

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

Dissertation

**Bestimmung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina nach
computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-
Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium
durch Gd-EOB-DTPA verstärkte MRT**

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

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

von
Sebastian Lüss
aus Berlin

Magdeburg 2013

1. Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Lüss, Sebastian:

Bestimmung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium durch Gd-EOB-DTPA verstärkte MRT. 2013. 58 Bl., 9 Abb., 1 Tab.

Kurzreferat:

Durch die Entwicklung der computertomographisch gesteuerten Brachytherapie hat sich in den vergangenen Jahren eine neue Methode als Therapieoption bei inoperablen primären oder sekundären Lebermalignomen etabliert. Durch die Bestrahlung wird eine Nekrose des Tumorgewebes induziert. Hierbei kommt es im Randbereich des Tumors unvermeidbar zur Exposition des gesunden Gewebes mit einer signifikanten Dosis. Dadurch wird innerhalb eines bestimmten Dosisbereichs normales Leberparenchym irreversibel mitgeschädigt. Eine erste Beurteilung dieses Dosisbereichs erfolgte bereits mit Hilfe des MRT-Kontrastmittels Gd-BOPTA. Dieses zeigt jedoch nur eine geringe biliäre Elimination und hepatische Signalgebung auf.

Ziel dieser Dissertation ist die Beurteilung der Toleranzdosis von metastasenangrenzendem Leberparenchym nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie sekundärer maligner Lebertumore mit ¹⁹²Iridium. Nach der Bestrahlung wurden kontrastmittelgestützte MRT der Leber an definierten Zeitpunkten (3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen) durchgeführt. Hierbei wurde das MRT-Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA verwendet. Dieses weist eine weitaus höhere biliäre Ausscheidungsrate und verbesserte hepatische Signalgebung auf. Nachfolgend wurde eine bildgestützte Auswertung der Dosisbereiche durchgeführt, in denen es zu einem konsekutiven Funktionsverlust des Lebergewebes kam. Zur Visualisierung dieses Funktionsverlustes wurde die verminderte Aufnahme von Gd-EOB-DTPA durch dysfunktionelles Lebergewebe genutzt. Durch eine computergestützte Fusion der Bestrahlungspläne mit dem Bildmaterial der postinterventionellen MRT-Untersuchungen konnten die Dosisbereiche mit verminderter Kontrastmittelaufnahme quantifiziert werden. Bei der Analyse von 23 Patienten stellte sich der maximale strahleninduzierte hepatozelluläre Funktionsverlust 6 Wochen nach monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie dar. Dieser zeigte sich in Bereichen des Leberparenchyms, welche im Mittel mit mehr als 10,2 Gy exponiert waren.

Schlüsselwörter: Toleranzdosis, Hochdosisbestrahlung, lokale Ablation, CT-gesteuerte Brachytherapie, Gd-EOB-DTPA, ¹⁹²Iridium, interventionelle Radiologie, Lebermetastasen, Lebermalignome, Lebertumoren, Bildregistrierung, Strahlentherapie.

Inhaltsverzeichnis

1. Dokumentationsblatt	2
2. Abkürzungsverzeichnis	5
3. Einleitung	8
3.1 Sekundäre Lebermalignome – Epidemiologie.....	8
3.2 Bildgebung: Magnetresonanztomographie mit und ohne Kontrastmittel.....	8
3.3 Therapieoptionen bei vorhandener Lebermetastasierung	9
3.3.1 Therapieoptionen bei Lebermetastasierung im Überblick	9
3.3.2 Leberchirurgie	9
3.3.3 Chemotherapie.....	10
3.3.4 Embolisation.....	10
3.3.5 Radiofrequenzablation bzw. Radiofrequenztherapie (RFA)	11
3.3.6 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	12
3.3.7 Perkutante interstitielle Brachytherapie im Vergleich mit anderen Methoden.....	13
3.4 Radiation induced liver disease (RILD) und Leberparenchymreserve.....	14
3.5 Strahlentoleranz der Leber	15
4. Zielstellung	17
5. Material und Methoden	18
5.1 Patientenkollektiv	18
5.1.1 Tumorentitäten	18
5.1.2 Vor- und Nachbehandlung.....	18
5.1.2.1 Chemotherapie	18
5.1.2.2 Lokale Behandlung und Leberchirurgie	18
5.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	20
5.2 Technik der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit ¹⁹² Iridium	20
5.2.1 Interventionelles Verfahren.....	20
5.2.2 Schmerzmanagement und Monitoring	21
5.2.3 Bestrahlungsplanung.....	21
5.2.4 Bestrahlungseinheit.....	22
5.3 Nachsorgeuntersuchungen.....	22
5.3.1 Verwendete Magnetresonanztomographie-Sequenzen	22
5.3.2 Das Kontrastmittel Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure	23
5.3.3 Das radiogene hepatische Ödem	24
5.4 Bildregistrierung und Datenermittlung.....	25
5.5 Quantifizierung der radiogenen Leberschädigung	29
5.6 Laboranalyse.....	30
5.7 Statistische Analyse	30

