

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

**Stichkanalmetastasen bei Brachytherapie
von hepatischen Metastasen bei kolorektalem Karzinom**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Julia Trenkle

aus Würzburg

Magdeburg 2016

gewidmet meiner Großtante

Frau Dr. med. Käthe Richter

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Trenkle, Julia:

Stichkanalmetastasen bei Brachytherapie von hepatischen Metastasen bei kolorektalem Karzinom. 2016. 81 Bl.: 11 Abb., 5 Tab.

Kurzreferat:

Ziel der Dissertation ist es, die Häufigkeit von Stichkanalmetastasen nach bildgestützter Brachytherapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms anzugeben und Risikofaktoren für die Entstehung dieser Stichkanalmetastasen herauszufiltern.

In einem retrospektiven Studiendesign wurden insgesamt 138 Patienten von März 2006 bis Juli 2010 eingeschlossen, die kolorektale Lebermetastasen aufwiesen und sich mindestens einmal einer Brachytherapie unterzogen. Die Platzierung der Katheter, insgesamt 1 107, wurde entweder CT- oder MRT-gestützt vorgenommen. Die Nachbeobachtung durfte 3 Monate nicht unterschreiten. Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 543 Tage. Bei Metastasen im vermuteten Stichkanal wurden Interventions- und Nachsorgeaufnahmen mittels spezieller Software (Amira® Version 3.1) fusioniert. Insgesamt konnten so 16 Stichkanalmetastasen, darunter 2 extrahepatischer Lokalisation, detektiert werden, was einem Anteil von 1,5 % aller Katheter entspricht. Das Patientenrisiko liegt bei 10,9 %. Signifikante Einflussgrößen waren die Gesamtanzahl der Interventionen, der therapierten Herde sowie der Katheter pro Patient, die kumulierte Gesamtlänge der Katheterverläufe im Patienten, die Modalität (MR-Fluoroskopie) und das Patientenalter. Die Ergebnisse zum Grading waren aufgrund unvollständiger Datenlage widersprüchlich.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist aufgrund nicht vorhandener Daten in der Literatur aktuell nicht möglich. Die Stichkanalmetastasenrate weicht allerdings nicht signifikant von ähnlichen Interventionen wie der Biopsie oder anderen lokal ablativen Verfahren von Lebertumoren ab. Da bisherige Studien nur extrahepatische Stichkanalmetastasen berücksichtigen, ist die Rate im Vergleich wahrscheinlich niedriger und könnte durch Abladierung des Stichkanals sogar noch weiter gesenkt werden, was bereits erste Analysen von Interventionen mit vorsorglich abladierten Katheterverläufen seit 2010 eindrücklich zeigen.

Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom, Lebermetastasen, kolorektale Lebermetastasen, lokal ablativ Verfahren, Brachytherapie, Stichkanalmetastasen

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt.....	III
Schlüsselwörter.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
1. Einleitung	1
1.1. Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1. Definition des kolorektalen Karzinoms	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.1.4. Klinik	3
1.1.5. Diagnostik.....	4
1.1.6. Therapie.....	5
1.2. Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und Therapieformen	7
1.2.1. Operative Therapie der Lebermetastasen	8
1.2.2. Chemotherapie der Lebermetastasen.....	9
1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren.....	13
1.2.3.1. Transarterielle Therapieverfahren	13
1.2.3.2. Thermische Ablationsverfahren	15
1.2.3.3. High Dose Rate Brachytherapie	17
1.3. Zielstellung	20
2. Material und Methoden.....	22
2.1. Patientenkollektiv	22
2.2. Interventionelle Technik	23

2.3. Nachsorgekriterien	24
2.4. Risikofaktoren	25
2.5. Bildbetrachtung	26
2.5.1. Stichkanalmetastase	27
2.5.2. Lokalrezidiv	29
2.5.3. Systemischer Progress	29
2.5.4. „Lost in Follow-Up“	29
2.5.5. Kein Ereignis.....	29
2.6. Fusion	30
2.7. Datenanalyse und Statistik.....	31
3. Ergebnisse	34
3.1. Deskriptive Statistik auf Patientenebene.....	34
3.2. Deskriptive Statistik auf Herdebene	37
3.3. Deskriptive Statistik auf Katheterebene	39
3.4. Deskriptive Statistik der Stichkanalmetastasen.....	40
3.5. Risikofaktoren für die Entstehung einer Stichkanalmetastase	41
3.5.1. Analyse auf Patientenebene	41
3.5.2. Analyse auf Katheterebene.....	44
3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	46
4. Diskussion	48
5. Zusammenfassung.....	56
6. Literaturverzeichnis	58
7. Publikation.....	71
8. Danksagung	72
9. Ehrenerklärung.....	73
10. Lebenslauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
5-FU	5-Fluoruracil
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
AFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Mass-Index
BTFE	Balanced Turbo Field Echo
CEA	Carcino-embryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
cTACE	Konventionelle transarterielle Chemoembolisation
CT-HDRBT	Computertomographie-gestützte High Dose Rate Brachytherapie
DEBIRI	Irinotecan-behaftete Drug Eluting Beads
DEB-TACE	Drug Eluting Beads-TACE
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	desoxyribonucleic acid
DWI	Diffusion weighted imaging
ESMO	European Society of Medical Oncology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii
F	French
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fecal occult blood test
FOLFIRI	5-Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan
FOLFOX	5-Fluoruracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin
G	Gauge
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaessigsäure
GLMM	Generalised linear mixed model
Gy	Gray

Gy/h	Gray pro Stunde
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HDR	High Dose Rate
HNPCC	Hereditäres non-polypöses Kolorektales Karzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kHz	Kilo-Hertz
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
ml	Milliliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
ng/dl	Nanogramm pro Deziliter
nm	Nanometer
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET-CT	Positronen-Emissions-Computertomografie
PVE	Portalvenen-Embolisation
RE	Radioembolisation
RFA	Radiofrequenzablation
s	Sekunden
S3-Leitlinie	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SKM	Stichkanalmetastase(n)
T1	Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Tumorstadien nach UICC und TNM-Klassifikation.....	5
Abbildung 2:	Stichkanalmetastase distal des behandelten Herdes durch Durchstechen, fusionierte Bilddatei.....	27
Abbildung 3:	Stichkanalmetastase in den Weichteilen, fusionierte Bilddatei	28
Abbildung 4:	Beispiel 1 für eine bestätigte Stichkanalmetastase, fusionierte Bilddatei	31
Abbildung 5:	Beispiel 2 für eine bestätigte Stichkanalmetastase, fusionierte Bilddatei	31
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung der ICD-10-Klassifikation des Primärtumors des Patientenkollektivs	34
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung des Grading des Primärtumors des Patientenkollektivs	35
Abbildung 8:	Anzahl der Interventionen der einzelnen Patienten.....	36
Abbildung 9:	Übersicht der Gesamtanzahl aller Katheter pro Patient	37
Abbildung 10:	Herdform des Zielvolumens	38
Abbildung 11:	Stichkanalmetastasenhäufigkeit auf Katheterebene und deren Lokalisation in Bezug auf den therapierten Herd	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersichtsanalyse der Operateure auf Herdebene.....	38
Tabelle 2:	Logistische Regression der Risikofaktoren auf Patientenebene.....	42
Tabelle 3:	Risikofaktoren auf Patientenebene	43
Tabelle 4:	Analyse der stetigen Größen der Risikofaktoren auf Katheterebene	45
Tabelle 5:	Analyse der kategorialen Größen der Risikofaktoren auf Katheterebene	46

1. Einleitung

1.1. Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist eine häufige, weltweit verbreitete Krankheit. Es ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen mit über 1,2 Millionen Neuerkrankungen und über 608.700 Todesfällen pro Jahr und somit eine der Haupttodesursachen für krebsbedingte Krankheiten weltweit [1] [2].

1.1.1. Definition des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist ein maligner Tumor, ausgehend von der Schleimhaut im Bereich des Dickdarmes (Kolon) und des Enddarmes (Rektum). Nach dem internationalen Dokumentationssystem gelten Rektumkarzinome als Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [3] [4]. Histologisch vorherrschend bei kolorektalen Karzinomen ist das Adenokarzinom [5, S. 496–501].

1.1.2. Epidemiologie

Laut aktuellen Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch Instituts erhielten in Deutschland im Jahre 2012 mehr als 62.000 Menschen die Diagnose Darmkrebs (darunter zählen Karzinome des Kolons, des Rektums und seltenere Krebserkrankungen des Afters), davon waren 33.740 Männer (Prognose 2016: 33.400) und 28.490 Frauen (Prognose 2016: 27.600). Das ergibt einen Anteil von rund 13 % aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr. Es handelt sich bei dieser Erkrankung um die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Mammakarzinom bei der Frau und dem Prostatakarzinom beim Mann in Deutschland [6].

Das Risiko, am kolorektalen Karzinom zu erkranken, steigt mit dem Alter (entsprechend einem mittleren Erkrankungsalter von 71 bzw. 75 Jahren bei Männern bzw. Frauen). Über 50 % der Neuerkrankungen finden sich bei den über 70-Jährigen und nur etwa 10 % bei Patienten vor dem 55. Lebensjahr [6]. Ab dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz von Dekade zu Dekade [5, S. 496–501].

Insgesamt ist zu beobachten, dass in den letzten Jahren laut Robert-Koch-Institut in Deutschland ein rückläufiger Trend bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten seit etwa 2002 bei Frauen und Männern zu verzeichnen ist. In den letzten Jahren ging

auch die absolute Zahl an Neuerkrankungen zurück. Dies könnte Ergebnis der mittlerweile gut etablierten Früherkennungskoloskopie ab dem 55. Lebensjahr sein. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20 % gesunken. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Darmkrebs liegen für beide Geschlechter bei 63 % [6].

1.1.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung des kolorektalen Karzinoms wird heute als multifaktorielles Geschehen betrachtet.

Die Mehrzahl der Karzinome (70-80 %) entsteht sporadisch innerhalb der sogenannten Adenom-Karzinom- bzw. Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Hierbei entwickelt sich aus der Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen und der Aktivierung von Onkogenen eine DNA-Mutation im Sinne einer intraepithelialen Neoplasie – meist in Form von Adenomen (ca. 95 %) [5, S. 496–501] [7]. Die Latenzzeit dieser Entwicklung beläuft sich auf etwa 10 Jahre [8]. Somit beträgt das Karzinomrisiko in der Normalbevölkerung der über 40-Jährigen ohne Risikofaktoren (75 % der Gesamtbevölkerung) circa 6 % [5, S. 496–501].

Personen, die im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgrund einer Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms tragen, kann man wie folgt einteilen:

Bei 20-30 % wird ein familiär gehäuftes Auftreten beobachtet. Eine konkrete genetische Ursache konnte bislang nicht identifiziert werden. Es wird unter dem Begriff „Familiäres Kolorektales Karzinom“ geführt [9, S. 46] [10]. Entscheidend für die Risikosteigerung sind v. a. Verwandtschaftsgrad und Alter bei Auftreten des kolorektalen Karzinoms.

Nur einen kleinen Anteil der Risikogruppe stellen Anlageträger für ein hereditäres kolorektales Karzinom dar (5-10 %) [5, S. 496–501]. Hierzu zählen die familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), die attenuierte familiäre Adenomatöse Polyposis (AFAP), die MUTHY-assoziierte Polyposis (MAP), das hereditäre kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC), auch als Lynch-Syndrom bezeichnet, und schließlich hamartomatöse Polyposis-Syndrome. Dazu zählen das Peutz-Jeghers-Syndrom, die juvenile Polyposis coli und das Cowden-Syndrom [5, S. 496–501] [11].

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als Prädisposition für kolorektale Karzinome steht die Colitis ulcerosa im Vordergrund. Die Risikohöhe ist hier abhängig von Ausdehnung, Manifestationsalter und Dauer der Erkrankung sowie dem Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis [12]. In der Metaanalyse von Eaden et al. konnte ein Anstieg des Karzinomrisikos bei einer Pancolitis ulcerosa von 2 % nach 10 Jahren auf 8 % nach 20 Jahren bis auf einen Wert von 18 % nach 30 Jahren Erkrankungsdauer angegeben werden [13]. Die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bei Morbus Crohn ist ebenfalls erhöht, aber in der Datenlage uneinheitlich bzw. veraltet [14].

Allgemeine Risikofaktoren, die exogen und über einen längeren Zeitraum Einfluss auf die mögliche Entstehung der Erkrankung nehmen, sind Übergewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Verzehr von rotem Fleisch. Auf der positiven Seite stehen regelmäßige Bewegung sowie ausreichende Ballaststoffaufnahme. Studien haben gezeigt, dass Personen mit regelmäßiger körperlicher Aktivität (30-60 Minuten/Tag) ein bis zu 30 % geringeres Karzinomrisiko haben. Respektive steigt mit zunehmendem BMI ($>25 \text{ kg/m}^2$) das Auftreten von Adenomen und so das Karzinomrisiko [15] [16]. Passend dazu haben international durchgeführte Studien für epidemiologische Zwecke eine erhöhte Inzidenz kolorektaler Karzinome in den Industriestaaten und eine weniger hohe in den sogenannten Entwicklungsländern gezeigt [17].

1.1.4. Klinik

Die Symptome eines kolorektalen Karzinoms sind häufig unspezifisch, variieren zudem stark in Abhängigkeit der Lokalisation und treten besonders bei proximaler Lokalisation erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Zuverlässige Frühsymptome gibt es nicht. Im Zusammenhang mit länger anhaltenden okkulten Blutverlusten kann sich eine chronische Anämie entwickeln, die zu Leistungsminderung und Müdigkeit führt. Veränderte Stuhlgewohnheiten wie ständiger Wechsel zwischen Durchfällen und Verstopfung können ebenfalls Zeichen für ein kolorektales Karzinom sein. Teilweise treten abdominelle Krämpfe und Schmerzen auf. Auch allgemeine Symptome einer Tumorerkrankung wie anhaltendes leichtes Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust können hinweisend sein. Etwas spezifischer sind Blutbeimengungen im Stuhl oder gar ein tastbarer Tumor. Diese Symptome sind vor allem beim (distalen)

Rektumkarzinom zu beobachten. Differentialdiagnostisch sollte bei Hämorrhoiden immer auch an ein Karzinom gedacht werden [5, S. 496–501].

1.1.5. Diagnostik

Neben einer ausführlichen Anamnese ist obligater Bestandteil der körperlichen Untersuchung eines Patienten die digital-rektale Untersuchung. Es können bis zu 10 % aller kolorektalen Karzinome bis 10 cm ab ano hierbei zugänglich sein. Gleichzeitig können dabei die perianale Region, der Sphinktertonus und die Prostata beurteilt werden [18].

Das am wenigsten invasive Diagnostik-Verfahren stellt der fäkale Hämocult-Test (FOBT = Guajak-Test) dar. Er nutzt die Tatsache, dass kolorektale Karzinome vermehrt (okkult) bluten. Dabei ist die Sensitivität des Testverfahrens, je nach Anwendung bzw. Durchführung sehr unterschiedlich, von 6,2 % bis 83,3 %. Die Spezifität ist konstanter mit mehr als 80 %, in einigen Fällen sogar höher [19] [20]. Da es sich aber um das am wenigsten invasive Verfahren handelt, ist die Akzeptanz der Patienten sehr hoch und es konnte ein deutlicher Rückgang der Inzidenz und Mortalität (15-33 %) erreicht werden [21].

Der „Goldstandard“ zur Detektion von kolorektalen Karzinomen und Polypen ist die komplette Koloskopie. Sie zeigt die besten Ergebnisse in Sensitivität (98 %) und Spezifität (99 %) [20]. Neben der höchsten Sensitivität und Spezifität bietet sie zum einen die Möglichkeit, Proben zu entnehmen, um anschließend eine histologische Untersuchung zur Differenzierung der Neoplasie durchzuführen. Zum anderen können Polypen/Adenome, welche als Vorstufen des kolorektalen Karzinoms gelten, abgetragen werden. Eine endoskopische Untersuchung wird für asymptotische Menschen mit durchschnittlichem Krebsrisiko ab dem 50. Lebensjahr empfohlen und sollte alle 10 Jahre – bei unauffälligem Befund – wiederholt werden [9]. Nachteile sind die Invasivität und die dabei möglichen Komplikationen wie Perforation und/oder Blutung und die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers [11].

Zur genaueren (präoperativen) Untersuchung, auch im Rahmen des Stagings, zählen laut S3-Leitlinie weiterhin die Abdomensonographie, das Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und die CEA-Bestimmung (carcinoembryonales Antigen). Dieser Tumormarker (CEA) stellt hierbei weniger ein diagnostisches Mittel dar, vielmehr sollte er vor einer therapeutischen Maßnahme bestimmt werden, um einen Ausgangswert für den weiteren Verlauf zu erhalten und somit Rezidive frühzeitig anzuzeigen.

Beim Rektumkarzinom sollte eine starre Rektoskopie erfolgen, um die Höhe der Läsion angeben zu können, was wiederum Einfluss auf die Therapieplanung hat. Nicht obligat, aber in Einzelfällen hilfreich, sind die Spiral-Computertomographie von Abdomen und Thorax oder die Magnetresonanztomographie des Abdomens und eine Endosonographie zur Bestimmung der Infiltrationstiefe. Das PET-CT wird im Zusammenhang mit der Diagnostik von Lebermetastasen genannt [9].

1.1.6. Therapie

Ist das Staging abgeschlossen, muss über das weitere Procedere entschieden werden. Je nach Befund und Fortschritt der Erkrankung unterscheidet man hier ein kuratives und ein palliatives Vorgehen.

Die Einteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation bzw. den Stadien der Union Internationale Contre le Cancer, kurz UICC. Eine Übersicht hierzu zeigt Abbildung 1 [22]. Für jedes Stadium wird aufgrund der Beurteilung der Infiltrationstiefe (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Metastasierung (M) ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen empfohlen.

UICC/AJCC Stadium		T	N	M
	0	Tis	N0	M0
	I	T1-T2	N0	M0
	IIa	T3	N0	M0
	IIb	T4	N0	M0
	IIIa	T1-T2	N1	M0
	IIIb	T3-T4	N1	M0
	IIIc	T1-T4	N2	M0
	IV	T1-T4	alle N	M1
Grundlagen der TNM-Klassifikation				
T	Primärtumor	Tis	Carcinoma in situ/nur Tunica Mucosa betroffen	
		T1	Tumor infiltriert Submucosa	
		T2	Tumor infiltriert Muscularis propria	
		T3	Tumor infiltriert Subserosa	
		T4	Tumor infiltriert umliegende Organe	
N	Regionale Lymphknoten	N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen	
		N1	1-3 regionale Lymphknotenmetastasen	
		N2	Metastasen in 4 oder mehr reg. Lymphknoten	
M	disante Metastasen	M0	keine distanten Metastasen	
		M1	distante Metastasen	

Abbildung 1: Tumorstadien nach UICC und TNM-Klassifikation [22]

Die einzig kurative Therapieoption ist die radikale operative Therapie des kolorektalen Karzinoms. Es werden der entsprechende Kolonabschnitt und angrenzende Lymphknoten sowie das Mesenterium (bzw. Mesorektum) entnommen. Diese Operation kann klassisch als offenes Verfahren oder auch laparoskopisch durchgeführt werden. Für Patienten mit Frühkarzinomen (T1, V0, L0, G1-2) besteht zusätzlich die Möglichkeit einer endoskopischen Resektion [9].

Eine präoperative Radio-/Chemotherapie, also eine neoadjuvante Therapie, wird bei Rektumkarzinomen ab UICC Stadium II empfohlen. Grund ist die höhere Lokalrezidivrate beim rektalen als beim Kolonkarzinom und die damit einhergehende schlechtere Prognose. Es ist eine Kombination aus lokaler Bestrahlung, präoperativer Gabe von 5-Fluorouracil und postoperativer Chemotherapie. Diese Maßnahmen erlauben ggf. dann eine R0-Resektion und einen besseren Sphinktererhalt [5, S. 496–501] [23].

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors und Einteilung in UICC-Stadium > I. Indikationsbestimmend ist allen voran der pN-Status. Hierzu sollten intraoperativ mindestens 12 lokoregionäre Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht werden. Bei Stadium II kann (unter bestimmten Voraussetzungen), bei Stadium III sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Diese sollte Oxaliplatin beinhalten, wie im FOLFOX-Schema, bei Kontraindikationen eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen [9]. In Studien konnte so eine signifikante Prognoseverbesserung im Vergleich zu alleiniger Operation gezeigt werden [24]. Kontraindikation sind beispielsweise ein schlechter Allgemeinzustand, schwere Komorbiditäten, fortgeschrittene Leberzirrhose und das Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen [9].

Im Rahmen der Nachsorge steht vor allem die komplette Koloskopie im Vordergrund (postoperativ nach sechs Monaten, einem Jahr und – bei unauffälligem Befund – alle fünf Jahre). Daneben erfolgen unter anderem CEA-Bestimmungen und sonographische Kontrollen.

Intensivere Therapiemaßnahmen sind ab UICC Stadium IV notwendig. Hier liegt eine Metastasierung des kolorektalen Karzinoms vor.

1.2. Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und Therapieformen

Die Leber ist das häufigste Zielorgan hämatogener Metastasierung – häufiger sogar als die primäre lebereigene Neoplasie. Dabei ist das kolorektale Karzinom der am häufigsten verantwortliche Primärtumor mit einem Anteil von über 50 % aller Lebermetastasen, bedingt durch den portalvenösen Blutabfluss, gefolgt von Mamma- und Pankreas-Karzinomen [25]. In dieser Arbeit werden nur Metastasen des kolorektalen Karzinoms behandelt und untersucht.

Beim zeitlichen Verlauf der Metastasierung lässt sich eine durchschnittliche Latenzzeit von ein bis zwei Jahren feststellen zwischen der Entstehung des invasiven Karzinoms bis zum Auftreten der Lebermetastasen. Bei circa 15-20 % der Patienten lassen sich jedoch bereits bei Diagnosestellung „Darmkrebs“ Lebermetastasen nachweisen (synchron). 60 % entwickeln Metastasen nach oben angegebener Latenzzeit im Verlauf ihrer Erkrankung (metachron). Die Hälfte aller Patienten verstirbt an den Folgen der Lebermetastasierung durch Tumorkachexie, Leberversagen, Leberkoma und im weiteren Verlauf an Multiorganversagen [26].

Da es sich hierbei um einen erheblichen Anteil der Erkrankten handelt und die 5-Jahresüberlebensrate auf unter 5 % bei unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen sinkt [27], ist die lokale Tumorkontrolle ein wichtiger, prognostisch bedeutsamer therapeutischer Ansatz.

Die Therapie von (kolorektalen) Lebermetastasen hat in den letzten Jahren einen enormen Fortschritt erfahren. In einer retrospektiven Studie von Leporrier et al. wird gar von einer 3-Jahresüberlebensrate zwischen 60 % und 86 % bei der multidisziplinären Kombination aus Operation, Chemotherapie und Portalvenenembolisation berichtet [28].

Ab UICC-Stadium IV werden Patienten mit primär resektablen Metastasen, mit potentiell resektablen Metastasen (nach neoadjuvanter Therapie) und solche mit multipler Metastasierung ohne Option der Resektion unterschieden [9].

