

Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der  
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

## DISSERTATION

# **Bestimmung der Therapiedosis von kolorektalen Mikrometastasen und der Toleranzdosis des Leberparenchyms nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis- Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Magdeburg  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von  
Max Seidensticker  
aus Hamburg

Magdeburg 2009

## **1. Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung

Seidensticker, Max:

Bestimmung der Therapiedosis von kolorektalen Mikrometastasen und der Toleranzdosis des Leberparenchyms nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium. 2009. 70 Bl.: 19 Abb., 1 Tab.

### Kurzreferat

Ziel der Dissertation ist die Evaluation der therapeutisch notwendigen Dosis zur Therapie von kolorektalen Lebermetastasen sowie der strahlenbiologischen Auswirkung auf das angrenzende Leberparenchym bei der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium.

Es erfolgte die bildgestützte Analyse der Dosisbereiche, in denen sich noduläre Lokalrezidive im Randbereich der vormals bestrahlten kolorektalen Lebermetastase entwickelten. Bei der Analyse von 34 nodulären Lokalrezidiven traten diese im Median bei 12,25, bzw. 12,95 Gy auf. Unter Berücksichtigung der ermittelten Dosiswerte und des Abstandes des nodulären Lokalrezidivs zur vormals bestrahlten Metastase, konnte die Bestimmung der Dosis erfolgen, die das Auftreten eines Großteils der nodulären Lokalrezidive bei der Bestrahlung von kolorektalen Lebermetastasen in einem wählbaren Sicherheitsabstand verhindern könnte.

Um eine therapeutisch wirksame Bestrahlungsenergie in alle Tumoranteile einzutragen, werden angrenzende Leberparenchymanteile unausweichlich einer signifikanten Dosis exponiert, die ab einer bestimmten, aber nicht genau bekannten Stärke, eine determinant schädigende Wirkung zur Folge hat. Das exakte Wissen um diese Dosis würde eine höhere therapeutische Sicherheit und auch Effektivität ermöglichen. Somit erfolgte in einem weiteren Schritt die quantitative Evaluierung des radiogen induzierten hepatozellulären Funktionsverlusts anhand von MRT Untersuchungen der Leber an definierten Zeitpunkten nach der Strahlentherapie. Es wurde ein hepatozytenspezifisches Kontrastmittel verwendet, welches funktionslose Leberparenchymanteile dargestellt.

In der Auswertung von 25 Patienten zeigte sich nach 6 Wochen eine maximale Ausprägung des strahleninduzierten Leberparenchymschadens mit einem Funktionsverlust in den Leberparenchymanteilen, die im Mittel mit mehr als 9,9 Gy exponiert waren.

### Schlüsselwörter

Lokale Ablation, Kolorektale Lebermetastasen, Lebermetastasen, Lebertumoren, Interventionelle Radiologie, Brachytherapie, <sup>192</sup>Iridium, Bildregistrierung, Mikrometastasen, Lokalrezidiv, therapeutische Dosis, Strahlentoleranz der Leber, Gadobensäure Dimeglubinsalz, Gd-BOPTA.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Dokumentationsblatt</b> .....	2
<b>2. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>3. Einführung</b> .....	7
3.1. Lebermetastasen.....	7
3.1.1. Kolorektale Lebermetastasen .....	7
3.1.2. Therapeutische Optionen bei kolorektalen Lebermetastasen .....	8
3.1.2.1. Leberchirurgie.....	8
3.1.2.2. Chemotherapie.....	9
3.1.2.3. Lokale Ablationsverfahren von Lebermetastasen .....	10
3.1.2.3.1. Radiofrequenzablation (RFA) .....	11
3.1.2.3.2. Laserinduzierte Thermoablation (LITT).....	12
3.1.2.3.3. Nachteile der thermischen Ablationsverfahren.....	12
3.1.2.3.4. CT-gesteuerte, monofraktionäre HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium.....	13
3.1.2.3.4.1. Therapieoptimierung in der CT-gesteuerten Brachytherapie.....	14
3.2. Mikrometastasen .....	14
3.3. Radiation induced liver disease (RILD) und Strahlentoleranz der Leber .....	16
3.4. Zielstellung .....	19
<b>4. Material und Methoden</b> .....	21
4.1. Verfahren der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium von Lebermalignomen.....	21
4.1.1. Interventionelle Technik.....	21
4.1.1.1. Schmerzmanagement und Monitoring .....	21
4.1.2. Bestrahlungsplanung.....	22
4.1.2.1. Bestrahlungsplanung Analyse 1 .....	22
4.1.2.2. Bestrahlungsplanung Analyse 2 .....	22
4.1.3. Bestrahlungseinheit .....	24
4.1.4. Katheterentfernung.....	24
4.2. Chemotherapie.....	24
4.3. Nachsorgeuntersuchungen.....	24
4.3.1. Magnetresonanztomographie .....	24
4.3.1.1. Gd-BOPTA .....	25
4.3.1.2. Ödem .....	27
4.4. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium .....	28

4.4.1. Grundlage.....	28
4.4.2. Einschlusskriterien.....	28
4.4.3. Definition Mikrometastase / noduläres Lokalrezidiv .....	28
4.4.4. Patientenkollektiv.....	29
4.4.5. Bildregistrierung und Datenermittlung.....	29
4.4.6. Statistische Analyse .....	32
4.5. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium von Lebermalignomen .....	32
4.5.1. Grundlage.....	32
4.5.2. Einschlusskriterien.....	32
4.5.3. Patientenkollektiv.....	33
4.5.4. Bildregistrierung und Datenermittlung.....	33
4.5.5. Statistische Analyse .....	36
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
5.1. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium .....	38
5.2. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium von Lebermalignomen .....	44
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>47</b>
6.1. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium .....	47
6.2. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup> Iridium von Lebermalignomen .....	51
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	<b>56</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>9. Teilveröffentlichung der Dissertation</b> .....	<b>67</b>
<b>10. Danksagung</b> .....	<b>68</b>
<b>11. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>69</b>
<b>12. Lebenslauf</b> .....	<b>70</b>

## 2. Abkürzungsverzeichnis

AAPM TG43	American Association of Physicists in Medicine Task Group 43
AG	Arbeitsgemeinschaft
ALAT	Alaninaminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
Beq	Becquerel
CI	Konfidenzintervall
Ci	Curie
Cm	Zentimeter
cMOAT/mrp2	Canalicular Multispecific Organic Anion Transporter / multidrug resistance associated protein 2
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
D	Tag
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
FA	Folinsäure
5 FU	5 Fluoruracil
F	French
FOLFIRI	5 Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan
FOLFOX	5 Fluoruracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FS	Fettsaturiert
G	Gauge
G	Giga
Gd	Gadolinium
Gd-BOPTA	Gadolinium-benzyloxypropionyltetraessigsäure
Gd-DTPA	Gadolinium-diethylentriaminpentaessigsäure
GRE	Gradientenecho
Gy	Gray
H	Stunde
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDR	Hochdosisrate (High Dose Rate)

HWZ	Halbwertszeit
IORT	Intraoperative Radiotherapie
i.v.	Intravenös
INR	International Normalized Ratio
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
Nm	Nanometer
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
Q	Quartile
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation Induced Liver Disease
ROI	Region Of Interest
S	Sekunde
SD	Standarddeviation
T	Tesla
T <sub>1</sub>	Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation
T <sub>1-w</sub>	T <sub>1</sub> gewichtet
T <sub>2</sub>	Zeitkonstante der Querrelaxation
T <sub>2-w</sub>	T <sub>2</sub> gewichtet
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UTSE	Ultrafast Turbo Spin Echo
Voxel	Volume element
γ-GT	Gamma Glutamyltransferase
μg	Mikrogramm

### **3. Einführung**

#### **3.1. Lebermetastasen**

Die Häufigkeit von Lebermetastasen ist weitaus größer als die der primären, lebereigenen Neoplasien wie beispielsweise dem hepatozellulären oder cholangiozellulären Karzinom [1]. Das Verhältnis sekundärer zu primären Lebermalignomen beträgt in Europa und Nordamerika etwa 40:1, in Japan jedoch 2,6:1[2].

Lebermetastasen entstehen hämatogen über das Pfortadersystem oder arteriell systemisch entsprechend dem Abflussgebiet der Primärneoplasie. Bei extrahepatischen Malignomen sind im Verlaufe der Erkrankung in ca. 40% der Fälle Leberfilae zu erwarten. Am häufigsten metastasieren Karzinome (Kolon / Rektum > Lunge > Mamma > Ösophagus > Urogenitaltrakt) in die Leber [3]. Die häufigsten hepatisch metastasierenden Tumoren sind die kolorektalen Karzinome. Das kolorektale Karzinom ist mit einer Inzidenz von 71,400 Neuerkrankungen im Jahre 2006 die häufigste Krebserkrankung in Deutschland [4]. Bis zu 50% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom zeigen entweder eine synchrone oder metachrone Lebermetastasierung und stellen somit das zahlenmäßig führende Patientengut zur Therapie von Lebermetastasen dar [5-8].

Aufgrund der hieraus resultierenden hohen Behandlungszahlen, wurden für diese Tumorentität die meisten verlässlichen Studiendaten erhoben, weswegen sich im Folgenden die Darstellung der Überlebenszeiten und Therapieoptionen hauptsächlich auf das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom fokussiert.

##### **3.1.1. Kolorektale Lebermetastasen**

Limitierend auf das Überleben von Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastasierung wirkt sich vor allem ein Leberversagen aufgrund des lokalen Tumorwachstums aus. Für die Einschätzung der Wertigkeit und Effektivität therapeutischer Verfahren sind die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der Lebermetastasierung vonnöten. Aus offensichtlichen ethischen Gründen ist es in Anbetracht der heutzutage zur Verfügung stehenden Therapieoptionen jedoch nicht möglich diese Daten mit der Erstellung eines Kontrollarms in einer prospektiv randomisierten Behandlungsstudie zu generieren. Stangl et al. verfolgten in einer prospektiven Observationsstudie in den Jahren 1980-1993 jedoch den Krankheitsverlauf von insgesamt 484 Patienten, denen zum damaligen Stand der Medizin keine Therapie der vorliegenden kolorektalen Lebermetastasen angeboten werden konnte. Hier zeigte sich ein Überleben von 31% nach einem Jahr, von 7,9% nach zwei Jahren, von 2,6% nach drei Jahren und von 0,9% nach vier Jahren. Hieraus resultiert ein medianes Überleben von 7-8 Monaten [7]. In einer retrospektiven Analyse von 155 Patienten mit nicht

therapierten synchronen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinom konnte Bengtsson et al. lediglich ein medianes Überleben von 4,5 Monaten beschreiben [9].

Der Goldstandard zur Behandlung von Lebermetastasen ist unverändert die komplette chirurgische Sanierung, mit welcher in einem selektionierten Patientengut ein kurativer Ansatz oder doch wenigstens oft ein Langzeitüberleben erreicht werden kann [6,10]. Leider ist ein Großteil (70-80%) der Patienten mit kolorektaler Lebermetastasierung aufgrund der Zahl und der Lage der Lebermetastasen oder dem Vorliegen von extrahepatischen Tumormanifestationen nicht operabel und ist somit auf andere Behandlungsoptionen angewiesen [6,10]. Neben der palliativen systemischen Chemotherapie mit Zytostatika und zunehmend auch mit so genannten Biologicals, gewinnen auf die Leber fokussierte, minimalinvasive Therapieverfahren, wie die lokale Chemotherapie und die lokalen, bildgesteuerten Ablationsverfahren (Radiofrequenztherapie, LITT, CT-gesteuerte monofraktionäre HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium) an Bedeutung [11].

Auch wenn in selektionierten Patientenkollektiven durch die Leberchirurgie hohe 5-Jahres Überlebensraten bis zu 39% erzielt werden können und viel versprechende chemotherapeutische Substanzen entwickelt und evaluiert werden konnten, zeigt sich die gesamte 5-Jahres Überlebensrate des metastasierten kolorektalen Karzinoms weiterhin niedrig mit lediglich 10% [10,12,13].

### **3.1.2. Therapeutische Optionen bei kolorektalen Lebermetastasen**

#### **3.1.2.1. Leberchirurgie**

Als einzige Therapieoption mit einer kurativen Intention, bzw. mit einer Hoffnung auf ein Langzeitüberleben in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen gilt die Leberchirurgie unter Anwendung der Hemihepatektomie, der erweiterten Hemihepatektomie, der Segmentektomie und der nicht anatomischen Keilresektion [10,12,14-16]. Auch unter Anwendung neuerer chirurgischer Techniken und des Down-stagings mittels neoadjuvanter Chemotherapie können diese Verfahren aber nur bei 20-30% der Patienten aufgrund der Ausdehnung der Erkrankung oder der Belastbarkeit des Patienten angewendet werden [6,10,14,16-20]. Doch kann nicht immer eine vollständige Resektion erfolgen, bzw. zeigen sich auch nach R0 Resektionen Rezidive [12,21]. So zeigte eine prospektive Studie von Welsh et al. einen R1 Resektionsstatus in 8,8% der Operationen (1005 Resektionen). Insbesondere werden bei dem neueren Verfahren der nicht anatomischen Keilresektion in vielen Fällen nur R1 Resektionen erzielt (35% der Fälle) [21]. In einer Analyse von Scheele et al. entwickelten sich selbst bei erfolgter R0 Resektion in 136 von 366 Patienten hepatische Rezidive, was den systemischen Charakter der Erkrankung unterstreicht [12].

Nichtsdestotrotz können in selektionierten Patientenkollektiven 5-Jahres Überlebensraten von bis zu 39% erreicht werden [10,12,14-16,22].

### **3.1.2.2. Chemotherapie**

Anfängliche Protokolle zur systemischen Chemotherapie mit 5 FU/FA zeigten lediglich eine niedrigen Ansprechraten von ca. 23% und ein nur gering verlängertes medianes Überleben von ca. 11,5 Monaten, wobei durch Modulation der Applikationsdauer und der Dosis Ansprechraten von bis zu 37% erreicht wurden mit einem resultierendem medianen Überleben von bis zu 14,3 Monaten [23,24]. In den letzten beiden Dekaden konnten jedoch eine Vielzahl neuer und potenter chemotherapeutischer Substanzen entwickelt werden. Große prospektiv randomisierte Studien konnten ein Überlebensvorteil für modifizierte Anwendungsprotokolle mit der Kombination verschiedener Chemotherapeutika, inklusive der Kombination von 5 FU/FA mit Oxaliplatin oder Irinotecan, gegenüber der Monotherapie mit 5 FU/FA aufzeigen [25-29]. Neben höheren Ansprechraten von bis zu 62% konnten mit den Kombinationstherapien FOLFOX und FOLFIRI verlängerte mediane Überlebenszeiten von bis zu 20 Monaten erreicht werden gegenüber 16,9 Monaten im Kontrollarm der Monotherapie mit 5 FU/FA [25,26,28]. Somit werden aktuell die Therapieprotokolle FOLFOX und FOLFIRI als so genannte first-line Therapien zur palliativen Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms angesehen, wobei sich das FOLFOX Protokoll in aktuellen Studien als Überlegen gegenüber FOLFIRI erwiesen hat [30,31]. Die chronologische Abfolge der Applikation der beiden Schemata im Krankheitsverlauf hat jedoch keinen Einfluss auf das mediane Überleben, welches hier mit 21,5 Monaten angegeben wird [32]. Durch die Entwicklung der so genannten Biologicals (i.d.R. Antikörper gegen im Tumor erhöht exprimierter Proteine) und deren Kombination mit den bestehenden Protokollen FOLFOX und FOLFIRI kann wahrscheinlich eine weitere Erhöhung des medianen Überlebens der Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom generiert werden. So konnte ein medianes Überleben von bis zu 26 Monaten mit der Kombination von FOLFOX und Bevacizumab, einem Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor, erreicht werden [33]. Cetuximab, ein Antikörper gegen den Epithermal Growth Factor Receptor, erwirkte in der Kombination mit FOLFIRI ein medianes Überleben von bis zu 24,9 Monaten gegenüber 21 Monaten in der Gruppe mit FOLFIRI. Interessanterweise wird durch das Vorliegen einer Mutation des K-ras Gens in den Tumorzellen das Ansprechen, bzw. der Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen FOLFIRI Therapie deutlich reduziert, so dass die Applikation von Cetuximab den Patienten vorbehalten sein sollte, deren Tumoren den Wildtyp des K-ras Gens beherbergen (medianes Überleben FOLFIRI+Cetuximab K-ras Mutante versus K-ras Wildtyp: 17,5 versus 24,9

Monate. Medianes Überleben FOLFIRI K-ras Mutante versus K-ras Wildtyp: 17,7 versus 21 Monate) [34].

Das Potential dieser neuen Medikamentengruppe wird durch eine Studie von Grothey et al. demonstriert, in der selbst bei Vorliegen eines Progresses unter der Kombinationstherapie mit FOLFOX und Bevacizumab mit dem Weiterführen der alleinigen Applikation von Bevacizumab ein verbessertes medianes Überleben von 31,8 Monaten erreicht werden konnte [35].

Es muss jedoch erwähnt werden, dass die aggressiven Kombinationstherapien (FOLFOX, FOLFIRI) ein nicht unerhebliches Toxizitätsprofil aufweisen, welches deutlich höher einzustufen ist, als das der Monotherapie mit 5 FU/FA. So beobachteten De Gramont et al. im Therapieverlauf mit FOLFOX bei 41,7 % der Patienten Grad 3/4 Neutropenien (bei 5 FU/FA 5,3%), bei 11,9% Grad 3/4 Diarrhoen (bei 5 FU/FA 5,3%) und bei 18,2% Grad 3 periphere Polyneuropathien (bei 5 FU/FA 0%). Interessanterweise hatten diese Nebenwirkungen keinen Einfluss auf die ebenfalls evaluierte Lebensqualität [25].

Aus den Zahlen ist zu entnehmen, dass die erreichten Remissionen in der Regel nur zeitlich begrenzt sind. Die Chemotherapie kann jedoch im Sinne einer neoadjuvanten Therapie bei Reduktion der Metastasengröße die Chance einer sekundären Resektion von primär inoperablen Herden ermöglichen [36-38]. Adam et al. behandelten 701 Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen durch eine neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFOX und erzielte bei 13,5 % der Patienten nach durchschnittlich 8-9 Monaten eine Resektabilität der Metastasen. Die 5-Jahresüberlebensrate der sekundär resezierten Patienten betrug 35 % [20].

Sollte jedoch eine Resektion primär oder sekundär nicht möglich sein, so können die im folgenden Abschnitt vorgestellten lokalen Ablationsverfahren - entweder parallel zur systemischen Chemotherapie oder nach Ausreizen aller chemotherapeutischen Optionen – oft ein wirksames therapeutisches Instrument darstellen.

### **3.1.2.3. Lokale Ablationsverfahren von Lebermetastasen**

Ziel der aktuellen minimal-invasiven Therapieoptionen des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms ist üblicherweise die palliative Tumormassereduktion, die Stabilisierung der Erkrankung oder die Verlangsamung des Tumorprogresses [39]. Durch lokale Applikation von i.d.R. thermischer oder ionisierender Energie kann durch die im Folgenden vorgestellten minimal-invasiven, perkutanen Ablationstherapien eine signifikante Tumorzellreduktion erreicht werden [40-42]. Durch den minimal-invasiven und lokalen Charakter zeigen diese Therapien in der Regel eine vergleichsweise geringe Mortalität und Morbidität. Bis auf

wenige Ausnahmen besitzen diese Therapien einen palliativen Charakter, gleichwohl einige Autoren in retrospektiven Analysen ein kuratives Potential diskutieren [43].

### **3.1.2.3.1. Radiofrequenzablation (RFA)**

Die ersten Berichte über perkutane thermische Tumorablationen mittels Radiofrequenz stammen aus den frühen 90er Jahren [44]. Mittlerweile sind eine Reihe unterschiedlicher Applikationen verfügbar, die mittels einer gezielten Anlage von Wechselströmen eine Erwärmung des Gewebes und konsekutiv Koagulationsnekrosen in unmittelbarer Nähe der Ablationssonde provozieren. Gegenüber den anfänglich erzielten Nekrosearealen von maximal 1.6 cm Durchmesser konnte durch Einführung stärkerer Generatoren und gekühlter oder expandierbarer Ablationssonden ein Zuwachs auf bis zu 5 cm erreicht werden [45]. Sowohl der perkutane wie der intraoperative Einsatz der Radiofrequenz, beispielsweise im Rahmen einer Leberteilresektion, haben weite Verbreitung gefunden. In beiden Fällen ist die Bildführung wesentliches Element, um eine vollständige Ablation des Zielgewebes zu ermöglichen. In der Regel wird aufgrund der breiteren Verfügbarkeit die sonographische Bildführung eingesetzt. Nachteilig ist hier die bei Erwärmung des Gewebes einsetzende Gasbildung, die ein kontinuierliches und vollständiges Monitoring der Ablation unmöglich macht [46]. Die CT-Führung bietet demgegenüber Vorteile während des Monitorings sowie in der erfolgreichen Applikatorpositionierung in sonographisch schlecht einsehbaren Leberabschnitten [47]. Ideal schließlich scheint die Überwachung thermischer Eingriffe mit der MRT, die neben der Multiplanarität und entsprechend optimaler Applikatorpositionierung die simultane Temperaturdarstellung ermöglicht. Auf diesem Wege kann geometrischen Eigenheiten unterschiedlicher Applikatoren oder unerwarteten Kühleffekten durch Gewebepfusion Rechnung getragen werden [48]. MR-gängige Radiofrequenzsonden befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung.

Mittlerweile ist eine große Anzahl klinischer Studien zur Radiofrequenzablation publiziert worden. Erschwert wird eine objektive Bewertung weiterhin durch die häufig fehlende Stratifizierung nach Tumorentitäten, recht unterschiedliche Beobachtungszeiträume und uneinheitliche Endpunkte. Darüber hinaus stützen sich die Studien vorwiegend auf monozentrische Erfahrungen ohne Vergleichsarme. Angaben zu begleitenden Therapien fehlen häufig.