6. Ergebnisse	31
6.1 Bestimmung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina nach computertomographisch..... gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome..... mit ¹⁹² Iridium.....	31
6.1.1 Dynamik des radiogenen hepatozytären Funktionsverlustes	31
6.1.2 Dynamik des radiogenen Ödems.....	32
6.1.3 Dynamik und Ausmaß des radiogenen hepatozytären Funktionsverlustes im..... Vergleich zum radiogenen Ödem	33
6.1.4 Entwicklung des hepatozytären Funktionsverlustes relativ zur ehemaligen..... Isodose 10 Gy.....	34
6.1.5 Entwicklung des radiogenen Ödems relativ zur ehemaligen Isodose 10 Gy	35
6.1.6 Einfluss des klinischen Zielvolumens, der Leberfunktion, der Therapiekatheter-..... anzahl, der Vorbehandlung und der Quellenaktivität auf die hepatische Toleranzdosis	36
7. Diskussion	37
8. Zusammenfassung	44
9. Literaturverzeichnis	45
10. Teilveröffentlichung der Dissertation	55
11. Danksagung	56
12. Ehrenerklärung	57
13. Lebenslauf	58

2. Abkürzungsverzeichnis

AAPM-TG43	American Association of Physicists in Medicine Task Group 43
ALAT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
BEN	Bendamustin
BEV	Bevacizumab
CAP	Capecitabin
CAR	Carboplatin
CET	Cetuximab
Ci	Curie
Cm	Zentimeter
cMOAT/mrp2	Canalicular Multispecific Organic Anion Transporter / multidrug resistance associated protein 2
CPT	Irinotecan
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie beziehungsweise Computertomogramm
CTV	Clinical Target Volume (klinisches Zielvolumen)
CTX	Cyclophosphamid
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DOC	Docetaxel
DOX	Doxorubicin
END	Endoxan
EPI	Epirubicin
ETO	Etoposid
EXE	Exemestan
FA	Folinsäure
5-FU	5-Fluoruracil
F	French
FOLFIRI	5-Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan
FOLFOX	5-Fluoruracil, Folinsäure und Oxaliplatin
FS	Fettsaturiert
FUL	Fulvestan
G	Gauge
Gd	Gadolinium

Gd-BOPTA	Gadolinium-benzyloxypropionyltetraessigsäure
Gd-DTPA	Gadolinium-diethylentriaminpentaessigsäure
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylentriaminpentaessigsäure
GEM	Gemcitabin
GRE	Gradientenecho
Gy	Gray
HDR	Hochdosisrate (High Dose Rate)
i.v.	Intravenös
INR	International Normalized Ratio
Ir	Iridium
KG	Körpergewicht
LET	Letrozol
LITT	Laserinduzierte Thermotheapie
LEU	Leuprorelin
MBq	Megabecquerel
Min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
n. b.	nicht bekannt
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
OXA	Oxaliplatin
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation Induced Liver Disease
s	Sekunden
SD	Standarddeviation
SOR	Sorafenib
T	Tesla
TAM	Tamoxifen
T1	Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation
T1-w	T1 gewichtet
T2	Zeitkonstante der Querrelaxation
T2-w	T2 gewichtet
TE	Echozeit

TPZ	Thromboplastinzeit
TR	Repetitionszeit
TRA	Trastuzumab
UTSE	Ultrafast Turbo Spin Echo
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIN	Vinorelbin
µg	Mikrogramm
3D	dreidimensional

