

Zertifizierte Fortbildung VNR 2760602009089460000

Aktueller Standpunkt zur Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) bei malignen Lebertumoren

Thomas J. Vogl*, Clara Lee*, Stephan Zangos*, Jürgen Diener**, Wolf Bechstein***, Christian Mönch, Stefan Zeuzem****, Frank Grünwald**

Einleitung

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, ist ein seit 2002 in Europa zugelassenes nuklearmedizinisch-radiologisches Therapieverfahren bei fortgeschrittenem Hepatozellulären Karzinom (HCC) und Lebermetastasen beispielsweise des Mamma- oder Kolorektalen Karzinoms.

SIRT wurde bereits in den 60er Jahren [1] entwickelt und konnte seitdem im Zuge des medizinischen und technischen Fortschrittes kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert werden. Weltweit konnte die SIRT bislang bei über 8.000 Patienten erfolgreich eingesetzt werden. In Deutschland haben bereits mehr als 600 Patienten eine SIRT erhalten.

Bei diesem relativ jungen Therapieverfahren werden Radionuklide an kleinste Glas- oder Kunstharz-Kügelchen (Mikrosphären) gebunden und über einen transfemorale Zugang direkt in die den Tumor versorgenden hepatischen Gefäße injiziert. Therapieziel ist die höchstmögliche lokale Destruktion des Tumors durch Bestrahlung bei geringer Gesamtstrahlenbelastung für das Organ. Dieses neue palliative Verfahren wird minimal-invasiv in örtlicher Betäubung – entweder ambulant oder mit einem eintägigen stationären Aufenthalt verbunden – durchgeführt. Das Verfahren ähnelt der weltweit bekannten Transarteriellen Chemoembolisation (TACE), bei der Zytostatika in Kombination mit einem Embolisat wie Stärke selektiv in die Gefäße des Tumors eingebracht werden.

Bei relativ guter Verträglichkeit und Symptomlinderung wird zugleich die Lebensqualität des betroffenen Patienten weitgehend erhalten. In manchen Fällen kann sogar durch sog. downstaging eine Resektabilität des Tumors herbeigeführt werden [2]. In diversen Studien konnte eine erhöhte Lebenserwartung durch die SIRT aufgezeigt werden [3,4,5].

Ein interdisziplinäres Expertenteam aus interventioneller Radiologie, Nuklearmedizin, Chirurgie, Hepatologie und Onkologie kooperiert bei dieser generell erstattungsfähigen Behandlung, um dem Patienten ein bestmögliches Ergebnis bieten zu können. Die Indikation zur SIRT und die Therapiestrategie werden individuell für jeden einzelnen Patienten gemeinsam aufgestellt [6].

Yttrium-90-Mikrosphären

Für die SIRT wird bevorzugt das Radionuklid Yttrium-90 aufgrund seiner geeigneten physikalischen Eigenschaften eingesetzt. Yttrium-90 ist ein reiner Betastrahler und besitzt eine Halbwertszeit von ca. 64 Stunden. Im Gewebe weist die von Yttrium-90 emittierte Strahlung eine mittlere Reichweite von bis zu 3,5 mm auf.

Gegenwärtig sind zwei Produkte, die sich in ihrer Beschaffenheit unterscheiden, kommerziell erhältlich:

Bei dem Produkt Therasphere® (Handelsname; MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada) handelt es sich um Glas-Mikrosphären, in die Yttrium-89 eingearbeitet ist. Durch Neutronenbeschuss wird eine Um-

wandlung zu radioaktivem Yttrium-90 erzielt. Bei dem anderen Produkt handelt es sich um SIR-Spheres® (Handelsname; SIR-TEX Medical, Sydney, Australien). An Kunstharzpartikel (Resin) wird oberflächlich das Radionuklid gebunden.

Therasphere weist eine höhere Aktivität pro Partikel auf als SIR-Spheres (2.500 Bq/Mikrosphäre vs. 50 Bq/Mikrosphäre). Hingegen zeichnen sich SIR-Spheres durch einen größeren Durchmesser aus, wodurch gleichzeitig neben der lokalen Bestrahlung eine selektive Embolisation der Tumorgefäße bewirkt werden kann. Durch diese Form der Radioembolisation wird genau wie bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) die Gefäßversorgung zum Tumor unterbrochen und somit eine Minderversorgung der Tumorzellen erreicht. Hieraus ergibt sich, dass eine Pfortaderthrombose eine relativ wichtige Kontraindikation für die Verwendung von SIR-Spheres darstellt, da bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose die arterielle Durchblutung des gesunden Lebergewebes gesteigert wird und somit nach einer arteriellen Embolisation sowohl die arterielle, als auch die venöse Blutversorgung unterbunden würden.