Das offensichtlichste Qualitätsmerkmal einer interventionellen Tumorablation ist die lokale Tumorkontrolle. Für kolorektale Lebermetastasen finden sich in einer frühen Arbeit von Solbiati et al. eine lokale Kontrolle in 66% von 22 Patienten bei einer maximalen Tumorgöße von 4.5 cm [49]. Das progressionsfreie Überleben betrug 50 und 33% nach 12 und 18 Monaten, das Gesamtüberleben zu diesen Zeitpunkten bei 94 und 89%. In einer weiterführenden Arbeit von 2001 berichtet die gleiche Gruppe über 117 Patienten mit

maximalen Tumordurchmessern bis zu 9 cm ( $\varnothing$  2.6 cm) [50]. Die lokale Kontrolle lag hier bei 61%, das progressionsfreie Überleben im Mittel bei 12 Monaten. De Baere et al. demonstrierten bei 44 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach 12 Monaten eine lokale Kontrolle von 79% für 33 perkutan und 91% für 11 intraoperativ mit Pringle-Manöver abladierte Patienten. Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 2.6 cm für die perkutan und 1.3 cm für die intraoperativ therapierten Patienten [51]. In einer großen prospektiven Studie von Siperstein et al. mit 234 Patienten mit 292 kolorektalen Lebermetastasen ( $\varnothing$  3.9 cm) konnte ein Gesamtüberleben von 24 Monaten mit einem signifikanten Unterschied für Tumoren größer und kleiner 3cm erreicht werden (17 versus 27 Monate) [52].

#### **3.1.2.3.2. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)**

Etwa zeitgleich zur Radiofrequenz erfolgte die Entwicklung der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) unter Einsatz eines Nd:YAG Laser bei einer Wellenlänge von 1064nm [53-55]. Konzeptionell wurde die LITT für die Anwendung als MR-gestützte Intervention entworfen und erlaubt so ein exaktes Online-Monitoring des Eingriffes unter Verwendung thermosensitiver MRT-Sequenzen [56]. Der thermische Effekt der LITT ist zur Radiofrequenz identisch. Nachteilig für die LITT ist, dass selbst bei Einsatz der letzten Generation gekühlter Laserapplikatoren eine zirkuläre Nekrose von maximal 3 cm erzielt wird und daher in der Regel mehrere Schleusen mit einem Durchmesser von 9F verwendet werden [56,57]. Monozentrische Analysen berichten bei einer Tumorgröße von bis zu 5 cm eine lokale Kontrolle von deutlich über 90% nach 6 Monaten [56].

#### **3.1.2.3.3. Nachteile der thermischen Ablationsverfahren**

Thermoablative Maßnahmen unterliegen grundsätzlichen Einschränkungen. Sowohl für die LITT als auch für die Radiofrequenz besteht eine Größenlimitation geeigneter Tumore. Entsprechend endet die Empfehlung der AG Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft für eine Radiofrequenzablation bei einer maximalen Tumorgröße von 5 cm [58]. Prinzipiell nicht anwendbar ist eine Hitzekoagulation durch LITT oder RFA in der Nähe thermosensibler Strukturen wie etwa der Hepaticusgabel. Eine höhergradige arterielle Tumorperfusion, wie z.B. bei hepatozellulären Karzinomen, Metastasen neuroendokriner Tumore oder auch von Hypernephromen, führt zu Kühleffekten, die die lokale Tumordestruktion behindern und höhere Rezidivraten generieren [59]. Gleiches gilt auch für Kühleffekte benachbarter oder durch die Metastase infiltrierter großer Gefäße [54]. Verschiedene Autoren beschreiben für intraoperative Ablationen den Einsatz des Pringle-Manövers (temporäres Abklemmen der Pfortader) um die Nekrosegrößen positiv zu beeinflussen [51,60]. Die minimalinvasive Beeinflussungen der Tumor- oder Leberperfusion mittels arterieller Partikelembolisation oder auch temporärer Ballonblockade der Pfortader

sind möglich, haben sich aufgrund des erheblichen Mehraufwandes jedoch nicht durchgesetzt [61].

#### **3.1.2.3.4. CT-gesteuerte, monofraktionäre HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium**

Aus den genannten Einschränkungen thermischer Tumorablationen mit Gefährdung thermosensibler Strukturen im Leberhilus, unerwünschten Kühleffekten durch die Perfusion und gerätetechnischer Limitation des therapierbaren Tumordurchmessers entstanden Überlegungen zum Einsatz einer Strahlenquelle für die lokale Tumorablation [62]. Interstitielle Brachytherapie als intraoperativer Einzeit-Ansatz (IORT) wurde bereits in einer Reihe von Studien als sicher und effektiv beschrieben. Die angegebenen Dosen variieren zwischen minimal 15 und 30 Gy mit erheblichen Dosisinhomogenitäten innerhalb des Tumorumfanges [63-65]. Nachteile des intraoperativen Ansatzes sind die Notwendigkeit der Laparotomie mit einer erheblichen Komorbidität und eine unzulängliche Dosimetrie nach palpatorischer oder sonographisch geführter Platzierung der Katheter [63].

Die CT-gesteuerte monofraktionäre Brachytherapie mittels <sup>192</sup>Iridium ermöglicht bei minimal-invasiver Platzierung der Applikatoren eine äußerst exakte Dosimetrie. Nach perkutaner, CT-fluoroskopischer Positionierung der Brachytherapiekatheter unter Lokalanästhesie wird eine kontrastmittelgestützte Spiral-CT der Leber erstellt und anhand dieses Datensatzes eine 3D-Dosimetrie vorgenommen. Im Gegensatz zur perkutanen stereotaktischen Bestrahlung wirken Bewegungen des Patienten oder Atemexkursionen aufgrund der Fixierung des Applikators im Tumor nicht limitierend [62,66-69]. Die angestrebte Zieldosis beträgt zwischen 15 und 25Gy am Tumorrand und wird als Einzeitdosis festgelegt. Dosisüberhöhungen innerhalb des Tumorumfanges beispielsweise zwischen den Kathetern werden als unabdingbar in Kauf genommen und nicht begrenzt [68]. Initiale klinische Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle von Lebermetastasen unterschiedlicher Primären sind viel versprechend mit 94% nach 9 Monaten bei 83 Metastasen bis zu 12 cm Größe in 55 Patienten. Unmittelbare Nachbarschaft zur Hepaticusgabel oder Infiltration zentraler Pfortaderäste sind hierbei kein Hindernis [68].

Eine eigene aktuelle, noch nicht publizierte, prospektiv randomisierte (15, 20 oder 25Gy am bildmorphologischen Tumorrand) Studie mit 73 Patienten, die an insgesamt 199 irresektablen kolorektalen Lebermetastasen (mittlerer Durchmesser 3,6cm) mit der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium behandelt wurden, zeigte eine lokale Kontrolle bei 65% (15Gy), 78% (20Gy) und 97% (25Gy) der Patienten mit einem mittleren lokalrezidivfreien Überleben von 27, 31 und 46 Monaten. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 8,6 Monate, das mittlere Gesamtüberleben 27 Monaten nach Studieneinschluss, wobei erwähnenswert ist, dass wiederholte Ablationen oder die

Applikation einer Chemotherapie im Follow-up den größten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

#### **3.1.2.3.4.1. Therapieoptimierung in der CT-gesteuerten Brachytherapie**

In der oben genannten Studie traten in 25,1% der Fälle Lokalrezidive auf, insbesondere in der Gruppe mit Applikation von 15 und 20Gy am Tumorrand. Durch den Dosisabfall zur Peripherie hin liegen im Falle von Lokalrezidiven diese i.d.R. im Tumorrandbereich, was u.a. eine unzureichende Bestrahlung von Tumorzellausläufern im umgebenden Leberparenchym vermuten lässt. Womöglich liegen sogar ursächlich sogenannten Mikrometastasen der makroskopisch sichtbaren Lebermetastase vor. Eine beliebige Dosiserhöhung um diesen Tumorausläufern und den hieraus folgenden Lokalrezidiven Rechnung zu tragen, ist jedoch aufgrund des geringen Wissens um den mit einhergehenden strahleninduzierten Leberparenchymschaden nicht möglich.

Mit der Klärung dieser Sachverhalte wird sich die Dissertation befassen.

### **3.2. Mikrometastasen**

Wie in der Leberchirurgie ist bei den lokalablativen Maßnahmen der therapeutische Erfolg durch einen positiven Resektions-/Ablationsrand beeinträchtigt [10]. So konnte das Vorliegen von nicht direkt mit der Makrometastase verbundenen Tumorzellnestern, sogenannten Mikrometastasen, in direkter Umgebung zur Makrometastase vielfach histopathologisch beschrieben werden und beherrscht die Diskussion um den notwendigen Sicherheitsabstand bei der Resektion, bzw. bei der lokalen Ablation von kolorektalen Lebermetastasen [70-73]. Es ist anzunehmen, dass Mikrometastasen bei scheinbaren R0 Resektionen der nicht anatomischen Keilresektion für den recht hohen Anteil der Rezidive verantwortlich sind [12]. Die Mikrometastasen finden sich vornehmlich in kleinsten Ästen der Lebervenen, Portalvenen, der Gallengänge und der Sinusoide [72-74]. Dass diese Tumordepositionen Satellitenmetastasen entsprechen und keiner eigenständigen Metastasierung, wird durch partiell zu beschreibende Tumorzellbrücken zur Makrometastase erhärtet [73,74]. Eine Reihe histopathologischer Analysen an Resektaten kolorektaler Lebermetastasen konnte quantitative Daten liefern. So stellten Nanko et al. bei 56% von 31 Resektaten histopathologisch eine die Grenze der Makrometastase überschreitende Mikrometastasierung fest, wobei ein Abstand von bis zu 38,2mm zur Grenze der Makrometastase gemessen werden konnte (im Mittel  $7,5 \pm 8,0$ mm) [74]. Isono et al. beschreibt in einer histopathologischen Analyse an 23 Resektaten von Lebermetastasen in 34,8% der Fälle Mikrometastasen in einem Abstand von 2 – 29mm zur Makrometastase [71]. Als Grund für die Infrequenz des Auftretens der Mikrometastasen wird zum einen die Größe

und zum anderen der Grad der Ausprägung einer fibrösen Pseudokapsel um die Makrometastase angeführt [72,74,75].

Inwieweit die histopathologischen Daten auf die klinische Routine transferiert werden sollten ist noch nicht hinreichend geklärt, wobei die histopathologischen Beobachtungen durch klinische Analysen unterstützt werden, die einen Resektionsabstand von  $< 1\text{cm}$  in der kolorektalen Lebermetastasen Chirurgie als signifikanten negativen prognostischen Faktor evaluieren konnten und eine signifikant höhere 5-Jahres Überlebensrate zeigen konnten bei einem Resektionsabstand von  $>1\text{cm}$  [73,76]. Eine unabhängige Variable stellt der Sicherheitsabstand jedoch nicht dar, was u.a. durch das infrequente Vorliegen von Mikrometastasen erklärt werden kann, und die Akzeptanz in der Lebermetastasen Chirurgie erschwert [72,73]. Zudem ist das Einhalten dieses Abstandes technisch nicht immer möglich. Wie schon erwähnt werden auch in der lokalen Tumorablation in der Nachsorge Lokalrezidive im direkten Tumorrandbereich der vormals ablatierten Lebermetastase beobachtet, die einen Ursprung in Mikrometastasen vermuten lassen, die durch ihre geringe Größe weder in der CT noch in der MRT sichtbar sind und somit in der Bestrahlungsplanung nicht direkt eingeschlossen werden können.

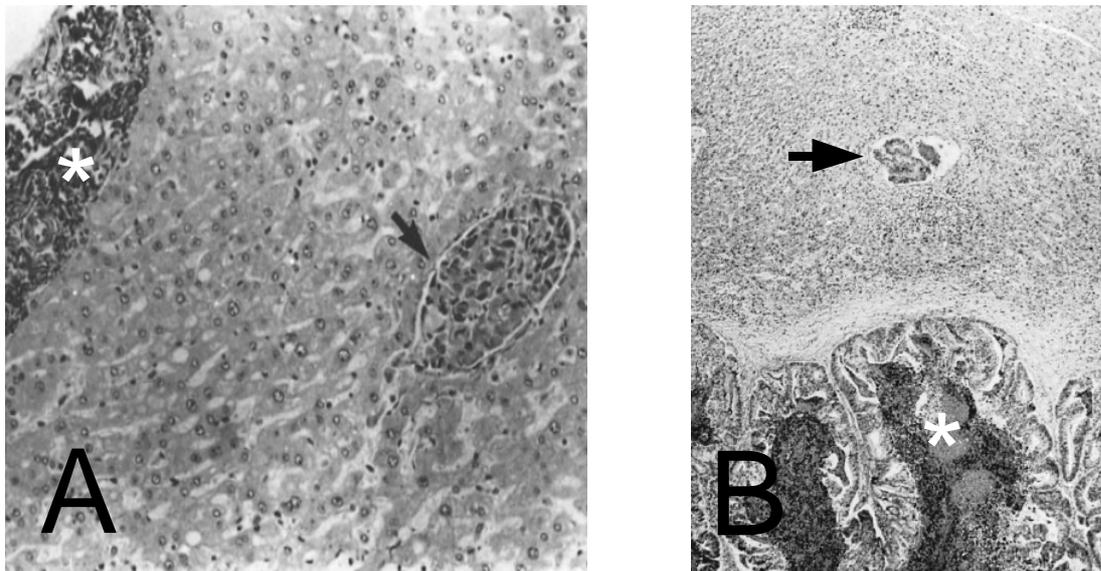


Abbildung 1:

Aus Nanko et al.: A: Mikrometastase (Pfeil) in einer Zentralvene. Tumorrand der hepatischen Makrometastase eines kolorektalen Karzinoms (Stern) (Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung x75).

B: Mikrometastase in einer Zentralvene (Pfeil). Hepatische Makrometastase eines kolorektalen Karzinoms (Stern) (Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung x40) [74].

### **3.3. Radiation induced liver disease (RILD) und Strahlentoleranz der Leber**

Wird das Leberparenchym ionisierender Strahlung einer gewissen Dosis exponiert, so entwickelt sich ein Parenchymschaden, eine RILD. Der früher verwendete Terminus der Strahlenhepatitis wird als irreführend angesehen, da eine Entzündungsreaktion nicht beobachtet werden kann. Histopathologisch zeigt sich vielmehr das Bild einer unspezifischen venookklusiven Erkrankung der Zentralvenen und der Sinusoide. Initial zeigt sich ein Endothelschaden, welcher durch Freilegung der subendothelialen Basalmembran zu einer geringen Thrombozytenaggregation und –adhäsion führt. Es kommt zur Ausbildung eines Fibringeflechts und hierdurch zu einem Trapping von Erythrozyten. Dieses Stadium imponiert histologisch mit einer zentrilobulären Kongestion der distendiert erscheinenden Sinusoide und der Zentralvenen. Im Verlauf kommt es durch Aktivierung der Sternzellen zu einer voranschreitenden Fibrosierung der betroffenen Areale mit einer einhergehenden fortschreitenden Atrophie der Hepatozyten [77-83].

In vitro Versuche unterstützen diese Thesen mit einer scheinbar höheren Strahlensensibilität der nicht-parenchymatösen Zellen (Endothelzellen, Sternzellen, Kupffer-Zellen, Itozellen) gegenüber den Hepatozyten [82,84,85]. Gewöhnlich manifestiert sich die RILD 4-8 Wochen nach Strahlenexposition [81,86,87]. Abhängig von dem Volumen des betroffenen Leberparenchyms und der funktionellen Reserve kann zum einem ein Leberzellschaden über die Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT, AP) oder aber Zeichen der verminderten Leberfunktion beobachtet werden (erhöhtes Bilirubin, erhöhte INR, vermindertes Albumin) [79].

Daten zur Strahlentoleranz des Leberparenchyms sind spärlich und in der Regel spiegelt der eingetretene Funktionsverlust der Leber bei den vorhandenen Analysen nach großvolumiger externer Bestrahlung der Leber eher eine Funktion der unterschrittenen funktionellen Parenchymreserve wider denn der eigentlichen Strahlentoleranz der Hepatozyten, bzw. der funktionellen Einheit aus Hepatozyten und nicht-parenchymatösen Zellen. Hieraus resultiert verständlicherweise, in Abhängigkeit des bestrahlten Lebervolumens, auch eine große Variabilität der Daten [88]. Trotz dessen können diese Daten eine gewisse Größenordnung der Strahlentoleranz geben: So berichten Dawson et al. in einer Analyse von keinem Auftreten einer RILD, falls die gesamte Leber mit weniger als 31Gy belastet wurde [89]. In der Partialleberbestrahlung berichten Lawrence et al. von einer Überschreitung der Strahlentoleranz der Leber, bzw. von einem Auftreten der RILD nach Exposition der Leber mit mehr als 45Gy [79]. Yamasaki et al. berichten vom Auftreten der RILD in 72% der Fälle nach partieller Exposition der Leber mit 48Gy und in 86% der Fälle mit einer Exposition mit 72,8Gy [90]. In allen vorgestellten Studien ist eine fraktionierte perkutane Radiatio von Lebermalignomen erfolgt mit einer Fraktionierung von 2Gy / Tag. Eine Umrechnung in eine

einzeitige HDR ist über das linearquadratische Modell nur näherungsweise möglich und liefert entsprechende Werte von ca. 11,4Gy (31Gy) – 17,5Gy (72,8Gy) unter Annahme eines  $\alpha/\beta$ -Wertes von 3 für die Leber. Der Versuch einer systematischen Aufarbeitung des Auftretens der RILD in Anbetracht des bestrahlten Lebervolumens, bzw. der applizierten Dosis von Dawson et al. zeigt folgende Werte auf: fraktioniert applizierte Dosis (2Gy / Tag), die mit einem 5%igen Risiko einer RILD einhergeht (n=180): bei Bestrahlung von  $\frac{1}{3}$  des Lebervolumens 90Gy, bei  $\frac{2}{3}$  47Gy und bei Bestrahlung der gesamten Leber 31Gy [89]. Eine Umrechnung auf eine einzeitige Bestrahlung ergibt gemäß dem linearquadratischen Modells mit einem  $\alpha/\beta$ -Wertes von 3 für die Leber: 20,2Gy, 14,3Gy und 11,4Gy. Von diesen Werten spiegelt am ehesten der Wert für die Ganzleberbestrahlung (31, bzw. 11,4Gy) die inhärente Radiosensitivität des Leberparenchyms wider, da hier der Einfluss eines Volumeneffektes des residuellen Lebergewebes nicht zu berücksichtigen ist.

Eine direkte Evaluierung der Strahlentoleranz der Leber nach einzeitiger Bestrahlung ist nur in einer Studie publiziert: über die Analyse von kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchungen in der Nachsorge nach einzeitiger, stereotaktischer Radiatio von 36 Lebermalignomen beschrieben Herfarth et al. das Auftreten von hypodensen Arealen in Dosisbereichen von bis zu 8,9-19,2Gy (Median 13,7Gy) nach 1,2-4,6 Monaten (Median 1,8 Monate) [91]. Als Kritikpunkt sind hier die nicht systematisch durchgeführte Nachsorge mit variierenden Untersuchungszeitpunkten anzusehen und die anzunehmende geringe Sensitivität des CT bei inhärent niedrigem Weichteilkontrast der CT-Untersuchung.

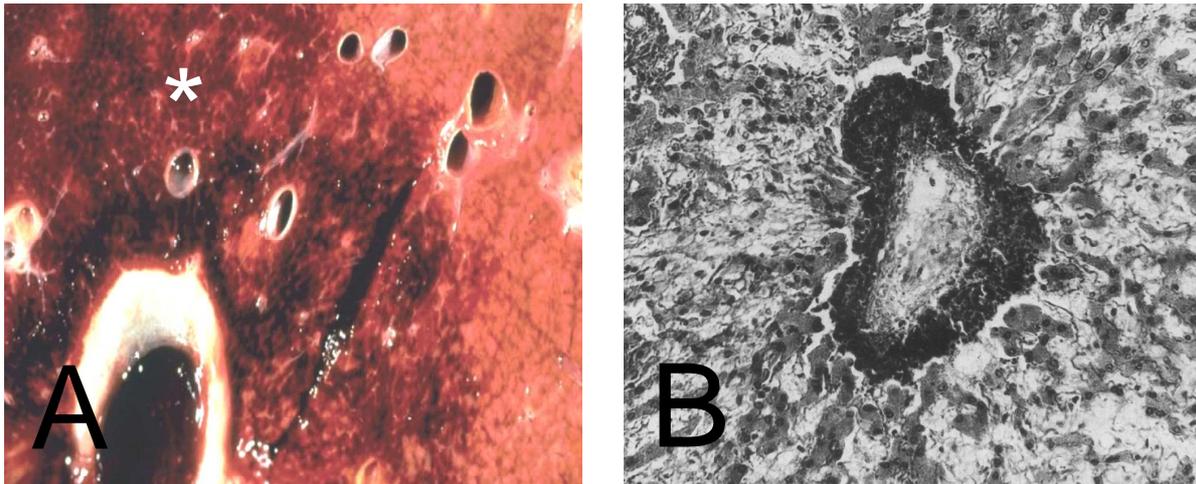


Abbildung 2:

Aus Fajardo et al.: A: Makroskopischer Frischschnitt durch strahlengeschädigtes Leberparenchym. Wegen einer zentrilobulären Stauung zeigt sich der bestrahlte Parenchymanteil links dunkelrot (Stern), wohingegen das Parenchym im rechten Bilddrittel normal koloriert zur Darstellung kommt [92].