Ebenso wie bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms ist auch bei der Lebermetastasierung die operative Sanierung der Goldstandard und als einziger kurativer Ansatz etabliert. Daneben stehen die systemische Chemotherapie, Bestrahlung und lokal ablativ Verfahren zur Verfügung. Auch bei diesen wird mittlerweile ein kuratives Potential diskutiert - ein wichtiger Punkt, zumal weniger als ein Drittel (10-25 %) bei Diagnosestellung als primär resektabel gelten [9] [29] [30].

1.2.1. Operative Therapie der Lebermetastasen

Bis in die frühen 1980-iger Jahre blieben kolorektale Lebermetastasen bzw. Metastasen an sich meist unbehandelt. Daten aus dieser Zeit zeigen den oft schnell tödlichen Ausgang der unbehandelten Erkrankung mit einem mittleren Überlebenszeitraum von lediglich fünf bis zehn Monaten [27].

Im Laufe der Zeit etablierte sich die operative Therapie zunehmend, auch wegen sinkender Morbidität und Mortalität bei großen Leberresektionen, als Standardtherapie und die gute Datenlage beweist das kurative Potential [31].

Durch eine operative Sanierung werden 5-Jahresüberlebensraten zwischen 25 % und 40 % und 10-Jahresüberlebensraten um die 22 % erreicht. Die Prognose wird ungünstig beeinflusst von dem Vorliegen eines nodal positiven Primärtumors, einem krankheitsfreien Intervall von unter 12 Monaten, einer Metastasenanzahl über eins und -größe über 5 cm sowie einem präoperativen CEA-Wert von über 200 ng/dl [32] [33] [34]. Bei Resektion solitärer Lebermetastasen wird von einer 5-Jahresüberlebensrate von 71 % berichtet [35]. Dabei stellt die Anwesenheit von extrahepatischen Fernmetastasen mittlerweile keine absolute Kontraindikation mehr für die Operation dar [36].

Laut den AWMF-Leitlinien gilt eine Lebermetastase dann als primär resektabel, wenn eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist, weniger als 70 % des Parenchyms befallen sind, keine Leberinsuffizienz vorhanden ist und keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen [9]. Zur Metastasenchirurgie stehen die Hemihepatektomie, die erweiterte Hemihepatektomie, die Segmentektomie und die nicht anatomische Keilresektion zur Verfügung [9].

Durch neuere Techniken, wie PVE (portal vein embolization) und zweizeitige Leberresektion, kann vor ausgedehnten Resektionen das funktionelle Lebervolumen vergrößert werden, so dass man heute bis zu 70-80 % des Lebervolumens ohne Funktionseinbußen entfernen kann. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass das Restgewebe der Leber funktionell gesund ist, das heißt frei von zirrhotischem oder fibrotischem Gewebe [30]. Die damit verbundene perioperative Sterblichkeitsrate liegt unter 5 % [31].

Dennoch gibt es natürlich auch bei der operativen Sanierung von kolorektalen Lebermetastasen Nachteile. So liegt die Rate an nicht vollständig resezierten Metastasen (R1-Resektion) bei initial in kurativer Absicht operierten kolorektalen Lebermetastasen in einer aktuellen Studie von Eveno et al. 2013 bei 27 % (verglichen

mit den bis dahin publizierten Daten: 5-46 % [37]), wobei der bilobäre Befall der Leber einer der Hauptfaktoren war [38]. Postoperativ liegt auch bei initial R0-Resezierten die Rate eines Rezidivs bei 60-70 % (meist innerhalb von 2 Jahren). Dieser Anteil bezieht sich nicht nur auf lokale Rezidive, sondern auch auf eine extrahepatische Progression [39]. Gut 39 % der Patienten entwickeln nach zunächst erfolgreicher R0-Resektion ein intrahepatisches Rezidiv [40].

Prinzipiell ist eine Wiederholung der Operation nach Rezidiv möglich. Auch die perioperative Mortalität ändert sich trotz höherem Anspruch an den Operateur wie einem erschwerten Zugang oder veränderter Anatomie nicht. Dabei wird immer wieder von einem nahezu unverändert guten Outcome wie nach primär erfolgter Resektion berichtet. Fakt ist aber auch, dass für die wiederholte Metastasenresektion die gleichen Selektionsmerkmale für das Patientengut gelten wie bei der primären – insgesamt nur 10-15 % der Patienten, die bereits eine Resektion erhalten haben kommen auch für eine Re-Resektion in Frage [41].

Durch die vielversprechenden Verbesserungen der neoadjuvanten Chemotherapie können primär nicht resektable Patienten einer R0-Resektion zugeführt werden, so dass die Anzahl der Patienten mit Behandlung in kurativer Intention gesteigert wird [42]. Dennoch bleibt der Mehrzahl der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen die kurative operative Behandlung versagt.

1.2.2. Chemotherapie der Lebermetastasen

In der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen kann die Chemotherapie zum einen als neoadjuvante Therapie zum Downstaging genutzt werden, um primär irresektable Metastasen einer kurativen Sanierung zugänglich zu machen. Zum anderen wird sie als adjuvante Komponente verstanden mit dem Ziel, ein Rezidiv der Erkrankung nach kompletter Tumorresektion zu verhindern oder das Intervall bis zum Rezidiv zu verlängern. Die palliative Chemotherapie wird bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Gegensatz zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie nicht mehr in kurativer Absicht, sondern im Sinne einer verbesserten Krankheitskontrolle mit Milderung der krankheitsbedingten Symptome und damit zum Erhalt oder zur Verbesserung der Lebensqualität und möglicherweise einer Verlängerung des Überlebens durchgeführt.

Bei primär resektablen Lebermetastasen sollte eine neoadjuvante systemische Therapie laut aktueller S3-Leitlinie Stand 2014 nur in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden. Die Studienlage hinsichtlich eines Vergleichs von präoperativer (neoadjuvanter) oder perioperativer versus postoperativer (adjuvanter) Therapie ist hier noch unvollständig. In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie von EORTC konnte kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zielgröße „progressionsfreies Überleben“ bei perioperativer Chemotherapie mit FOLFOX4 im Vergleich zu alleiniger Operation festgestellt werden. Nachgewiesener Nachteil (bei den tatsächlich Resezierten) war hier die erhöhte perioperative Morbidität (25 % bei perioperativer Chemotherapie gegenüber 16 % bei alleiniger Operation) [43]. Weitere Schwierigkeiten ergeben die reduzierten Therapieoptionen im Rezidivfall: das Risiko, das optimale Zeitfenster für eine Resektion zu verpassen und die Schädigung des gesamten Lebergewebes. Vorteile liegen in der frühzeitigen Behandlung von potentiellen Mikrometastasen und der Bewertung des Ansprechens auf eine Chemotherapie [9] [44].

Eine adjuvante Therapie nach erfolgter R0-Resektion der Metastasen kann erwogen werden. Auch hier ist die Studienlage noch dürftig. Zu bedenken ist allerdings, dass lediglich circa 30 % der Patienten mit alleiniger R0-Resektion langfristig Rezidiv-frei bleiben [45].

Sind die Metastasen bei Diagnosestellung nicht primär, sondern nur noch potentiell resektabel, leiden die Patienten unter tumorbedingten Symptomen/Komplikationen oder einem raschen Progress, besteht definitiv die Indikation zur intensivierten systemischen Therapie. Nachweislich konnte hier ein Überlebensvorteil gezeigt werden [46]. In diese Gruppe fällt ein Großteil der Patienten mit (syn- oder metachronen) kolorektalen Lebermetastasen. Eine mögliche sekundäre Resektabilität nach Remissionsinduktion muss regelmäßig geprüft werden. So konnten in Studien 5-Jahresüberlebensraten von ca. 50 % erreicht werden (bei einer Kombination von Chemotherapie, bestehend aus 5-FU, Leucovorin und Oxaliplatin und Operation), was vergleichbar war mit den Langzeitergebnissen von primär resezierten Lebermetastasen [47]. Es bestehen für die (neo-)adjuvante Behandlung verschiedene Vorschläge für Therapieregime.

Generell ist die Kombinationstherapie der Monotherapie deutlich überlegen in Bezug auf Ansprechraten und progressionsfreiem Überleben, weist dafür aber ein deutlich

höheres Toxizitätsprofil auf. Zu den etabliertesten Therapieregimen zählen Kombinationen aus 5-FU (Fluoropyrimidin)/Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) oder die Kombination aus allen drei Komponenten (FOLFOXIRI). Statt 5-FU kann auch Capecitabin als oraler Kombinationspartner verwendet werden [9].

So ist die Ansprechrate von FOLFOX und FOLFIRI im direkten Vergleich nahezu identisch (bei ca. 30 %) [48], wobei die Tendenz mehr zum FOLFOX-Protokoll geht [49] [50]. Die Ansprechrate auf FOLFOXIRI liegt mit 60 % deutlich höher als die beider Schemata [51]. Die Beobachtung zeigt, dass meist die Ansprechrate mit der Resektionsrate korreliert [52].

Weisen Patienten multiple Metastasen auf, bei denen keine Möglichkeit zur Resektion nach Metastasenrückbildung gesehen wird, können diese einer weniger intensiven Therapie, beispielsweise einer fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapie mit Oxaliplatin und/oder Irinotecan im palliativen Sinne zugeführt werden. Für die Wahl des Chemotherapeutikums muss das (palliative) Ziel definiert werden (gute Remission, eventuelle sekundäre Resektabilität, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität) [9].

Ein weiterer, mittlerweile fester Bestandteil in der onkologischen (Chemo-)Therapie ist die Immuntherapie mittels monoklonaler Antikörper, auch Biologicals genannt. Eine eindeutige Empfehlung wird in der aktuellen S3-Leitlinie nicht gegeben. Studien zeigen jedoch, dass durch die Vereinigung dieser mit oben genannten Kombinationstherapien FOLFOX und FOLFIRI das Outcome nochmals deutlich verbessert werden kann.

Die Kombination von FOLFOX mit Bevacizumab, einem Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor, erreichte in der TREE-Studie von Hochster et al. ein medianes Überleben von bis zu 26 Monaten (medianes Überleben im Vergleich aller Behandlungsgruppen: 18,2 Monate ohne vs. 23,7 Monate in der Kombination mit Bevacizumab) bei vergleichbarer Toxizität [53].

Für die Kombination von FOLFIRI mit Cetuximab, einem Antikörper gegen Epidermal Growth Factor Receptor, wurden bereits in der 2007 veröffentlichten CRYSTAL-Studie signifikant höhere Ansprech- und R0-Resektionsraten sowie ein erniedrigtes Progressionsrisiko festgestellt [54]. Im weiteren Verlauf konnte nun auch ein signifikanter Überlebensvorteil (Median 23,5 Monate vs. 20,0 Monate) gezeigt werden

[55]. Bei der Anwendung von Cetuximab muss beachtet werden, dass ein stark signifikanter negativer Effekt auf das Ansprechen der Therapie bei Vorliegen einer K-ras-Mutation zu beobachten war. So sollte sich die Nutzung des Präparats auf die Tumore beschränken, die den Wildtyp des K-ras-Gens beherbergen [54].

Die im Jahr 2014 erschienene, randomisierte multizentrische Phase II-Studie „PEAK“ vergleicht die Daten von Bevacizumab und Panitumumab jeweils in Kombination mit FOLFOX6-Schema bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und KRAS (Exon 2)-Wildtyp. Patienten mit dem Tumorstatus RAS-Wildtyp, die mit der Kombination Panitumumab plus FOLFOX behandelt wurden, zeigten im Trend ein verlängertes Gesamtüberleben (Median 34,2 Monate versus 23,4 Monate bei Kombination mit Bevacizumab) und ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) als Patienten, die das Regime Bevacizumab plus FOLFOX erhalten hatten. Patienten, die die Untergruppe des Wildtyps RAS aufwiesen, profitierten sogar noch mehr von der Kombination mit Panitumumab (41,3 versus 28,9 Monate medianes Gesamtüberleben) [56].

Im ähnlichen Setting, jedoch mit einer größeren Studienpopulation wurde in der FIRE3-Studie Bevacizumab und Cetuximab jeweils in Kombination mit FOLFIRI verglichen. Hier schnitt der Cetuximab in puncto Gesamtüberleben signifikant besser ab [57].

Sollte nach obigen Therapieregimen eine Resektion weiterhin nicht möglich sein, so ergeben sich mit der Möglichkeit lokaler/regionaler Therapieverfahren weitere Optionen, ggf. sogar in Kombination mit der Chemotherapie. Eine randomisierte Phase II-Studie von Folprecht et al. zeigte das Erreichen makroskopischer Tumorfreiheit bei 46 % aller Patienten, bei denen die Therapie mit Cetuximab zusammen mit FOLFOX oder FOLFIRI um eine lokale Ablation erweitert wurde [42]. Ausdruck der zunehmenden Etablierung dieser Verfahren ist die Aufnahme in die aktuellen ESMO-Guidelines von August 2016. Dies ist insbesondere in der oligometastasierten Situation der Fall [58]. So stellen diese lokoregionären Ablationsverfahren ein wichtiges Kompartiment in der Behandlung nicht (primär) resezierbarer Lebermetastasen dar und werden im Folgenden genauer erläutert, wobei das Verfahren der Brachytherapie eine detaillierte Betrachtung erfährt.

1.2.3. Lokoregionäre Therapieverfahren

Auch wenn operative und chemotherapeutische Verfahren immer weitere Fortschritte erzielen konnten, bleiben die Überlebensraten und Nebenwirkungen bzw. Toxizität der systemischen Therapieformen nicht zufriedenstellend. So wurden in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend minimal-invasive Ablationstechniken entwickelt. Streng genommen zählt hierzu auch die chirurgische Resektion. Weiterhin werden die transarterielle Therapie, die Radiatio (perkutan oder stereotaktisch) und thermische bzw. nicht-thermische Ablationsverfahren unterschieden. Zu letzteren zählt auch die Hochdosis-Brachytherapie.

Bis auf einige Ausnahmen ist eine Anwendung dieser minimal-invasiven Verfahren innerhalb der von Studien vorbehalten und wird meist in der palliativen Situation angewandt [9]. Ganz aktuell findet hier allerdings ein Umdenken statt, welche eine erweiterte Indikationsstellung zur Folge hat [58].

1.2.3.1. Transarterielle Therapieverfahren

Die transarterielle Therapie macht sich die duale Gefäßversorgung der Leber über Leberarterien und Pfortader zu Nutze. Lebertumore ab einer Größe von über 3 mm werden überwiegend von Leberarterien versorgt [59]. Durch einen transarteriellen Zugang erfolgt die zielgerichtete Therapie über die tumorversorgenden Leberarterien unter Schonung des übrigen Parenchyms. Hierzu zählen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Radioembolisation (RE), auch als selektive interne Strahlentherapie (SIRT) bezeichnet.

Die TACE basiert auf einer Zellzerstörung durch einen synergistischen Effekt der arteriellen Okklusion und der lokalen Zytostatikatherapie [60]. Die durch die Embolisation hervorgerufenen hypoxischen Bedingungen verstärken die Aufnahme des Chemotherapeutikums im Tumor [61] [62]. Innerhalb des Verfahrens wird zwischen der konventionellen TACE (cTACE) und der *Drug eluting beads*-TACE (DEB-TACE) unterschieden. Die DEB-TACE ist eine Weiterentwicklung der cTACE und beinhaltet nicht nur die Kombination eines (flüssigen) Chemotherapeutikums und eines Embolisats. Das Chemotherapeutikum wird direkt elektrostatisch an Mikropartikel gekoppelt, die die Embolisation auslösen. Durch die auf diese Weise verbesserte lokale Präsenz wurden Nebenwirkungsprofil und Ansprechen, vor allem bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, verbessert [63]. Meist findet dieses

Verfahren bei hypervaskularisierten Tumoren, wie denen des hepatozellulären Karzinoms oder Metastasen des Nierenzellkarzinoms, Anwendung [64]. Aber auch die Behandlung hepatischer Metastasen des kolorektalen Karzinoms wurde bereits erprobt. Die transarterielle Chemoembolisation mit Irinotecan-behafteten Mikrosphären (DEBIRI) wurde dabei als ein effektives, sicheres Verfahren zur lokoregionären Behandlung nicht-resezierbarer Lebermetastasen kolorektaler Karzinome nach Versagen systemischer Chemotherapie mit einer Ansprechrate von 75 % und einem Gesamtüberleben von 19 Monaten beschrieben [65].

Die Radioembolisation, auch selektive interne Radiotherapie genannt, wird in ihrer heutigen Form seit 2003 in Europa angeboten und richtet sich an Patienten mit nicht resezierbaren Lebertumoren, primärer oder sekundärer Natur. Im Gegensatz zur transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation beruht die Wirkung dabei auf einer arteriellen Mikroembolisation und einer interstitiellen Hochdosis-Strahlentherapie. Dabei werden auf Hartharz oder Glas basierende Kügelchen (Mikrosphären), die den Betastrahler $^{90}\text{Yttrium}$ enthalten, mit einem transfemorale Katheter angiographisch selektiv in das betreffende Tumorkapillarnetz injiziert [66]. Im (ehemals) hypervaskularisierten Tumorgewebe wird so eine intensive Anreicherung erreicht und lokale Strahlendosen von bis zu 150-300 Gy generiert. Der β -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$ hat im Gewebe eine Reichweite von durchschnittlich 2,5 mm und eine Halbwertszeit von 64,2 Stunden [67]. Insgesamt wurde bereits in mehreren Studien die Wirksamkeit der Therapieform, auch in Kombination mit anderen Therapien, belegt bei relativ milder Toxizität. Jedoch scheint die Studienlage, insbesondere hinsichtlich größerer Studienpopulationen und Vergleichswerte noch nicht ausreichend [68] [69]. Einen Ausblick verschafft eine erst kürzlich erschienene multizentrische Studie mit Einschluss von über 500 Patienten: SIRFLOX. Hier wurden chemo-naive Patienten mit (Leber-) metastasiertem kolorektalen Karzinom entweder nur mit FOLFOX6 oder in Kombination mit Y90-Radioembolisation behandelt. Der primäre Endpunkt – das progressionsfreie Überleben – zeigte dabei keine signifikanten Verbesserungen bei der Kombinationstherapie, dagegen für den sekundären Endpunkt – Leberprogression – schon: 20,5 vs. 12,6 Monate. In Diskussion für dieses Ergebnis steht die Überlegung, dass auch Patienten mit (unbehandelten) extrahepatischen Metastasen eingeschlossen waren und es deshalb zu keinem besseren Abschneiden hinsichtlich des primären Endpunktes der Kombinationstherapie mit SIRT kam. Aufgrund dessen

ist die Therapie der Radioembolisation in der aktuellen ESMO-Leitlinie immer noch lediglich in der Salvage-Situation und bei Patienten mit leberdominanter Beteiligung empfohlen [58].

1.2.3.2. Thermische Ablationsverfahren

Zu den thermischen Ablationsverfahren zählen die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT), die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) und die Kryotherapie, welche sich als einzige die Hypothermie zunutze macht. Bislang fanden neben der SIRT die RFA und die LITT Erwähnung in der aktuellen S3-Leitlinie als Alternative, falls Lebermetastasen nicht resezierbar sind, der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation nicht erlaubt oder nach vorangegangenen Resektionen (RFA) bzw. nur im Rahmen klinischer Studien, wenn keine andere Therapieoption mehr in Frage kommt [9].

Bei der LITT wird ein wassergekühlter Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1 064 nm genutzt, der per Laparotomie oder häufiger perkutan radiologisch-interventionell positioniert wird. Das Laserlicht wird über eine Laserfaser direkt in das umgebende Tumorgewebe eingestrahlt und in Wärmeenergie umgewandelt und führt damit zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrose. Die Größe der Gewebsnekrose beträgt maximal 3 cm Durchmesser, so dass der Einsatz von LITT nur bei kleinen Tumoren bzw. bei größeren Tumoren nur durch Anlegen mehrerer Applikationsschleusen möglich ist. Vorteilhaft im Vergleich zur RFA ist die Möglichkeit der direkten (digitalen) Darstellung des Ablationsvorgangs mittels thermosensibler Sequenzen im MRT [70] [71]. Erfolge auch bei Tumoren über 5 cm wurden dabei mehrfach verzeichnet mit einer lokalen Tumorkontrolle über 90 % nach 6 Monaten und einem medianen krankheitsfreien Überleben von 24,6 Monaten [72] [73]. Explizit über das Outcome von Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Tumore wurden von 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 94 %, 56 % und 37 % berichtet [74].

Die RFA ist mittlerweile ein weithin verbreitetes Verfahren. Intraoperativ, laparoskopisch und radiologisch-interventionell wird hier mittels Applikatoren, die einer nadelähnlichen Elektrode entsprechen, Wechselstrom (375-480 kHz) an den zu behandelnden Herd gebracht. Durch Ionenbewegung kommt es zirkulär um den Applikator zur Abgabe von Wärmeenergie und so zur Koagulationsnekrose (ab 60°C). Der Effekt nimmt in Abhängigkeit mit der applizierten Energie zu. Die höchste

Energiedichte und Gewebserwärmung entsteht direkt um die Nadelelektrode und nimmt mit zunehmender Distanz ab. Insgesamt hängt das Ausmaß der Gewebeerstörung von der erreichten Temperatur und Einwirkzeit ab. Bei oben beschriebenen Verfahren beträgt die Größe der Koagulationsnekrose 5-6 cm und kann durch Umpositionierung der Applikatoren nochmals vergrößert werden [75]. Sind die zu behandelnden Areale größer, besteht eine erhöhte Gefahr für Lokalrezidive [76]. Laut aktuellen Empfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie* ist ein Tumolvolumen kleiner 3 cm gut behandelbar, aber auch bis 5 cm bei gutem Zugang und gut abgrenzbarem Wachstum. Die besten Ergebnisse werden bei solitären Tumoren erzielt, die Anzahl sollte fünf nicht überschreiten [77]. Die RFA-Applikatoren werden entweder Ultraschall-, CT- oder MRT-gestützt platziert. Nachteile der sonographischen Bildgebung ergeben sich aus den bei Hitzeentwicklung entstehenden echogenen Bläschen, welche die Bildgebung negativ beeinflussen und der zum Teil schlechten Darstellbarkeit (z.B. bei adipösen Patienten oder schlecht zugänglichen Leberarealen). Hier zeigt die CT-fluoroskopische Darstellung Vorteile. Das MRT ist diesem durch die Möglichkeit multiplanarer Schichtführung, besserem Weichteilkontrast und dem möglichen Temperatur-Monitoring noch überlegen [78] [79]. Die berichteten Resultate divergieren weit und reichen in den 5-Jahres-Überlebens-Daten nach RFA von 17 % [80] bis 48 % [81]. So gibt es zwar viele Studien zur Wirksamkeit, Effektivität und Sicherheit der RFA, jedoch erschweren es die Heterogenität der behandelten Patienten sowie das retrospektive Design der meisten Untersuchungen, eine schlüssige Aussage zu treffen. Aus diesen Gründen hat die RFA bislang nur bedingt Aufnahme in aktuellen Leitlinien gefunden. Eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen chirurgischer Resektion wird aber durchaus diskutiert [9] [76]. Einen Paradigmenwechsel haben die neuen ESMO-Leitlinien mit sich gebracht. Sie führen dabei CLOCC als die Leitstudie an. Hier konnte gezeigt werden, dass Patienten, die zusätzlich zur systemischen Chemotherapie eine Radiofrequenzablation erhielten und dann ggf. sogar (häufiger) leberteilreseziert werden konnten, einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen (46 gegen 41 Monate) [58] [82].