Im Gegensatz zu Therasphere sind SIR-Spheres sowohl für das Hepatozelluläre Karzinom als auch für kolorektale Metastasen zugelassen und können mit Chemotherapie kombiniert werden.

Die Partikel besitzen eine Größe von 20-60 Mikrometer und sind nicht kapillargängig, wodurch eine dauerhafte Fixierung im Tumorgewebe erreicht wird [7].

* Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Direktor: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

** Klinik für Nuklearmedizin, Direktor: Prof. Dr. Frank Grünwald

*** Zentrum für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Direktor: Prof. Dr. Wolf Bechstein

**** Medizinische Klinik I: Gastroenterologie und Hepatologie, Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Indikationen und Voraussetzungen für die SIRT

Eine potentielle Indikation zur SIRT besteht, wenn unter klassischen und gängigen Therapiekonzepten wie der Leberresektion, der systemischen Chemotherapie oder lokal ablativen Verfahren (RFA, LITT) ein Fortschreiten der Lebererkrankung festgestellt wird oder diese Therapiemöglichkeiten auf Grund intolerabler Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten abgebrochen werden müssen. In dieser palliativen Situation vermag die SIRT bei verbesserter Lebensqualität dem im Folgenden genannten Patientenkollektiv ein verlängertes Überleben zu ermöglichen:

Das Patientenkollektiv, das von einer SIRT profitieren könnte, setzt sich hauptsächlich aus folgenden, im Tumorstadium weit fortgeschrittenen Erkrankungen zusammen:

- Hepatozelluläres Karzinom (sehr große Herde, → vier bis fünf Herde, Rezidiv)
- Lebermetastasen:
 - Kolorektales Karzinom,
 - Mamma-Karzinom,
 - Pankreaskarzinom,
 - Cholangiozelluläres Karzinom,
 - Neuroendokrines Karzinom.

Je stärker der Tumor vaskularisiert und perfundiert ist, umso besser können die Partikel durch eine gesteigerte Perfusion kumulieren. Dieser Effekt wird bei den oft arteriell hypervaskularisierten hepatozellulären Karzinomen oder sekundären malignen Lebertumoren ausgenutzt.

Eine höhere Anreicherung der Partikel ist mit einer gezielt höheren lokalen Strahlendosis gleichzusetzen. Wesentliche Voraussetzungen für die SIRT sind folglich eine möglichst arterielle Hypervaskularisierung des Tumors neben einer adäquaten Leberfunktion. Folgerichtig müssen beispielsweise eine weitgehend normale Gerinnung (INR/Quick, aPTT) und ein Bilirubinwert von möglichst unter 2 mg/dl vorausgesetzt werden.

Das Vorliegen eines Aszites oder etwa einer hepatischen Enzephalopathie sind kritisch zu werten, da auch diese Zeichen einer eingeschränkten hepatischen Funktion sind.

Als weitere wesentliche Voraussetzungen und Indikationen bzw. Einschlusskriterien neben einer verifizierten Tumordiagnose für die SIRT gelten u.a.:

- Fehlende extrahepatische Metastasierung,
- Patienten mit HCC, die nicht für eine Lebertransplantation gelistet werden können,
- Kein oder zumindest ein korrigierbarer viszeraler Shunt,
- Leber-Lungen-Shunt bedingte Lungendosis unter 30 Gy,
- Lebenserwartung > drei Monate,
- Fehlen gravierender internistischer Begleiterkrankungen.

Von großer Bedeutung ist gleichzeitig der Allgemeinzustand des Patienten. Als geeignet gelten solche, die mindestens einen Karnofsky-Index von 70 bzw. einen ECOG-Score von schlechtestens 0-1 aufweisen können [7,8].

Die Selektion der Patienten, die einer SIRT zugeführt werden, ist ein Vorgang, der eine hohe Expertise und enge Kooperation aller involvierten Ärzte abverlangt, und es sollte für jeden einzelnen Patienten individuell in solch einer Art und Weise entschieden werden, dass jedem von ihnen eine möglichst maßgeschneiderte Behandlung angeboten werden kann.

Wie und von wem wird die SIRT durchgeführt?