B: Mikroskopisches Präparat einer Venookklusiven Erkrankung der Leber nach Bestrahlung. Im Querschnitt ist eine Zentralvene abgebildet. Die Lumina der Vene und der Sinusoide sind durch ein graues, granuliertes Material gefüllt. Dieses Material besteht aus einem Geflecht von Fibrinfasern, in denen Erythrozyten eingewoben sind. Die umgebenden Leberzellstränge sind atroph (Trichrom nach Gomori x 160) [79].

### 3.4. Zielstellung

Im Rahmen der Therapiesicherheit und Therapieoptimierung sollte sowohl das Dosispektrum ermittelt werden, welches im Tumorrandbereich durch Mikrometastasierung der makroskopisch sichtbaren kolorektalen Lebermetastase zu einem Lokalrezidiv führen kann, als auch die zu erwartende Strahlenschädigung des Leberparenchyms als mögliche limitierende Nebenwirkung quantifiziert werden. Exemplarisch wurde Ersteres anhand der quantitativ überwiegenden Entität von Lebertumoren, den kolorektalen Lebermetastasen, ausgeführt.

Die Strahlenapplikation über fixierte Katheter, wie sie bei der monoraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium angewendet wird, liefert eine sehr genaue ortsbezogene Dosimetrie und durch die Planung anhand einer CT die Möglichkeit der Anwendbarkeit auf MRT-Studien in der Nachsorge über eine Bildfusion.

Somit ist die ortsgenaue Ermittlung von Dosispektren in Bereichen von später auftretenden und in der MRT sichtbaren Lokalrezidiven oder auch Leberschädigungen möglich.

Das Erarbeiten der verwendeten Methodik, insbesondere die Anwendung der Bildfusion, ist im Rahmen der Doktorarbeit erbracht worden.

Die vorgestellte Doktorarbeit verfolgt somit zwei klinische Analysen aus dem Bereich der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen:

1.)

Verbesserung der Therapieeffektivität bei der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen (im Folgenden „Analyse 1“) durch die Evaluierung des Dosisbereichs in dem noduläre Lokalrezidive im Randbereich kolorektaler Lebermetastasen auftreten, die vermutlich von Mikrometastasen ausgehen.

Primäre Zielvariable: Dosis, die im Bereich des Zentrums der neu aufgetretenen nodulären Lokalrezidive zum Zeitpunkt der Bestrahlung der kolorektalen Lebermetastase appliziert wurde.

Sekundär sollte der Einfluss weiterer ermittelter Faktoren (Distanz des nodulären Lokalrezidivs zum ehemaligen Tumorrand, Zeit bis zum Auftreten des nodulären Lokalrezidivs, Größe und Form der primär bestrahlten Metastase, Chemotherapieanamnese, Aktivität der <sup>192</sup>Iridium Quelle) mittels einer Varianzanalyse überprüft werden.

Anhand der ermittelten Daten sollte in einem weiteren Schritt die Kontrolldosis für verschiedene Abstände um den Tumor ermittelt werden, die das Auftreten von nodulären Lokalrezidiven verhindern könnte.

2.)

Verbesserung der Therapiesicherheit (im Folgenden „Analyse 2“) durch die Evaluierung der hepatischen Strahlentoleranz anhand der Volumetrie des nach der Bestrahlung in der MRT sichtbaren Areals verminderter Aufnahme des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-BOPTA (2h nach Applikation, T1-w GRE) und des perifokalen Ödems (T2-w UTSE FS) mit einer computergestützten Korrelation dieser Volumina mit den entsprechenden Bestrahlungsplänen.

Primäre Zielvariable: Dosis, die in mindestens 90% des ermittelten Volumens des Areals verminderter Aufnahme nach Applikation des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-BOPTA und des Ödems ehemals appliziert wurde.

Sekundär wurde die Ausdehnung des Ödems und Areals verminderter Aufnahme nach Applikation des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-BOPTA über die relative Ausdehnung zum Volumen der applizierten 10Gy Isodose betrachtet. Zudem sollte die Überprüfung einer Korrelation der Ausdehnung des Ödems mit dem Areal der verminderten Aufnahme von Gd-BOPTA erfolgen. Zusätzlich sollte eine Korrelation der ermittelten Toleranzdosis zu den initialen Laborwerten, dem bestrahlten Volumen, der Aktivität der <sup>192</sup>Iridium Quelle und der Chemotherapieanamnese überprüft werden.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1. Verfahren der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen**

#### **4.1.1. Interventionelle Technik**

Das Einbringen der Brachytherapieapplikatoren wurde unter CT-Fluoroskopie vorgenommen (Somatom<sup>®</sup> Plus 4, Siemens<sup>®</sup>, Deutschland). Die Punktion der Lebermetastasen erfolgte mit einer 14G-Nadel. In Seldinger Technik wurde über einen steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz<sup>®</sup>, Boston Scientific<sup>®</sup>, USA) eine 6F Angiographieschleuse eingeführt (Radiofocus<sup>®</sup>, Terumo<sup>®</sup>, Tokyo, Japan). Die Schleuse dient zur Aufnahme eines 16G-Brachytherapiekatheters (Lumencath<sup>®</sup>, Nucletron<sup>®</sup>, Veenendaal, Niederlande).

Nach Einbringen der zur Bestrahlung notwendigen Anzahl von Brachytherapiekathetern (individuell nach Tumolvolumen variierend) wurde ein kontrastmittelgestütztes Spiral-CT der Leber in Atemanhaltetechnik akquiriert (100ml Iopromid (Ultravist<sup>®</sup>-370, Bayer Schering Pharma<sup>®</sup>, Berlin, Deutschland), Flussrate 1ml/s; Startverzögerung: 80s). Dieser CT-Datensatz diente als Planungs-CT [68] (Abb.4A).

##### **4.1.1.1. Schmerzmanagement und Monitoring**

Zur Katheterapplikation erfolgte die Lokalanästhesie der Hauteinstichstellen mit Lidocain (Xylocain<sup>®</sup> 1%, AstraZeneca<sup>®</sup>, Wedel, Deutschland). Zusätzlich wurde eine intravenöse Analgosedierung mit initial 2mg Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>, Roche<sup>®</sup>, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 75µg Fentanyl (Fentanyl-Janssen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag<sup>®</sup>, Neuss, Deutschland) durchgeführt, welche gegebenenfalls an das Schmerzniveau über Bolusgaben von Fentanyl (25µg) angepasst wurde. Gegebenenfalls erfolgte die zusätzliche Gabe von Midazolam (Bolus von 1mg). Nach Einlage der Katheter und während der Bestrahlung ist in der Regel keine Aufrechterhaltung der Analgosedierung notwendig. Gegebenenfalls wurde jedoch eine weitere schmerzadaptierte Bolusgabe von Fentanyl und Midazolam durchgeführt.

Um eine sichere Anwendung der herzkreislauf- und atemdepriven Medikamente zu gewährleisten wird während der gesamten Interventionszeit eine Monitorkontrolle des Pulses, des Blutdruckes und der Sauerstoffsättigung durchgeführt.

## **4.1.2. Bestrahlungsplanung**

Bei der Bestrahlungsplanung kamen zwei verschiedene Systeme zur Anwendung:

### **4.1.2.1. Bestrahlungsplanung Analyse 1**

Es erfolgte der digitale Transfer der Planungs-CT-Serie im DICOM-Format in das Bestrahlungsplanungssystem (Brachyvision<sup>®</sup>, Varian Medical Systems<sup>®</sup>, Charlottesville, USA) (Abb.3A). Somit konnten direkt im Planungs-CT die Koordinaten der Katheter und die Ausmaße des CTV eingegeben werden. Ein 1 Tag vorher angefertigtes MRT der Leber wurde in Parallelbetrachtung zur Bestimmung des Tumors (CTV) berücksichtigt. Anhand der Katheterlage, des CTV und der angestrebten Zieldosis (12-25Gy) erfolgte die Errechnung der Dosimetrie (Abb.3B). Der verwendete Algorithmus entspricht dem AAPM TG43 Protokoll [93]. Dosisüberhöhungen innerhalb des Tumors, beispielsweise in der Nähe der Katheter, wurden als unabdingbar in Kauf genommen und nicht begrenzt. Es resultiert eine simultane Darstellung der anatomischen Details, der Katheterlage und der errechneten Dosisverteilung.

In einem Kontrollvorgang wurde schichtweise die vollständige Erfassung des CTV mit der angestrebten Dosis im Planungs-CT kontrolliert. Bei signifikanter Strahlenbelastung von angrenzenden Risikostrukturen (Magen, Darm, Haut) wurde die Dosimetrie korrigiert, bzw. die Zieldosis herabgesetzt. Bei zunächst vorhandener Unkenntnis der genauen hepatischen Strahlentoleranz bei Durchführung der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium, wurde zur Vermeidung eines substanziellen Funktionsverlustes der Leber die Strahlenexposition der Leber auf maximal 5Gy auf  $\frac{1}{3}$  des Lebervolumens begrenzt [88]. Bei Überschreitung wurde ebenfalls die Dosimetrie korrigiert, bzw. die Zieldosis herabgesetzt.

Schlussendlich erfolgt der elektronische Transfer des kalkulierten Bestrahlungsplanes zu der Bestrahlungseinheit.

### **4.1.2.2. Bestrahlungsplanung Analyse 2**

Im Unterschied zu dem oben genannten Vorgehen wurde hier ein anderes Bestrahlungsplanungssystem benutzt (Abacus<sup>®</sup> 3.0; Varian Medical Systems<sup>®</sup>, Charlottesville, USA), welches aber ebenso mit einem Algorithmus arbeitet, der dem AAPM TG43 Protokoll folgt [93]. Abgesehen davon, dass hier die Bestimmung des CTV und der relativen Lagekoordinaten x, y und z der eingebrachten Katheter in jeder Schicht des analogen Planungs-CT erfolgten, waren die Vorgaben gleich zu dem oben (Punkt 5.1.2.1.) genannten Vorgehen.

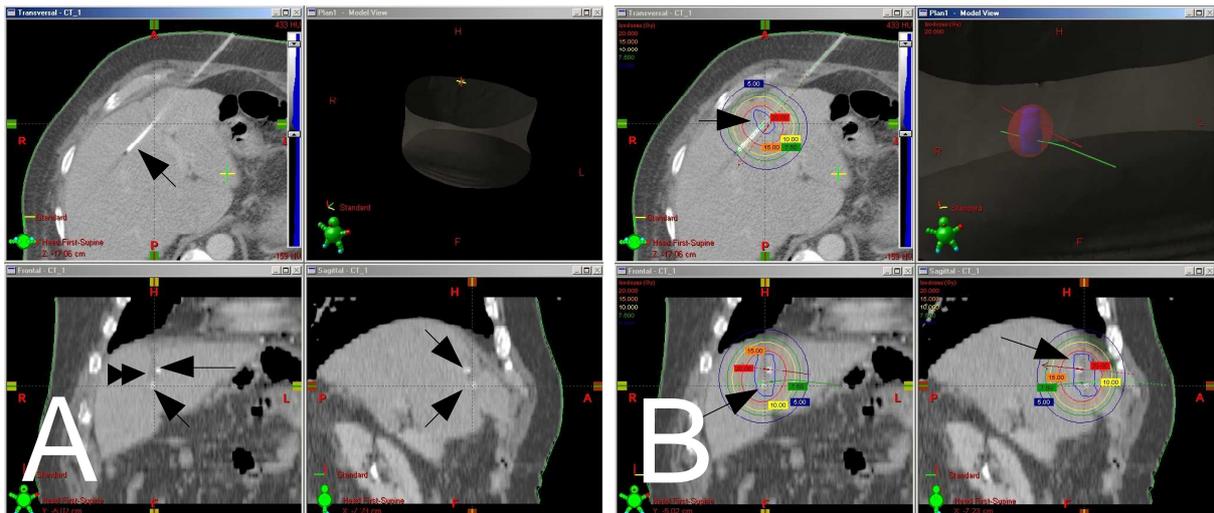


Abbildung 3 :

A: zeigt das in die Bestrahlungsplanungseinheit eingelaadene Planungs-CT in einer automatisch erfolgenden 3D-Rekonstruktion des Datensatzes. Die Pfeile markieren die in die Leber eingebrachten zwei Brachytherapiekatheter. Der Doppelpfeilkopf zeigt die zu bestrahlende Metastase im Bereich der Ligamentum falciforme.

B: zeigt die errechnete Dosimetrie. Zentral ist das CTV angegeben (Pfeile). Tumorumschließend werden 20Gy erreicht (rote Isodose).

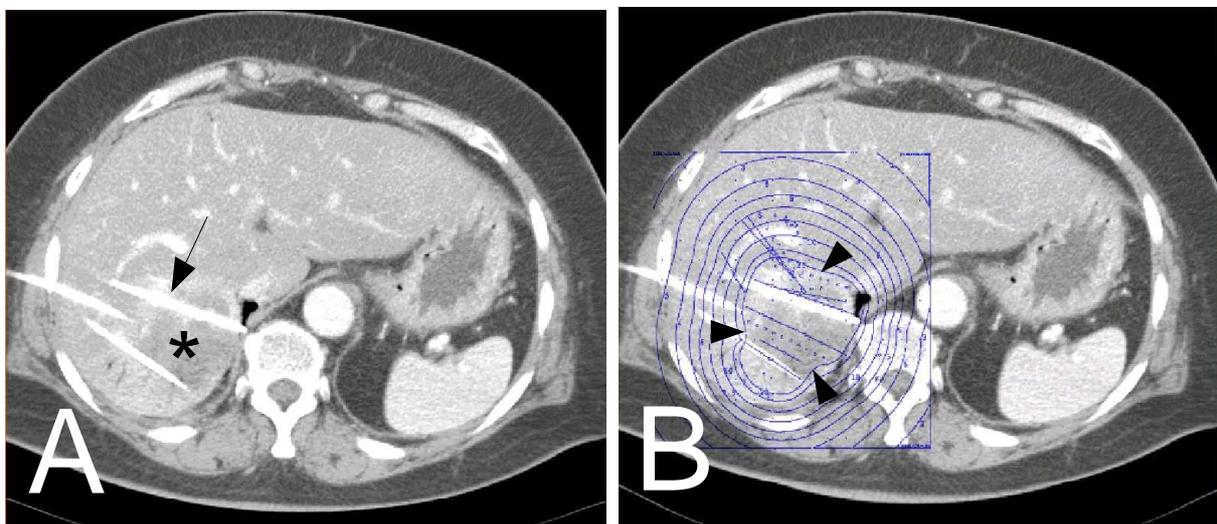


Abbildung 4 :

A: zeigt eine transversale Schicht des Planungs-CT. Der Stern markiert die in die Lebermetastase im Segment 6/7 eingebrachten Brachytherapiekatheter (Pfeil).

B: zeigt die Projektion der errechneten Dosimetrie auf das Planungs-CT. Tumorumschließende Isodose: 15Gy (Pfeilspitzen).

#### **4.1.3. Bestrahlungseinheit**

Es wurde ein Afterloadingsystem mit einer hochenergetischen <sup>192</sup>Iridium-Quelle der kalibrierten Aktivität von 10Ci, bzw. 370 GBq verwendet (Gammamed® 12i; Varian Medical Systems®, Charlottesville, USA). Über Verbindungsstücke wird das System mit den Enden der in den Patienten eingebrachten Brachytherapiekatheter konnektiert. Zur Bestrahlung fährt ein Stahldraht, an dessen Ende die <sup>192</sup>Iridium-Quelle angebracht ist in die Brachytherapiekatheter ein. Die Dimension der zylinderförmigen Quelle beträgt 3,5 x 0,7 mm (Länge x Durchmesser). Die <sup>192</sup>Iridium-Quelle kann alle 5mm eine Halteposition innerhalb der Brachytherapiekatheter einnehmen. Die Höhe der einzubringenden Dosis wird über die zuvor vom Bestrahlungsplanungssystem errechnete Haltedauer der <sup>192</sup>Iridium-Quelle an den jeweiligen Haltepositionen erreicht. Die Halbwertszeit von <sup>192</sup>Iridium beträgt 72d. Die aktuelle Aktivität der Quelle wird jeweils am Tage der Bestrahlung bestimmt. Hierüber wird ein Korrekturfaktor, der Aktivitätsfaktor, ermittelt und in das Bestrahlungssystem eingegeben. Die errechneten Bestrahlungszeiten aus dem Bestrahlungsplanungssystem werden dann gemäß der aktuellen Stärke der Quelle mit dem Aktivitätsfaktor automatisch von der Bestrahlungseinheit korrigiert.

#### **4.1.4. Katheterentfernung**

Nach durchgeführter Bestrahlung erfolgte zur Vermeidung einer postinterventionellen Blutung der Verschluss der hepatischen Punktionskanäle mit Fibrinkleber (Tissuecol® Duo S, Baxter®, Unterschliessheim, Deutschland), welcher über die Angiographieschleusen eingebracht wird.

Hierzu erfolgte eine erneute intravenöse Analgosedierung gemäß dem Protokoll zur Katheterapplikation (siehe Punkt 4.1.1.1.).

### **4.2. Chemotherapie**

Um additive Lebertoxizitäten zu vermeiden, wird generell die monofraktionäre, CT-gesteuerte HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen nur dann durchgeführt, wenn eine eventuell laufende Chemotherapie mindestens 14 Tage vor der Intervention pausiert wird. Zudem werden weitere 14 Tage nach der Intervention bis zur Wiederaufnahme der Chemotherapie zugewartet.

### **4.3. Nachsorgeuntersuchungen**

#### **4.3.1. Magnetresonanztomographie**

Es erfolgte jeweils eine MRT der Leber (Gyrosan NT® 1,5T, Philips®, Best, Niederlande) als Referenz 1 Tag vor und 3 Tage, 6 Wochen und folgend alle 3 Monate nach der Intervention. Das MRT Protokoll beinhaltete standardmäßig folgende Sequenzen: T2-w UTSE (TE/TR

90/2100ms) mit und ohne Fettsuppression, T1-w GRE (TE/TR 5/30ms, Flip Winkel 30°) nativ, 20 Sekunden nach intravenöser Applikation von 15ml Gd-BOPTA (Multihance<sup>®</sup>, Bracco<sup>®</sup>, Princeton, USA) und 2 Stunden nach intravenöser Applikation von Gd-BOPTA. Die Schichten wurden überlappend erzeugt. Schichtdicke 8mm.

In der klinischen Verlaufsbeurteilung, bzw. in der Therapiekontrolle wurden alle Sequenzen berücksichtigt.

Beschränkung in der Auswertung für Analyse 1 auf die native T1-w GRE zur Lokalisation des Lokalrezidivs.

Beschränkung in der Auswertung für Analyse 2 auf die T2-w UTSE FS und T1-w GRE 2h post Gd-BOPTA-Applikation zur Visualisierung des posttherapeutischen Ödems und des hepatozytären Funktionsausfalls.

#### **4.3.1.1. Gd-BOPTA**

Gadobensäure als Dimeglubinsalz stellt ein so genanntes hepatozytenspezifisches MRT-Kontrastmittel dar. Die eigentliche Kontrastmittelfunktion wird wie bei den sonst üblichen MR-Kontrastmitteln über das paramagnetische Gadoliniumion erzeugt, welches zu einer Verkürzung der T1-Zeit in den Kompartimenten der Kontrastmittelakkumulation führt. Anders als übliche MR-Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA), die eine reine extrazelluläre Akkumulation aufzeigen, zeigt das Gd-BOPTA neben dieser Eigenschaft auch eine spezifische intrazelluläre Aufnahme in die Hepatozyten, welches einer lipophilen Gruppe geschuldet ist. Analog dem Transportweg des Bilirubins, kommt es über das OATP in der Zellmembran der Hepatozyten zu einem Transport nach intrazellulär. Über den cMOAT/mrp2 wird das Gd-BOPTA in die Gallencanaliculi exkretiert, welches einem linearen, konzentrationsabhängigen Mechanismus folgt [94-103].

Obwohl eine hohe biliäre Exkretionsrate von 55% in Ratten und von 25% in Kaninchen aufgezeigt werden konnte, zeigt sich im Menschen lediglich eine Rate von 3-5%. Die Exkretion des verbleibenden Gd-BOPTA erfolgt renal [94,102,103]. Dieses Aufnahmelevel ist jedoch ausreichend um eine spezifische Signalanhebung des normalen Leberparenchyms zu erreichen. Zudem stellt sich über längere Zeit ein Gleichgewicht aus hepatozytärer Aufnahme und Exkretion ein, welches ein lang anhaltendes Enhancement des normalen Leberparenchyms erzeugt und Untersuchungen auch Stunden nach intravenöser Applikation ermöglicht [100,103]. Zum einen können durch die spezifische Aufnahme durch die Hepatozyten Fremdstrukturen (z.B. Metastasen), die keine Kontrastmittelaufnahme aufzeigen und somit hypointens erscheinen, sehr deutlich zum Leberparenchym abgegrenzt werden. Zum anderen demarkieren sich ebenfalls Leberareale, deren Hepatozyten funktionsgemindert / -los sind und infolgedessen kein Gd-BOPTA mehr nach intrazellulär aufnehmen hypointens gegenüber dem normalen Leberparenchym [104]. So beobachtet

man nach durchgeführter monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit  $^{192}\text{Ir}$  von Lebermalignomen in den an die therapierte Metastase angrenzenden Leberparenchymarealen eine deutlich verminderte Gd-BOPTA Aufnahme, indiziert durch eine umschriebene Hypointensität gegenüber dem übrigen, funktionsfähigen Leberparenchym (Abb. 5 C+D).