Allgemeine Nachteile der thermischen Ablationsverfahren sind die eingeschränkte Verwendbarkeit in der Nähe einiger Strukturen aufgrund der Hitzeeinwirkung. So

können Gallengangsstenosen/-leckagen, arteriovenöse Fisteln oder Gefäßthrombosen entstehen, was vor allem die Anwendbarkeit im Hilusbereich erschwert. Daneben wirkt die Nähe größerer Gefäße über 3 mm Durchmesser durch den *head sink effect* kühlend und somit therapielimitierend. Die Komplikationsrate nach perkutaner RFA hepatischer Tumore beträgt in einer Metaanalyse von Mulier et al. von insgesamt 3 670 Patienten mit Lebertumoren 7,2 % [83]. Eine weitere Problematik, die in dieser Arbeit unbedingt Erwähnung finden sollte, ist das Generieren von Stichkanalmetastasen, was mit unterschiedlichen Häufigkeiten von 0,9-4,4 % auftritt [84], womit dieses nicht alleiniges Risiko der Hochdosis-Brachytherapie ist, deren Einführung sich nun anschließt.

1.2.3.3. High Dose Rate Brachytherapie

Neben den thermoablativen Verfahren hat sich in den letzten Jahren zunehmend ein weiteres lokal ablatives Verfahren entwickelt und etabliert: die Brachytherapie mit Afterloading Verfahren. Sie wird zur Tumormassenreduktion, aber auch zur vollständigen Ablation von Lebermetastasen eingesetzt.

Die oben genannten Limitationen mit Gefährdung thermosensibler Strukturen, unerwünschten Kühleffekten und limitiertem Einsatz bei größeren oder mehreren Metastasen soll mit Hilfe von Applikatoren, welche eine radioaktive Strahlenquelle an die zu behandelnden Tumore bringen, umgangen bzw. vermieden werden. Auch die konventionelle Bestrahlung ist bezüglich Dosishöhe aufgrund der niedrigen Strahlentoleranz des (gesunden) Lebergewebes und aus stereotaktischen Gründen (Verschiebung des Zielvolumens z.B. durch Atemexkursion) begrenzt [85]. Die Brachytherapie konnte sich als radiologisch-interventionelles Verfahren bereits als effektive, risikoarme und aus ökonomischer Sicht effiziente Methode etablieren [86]. Grundsätzlich wird zwischen der *low dose rate*, *medium dose rate* und *high dose rate* Brachytherapie unterschieden. Wie der Begriff schon sagt, definieren sich diese durch die unterschiedlich stark applizierten Dosen, gemessen in Gray. In dieser Arbeit ist ausschließlich von der *high dose rate* Brachytherapie (im Folgenden: HDR Brachytherapie) die Rede, bei der eine Strahlendosis von über 12 Gy/h angestrebt wird. Die Behandlung kann oberflächlich auf der Haut, intrakavitär, intraluminal oder direkt im Gewebe, also interstitiell angewendet werden [87]. So ist das Einsatzspektrum hinsichtlich Lokalität, aber auch hinsichtlich Tumorentität sehr groß.

Die intraoperative Anwendung wurde bereits Ende der 1980-er Jahre von Dritschilo et al. beschrieben. Der Ansatz ist einzeitig, die applizierten Dosen variieren zwischen 15 und 30 Gy, wobei innerhalb des Tumorumfanges erhebliche Dosisinhomogenitäten bestehen [88] [89]. Eine erhöhte Komplikationswahrscheinlichkeit ergibt sich aus der Invasivität des Verfahrens: eine Laparotomie ist zur Applikation der Katheter notwendig. Nachteile bestehen außerdem in der unzulänglichen Dosimetrie nach palpatorischer oder sonographisch-gestützter Katheterplatzierung [88].

Insgesamt ermöglicht die interstitielle HDR Brachytherapie eine exaktere und komplikationsärmere Bestrahlung im Sinne der Katheterpositionierung und Dosimetrie. Die Bildführung wird über CT- oder MRT-Fluoroskopie gesteuert. Auch eine sonographisch gestützte Katheterplatzierung ist möglich, ist in dieser Arbeit aber kein Thema. Die meisten bislang publizierten Studien befassen sich mit der CT-gestützten HDR Brachytherapie. Aber auch die MRT-gestützte Katheterapplikation wird immer weiterentwickelt. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit zur multiplanaren Bildgebung, dem grundsätzlich höheren Weichteilkontrast und der Möglichkeit, hepato-spezifische Kontrastmittel einzusetzen. Weiterhin eignet sich die an sich strahlenfreie Anwendung der Magnetresonanztomographie gut zur Lokalisierung von Lebermetastasen. Ein deutlicher Nachteil besteht unter anderem im höheren Zeitaufwand und der Notwendigkeit spezieller Instrumente [90].

Nach Katheterpositionierung erfolgt die Bestrahlungsplanung mittels 3D-Dosimetrie anhand von CT- oder MRT-Datensätzen. Dabei wird im Rahmen der (meist) einzeitigen Dosisapplikation darauf geachtet, die Grenzdosen der anliegenden Gewebe einzuhalten, gleichzeitig aber im zu therapierenden Areal eine hohe und effektive Dosis zu erreichen. Hilfreich hierbei ist der steile Dosisgradient der eingesetzten γ -Strahlung über ¹⁹²Iridium [86]. Die angestrebte Zieldosis beträgt zwischen 15 und 25 Gy am Tumorrand und wird als Einzeitdosis festgelegt. Dosisüberhöhungen innerhalb des Tumorumfanges beispielsweise zwischen den Kathetern werden als unabdingbar in Kauf genommen und nicht begrenzt [91]. Da bei der CT-gesteuerten Brachytherapie eine exakte Dosimetrie möglich ist, kann dieses Verfahren auch bei Tumoren in der Nachbarschaft der Hepatikusgabel und bei Infiltration von Pfortaderästen durchgeführt werden [92].

In der Übersicht über die aktuelle Studienlage etabliert sich die Brachytherapie zunehmend als effektives und sicheres Verfahren zur Behandlung kolorektaler Lebermetastasen, aber auch von Tumoren anderer Entität oder Lokalisation [86].

So werden in einer Studie von Ricke et al. von 2004 lokale Tumorkontrollraten von primären und sekundären Lebermetastasen von 87 % und 70 % nach jeweils 6 und 12 Monaten angegeben und ein progressionsfreies Überleben von 66 % und 39 % nach 6 und 12 Monaten [91]. In einer neueren Studie von 2010 wurde das Outcome von 73 Patienten mit insgesamt 199 kolorektalen Lebermetastasen, die brachytherapeutisch behandelt worden waren, untersucht. Die Patienten wiesen eine bis maximal acht Metastasen auf, die eine Größe von einem bis 13,5 cm aufwiesen. 98 dieser Metastasen wurden mit mindestens 15 Gy, 68 mit mindestens 20 Gy und 33 mit mindestens 25 Gy bestrahlt, wobei mehrere Metastasen bei einem Patienten stets mit derselben Dosis behandelt wurden. Erreicht wurden eine mittlere Lokalrezidiv-freie Zeit von 34 Monaten und ein medianes Überleben von 23,4 Monaten. Ferner wurde von einem signifikanten Unterschied zwischen den applizierten Dosen berichtet mit jeweils 34 bzw. 15 Lokalrezidiven in der 15 Gy- bzw. 20 Gy-Patientengruppe und einem Lokalrezidiv in der 25 Gy-Patientengruppe ($p < 0,05$) [93]. Die Daten sind vergleichbar mit Ergebnissen nach R1-Resektionen und Nachresektionen aus Studien, in denen die Patienten chirurgisch behandelt worden sind [37]. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2012 umfasste 41 Patienten mit 50 primären oder sekundären Lebertumoren, die weder operabel noch, aufgrund der Nähe zu Pfortader und Hepatikusgabel, für thermische Ablationsverfahren geeignet waren. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 13,2 Monaten angegeben. Die Lokalrezidiv-freie Zeit lag, bezogen auf sekundäre Lebermetastasen bei 89 %, 73 % und 63 % nach 6, 12 und 18 Monaten [94].

Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der HDR Brachytherapie ergeben sich aus der Methodik des Verfahrens und beinhalten zunächst die üblichen Risiken bei Punktion von Lebergewebe (Blutung, Entzündung, Abszedierung, Verletzung benachbarter Strukturen). Weitere Komplikationen betreffen die Bestrahlung strahlensensibler Strukturen wie gesundes Lebergewebe, Gallengänge, Gefäße, aber auch, bedingt durch die anatomischen Lageverhältnisse, vor allem Magen und Duodenum. Es können Strahlenulcera (bis hin zur Perforation und konsekutiver Operation), Strahlenenteritis, Cholangitis und Cholezystitis (bis hin zur Gallenblasenperforation) entstehen. Wird durch Dosisreduktion versucht, benachbarte Organe zu schützen, so kann das Risiko von Randrezidiven erhöht sein. Eine strahleninduzierte, doch meist subklinische Schädigung des umliegenden Leberparenchyms kann auftreten und ist durchschnittlich 6 Wochen nach der Therapie

als verminderte Aufnahme hepatozytenspezifischer Kontrastmittel zu beobachten, die die residuale, häufig nekrotische Metastase umgibt [95]. Insgesamt ist die Komplikationsrate in den meisten Studien als gering angegeben [86] [91] [96]. So traten in der bereits oben erwähnten Studie von Tselis et al. von 2012 bei 15,2 % der 41 Patienten Allgemeinsymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen auf. 5 % wiesen größere Komplikationen auf (hier Blutung und Infektion). Keine davon führte zum Tod [94]. In Bezug auf Brachytherapie in der Leber reichen die Komplikationsraten von 2,5 % [93] bis zu 7,2 %, hier allerdings auf die Intervention hepatozellulärer Karzinome bezogen [97].

Die möglichen Komplikationen der Brachytherapie werden aktuell langfristig untersucht [98]. Insbesondere die Datenlage bezüglich Stichkanalmetastasen-Entstehung und -Häufigkeit ist dürftig. Bei methodisch ähnlichen Verfahren wie der RFA wird eine Rate von ca. 2,7 % angegeben [84].

1.3. Zielstellung

Die HDR Brachytherapie ist ein neueres Verfahren zur Ablation bzw. zur Tumorzellreduktion vieler Tumorentitäten und -lokalisationen, deren Effektivität und Sicherheit bereits mehrfach aufgezeigt wurde. Gleichwohl ist natürlich auch bei diesem invasiven Verfahren mit Komplikationen zu rechnen.

In dieser retrospektiv angelegten Studie werden Patienten mit Metastasen kolorektaler Karzinome in der Leber betrachtet, die sich einmalig oder auch mehrfach einer CT- oder MRT-gestützten Brachytherapie unterzogen haben.

Ziel der Studie ist es, die Häufigkeit von Stichkanalmetastasen zu untersuchen, die als mögliche Komplikation während des Eingriffs entstehen können. Diese Nebenwirkung wird zwar immer wieder erwähnt, jedoch fehlt meist eine Angabe zur Häufigkeit.

Mittels Fusion der Interventionsbilder und der folgenden Bildaufnahmen innerhalb der Nachsorge oder einer Folgebehandlung werden die Stichkanalmetastasen detektiert und das relative Risiko für den einzelnen Patienten bzw. pro verwendetem Katheter berechnet. Das Erarbeiten der verwendeten Methodik, insbesondere die Anwendung der Bildfusion, ist im Rahmen der Doktorarbeit erbracht worden.

Weiterhin wird nach Risikofaktoren gesucht, die die Entstehung dieser Stichkanalmetastasen begünstigen, um im optimalen Fall eine Konsequenz für den praktischen Gebrauch zu ziehen.

2. Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie. Ein Teil der Daten wurde der Datenbank Asena entnommen. Diese ist eine digitale Studiendatenbank der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Magdeburg, welche elektronische Patientenakten enthält. Ein anderer Teil wurde mit Hilfe der radiologischen CT- sowie MRT-Aufnahmen der radiologischen Abteilung der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie externer Aufnahmen erstellt. Hierzu wurde das Befundungsprogramm PACS der Firma INFINITT Healthcare Co. Ltd (Seoul, Südkorea) genutzt.

Vor der Datenerhebung wurde ein entsprechender Antrag bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht. Diesem wurde stattgegeben.

2.1. Patientenkollektiv

Als Grundlage der Patientenakquisition diente die klinik-interne digitale Datenbank Asena, ein Remote Data Entry System der Firma LoeScap GmbH (Berlin, Deutschland). Sie umfasst eine digitale Patientenakte für die Abteilung Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg.

Grundvoraussetzungen zum Einschluss in die Studie waren das kolorektale Karzinom – unabhängig seiner genauen Lokalisation – als Primärtumor sowie synchrone oder metachrone Lebermetastasen in dessen Verlauf, welche mindestens einmal mit dem Verfahren der Brachytherapie behandelt wurden.

Die meisten der Patienten hatten sich bereits anderen Therapiemaßnahmen wie Chemotherapie, Operationen und/oder lokal ablativen Verfahren wie der RFA oder einer SIRT unterzogen.

Der betrachtete Zeitraum erstreckte sich auf Interventionen, welche von Beginn März 2006 bis Ende Juli 2010 durchgeführt wurden. Dies gewährleistete die Einhaltung der Nachsorgekriterien während der Bildbetrachtung.

Im Überblick waren die Einschlusskriterien folgende:

- Patient über 18 Jahre
- Kolonkarzinom ICD C18, C19, C20
- Hepatische Metastasierung (synchron oder metachron)

- Mindestens einmal Behandlung mit Brachytherapie (CT-/MRT-gesteuert)
- Interventionen zwischen 01. März 2006 bis 31. Juli 2010
- Mindestens eine Nachsorge mittels CT oder MRT nach minimum 3 Monaten

Es konnten 138 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche insgesamt mit 1 107 Brachytherapiekathetern versorgt wurden.

2.2. Interventionelle Technik

Es folgt eine kurze Beschreibung der interventionellen Technik zur Positionierung der Brachytherapiekatheter – zunächst mittels CT-Fluoroskopie.

Das Einbringen der Brachytherapieapplikatoren wurde unter CT-Fluoroskopie vorgenommen (Toshiba Aquilion™ 16, Japan). Die Punktion der Lebermetastasen erfolgte mit einer 18,5 G-Nadel. In Seldinger Technik wurde über einen steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz®, Boston Scientific®, USA) eine 6 F Angiographieschleuse eingeführt (Radiofocus®, Terumo®, Tokyo, Japan). Die Schleuse dient zur Aufnahme eines 16 G-Brachytherapiekatheters (Lumencath®, Nucletron®, 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 (90 ml Iomeprol (Immeron®-300, Bracco Imaging GmbH, Deutschland), Flussrate 3 ml/s, Startverzögerung: 60 s). Dieser CT-Datensatz diente als Planungs-CT.

Außerdem wurden diese Aufnahmen hier verwendet, um die Verläufe der Katheter nachzuvollziehen [91].

Die MR-Fluoroskopie wurde mit dem 1.0 Tesla Bildsystem (Panorama, Philips Healthcare) durchgeführt.

Patienten erhielten 0,1 ml/kg Körpergewicht einer 0,25 mol/l Lösung (181,43 mg/ml) Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA, Primovist™, Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Deutschland).

Um die Position der Zielvolumina zu bestimmen wurde ein transversales Bild (T1-gewichtete Sequenz) der Leber in Atemanhaltetechnik angefertigt.

Zur Punktion der Lebermetastasen wurde eine 18 G-Nadel verwendet, MR-tauglich, mit einer Länge von 150 bis 200 mm (Invivo Corporation, Deutschland). Unter Seldinger Technik mit einem MR-tauglichen Führungsdraht (0.0035 inch hydrophiler Angiographie-Draht mit einem Nitinol-Kern (Terumo Corporation, Tokyo, Japan)) wird ein Angiographie-Katheter der Größe 6 F (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) eingelegt. Der Wechsel von Kanüle auf Katheter erfolgte außerhalb des Magnetfeldes ohne simultane Bildgebung. Anschließend wurde auch hier eine Aufnahme zur Bestrahlungsplanung angefertigt [99].

Nach durchgeführter Bestrahlung erfolgte die Entfernung der Katheter mittels Fibrinkleber (GELITA-SPON® Gelita Medical GmbH, Eberbach, Deutschland), welcher über die Angiographieschleusen eingebracht wurde zur Vermeidung einer postinterventionellen Blutung [91].

2.3. Nachsorgekriterien

Die Patienten wurden nach der Intervention im Rahmen des für das Verfahren üblichen Nachsorgeprogramms in den Zeitintervallen von sechs Wochen, drei und dann jeweils sechs Monaten zu mindestens einer Kontrolle mittels CT- oder MRT-Bildgebung vorstellig.

Eingeschlossen wurden nur die Patienten, welche mindestens eine Nachsorge nach wenigstens drei Monaten wahrgenommen hatten.

Für diese Arbeit war es dabei nicht relevant, ob die genutzten Aufnahmen im Rahmen der Nachsorge oder einer Folgetherapie entstanden.

Falls die Nachsorge nicht an der Universitätsklinik Magdeburg erfolgte, wurden ggf. vorliegende, auch auswärtig angefertigte Nachsorge-Aufnahmen genutzt, sofern damit die Nachsorgekriterien von mindestens drei Monaten nach Intervention eingehalten werden konnten.

Es gelten die Standardprotokolle für eine CT- oder MRT-Untersuchung.

- Standardprotokoll CT:
 - Gerät: Toshiba Aquilion™ 16, Japan
 - Kontrastmittel: oral (Gastrografin®) und intravenös (Imeron® 300)
 - 3 Phasen: arteriell – portalvenös – spätvenös

- Schichtdicke: 1 mm oder 5 mm
- Standardprotokoll MRT:
 - Gerät: Philips 1,5 Tesla, Niederlande
 - Hepatobiliäres leberspezifisches Kontrastmittel: Gd-EOB-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumin) intravenös (Primovist®)
 - Phasen:
 - T1 nativ (In-/Opposed Phase)
 - Thrive mit Kontrastmittel-Dynamik
 - T2 fettgesättigt und nicht-fettgesättigt
 - DWI (b=0, b=50, b=500) mit ADC-Map
 - Thrive-Primovist®-Spätphase koronar und axial
 - Single Shot koronar
 - BTFE (Balanced Turbo Field Echo)
 - Schichtdicke: 3 mm und 6 mm

2.4. Risikofaktoren

Es wurden verschiedene potentielle Risikofaktoren für Stichkanalmetastasen dokumentiert, um anschließend nach signifikanten Zusammenhängen zu suchen. Diese waren:

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Art des Primärtumors (ICD-10-Code und Lage innerhalb des Kolons)
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors
- Histologisches Grading und Staging des Primärtumors (TNM-Klassifikation) inklusive des Resektionsrandes (R-Status)
- Syn- oder metachrones Auftreten der Lebermetastasen
- Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen
- Bisherige Therapien der Lebermetastasen (Operation, Chemotherapie, lokal ablativ Maßnahmen wie RFA und/oder SIRT)
- Brachytherapie:
 - Katheteranzahl
 - Applizierte Dosis (in Gray)
 - Dauer der Bestrahlung (in Sekunden)

- Operateur (anonymisiert)
- Katheterplatzierung (CT- oder MRT-gestützt)
- Mögliche Fehlkatheter und deren Dosisbelegung

Als Grundlage dieser Daten diente die Datenbank Asena.

Anhand der Interventionsbilder wurden außerdem bestimmt:

- Anzahl der Lebermetastasen
- Lage der Lebermetastasen
- Größe der Lebermetastasen (größter Durchmesser, in Zentimetern)
- Wachstumsform der Lebermetastasen (sphärisch oder lobuliert)
- Gesamtkatheterlänge von der Haut bis zur Katheterspitze (in Zentimetern)
- Katheterlänge im Herd (in Zentimetern)
- Feststellung eines Durchstoßes durch den Herd und dessen Länge (Herdende bis Katheterspitze, in Zentimetern)

Hierfür wurde das PACS basierte Bildbetrachtungsprogramm INFINITT genutzt sowie an einem DIN-Norm-entsprechenden Befundungs-Bildschirm gearbeitet. Alle Längenmaße sind in Zentimetern angegeben. Die Entscheidung, ob eine sphärische oder lobulierte Wachstumsform der Zielvolumina vorliegt, oblag dem Radiologen.

2.5. Bildbetrachtung

Zur Fragestellung nach der Entstehung von Stichkanalmetastasen wurden sowohl die CT- bzw. MRT-Datensätze der Intervention genutzt als auch alle Aufnahmen der Nachsorgen, welche oben genannte Kriterien erfüllten (siehe 2.3.). Dabei wurde jeweils keine spezielle Phase ausgewählt, sondern die, deren Bildqualität am hochwertigsten erschien.

Es wurde eine Tabelle gemäß oben genannter Kriterien mittels Microsoft Excel® 2007 erstellt. Darin wurden jeder Katheter und jede therapierte Läsion mit einer Nummer codiert. Mit dieser Nummer wurden der jeweils passende Katheter und die Läsion in der Abschlussserie der Interventionsaufnahmen beschriftet. So wurde sichergestellt, dass diese zu einem späteren Zeitpunkt eindeutig identifizierbar und die Katheter einer bestimmten Läsion zuzuordnen waren.

Anschließend wurden Interventions- und Nachsorgeaufnahme von zwei Readern im Konsens ausgewertet.

Die Ergebnisse wurden auf den einzelnen Katheter bezogen in Ereignisse eingeteilt, deren Definition sich nun anschließt.

2.5.1. Stichkanalmetastase

Alle nach einer Brachytherapie neu aufgetretenen Metastasen, die sich im Bereich des ehemaligen Stichkanals befanden, galten zunächst als stichkanalmetastasensuskzept. Dabei wurde berücksichtigt, dass sich das Isozentrum der neuen Metastase im Radius von maximal 10 mm um den ehemaligen Stichkanal oder distal der Katheterspitze, im Sinne des Durchstechens, befand. Dies sollte in allen drei Bildebenen (axial, coronal und sagittal) zu beobachten sein. Es wurde nicht zwischen intra- oder extrahepatischer Metastasierung differenziert. Primär entscheidend war die Lokalisation im ehemaligen Stichkanal – also auch intrahepatisch.

Die neu aufgetretene Metastase liegt also entweder proximal des therapierten Herdes oder distal davon. Die proximale Stichkanalmetastase ist dem Zurückziehen des Katheters mit Verschleppung eventuell daran haftender Tumorzellen geschuldet, die sich im Stichkanal ansiedeln. Die distale Stichkanalmetastase kann durch das Durchstechen des Katheters durch die zu behandelnde Metastase entstehen, wie in Abbildung 2 zu sehen ist.