Die SIRT wird durch enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern bewerkstelligt und setzt sich aus der Planungs- und Dosiskalkulationsphase, der Applikationsphase (der eigentlichen Therapie) und der posttherapeutischen Überwachungsphase zusammen:

In der präinterventionellen Phase muss neben der oben erwähnten klinischen und biochemischen Evaluation eine Schnittbildgebung mittels MRT oder CT erfolgen, um die intrahepatische Ausdehnung des Tumors zu bestimmen, extrahepatische Metastasen auszuschließen und um eine Volumetrie der Leber bzw. des Tumors wiederum für die Dosimetrie zu erstellen.

Vor Applikation der Yttrium-90-Mikrosphären selbst (meist ca. ein bis zwei Wochen vorher) ist ferner eine angiografische Diagnostik unerlässlich, um die anatomischen Gefäßverhältnisse zu klären und um eventuell vorhandene Kollateralf Gefäße zu verschließen. Der Verschluss kollateraler Gefäße, die vom arteriellen Stromgebiet der Leber ausgehen, gelingt mittels (Platin) Coils und wird in gleicher Sitzung durchgeführt, um einen postinterventionellen Abstrom der radioaktiv beladenen Partikel in anderes gesundes Gewebe zu verhindern. Dies würde zu unerwünschten Nebeneffekten wie einer Strahlennekrose führen. Die Coilembolisation hat aufgrund der extrem ausgeprägten arteriellen Gefäßversorgung im gastrointestinalen System geringste Auswirkungen auf die Durchblutung der angeschlossenen Organe. Grundkonsens herrscht darüber, dass bei jedem Patien-

ten zumindest die A. gastroduodenalis verschlossen werden sollte, um einen Reflux zu verhindern.

Im nächsten Schritt werden direkt in die rechte und linke Leberarterie und somit auch in die den Tumor versorgenden Gefäße Technetium-99-markierte Albuminpartikel ($^{99m}\text{Tc-MAA}$) injiziert, um die Leber-Lungenshuntfraktion in der sich anschließenden szintigrafischen Bildgebung zu quantifizieren. Gleichzeitig wird durch die Applikation der den SIRT-Partikel in der Größe sehr nahe kommenden Albuminpartikel (10-100 Mikrometer) in die intrahepatischen Gefäße die SIRT-Behandlung vorweg „simuliert“ und gewissermaßen geprobt [9].

Die darauf folgende Szintigrafie zeigt den Behandlern auf, wie und wo genau sich die Albuminpartikel, die biologisch abbaubar sind, in der Leber verteilen und sich unter Umständen – trotz vorangegangenen Coilings – in nicht erwünschten, vor allem extrahepatischen Regionen anreichern.

Zugleich wird, wie oben erwähnt, der hepato-pulmonale Shuntanteil, der durch arte-

riovenöse Shuntverbindungen in der Leber sowie im Tumor zustande kommt, errechnet. Dieser wichtige Schritt in der Vorbereitung zur SIRT dient der Verhütung einer Strahlenpneumonitis; als Grenzwert für ein niedriges Risiko gilt ein Shuntanteil von $< 10\%$. Sollte er über diesem Wert liegen, wird entsprechend die Therapieaktivität herunterreguliert.

Die selektiv interne Radiotherapie wird unter angiografischer Kontrolle durchgeführt.

Dazu wird der Patient prämediziert, um Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Des Weiteren sind die Gabe eines Protonenpumpenhemmers zum Magenschutz, Antibiotika zur Entzündungsprophylaxe, ausreichende Hydratierung und die Gabe eines Kortikoids zur Vorbeugung einer möglichen Leberschwellung mit Kapesspannung Voraussetzung für die SIRT. In Lokalanästhesie wird die A. femoralis punktiert, um einen Zugang zu den Gefäßen der Leber zu schaffen. Im Rahmen der Intervention wird erneut die Gefäßanato-

