-acquired Single Shot Turbo Spin Echo
HCC	Hepato Cellular Carcinoma, primäres Leberzellkarzinom
HF	elektromagnetische Hochfrequenzenergie
HIV	human immunodeficiency virus
J	Drehimpuls
Kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
LASER	Light Amplification by Stimulated Emmission of Radiation
$\lambda$	Wellenlänge
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
M	Magnetisierung
min	Minute
mm	Millimeter

mmol	Millimol
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
µm	Mikrometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nd	Neodymium
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
nm	Nanometer
v	Frequenz
RNA	Ribonucleic acid
ROI	Region of Interest, zu analysierender Gewebsbereich
RF-Therapie	Radiofrequenz-Therapie
sag	sagittal
sec	Sekunde
SD	Schichtdicke
SI	Signalintensität
T1-Zeit	longitudinale Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxationszeit)
T2-Zeit	transversale Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxationszeit)
Tab.	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TE	Time of Echo, Echozeit
TI	Time of Inversion, Inversionszeit
TR	Time of Repeat, Repetitionszeit
tra	transversal
Trufi	True Fast Imaging with Steady Precession

## **10 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Thomas J. Vogl danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Martin G. Mack für die wissenschaftliche Betreuung und die guten Ratschläge, die mir eine große Hilfe waren.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Martina Brindlinger bedanken für die Einweisung an den MRT-Geräten und die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ebenso möchte ich den übrigen Mitarbeitern der LITT-Arbeitsgruppe danken, die mit guten Tips viele Aufgaben leichter machten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden, die mich mit Geduld und Nachsicht während meiner Arbeit unterstützten.

## **11 Lebenslauf**

### **11.1 Persönliche Angaben:**

Name: Lotz  
Vorname: Holger  
Geburtsdatum: 7. August 1975  
Geburtsort: Darmstadt  
Wohnort: Hochring 30A  
38440 Wolfsburg  
Familienstand: ledig

### **11.2 Ausbildung:**

1982 – 1986 Georg-August-Zinn Grundschule, Wixhausen  
1986 – 1996 Ludwig-Georgs-Gymnasium, Darmstadt; Abschluß: Abitur  
1996 – 1997 Wehrdienst als Sanitätssoldat in Bruchsal  
1997 Krankenpflegepraktikum im Alice Hospital, Darmstadt  
1997 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in  
Frankfurt am Main; Abschluß: Staatsexamen  
seit 2000 Doktorand bei Prof. Vogl an der JWGU Frankfurt

### **11.3 Ärztliche Tätigkeiten:**

2004 Arzt im Praktikum / Assistenzarzt in Teilzeit im Institut für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie Klinikum Kassel  
seit 2005 Assistenzarzt in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Klinikum Wolfsburg

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

“Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner Lebertumoren: Vergleich der alleinigen LITT versus neoadjuvanter TACE mit nachfolgender LITT“

in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Uniklinikum Frankfurt am Main

unter Leitung von PD Dr. med. Martin G. Mack

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Darmstadt, den 10.04.2006