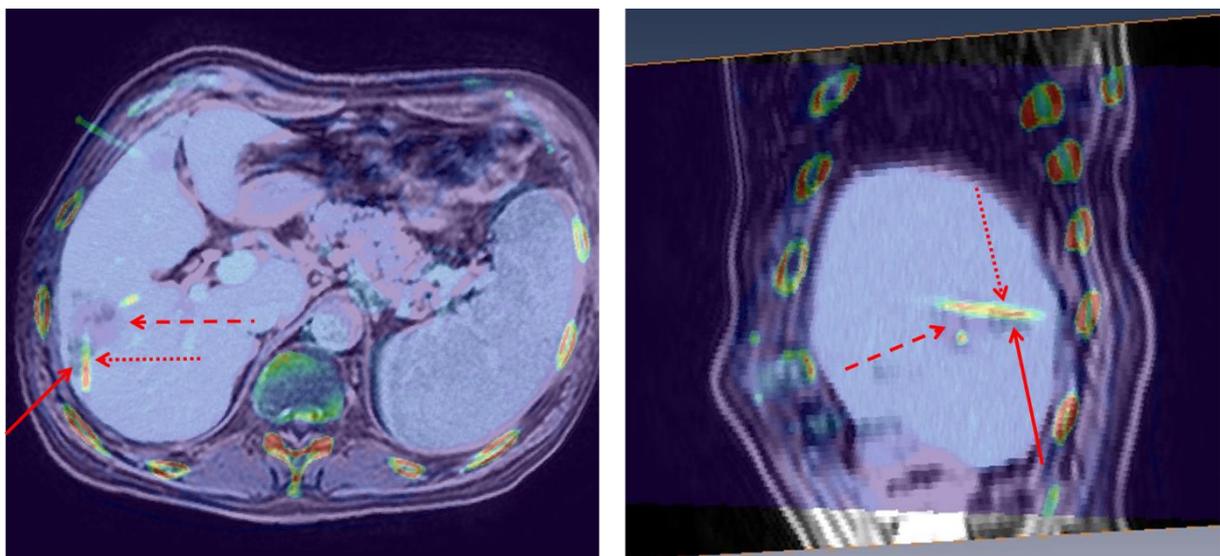


Abbildung 2: Stichkanalmetastase distal des behandelten Herdes durch Durchstechen; fusionierte Bilddatei;
Links: axiale Schnittebene; Rechts: sagittale Schnittebene;
Der durchgezogene Pfeil zeigt die Stichkanalmetastase, der gepunktete Pfeil zeigt den ehemaligen Katheterverlauf, der gestrichelte Pfeil zeigt das behandelte Zielvolumen;

Diese Kriterien galten nur, wenn kein systemischer Progress (Definition siehe 2.5.3.) vorlag.

Fielen bei dieser ersten Bildbetrachtung Metastasen im Bereich des früheren Katheterverlaufs auf, wurden sie von den Untersuchern zunächst vorläufig in das Ereignis „Stichkanalmetastase“ eingeordnet und im Verlauf der Fusion (siehe 2.6.) zugeführt. Haut- oder Peritonealmetastasen im Bereich des ehemaligen Stichkanals galten relativ sicher als Stichkanalmetastasen, wurden aber dennoch im Fusionsverfahren überprüft. In Abbildung 3 sind eine solche Weichteilmetastase und der zugehörige Katheter markiert.

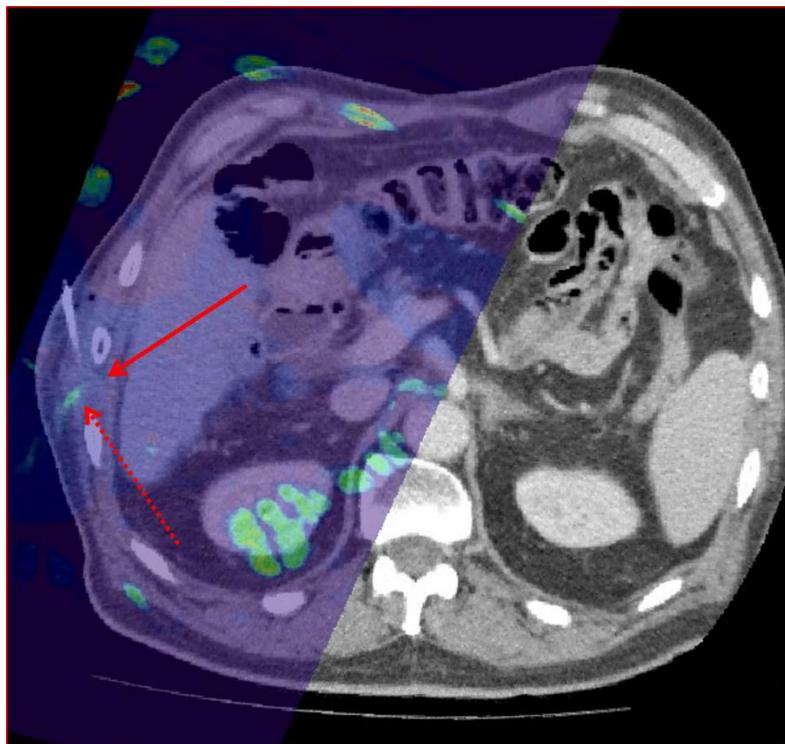


Abbildung 3: Stichkanalmetastase in den Weichteilen, fusionierte Bilddatei; Der durchgezogene Pfeil zeigt auf die Stichkanalmetastase intercostal, der gepunktete Pfeil zeigt den Verlauf des ehemaligen Katheters;

Alle anderen Ereignisse wurden zwar wie folgt eingeteilt, in der Statistik jedoch durchweg gleich als „kein Ereignis“ bzw. „keine Stichkanalmetastase“ behandelt.

Um die bis hierhin noch subjektive Auswertung zu verifizieren, erfolgte anschließend die Fusion der Interventions- und Nachsorge- bzw. Folgetherapieaufnahmen mittels des Softwareprogramms Amira® (Details siehe unter 2.6.).

2.5.2. Lokalrezidiv

Entsteht im Umfeld, genauer definiert weniger als 2,35 cm entfernt vom Rand der ehemals brachytherapierten Lebermetastase eine neue Metastase (gemessen ausgehend vom Zentrum des neuen Tumors) zählt diese als Lokalrezidiv, solange sie nicht unter die oben genannten Kriterien einer Stichkanalmetastase fällt (siehe 2.5.1.). Diese Definition basiert auf Ergebnissen einer histopathologischen Studie von Nanko et al., in der Lokalrezidive als von Mikrometastasen ausgehend angenommen werden [100].

2.5.3. Systemischer Progress

Treten nach einer Brachytherapie mehr als 10 neue Herde in der Leber auf und sind eventuell auch neue Metastasen in anderen Organen vorhanden, so deutet dies auf einen Systemischen Progress hin.

Die neuen Metastasen wurden segmentbezogen ausgezählt.

Alle Katheter, die bei diesen Patienten verwendet wurden, ab dem Zeitpunkt des Auftretens des systemischen Progresses oder danach, wurden zu dieser Kategorie gezählt. Weil in dieser Situation keine eindeutige Aussage mehr zur Stichkanalmetastasierung zu treffen ist, wurden diese Katheter als „Kein Ereignis“ gezählt und auch entsprechend in der Statistik gewürdigt.

2.5.4. „Lost in Follow-Up“

Existieren von einer Intervention keine Nachsorgeaufnahmen oder nur solche unter drei Monaten nach dieser, erfüllen alle hier verwendeten Katheter die Nachsorgekriterien nicht. Dies ist der Fall, wenn der Patient die Nachsorge nicht wahrgenommen hat bzw. die Nachsorge andernorts, beispielsweise wohnortnah, durchführen ließ und keine Aufnahmen und/oder Befunde an die Radiologische Abteilung der Universitätsklinik Magdeburg verschickt wurden. Auch ein frühzeitiger Tod kann zum Nicht-Erfüllen der Nachsorgekriterien führen. Sie können bei der Auswertung nicht verwertet werden.

2.5.5. Kein Ereignis

Dies liegt vor, wenn keines der oben genannten Ereignisse eingetreten ist. Der Patient bleibt Rezidiv-frei oder er hat eine neue Metastase, die visuell abgeschätzt

unabhängig des alten Herdes oder des Stichkanals ist, und damit keine der oben definierten Kriterien erfüllt.

2.6. Fusion

Um die bis hierhin noch subjektive Auswertung zu verifizieren, erfolgte die Fusion der Interventions- und entsprechenden Nachsorge- bzw. Folgetherapieaufnahmen mittels des Softwareprogramms Amira® Version 3.1 (Mercury Computer Systems™, Berlin, Germany) unter Anwendung der unabhängigen Bildregistrierung innerhalb der 3D-Visualisierungssoftware. Die auf Voxel-property basierende Registrierungsmethode erlaubt die affine Transformation (9 Freiheitsgrade: 3 Rotationen, 3 Skalierungen und 3 Scherbewegungen) durch die Untersuchung der normierten korrelativen Informationen [101].

Zunächst wurde die Leber inklusive eines circa 1 cm messenden Randes in jeder einzelnen Schicht der CT- bzw. MRT-Datensätze segmentiert. Anschließend erfolgte die Fusion der segmentierten Schichten, wobei die der Nachsorgeaufnahmen als Referenz für die der Interventionsbilder dienten (oder Folgeaufnahmen im Rahmen der nächsten Intervention). Dabei ist zu beachten, dass sich abhängig von der Güte der Segmentierung und der Fusion eine mittlere Abweichung der korrelierenden Schichten von 2,64 mm ergeben kann [102].

Dies wurde bei allen im obigen Schritt als Stichkanalmetastase klassifizierten Herden durchgeführt. Ebenso wurden Haut- bzw. Peritonealmetastasen fusioniert, um auch hier völlige Sicherheit über die Korrektheit der Aussage zu erlangen.

Die fusionierten Bilder wurden nochmals von zwei voneinander unabhängigen Radiologen untersucht. Bestätigte sich der Verdacht einer Stichkanalmetastase nicht (Abweichung über 2,64 mm um den Stichkanal, bzw. hinter der Katheterspitze gemäß Abweichungsgenauigkeit der Fusion) wurde der betreffende Katheter in der Statistik in der Kategorie "Kein Ereignis" geführt.

In den folgenden Abbildungen 4 und 5 werden weitere Beispiele der fusionierten Bilddateien, bei der sich eine Stichkanalmetastase bestätigte, gezeigt.

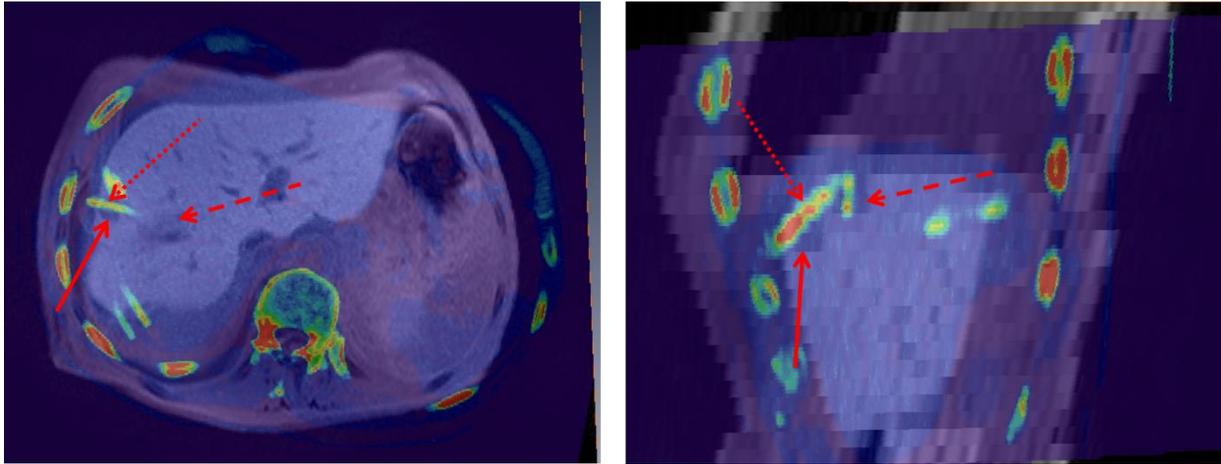


Abbildung 4: Beispiel 1 für eine bestätigte Stichkanalmetastase, fusionierte Bilddatei
 Links: axiale Schnittebene; Rechts: sagittale Schnittebene;
 Der durchgezogene Pfeil zeigt die Stichkanalmetastase, der gepunktete Pfeil zeigt den ehemaligen Katheterverlauf, der gestrichelte Pfeil zeigt das behandelte Zielvolumen;

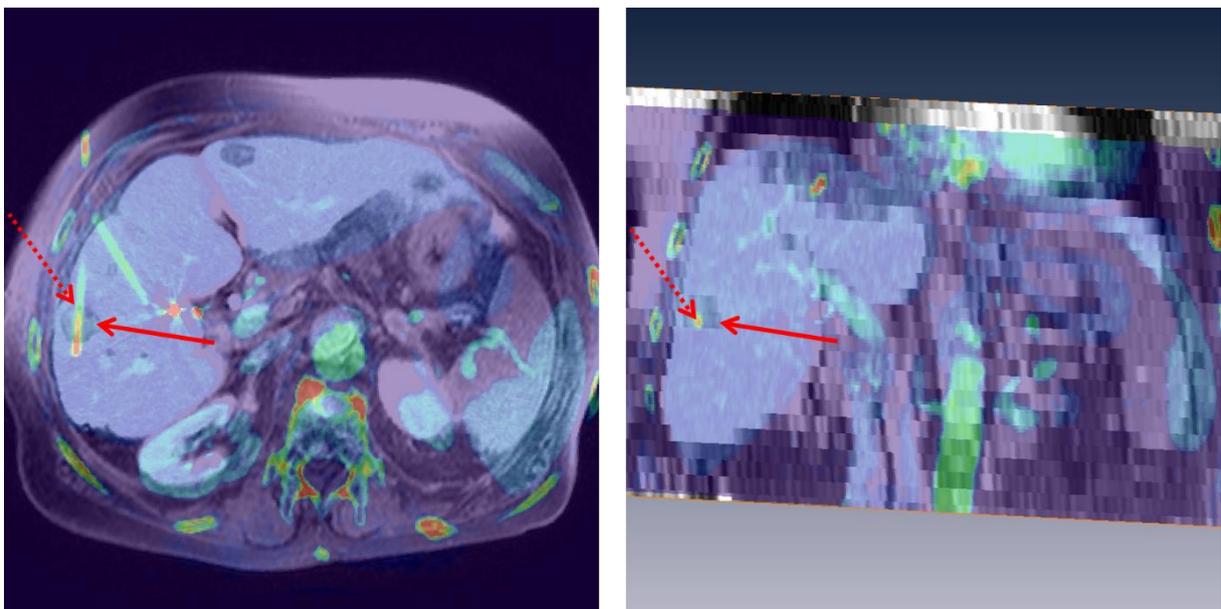


Abbildung 5: Beispiel 2 für eine bestätigte Stichkanalmetastase, fusionierte Bilddatei;
 Links: axiale Schnittebene; Rechts: koronale Schnittebene;
 Der durchgezogene Pfeil zeigt die Stichkanalmetastase, der gepunktete Pfeil zeigt den ehemaligen Katheterverlauf;

2.7. Datenanalyse und Statistik

Die Grundlage der Datengewinnung schaffte die bereits erwähnte Datenbank Asena der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg. Dieser konnten sowohl Stammdaten der Patienten wie Alter oder Geschlecht entnommen werden, als auch die Angaben zu Primärtumor und Lebermetastasen

sowie Details zu den Afterloading-Interventionen. Die einzelnen Informationen wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® 2007 für MS Windows® zusammengetragen, wobei hier Katheter-basiert geordnet wurde. Die in der Arbeit enthaltenen Grafiken wurden mittels dieser Daten und ebenfalls Microsoft Excel® 2007 erstellt.

Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® (Version 18.0) für MS Windows® und mittels der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, Version 9.2).

Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse, wobei zur genaueren Betrachtung eine Aufgliederung in drei Ebenen notwendig war: eine Patienten-, eine Herd- und eine Katheterebene.

Da viele der betrachteten Größen eine asymmetrische Verteilung aufwiesen, wurden zusätzlich zu Mittelwert und Standardabweichung immer der Median und die Extremwerte angegeben.

Gruppenunterschiede und Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden ebenfalls mit verteilungsunabhängigen Tests untersucht.

Gleiches galt für die Analyse des Ereignisses "Stichkanalmetastase". Hier wurden Berechnungen auf zwei Ebenen durchgeführt: der Patienten- und der Katheter-Ebene. Es wurden jeweils verschiedene Testverfahren genutzt, um einigen Besonderheiten Rechnung zu tragen. So sind die Katheter nicht komplett unabhängig voneinander betrachtbar, da sie in unterschiedlicher Anzahl zu einem bestimmten Patienten gehören. Anders ausgedrückt: auf Katheterebene wurden unterschiedliche Untersuchungen an derselben Person durchgeführt.

Die Zusammenhänge der Risikofaktoren mit dem Ereignis "Stichkanalmetastase" wurden sowohl in einer multivariaten Analyse als auch in Einzeltests untersucht.

Folgende statistische Methoden wurden verwendet: *generalised linear mixed model* (GLMM), H-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fisher und die logistische Regressionsanalyse. Für Analysen zur gleichzeitigen Betrachtung von zwei Einflussgrößen auf eine metrische Zielgröße wurden zweifaktorielle Varianzanalysen benutzt.

Bei allen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$ (zweiseitig) angenommen.

Die Auswahl und Durchführung der statistischen Analysen wurde mit Unterstützung von Herrn Professor Dr. rer. nat. S. Kropf aus dem Institut für Biometrie und

Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Statistik werden jeweils auf drei Ebenen präsentiert: auf Patienten-, Herd- und Katheterebene.

3.1. Deskriptive Statistik auf Patientenebene

Das Patientenkollektiv besteht aus 138 Patienten, zum größeren Teil aus Männern (61,6 %, absolut: 85) und zu 38,4 % aus Frauen (absolut: 53). Die mediane Nachbeobachtungszeit für einen Patienten innerhalb des von der Studie beobachteten Zeitraumes beträgt 543 Tage (Range: 47 – 2 202 Tage). Dabei wurden in der Analyse nur die Patienten berücksichtigt, welche den oben genannten Nachsorgekriterien entsprechen (siehe 2.3.).

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kolorektalen Tumorleidens durchschnittlich 63,7 Jahre alt (Median: 65,2 Jahre; Range: 34 – 85,5 Jahre).

Das gemittelte Mindestalter bei den Interventionen liegt bei 67,2 Jahren. Hier erstreckt sich die Verteilung von 36 bis 89,6 Jahren (Median: 68,8 Jahre).

Zur Beschreibung der kolorektalen Primärtumoren, auf welche die behandelten Lebermetastasen zurückzuführen sind, lassen sich folgende Häufigkeiten ableiten: Der überwiegende Anteil ist im Kolon lokalisiert. Dies wurde von der ICD-10-Klassifikation abgeleitet. Laut dieser gehören 52,9 % (absolut: 73) der Gruppe ICD-10 C18 an. Nur 8,7 % entstammen dem rektosigmoidalen Übergang (ICD-10 C19, absolut: 12) und 38,4 % direkt dem Rektum (ICD-10 C20, absolut: 53). Abbildung 6 gibt darüber einen Überblick.

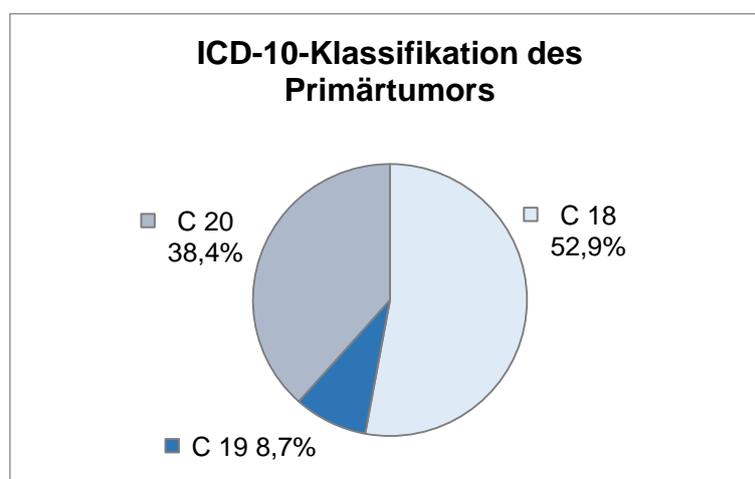


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der ICD-10-Klassifikation des Primärtumors des Patientenkollektivs

Der überwiegende Teil der Primärtumoren befand sich bei histologischer Sicherung und Staging bereits im T3-Stadium (63 %, absolut: 87), hatte also die Tunica muscularis bereits überschritten.

Die lymphogene Metastasierung teilte sich recht ausgeglichen auf in N0 mit 26,8 % (absolut: 37), N1 mit 29 % (absolut: 40) und N2 mit 36,2 % (absolut: 50). Bei 11 Patienten fehlen diesbezüglich Angaben.

Die Lebermetastase bzw. die Lebermetastasen wurden entweder synchron, also zum gleichen Zeitpunkt wie der Primärtumor, oder metachron, d.h. mit einiger Latenzzeit diagnostiziert. Hier liegt das Durchschnittsalter bei 66,5 Jahren (Median: 67,4 Jahre; Range: 45 – 84,3 Jahre).

Dementsprechend fällt auch der M-Status im Rahmen des Primär-Stagings aus: 32,6 % der Patienten (absolut: 45) wiesen zunächst keine Metastasen auf. Dem M1-Stadium ließ sich die Mehrheit von 54,3 % (absolut: 75) zuordnen. Bei 18 Patienten war die Datenlage hierzu unvollständig.

Interessant bei der Frage nach möglichen Risikofaktoren für Stichkanalmetastasen war auch die feingewebliche Untersuchung des Primärtumors hinsichtlich seines Differenzierungsgrades, auch Grading genannt. Dabei dominierte G2 (mäßig differenziert) mit 62,3 % (absolut: 86). G1 (gut differenziert) war lediglich mit 2,2 % (absolut: 3) vertreten, G3 (schlecht differenziert) mit 14,5 % (absolut: 20) und G4 (nicht differenziert) mit 0,7 %, was nur einem Fall entspricht. In 28 Fällen ist das Grading nicht bekannt. Von diesen entwickelten 4 Patienten im Verlauf eine Stichkanalmetastase, was einem Anteil von 26 % aller Patienten mit Stichkanalmetastasen entspricht. Eine Übersicht der Verteilung zeigt das folgende Diagramm (Abbildung 7).

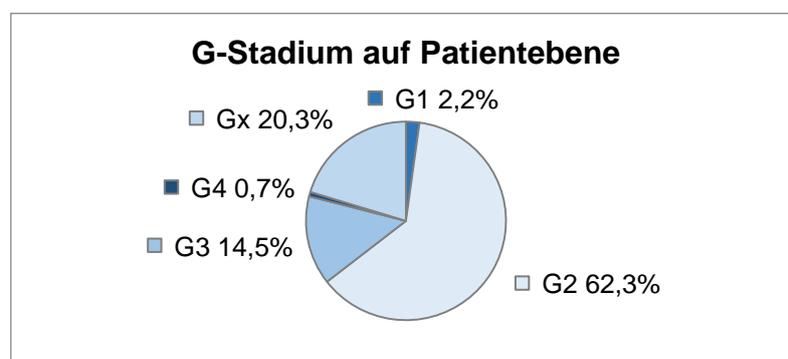


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Grading des Primärtumors des Patientenkollektivs

Die Primärtumoren wurden nahezu alle operativ (95,7 %) und durch Chemotherapie (87 %) behandelt.