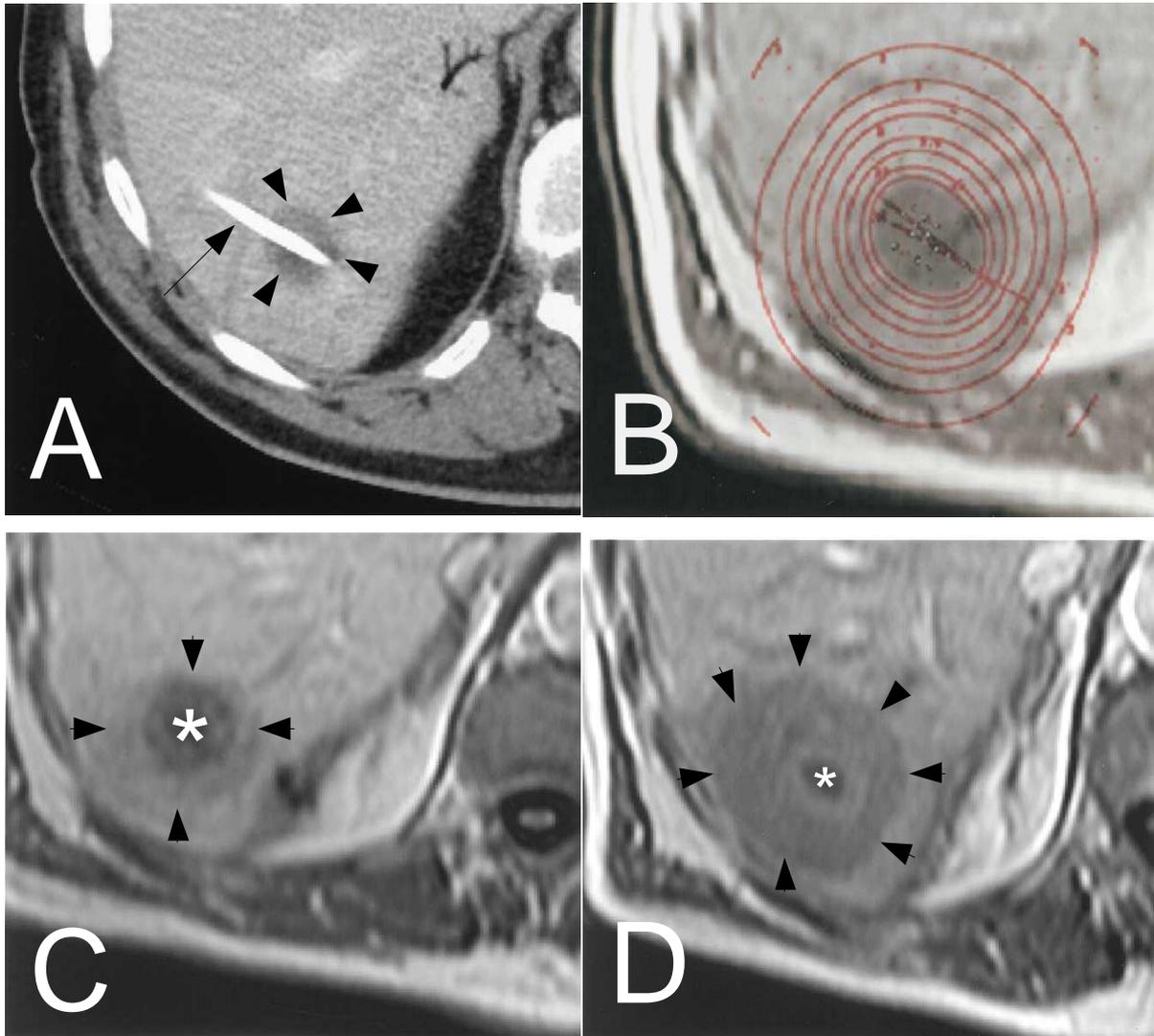


Abbildung 5:

A: Transversale Schicht aus dem Planungs-CT (Pfeil: Brachytherapiekatheter, Pfeilspitzen: Lebermetastase Segment 6). B: Nach Registrierung des Nachsorge MRT (3d post interventionem, T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA) mit dem Planungs-CT kann die Dosimetrie auf das MRT angewandt werden.

3d (C) und 6 Wochen (D) nach der Brachytherapie angefertigte T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA: Vergrößerung des hypointensen Saums (Pfeilspitzen) um den kleiner werdenden Tumor (Stern) indiziert eine verminderte hepatozytäre Aufnahme des Kontrastmittels und deutet auf einen ansteigenden hepatozytären Funktionsausfall hin.

#### 4.3.1.2. Ödem

Nahezu die gesamte MR Bildgebung beruht auf der Magnetisierung, Anregung und Resonanz von Protonen. Ein hoher Protonengehalt in einem Voxel erzeugt in den T2-w Sequenzen ein hohes Signal (T2 Wasser = ca. 3000ms bei 1,5T). Besonders deutlich wird dies bei Flüssigkeiten, wie dem Liquor cerebrospinalis. Im erzeugten T2-w Bild erscheinen diese Strukturen hyperintens, ihnen wird also ein heller Grauwert zugeteilt. Normalerweise erscheint gesundes Lebergewebe in der T2-w signalarm, was einem dunklem Grauwert entspricht (T2 Leber = ca. 45ms bei 1,5T). Dies ist dem niedrigen Gehalt an freiem Wasser geschuldet. Ein unspezifisches Zeichen einer Noxe ist oft das Auftreten eines Ödems [105]. Das Auftreten wird auch nach signifikanter Strahlenexposition der Leber beschrieben [106]. So wird auch nach monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen in den T2-w MRT Bildern nach Behandlung immer ein perifokales Ödem beobachtet (Abb.6 A+B).

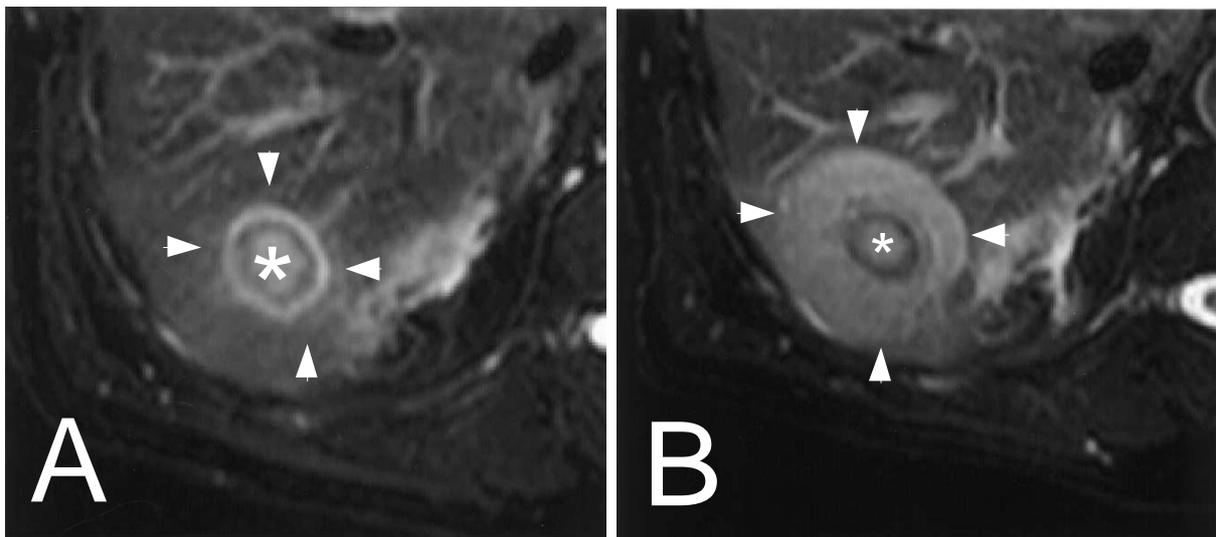


Abbildung 6:

Entsprechende T2-w UTSE FS zu Bildsequenz in Abbildung 5: 3d (A) und 6 Wochen (B) nach der Brachytherapie angefertigte T2-w UTSE FS zeigen die Entwicklung eines Ödems (hyperintens) um die bestrahlte Metastase (Stern) an.

Wie schon erwähnt ist dieses Ödem als unspezifisch zu verstehen und kann zudem keine Aussage über den Funktionszustand des betreffenden Gewebes liefern, wobei Berichte existieren, wonach ein perifokales Ödem nach einer Bestrahlungstherapie den Umfang der lokalen RILD indiziert [106].

#### **4.4. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium**

##### **4.4.1. Grundlage**

Im Rahmen einer prospektiven Phase III Studie wird seit Oktober 2001 die monofraktionäre, CT-gesteuerte HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen an der Universitätsmedizin Berlin – Charité durchgeführt. Das Vorhaben ist von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Ein Einverständnis der Patientin zu der anonymisierten Auswertung der erhobenen Daten liegt vor.

Im September 2004 erfolgte eine retrospektive Analyse des genannten Patientenkollektivs unter folgenden Kriterien:

##### **4.4.2. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen werden sollten Patienten, die in der Nachsorge (MRT der Leber, Protokoll siehe Punkt 4.3.1.) nach erfolgter monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen ein noduläres Lokalrezidiv im Randbereich der vormals bestrahlten Metastase aufzeigten, das die von uns aufgestellte Definition eines Lokalrezidivs ausgehend von einer Mikrometastase erfüllt (siehe Punkt 4.4.3.). Klar abgegrenzt werden muss diese Art des Lokalrezidivs von einem globalen, zentrifugalen Wachstum der vormals brachytherapierten Lebermetastase. Diese Art von Lokalrezidiven wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da hier nicht von einem Ausgehen von Mikrometastasen ausgegangen werden kann, sondern vielmehr ein globales Rezidiv der Makrometastase vorliegt. Zudem wurden Patienten mit nodulären Lokalrezidiven im Randbereich der vormals brachytherapierten Lebermetastase ausgeschlossen, die zu diesem Zeitpunkt auch an anderen Orten in der Leber neue Lebermetastasen aufwiesen.

##### **4.4.3. Definition Mikrometastase / noduläres Lokalrezidiv**

Definition: Lokalrezidive werden als ausgehend von Mikrometastasen angenommen, falls der Rezidivtumor ein noduläres Wachstum aufwies und das Zentrum dieses Tumors  $\leq 23.5\text{mm}$  entfernt von dem Rand der ehemals brachytherapierten Lebermetastase lag. Schematische Darstellung in Abb. 8.

Diese Definition basiert auf Ergebnissen einer histopathologischen Studie von Nanko et al. an Resektaten kolorektaler Lebermetastasen [74].

#### **4.4.4. Patientenkollektiv**

Zwischen Oktober 2001 und Juli 2004 zeigten 19 Patienten (weiblich, n=8; männlich, n=11, mittleres Alter 64 Jahre (49-86 Jahre)) noduläre Lokalrezidive an vormals brachytherapierten kolorektalen Lebermetastasen, die gemäß der Definition (siehe Punkt 4.4.3.) vermeintlich von Mikrometastasen ausgingen. Insgesamt konnten 34 noduläre Lokalrezidive im Bereich von 27 brachytherapierten Lebermetastasen festgestellt werden.

Der Primarius lag in 11 Fällen im Kolon und in 8 im Rektum. Die brachytherapierten Lebermetastasen hatten einen mittleren maximalen Durchmesser von 4,8cm (Median 4,4cm (1,5-10,4cm)).

Drei der 19 Patienten erhielten bis maximal 14 Tage vor der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium eine systemische Chemotherapie (Beendigung 14 Tage (Irinotecan), 1 Monat (Irinotecan) und 2 Monat (Cisplatin) vor Intervention). Nach der Intervention erhielten bei Vorliegen von extrahepatischen Metastasen, bzw. im Sinne einer adjuvanten Chemotherapie im Beobachtungszeitraum zwischen Therapie und Auftretens des Lokalrezidivs vier Patienten eine systemische Chemotherapie (2 Patienten erhielten Irinotecan beginnend einem Monat post interventionem, 1 Patient erhielt FOLFIRI beginnend 4 Monate post interventionem und 1 Patient erhielt 5FU/FA beginnend 7 Monate post interventionem). Die anderen Patienten erhielten keine Chemotherapie in einem Zeitraum von 6 Monaten vor der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium und dem Zeitraum zwischen Intervention und Auftretens des Lokalrezidivs.

#### **4.4.5. Bildregistrierung und Datenermittlung**

Die bei diesen Patienten genutzte Bestrahlungsplanungssoftware (Brachyvision<sup>®</sup>, Varian Medical Systems<sup>®</sup>, Charlottesville, USA) enthält eine semiautomatische, isoskalare, punktbasierte 3D-3D Bildregistrierfunktion. Das native T1-w GRE MRT, welches das noduläre Lokalrezidiv zeigt, wurde in die Bestrahlungsplanungseinheit eingeladen und mit dem ehemaligen Planungs-CT und der zugehörigen Dosimetrie fusioniert. Hierzu wurden in Brachyvision<sup>®</sup> je 5 korrespondierende Leberstrukturen (z.B. Pfortadergabelungen) in CT und MRT markiert, anhand derer die Fusion ausgeführt werden konnte. Die fusionsrelevanten Marken waren auf die Leber limitiert. Die mittlere maximale räumliche Abweichung der korrespondierenden Markierung wurde auf maximal 5mm begrenzt. Mittels linearer Interpolation wurde die Schichtdicke, bzw. die Bildinformation des MRT (8mm) auf die des CT (5mm) angepasst. Im Resultat kann Brachyvision<sup>®</sup> die Dosimetrie vom Zeitpunkt der Brachytherapie und das Wochen / Monate später angefertigte MRT mit dem nodulären Lokalrezidiv simultan abbilden (Abb. 7A+B).

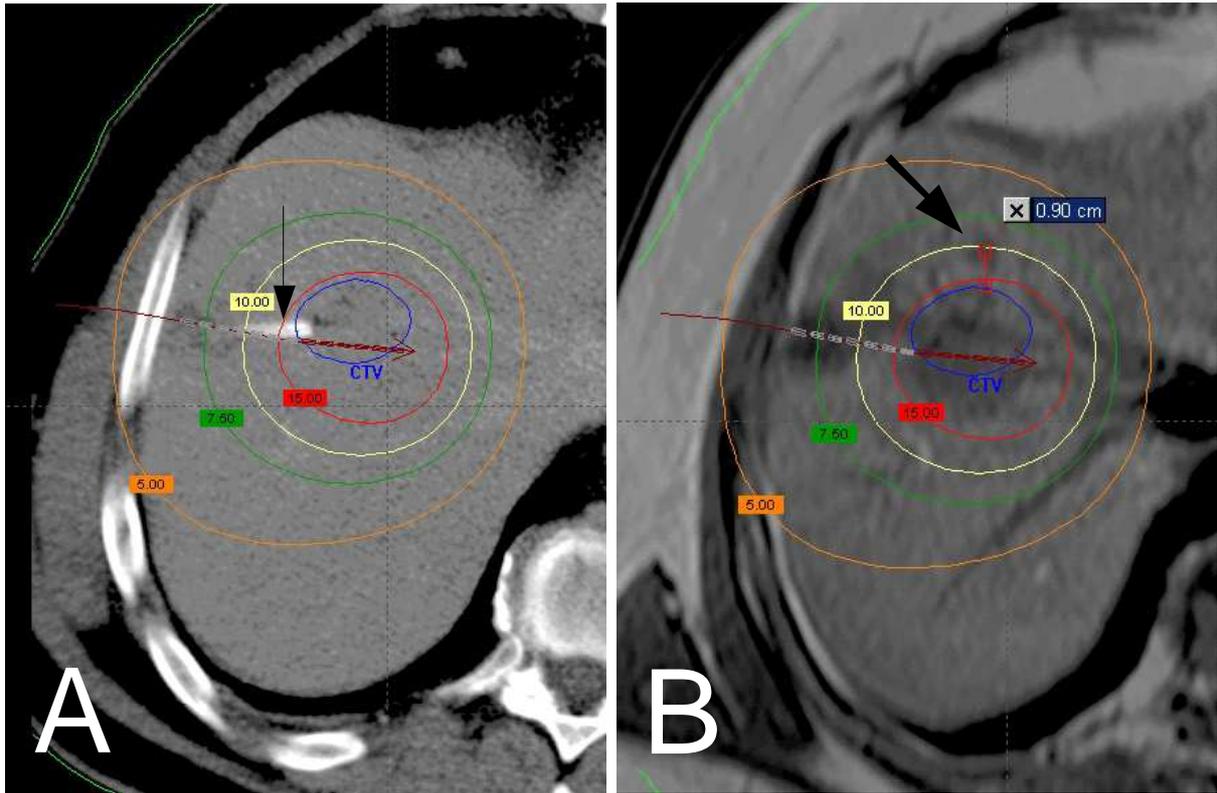


Abbildung 7:

A: zeigt eine transversale Schicht des Planungs-CT mit errechneter Dosimetrie. Pfeil: Brachytherapiekatheeter. Kolorektale Lebermetastase blau umzirkelt (CTV). Tumorumschließende Dosis 15Gy (rote Isodose).

B: zeigt das Nachsorge MRT (3 Monate post interventionem, T1-w GRE nativ) mit dem aufgetretenen nodulären Lokalrezidiv (Pfeil). Durch Registrierung des MRT mit dem Planungs-CT kann die ehemalige Dosimetrie mit abgebildet werden. Noduläres Lokalrezidiv 9mm vom ehemaligen CTV entfernt. Im Zentrum des nodulären Lokalrezidivs wurden ehemals ca. 11Gy appliziert.

Weiterhin wurde das Referenz MRT (T1-w GRE), welches 1 Tag vor der Brachytherapie angefertigt wurde, mit dem das Lokalrezidiv zeigenden MRT (T1-w GRE) fusioniert um einen kernspintomografisch sichtbaren Tumor als Ursprung des Lokalrezidivs auszuschließen.

Basierend auf der Annahme eines zentrifugalem Wachstums von Tumorzellen, wird der ehemalige Ort der für das aufgetretene noduläre Lokalrezidiv ursächlichen Mikrometastase im Zentrum angenommen [107,108] (Abb.8). Somit wurde die Dosis, die an dem Orte des jetzigen geometrischen Mittelpunkts des nodulären Lokalrezidivs appliziert wurde, als die Dosis angesehen, die von der Mikrometastase toleriert wurde und zu dem Wuchs des beobachteten nodulären Lokalrezidivs führen konnte.

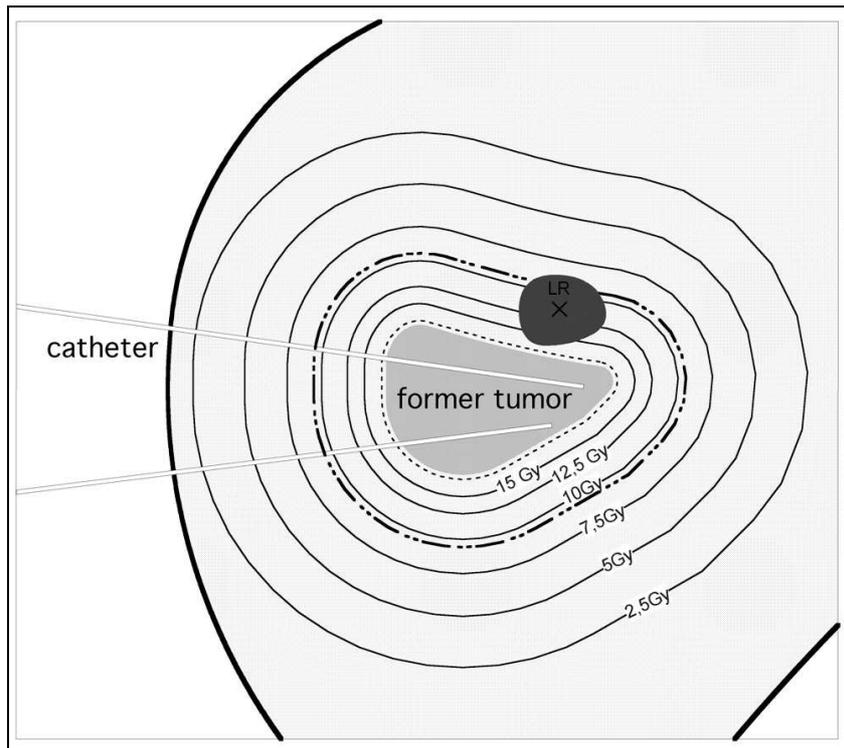


Abbildung 8: Schematische Abbildung einer Bildfusion eines Planungs-CT mit Dosimetrie auf ein Nachsorge MRT mit aufgetretenem nodulärem Lokalrezidiv (LR), angenommen als ausgehend von einer Mikrometastase. Punkt-Punkt-Strich-Linie skizziert den Abstand von ca. 23,5 mm zum ehemaligen Rand der bestrahlten Lebermetastase, bzw. dem CTV (gepunktete Linie). Das Kreuz im LR markiert den angenommenen Ursprung des nodulären Lokalrezidivs, also die ehemalige Lage der Mikrometastase.

Zwei Reader (ein Radiologe, ein Strahlentherapeut) evaluierten unabhängig voneinander die Qualität der Fusion und ermittelten sowohl die Lage, den größten Durchmesser und das Zentrum des nodulären Lokalrezidivs, als auch die Dosis, welche im Zentrum des Lokalrezidivs ehemals appliziert wurde.

Zudem wurden folgende Daten ermittelt: Distanz des nodulären Lokalrezidivs zum ehemaligen Tumorrand, Zeit bis zum Auftreten des nodulären Lokalrezidivs, Größe und Form der primär bestrahlten Metastase, Chemotherapieanamnese und Aktivität der <sup>192</sup>Iridium Quelle.

#### **4.4.6. Statistische Analyse**

Für kontinuierliche Daten wurde der Median und die Reichweite angegeben, für Häufigkeiten erfolgte die Angabe in absoluten Ereignissen und Prozent.

Die Korrelation der Reader wurde mittels des auf einem linearen Modell basierenden Intra-class Korrelationskoeffizienten ermittelt.

Ein zweiseitiger Jonckheere-Terpstra Test für einen Trend wurde angewandt um einen Trend der gemessenen Dosis im Zentrum des nodulären Lokalrezidivs über die Zeit des Auftretens der Lokalrezidive festzustellen.