3. Einleitung

3.1 Sekundäre Lebermalignome – Epidemiologie

Der Verlauf und insbesondere die Prognose verschiedener maligner Neoplasien werden wesentlich durch das Auftreten von Fernmetastasen beeinflusst. Hierbei sind sekundäre Lebermalignome von großer Bedeutung, da sie im Rahmen vieler primärer Tumorerkrankungen gehäuft auftreten und sowohl die Überlebenszeit als auch die Lebensqualität der Patienten herabsetzen können. Die weitaus höchste Metastasierungsrate zeigen diesbezüglich solide Tumoren des Gastrointestinaltraktes, wobei das kolorektale Karzinom mit über 70000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland überwiegt [1]. Etwa 50 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom weisen im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen auf. Dabei werden 15 – 25 % synchron und 20 % metachron diagnostiziert [2-4]. Hiervon sind lediglich 20 – 30 % als primär resektabel einzustufen [3]. Auch andere Malignome setzen ihre Metastasen innerhalb der Leber. Dies sind insbesondere Tumoren der Lunge, der Mamma, des Ösophagus und des Urogenitaltraktes sowie Lymphome. Epitheliale überwiegen gegenüber mesenchymalen Primärtumoren. Des Weiteren metastasieren Tumoren, welche in die Pfortader drainieren, deutlich häufiger in die Leber als Malignome mit venösem Abfluss in die großen Hohlvenen [5]. Aus den hohen Metastasierungsraten der verschiedenen Primärtumoren insbesondere des kolorektalen Karzinoms sowie der eingeschränkten kurativen Therapieoptionen bei vorhandener Lebermetastasierung resultiert ein großes Patientenkollektiv, das ausschließlich einer palliativen Therapie zugeführt werden kann. Ein junges Verfahren zur Ablation von Lebermetastasen in der palliativen Therapiesituation ist die monofraktionäre Brachytherapie. Hierauf konzentriert sich die folgende Arbeit.

3.2 Bildgebung: Magnetresonanztomographie mit und ohne Kontrastmittel

Die Magnetresonanztomographie stellt ein diagnostisches Verfahren dar, durch welches sich Weichteilgewebe in hoher Auflösung und verglichen mit der CT mit höherem Kontrast darstellen lässt [6]. Dies kann insbesondere zur bildmorphologischen Differenzierung sonographisch oder computertomographisch detektierter unklarer Raumforderungen der Leber genutzt werden. Hierbei können einige Leberläsionen durch native T1w- und T2w-Sequenzen inklusive Fettsuppression sowie durch die Kontrastmitteldynamik (arteriell, portalvenös und venös) unterschieden werden. Die Genauigkeit der bildlichen Darstellung lässt sich durch die Administration leberspezifischer Kontrastmittel wie Gd-EOB-DTPA optimieren. Hierbei wird eine Verstärkung des Signal- und Kontrast-Rausch-Verhältnisses in der Leber erreicht [7]. Dadurch erhöht sich die Aussagekraft der Leber-MRT und lässt zudem Rückschlüsse auf die hepatozytäre Funktion zu [8]. Watanabe et al. konnten zeigen, dass

die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA linear zur Funktion des Leberparenchyms ist [9]. Dies dient als Grundlage der nachfolgenden Analyse.

3.3 Therapieoptionen bei vorhandener Lebermetastasierung

3.3.1 Therapieoptionen im Überblick

Zur Behandlung von Lebermetastasen sind unterschiedliche Methoden entwickelt worden. Dabei kann prinzipiell zwischen systemischen und lokalen bzw. lokoregionären Therapieverfahren unterschieden werden. Zu den systemischen Behandlungsoptionen zählen Verfahren der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Chemotherapie. Als lokale Methode steht insbesondere bei der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen die chirurgische Resektion als Methode der Wahl bei kurativem Therapieansatz zur Verfügung. Mittlerweile wurden weitere Verfahren entwickelt, welche insbesondere bei palliativem Behandlungsansatz eingesetzt werden können. Diese umfassen Verfahren der regionalen Chemotherapie, Chemoembolisation, thermischen Ablation wie Radiofrequenztherapie (RFA) und laserinduzierte Thermoablation (LITT) sowie strahlentherapeutische Interventionen wie die CT-gesteuerte Brachytherapie [1,10-17]. Nachfolgend werden die wichtigsten therapeutischen Verfahren vorgestellt. Dabei beschränken sich die Ausführungen beispielhaft fast ausschließlich auf die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