Auch die Lebermetastasen wurden zum Teil unterschiedlichen Therapieregimen unterzogen, wie beispielsweise der operativen Entfernung der Metastase bzw. des Segments, aber auch anderen ablativen Verfahren wie der RFA oder der SIRT und/oder systemischer Chemotherapie.

Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in einer Salvage-Situation, in der die Brachytherapie eine gute Option darstellte.

Die Patienten wurden durchschnittlich mit 2,21 Interventionen behandelt (Median: 2; Range: 1 – 25). Eine einzeitige Therapie erhielten 34,8 % (absolut: 48). Bei zwei Fällen sind bis zu sieben Therapien beschrieben. Dies entspricht 1,4 % des Gesamtkollektivs. Veranschaulicht wird dies in Abbildung 8.

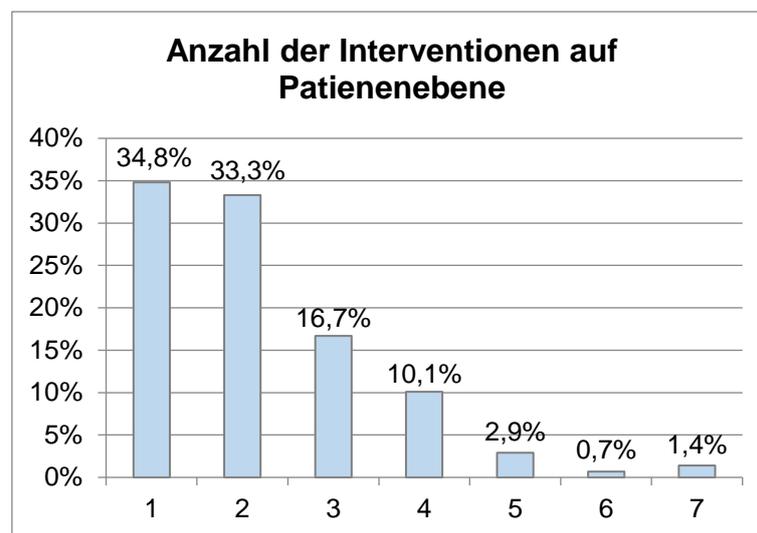


Abbildung 8: Anzahl der Interventionen der einzelnen Patienten; die x-Achse entspricht der Anzahl der Interventionen, die y-Achse gibt den Anteil der Patienten in Prozent wieder;

Über die Hälfte aller Patienten unterzog sich also nicht mehr als zweimal der Brachytherapie. Bei den Zielläsionen liegt der Durchschnitt bei 3,57 pro Patient, der Median bei 3. Die gesamte Katheteranzahl ist eine interessante Größe, wenn man von einem steigenden Risiko einer Stichkanalmetastasierung des Patienten pro eingebrachtem Katheter ausgeht. Eine Übersicht bietet Abbildung 9. Hier liegt das Mittel bei 7,96 insgesamt eingebrachten Kathetern pro Patient. In Einzelfällen werden bis zu 27 Kathetern beschrieben, die ein Patient in verschiedenen Sitzungen erhielt.

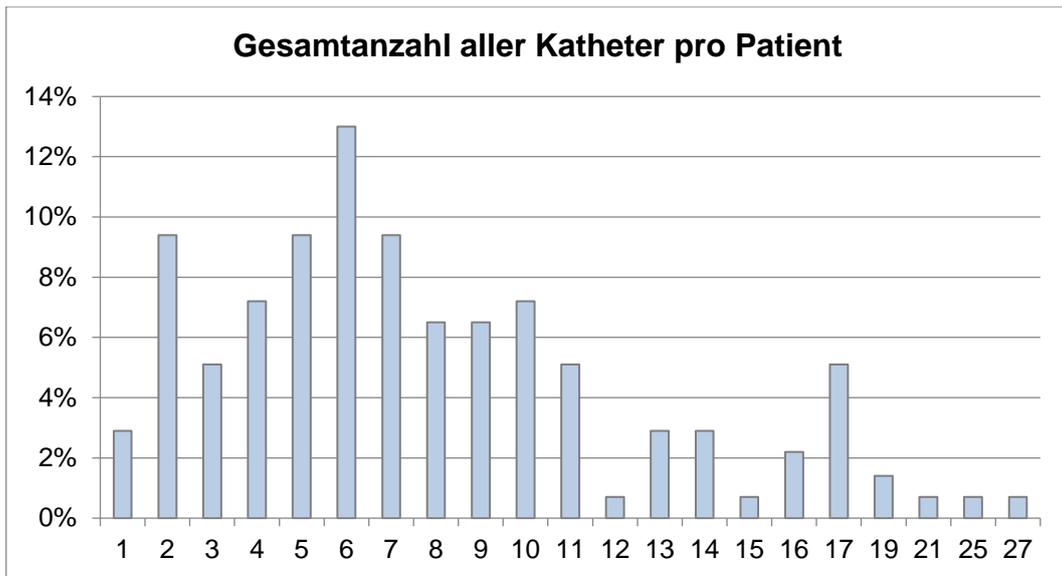


Abbildung 9: Übersicht der Gesamtanzahl aller Katheter pro Patient; die x-Achse entspricht der Anzahl der Katheter, die y-Achse gibt den Anteil der Patienten in Prozent wieder;

Die Katheterlänge von der Haut des Patienten bis zur Katheterspitze beträgt, aufsummiert über alle in einem Patienten verwendete Katheter, durchschnittlich 103,2 cm (Range: 8 – 320,5 cm).

3.2. Deskriptive Statistik auf Herdebene

Die Gesamtanzahl aller behandelten Herde beträgt 472.

Davon konnten im Verlauf 85 (18 %) nicht gemäß dem Mindestzeitraum von drei Monaten nachgesorgt werden. Dies wurde bei den Analysen berücksichtigt.

Die durchschnittliche Herdgröße beträgt 3,9 cm mit einer Spannweite von 0,5 cm bis 15,2 cm (Median: 3,3 cm). Die Mehrheit der Wachstumsformen der Zielvolumina ist als lobuliert anzusehen (91,3 %; absolut: 431). Nur ein kleiner Teil entspricht der sphärischen Form (8,7 %; absolut: 41), wie das folgende Diagramm zeigt.

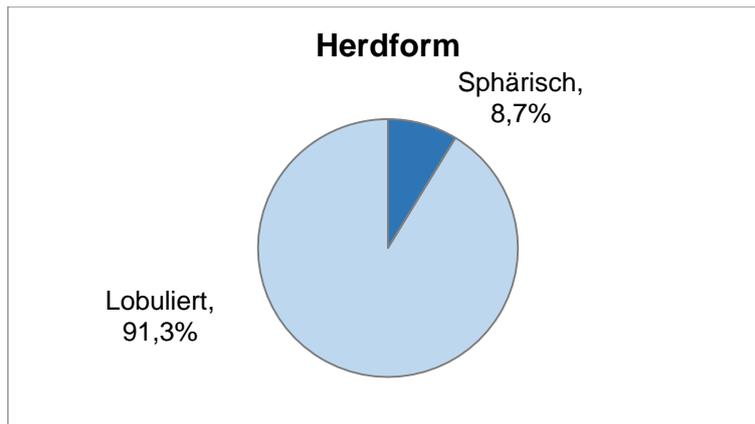


Abbildung 10: Herdform des Zielvolumens

Die Behandlung der Herde mittels Brachytherapie erfolgte zum Großteil in CT-Fluoroskopie (67,2 %; absolut: 317) und zu 32,8 % in MR-Fluoroskopie (absolut: 155). Insgesamt waren im Beobachtungszeitraum fünf Operateure tätig. In der folgenden Tabelle ist dargestellt, wie viele Zielvolumina der einzelne Operateur behandelte.

Übersichtsanalyse der Operateure auf Herdebene		
	absolute Zahlen	Prozentanteil
Operateur 1	6	1,3 %
Operateur 2	89	18,3 %
Operateur 3	88	18,6 %
Operateur 4	216	45,8 %
Operateur 5	72	15,3 %

Tabelle 1: Übersichtsanalyse der Operateure auf Herdebene

Bei der Auswertung der Interventionen wurde ebenfalls die Länge eines Katheters im Herd vermessen. Auch hier wurden diese summiert. Dabei ergibt sich folgende Verteilung: durchschnittlich verliefen die Brachytherapiekatheter im einzelnen Herd über eine Distanz von 7,33 cm. Die Verteilung erstreckt sich von 0 cm, wenn der Herd beispielsweise nicht tangiert wurde, bis maximal 68 cm bei Aufsummierung mehrerer eingebrachter Katheter.

Die Dosis, die später über die Katheter appliziert wurde, beträgt im Mittel 18,27 Gy und reicht von 0 Gy, wenn der Katheter nicht belegt wurde (z.B. bei Fehlkathetern) bis maximal 30,1 Gy. Die mittlere Bestrahlungszeit betrug 1 613 s. Auch hier liegt das Minimum bei 0 s, wenn über den Katheter nicht bestrahlt wurde.

Zu einem Durchstoß durch den Herd mit einem potentiellen Beimpfen des nachfolgenden Gewebes mit Tumorzellen kam es bei 47,7 % aller Zielvolumina (absolut: 225).

3.3. Deskriptive Statistik auf Katheterebene

In der Untersuchung wurden insgesamt 1 107 Katheter beurteilt.

Der durchschnittliche Zeitraum, in dem alle Katheter in den Nachsorge-Untersuchungen beobachtet wurden, beträgt 258 Tage (Median 256 Tage; Range: 92 – 509 Tage). Insgesamt sind bei 222 Kathetern, was einem Anteil von 20 % aller Katheter entspricht, keine Nachsorgeuntersuchungen vorgenommen worden, entweder, weil der entsprechende Patient diese nicht wahrgenommen hatte bzw. vor der Nachsorge verstarb oder die nächste Kontrolle oder Folgeintervention außerhalb des festgelegten Mindestzeitraumes lag.

Die durchschnittliche Länge, die ein Katheter von Haut bis zu seiner Spitze misst, beträgt 12,86 cm (Median: 12,7 cm; Range: 0,5 - 26,9 cm). Die durchschnittliche Länge eines Katheters innerhalb des Zielvolumens beträgt 3,13 cm (Median: 2,7 cm; Range: 0 – 15,1 cm).

Dabei lag der Anteil an während der Intervention durch den Herd gestoßenen Kathetern bei 30,2 % (absolut: 334). Im Schnitt wurde ein Katheter 0,48 cm über die Läsion hinaus vorgeschoben, bezogen auf alle Katheter. In einem Fall sogar bis zu 9 cm. Hier ist in weiterer Folge keine Stichkanalmetastase beschrieben. In Bezug auf alle durchgestoßenen Katheter liegt die Durchschnittslänge bei 1,63 cm (Minimum 0,3 cm; Median 1,4 cm).

Die Katheter wurden zu 80,4 % CT-gesteuert positioniert und nur zu 19,6 % unter MR-Fluoroskopie.

In der an die Intervention anschließenden Bestrahlung wurden die Katheter im Schnitt 1 805 Sekunden belegt (Median: 1 644 s; Range: 0 – 4 682 s) und das mit einer Bestrahlungsdosis von 17,65 Gy im Mittel (Median: 18,81 Gy; Range: 0 – 36 Gy).

13 Katheter (1,2 %) wurden als „Fehl Katheter“ klassifiziert. Sie wurden zum Großteil (69,2 %) nicht mit Strahlung belegt. Daher liegen oben beschriebene Minima bei 0 Gray bzw. 0 s. Betrachtet man hier die einzelnen Katheter, kann man feststellen, dass keinem dieser Fehl Katheter eine Stichkanalmetastase zuzuordnen ist.

3.4. Deskriptive Statistik der Stichkanalmetastasen

Betrachtet man nun die Rate der entstandenen Stichkanalmetastasen, liegt diese auf Ebene der Patienten bei 10,9 %. Bei insgesamt 15 Patienten wurden eine oder mehrere Stichkanalmetastase (maximal zwei) festgestellt und gemäß der im Methodenteil genannten Verfahren verifiziert. Bei einem Patient wurde an zwei verschiedenen Interventionen jeweils eine Stichkanalmetastase gesetzt. Dies wird jedoch auf Ebene der Katheter nochmals zur Sprache kommen. Die übrigen Patienten entwickelten im Verlauf nur jeweils eine Stichkanalmetastase an einem Interventionsdatum durch einen Katheter.

Auf der Zielvolumina-Ebene ergaben sich 16 Herde, bei denen nachfolgend an die Behandlung eine Stichkanalmetastase festgestellt wurde. Damit lässt sich eine Häufigkeit für das Auftreten einer Stichkanalmetastase von 3,4 % berechnen. Davon sind 68,8 % proximal der ursprünglichen Metastase. Fünf Stichkanalmetastasen (31,2 %) wurden durch die Durchstechung dieser dahinter geimpft.

Insgesamt 17 Katheter verschuldeten Stichkanalmetastasen. Dies entspricht einer Häufigkeit von 1,5 %. Zwei dieser Katheter wurden in einer Interventionssitzung verwendet. Durch den fast identischen Verlauf innerhalb des Patienten (und die Größe der entstandenen Metastase) ist nicht eindeutig, welcher dieser die Stichkanalmetastase verursacht hat.

Von den 17 Kathetern waren bei 11 Kathetern die Stichkanalmetastasen proximal des Herdes zu finden, ereigneten sich also beim Zurückziehen des Katheters. Das entspricht einem Anteil von 64 % bzw. 1 % bezogen auf das Gesamtkollektiv aller Katheter. 6 Metastasen sind distal des ursprünglichen Zielvolumens anzutreffen (36 % bzw. 0,5 % von 1 107 Kathetern). Betrachtet man die einzelnen Modalitäten, ergibt sich ein Anteil von 1,1 % Stichkanalmetastasen nach CT-gesteuerten und 3,2 % nach MRT-gesteuerten Punktionen. Abbildung 11 stellt grafisch sowohl die Häufigkeit von Stichkanalmetastasen auf Katheterebene sowie deren anatomischen Bezug zum ursprünglichen Zielvolumen dar.

Der mittlere Zeitraum, nach dem eine Stichkanalmetastase entdeckt wurde (respektive im Follow-Up sichtbar war), beträgt 275 Tage (Median: 251 Tage; Range: 92 – 509 Tage). Vergleicht man diese Zeit mit der medianen Nachsorgezeit der Patienten (543 Tage) ist dies nach knapp der Hälfte der Zeit der Fall bzw. anders

ausgedrückt: der mediane Beobachtungszeitraum aller Patienten war etwa doppelt so lang wie der mediane Zeitraum, in dem die Stichkanalmetastasen festzustellen sind.

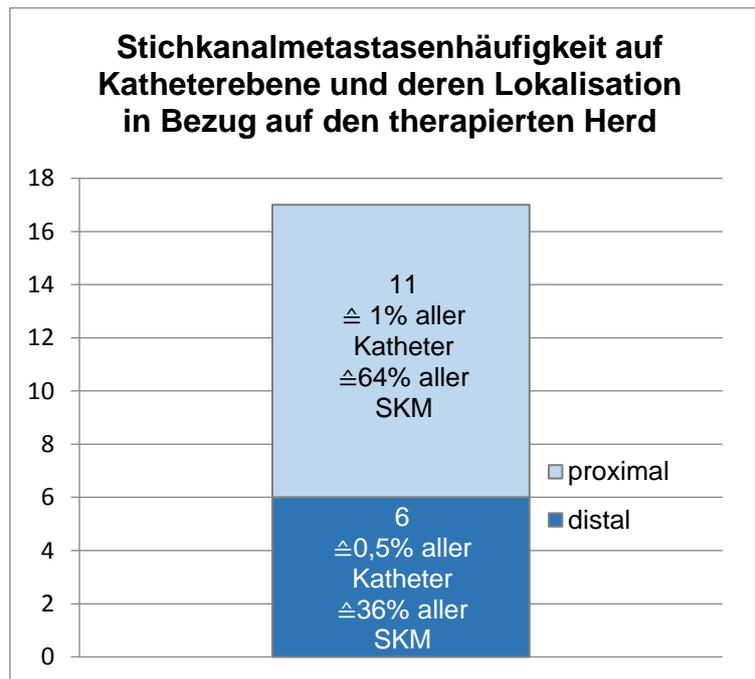


Abbildung 11: Stichkanalmetastasenhäufigkeit auf Katheterebene und deren Lokalisation in Bezug auf den therapierten Herd; hellblau: proximal des therapierten Herdes, dunkelblau: distal des therapierten Herdes

3.5. Risikofaktoren für die Entstehung einer Stichkanalmetastase

3.5.1. Analyse auf Patientenebene

Zunächst wurden auf Ebene der Patienten fünf Faktoren für das Risiko einer Stichkanalmetastase in einer multivariaten Analyse gemeinsam betrachtet: das Grading des Primärtumors, die Gesamtanzahl aller Interventionen, die Anzahl aller behandelter Zielvolumina, die Anzahl aller eingebrachter Katheter und ob der Herd bei der Intervention durchstoßen wurde (bezeichnet als „Durchstoßen des Herdes“). Tabellarisch ist dies im Folgenden aufgeführt.

Logistische Regression auf Patientenebene			
Faktoren	Signifikanz p=	95 % - Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Durchstoßen des Herdes	0,445	0,261	21,225
Grading	0,196	0,652	8,024
Gesamtanzahl aller Interventionen	0,582	0,577	2,659
Gesamtanzahl aller Zielvolumina	0,921	0,804	1,273
Gesamtanzahl aller Katheter	0,333	0,926	1,255

Tabelle 2: Logistische Regression der Risikofaktoren auf Patientenebene

Hier ist eindeutig bei keinem der Parameter eine Signifikanz zu erkennen. Keine der in der multivariaten Analyse beobachteten Risikofaktoren erreichen das Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Bei der gemeinsamen Betrachtung heben die einzelnen Einflussgrößen die Signifikanzen untereinander auf.

Außerdem mussten 28 Patienten aufgrund fehlender Angaben zum Grading ausgeschlossen werden. Darunter befinden sich 4 Patienten mit je einer Stichkanalmetastase.

So werden nun diese fünf Faktoren sowie weitere Größen im Einzelnen betrachtet. Einen Überblick über die Ergebnisse liefert Tabelle 3.

Beim Grading ändert sich die obige Aussage nicht. Der Wert ($p = 0,177$) ist nahezu identisch mit dem der gemeinsamen Berechnung der Parameter. Eine Signifikanz ergibt sich also auch hier nicht. Auf Patientenebene besteht also kein nennenswerter Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Auftreten einer Stichkanalmetastase. Auch hier muss beachtet werden, dass aufgrund fehlender Daten 28 Patienten nicht mit eingerechnet werden konnten, von denen vier eine Stichkanalmetastase haben, was einem Anteil von 26 % aller Patienten mit Stichkanalmetastasen entspricht.

Ebenfalls nicht bedeutsam ist die TNM-Klassifikation.

Anders stellt sich die Einzelrechnung dar, die zur Zielgröße Stichkanalmetastase den Faktor Gesamtanzahl aller Interventionen, denen sich ein Patient unterzieht, gegenrechnet. Diese Gesamtanzahl aller Interventionen weist bei separater Betrachtung einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße auf ($p = 0,009$).

Jede Intervention, der sich ein Patient mehr unterziehen muss, erhöht bei ihm das Risiko, eine Stichkanalmetastase zu bekommen, um den Faktor 1,671. Das Konfidenzintervall relativiert dies etwas und besagt, dass der Faktor zwischen 1,158 und 2,411 liegen könnte, aber damit auf jeden Fall über 1. Das heißt, eine hohe Gesamtanzahl der Interventionen, der sich ein Patient unterzieht, erhöht das Risiko im Hinblick auf das Entstehen einer Stichkanalmetastase.

Auch die Gesamtanzahl aller behandelten Leberherde und die Gesamtkatheteranzahl scheinen jeweils eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung von Stichkanalmetastasen zu spielen ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,03$).

Jeder Katheter mehr, der in die Leber eines Patienten eingebracht wird, erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Stichkanalmetastase um 1,142 mit entsprechendem Konfidenzintervall.

Eine weitere Signifikanz ergibt sich bei der Aufsummierung der Katheterlängen von der Haut des Patienten bis zur Katheterspitze ($p = 0,05$): je länger die Gesamtkatheterlänge im Patienten, desto höher das Risiko für eine Stichkanalmetastase.

Relevant ist in der Berechnung das (höhere) Alter des Patienten, im Speziellen das Alter bei der Erstdiagnose des kolorektalen Tumors ($p = 0,015$), das Alter bei der ersten Intervention ($p = 0,017$) und das der letzten ($p = 0,01$).

Risikofaktoren auf Patientenebene	
Faktoren	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test p=
Grading	0,117
T-Stadium	0,178
N-Stadium	0,388
M-Stadium	0,162
Summe der Katheterlänge (Haut bis Spitze)	0,05
Gesamtanzahl aller Interventionen	0,009
Gesamtanzahl aller Zielvolumina	0,04
Gesamtanzahl aller Katheter	0,03
Alter bei der ersten Intervention	0,017
Alter bei der letzten Intervention	0,01
Alter bei der Erstdiagnose	0,015

Tabelle 3: Analyse der Risikofaktoren auf Patientenebene

3.5.2. Analyse auf Katheterebene

Auf Ebene der Katheter wurden alle erhobenen, im Methodenteil aufgezählten Risikofaktoren auf eine mögliche Abhängigkeit von der Zielgröße Stichkanalmetastase überprüft. Alle Parameter wurden separat betrachtet. Dabei wurden, wie oben bereits beschrieben, die Ergebnisse des GLMM mit einem U-Test bei den stetigen Größen und einem Chi-Quadrat-Test bei den kategorialen Faktoren überprüft. Die Ergebnisse der Analysen sind jeweils in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Hier konnten bei den stetigen Größen, wie Größe des Herdes (GLMM: $p = 0,196$), Länge des Katheters von der Haut bis zur Spitze (GLMM: $p = 0,4276$), Katheterlänge im Herd (GLMM: $p = 0,6305$) und die Länge der durchgestoßenen Katheter (GLMM: $p = 0,1133$) keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit dem jeweiligen U-Test.

Auch die Bestrahlungszeit (GLMM: $p = 0,3554$) zeigte keinen Einfluss auf die Entstehung einer Stichkanalmetastase. Allenfalls ist bei der applizierten Dosis ein leichter Trend mit einem p von $0,0815$ festzustellen, der sich im U-Test allerdings nicht bestätigt ($p = 0,103$).