Zum Vergleich zweier Gruppen (Gruppierung der gemessenen Dosiswerte im Zentrum des nodulären Lokalrezidivs gemäß des Abstands der Lokalrezidive zum Tumorrand. Chemotherapie nach der Brachytherapie: ja/nein) wurde der paarweise zweiseitige Wilcoxon Rangsummentest benutzt. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant angesehen.

Wichtige unabhängige Einflussfaktoren, die die Varianz der gemessenen Dosis im Zentrum des nodulären Lokalrezidivs erklären können wurden mit einer ANOVA evaluiert.

Basierend auf den ermittelten Dosis- und Abstandswerten wurden 95%ige Toleranzintervalle mit einer 75 und 50%igen Abdeckung der ermittelten Daten angegeben. Das maximale obere Limit der Toleranzintervalle (somit 87,5 und 75%ige Abdeckung) wurde als Dosis definiert, die insuffizient war, eine Mikrometastase letal zu bestrahlen.

Die statistische Auswertung wurde mittels der Computersoftware R-Software® (R Development Core Team®, Wien, Österreich) durchgeführt.

### **4.5. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen**

#### **4.5.1. Grundlage**

Im Rahmen einer prospektiven Phase III Studie wird seit Oktober 2001 die monofraktionäre, CT-gesteuerte HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermetastasen und primären Lebertumoren an der Universitätsmedizin Berlin – Charité durchgeführt. Das Vorhaben ist von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Ein Einverständnis der Patientin zu der anonymisierten Auswertung der erhobenen Daten liegt vor. 25 hier konsekutiv behandelte Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

#### **4.5.2. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten, die an nur einem Lebermalignom mittels monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium behandelt werden sollten. Der Beobachtungszeitraum umfasst 6 Monate mit MRT-Nachsorgeuntersuchungen (Protokoll siehe Punkt 4.3.1.) 3 Tage, 6 Wochen und 3 und 6 Monaten nach

monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium. Falls eine erneute monofraktionäre, CT-gesteuerte HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium in dem angestrebten Nachsorgezeitraum von 6 Monaten vonnöten war (Lokalrezidiv, neu aufgetretene Lebermetastasen), so wurde der Patient ausgeschlossen und durch einen neu eingeschlossenen Patienten ersetzt. Ebenso wurde Verfahren, falls die Zeitpunkte der MRT-Nachsorgeuntersuchungen nicht eingehalten wurden.

#### **4.5.3. Patientenkollektiv**

Von August 2002 bis Juni 2003 wurden 25 Patienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten in die Studie eingeschlossen. Die letzte Nachsorgeuntersuchung des zuletzt eingeschlossenen Patienten wurde im Dezember 2003 durchgeführt. Das Patientenkollektiv bestand aus 14 Männern und 11 Frauen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Behandlung 66 Jahre (41-86 Jahre). Die behandelten Lebermalignomen setzten sich aus folgenden Entitäten zusammen: 22 Lebermetastasen (kolorektales Karzinom (n=17), Mammakarzinom (n=3), Urothelkarzinom (n=1), Zervixkarzinom (n=1)) und 3 lebereigene Tumoren (hepatozelluläres Karzinom (n=2), cholangiozelluläres Karzinom (n=1)).

Ein Tag vor der Intervention wurden folgende Laborparameter ermittelt: ASAT, ALAT, AP,  $\gamma$ -GT, NH<sub>3</sub>, Bilirubin, Albumin, INR und CRP.

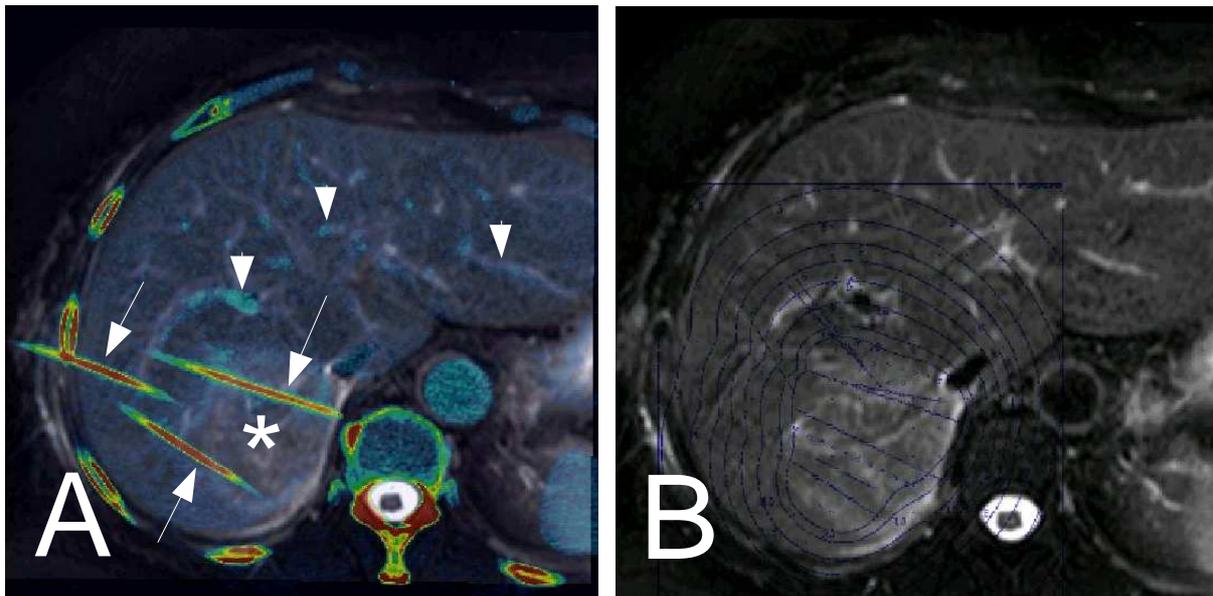
6 Patienten erhielten bis 1 Monaten vor der monofraktionären CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium eine Chemotherapie (3 x 5FU/FA, 1 x Eloxantin, 1 x Carboplatin, 1 x Taxotere). Bei Vorliegen von extrahepatischen Metastasen oder im Sinne einer adjuvanten Therapie wurde bei einigen Patienten nach monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium eine Chemotherapie initiiert: 4 Wochen nach Intervention erhielten insgesamt 2 Patienten eine Chemotherapie (1 x FOLFOX, 1 x Ardan). 3 Monate nach Intervention erhielten insgesamt 6 Patienten eine Chemotherapie (4 x 5FU/FA, 1 x FOLFOX, 1 x Ardan).

#### **4.5.4. Bildregistrierung und Datenermittlung**

Nach erfolgter Therapie mittels der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium (siehe Punkt 4.1.) erfolgten MRT-Nachsorgeuntersuchungen 3 Tage, 6 Wochen, 3 und 6 Monate post interventionem (siehe Punkt 4.3.1.). Unter Benutzung einer T2-w UTSE FS konnte eine Aussage über ein perifokales Ödem getätigt werden und mittels einer T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA konnte das Ausmaß des hepatozytären Funktionsverlusts bewertet werden (siehe Punkt 4.3.1.2. und 4.3.1.1.). Um die

Bestrahlungspläne auf die Nachsorgeuntersuchungen anzuwenden, wurde eine Bildfusion durchgeführt:

Zunächst erfolgte die dreidimensionale Digitalisierung der Bestrahlungspläne und die Integration in das entsprechende Planungs-CT mit der Software Amira® (Mercury Computer Systems®, Berlin Deutschland). Zum Erlangen kontinuierlicher Isodosenverläufe nach der Digitalisierung wurde mit Amira® eine kubische Interpolation durchgeführt. Es folgte eine automatische, anisokalare, voxelbasierte 3D-3D Fusion der Follow-up MRT mit dem die Dosimetrie enthaltenden Planungs-CT mittels der Software Amira®. Um Interferenzen mit anderen anatomischen Strukturen zu vermeiden, wurden selektiv nur die Leberstrukturen fusioniert, was durch die Erstellung eines nur die Leber beinhaltenden ROI bewerkstelligt wurde. Der Registrationsalgorithmus, insbesondere die anisokalare und voxelbasierte Funktion, trägt der veränderten Leberkontur zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten Rechnung [109,110]. Im Ergebnis ist das MRT in Schichtdicke, Größe und Lage in Bezug auf die Leber in dem Planungs-CT angepasst und die Dosimetrie kann entsprechend auf die registrierte MRT angewendet werden (Abb.5 B und 9A-C).



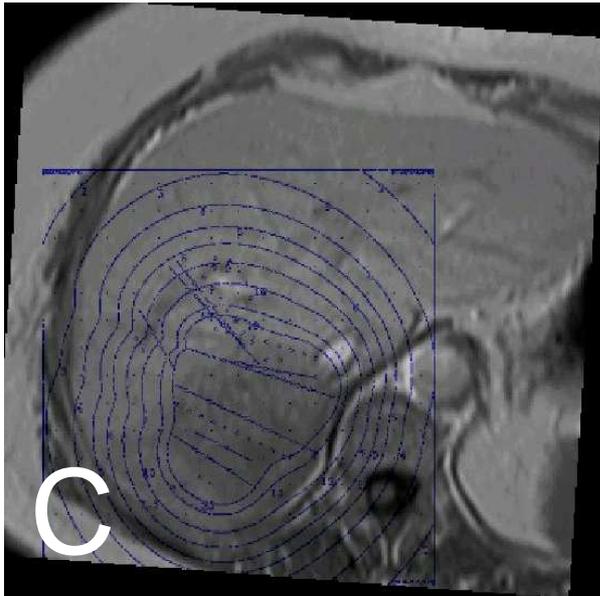


Abbildung 9:

A: Durchgeführter Registrierung des Planungs-CT (siehe Abbildung 4A) mit einem Nachsorge MRT 3d post interventionem (T2-w UTSE FS). Das Bild zeigt die beiden korrespondierenden transversalen Schichten übereinander projiziert: farbig dargestellt sind Anteile des Planungs-CT mit einem hohen Dichtewert (Pfeile: Brachytherapiekatheter, Pfeilspitzen: exemplarische Lebergefäße). Durchscheinende MRT zeigt den bestrahlten Tumor (Stern).

B+C: Registrierte Nachsorge MRT 3d post interventionem (B: T2-w UTSE FS, C: T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA) mit abgebildeter ehemaligen Dosimetrie.

Insgesamt wurden für jeden Patienten je zwei Bildserien (T2-w UTSE FS und T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA) zu jedem Nachsorgetermin mit dem Planungs-CT fusioniert. Insgesamt wurden somit 200 MRT Untersuchungen bearbeitet.

Zwei Reader (2 Radiologen) evaluierten unabhängig voneinander die Qualität der Fusion und markierten das Volumen der Hyperintensität auf den T2-w Bildserien (Ödem) und das der Hypointensität auf den T1-w Bildserien (hepatozytärer Funktionsverlust). Da über die Bildfusion der Bestrahlungsplan auf das MRT anwendbar ist, kann für die markierten Volumina (Ödem, hepatozytärer Funktionsverlust) jeweils ein Dosis-Volumen-Histogramm ermittelt werden (Amira®). Bestimmt wurde der D90-Wert, d.h., die Dosis die ehemals mindestens in 90% des Volumens erreicht wurde (Abb.10).

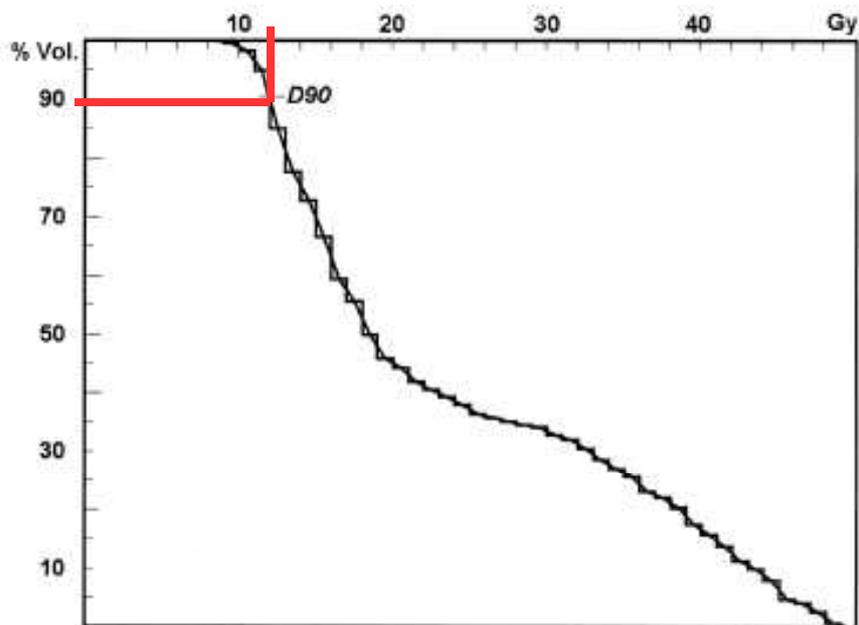


Abbildung 10:

Errechnetes DVH für ein Volumen (in diesem Falle Volumen des Ödems 3d nach Brachytherapie). Die D90 beträgt ca.12Gy.

Als zusätzlicher unabhängiger Deskriptor wurde die relative Größendynamik der Volumina des hepatozytären Funktionsverlustes und des Ödems in Bezug auf das Lebert Volumen beschrieben, welches zum Bestrahlungszeitpunkt mit  $\geq 10$ Gy belastet wurde.

Um die Qualität der Fusion, bzw. deren Reproduzierbarkeit zu prüfen wurde bei vier zufällig ausgewählten Patienten der Prozess der Bildfusion und der folgenden Datenakquise (Volumetrie und Bestimmung der D90) für alle Nachsorgezeitpunkte drei mal durchgeführt. Die Auswertung dieser Datensätze erfolgte lediglich von einem Reader. Dieser Test dient somit als Test für die Intraobserverkorrelation.

#### 4.5.5. Statistische Analyse

Für kontinuierliche Daten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

Zum Vergleich zweier Gruppen (ermittelte D90 Werte für den hepatozytären Funktionsverlust und das Ödem und deren relativer Größendynamik) wurde der paarweise zweiseitige Wilcoxon Rangsummentest benutzt. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant angesehen.

Eine mögliche Korrelation der erhobenen initialen Laborwerte vor Therapie als Indikator für eine Vorschädigung der Leber mit den mittleren D90 Werten für den hepatozytären Funktionsverlust wurde über den bivariaten Pearson Korrelationstest geprüft. Ebenso wurde mit der Chemotherapieanamnese, des bestrahlten Lebert Volumens und des Aktivitätsfaktors der  $^{192}\text{Iridium}$  Quelle verfahren. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant angesehen.

Die Interobserverkorrelation von Reader 1 und 2 und die Intraobserverkorrelation wurde über den Kendall W Test geprüft.

Die statistische Auswertung wurde mittels der Computersoftware SPSS® (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium

Nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen konnten in einer retrospektiven Analyse bei 19 Patienten, die an 27 Metastasen bestrahlt wurden insgesamt 34 noduläre Lokalrezidive festgestellt werden, deren Zentrum eine maximalen Distanz von 23,5mm zum ehemaligen Tumorrand der bestrahlten Metastase nicht überschritt.

Der maximale axiale Durchmesser der 27 initial behandelten Metastasen betrug im Median 4,5cm (1,5-11cm), das Volumen 50ml (3-630ml). Das Verhältnis von Länge-zu-Breite als Deskriptor für die Metastasenform betrug im Median 1,2 (1-2). Die Geometrie der Metastasen entsprach in 32% (n=22) einer irregulären Geometrie und in 68% (n=46) der Fälle einer umschriebenen rundlichen Geometrie. Bei der Bestrahlung der kolorektalen Lebermetastase wurden initial im Median 15Gy am Tumorrand appliziert (12-25Gy). Der Aktivitätsfaktor der benutzten <sup>192</sup>Iridium Quelle betrug im Median 1,17 (0,97-1,83).

Die nodulären Lokalrezidive wurden im Median nach 6 Monaten (3-22 Monate) beobachtet, wobei 88% der Fälle in dem Zeitraum ≤ 12 Monaten auftraten.

Die aufgetretenen nodulären Lokalrezidive zeigten einen maximalen axialen Durchmesser von 1,5cm im Median (0,8-2,4cm) mit einem resultierendem Volumen von 1,76ml im Median (0,27-7,23ml)

Der Abstand der beobachteten nodulären Lokalrezidive zum ehemaligen Rand der Metastase betrug im Median 8,75mm (1-21mm, Q25: 3mm, Q75: 15mm) (Abb. 11).

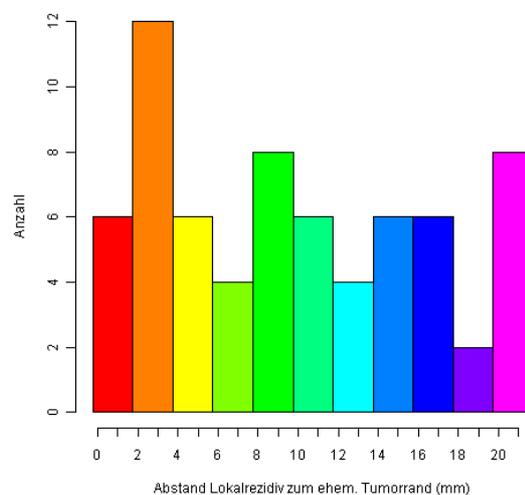


Abbildung 11



Für die folgenden Analysen wurden bei nahezu perfekter Interobserverkorrelation die Ergebnisse der beiden Reader kumulativ betrachtet, so dass sich ein n=68 ergibt.

Gruppiert man die aufgetretenen nodulären Lokalrezidive nach den Abstandsregionen  $\leq 9$ mm (n=36), >9-15mm (n=16) und >15mm (n=16), so zeigt sich eine mediane Dosis von 13,18Gy, 11,6Gy und 11,85Gy (Abb. 14), wobei nach dem Wilcoxon Test eine signifikant höhere Dosis in der Gruppe  $\leq 9$ mm im Vergleich zu der Gruppe >15mm vorlag. Weder die Dosiswerte der Gruppen  $\leq 9$ mm und >9-15mm, noch die der Gruppen >9-15mm und >15mm unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p > 0.05$ ).

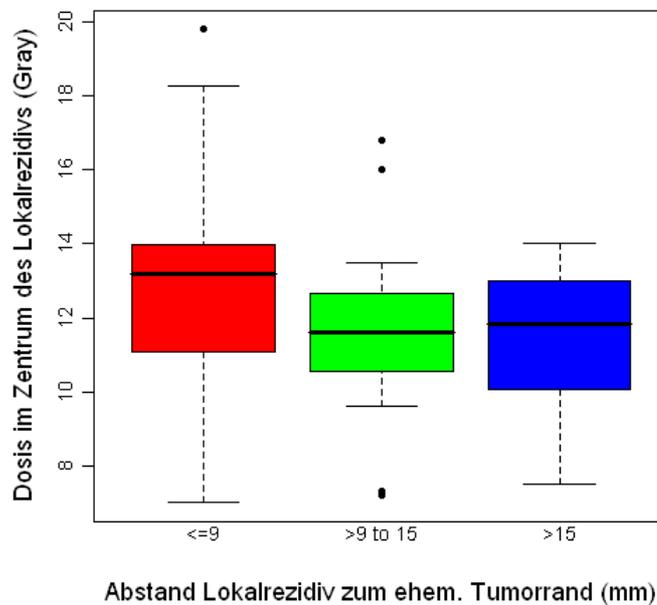


Abbildung 14

Mit dem Trend Test Jonckheere-Terpstra konnte ein Trend zu höheren Dosen im Zentrum des nodulären Lokalrezidivs bei den früh auftretenden nodulären Lokalrezidiven dargestellt werden ( $p < 0.05$ ), wobei lediglich eine Korrelation von 0,13 vorlag (Abb. 15).

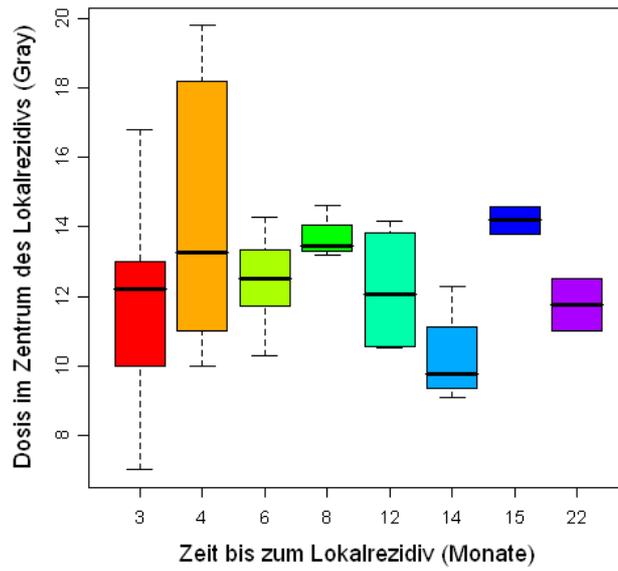


Abbildung 15

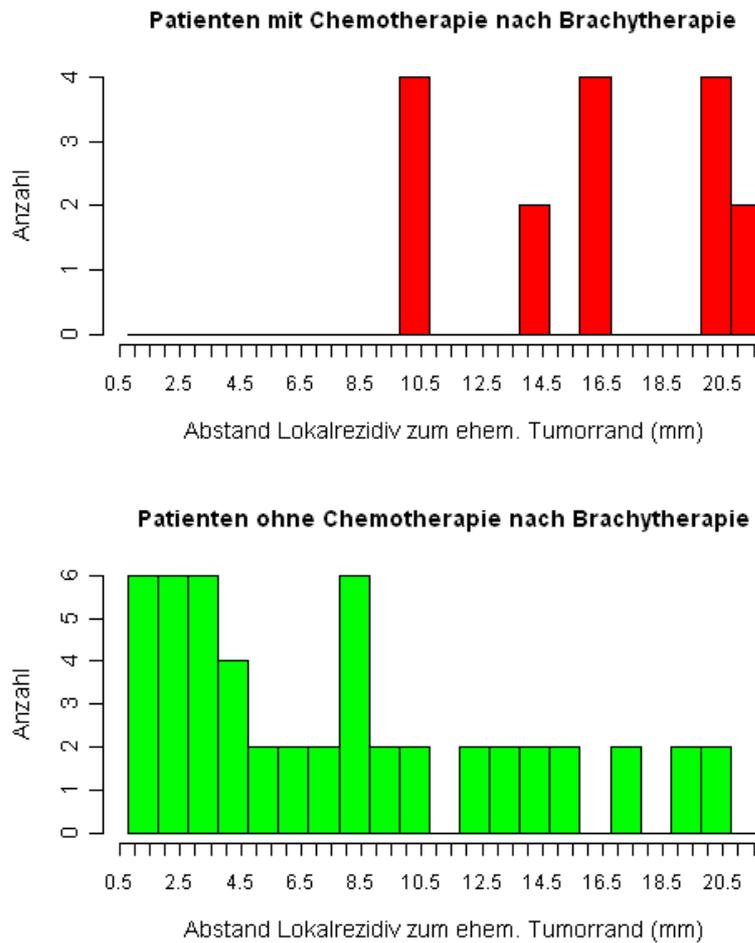


Abbildung 16

Gruppiert man die aufgetretenen nodulären Lokalrezidive nach der Durchführung einer Chemotherapie (ja/nein) nach der Brachtherapie der primären kolorektalen Lebermetastase, so sind die Abstände der nodulären Lokalrezidive bei den Patienten mit einer Chemotherapie zum ehemaligen Tumorrand weiter, als bei denen ohne ( $p < 0.0001$ ) (Abb. 16).