mie dargestellt, um eventuell die in der Zeit zwischen der vorbereitenden (s.o.) und der aktuellen Angiografie entstandenen Kollateralen zu detektieren und gegebenenfalls zu coilen. Nun wird ein Mikrokatheter koaxial über den Makrokatheter in die rechte oder linke Leberarterie vorgeschoben, wobei sich mit Kontrastmittel die Position der Katheterspitze verifizieren lässt. Letztendlich erfolgt die Injektion der Yttrium-90-Mikrosphären entweder gefühlvoll und pulsatil per Hand oder mittels eines speziellen Injektors. Intermittierend kann durchleuchtet werden, um eine Dislokation des Katheters auszuschließen. Ein Reflux der Partikel ist zu vermeiden. Vor dem Entfernen des Katheters sollte dieser gut durchspült werden, um beim Zurückziehen ein Verschleppen der radioaktiv beladenen Partikel zu vermeiden [10,11,12]. Anschließend wird ein Druckverband angelegt und der Patient sollte für vier bis sechs Stunden Bettruhe einhalten. Die stationäre Überwachung des Patienten erfolgt auf einer nuklearmedizinischen Station für einen Tag. Hier erfolgt dann innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention eine szintigrafische Bildgebung (Bremsstrahlung), um die Einlagerung und eine mögliche Verschleppung der Partikel zu beurteilen.

Nach einem festgelegten Zeitraum (üblicherweise drei Monate) werden im Rahmen eines follow-up Schnittbildes der Leber erstellt, um die Größenveränderung des Tumors zu beurteilen. Hierbei werden die aktuellen Kriterien nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) angewendet. Desweiteren sollte auch der Nekrosegrad des Tumors nach den EASL-Kriterien (European Association for the Study of the Liver) errechnet werden. Die Stoffwechselaktivität und somit die Vitalität des behandelten Tumors kann mittels PET bzw. PET-CT genau bestimmt werden [8].

In einem kontinuierlichen Reevaluationsprozess durch die behandelnden Ärzte wird weiterhin gemeinsam mit dem Patienten darüber entschieden, wie künftig verfahren werden sollte. Dies ist von hoher Wichtigkeit, insofern es fortdauernd zu prüfen gilt, ob nicht beispielsweise durch downstaging eine Resektabilität herbeigeführt werden konnte.

Aktuelle Studienergebnisse SIRT beim hepatisch metastasierten Kolikrektalen Karzinom und beim Hepatozellulären Karzinom

Jakobs et al. [5] veröffentlichten 2008 eine tabellarische Zusammenstellung mit Ergebnissen der wichtigsten Studien in den vorausgegangenen Jahren zur SIRT u.a. bei Lebermetastasen des Kolikrektalen Karzinoms und beim Hepatozellulären Karzinom. Erwähnt seien im Folgenden die Studien mit den höchsten Fallzahlen: (siehe Tabelle 1) Bei der Studie von Kennedy et al. [4] handelt es sich um eine retrospektive Multi-

centerstudie mit 208 Patienten, bei denen unter First-line-, Second-line- und Third-line-Chemotherapie zu 100 %, 94 % bzw. 87 % ein Progress nachgewiesen werden konnte. Es wird angegeben, dass ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer lokal ablativen Therapieoption wie RFA oder LITT vortherapiert wurde. Für 175 Patienten konnte ein dreimonatiges Follow-up inklusive computertomografischer Darstellung der mittels SIRT therapierten Leberherde durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich bei 35,5 % der Patienten nach RECIST-Kriterien eine partielle Tumorremission (PR) (s.o.), 10 % waren progredient (PD), 55 % zeigten sich im Verlauf stabil bezüglich der Tumorgröße (Stable Disease).

Dagegen zeigte sich in der PET-Diagnostik in 85 % der Fälle ein metabolisches Ansprechen der behandelten Leberherde. Für Patienten, die auf die SIRT ansprachen, konnte ein medianes Überleben von 10,5 Monaten errechnet werden. Die Patienten,

die weder bildmorphologisch, noch in der PET ein Ansprechen zeigten, wiesen ein medianes Überleben von 4,5 Monaten auf. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass die SIRT für eine solch multipel vorbehandelte Patientengruppe bei diesen ermutigenden medianen Überlebenszeiten, einer signifikant objektiven Tumoransprechrates sowie akzeptablem Toxizitätsprofil eine interessante Therapieoption darstellt, die weiterer Forschung und Studien bedarf (siehe Tabelle 2).

Sangro et al. [16] kamen zu dem Schluss, dass die SIRT einen signifikanten antitumoralen Effekt gegen das Hepatozelluläre Karzinom besitzt und dass diese relativ gut verträgliche Therapie unter Berücksichtigung stringenter Auswahlkriterien selbst bei Vorliegen einer Leberzirrhose zum Einsatz gebracht werden könne.