Das Grading ist, betrachtet auf Katheterebene, ein bedeutsamer Einflussfaktor (GLM: $p = 0,0346$; U-Test: $p = 0,0101$). Berechnet man die zugehörige Odds Ratio, liegt diese bei $2,974$. Das würde theoretisch einen Risikozuwachs um den Faktor $2,974$ je höherer G-Stufe bedeuten. Zu beachten ist, dass nur 864 Katheter in der Analyse berücksichtigt werden konnten, da nur hier das G-Stadium bekannt ist. Davon haben 13 Katheter eine Stichkanalmetastase verursacht. Damit werden 4 Katheter, die ebenfalls eine Stichkanalmetastase hervorgerufen haben, aufgrund unbekanntem Gradings nicht berücksichtigt ($23,5\%$ von 17 Kathetern).

Ebenso von Bedeutung scheint das Alter des Patienten bei der ersten Intervention zu sein. Es ist ein starker Trend in der GLMM-Rechnung festzustellen ($p = 0,0674$), respektive signifikant im U-Test mit $p = 0,0384$. Genauso verhält es sich mit dem Alter bei der Erstdiagnose des Primärtumors. Der aufschlussreiche Trend ($p = 0,0657$) im GLMM bestätigt sich mit einer eindeutigen Signifikanz ($p = 0,0428$) im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Mit einer Odds Ratio von je $1,0491$ beim Alter bei Erstintervention und $1,0507$ beim Alter bei Erstdiagnose kann man folgende Aussage formulieren: jedes Jahr mehr bzw. älter steigert das Risiko für das Auftreten einer Stichkanalmetastase um 5% . Dies deckt sich mit der Analyse auf Patientenebene.

Analyse der stetigen Größen auf Katheterebene		
	generalised linear mixed model p =	Wilcoxon- Mann- Whitney-Test p =
Herdgröße	0,1960	0,2576
Summe der Katheterlänge von Haut bis Spitze	0,4276	0,3291
Summer der Katheterlänge im Herd	0,6305	0,8529
Länge des Durchstoßes	0,1133	0,1713
Dosis	0,0815	0,103
Zeit	0,3554	0,4849
T-Stadium des Primärtumors	0,1503	0,0842
N-Stadium des Primärtumors	0,7707	0,6991
M-Stadium des Primärtumors	0,0789	0,0645
G-Stadium des Primärtumors	0,0346	0,0101
Alter bei der Erstdiagnose des Primärtumors	0,0674	0,0384
Alter bei der ersten Intervention	0,0657	0,0428

Tabelle 4: Analyse der stetigen Größen der Risikofaktoren auf Katheterebene

Wendet man sich nun den kategorialen Größen zu, ist hier eine klare Signifikanz zu erkennen: Der p-Wert des GLMM bei den Parametern CT- oder MRT-gesteuerte Punktion ist mit 0,0345 eindeutig signifikant. Im folgenden Chi-Quadrat-Test fällt das Ergebnis mit $p = 0,0239$ wie erwartet noch deutlicher aus. Mit einer Odds-Ratio von 2,927 ergibt das ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für Stichkanalmetastasen nach MRT-kontrollierter Katheteranlage.

Alle anderen kategorialen Größen, wie das Geschlecht des Patienten ($p = 0,1865$), die Lage des Primärtumors ($p = 0,5491$), die Form des Herdes ($p = 0,1777$), das syn- oder metachrone Auftreten dieses ($p = 0,2167$) und ob dieser bei Intervention durchstoßen wurde ($p = 0,3079$), ergeben keinen bedeutsamen Effekt und somit keinen Hinweis auf ein höheres Risiko für das vermehrte Auftreten einer Stichkanalmetastase.

Analyse der kategorialen Größen auf Katheterebene		
	generalized linear mixed model	Chi-Quadrat-Test
Geschlecht	0,1865	0,1620
ICD-10-Klassifikation	0,5491	0,5302
syn-/metachrones Auftreten der Lebermetastase	0,2167	0,1911
Herdform	0,1777	0,1560
Durchstoß des Herdes	0,3079	0,3191
CT-/MR-Fluoroskopie-gesteuert	0,0345	0,0239

Tabelle 5: Analyse der kategorialen Größen der Risikofaktoren auf Katheterebene

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend berücksichtigt die statistische Auswertung 138 Patienten, welche überwiegend männlich waren und sich meist in der sechsten Lebensdekade befanden. Die Primärtumore dieser Patienten waren zu einem Großteil der Entität C18 (laut ICD-10-Codierung) zuzuordnen, und es fanden sich bei Diagnosestellung mehrheitlich bereits Lebermetastasen. Durchschnittlich erhielten die Patienten 2 Interventionen mit durchschnittlich insgesamt 7 Kathetern bei durchschnittlich 3 Läsionen. Insgesamt wurden 472 Herde betrachtet. Diese zeigten zumeist eine lobulierte Form. Insgesamt 1 107 Katheter wurden, meist CT-gesteuert, in diese Herde eingebracht.

Bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 543 Tagen traten bei knapp 11 % aller Patienten Stichkanalmetastasen auf, überwiegend proximal des behandelten Herdes. Bezogen auf die Gesamtanzahl der Katheter war dies bei 17 Kathetern der Fall, was einem Anteil von 1,5 % aller verwendeten Katheter entspricht. Der Nachsorgezeitraum war bei einem medianen Zeitraum von 275 Tagen bis zur Registrierung der Stichkanalmetastasen etwa doppelt so lang gewählt. Prozentual traten die Stichkanalmetastasen mit 3,2 % etwas häufiger nach MRT-gesteuerten Punktionen auf (CT-gesteuert: 1,1 %).

In der multivariaten Analyse fiel kein signifikanter Risikofaktor auf.

Bei der univariaten Analyse fielen signifikante Einflüsse bezogen auf die Zielgröße Stichkanalmetastase bei Gesamtanzahl der Interventionen, der therapierten Herde sowie der Katheter pro Patient und der kumulierten Gesamtlänge der Katheterverläufe im Patienten auf. Des weiteren zeigten sich das Patientenalter und die Modalität der Intervention (CT- oder MRT-Fluoroskopie) als relevante Einflussgrößen.

Berechnet auf Katheterebene erreichte auch das Grading Signifikanzniveau, allerdings nicht auf Patientenebene. Hier ist kritisch anzumerken, dass bei einem Viertel der Patienten mit Stichkanalmetastasen die Angaben zum Grading fehlten und diese Daten somit nicht in die Analyse miteinbezogen werden konnten.

Abschließend kann also festgestellt werden, dass eine Zunahme der Gesamtanzahl der Interventionen, der zu behandelnden Zielvolumina sowie der Katheter das Risiko für das Entstehen einer Stichkanalmetastase erhöhen. Ebenso verhält es sich mit der Katheterlänge: je länger der Katheterverlauf im Körper des Patienten um so höher das Risiko.

Ein anderer Aspekt, der sich bei den statistischen Berechnungen aufgetan hat, ist der wesentliche Einfluss des Alters bei der ersten Intervention und bei Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms. Auch hier gilt: je höher das jeweilige Patientenalter, desto höher das Risiko für die Entstehung einer Stichkanalmetastase. Eine mögliche Erklärung, warum genau diese beiden Größen gleich richtungsweisend sind und in der statistischen Analyse korrelieren, ist der möglicherweise recht ähnliche Abstand bei allen Patienten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose zum Zeitpunkt der ersten Intervention.

Das Grading eines Tumors hat ebenfalls signifikanten Einfluss auf das Entstehen einer Stichkanalmetastase. Leider kann dies in dieser Arbeit nur bedingt gezeigt werden, da ein wesentlicher Anteil an Angaben zum Grading genau bei den Patienten mit Stichkanalmetastasen fehlt.

Viel Relevanz, vor allem in Hinblick auf die klinische Handhabung der Ergebnisse der Studie, hat die verwendete Modalität bei Intervention. Hierbei war ein eindeutig höheres Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen bei MRT-gesteuerten Punktionen zu erkennen.

Dies gibt den Anstoß zur folgenden Diskussion.

4. Diskussion

Das noch recht neue Verfahren der Brachytherapie ist eine minimal invasive radiologisch-interventionelle Therapieform. Sie hat sich bislang als sichere und effektive Methode zur Behandlung von verschiedenen Tumorentitäten erwiesen. Bis dato wird es vor allem bei Patienten in einer Salvage-Situation, meist im Rahmen von Studien angewandt. Bei guten Erfolgsergebnissen wurde diese lokal ablativ Therapieform ganz aktuell in die neuen ESMO-Leitlinien zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms aufgenommen [58]. Zur weiteren Etablierung dieser Therapieform sind umfassende Kenntnisse über mögliche Komplikationen und deren Einordnung gegenüber den therapeutischen Vorteilen, die dieses Verfahren den Patienten bietet, essentiell.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit von Stichkanalmetastasen bei HDR Brachytherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zu bestimmen und mögliche Einflussgrößen heraus zu filtern. Im retrospektiven Studiendesign konnten 138 Patienten bzw. insgesamt 1 107 Katheter in einem medianen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten untersucht werden.

Dabei wurden die Interventions- und Nachsorgeaufnahmen mit suspekt erscheinenden, neu aufgetretenen Metastasen nach Therapie mit Hilfe des Softwareprogramms Amira® fusioniert – ein bis dahin für diesen Zweck noch nicht angewandtes Verfahren. Auf diese Weise konnten 16 Stichkanalmetastasen bei insgesamt 15 Patienten entdeckt werden, verursacht von 17 Kathetern, was einem Risiko bezogen auf die Patienten von 10,9 % bzw. auf die Katheter von 1,5 % entspricht.

In der Literatur gibt es bis dato keine vergleichbaren Ergebnisse. Das Ereignis Stichkanalmetastase nach Brachytherapie ist bislang ein Phänomen, das weder im Zusammenhang mit größeren Studien noch als Einzelfall publiziert wurde. In einer Vergleichsstudie zwischen TACE und Brachytherapie bei hepatozellulären Metastasen wird explizit erwähnt, dass kein Fall von Stichkanalmetastasierung auftrat [103]. Dennoch war bei einem Verfahren, bei dem, vergleichbar mit anderen invasiven Techniken wie einer Biopsie oder anderen lokal ablativen Verfahren, Fremdmaterial durch (gesundes) Gewebe hindurch bis in eine Metastase und zurück bewegt wird, davon auszugehen, dass es auch hier zur Beimpfung von Tumorzellen entlang des Stichkanals kommen kann. Dies ist auf die histopathologischen Eigenschaften von

Metastasen zurückzuführen: Tumorzellen zeichnen sich durch weniger Zell-zu-Zell-Adhäsion innerhalb von Tumorverbänden aus, als das in normalem Gewebe der Fall ist und damit der Fähigkeit zu migrieren und neue Zellverbände zu gründen [104]. Ein Tiermodell-Versuch zeigte die Absiedelungen von 1 000 bis 100 000 Tumorzellen entlang des Stichkanals nach Feinnadelbiopsie [105].

Es gibt eine Reihe von Fallberichten, Reviews und auch größer angelegten Studien, meist im retrospektiven Design, die von Stichkanalmetastasen vor allem nach Biopsie, aber auch nach Radiofrequenzablation und perkutaner Ethanolinjektion berichten. Auch im Zusammenhang mit Mikrowellen- und Kryoablation werden Stichkanalmetastasen genannt [106] [107]. Die Tumorentitäten sind unterschiedlich. Die meisten Daten existieren jedoch zum hepatozellulären Karzinom. Daten zu kolorektalen Lebermetastasen hingegen gibt es bislang noch wenig [108]. Die verwendeten Untersuchungs- bzw. Bildgebungsmodalitäten sind meist Ultraschall oder die Computertomographie. Die Stichkanalmetastasenrate bezieht sich jeweils auf den Patienten.

Die erste Fallbeschreibung einer Stichkanalmetastase geht auf das Jahr 1979 zurück. Ferrucci et al. beschreiben das Auftreten einer Impfmastase nach Biopsie eines Pankreaskarzinoms [109]. Die Arbeit mit der mit Abstand größten Studienpopulation, nämlich bis zu 63 108 Biopsien an abdominellen Tumoren unterschiedlicher Entitäten ist aus dem Jahre 1991 von Smith et al. und basiert auf Fragebögen und Literaturrecherche. Hier wurde eine Stichkanalmetastasenrate von 0,005 – 0,009 % angegeben [110]. Eine im gleichen Jahr erschienene Studie von Lundstedt et al. berichtete von 5 Fällen aus 5 000 Biopsien, also 0,1 %. Die Tumorentitäten und Metastasenlokalisationen waren auch hier nicht differenziert [111].

Bei wissenschaftlichen Studien, die nur das hepatozelluläre Karzinom betrachten, reichen die berichteten Stichkanalmetastasenraten nach Biopsie durchschnittlich von 0,76 – 3,2 %. Zwei Reviews mit einer Studienpopulation von 2 242 bzw. 1 340 Patienten zeigen sehr ähnliche Ergebnisse mit 2,29 % und 2,3 % [112] [113]. Zwei weitere retrospektive Studien variieren in ihren Ergebnissen mit 0,76 % und 3,2 % bei je 1 055 und 31 Patienten [114] [106]. Takamori et al. gehen sogar von Raten über 5 % aus [115].

Bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms werden weitaus höhere Raten bei jedoch viel kleineren Studienpopulationen verzeichnet. Ohlsson et al. untersuchte das Risiko

und den Nutzen von Biopsien zur Diagnostik suspekter Lebertumore retrospektiv. Unter den 51 Patienten mit histologisch gesicherten kolorektalen Lebermetastasen traten 5 Stichkanalmetastasen auf (10 %). Zum Vergleich: nur jeweils eine Impfmetastase wurde einer Metastase eines Gallenblasenkarzinoms und der eines hepatozellulären Karzinoms zugeordnet [116]. 16 % (von 43 Patienten) wurden in einem multizentrischen Review von Rodgers et al. beschrieben [108] und sogar 19 % in einer zwei Jahre später erschienenen retrospektiven Literaturrecherche. Die Studienpopulation war mit 90 Patienten die bislang umfangreichste [117]. Die in dieser Arbeit erhobene, ebenfalls auf die Patienten bezogene Stichkanalmetastasenrate von knapp 11 % liegt also bezogen auf die Entität im unteren Bereich, wenn man das bioptische Verfahren dem der Brachytherapie gegenüberstellt, im Vergleich zur Entität des hepatozellulären Karzinoms hingegen deutlich darüber. Zu bedenken sind jedoch die bislang eindeutig kleineren Studienpopulationen bei kolorektalen Karzinomen.

Ähnlich der Brachytherapie wird auch bei der Radiofrequenzablation mit Kathetern gearbeitet, die bildgestützt in einem Tumor plaziert werden. Sie ist bereits in der neuen S3-Leitlinie der AWMF als Methode aufgeführt und wird in bestimmten Situationen empfohlen, beispielsweise bei nicht resektablen Lebermetastasen oder wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt [9]. Die neuen ESMO-Guidelines empfehlen die RFA bei Läsionen, welche kleiner als 3 cm sind [58].

Die bislang berichteten Stichkanalmetastasenraten, bezogen ausschließlich auf das hepatozelluläre Karzinom, reichen von 0, – 5,56 %, was einem mittleren Risiko von 1,73 % entspricht [118]. Die Autoren dieses Reviews differenzieren auch, ob vor der RFA eine Biopsie durchgeführt wurde oder nicht. In Kombination mit Biopsie liegt die mittlere Stichkanalmetastasenhäufigkeit bei 2,5 % (bei insg. 2 218 Patienten). Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Rate: In der Gruppe der nur RFA-behandelten Patienten (Anzahl: 1 525) gibt es auch solche, in denen eine Ablation des Stichkanals präventiv vorgenommen wurde. In der Literatur findet sich auch ein Ausreißer mit einer Stichkanalmetastasenrate von 12,5 %: Llovet et al. untersuchten vorrangig die Komplikation der Impfmetastasen bei HCC nach RFA, um den Benefit der Therapie für Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, zu bestimmen. Bei 32 Patienten wurden in der Nachsorge 4 Stichkanalmetastasen detektiert. Eine Biopsie zur Diagnosesicherung war zuvor an allen Patienten durchgeführt worden [119]. Hier erfolgte ebenso eine Behandlung des Stichkanals wie bei Chang et al.,

einer Studie von 2008, welche bei 414 Patienten eine Stichkanalmetastasenrate von 1,2 % feststellte. In dieser Arbeit war zuvor nicht biopsiert worden [120].

Eine große italienische multizentrische Studie beteiligte 41 Zentren, die nach standardisiertem Protokoll die RFA an Lebertumoren verschiedener Entitäten durchführten. 0,3 % war die Rate an Stichkanalmetastasen bei HCC und 0,15 % die Rate bei kolorektalen Tumoren (1 610 bzw. 501 Patienten). 50 % aller dieser Patienten waren zuvor ebenfalls biopsiert worden [121]. Wieder ist die Datenlage hinsichtlich der Fragestellung im Zusammenhang mit dem kolorektalen Karzinom dürftig und vor allem durch einzelne Fallberichte repräsentiert [122] [123] [124].

Risikofaktoren, die als signifikante Einflussgrößen die Entstehung von Stichkanalmetastasen begünstigen, waren in der vorliegenden Arbeit unter anderem die Gesamtanzahl der Interventionen, der behandelten Zielvolumina und der verwendeten Katheter. Diese Beobachtung wurde bereits mehrfach gemacht, sowohl im Zusammenhang mit Biopsien [110] [125] als auch mit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von hepatozellulären Tumoren [121] [126]. Chang et al. verzeichnen innerhalb der Beobachtungszeit von 10 Jahren eine deutlich höhere Stichkanalmetastasenrate nach perkutaner Ethanolinjektion von HCC-Metastasen als nach Biopsie und begründen das mit der Methodik des Verfahrens: mehrere Sitzungen und Katheter sind zur Ablation nötig [120].

Die aufsummierte Katheterlänge eines jeden Patienten beeinflusst in der vorliegenden Studie die Stichkanalmetastasenrate signifikant (auf Patientenebene), nicht jedoch die Länge des einzelnen Katheters (auf Katheterebene). Hier ergibt sich eine Kontroverse: Mehrere Autoren erwähnen, vor allem im Zusammenhang mit Biopsien, dass ein längerer Katheterverlauf im Körper als protektiver Faktor zu werten ist [110] [125] [126]. Bereits hier sei darauf hingewiesen, dass sich fast alle bislang erschienenen Studien zu Stichkanalmetastasen auf solche beziehen, die extrahepatisch lokalisiert sind, also in Haut, Unterhaut, Muskel oder Peritoneum. Im Gegensatz dazu wurden im Rahmen dieser Untersuchung auch intrahepatische Metastasen gezählt. Eine mögliche Auslegung obiger Kontroverse könnte also sein, dass durch den längeren Weg intrahepatisch bereits viele Tumorzellen abgestreift werden konnten, so dass extrahepatisch keine Impfmastasierung mehr stattfinden konnte oder zumindest in niedrigerer Frequenz. So scheint dies zu einer niedrigeren Stichkanalmetastasenrate zu führen, ohne jedoch einen intrahepatischen Progress zu berücksichtigen. Eine

andere Erklärung könnte sein, dass Metastasen in subkapsulärer Lage in der RFA nicht heiß genug ablatiert werden können [121].

Bezüglich des niedrigen Gratings eines Tumors als Risikofaktor sind viele Autoren der Meinung, hier eine signifikante Einflussgröße erkannt zu haben. So wird dies sowohl im Rahmen von Biopsien [110] [114] [125] als auch lokal ablativen Verfahren, wie der RFA [119] und der PEI (perkutane Ethanolinjektion) [127] beschrieben. Wiederum Gegenteiliges wurde in einem Review von Stigliano et al. aus dem Jahre 2007 postuliert: Über alle gesammelten Fälle, bei denen das Grading bekannt war, konnte kein Unterschied bezüglich des Differenzierungsgrades festgestellt werden. In dieser Arbeit gibt es ebenfalls widersprüchliche Aussagen in den statistischen Berechnungen: in der multivariaten Analyse aller Risikofaktoren auf Patientenebene ergab sich keinerlei Signifikanz, ebenso bei der univariaten Analyse. Dagegen war auf Katheterebene ein bedeutsamer Einfluss zu erkennen mit einem knapp dreifach erhöhten Risiko je niedrigerem Differenzierungsgrad des kolorektalen Primärtumors. Es ist anzumerken, dass bei 20 % aller Patienten Angaben zum Grading fehlten und dies gerade bei knapp einem Viertel derer der Fall war, bei denen sich eine Stichkanalmetastase fand. Insofern sind die Ergebnisse an dieser Stelle kritisch zu betrachten.

Ein in der bestehenden Literatur noch nicht beobachtetes Phänomen ist das vermehrte Auftreten von Stichkanalmetastasen nach MR-geführter Brachytherapie. Ein Grund könnte die insgesamt komplexere Intervention sein. So werden meist kleine, in der Computertomographie schlecht sichtbare Metastasen MR-gestützt punktiert, was sowohl ein häufiges Umpositionieren der Katheter als auch eine insgesamt längere Interventionszeit notwendig macht.

Ein weiterer signifikanter Risikofaktor war das Alter eines Patienten bei Erst-Diagnose und Erst-Intervention sowohl auf Patienten- als auch auf Katheterebene: je höher das jeweilige Patientenalter, desto höher das Stichkanalmetastasenrisiko. Vergleichbare Beobachtungen gibt es bislang noch nicht.

In der Literatur wird weiterhin von der Immunsuppression als Risikofaktor für Stichkanalmetastasierung gesprochen [128].

Um die Stichkanalmetastasenrate und die Risikofaktoren bei dieser Untersuchung in einen Gesamtkontext mit dem bisherigen Kenntnisstand zu bringen, ist es wichtig, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich der Methodik der Studien zu diskutieren.

In dieser Arbeit betrug der mediane Beobachtungszeitraum aller Patienten 543 Tage bzw. 17,8 Monate. Der mediane Zeitraum, in dem eine Stichkanalmetastase detektiert wurde, betrug 251 Tage bzw. 8,3 Monate. Damit war der mediane Beobachtungszeitraum mehr als doppelt so lang als der Zeitraum bis zur Entstehung einer Stichkanalmetastase. Insgesamt entstanden die Stichkanalmetastasen innerhalb von 3 – 16,7 Monaten.

Im Folgenden sollen diese Zeiten verglichen werden mit der vorhandenen Literatur - mangels direkter Vergleichsarbeiten mit den Arbeiten, die im weiteren Sinne eine ähnliche Problematik behandeln, also Stichkanalmetastasenentstehung nach Biopsie oder lokal ablativen Verfahren bei unterschiedlichen Tumorentitäten.

Vom längsten (medianen) Zeitraum bis zur Sicherung einer Stichkanalmetastase nach Biopsie wurde in einem Review von Silva et al. berichtet: 17 Monate und damit fast doppelt so lang wie der Median in dieser Untersuchung [113]. Bei Ohlsson et al. war dieser bei gleicher Tumorentität nur halb so lang (Median: 4 Monate) bei analoger Stichkanalmetastasenrate (10 %) [116]. Etwa vergleichbar sind die Ergebnisse von Chang et al. von 2005: hier lag der Zeitraum bei 4 – 21 Monaten und der Median bei 6,2 Monaten [114].