In einer ANOVA Analyse bezüglich der Varianz des Dosis, die im Zentrum der nodulären Lokalrezidive gemessen wurde, kann mit den Faktoren Abstand des nodulären Lokalrezidivs zum ehemaligen Tumorrand und der Form der bestrahlten Metastase (beschrieben über das Länge-zu-Breite Verhältnis und die Geometrie der Außenform) 29,7% der Varianz erklärt werden, wobei im einzelnen hieraus folgende Zusammenhänge abzuleiten sind:

- Bei nodulären Lokalrezidiven in einer größeren Entfernung zum ehemaligen Tumorrand wurden signifikant niedrigere Dosen gemessen (Siehe auch Abb.13).
- Bei Metastasen, die eine irreguläre Geometrie aufwiesen (Länge-zu-Breite Verhältnis  $\neq 1$ ), wurden in den nodulären Lokalrezidiven höhere Dosen gemessen, als bei den primären Metastasen, die eine eher rundliche Geometrie aufzeigten.

Aus den gemessenen Abstands- und Dosiswerten können Toleranzintervalle erstellt werden, mit Hilfe deren eine Aussage über die zu erwartete Dosis in einem gewissen Abstand getätigt werden kann. Exemplarisch sind die 87,5%- und 75%-Toleranzintervalle des oberen Limits gewählt (Tabelle 1). Die Werte für die Distanzen 22 und 23mm stellen Extrapolationen dar, da kein noduläres Lokalrezidiv von uns hier gemessen werden konnte, aber gemäß unserer Definition bis zu diesem Abstand vorkommen könnten.

<b>Distanz des Lokalrezidivs zum ehemaligen Tumorrand (mm)</b>	<b>Maximales oberes Limit des 87,5% Toleranzintervalls (Gy)</b>	<b>Maximales oberes Limit des 75% Toleranzintervalls (Gy)</b>
1	18.66	17.56
2	18.49	17.40
3	18.32	17.23
4	18.16	17.06
5	17.99	16.90
6	17.82	16.73
7	17.66	16.57
8	17.49	16.41
9	17.33	16.24
10	17.17	16.08
11	17.01	15.92
12	16.85	15.76
13	16.69	15.59
14	16.53	15.43
15	16.37	15.27
16	16.22	15.11
17	16.06	14.96
18	15.90	14.80
19	15.75	14.64
20	15.60	14.48
21	15.45	14.33
22	15.30	14.17
23	15.15	14.01

Tabelle 1: 87,5%- und 75%-Toleranzintervalle für das obere Limit. 87,5% Abdeckung heißt, dass 87,5% der Daten (Dosiswerte im Lokalrezidivzentrum) innerhalb des Toleranzintervalls liegen (mit 95%iger Wahrscheinlichkeit). Exemplarisch heißt das für den Wert 17,33Gy für 9 mm beim 87,5%-Toleranzintervall für das obere Limit: 87,5% der von uns bestimmten Dosiswerte lagen in dieser Distanzregion unterhalb 17,33Gy (mit 95%iger Wahrscheinlichkeit). Somit ist die Applikation von < 17,33Gy in einer Distanz von 9mm insuffizient, um diesen Anteil der Tumoren (87,5%) zu verhindern.

## 5.2. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen

In der Analyse von 25 Patienten nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen wurde mittels der Nachsorge MRT (3d, 6 Wochen, 3 und 6 Monate post interventionem) der strahleninduzierten Leberparenchymschadens nach Gabe von hepatozytenspezifischen Kontrastmittel (Gd-BOPTA) in der T1-w und des Ödems in der T2-w quantifiziert. Mittels Bildregistrierung konnte die entsprechende Dosimetrie zum Zeitpunkt der initial durchgeführten monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium auf die ermittelten Volumina des strahleninduzierten Leberparenchymschadens und des Ödems zugänglich gemacht werden und Dosis-Volumen-Histogramme errechnet werden. Dies wiederum ermöglicht die quantitative Einschätzung der hepatozytären Strahlentoleranz.

Abbildung 17 stellt das Volumen des initial mit 10Gy oder mehr exponierten Lebergewebes (im Mittel 156 ml) dem totalen Lebervolumen (im Mittel 1529 ml) gegenüber.

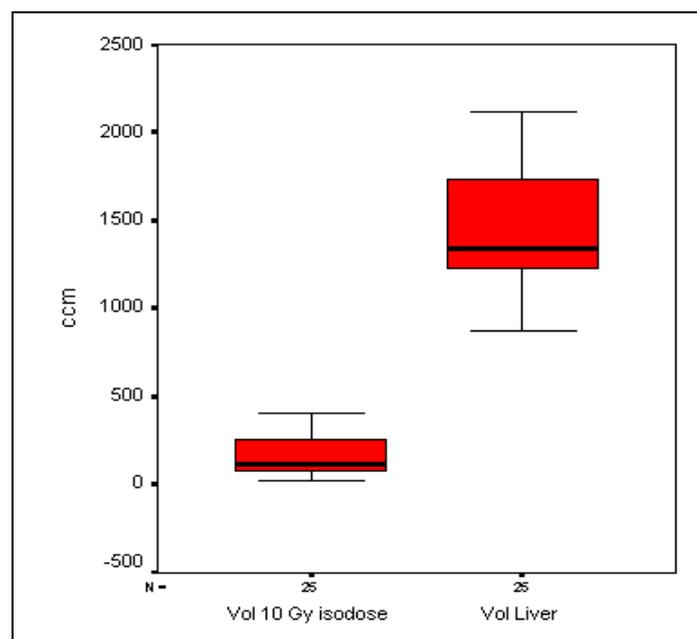


Abbildung 17

Zwischen Tag 3 und 6 Wochen nach der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium, wuchs die Zone des hepatozytären Funktionsverlusts, beschrieben anhand der D90, signifikant an: von der ehemaligen Isodose 14,9Gy (SD 3.9) auf 9,9Gy (SD 2,3); p=0,001. In der Zeit zum Follow-up nach 3 Monaten kam es bereits zu einer signifikanten Verminderung (11,9 Gy, SD 3; p=0,035). Nach 6 Monaten war die Zone im Vergleich zu 3 Monaten zusätzlich signifikant geschrumpft auf 15,2Gy (SD 4,1; p=0,002) (Abb.18A).

Zwischen Tag 3 und 6 Wochen post interventionem, stieg das Volumen des hepatozytären Funktionsverlusts in Relation zum Lebervolumen, welches initial mit 10Gy bestrahlt wurde, signifikant an;  $p < 0,001$ . In der Zeit zum Follow-up nach 3 Monaten setzte eine signifikante Schrumpfung ein ( $p = 0,006$ ), welche sich bis zur Untersuchung nach 6 Monaten signifikant fortsetzte ( $p < 0,001$ ) (Abb.18B).

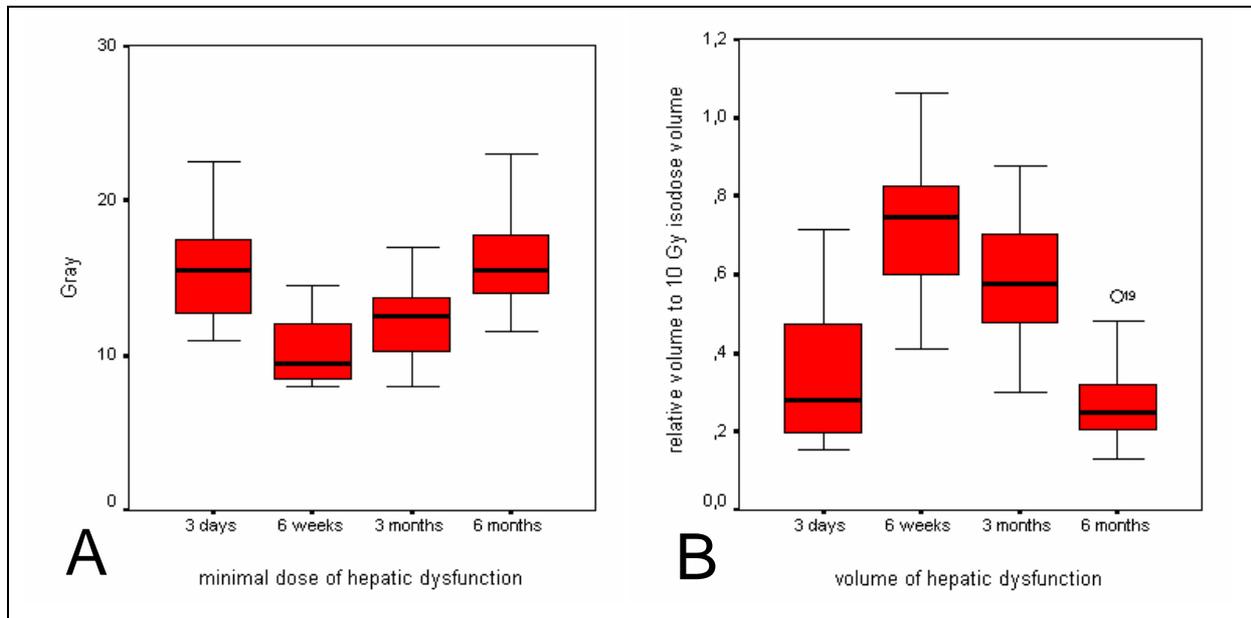


Abbildung 18:

Entwicklung des hepatozytären Funktionsverlusts im Follow-up, beschrieben anhand der D90 (A) und der Größendynamik in Bezug auf das Lebervolumen, welches initial mit 10Gy bestrahlt wurde (B). Der hepatozytäre Funktionsverlust entspricht der Hypointensität im T1-w GRE 2 h nach Applikation von Gd-BOPTA.

Zwischen Tag 3 und 6 Wochen nach der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit  $^{192}\text{Iridium}$ , wuchs die Zone des Ödems, beschrieben anhand der D90, signifikant an: von der ehemaligen Isodose 12,9Gy (SD 3,3) auf 9,9Gy (SD 2,6);  $p = 0,006$ . In der Zeit zum Follow-up nach 3 Monaten kam es zu keiner signifikanten Veränderung. Im Vergleich zum Zustand nach 6 Wochen (11,1 Gy, SD 2,6;  $p = 0,281$ ). Nach 6 Monaten war das Ödem signifikant im Vergleich zum Zustand nach 3 Monaten geschrumpft auf 14,7Gy (SD 4,2;  $p = 0,002$ ) (Abb.19A).

Zwischen Tag 3 und 6 Wochen post interventionem, stieg das Volumen des Ödems in Relation zum Lebervolumen, welches initial mit 10Gy bestrahlt wurde, signifikant an;  $p = 0,014$ . In der Zeit zum Follow-up nach 3 Monaten kam es zu keiner signifikanten Veränderung;  $p > 0,05$ . Nach 6 Monaten war das Volumen des Ödems im Vergleich zu 3 Monaten signifikant geschrumpft ( $p < 0,001$ ) (Abb.19B).

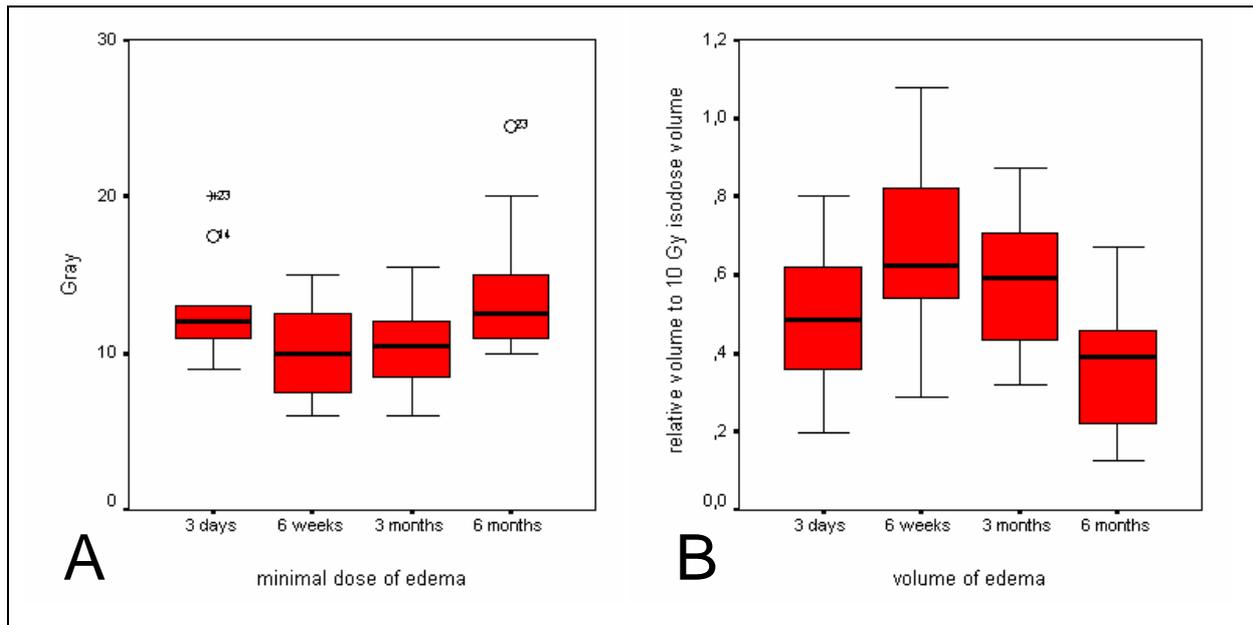


Abbildung 19:

Entwicklung der Ödemgröße im Follow-up, beschrieben anhand der D90 (A) und der Größendynamik in Bezug auf das Lebervolumen, welches initial mit 10Gy bestrahlt wurde (B). Das Ödem entspricht der Hyperintensität in der T2-w Bildserie.

Im Vergleich war die Dosis (D90), die nötig war um 3 Tage post interventionem ein Ödem zu generieren signifikant niedriger als die um einen hepatozytären Funktionsverlust herbeizuführen;  $p < 0,001$ . Kein signifikanter Unterschied der Dosen existierte nach 6 Wochen;  $p = 0,9$ . Nach 3 und 6 Monaten existierte das Ödem wiederum in Bereichen niedrigerer Dosisexposition im Vergleich zum hepatozytären Funktionsverlust; jeweils  $p = 0,02$  (Abb.18A und 19A).

In der Größendynamik der relativen Volumina vom Ödem und dem hepatozytären Funktionsverlust ist ebenso eine signifikant stärkere Größenzunahme des Ödems 3 Tage nach Intervention festzustellen;  $p = 0,001$ . Keine signifikanten Unterschiede existierten nach 6, 12 und 24 Wochen;  $p > 0,05$  (Abb.18B und 19B).

Wir konnten keine Korrelation finden zwischen der D90 des Ödems oder des hepatozytären Funktionsverlusts und den initialen Leberfunktionsparametern, dem bestrahlten Volumen, dem Aktivitätsfaktor der  $^{192}\text{Iridium}$  Quelle oder der Chemotherapiesanamnese aufzeigen.

Die Inter- und Intraobserverkorrelation war nahezu perfekt mit einem Koeffizienten von 0,99, bzw. 0,97; beide  $p < 0,001$ .

## 6. Diskussion

### 6.1. Analyse 1: Bestimmung der Kontrolldosis von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen in der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium

In einer Reihe von histopathologischen Studien konnten in bis zu 56% der Fälle mikrometastatische Absiedlungen im Randbereich von kolorektalen Lebermetastasen in chirurgischen Resektaten gefunden werden [72,74]. Immunhistochemisch sogar in bis zu 69,6% der Fälle [75]. Die Annahme, dass jene Mikrometastasen von den makroskopischen Lebermetastasen stammen und nicht eigenständige Filiae darstellen, konnte durch Tumorzellbrücken gestützt werden [74]. Analysen zu dem Einfluss der Mikrometastasen auf die lokale Kontrolle nach einer lokalen Strahlentherapie liegen nicht vor. Folglich existieren auch keine Daten zur Radiosensibilität dieser Tumordeposite.

Basierend auf den histopathologischen Daten von Nanko et al., der mikrometastatische Absiedlungen in einer mittleren Distanz zur kolorektalen Makrometastase von  $7,5\text{mm} \pm 8\text{mm}$  beschreiben konnte, führten wir eine retrospektive Analyse der nodulären Lokalrezidive in der Nachsorge nach monofraktionärer, CT-gesteuerter Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen durch. Eingeschlossen wurden solche, deren Zentrum in einer Distanz von  $\leq 23,5\text{mm}$  zum ehemaligen Tumorrand lag. Der gewählte Abstand von  $23,5\text{mm}$  resultiert aus den Daten von Nanko et al. und der Überlegung, dass bei einer Gauß'schen Verteilung 95% der Werte (in diesem Fall Mikrometastasen) im Wertebereich Mittelwert + 2 x SD liegen. Ziel war es einen Dosisbereich zu ermitteln, der scheinbar nicht suffizient war, diese ehemals mikroskopischen Tumordeposite im Metastasenrandbereich abzutöten um unter Nutzung dieser Daten eine optimierte Therapieplanung in der monofraktionären CT-gesteuerten Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen zu erzeugen. Der Abstand der Mikrometastasen zum ehemaligen Tumorrand korrespondierte zu den Daten von Nanko et al. mit einem Median von  $8,75\text{mm}$ . Die mediane Dosis, die im Bereich der Mikrometastasen und der im Folgenden beobachteten nodulären Lokalrezidive appliziert wurde lag bei  $12,25\text{Gy}$ , bzw.  $12,95\text{Gy}$ . Insbesondere im ehemaligen Tumornahbereich traten eine Vielzahl der nodulären Lokalrezidive auf (53% in einem Abstand  $\leq 9\text{mm}$ ). Auch Nanko beobachtete eine höhere Dichte von Mikrometastasen im Tumornahbereich [74]. Die nodulären Lokalrezidive in dem Bereich  $\leq 9\text{mm}$  zeigten zudem eine signifikant höhere ehemalige Dosisexpositionen als die mit größerem Abstand zum ehemaligen Tumorrand ( $\geq 15\text{mm}$ ). Strahlenbiologisch ist diese Beobachtung zu deuten mit einer beschriebenen niedrigeren Radiosensitivität von Tumorzellverbänden einer höheren Zelldichte, bzw. eines größeren Volumens [111-114]. Unter einem ähnlichen Aspekt ist die Beobachtung

einzustufen, dass bei primären Metastasen mit einer irregulären Geometrie, d.h. einem Länge-zu-Breite Verhältnis  $>1$ , bzw. einer polygonalen Außenform, höhere Dosen in dem Entstehungsort der nodulären Lokalrezidive gemessen werden konnte als bei denen, die von eher runden Primärmetastasen ausgingen. So wird von Yasui et al. nämlich den bildmorphologisch irregulär geformten Metastasen eine höhere Rate an invasivem Wachstum in das die Metastase umgebende Lebergewebe beschrieben [115].

Interessant zeigt sich auch die Beobachtung des möglichen Einflusses der Chemotherapieanamnese auf den Abstand der nodulären Lokalrezidive. So zeigen die Patienten, die nach der Brachytherapie eine Chemotherapie erhielten, die nodulären Lokalrezidive in einem signifikant weiteren Abstand im Gegensatz zu denen, die keine Chemotherapie erhielten. Diese Beobachtung könnte im Sinne einer adjuvanten Wirkung der Bestrahlung und der Chemotherapie im Hochdosisbereich in Tumornähe interpretiert werden, wie sie auch für die kombinierte Radiochemotherapie in der Therapie des rektalen Karzinoms beschrieben wird [116].

Mittels der ANOVA konnte die Varianz der Daten bezüglich der ermittelten Dosis zu fast 30% erklärt werden. Neben strahlenbiologischen Einflussfaktoren sind natürlich Messungenauigkeiten und systematische Fehler als Einflussfaktoren der Varianz zu diskutieren.