Mögliche unerwünschte Wirkungen und Komplikationen

Bei sorgfältiger Einhaltung der oben dargestellten Voraussetzungen, kritischer Prüfung der Indikationen und sorgfältiger Durchführung der Therapie sind sicherlich die gravierendsten Nebenwirkungen diejenigen, die aufgrund eines Abstroms, einer Verschleppung der radioaktiv beladenen Partikel in Gefäße anderer, gesunder Organe wie Lunge, Bauchspeicheldrüse, Darm und Magen entstehen [18,19]. So ist ein gründliches Coiling neben der Szintigrafie mit 99 m Tc-MAA und einer vorsichtigen, kontrollierten Injektion der Mikrosphären eine zwingende Voraussetzung, um vermeidbaren Komplikationen wie Entzündungen, Ulcerationen und Perforationen vorzubeugen und diese zu verhindern [20]. Im Allgemeinen ist die SIRT eine relativ gut verträgliche und komplikationsarme Therapie. Wie bei der transarteriellen Chemoembolisation treten jedoch manchmal schon während der Intervention Nebenwirkungen wie Oberbauchschmerzen, Übel-

Tab. 1 LEBERMETASTASEN DES KOLIKREKTALEN KARZINOMS [5]:

Autor / Jahr	Konzept	Fallzahl	Ansprechrates (Bildgebung)	Time to progression (Monate)	Überleben
Gray et al. 2001 [13]	First-line (SIRT+i.a. Chemo-perfusion)	74	RECIST PR=44 %	15,9	1 Jahr 72 % 2 Jahre 39 % 3 Jahre 17 %
Sharma et al. 2007 [14]	First-line Phase 1 (SIRT+FOLFOX ₄)	20	RECIST PR=53 %, CR=10 %	12,3	Nicht angegeben
Kennedy et al. 2006 [4]	Fourth-line, in 87 % Salvage (= letzter Therapieversuch nach Versagen aller anderen Optionen)	208	RECIST PR=35,5 %, SD=55 %, PD=10 %, PET=85 %	Nicht angegeben	10,5 (Responder) 4,5 (Nonresponder)
Jakobs et al. 2007 [3]	Fourth-line, in 70 % Salvage	41	RECIST PR=17 %, SD=61 %, PD=10 %	6,0	Median 10,5 Monate

Tab. 2 HEPATOZELLULÄRES KARZINOM [5]:

Autor / Jahr	Konzept	Fallzahl	Ansprechrate (Bildgebung)	Time to progression (Monate)	Überleben
Lau et al. 1998 [15]	First-line	71	Volumenreduktion 50 % bei 27 % der Patienten	Nicht angegeben	9,4 Monate
Sangro et al. 2006 [16]	First-line	24	RECIST PR=90 %	Bei 43 % neue HCC-Herde	7,0 Monate
Jakobs et al. 2007 [17]	First-line	5	RECIST PR=100 %	Nicht angegeben	Nicht angegeben

keit bis Erbrechen oder Fieber auf. Dies sind beherrschbare Nebenwirkungen und dauern in der Regel nicht länger als ein bis zwei Tage an. Im weiteren Verlauf nach Therapie berichten einige Patienten auch über Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, vermehrtes nächtliches Schwitzen oder reduzierte Belastbarkeit. Wichtig zu beachten ist, dass diese Symptome primär auf die durch die Embolisation iatrogen verursachte Ischämie des embolisierten Gewebes und sekundär auf den Tumorzellzerfall zurückzuführen sind. Da sie meist selbstlimitierend sind, bedürfen sie keiner speziellen Therapie.

Daneben kann speziell nach der Radioembolisation zwischen intra- und extrahepa-

tischen Komplikationen unterschieden werden:

Zu den intrahepatischen Komplikationen zählen der Leberabszess und das strahleninduzierte Leberversagen. Extrahepatisch können sich Komplikationen wie eine Strahlenpneumonitis, -gastritis oder -pankreatitis ergeben [12].

Gastroduodenale Komplikationen treten in weniger als 5 % der Fälle auf und sind gut beherrschbar bzw. selbstlimitierend. Die gefürchtete Strahlenpneumonitis kann durch sorgfältige Beachtung und Berechnung der Leber-Lungenshuntfraktion mit angepasster Therapieaktivität vermieden werden [21].