Vergleicht man die Zeiten nach lokal ablativen Verfahren, wurden durchschnittlich nach 5 – 25 Monaten Stichkanalmetastasen detektiert, was einem Mittelwert von 11,2 Monaten entspricht [106]. Es gibt Autoren, die einen Mindestbeobachtungszeitraum von 2 Jahren fordern. Hintergrund dessen ist die Vorstellung, dass niedrig differenzierte Metastasen eine kürzere Entstehungszeit haben (2 – 8 Monate) und entsprechend höher differenzierte Metastasen eine längere Zeit brauchen, bis sie eine Größe erreichen, bei der sie detektiert werden können. Man spricht hier von durchschnittlich über zwölf Monaten [106]. Die betrachtete Nachsorge nach erfolgter HDR Brachytherapie ist jedoch wahrscheinlich als umfangreicher einzustufen gegenüber Patienten, welche lediglich eine Leberbiopsie erhalten. Diese Patienten bekommen in der Regel keine weitere Verlaufskontrolle, wenn diese nicht an die entsprechende Klinik angebunden sind. Demnach können bei nicht systematisch durchgeführten Nachsorgen derartige Ereignisse übersehen werden, so dass die oben genannten Publikationen, speziell wenn es sich um Literaturrecherchen und Reviews handelt, nur einen Teil der tatsächlichen Stichkanalmetastasen abbilden. Größtenteils decken sich die in dieser Studie vorliegenden Zeiten mit denen der

Literatur. Die oben geforderte Follow-up-Zeit von 2 Jahren konnte jedoch nicht bei jedem Patienten eingehalten werden.

Weitere Limitationen der Arbeit betreffen die fehlenden Angaben zum Differenzierungsgrad des Primärtumors, so dass leider keine definitive Empfehlung bezüglich der klinischen Handhabung gegeben werden kann.

Auch perioperative Manipulationen, also Veränderungen bzw. das Korrigieren der Katheterposition konnten mit der verwendeten Methodik nicht erfasst werden. So kann die Stichkanalmetastasenrate unter Umständen höher liegen, da suspekten Metastasen außerhalb des definitiven, im Planungs-CT festgehaltenen Katheterverlaufs nicht registriert wurden.

Die größte Problematik, um die Ergebnisse der Studie in einen Kontext mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu bringen, scheint jedoch ganz grundlegend in der uneinheitlichen Definition einer Stichkanalmetastase zu liegen. Alle bislang erfolgten Untersuchungen von Stichkanalmetastasen schließen nur solche in Haut, Unterhaut, Muskel und Peritoneum, also außerhalb der Leberkapsel, ein. Die Autoren erwähnen neue intrahepatische Lebermetastasen entweder gar nicht in diesem Kontext oder schließen sie sogar definitiv aus, weil unklar war, ob es sich um eine Stichkanalmetastase handelte oder einen Progress [113]. Es gibt Beschreibungen, bei denen, visuell abgeschätzt, die neue Metastase im ehemaligen Stichkanal lag [108] [122]. Eine Fusion, um dies zu sichern, war nicht erfolgt. Die Verfasser mahnten die Definitionsproblematik bereits an. Andere Studien behalfen sich, indem sie Haut-Tattoos als Marker für deren Einstichstellen verwendeten, um auch Hautmetastasen zweifelsfrei einer Biopsienadel zuordnen zu können [129].

In der vorliegenden Arbeit sind zwei subkutane Metastasen festgestellt worden. Berücksichtigt man nur diese, vermindert sich die Rate an Stichkanalmetastasen bezogen auf die Patienten auf 2,76 % und lässt sich somit im mittleren Drittel der oben angegebenen Vergleichsergebnisse einordnen. Durch die exakte Methodik dieser Untersuchung mittels der Bildfusion liegt die Rate tatsächlich aber um einiges höher bei knapp 11 %. Damit ist von einer deutlich höheren Dunkelziffer in allen bisher erfolgten Studien auszugehen.

Zusammenfassend gilt, dass trotz schlechter Vergleichbarkeit das Risiko für Stichkanalmetastasen der HDR Brachytherapie von Lebermetastasen des

kolorektalen Karzinoms keinesfalls höher, wahrscheinlich sogar niedriger ist als das einer Biopsie oder anderen lokal ablativen Verfahren. Wichtig ist ebenfalls, dass in den meisten Studien berichtet wird, die entstandenen Stichkanalmetastasen hätten keinen Einfluss auf das Outcome eines Patienten gehabt. Eine Ausnahme bilden Patienten mit hepatozellulären Metastasen, bei denen die Brachytherapie als überbrückende Maßnahme für eine Lebertransplantation, für die ein Progress eine Kontraindikation darstellt, angewandt wurde [130].

Für die weitere klinische Anwendung können durch diese Untersuchung und den Abgleich mit bisherigen Studien eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen werden. So zeigten sich durch präventive Maßnahmen der anderen lokal ablativen Verfahren bereits Erfolge, die auf die Methodik der Brachytherapie übertragbar sind: Wichtig ist die optimale Bestrahlungsplanung, um in möglichst wenigen Sitzungen mit möglichst wenigen Kathetern bei größtmöglicher Dosis einen optimalen Effekt zu erzielen ohne das Risiko für Stichkanalmetastasen zu erhöhen.

Weiterhin scheint eine Abladierung des Stichkanals bei Rückzug der Strahlenquelle das Risiko von Impfmastasen zu minimieren [119]. Selbiges wird bereits seit dem Jahre 2010 in der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Magdeburg durchgeführt. Die Katheterverläufe werden präventiv mit einer Strahlung von 5 Gy belegt. Noch nicht publizierte Analysen zeigen bereits eine drastische Senkung des Risikos einer Stichkanalmetastasierung.

Da diese Arbeit die präventiv mitbehandelten Katheter nicht betrachtet hat, wäre ein Abgleich mit diesen nach ausreichend langem Nachbeobachtungszeitraum interessant, ebenso ein Vergleich mit den Daten zum hepatozellulären Karzinom. In diesem Rahmen ließe sich bei vollständiger Datenlage eventuell auch eine Aussage zum Grading als Risikofaktor konkretisieren. Insgesamt wäre eine breitere Anwendung des Verfahrens der Fusion notwendig, um letztendlich komparable Daten zu erlangen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die HDR Brachytherapie nicht mit höherem Risiko bzgl. einer Stichkanalmetastasierung verbunden ist als eine Biopsie. Es ist sogar wahrscheinlich, dass das Risiko nach Behandlung des Stichkanals niedriger bzw. vergleichbar ist mit dem eines anderen lokal ablativen Verfahrens. Die HDR Brachytherapie stellt somit, nach entsprechender Evaluation und Aufklärung der Patienten, weiterhin eine effektive und sichere Methode dar, um Tumorgewebe zu reduzieren oder sogar komplett zu entfernen.

5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist eine der weltweit führenden Tumorentitäten. Prognose und Therapieoptionen sind dabei vor allem durch die Ausbreitung des Tumorleidens bestimmt. Die hämatogene Metastasierung in die Leber ist dabei am häufigsten. Einer operativen Resektion als Goldstandard sind lediglich weniger als ein Viertel aller Patienten zugänglich. In den letzten Jahren haben sich lokal ablative Therapieformen zunehmend etabliert. Die High Dose Rate Brachytherapie ist ein neueres Verfahren zur Ablation bzw. zur Tumorzellreduktion vieler Tumorentitäten und -lokalisationen, deren Effektivität und Sicherheit bereits mehrfach aufgezeigt wurde. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Häufigkeit von Stichkanalmetastasen zu untersuchen, die als mögliche Komplikation während des Eingriffs an kolorektalen Lebermetastasen entstehen können und mögliche Risikofaktoren für deren Entstehung zu ermitteln. In einem retrospektiven Studiendesign wurden 138 Patienten eingeschlossen, die sich von März 2006 bis Juni 2010 ein- oder mehrmals einer CT- oder MRT-gestützten Brachytherapie von kolorektalen Lebermetastasen mit insgesamt 1 107 Kathetern unterzogen hatten. Mittels Fusion durch das Softwareprogramm Amira® (Version 3.1) von Interventions- und Nachsorgeaufnahmen wurden suspekt Metastasen im ehemaligen Stichkanal eindeutig als Stichkanalmetastasen detektiert. So ergab sich eine Rate von 1,5 % bezogen auf die Katheter und 10,9 % auf die Patienten nach einem medianen Follow-up von 534 Tagen. Signifikante Risikofaktoren waren die Gesamtanzahl der Interventionen, der therapierten Herde sowie der Katheter pro Patient, die kumulierte Gesamtlänge der Katheterverläufe im Patienten, die Modalität (MR-Fluoroskopie) und das Patientenalter. Die Ergebnisse zum Grading waren aufgrund unvollständiger Datenlage widersprüchlich.

Direkte Vergleichsdaten liegen in der Literatur nicht vor. Die Stichkanalmetastasenrate in dieser Studie weicht allerdings nicht relevant von denen bioptischer oder anderer lokal ablativer Verfahren ab. Da keine bisherige Untersuchung die Technik der Fusion nutzte, zählen bei diesen nur extrahepatische Metastasen. Somit kann die hier ermittelte Stichkanalmetastasenrate im Literaturvergleich wahrscheinlich sogar niedriger eingeschätzt werden. Durch Ablation des Stichkanals könnte eine weitere Reduktion des Risikos erreicht werden. Diese Technik wurde mit Beendigung der hier akquirierten Daten eingeführt: seit 2010 werden die Katheterverläufe vorsorglich mit 5 Gy bestrahlt. Noch nicht veröffentlichte Analysen zeigen eine drastische Senkung

der Stichkanalmetastasenrate, so dass die High Dose Rate Brachytherapie noch weiter in Ihrer Sicherheit und Effektivität verbessert werden konnte.

6. Literaturverzeichnis

- [1] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, und D. Forman, „Global cancer statistics“, *CA. Cancer J. Clin.*, Bd. 61, Nr. 2, S. 69–90, März 2011.
- [2] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J. W. W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, und F. Bray, „Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012“, *Eur. J. Cancer*, Bd. 49, Nr. 6, S. 1374–1403, Apr. 2013.
- [3] L. P. Fielding, P. A. Arsenault, P. H. Chapuis, O. Dent, B. Gathright, J. D. Hardcastle, P. Hermanek, J. R. Jass, und R. C. Newland, „Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)“, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 6, Nr. 4, S. 325–344, Aug. 1991.
- [4] O. Søreide, J. Norstein, L. P. Fielding, und W. Silen, „International Standardization and Documentation of the Treatment of Rectal Cancer“, *Rectal Cancer Surgery*, S. 405–445, 1997.
- [5] G. Herold, Hrsg., *Innere Medizin 2016: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl, 2016.
- [6] P. Kaatsch, C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann, C. Stegmaier, S. Caspritz, J. Cernaj, A. Ernst, und J. Folkerts, *Krebs in Deutschland 2011/2012*, 10.Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015.
- [7] M. G. Smola und Österreichische Gesellschaft für Chirurgie, Hrsg., *Manual der chirurgischen Krebstherapie*, 3., Überarb. Aufl. Wien: Springer, 1999.
- [8] H. Hauser, M. Zitt, A. Berger, F. Herbst, A. Heuberger, M. Klimpfinger, P. Lechner, H. Pfeifer, J. Karner-Hanusch, H. J. Mischinger, und others, „Kolorektales Karzinom“, *J. Für Gastroenterol. Hepatol. Erkrank.*, Bd. 8, Nr. 2, S. 42–59, 2010.
- [9] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, und AWMF), „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021 -007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>“. [Online]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf. [Zugegriffen: 19-Mai-2016]
- [10] K. W. Jasperson, T. M. Tuohy, D. W. Neklason, und R. W. Burt, „Hereditary and Familial Colon Cancer“, *Gastroenterology*, Bd. 138, Nr. 6, S. 2044–2058, Mai 2010.
- [11] G. Binefa, „Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 20, Nr. 22, S. 6786, 2014.

- [12] M. C. Mattar, D. Lough, M. J. Pishvaian, und A. Charabaty, „Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer“, *Gastrointest. Cancer Res. GCR*, Bd. 4, Nr. 2, S. 53, 2011.
- [13] J. Eaden, K. Abrams, und J. Mayberry, „The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis“, *Gut*, Bd. 48, Nr. 4, S. 526–535, Apr. 2001.
- [14] T. Jess, M. Gomborg, P. Matzen, P. Munkholm, und T. I. A. Sorensen, „Increased Risk of Intestinal Cancer in Crohn’s Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 100, Nr. 12, S. 2724–2729, Dez. 2005.
- [15] H. Kirkegaard, N. F. Johnsen, J. Christensen, K. Frederiksen, K. Overvad, und A. Tjonneland, „Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study“, *BMJ*, Bd. 341, Nr. oct26 2, S. c5504–c5504, Okt. 2010.
- [16] Y. Ning, L. Wang, und E. L. Giovannucci, „A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies“, *Obes. Rev.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 19–30, Jan. 2010.
- [17] P. Boyle und J. S. Langman, „ABC of colorectal cancer: Epidemiology“, *BMJ*, Bd. 321, Nr. 7264, S. 805, Sep. 2000.
- [18] A. R. J. Schneider und W. F. Caspary, „Diagnostik kolorektaler Karzinome“, *Radiol.*, Bd. 43, Nr. 2, S. 105–112, Feb. 2003.
- [19] J. A. Burch, K. Soares-Weiser, D. J. B. St John, S. Duffy, S. Smith, J. Kleijnen, und M. Westwood, „Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review“, *J. Med. Screen.*, Bd. 14, Nr. 3, S. 132–137, 2007.
- [20] A. Shaukat, S. J. Mongin, M. S. Geisser, F. A. Lederle, J. H. Bond, J. S. Mandel, und T. R. Church, „Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 369, Nr. 12, S. 1106–1114, Sep. 2013.
- [21] P. Hewitson, P. Glasziou, E. Watson, B. Towler, und L. Irwig, „Cochrane Systematic Review of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Occult Blood Test (Hemoccult): An Update“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 103, Nr. 6, S. 1541–1549, Juni 2008.
- [22] C. Wittekind und International Union against Cancer, Hrsg., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Aufl., 4., Nachdr. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2012.
- [23] R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger, C. Rödel, C. Wittekind, R. Fietkau, P. Martus, J. Tschmelitsch, E. Hager, C. F. Hess, und others, „Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 351, Nr. 17, S. 1731–1740, 2004.
- [24] S. Gill, „Pooled Analysis of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy for Stage II and III Colon Cancer: Who Benefits and by How Much?“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 22, Nr. 10, S. 1797–1806, Apr. 2004.

- [25] U. F. Wellner, T. Keck, und T. Brabletz, „Lebermetastasen: Pathogenese und Onkogenese“, *Chir.*, Bd. 81, Nr. 6, S. 551–556, Juni 2010.
- [26] N. Kemeny, „The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer“, *Curr. Opin. Oncol.*, Bd. 22, Nr. 4, S. 364–373, Juli 2010.
- [27] G. Bengtsson, G. Carlsson, L. Hafström, und P.-E. Jönsson, „Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer“, *Am. J. Surg.*, Bd. 141, Nr. 5, S. 586–589, Mai 1981.
- [28] J. Leporrier, J. Maurel, L. Chiche, S. Bara, P. Segol, und G. Launoy, „A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer“, *Br. J. Surg.*, Bd. 93, Nr. 4, S. 465–474, Apr. 2006.
- [29] E. K. Abdalla, R. Adam, A. J. Bilchik, D. Jaeck, J.-N. Vauthey, und D. Mahvi, „Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement“, *Ann. Surg. Oncol.*, Bd. 13, Nr. 10, S. 1271–1280, Okt. 2006.
- [30] Y. Fong, „Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis“, *CA. Cancer J. Clin.*, Bd. 49, Nr. 4, S. 231–255, 1999.
- [31] Y. Fong, J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan, und L. H. Blumgart, „Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases“, *Ann. Surg.*, Bd. 230, Nr. 3, S. 309, 1999.
- [32] B. Nordlinger, M. Guiguet, J. Vaillant, P. Balladur, K. Boudjema, P. Bachellier, und D. Jaeck, „Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients“, *Cancer*, Bd. 77, Nr. 7, S. 1254–1262, Apr. 1996.
- [33] Y. Fong, A. M. Cohen, J. G. Fortner, W. E. Enker, A. D. Turnbull, D. G. Coit, A. M. Marrero, M. Prasad, L. H. Blumgart, und M. F. Brennan, „Liver resection for colorectal metastases.“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 15, Nr. 3, S. 938–946, Jan. 1997.
- [34] T. Kato, K. Yasui, T. Hirai, Y. Kanemitsu, T. Mori, K. Sugihara, H. Mochizuki, und J. Yamamoto, „Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions“, *Dis. Colon Rectum*, Bd. 46, Nr. 10 Suppl, S. S22-31, Okt. 2003.
- [35] T. A. Aloia, „Solitary Colorectal Liver Metastasis: Resection Determines Outcome“, *Arch. Surg.*, Bd. 141, Nr. 5, S. 460, Mai 2006.
- [36] D. R. Carpizo, C. Are, W. Jarnagin, R. DeMatteo, Y. Fong, M. Gönen, L. Blumgart, und M. D’Angelica, „Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in Patients with Concurrent Extrahepatic Disease: Results in 127 Patients Treated at a Single Center“, *Ann. Surg. Oncol.*, Bd. 16, Nr. 8, S. 2138–2146, 2009.

- [37] F. K. S. Welsh, P. P. Tekkis, T. O'Rourke, T. G. John, und M. Rees, „Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making“, *Surg. Oncol.*, Bd. 17, Nr. 1, S. 3–13, Juli 2008.
- [38] C. Eveno, M. Karoui, E. Gayat, A. Luciani, M. Auriault, M. D. Kluger, I. Baumgaertner, L. Baranes, A. Laurent, C. Tayar, D. Azoulay, und D. Cherqui, „Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections“, *HPB*, Bd. 15, Nr. 5, S. 359–364, Mai 2013.
- [39] G. Steele, R. Bleday, R. J. Mayer, A. Lindblad, N. Petrelli, und D. Weaver, „A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584.“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 9, Nr. 7, S. 1105–1112, Jan. 1991.
- [40] J. Scheele, R. Stangl, K. Schmidt, und A. Altendorf-Hofmann, „Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis“, *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizin*, Bd. 66, Nr. 10, S. 965–973, Okt. 1995.
- [41] A. Saiura, J. Yamamoto, R. Koga, Y. Takahashi, M. Takahashi, Y. Inoue, Y. Ono, und N. Kokudo, „Favorable Outcome After Repeat Resection for Colorectal Liver Metastases“, *Ann. Surg. Oncol.*, Bd. 21, Nr. 13, S. 4293–4299, Dez. 2014.
- [42] G. Folprecht, T. Gruenberger, W. O. Bechstein, H.-R. Raab, F. Lordick, J. T. Hartmann, H. Lang, A. Frilling, J. Stoehlmacher, J. Weitz, R. Konopke, C. Stroszczyński, T. Liersch, D. Ockert, T. Herrmann, E. Goekkurt, F. Parisi, und C.-H. Köhne, „Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial“, *Lancet Oncol.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 38–47, Jan. 2010.
- [43] B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. O. Bechstein, J. N. Primrose, E. T. Walpole, M. Finch-Jones, D. Jaeck, D. Mirza, R. W. Parks, L. Collette, M. Praet, U. Bethe, E. Van Cutsem, W. Scheithauer, und T. Gruenberger, „Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial“, *The Lancet*, Bd. 371, Nr. 9617, S. 1007–1016, März 2008.
- [44] G. D. Leonard, „Neoadjuvant Chemotherapy Before Liver Resection for Patients With Unresectable Liver Metastases From Colorectal Carcinoma“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 23, Nr. 9, S. 2038–2048, Feb. 2005.
- [45] J. Scheele, R. Stangl, K. Schmidt, A. Altendorf-Hofmann, „[Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis]. - PubMed - NCBI“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529448>. [Zugegriffen: 24-Mai-2016]
- [46] N. G. T. A. T. Group, „Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial.“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 10, Nr. 6, S. 904–911, Jan. 1992.

- [47] S. Giacchetti, M. Itzhaki, G. Gruia, R. Adam, R. Zidani, F. Kunstlinger, S. Brienza, E. Alafaci, F. Bertheault-Cvitkovic, C. Jasmin, und others, „Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery“, *Ann. Oncol.*, Bd. 10, Nr. 6, S. 663–669, 1999.
- [48] G. Colucci, „Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell’Italia Meridionale“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 23, Nr. 22, S. 4866–4875, Juni 2005.
- [49] H. K. Sanoff, D. J. Sargent, M. E. Campbell, R. F. Morton, C. S. Fuchs, R. K. Ramanathan, S. K. Williamson, B. P. Findlay, H. C. Pitot, und R. M. Goldberg, „Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 26, Nr. 35, S. 5721–5727, Dez. 2008.
- [50] R. M. Goldberg, „A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 22, Nr. 1, S. 23–30, Dez. 2003.
- [51] A. Falcone, S. Ricci, I. Brunetti, E. Pfanner, G. Allegrini, C. Barbara, L. Crinò, G. Benedetti, W. Evangelista, L. Fanchini, und others, „Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 25, Nr. 13, S. 1670–1676, 2007.
- [52] G. Folprecht, A. Grothey, S. Alberts, H.-R. Raab, und C.-H. Köhne, „Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates“, *Ann. Oncol.*, Bd. 16, Nr. 8, S. 1311–1319, Jan. 2005.
- [53] H. S. Hochster, L. L. Hart, R. K. Ramanathan, B. H. Childs, J. D. Hainsworth, A. L. Cohn, L. Wong, L. Fehrenbacher, Y. Abubakr, M. W. Saif, L. Schwartzberg, und E. Hedrick, „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.*, Bd. 26, Nr. 21, S. 3523–3529, Juli 2008.
- [54] E. Van Cutsem, M. Nowacki, I. Lang, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, P. Rougier, D. Cunningham, J. Nippgen, und C. Kohne, „Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial“, *ASCO Meet. Abstr.*, Bd. 25, Nr. 18_suppl, S. 4000, Juni 2007.

- [55] E. Van Cutsem, C.-H. Kohne, I. Lang, G. Folprecht, M. P. Nowacki, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, D. Cunningham, S. Tejpar, M. Schlichting, A. Zubeł, I. Celik, P. Rougier, und F. Ciardiello, „Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 29, Nr. 15, S. 2011–2019, Mai 2011.
- [56] L. S. Schwartzberg, F. Rivera, M. Karthaus, G. Fasola, J.-L. Canon, J. R. Hecht, H. Yu, K. S. Oliner, und W. Y. Go, „PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 32, Nr. 21, S. 2240–2247, Juli 2014.
- [57] V. Heinemann, L. F. von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S.-E. Al-Batran, T. Heintges, C. Lerchenmüller, C. Kahl, G. Seipelt, F. Kullmann, M. Stauch, W. Scheithauer, J. Hielscher, M. Scholz, S. Müller, H. Link, N. Niederle, A. Rost, H.-G. Höffkes, M. Moehler, R. U. Lindig, D. P. Modest, L. Rossius, T. Kirchner, A. Jung, und S. Stintzing, „FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial“, *Lancet Oncol.*, Bd. 15, Nr. 10, S. 1065–1075, Sep. 2014.
- [58] E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D’Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund, W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanani, und D. Arnold, „ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer“, *Ann. Oncol.*, Bd. 27, Nr. 8, S. 1386–1422, Aug. 2016.
- [59] C. Breedis und G. Young, „The blood supply of neoplasms in the liver“, *Am. J. Pathol.*, Bd. 30, Nr. 5, S. 969–977, 1954.
- [60] S. Zangos, M. G. Mack, R. Straub, K. Engelmann, K. Eichler, J. Balzer, und T. J. Vogl, „Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen - Ein palliativer Therapieansatz“, *Radiol.*, Bd. 41, Nr. 1, S. 84–90, Jan. 2001.
- [61] T. J. Vogl, S. Zangos, K. Eichler, D. Yakoub, und M. Nabil, „Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update“, *Eur. Radiol.*, Bd. 17, Nr. 4, S. 1025–1034, Apr. 2007.
- [62] G. Fiorentini, S. Rossi, F. Bonechi, M. Vaira, M. De Simone, P. Dentico, P. Bernardeschi, M. Cantore, und S. Guadagni, „Intra-Arterial Hepatic Chemoembolization in Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: A Phase II Study“, *J. Chemother.*, Bd. 16, Nr. 3, S. 293–297, Juni 2004.