Um der Diversität der tumorspezifischen Radiosensitivität im Ansatz gerecht zu werden, haben wir uns bei der Analyse lediglich auf kolorektale Lebermetastasen beschränkt. Hiermit sollten beschriebene unterschiedliche Radiosensitivitäten verschiedener Tumorentitäten vermieden werden [117,118]. Zusätzlich zu diesem unterschiedlichen Effekt der absoluten Bestrahlungsdosis auf verschiedene Tumorentitäten wird von Manning et al. in vitro zusätzlich eine variierende Wirkung der Bestrahlung in Abhängigkeit der Dosisrate auch bei der HDR beschrieben. Es konnte hier eine höhere letale Wirkung bei einer hohen Dosisrate gegenüber einer niedrigen beobachtet werden, wobei der Unterschied in der Überlebensfraktion der Zellen im Größenbereich bis zu einer Magnitude reichte. Es ist jedoch anzumerken, dass dieser Effekt in dieser Ausprägung nur bei Zellen mit einem niedrigen  $\alpha/\beta$ -Wert, also in der Regel den Zellen des normalen Gewebes, zutage tritt [119]. Trotz dessen konnten Arnfield et al. in einer in vitro Studie mit V-79 Zellen (Fibroblasten des chinesischen Hamsters), einer Zelllinie mit einer sehr kurzen Zellzyklusdauer, die somit näherungsweise Hinweise auf die Reaktion von Tumorzellen geben könnten, je nach applizierter Dosisrate einen Unterschied in der Überlebensfraktion von bis zu 20% aufzeigen [120]. Inwieweit dieser Effekt auch in-vivo auf Tumorzellen mit einem sehr hohen  $\alpha/\beta$ -Wert zutrifft ist fraglich.

Als ein weiterer wichtiger strahlenbiologischer Faktor ist zudem der Einfluss der Tumorzell-dichte, bzw. gesamten Tumorzellanzahl zu nennen. So wird zum Beispiel nur eine geringere Dosis benötigt um ein kleines Tumorareal mit einer niedrigen Zelldichte letal zu schädigen, was auf eine bessere Oxygenierung und eine somit einhergehende höhere Radiosensitivität zurückgeführt wird [111-114]. Dementsprechend ist ein Einfluss der Größe der Mikrometastase auf die zur letalen Schädigung aller Zellen notwendigen Strahlendosis zu vermuten, bzw. nicht auszuschließen (siehe auch oben). Dieser Faktor ist auch als Erklärung heranzuziehen für die von uns ermittelten niedrigeren Dosiswerte zur letalen Bestrahlung von Mikrometastasen (im Median 12,25, bzw. 12.95Gy) im Vergleich zu der notwendigen höheren Dosis bei der Bestrahlung von makroskopischen Metastasen (ca. 20Gy).

Die ursprüngliche Lage der zum nodulären Lokalrezidiv führenden Mikrometastase wird im Zentrum der entstehenden Tumormasse angenommen. Diese Annahme basiert auf Studien zur Wachstumscharakteristik kleiner Tumorzellverbände. So kann initial ein zentrifugales Wachstum der Tumorzellverbände mit Ausformung eines Tumorknotens von einer sphärischen Geometrie beschrieben werden [107,108]. Ausgehend von diesen Beobachtungen erscheint es nachvollziehbar den ehemaligen Ort der Mikrometastase im dreidimensionalen Zentrum des späteren nodulären Lokalrezidivs anzunehmen und die hier ehemals applizierte Dosis als die anzusehen, mit der die Mikrometastase bestrahlt wurde. Nichtsdestotrotz ist der modellhafte Charakter dieser Annahme in der Realität, insbesondere für größere noduläre Lokalrezidive, zu hinterfragen und die hiermit möglicherweise einhergehende Fehlerquelle zur Kenntnis zu nehmen.

Bezüglich der Messungsgenauigkeiten ist der Einfluss der Reader als nachgeordnet anzusehen, wie es durch die hohe Interobserverkorrelation bei der Bestimmung der Dosis im Zentrum der nodulären Lokalrezidive imponant aufgezeigt wird mit einer als nahezu perfekt anzunehmenden Übereinstimmung [121]. Zu Diskutieren sind jedoch Ungenauigkeiten in der Datenakquise. Zu nennen ist hier eine mögliche Diskrepanz zwischen geplanter Dosimetrie und der applizierten Strahlung, bzw. eine Ungenauigkeit des Bestrahlungsplanungssystems und der folgenden Bildregistrierung.

Bei der CT-gesteuerten Brachytherapie wird die Bestrahlung über im Körper fixierte Katheter durchgeführt, womit somit zwischen Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsdurchführung keine Zustandsänderung zu erwarten ist und zudem eine Bestrahlung gewährleistet werden kann, die unabhängig ist von Bewegungsartefakten (Atemartefakte) [68]. Der Algorithmus, mit dem die Bestrahlungsplanungssoftware die Bestrahlung mit der vorgegebenen Bestrahlungseinheit errechnet, bzw. simuliert ist ebenfalls hinreichend genau mit einer ermittelten Abweichung von lediglich 2-3% [122-124].

In der Summe der beiden angeführten Punkte existiert höchstens eine minimale Diskrepanz zwischen geplanter und ausgeführter Bestrahlung.

Die Bildregistrierung von dem Planungs-CT (mit Dosimetrie) und den Nachsorge MRT (mit nodulärem Lokalrezidiv) wurde mittels einer semiautomatischen, isoskalaren, punktbasierten 3D-3D Bildregistrierfunktion durchgeführt. Insgesamt arbeitet der Registrierungsalgorithmus robust, ist aber nicht automatisiert und verlangt das Eingeben von korrespondierenden Landmarken von einem erfahrenen Untersucher. Dies ist zwar zeitintensiv (ca. 10-20 min.), führt aber zu einer gleichzeitigen, wenn auch subjektiven, Kontrolle der Validität der Registrierung. Der isoskalare Modus trägt einer möglichen unterschiedlichen Form oder Größe der Leber zwischen den Untersuchungen Rechnung.

In einer noch nicht publizierten Analyse der Effektivität der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von kolorektalen Lebermetastasen zeigten sich bei 50 von 199 therapierten Metastasen ein Lokalrezidiv (25,1%). Würde man die in dieser Arbeit ermittelten Toleranzintervalle (Tab.1) in die Therapieplanung implementieren, so könnte diese Zahl reduziert werden. Eine suffiziente Bestrahlung des gesamten Bereichs, in dem Mikrometastasen vermutet werden können ist aus Gründen des zu erwartenden begleitenden Leberparenchymschadens in diesem Areal praktisch nicht gangbar. Würde man aber den Bereich  $\leq 9\text{mm}$ , in dem 53% der beobachteten nodulären Lokalrezidive auftraten mit 87,5%igem Erfolg bestrahlen wollen, so wäre eine Bestrahlung mit einer Dosis von mindestens 17,3Gy in einem Abstand von 9mm zum bildmorphologisch sichtbaren Tumorrund vonnöten. Dieser Ansatz würde bezogen auf das oben beschriebene Kollektiv sicherlich eine Senkung der Lokalrezidivrate erzielen und wäre strahlentherapeutisch durchaus praktikabel. Zudem sollte hier noch einmal auf den möglichen positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie hingewiesen werden, welche die Erfolgsrate weiter erhöhen könnte. Hierzu sind jedoch prospektive Studienprotokolle vonnöten.

## **6.2. Analyse 2: Bestimmung der hepatischen Strahlentoleranz nach monofraktionärer, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermalignomen**

In der durchgeführten Studien zur Bestimmung der Strahlentoleranz des Leberparenchyms nach durchgeführter HDR Brachytherapie konnte anhand von MRT Untersuchungen mit hepatozytenspezifischen Kontrastmittel eine maximale Ausdehnung des strahleninduzierten Funktionsverlusts nach 6 Wochen festgestellt werden in Leberparenchymanteilen, die im Mittel mehr als 9,9Gy exponiert waren (SD 2,3, 95% CI 7,6 – 12,2Gy). Interessanterweise korrelierte die maximale Ausdehnung und die Dynamik des in der T2-w festgestellten Ödems hochgradig mit der des hepatozytären Funktionsverlust, was eine Benutzung der allgemein verfügbaren T2w-Bildgebung für eine Einschätzung des strahleninduzierten Schadens als zulässig erscheinen lässt.

Des Weiteren wurde eine nach 3 und Monaten feststellbare Verkleinerung des Areal mit einem hepatozytären Funktionsverlust, bzw. einem Ödem registriert mit einer Ausdehnung bis zur ehemaligen 15,2Gy Isodose im Mittel (SD 4,2), bzw. 14,7Gy (SD 4,2).

In der Forschung zur Bestimmung der Strahlentoleranz des Leberparenchyms existieren eine Vielzahl von Studien mit teilweise erheblich abweichenden Dosisangaben (siehe Punkt 3.3.) [79,88-90]. Der Hauptgrund ist wohl, dass in den allermeisten Studien der eingetretene Leberschaden über eine Erhöhung repräsentativer Laborwerte ermittelt wurde, was aber weniger die Strahlentoleranz des Leberparenchyms darstellt, als vielmehr die eingetretene Unterschreitung der funktionellen Parenchymreserve mit verminderter Organfunktion. Diese Art der Evaluierung ist in einem erheblichen Maße von dem bestrahlten Volumenanteil der Leber abhängig.

Die Evaluierung des Strahlenschadens anhand des Surrogatparamters der fehlenden, bzw. verminderten Aufnahme des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-BOPTA bietet nun die Möglichkeit sich bei der Evaluierung des Strahlenschadens von der Funktion des Volumens zu trennen, welcher bei der Betrachtung der Laborwerte auftritt.

In einem ähnlichen Ansatz mit einer Bestimmung des Strahlenschadens anhand postinterventioneller Bildgebung konnte Herfarth et al. aufwarten (siehe Punkt 3.3.) [91]. Als Nachteil dieser Studie ist zu erwähnen, dass zum einen keine standardisierten Nachsorgetermine eingehalten wurden und, dass die Bewertung des strahleninduzierten Schadens anhand von CT Untersuchungen erfolgte, das im Vergleich zum MRT einen geringeren Weichteilkontrast bietet. Zudem existiert kein CT-gängiges Kontrastmittel, welches einen Funktionszustand beschreibt, wie es das Gd-BOPTA in der MRT für den Hepatozyten vermag. Insgesamt ist zu vermuten, dass eine Darstellung des strahleninduzierten Leberparenchymschadens in der CT nur inkomplett ist und die

Ausdehnung unterschätzt wird. Ausdruck findet dies in den höheren mittleren Toleranzwerten, die von Herfarth et al. ermittelt wurden (13,7 vs. 9,9Gy) [91].

Neben der sensitiven Bestimmung des strahleninduzierten Leberparenchymschadens über die MRT Bildgebung mit Gd-BOPTA bietet die CT-gesteuerte HDR Brachytherapie eine sich an anatomischen Strukturen orientierende Bestrahlungsplanung, die zielgenau ist und durch die Bildsteuerung eine Anwendbarkeit auf andere Bildstudien ermöglicht. Eine Bestimmung der Toleranzdosis ist bei den bekannten monofraktionären Hochdosistherapien, wie der IORT oder der stereotaktischen externen Bestrahlung, nur unzureichend möglich, da die exakte räumliche Zuordnung der Dosimetrien dieser Verfahren für eine spätere Anwendung auf Bildkontrollen des Strahlenschadens zu ungenau sind. So wird bei der IORT in der Regel nur eine sonographische Lagekontrolle des Applikators und eine Vermessung der Tumorgrenzen von diesem Applikator ausgehend vorgenommen und anhand dieser Daten die Bestrahlungsplanung vorgenommen. Somit wird kein Bestrahlungsplan erzeugt, der sich an anatomischen Landmarken orientiert und reproduzierbar erscheint. So resultiert eine hohe theoretische Diskrepanz zwischen geplanter und applizierter Bestrahlungsdosis an einem bestimmten Ort und es kann zudem keine Anwendung der Dosimetrie auf Nachsorgeuntersuchungen erfolgen, die einen Strahlenschaden indizieren. Bei der Stereotaktischen Bestrahlung (wie u.a. bei Herfarth et al. angewandt) erfolgt die Bestrahlungsplanung zwar bildgesteuert (CT oder MRT), was eine Anwendbarkeit auf Nachsorgeuntersuchungen ermöglicht, es kommt aber bei der Bestrahlung zum einen zu Lagerungsungenauigkeiten und zum anderen zu Bewegungsartefakten durch die Atemexkursion, was wiederum eine Diskrepanz zwischen geplanter und applizierter Bestrahlungsdosis an einem bestimmten Ort zur Folge hat [63,65,66,125,126].

Bei der CT-gesteuerten Brachytherapie hingegen werden schlussendlich im Körper fixierte Katheter in den Lebertumor eingebracht und folgend eine Bildgebung (CT) durchgeführt, anhand derer die Dosimetrie errechnet wird [68]. Der Algorithmus, mit dem die Bestrahlungsplanungssoftware die Bestrahlung mit der vorgegebenen Bestrahlungseinheit errechnet, bzw. simuliert ist ebenfalls hinreichend genau mit einer Abweichung von lediglich 2-3% [122-124]. Somit existiert höchstens eine minimale Diskrepanz zwischen geplanter und ausgeführter Bestrahlung. Im Resultat kann die Dosimetrie hinreichend genau zur Bestimmung eines Dosis-Volumen-Histogramms des hepatozytären Funktionsverlusts, bzw. des Ödems im registrierten Follow-up MRT angewendet werden.

Als potentielle Fehlerquellen sind die Bildregistrierung und die Bestimmung des hepatozytären Funktionsverlusts, bzw. des Ödems durch die Reader zu erwägen. Für die Bildregistrierung wurde eine Software angewandt, die von dem Planungs-CT (mit Dosimetrie) und den Nachsorge MRT eine 3D-3D, automatische, anisokalare, voxelbasierte Registrierung durchführt. Es werden somit nicht einzelne Schichten betrachtet, sondern

jeweils der gesamte Bildvolumendatensatz. Zudem erlaubt die anisokalare Funktion der Software unterschiedliche Größenanpassungen der MRT- Volumendatensätze in den drei Richtungen des Raumes vorzunehmen, was der unterschiedlichen Formen der Leber zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten Rechnung trägt. Die voxelbasierte Funktion erlaubt es dem Programm nun selbständig Regionen mit vergleichbarer Grauwertverteilung in den unterschiedlichen Modalitäten zu erkennen. Dieser automatische Ansatz erschwert jedoch im Gegensatz zum semiautomatischen, interaktiven Vorgehen, in dem ein Untersucher korrespondierende anatomische Landmarken festlegt, die Kontrolle der Validität. Um die Ungenauigkeiten zu vermindern wurde die Bildregistrierung auf die Leber beschränkt, d.h. dass die Leber in den betreffenden Bildstudien im Vorfeld von den übrigen Strukturen des Abdomens freigestellt wird. Insgesamt zeigen Studien eine recht robuste Registrierung in diesem Modus [109,110,127]. Dies wird durch die von uns festgestellte sehr hohe Intraobserverkorrelation gestützt.

Die von den Readern ausgehende Varianz ist als niedrig anzusetzen bei einem nahezu perfekten Interobserverkorrelationskoeffizienten.

Insgesamt wurde aber den möglichen Fehlerquellen Rechnung getragen mit einem angenommenen Additivfehler von zusammen 10% und folglich mit der Bestimmung der D90 und nicht der D100. Die Validität der Werte wurde durch die zusätzliche Bestimmung der Volumina des hepatozytären Funktionsverlusts, bzw. des Ödems und Bezugnahme jener auf das Lebervolumen welches mit 10Gray bestrahlt wurde einer weiteren Prüfung unterzogen. Hier konnten hochgradig korrelierende Werte ermittelt werden.

Als weitere Ursachen für die Varianz der Werte sind jedoch strahlenbiologische Einflussfaktoren zu Diskutieren, wie eine mögliche Vorschädigung der Leber (Leberzirrhose, chemotherapeutische Behandlungen), Volumeneffekte und auch Effekte der unterschiedlichen Dosisrate. Eine Subanalyse unserer Werte in Bezug auf die Chemotherapieanamnese, des bestrahlten Volumens und die Leberfunktionsparameter zum Zeitpunkt der Behandlung zeigte keinen signifikanten Einfluss, wobei in anderen Studien ein solcher beschrieben werden konnte [128-130]. So wird in der Radioembolisation der Leber ein signifikant häufigeres Auftreten einer RILD beschrieben bei initial erhöhtem Bilirubin und auch bei vormaliger Therapie mit Oxaliplatin oder Capecitabine [131].

Zudem wurde in in-vitro-Studien die Frage aufgeworfen, ob die aus der Tumorgeometrie und der Lage der Brachytherapiekatheter resultierenden unterschiedlichen Dosisraten selbst bei der relativ kurz dauernden monofraktionären HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium zu unterschiedlichen Gewebsreaktionen bei gleicher absoluter Dosis führen kann [119,120]. So demonstrierte Manning et al. eine erhöhte letale Wirkung an Zellen, die einer sehr hohen Dosisrate ausgesetzt waren im Vergleich zu Zellen die die gleiche Dosis in einer geringeren, konstanten Dosisrate erhielten, wobei die insgesamt applizierte Dosis 8,5Gy betrug.

Insbesondere traten diese Beobachtungen an Zelllinien mit einem niedrigen  $\alpha/\beta$ -Wert auf, wozu auch der Hepatozyt und die nicht-parenchymatösen Zellen der Leber zählen. Der Unterschied in der Überlebensfraktion lag im Bereich von bis zu einer Magnitude [119]. Anhand dieser Daten ist somit selbst bei der HDR Bestrahlung, die in der Regel nicht länger als 60 Minuten dauert, von variierenden biologischen Effekten an Orten auszugehen, die zwar eine gleiche Dosis erhalten, jedoch diese bei einer unterschiedlichen Dosisrate. Zurückzuführen sind diese Beobachtungen wahrscheinlich auf unterschiedlich schnell eintretende Reparaturmechanismen [119,120]. Eine Korrelation der von uns ermittelten Toleranzwerte mit dem Aktivitätsfaktor der <sup>192</sup>Iridium Quelle – als ein Maß für die Dosisrate - konnte nicht aufgezeigt werden, wobei die aus der Katheterlage resultierenden Inhomogenitäten in der Dosisrate nicht berücksichtigt werden können. Ob eine variierende Dosisrate zu der recht hohen Standardabweichung unserer Daten beiträgt, kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Bezüglich des registrierten Schrumpfens des Areals hepatozytärer Dysfunktion und des Ödems nach 3 und 6 Monaten ist eine reparative Kapazität von subletal geschädigten Leberparenchymanteilen zwischen der 10 und 15Gy Isodose zu diskutieren. Weitere Erklärungen wären das zentripetale Einsprossen von Hepatozyten in die geschädigte Peripherie und Schrumpfungsprozesse der bestrahlten Tumoren im Zentrum. Es ist anzunehmen, dass mindestens alle diese Faktoren einen gewissen Anteil zu dieser Beobachtung beitragen, eine Quantifizierung des Anteils der einzelnen Faktoren ist jedoch in vivo unmöglich. In jedem Falle unterliegen diese Prozesse einer erheblichen intraindividuellen Schwankung, illustriert durch die SD von 4,2. Der klinische Nutzwert dieser Beobachtung ist jedoch gering. Insgesamt ist nämlich das klinische Interesse auf die Dosis fokussiert, die den größten funktionellen Schaden im Leberparenchym nach einer Bestrahlung hervorruft. Auch wenn dieser nur vorübergehend in dieser Ausdehnung vorhält, so beschreibt er doch den maximalen Funktionsverlust, der bei einer bestimmten Ausdehnung die Gesamtleberfunktion substantiell beeinträchtigen kann.

Die Planung muss sich somit immer an den maximal zu erwartenden Funktionsausfall orientieren, welcher von uns nach 6 Wochen beschrieben wird. Eine mögliche, noch stärkere temporäre Ausdehnung in der Zeit zwischen 6 Wochen und 3 Monaten nach monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium kann nicht ausgeschlossen werden, da in diesem Zeitraum keine Nachsorgeuntersuchungen erfolgten. Insgesamt ist aufgrund der hohen funktionellen Reserve des Leberparenchyms die Toleranzdosis des Leberparenchyms bei radioablativen Verfahren wie der Brachytherapie oder auch der stereotaktischen Bestrahlung i.d.R. kein limitierender Faktor. Sie ist jedoch insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn:

- eine Bestrahlung eines großen Tumors der Leber in einer Sitzung vorgenommen wird.
- eine Bestrahlung von einem oder mehreren Tumoren der Leber vorgenommen wird bei Vorliegen einer verminderten Parenchymreserve, z.B. durch eine Leberteileresektion.
- eine Bestrahlung multipler Lebertumoren zu einem Zeitpunkt vorgenommen wird, da es hier durch Überschneidungen der einzelnen Dosimetrien zu einem hohen Bestrahlungsvolumen kommen kann.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten kann zum einen eine genauere Vorhersage über den wahrscheinlich eintreffenden Parenchymverlust nach monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium oder anderer HDR Bestrahlungsverfahren (z.B. Stereotaxie) erfolgen und somit der Therapiesicherheit dienen. Zudem kann auch eine erhöhte Therapieeffektivität eintreten, da durch das Wissen um den zu erwartenden Schaden im Einzelfall auch aggressivere Therapieschemata in Erwägung gezogen werden können.

Bezüglich des notwendigen residuellen Lebervolumens, welches nicht unterschritten werden sollte um ein Leberversagen zu vermeiden und welches somit außerhalb der 10Gy Isodose liegen sollte, ist eine Orientierung an Daten zum minimalen residuellen Lebervolumen aus der Leberchirurgie möglich. Da das notwendige Lebervolumen von der Körpergröße abhängt, ist eine Berücksichtigung dieser vonnöten. So wird als Schwellenwert für das residuelle Lebervolumens 0,5% des Körpergewichts angegeben, bzw. ca. 27% des totalen initialen Lebervolumens, wobei bei letzterem von einem initial normalen Lebervolumen ausgegangen wird, was bei den uns betrachteten, oft chirurgisch vorbehandelten Patienten, nicht der Fall ist. Bei Unterschreiten der genannten Volumenmasse ist von einem signifikant höherem Risiko eines Leberversagens auszugehen [132-134]. Zu betonen ist jedoch, dass diese Werte für gesunde Lebern gelten und ein herabgesetzter Funktionsstatus (Leberzirrhose, Steatose, Vorschädigung durch Chemotherapie) höhere Werte verlangt.