Fallbeispiel eines 68-jährigen Patienten mit hepatischer Metastasierung eines Kolorektalen Karzinoms, ED 2001 (Diagnose hepatischer Filiae 11/2007)

Der Patient wurde im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Frankfurt am Main, im November 2007 vorgestellt. In einer magnetresonanztomografischen Bildgebung wurden im Rahmen eines Rezidivs nach Hepatektomie multiple Lebermetastasen (insgesamt 10 Filiae) in den Segmenten 7 und 8 bei Z.n. Kolorektalem Karzinom diagnostiziert (Abb. 1). Von 12/07 bis 06/08 wurden mehrmalig transarterielle Chemoembolisationen (Mitomycin, Cisplatin, Irinotecan) durchgeführt, worunter sich die Situation eines de novo Herdes und somit eines Progresses ergab. Da kein pulmonales Filialisieren und auch keine lymphatische Metastasierung festgestellt wurde, konnte der Patient nach Diskussion im interdisziplinären Leberboard nun einer SIRT zugeführt werden.

Zusammenfassung

Die SIRT stellt zurzeit ein besonders bei fortgeschrittenen malignen Lebertumoren relativ junges, palliatives Therapiekonzept dar nach Ausschöpfung oder Ausschluss klassischer Verfahren wie der Resektion oder der Chemotherapie (sog. Drittlinientherapie). Angeboten wird es in Deutschland an mittlerweile zahlreichen Kliniken und erfordert das interdisziplinäre Zusammenarbeiten zwischen interventionellen Radiologen, Nuklearmedizinern, Hepatologen, Chirurgen und Onkologen, um jederzeit eine bestmögliche Versorgung des betroffenen Tumorpatienten zu gewährleisten.

Es ist eine minimal-invasive, relativ gut verträgliche Therapieform, bei der die Komplikationen durch sorgfältige Vorbereitung in der präinterventionellen Phase relativ klein gehalten und somit durch den Therapeuten beeinflusst werden können. Durch direkte Einbringung der radioaktiv markier-

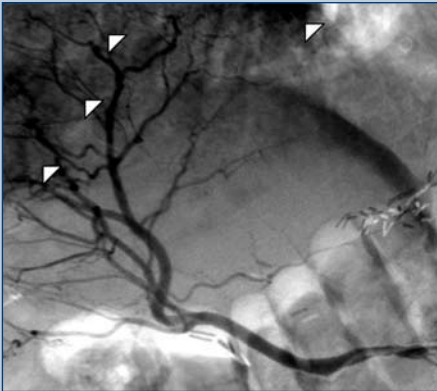


Abb. 1a: Prä-SIRT 8/2008: Digitale Subtraktionsangiografie nach Coilembolisation kleinster Seitäste ins gastroduodenale Stromgebiet. Beachte die Hypervaskularisierung (Pfeilspitzen) der Leberherde.



Abb. 1b: Prä-SIRT 8/2008: axiale PET-CT Bilder mit Nachweis bekannter konfluierender Lebermetastasen im rechten Leberlappen (SUV max. 14,8). Beachte die gesteigerte Glucosemetabolisierung der malignen Leberherde (Pfeil).

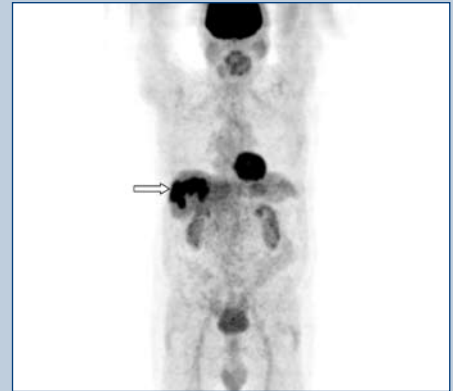


Abb. 1c: coronare FDG-PET des Patienten PRÄ-SIRT, 8/2008. Beachte auch hier den erhöhten Glucose-upatake der Lebermetastasen (Pfeil).



Abb. 1d: Digitale Subtraktionsangiografie der Leber unmittelbar nach Embolisation der A. hepatica, selektiv zu den Segmenten 7,8 und 4. Beachte den Gefäßabbruch (Pfeile).

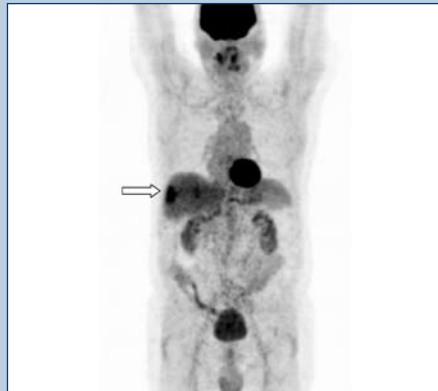


Abb. 1e: coronare FDG-PET des Patienten POST-SIRT 9/2008. Beachte die deutlich verminderte Glucoseaufnahme der Leberherde im rechten Leberlappen (Pfeil).