- [63] J. Lammer, K. Malagari, T. Vogl, F. Pilleul, A. Denys, A. Watkinson, M. Pitton, G. Sergent, T. Pfammatter, S. Terraz, Y. Benhamou, Y. Avajon, T. Gruenberger, M. Pomoni, H. Langenberger, M. Schuchmann, J. Dumortier, C. Mueller, P. Chevallier, und R. Lencioni, „Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study“, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, Bd. 33, Nr. 1, S. 41–52, Feb. 2010.
- [64] J. Llovet, „Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival“, *Hepatology*, Bd. 37, Nr. 2, S. 429–442, Feb. 2003.
- [65] R. C. G. Martin, J. Joshi, K. Robbins, D. Tomalty, P. Bosnjakovik, M. Derner, R. Padr, M. Rocek, A. Scupchenko, und C. Tatum, „Hepatic Intra-Arterial Injection of Drug-Eluting Bead, Irinotecan (DEBIRI) in Unresectable Colorectal Liver Metastases Refractory to Systemic Chemotherapy: Results of Multi-Institutional Study“, *Ann. Surg. Oncol.*, Bd. 18, Nr. 1, S. 192–198, Jan. 2011.
- [66] G. Pöpperl, T. Helmberger, W. Münzing, R. Schmid, T. F. Jacobs, und K. Tatsch, „Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres® in patients with nonresectable liver tumors“, *Cancer Biother. Radiopharm.*, Bd. 20, Nr. 2, S. 200–208, 2005.
- [67] R. Murthy, H. Xiong, R. Nunez, A. C. Cohen, B. Barron, J. Szklaruk, D. C. Madoff, S. Gupta, M. J. Wallace, K. Ahrar, und M. E. Hicks, „Yttrium 90 Resin Microspheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases after Failure of Multiple Chemotherapy Regimens: Preliminary Results“, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, Bd. 16, Nr. 7, S. 937–945, Juli 2005.
- [68] J. S. Welsh, A. S. Kennedy, und B. Thomadsen, „Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma“, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Bd. 66, Nr. 2 Suppl, S. S62-73, 2006.
- [69] A. Townsend, T. Price, und C. Karapetis, „Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer“, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Hrsg. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [70] T. J. Vogl, M. G. Mack, R. Straub, A. Roggan, und R. Felix, „Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer“, *The Lancet*, Bd. 350, Nr. 9070, S. 29, 1997.
- [71] T. J. Vogl, M. G. Mack, und A. Roggan, „Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen“, *Dtsch Arztebl*, Bd. 97, Nr. 37, S. 2039–2044, 2000.
- [72] M. G. Mack, R. Straub, K. Eichler, K. Engelmann, A. Roggan, D. Woitaschek, M. Böttger, und T. J. Vogl, „Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases“, *Abdom. Imaging*, Bd. 26, Nr. 4, S. 369–374, Juli 2001.

- [73] C. Christophi, M. Nikfarjam, C. Malcontenti-Wilson, und V. Muralidharan, „Long-term Survival of Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases treated by Percutaneous Interstitial Laser Thermotherapy“, *World J. Surg.*, Bd. 28, Nr. 10, S. 987–994, Okt. 2004.
- [74] T. J. Vogl, R. Straub, K. Eichler, O. Söllner, und M. G. Mack, „Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data“, *Radiology*, Bd. 230, Nr. 2, S. 450–458, Feb. 2004.
- [75] P. L. Pereira, J. Trübenbach, und D. Schmidt, „Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges“, *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.*, Bd. 175, Nr. 1, S. 20–27, Jan. 2003.
- [76] S. L. Wong, P. B. Mangu, M. A. Choti, T. S. Crocenzi, G. D. Dodd, G. S. Dorfman, C. Eng, Y. Fong, A. F. Giusti, D. Lu, T. A. Marsland, R. Michelson, G. J. Poston, D. Schrag, J. Seidenfeld, und A. B. Benson, „American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 28, Nr. 3, S. 493–508, Jan. 2010.
- [77] A. Gillams, N. Goldberg, M. Ahmed, R. Bale, D. Breen, M. Callstrom, M. H. Chen, B. I. Choi, T. de Baere, D. Dupuy, A. Gangi, D. Gervais, T. Helmberger, E.-M. Jung, F. Lee, R. Lencioni, P. Liang, T. Livraghi, D. Lu, F. Meloni, P. Pereira, F. Piscaglia, H. Rhim, R. Salem, C. Sofocleous, S. B. Solomon, M. Soulen, M. Tanaka, T. Vogl, B. Wood, und L. Solbiati, „Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013“, *Eur. Radiol.*, Bd. 25, Nr. 12, S. 3438–3454, Dez. 2015.
- [78] S. N. Goldberg, J. W. Charboneau, G. D. Dodd, D. E. Dupuy, D. A. Gervais, A. R. Gillams, R. A. Kane, F. T. Lee, T. Livraghi, J. P. McGahan, H. Rhim, S. G. Silverman, L. Solbiati, T. J. Vogl, und B. J. Wood, „Image-guided Tumor Ablation: Proposal for Standardization of Terms and Reporting Criteria1“, *Radiology*, Bd. 228, Nr. 2, S. 335–345, Aug. 2003.
- [79] H. Rempp, S. Clasen, und P. L. Pereira, „Image-Based Monitoring of Magnetic Resonance-Guided Thermoablative Therapies for Liver Tumors“, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, Bd. 35, Nr. 6, S. 1281–1294, Dez. 2012.
- [80] A. R. Gillams und W. R. Lees, „Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases“, *Abdom. Imaging*, Bd. 30, Nr. 4, S. 419–426, Aug. 2005.
- [81] L. Solbiati, M. Ahmed, L. Cova, T. Ierace, M. Brioschi, und S. N. Goldberg, „Small Liver Colorectal Metastases Treated with Percutaneous Radiofrequency Ablation: Local Response Rate and Long-term Survival with Up to 10-year Follow-up“, *Radiology*, Bd. 265, Nr. 3, S. 958–968, Dez. 2012.

- [82] T. Ruers, C. J. A. Punt, F. van Coevorden, J.-P. Pierie, I. B. Rinkes, J. A. Ledermann, G. J. Poston, W. O. Bechstein, M.-A. Lentz, M. E. Mauer, E. Van Cutsem, M. P. Lutz, und B. Nordlinger, „Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC).“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 33, Nr. 15, Mai 2015.
- [83] S. Mulier, P. Mulier, Y. Ni, Y. Miao, B. Dupas, G. Marchal, I. De Wever, und L. Michel, „Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours“, *Br. J. Surg.*, Bd. 89, Nr. 10, S. 1206–1222, 2002.
- [84] A. Nemcek, „Complications of Radiofrequency Ablation of Neoplasms“, *Semin. Interv. Radiol.*, Bd. 23, Nr. 2, S. 177–187, Juni 2006.
- [85] K. K. Herfarth, J. Debus, F. Lohr, M. L. Bahner, B. Rhein, P. Fritz, A. Höss, W. Schlegel, und M. F. Wannemacher, „Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial“, *J. Clin. Oncol.*, Bd. 19, Nr. 1, S. 164–170, Jan. 2001.
- [86] T. Bretschneider, N. Peters, P. Hass, und J. Ricke, „Update interstitielle Brachytherapie“, *Radiol.*, Bd. 52, Nr. 1, S. 70–73, Jan. 2012.
- [87] V. Strnad, Hrsg., *Praktisches Handbuch der Brachytherapie*, 2. Aufl. Bremen: UNI-MED-Verl, 2010.
- [88] A. Dritschilo, K. W. Harter, D. Thomas, R. Nauta, R. Holt, T. C. Lee, S. Rustgi, und J. Rodgers, „Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: Technical aspects and report of a pilot study“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 14, Nr. 5, S. 1007–1011, Mai 1988.
- [89] D. S. Thomas, R. J. Nauta, J. E. Rodgers, G. F. Popescu, H. Nguyen, T. C. Lee, P. E. Petrucci, K. W. Harter, R. W. Holt, und A. Dritschilo, „Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma“, *Cancer*, Bd. 71, Nr. 6, S. 1977–1981, 1993.
- [90] J. Kettenbach, B. Pokrajac, S. Schamp, C. Fellner, R. Schmid, B. Gustorff, J. Berger, M. Grgurin, K. Peer, U. Wolff, W. Seitz, R. Pötter, und J. Lammer, „MR-gestützte Brachytherapie nichtresektabler Lebermetastasen - Vorläufige technische und klinische Erfahrungen“, *Radiol.*, Bd. 41, Nr. 1, S. 56–63, Jan. 2001.
- [91] J. Ricke, P. Wust, A. Stohlmann, A. Beck, C. H. Cho, M. Pech, G. Wieners, B. Spors, M. Werk, C. Rosner, E. Lopez Hänninen, und R. Felix, „CT-gesteuerte Brachytherapie: Eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen“, *Strahlenther. Onkol.*, Bd. 180, Nr. 5, S. 274–280, Mai 2004.
- [92] J. Ricke, „Interventional therapy for liver metastases“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 42, Nr. 11, S. 1321–1328, Nov. 2004.

- [93] J. Ricke, K. Mohnike, M. Pech, M. Seidensticker, R. Rühl, G. Wieners, G. Gaffke, S. Kropf, R. Felix, und P. Wust, „Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma by Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 78, Nr. 2, S. 479–485, Okt. 2010.
- [94] N. Tselis, G. Chatzikonstantinou, C. Kolotas, N. Milickovic, D. Baltas, und N. Zamboglou, „Computed tomography-guided interstitial high dose rate brachytherapy for centrally located liver tumours: a single institution study“, *Eur. Radiol.*, Bd. 23, Nr. 8, S. 2264–2270, Aug. 2013.
- [95] M. Seidensticker, R. Seidensticker, K. Mohnike, C. Wybranski, T. Kalinski, S. Luess, M. Pech, P. Wust, und J. Ricke, „Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes“, *Radiat. Oncol.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 1, 2011.
- [96] J. Ricke, M. Thormann, K. Mohnike, K. Jungnickel, M. Ludewig, N. Peters, G. Wieners, M. Pech, und F. Fischbach, „Sicherheit und Effektivität der Brachytherapie kolorektaler Karzinome unter MR-Fluoroskopie an einem offenen Hochfeld-MRT“, *Fortschr Röntgenstr.*, Bd. 182, Nr. S 01, S. VO203_3, Apr. 2010.
- [97] K. Mohnike, G. Wieners, F. Schwartz, M. Seidensticker, M. Pech, R. Ruehl, P. Wust, E. Lopez-Hänninen, G. Gademann, N. Peters, T. Berg, P. Malfertheiner, und J. Ricke, „Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma: Safety, Efficacy, and Effect on Survival“, *Int. J. Radiat. Oncol.*, Bd. 78, Nr. 1, S. 172–179, Sep. 2010.
- [98] R. Damm, R. Seidensticker, J. Ricke, und M. Seidensticker, „Radiologisch-interventionelle Verfahren zur Therapie von kolorektalen Lebermetastasen“, *Zentralblatt Für Chir. - Z. Für Allg. Visz. Thorax- Gefäßchirurgie*, Bd. 138, Nr. 1, S. 76–83, Feb. 2013.
- [99] J. Ricke, M. Thormann, M. Ludewig, K. Jungnickel, O. Grosser, C. Wybranski, N. Peters, P. Hass, J. Bunke, und F. Fischbach, „MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0T MRI for image-guided brachytherapy“, *Eur. Radiol.*, Bd. 20, Nr. 8, S. 1985–1993, Aug. 2010.
- [100] M. Nanko, H. Shimada, H. Yamaoka, K. Tanaka, H. Masui, K. Matsuo, H. Ike, S. Oki, und M. Hara, „Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver“, *Surg. Today*, Bd. 28, Nr. 7, S. 707–713, Juli 1998.
- [101] T. Rohlfing, J. B. West, J. Beier, T. Liebig, C. A. Taschner, und U.-W. Thomale, „Registration of Functional and Anatomical MRI: Accuracy Assessment and Application in Navigated Neurosurgery“, *Comput. Aided Surg.*, Bd. 5, Nr. 6, S. 414–425, Jan. 2000.
- [102] L. Lüdemann, C. Wybranski, M. Seidensticker, K. Mohnike, S. Kropf, P. Wust, und J. Ricke, „In vivo assessment of catheter positioning accuracy and prolonged irradiation time on liver tolerance dose after single-fraction ¹⁹²Ir high-dose-rate brachytherapy“, *Radiat. Oncol.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 1–10, 2011.

- [103] T. Denecke, L. Stelter, D. Schnapauff, I. Steffen, B. Sinn, E. Schott, R. Seidensticker, G. Puhl, B. Gebauer, E. L. Hänninen, P. Wust, P. Neuhaus, und D. Seehofer, „CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization?“, *Eur. Radiol.*, Bd. 25, Nr. 9, S. 2608–2616, Sep. 2015.
- [104] K. Shyamala, H. Girish, und S. Murgod, „Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology“, *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, Bd. 4, Nr. 1, S. 5, 2014.
- [105] W. Ryd, B. Hagmar, und O. Eriksson, „Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study.“, *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. [A]*, Bd. 91, Nr. 1, S. 17–21, Jan. 1983.
- [106] C. Kosugi, T. Oda, J. Furuse, H. Ishii, Y. Maru, M. Yoshino, T. Kinoshita, M. Konishi, T. Nakagohri, und K. Inoue, „Needle Tract Implantation of Hepatocellular Carcinoma and Pancreatic Carcinoma after Ultrasound-guided Percutaneous Puncture: Clinical and Pathologic Characteristics and the Treatment of Needle Tract Implantation“, *World J. Surg.*, Bd. 28, Nr. 1, S. 29–32, Jan. 2004.
- [107] Y. Yamauchi, Y. Izumi, K. Hashimoto, M. Inoue, S. Nakatsuka, M. Kawamura, und H. Nomori, „Needle-Tract Seeding After Percutaneous Cryoablation for Lung Metastasis of Colorectal Cancer“, *Ann. Thorac. Surg.*, Bd. 92, Nr. 4, S. e69–e71, Okt. 2011.
- [108] M. S. Rodgers, R. Collinson, S. Desai, R. S. Stubbs, und J. L. McCall, „Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases“, *Dis. Colon Rectum*, Bd. 46, Nr. 4, S. 454–458, 2003.
- [109] J. T. Ferrucci, J. Wittenberg, M. N. Margolies, und R. W. Carey, „Malignant Seeding of the Tract after Thin-Needle Aspiration Biopsy“, *Radiology*, Bd. 130, Nr. 2, S. 345–346, Feb. 1979.
- [110] E. H. Smith, „Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review.“, *Radiology*, Bd. 178, Nr. 1, S. 253–258, Jan. 1991.
- [111] C. Lundstedt, H. Stridbeck, R. Andersson, K.-G. Tranberg, und Å. Andrén-Sandberg, „Tumor Seeding Occurring after Fine-Needle Biopsy of Abdominal Malignancies“, *Acta Radiol.*, Bd. 32, Nr. 6, S. 518–520, Jan. 1991.
- [112] R. Stigliano, L. Marelli, D. Yu, N. Davies, D. Patch, und A. K. Burroughs, „Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome?“, *Cancer Treat. Rev.*, Bd. 33, Nr. 5, S. 437–447, Aug. 2007.
- [113] M. A. Silva, B. Hegab, C. Hyde, B. Guo, J. A. C. Buckels, und D. F. Mirza, „Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis“, *Gut*, Bd. 57, Nr. 11, S. 1592–1596, Nov. 2008.

- [114] S. Chang, S. H. Kim, H. K. Lim, W. J. Lee, D. Choi, und J. H. Lim, „Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT“, *Am. J. Roentgenol.*, Bd. 185, Nr. 2, S. 400–405, 2005.
- [115] R. Takamori, L. L. Wong, C. Dang, und L. Wong, „Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary?“, *Liver Transpl.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 67–72, Jan. 2000.
- [116] B. Ohlsson, J. Nilsson, U. Stenram, M. ans \AAkerman, und K.-G. Tranberg, „Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours“, *Br. J. Surg.*, Bd. 89, Nr. 6, S. 757–762, 2002.
- [117] O. M. Jones, M. Rees, T. G. John, S. Bygrave, und G. Plant, „Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection“, *Br. J. Surg.*, Bd. 92, Nr. 9, S. 1165–1168, Sep. 2005.
- [118] R. Stigliano, L. Marelli, D. Yu, N. Davies, D. Patch, und A. K. Burroughs, „Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome?“, *Cancer Treat. Rev.*, Bd. 33, Nr. 5, S. 437–447, Aug. 2007.
- [119] J. Llovet, „Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma“, *Hepatology*, Bd. 33, Nr. 5, S. 1124–1129, Mai 2001.
- [120] S. Chang, S. H. Kim, H. K. Lim, S. H. Kim, W. J. Lee, D. Choi, Y.-S. Kim, und H. Rhim, „Needle Tract Implantation after Percutaneous Interventional Procedures in Hepatocellular Carcinomas: Lessons Learned from a 10-year Experience“, *Korean J. Radiol.*, Bd. 9, Nr. 3, S. 268, 2008.
- [121] T. Livraghi, L. Solbiati, M. F. Meloni, G. S. Gazelle, E. F. Halpern, und S. N. Goldberg, „Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study1“, *Radiology*, Bd. 226, Nr. 2, S. 441–451, Feb. 2003.
- [122] S. Y.-W. Liu, „Needle track seeding: a real hazard after percutaneous radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 15, Nr. 13, S. 1653, 2009.
- [123] H. Bonatti, G. Bodner, P. Obrist, O. Bechter, G. Wetscher, und D. Oefner, „Skin implant metastasis after percutaneous radio-frequency therapy of liver metastasis of a colorectal carcinoma.“, *Am. Surg.*, Bd. 69, Nr. 9, S. 763–765, Sep. 2003.
- [124] A. Charalampopoulos, A. Macheras, E. Misiakos, A. Batistatou, D. Peschos, K. Fotiadis, und K. Charalabopoulos, „Thoracoabdominal wall tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for recurrent colorectal liver metastatic lesion: a case report with a brief literature review“, *Acta Gastro-Enterol. Belg.*, Bd. 70, Nr. 2, S. 239–242, Juni 2007.

- [125] S. H. Kim, H. K. Lim, W. J. Lee, J. M. Cho, und H.-J. Jang, „Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun“, *Abdom. Imaging*, Bd. 25, Nr. 3, S. 246–250, März 2000.
- [126] F. Latteri, L. Sandonato, V. Di Marco, P. Parisi, G. Cabibbo, G. Lombardo, M. Galia, M. Midiri, M. A. Latteri, und A. Craxì, „Seeding after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A prospective study“, *Dig. Liver Dis.*, Bd. 40, Nr. 8, S. 684–689, Aug. 2008.
- [127] H. Ishii, S. Okada, T. Okusaka, M. Yoshimori, H. Nakasuka, K. Shimada, S. Yamasaki, Y. Nakanishi, und M. Sakamoto, „Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection“, *Cancer*, Bd. 82, Nr. 9, S. 1638–1642, 1998.
- [128] L. Arrivé, A. Vurgait, L. Monnier-Cholley, M. Lewin, P. Balladur, R. Poupon, und J. Tubiana, „Long-term follow-up after neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma“, *Eur. Radiol.*, Bd. 12, Nr. 1, S. 74–76, Jan. 2002.
- [129] L. Riccardi, M. Pompili, M. Guzzo Pirozzo, F. Elia, F. Arancio, M. Gismant, und others, „Prospective study of neoplastic seeding in the abdominal wall“, in *XVI European Congress of Ultrasound in Medicine and Biology. Giornale Italiano di Ecografia*, 2004, Bd. 126, S. A119.
- [130] A. B. Cresswell, F. K. S. Welsh, und M. Rees, „A diagnostic paradigm for resectable liver lesions: to biopsy or not to biopsy?“, *HPB*, Bd. 11, Nr. 7, S. 533–540, Nov. 2009.

7. Publikation

B. Rogits, **J. Neubauer**, B. Friebe, D. Löwenthal, C. Wybranski, P. Hass, S. Kropf, M. Pech, und J. Ricke, „Stichkanalmetastasen bei lokaler Ablation kolorektaler Karzinome“, *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren*, Bd. 185, Nr. S 01, S. VO319_1, Apr. 2013.

8. Danksagung

Ich danke insbesondere Herrn PD Dr. med. Max Seidensticker für die Übernahme der Betreuung sowie seine wertvollen Anregungen und sein Engagement bei der Fertigstellung der Arbeit.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Professor Dr. med. Jens Ricke für die Überlassung des Forschungsthemas.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. med. Bela Rogits für die freundschaftliche und motivierte Begleitung der Arbeit und seine Hilfe, insbesondere bei der Bilderauswertung und Fusion.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik danke ich für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Einen besonderen Dank möchte ich außerdem Frau Christel Bessler aussprechen für ihre Bemühungen während der Entstehung dieser Arbeit.

Schlussendlich danke ich meinen Eltern und meinem Mann für ihre immerwährende Unterstützung.

9. Ehrenerklärung

Ich, Julia Trenkle, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „*Stichkanalmetastasen bei Brachytherapie von hepatischen Metastasen bei kolorektalem Karzinom*“ in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Privatdozent Dr. med. Max Seidensticker und Herrn Professor Dr. med. Jens Ricke ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

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.

München, den 24.10.2016

Julia Trenkle

10. Lebenslauf

Julia Trenkle, geb. Neubauer

Geb. am 17.03.1986 in Würzburg

Familienstand: verheiratet

Berufliche Laufbahn

Seit 08/2016	Assistenzärztin zur Weiterbildung Innere Medizin Privatklinik Dr. Robert Schindlbeck, Herrsching
Seit 12/2015:	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin BRK Kreisverband Rosenheim
04/2013 – 12/2015	Assistenzärztin zur Weiterbildung Innere Medizin RoMed Klinik Bad Aibling
03/2008 – 08/2012	Ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter DRK Kreisverband Tauberbischofsheim

Akademische Ausbildung

10/2008 – 11/2012	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums
10/2005 – 09/2007	Philipps-Universität Marburg Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums

Schulische Ausbildung

09/1996 – 06/2005	Johannes-Butzbach-Gymnasium, Miltenberg
09/1992 – 08/1996	Grundschule Dorfprozelten