Nichtsdestotrotz dienen diese Werte als Orientierung. Aus der Kombination dieser Daten, würde somit die Empfehlung für die Bestrahlungsplanung bei der monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium von Lebermetastasen lauten, dass mindestens ein Lebervolumen von 0,5% des Körpergewichts mit weniger als 10Gy exponiert werden sollten um eine ausreichende postinterventionelle Leberfunktion zu gewährleisten.

## 7. Zusammenfassung

In der vorgestellten Dissertation wurde anhand der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium in der lokal ablativen Therapie von Lebertumoren zum einen die strahleninduzierte Schädigung auf das Leberparenchym quantitativ ermittelt und zum anderen die therapeutisch notwendige Dosis zur suffizienten Bestrahlung von Mikrometastasen kolorektaler Lebermetastasen bestimmt.

Für Patienten mit chirurgisch nicht resektablen Lebermetastasen, konnte sich in den letzten Jahren die oft bildgesteuerte, lokalablativ Tumorthherapie als therapeutisches Instrument neben der palliativen Chemotherapie etablieren. Neben dem positiven Einfluss auf das Überleben, überzeugen die vielfältigen Konzepte durch ihren minimalinvasiven Charakter und der geringen Schädigung des an die Metastasen angrenzenden Leberparenchyms, was eine repetitive Anwendung ermöglicht. Eines dieser Verfahren stellte die monofraktionäre, CT-gesteuerte HDR Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium dar. Hierzu werden unter CT-Fluoroskopie Brachytherapiekatheter unter Analgosedierung minimalinvasiv in Lebertumoren eingebracht. Gesteuert über eine computergestützt erstellte 3D-Dosimetrie erfolgt die Bestrahlung zu einem Zeitpunkt mit einer HDR-<sup>192</sup>Iridium -Quelle im Afterloadingverfahren.

Im Rahmen der therapeutischen Dosisfindung zur suffizienten Strahlentherapie von kolorektalen Lebermetastasen erfolgte die bildgestützte Analyse der Dosisbereiche, in denen sich noduläre Lokalrezidiv im Randbereich der vormals bestrahlten Metastase entwickelten und somit wahrscheinlich von ehemals vorliegenden Mikrometastasen ausgingen. Bei der Analyse von 34 nodulären Lokalrezidiven, die im Tumorrandbereich (im Median im Abstand von 8,75mm) nach der Bestrahlung entstanden, konnte die Dosis ermittelt werden, die im vermuteten Ursprungsort ehemals appliziert wurde (im Median 12,25, bzw. 12,95 Gy). Diese Dosis zeigte sich somit als insuffizient um tumorizid zu wirken. Anhand dieser Werte konnten Dosiswerte für verschiedene Abstände errechnet werden, die eine erfolgreiche Ablation auch kleiner Tumorabsiedlungen im Tumorrandbereich in einem Großteil der Fälle gewährleisten kann.

Um eine therapeutisch wirksame Bestrahlungsenergie in alle Tumoranteile einzutragen, werden an den Tumor angrenzende Leberparenchymanteile unausweichlich einer signifikanten Dosis exponiert, die ab einer bestimmten, aber nicht genau bekannten Stärke, eine determinant schädigende Wirkung erzielt. Das exakte Wissen um diese Dosis würde eine höhere therapeutische Sicherheit und auch Effektivität ermöglichen. Unter Korrelation des strahleninduzierten Leberparenchymschadens, gemessen in der MRT an definierten Zeitpunkten nach der Brachytherapie unter Verwendung des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-BOPTA, mit der ehemals erstellten Bestrahlungsdosimetrie konnte die Dosis ermittelt werden, die zu einer fehlenden Aufnahme des Kontrastmittels führte, was als hepatozytärer Funktionsverlust interpretiert wurde. In der Auswertung von 25 Patienten

zeigte sich 6 Wochen nach der durchgeführten Brachytherapie eine maximale Ausprägung des strahleninduzierten Leberparenchymschadens mit einem in der MRT dargestellten Funktionsverlust in den Leberparenchymanteilen, die im Mittel mit mehr als 9,9 Gy exponiert waren. Anhand dieses Wertes und des errechneten notwendigen residuellen Lebervolumens kann eine sichere und effektive Therapieplanung erfolgen.

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Z Gastroenterol* 2005; 43(10):1149-1157.
- [2] Hamilton SR, Aalton LA. World health organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. 2000. JARC Press London.
- [3] Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Atlas of tumor pathology, tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. 2001. Armed forces institute of pathology, Washington D.C, 3rd series, Fascicle 31.
- [4] Robert Koch Institute CR2.  
[http://www.rki.de/clin\\_049/nn\\_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006.pdf](http://www.rki.de/clin_049/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2006.pdf). 2006.
- [5] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77(11):1241-1246.
- [6] Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1):59-71.
- [7] Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343(8910):1405-1410.
- [8] Sugarbaker PH. Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver. *Radiology* 1990; 174(3 Pt 1):621-626.
- [9] Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141(5):586-589.
- [10] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309-318.
- [11] Ruhl R, Ricke J. Image-guided micro-therapy for tumor ablation: from thermal coagulation to advanced irradiation techniques. *Onkologie* 2006; 29(5):219-224.
- [12] Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hofmann A. [Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis]. *Chirurg* 1995; 66(10):965-973.
- [13] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T *et al*. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71-96.
- [14] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P *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(7):1254-1262.
- [15] Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H *et al*. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(5):632-639.
- [16] Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84(8):1136-1140.
- [17] Adam R, Huguet E, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F *et al*. Hepatic resection after down-staging of unresectable hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):211-20, xii.

- [18] Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG *et al.* Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100(2):278-284.
- [19] Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8490-8499.
- [20] Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D *et al.* Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4):347-353.
- [21] Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making. *Surg Oncol* 2008; 17(1):3-13.
- [22] Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95(1):105-111.
- [23] Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):896-903.
- [24] de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL *et al.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):808-815.
- [25] de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):2938-2947.
- [26] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9209):1041-1047.
- [27] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1209-1214.
- [28] Kohne CH, Van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El Serafi M, Lutz MP *et al.* Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):4856-4865.
- [29] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(13):905-914.
- [30] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):23-30.
- [31] Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK *et al.* Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5721-5727.

- [32] Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):229-237.
- [33] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL *et al.* Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3523-3529.
- [34] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1408-1417.
- [35] Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E *et al.* Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26(33):5326-5334.
- [36] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B *et al.* Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240(6):1052-1061.
- [37] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9243-9249.
- [38] Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):2038-2048.
- [39] Yothers G. Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5153-5154.
- [40] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, III, Dupuy DE *et al.* Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(6):765-778.
- [41] Sutherland LM, Williams JA, Padbury RT, Gotley DC, Stokes B, Maddern GJ. Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch Surg* 2006; 141(2):181-190.
- [42] 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(2):450-458.
- [43] Tez M, Tez S. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol* 2008; 15(6):1804.
- [44] Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76(1):54-57.
- [45] Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. [Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges]. *Rofo* 2003; 175(1):20-27.
- [46] Jung EM, Clevert DA, Rupp N. [Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors]. *Rofo* 2003; 175(10):1403-1412.
- [47] Stroszczynski C, Gretschel S, Gaffke G, Puls R, Kretschmar A, Hosten N *et al.* [Laser-induced thermotherapy (LITT) for malignant liver tumours: the role of sonography in catheter

- placement and observation of the therapeutic procedure]. *Ultraschall Med* 2002; 23(3):163-167.
- [48] Pech M, Werk M, Beck A, Stohlmann A, Ricke J. [System continuity and energy distribution in laser-induced thermo therapy (LITT)]. *Rofo* 2002; 174(6):754-760.
- [49] Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M *et al.* Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205(2):367-373.
- [50] Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M *et al.* Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221(1):159-166.
- [51] de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M *et al.* Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(6):1619-1625.
- [52] Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246(4):559-565.
- [53] Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Muller G, Bose-Landgraf J *et al.* Magnetic resonance imaging-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Invest Radiol* 1994; 29(3):345-351.
- [54] Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Cho C *et al.* [Comparison of different MRI sequences with and without application of Gd-BOPTA as follow-up after LITT]. *Rofo* 2004; 176(4):550-555.
- [55] Vogl TJ, Muller P, Hirsch H, Philipp C, Hammerstingl R, Bottcher H *et al.* [Laser-induced thermotherapy of liver metastases with MRI control. Prospective results of an optimized therapy procedure]. *Radiologe* 1995; 35(3):188-199.
- [56] Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A *et al.* Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26(4):369-374.
- [57] 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(2):367-377.
- [58] Tacke J. [Percutaneous radiofrequency ablation -- clinical indications and results]. *Rofo* 2003; 175(2):156-168.
- [59] Rhim H. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow: comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2003; 98(2):433-434.
- [60] Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G *et al.* Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(10):867-878.
- [61] Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP *et al.* Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg* 1999; 230(1):55-62.
- [62] Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M *et al.* CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5):1496-1505.

- [63] Dritschilo A, Harter KW, Thomas D, Nauta R, Holt R, Lee TC *et al.* Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: technical aspects and report of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(5):1007-1011.
- [64] Holt RW, Nauta RJ, Lee TC, Heres EK, Dritschilo A, Harter KW *et al.* Intraoperative interstitial radiation therapy for hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1988; 54(4):231-233.
- [65] Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TC *et al.* Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of a phase I-II trial. *Cancer* 1993; 71(6):1977-1981.
- [66] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Fritz P, Hoss A *et al.* Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):329-335.
- [67] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P *et al.* Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):164-170.
- [68] Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M *et al.* [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(5):274-280.
- [69] Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Thiele W, Flentje M. Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Radiother Oncol* 2003; 66(2):141-150.
- [70] Blaker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF. [Pathohistological findings in liver metastases]. *Radiologe* 2001; 41(1):1-7.
- [71] Isono T, Miyazaki M, Nakajima T, Okui K, Kondo Y. [Clinicopathological significance of intrahepatic micrometastases in hepatic metastatic carcinomas]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91(12):1778-1783.
- [72] Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y *et al.* Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer* 2000; 89(2):267-275.
- [73] Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K *et al.* Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997; 84(8):1077-1080.
- [74] Nanko M, Shimada H, Yamaoka H, Tanaka K, Masui H, Matsuo K *et al.* Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg Today* 1998; 28(7):707-713.
- [75] Yokoyama N, Shirai Y, Ajioka Y, Nagakura S, Suda T, Hatakeyama K. Immunohistochemically detected hepatic micrometastases predict a high risk of intrahepatic recurrence after resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2002; 94(6):1642-1647.
- [76] Wray CJ, Lowy AM, Mathews JB, Park S, Choe KA, Hanto DW *et al.* The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(5):374-380.
- [77] Fajardo LF, Berthrong M. Radiation injury in surgical pathology. Part I. *Am J Surg Pathol* 1978; 2(2):159-199.
- [78] Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104(11):584-588.

- [79] Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1237-1248.
- [80] Lewin K, Millis RR. Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes. *Arch Pathol* 1973; 96(1):21-26.
- [81] Reed GB, Jr., Cox AJ, Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48(4):597-611.
- [82] Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Gigot JF *et al.* Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event. *Hepatology* 1997; 26(1):128-134.
- [83] Rubin P. The Franz Buschke lecture: late effects of chemotherapy and radiation therapy: a new hypothesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(1):5-34.
- [84] Jirtle RL, Michalopoulos G, McLain JR, Crowley J. Transplantation system for determining the clonogenic survival of parenchymal hepatocytes exposed to ionizing radiation. *Cancer Res* 1981; 41(9 Pt 1):3512-3518.
- [85] Johnson LK, Longenecker JP, Fajardo LF. Differential radiation response of cultured endothelial cells and smooth myocytes. *Anal Quant Cytol* 1982; 4(3):188-198.
- [86] INGOLD JA, REED GB, KAPLAN HS, BAGSHAW MA. RADIATION HEPATITIS. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93:200-208.
- [87] Kim TH, Panahon AM, Friedman M, Webster JH. Acute transient radiation hepatitis following whole abdominal irradiation. *Clin Radiol* 1976; 27(4):449-454.
- [88] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):109-122.
- [89] Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(3):240-246.
- [90] Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, Robertson JM, Lawrence TS. High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(1):79-84.
- [91] Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Hoss A, van Kaick G *et al.* Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2):444-451.
- [92] Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005; 44(1):13-22.
- [93] Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22(2):209-234.
- [94] de Haen C, Lorusso V, Luzzani F, Tirone P. Hepatic transport of the magnetic resonance imaging contrast agent gadobenate dimeglumine in the rat. *Acad Radiol* 1995; 2(3):232-238.
- [95] Oude Elferink RP, Jansen PL. The role of the canalicular multispecific organic anion transporter in the disposal of endo- and xenobiotics. *Pharmacol Ther* 1994; 64(1):77-97.
- [96] Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). An overview. *Invest Radiol* 1998; 33(11):798-809.

- [97] Schuhmann-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993; 28(8):753-761.
- [98] de Haen C, Gozzini L. Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1):179-186.
- [99] de Haen C, Lorusso V, Tirone P. Hepatic transport of gadobenate dimeglumine in TR-rats. *Acad Radiol* 1996; 3 Suppl 2:S452-S454.
- [100] Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Taroni P, Kirchin M, Davies A. Multihance clinical pharmacology: biodistribution and MR enhancement of the liver. *Acad Radiol* 1998; 5 Suppl 1:S86-S89.
- [101] de Haen C, La Ferla R, Maggioni F. Gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance) as contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver: mechanistic studies in animals. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23 Suppl 1:S169-S179.
- [102] Lorusso V, Arbughi T, Tirone P, de Haen C. Pharmacokinetics and tissue distribution in animals of gadobenate ion, the magnetic resonance imaging contrast enhancing component of gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance). *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23 Suppl 1:S181-S194.
- [103] Pastor CM, Planchamp C, Pochon S, Lorusso V, Montet X, Mayer J *et al*. Kinetics of gadobenate dimeglumine in isolated perfused rat liver: MR imaging evaluation. *Radiology* 2003; 229(1):119-125.
- [104] Marzola P, Maggioni F, Vicinanza E, Dapra M, Cavagna FM. Evaluation of the hepatocyte-specific contrast agent gadobenate dimeglumine for MR imaging of acute hepatitis in a rat model. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1):147-152.
- [105] Aschoff AJ, Rafie N, Jesberger JA, Duerk JL, Lewin JS. Thermal lesion conspicuity following interstitial radiofrequency thermal tumor ablation in humans: a comparison of STIR, turbo spin-echo T2-weighted, and contrast-enhanced T1-weighted MR images at 0.2 T. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(4):584-589.
- [106] Chen DC, Chen LH, Jin WD, Xu YK, Xu PJ. [Magnetic resonance imaging findings of liver injury induced by three-dimensional conformal radiotherapy]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(2):181-3, 187.
- [107] Bru A, Albertos S, Subiza JL, Garcia-Asenjo JL, Bru I. The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal* 2003; 85(5):2948-2961.
- [108] Kansal AR, Torquato S, Harsh GR, IV, Chiocca EA, Deisboeck TS. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J Theor Biol* 2000; 203(4):367-382.
- [109] Rohlfing T, West JB, Beier J, Liebig T, Taschner CA, Thomale UW. Registration of functional and anatomical MRI: accuracy assessment and application in navigated neurosurgery. *Comput Aided Surg* 2000; 5(6):414-425.
- [110] Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys* 1997; 24(1):25-35.
- [111] Buffa FM, Fenwick JD, Nahum AE. An analysis of the relationship between radiosensitivity and volume effects in tumor control probability modeling. *Med Phys* 2000; 27(6):1258-1265.
- [112] Buffa FM, West C, Byrne K, Moore JV, Nahum AE. Radiation response and cure rate of human colon adenocarcinoma spheroids of different size: the significance of hypoxia on tumor control modelling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):1109-1118.

- [113] Horas JA, Olguin OR, Rizzotto MG. On the surviving fraction in irradiated multicellular tumour spheroids: calculation of overall radiosensitivity parameters, influence of hypoxia and volume effects. *Phys Med Biol* 2005; 50(8):1689-1701.
- [114] McGibney C, Holmberg O, McClean B, Armstrong J. Analysis of dose distribution in the 'Rind'-a volume outside the PTV--in 3-dimensional conformal radiation therapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003; 66(1):87-93.
- [115] Yasui K, Hirai T, Kato T, Torii A, Uesaka K, Morimoto T *et al.* A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1997; 226(5):582-586.
- [116] Glimelius B, Holm T, Blomqvist L. Chemotherapy in addition to preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer - a systematic overview. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3(3):204-211.
- [117] Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Gridley DS, Koch CJ, Russell J *et al.* A quantitative overview of radiosensitivity of human tumor cells across histological type and TP53 status. *Int J Radiat Biol* 2008; 84(4):253-264.
- [118] Williams JR, Zhang Y, Zhou H, Gridley DS, Koch CJ, Slater JM *et al.* Overview of radiosensitivity of human tumor cells to low-dose-rate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3):909-917.
- [119] Manning MA, Zwicker RD, Arthur DW, Arnfield M. Biologic treatment planning for high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):839-845.
- [120] Arnfield MR, Lin PS, Manning MA, Arthur DW, Kavanagh BD, Zwicker RD *et al.* The effect of high-dose-rate brachytherapy dwell sequence on cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3):850-857.
- [121] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33(1):159-174.
- [122] Cho SH, Muller-Runkel R, Hanson WF. Determination of the tissue attenuation factor along two major axes of a high dose rate (HDR) 192Ir source. *Med Phys* 1999; 26(8):1492-1497.
- [123] Gromoll C, Karg A. Determination of the dose characteristics in the near area of a new type of 192Ir-HDR afterloading source with a pinpoint ionization chamber. *Phys Med Biol* 2002; 47(6):875-887.
- [124] Podgorsak MB, DeWerd LA, Paliwal BR, Ho AK, Sibata CH. Accuracy of the point source approximation to high dose-rate Ir-192 sources. *Med Dosim* 1995; 20(3):177-181.
- [125] Brock KK, McShan DL, Ten Haken RK, Hollister SJ, Dawson LA, Balter JM. Inclusion of organ deformation in dose calculations. *Med Phys* 2003; 30(3):290-295.
- [126] Minohara S, Endo M, Kanai T, Kato H, Tsujii H. Estimating uncertainties of the geometrical range of particle radiotherapy during respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1):121-125.
- [127] West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, Dawant BM, Maurer CR, Jr., Kessler RM *et al.* Retrospective intermodality registration techniques for images of the head: surface-based versus volume-based. *IEEE Trans Med Imaging* 1999; 18(2):144-150.
- [128] Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15(4):279-283.
- [129] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Cheng SH *et al.* Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular

carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(1):156-162.

- [130] Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4):810-821.
- [131] Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A *et al.* Liver disease induced by radioembolization of liver tumors - Description and possible risk factors. *Cancer* 2007; 112(7):1538-1546.
- [132] Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Mortenson MM, Wei SH *et al.* Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2008; 12(1):123-128.
- [133] Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O *et al.* Remnant liver volume to body weight ratio  $\geq 0.5\%$ : A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 204(1):22-33.
- [134] Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54(2):289-296.

## 9. Teilveröffentlichung der Dissertation

### Publikation:

1. Ricke J, **Seidensticker M**, Lüdemann L, Pech M, Wieners G, Hengst S, Mohnike K, Cho CH, Lopez-Hänninen E, Al-Abadi H, Felix R, Wust P.  
In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation.  
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2005; 62(3), 776-784.

### Vorträge:

1. RSNA (Radiation Society of North America) 2003, Chicago. November 2003. Code A18-156: Assessment of the Effects of Single Fraction High Dose Irradiation on Hepatocytes in Vivo
2. 87. Deutscher Röntgenkongress 2006, Berlin. RöFo Band 178, Seite 234, VO 311.1, April 2006: Bemessen der Strahlentoleranz radiologisch okkulten Mikrosatelliten colorektaler Lebermetastasen bei monofraktionärer CT gesteuerter HDR Brachytherapie

Max Seidensticker

Magdeburg, den 27.4.2009

## **10. Danksagung**

Diese Dissertation ist meiner Familie gewidmet.

Herrn Prof. Ricke danke ich zum einen für die über das normale Maß hinausgehende Unterstützung und die wissenschaftlichen Freiheiten während der Durchführung der Dissertation und zudem für das rege Interesse und die Förderung für über die Dissertation hinausgehende wissenschaftliche und berufliche Aktivitäten.

Herrn Dr. Lüdemann und Herrn Prof. Wust bin ich vollen Dankes für die technische und wissenschaftliche Unterstützung.

Für die mühselige Auswertung der Bilddaten und für die Unterstützung während der statistischen Analyse danke ich Maciej Pech.

Konrad Mohnike, Ricarda Rühl und Prof. Amthauer danke ich für die regen Diskussionen und Anregungen.

## 11. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Max Seidensticker, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: *„Bestimmung der Therapiedosis von kolorektalen Mikrometastasen und der Toleranzdosis des Leberparenchyms nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium“* in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg sowie in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité, Universitätsmedizin Berlin selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Max Seidensticker

Magdeburg, den 27.4.2009

## 12. Lebenslauf

Max Seidensticker

Geb. am 27.01.1978

Geb. in: Hamburg

Familienstand ledig

### SCHULAUSBILDUNG

09/1984 – 06/1988 Grundschule Windmühlenweg, Hamburg

09/1988 – 06/1997 Gymnasium Hochrad, Hamburg

### ZIVILDIENTST

12/1997 – 03/1999 Zivildienst, Schule für geistig behinderte Kinder Kielkamp,  
Hamburg

### AKADEMISCHE AUSBILDUNG

03/1999 – 06/2006 Humboldt-Universität zu Berlin, Charité  
Studiengang Humanmedizin

### BERUFLICHE LAUFBAHN

Seit 10/2006 Assistenzarzt an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin ,  
Universitätsklinik Magdeburg.  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Ricke)

Max Seidensticker

Magdeburg, den 27.4.2009