Abb. 1f: Post-SIRT 9/2008: PET-CT Bild der behandelten Leberregion in axialer Schnittführung. Dokumentation einer 30-40%igen Größenregression der Lebermetastasen (Pfeile). SUV max. 8,8. Somit nach RECIST-Kriterien Partial Response.

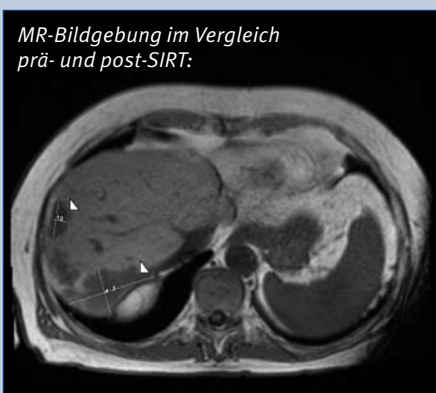


Abb. 1g: Axiale Magnetresonanztomografische Bildgebung der malignen Leberherde PRÄ-SIRT in T1w, 6/2008. Auf dieser Abbildung sind zwei repräsentative Leberläsionen mit den größten Durchmessern zu sehen (Pfeilspitzen).



Abb. 1h: Axiale Magnetresonanztomografische Bildgebung der oben gezeigten Leberläsionen POST-SIRT in T1w.

Abb. 1

Diese Bilder entstanden im Rahmen der Verlaufskontrolle 11/2008, zwei Monate nach SIRT. Beurteilung: keine neu aufgetretenen Herde, nach RECIST Kriterien Partial Response (PR).

Eine Wiedervorstellung (Follow up) des Patienten ist 2/2009 geplant.

ten Mikropartikel in den Tumor wird eine maximal lokale Wirkung bei Schonung des umgebenden gesunden Lebergewebes mit folglich niedriger systemischer Belastung erzielt. Bei verbesserter Lebensqualität kann die Lebenserwartung erhöht werden. Vorzüge dieser Behandlung sind ferner, dass sie in lokaler Betäubung durchgeführt wird und der Patient nur wenige Tage stationär verbleiben muss.

Der genaue Stellenwert der SIRT auch bezüglich der bisher ermutigenden Ergebnisse, die eine signifikante Verlängerung des Überlebens nahelegen [7], wird derzeit in zwei großen, prospektiv-kontrollierten Studien (Phase III) evaluiert: Die FAST-Studie prüft, ob Patienten mit Metastasen bei kolorektalem Karzinom unter Bevacizumab und Chemotherapie von einer zusätzlichen SIRT profitieren können. Die SIRFLOX-Studie verfolgt einen ähnlichen Ansatz [22].

Der potentiellen Rolle, die die SIRT im onkologischen Gesamtkonzept spielen könnte und ob es sinnvoll sein könnte, sie in vielleicht auch schon einem früheren Tumorstadium zum Einsatz zu bringen, wie in einer Phase-I-Studie aufgezeigt werden konnte [14], muss in der Zukunft intensiv nachgegangen werden.

Fazit: Die SIRT ist eine interessante und möglicherweise viel versprechende Therapieoption für die Behandlung maligner Lebertumore. Es liegen erste ansprechende Ergebnisse vor, doch genau so sind noch viele Fragen offen, die der Klärung bedürfen und somit Gegenstand wissenschaftlicher Forschung werden müssten.

Korrespondenzadresse

Professor Dr. Th. J. Vogl
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Klinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt
Tel. 069 6301-7277

Den Auswertungsbogen für die CME-Fortbildung der Landesärztekammer Hessen finden Sie auf unserer Homepage www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“

Einsendeschluss ist der 25. September 2009

Literatur

1. Ariel IM. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres). *Ann Surg* 1965; 267-78
2. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 1;94(7):572-86.
3. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G et al. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. *Eur Radiol*. 2007 May;17(5):1320-30. Epub 2006 Dec 6.
4. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):412-25.
5. Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K et al. Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy. *Radiologe*. 2008 Sep;48(9):839-49
6. Khodjibekova M, Szyszko T, Khan S et al. Selective internal radiation therapy with Yttrium-90 for unresectable liver tumours. *Rev Recent Clin Trials*. 2007 Sep;2(3):212-6
7. Hilgard P, Müller S, Hamami M. et al. Selektive interne Radiotherapie (Radioembolisation) und Strahlentherapie beim HCC- Stand und Perspektiven. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 37-54
8. Ralf-Thorsten Hoffmann, Maximilian F. Reiser. Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)-Grundlagen und klinische Anwendung. UNI-MED Verlag AG, Bremen: 2008
9. Hung JC, Redfern MG, Mahoney DW et al. Evaluation of macroaggregated albumin particle sizes for use in pulmonary shunt patient studies. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000 Jan-Feb;40(1):46-51
10. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 Jul-Aug; 30(4):571-92. Epub 2007 May 22
11. Kennedy A, Nag S, Salem R Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 May 1;68(1):13-23
12. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Aug;17(8):1251-78. Review. Erratum in: *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Oct;17(10):1594.
13. Gray B, Van Hazel G, Hope M et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001 Dec;12(12):1711-20
14. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1099-106
15. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, Li AK. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Feb 1;40(3):583-92.
16. Sangro B, Bilbao JL, Boan J et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):792-800. Epub 2006 Aug 14.
17. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Aug;19(8):1187-95. Epub 2008 Jun 27
18. Ogawa F, Mino-Kenudson M, Shimizu M, Ligato S, Lauwers GY. Gastroduodenitis associated with yttrium 90-microsphere selective internal radiation: an iatrogenic complication in need of recognition. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Nov;132(11):1734-8.
19. Crowder CD, Grabowski C, Inampudi S, Sielaff T, Sherman CA, Batts KP. Selective Internal Radiation Therapy-induced Extrahepatic Injury: An Emerging Cause of Iatrogenic Organ Damage. *Am J Surg Pathol*. 2008 Oct 10. [Epub ahead of print]
20. Pöpperl G, Helmberger T, Münzing W et al. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Apr;20(2):200-8
21. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*. 2005 Oct; 25 Suppl 1:S41-55
22. Grübler B. Leberkarzinom: Interne Radioembolisation zerstört Krebszellen. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(11): A-588

Multiple Choice-Fragen (Nur eine Antwort ist richtig)

- ? 1. Die Abkürzung SIRT steht für**
1. Selektiv induzierte Radiotherapie
 2. Strahlen induzierter radiologischer Tumor
 3. Sehr intensiv rezidivierender Tumor
 4. Superinterne Radiotherapie
 5. Selektiv interne Radiotherapie
- ? 2. SIRT wurde entwickelt in den**
1. 20ern
 2. 30ern
 3. 40ern
 4. 50ern
 5. 60ern
- ? 3. Welches Radionuklid wird für die SIRT bevorzugt verwendet?**
1. Radium
 2. Radon
 3. Yttrium
 4. Thorium
 5. Uran
- ? 4. Welche Antwort stellt keine Kontraindikation für die SIRT dar?**
1. massiver Aszites
 2. Lebenserwartung > drei Monate
 3. hepatische Enzephalopathie
 4. disseminierte extrahepatische Metastasierung
 5. Karnofsky-Index < 20
- ? 5. Welche der genannten Erkrankungen kann mittels SIRT therapiert werden?**
1. Pankreaskarzinom
 2. Magenkarzinom
 3. Osteosarkom
 4. Hepatozelluläres Karzinom
 5. medulläres Schilddrüsenkarzinom
- ? 6. Welche Untersuchung gehört in die präinterventionelle Phase der SIRT?**
1. EKG
 2. EEG
 3. MRT der Leber
 4. Duplex der extrakraniellen Gefäße
 5. Röntgen der Nasennebenhöhlen
- ? 7. Durch wen wird die Therapie durchgeführt?**
1. Hepatologe
 2. Chirurg
 3. Nuklearmediziner und Radiologe
 4. Dermatologe
 5. Gefäßchirurg
- ? 8. Welches Symptom gehört nicht zu den typischen Nebenwirkungen nach einer SIRT?**
1. Kopfschmerzen
 2. Übelkeit
 3. Schmerzen im Oberbauch
 4. Fieber
 5. Erbrechen
- ? 9. Nach welchen Kriterien wird das Ansprechen des Tumors bezüglich seiner Größe aktuell bestimmt?**
1. WHO
 2. Child-Pugh
 3. RECIST
 4. BCLC
 5. CLIP
- ? 10. Wie nennt sich die Untersuchung zur posttherapeutischen Kontrolle der eingebrachten Yttrium-90 Partikel?**
1. MRT
 2. CT
 3. Szintigrafie
 4. Sonografie
 5. Radio-Immun-Assay