3.3.2 Leberchirurgie

Die chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen stellt bisher die einzige Therapieoption dar, mit der ein kurativer Behandlungsansatz verfolgt werden kann [4,18-22]. In Anbetracht der Ausdehnung der Erkrankung sowie der individuell eingeschränkten Belastbarkeit der Patienten ist jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patienten eine operative Entfernung der Lebermetastasen möglich. Mithilfe neoadjuvanter Chemotherapiekonzepte zum Erreichen eines Down-Stagings sowie neuerer Operationsmethoden können 20 – 30 % der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen durch eine leberchirurgische Intervention behandelt werden [19,21,23-25]. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 25 bis 40 % bei einer mittleren Überlebenszeit von 21 bis 66 Monaten. Einige Studien berichten von 10- und 20-Jahresüberlebensraten von bis zu 26 % [21,26-31]. Hierbei stellt vor allem die R0-Resektion des Tumorgewebes einen wichtigen prognostischen Faktor dar [18]. Jedoch entwickeln sich auch nach R0-Resektion bei 50 – 60 % der Patienten intrahepatische Rezidive [32]. In einem ausgewählten Patientenkollektiv ist eine erneute Resektion möglich, wobei 5-Jahresüberlebensraten von 25 – 48 % erreicht werden können [33-37].

3.3.3 Chemotherapie

Durch eine systemische Monotherapie (beispielsweise mit 5-FU/FA) bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen konnte in mehreren Studien nur eine geringe Ansprechrate von 10 – 23 % erzielt werden [38-42]. Durch die Kombination verschiedener neuerer Chemotherapeutika wie Oxaliplatin und Irinotecan mit 5-FU/FA (FOLFOX und FOLFIRI) konnten in mehreren Studien höhere Ansprechraten von 19 – 33 % erzielt werden, wobei mittlere Überlebenszeiten von über 12 Monaten erreicht wurden [43-44].

Bei der Anwendung dieser neueren Chemotherapieregime spielen die oben genannten Protokolle FOLFOX und FOLFIRI vor allem bei palliativem Therapieansatz des metastasierten kolorektalen Karzinoms eine entscheidende Rolle. So konnten in mehreren Studien die Ansprechraten sogar auf bis zu 62 % sowie die mediane Überlebenszeit auf bis zu 20 Monate gesteigert werden, verglichen mit 16,9 Monaten bei der Anwendung einer Monotherapie mit 5-FU/FA [45-47]. Durch die Entwicklung einer neuen Substanzgruppe, den sogenannten Biologicals, konnte eine weitere Optimierung des Outcome erzielt werden. So konnte in einer Studie durch Kombination des FOLFOX-Protokolls mit dem gegen den VEGF gerichteten Antikörper Bevacizumab ein medianes Überleben von 26 Monaten erreicht werden [48]. Weitere Anwendung finden die Chemotherapieregime bei neoadjuvantem Therapieansatz: Einige primär inoperable Herde können im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie durch die Reduktion der Tumormasse einer sekundären Resektion zugeführt werden [49-52]. In einer Studie von Adam et al. konnte bei 13,5 % von 701 Patienten mit primär inoperablen Lebermetastasen durch eine neoadjuvante Therapie mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin nach im Mittel 8 – 9 Monaten eine Resektabilität erzielt werden. Hierbei betrug die 5-Jahresüberlebensrate bei sekundärer Resektion 35 % [53]. Vergleichbare Ergebnisse erzielte eine Studie der North Central Cancer Treatment Group, in der bei 10 von 33 Patienten unter Verwendung des FOLFOX-Schemas eine sekundäre Resektion erreicht werden konnte [52].

3.3.4 Embolisation

Lebermetastasen werden zum überwiegenden Teil arteriell mit Blut versorgt und reagieren ferner sehr empfindlich auf ein mangelndes Sauerstoffangebot. Im Gegensatz hierzu wird gesundes Lebergewebe überwiegend portalvenös mit Blut versorgt. Basierend auf dieser Tatsache ist es möglich durch temporäre Unterbindung der arteriellen Versorgung auf das Wachstum von Lebermetastasen Einfluss zu nehmen [54,55].

Eine Möglichkeit hierfür ist die intraarterielle Applikation von Embolisaten. So kann durch die intraarterielle Gabe von stärkehaltigen Mikrosphären, absorbierbarer Gelatine oder jodiertem Öl eine passagere Tumorschämie hervorgerufen werden [56-59]. Da durch die Embolisation eine Reduktion des Blutflusses innerhalb des Tumors resultiert, kann bei einer Kombination

des Embolisats mit einem zytotoxischen Medikament eine hohe lokale Konzentration des jeweiligen Chemotherapeutikums erreicht werden [60]. Diesbezüglich konnten therapeutische Ansprechraten zwischen 30 und 88 % nachgewiesen werden [56]. Als weiteres Verfahren zur palliativen Therapie bei fortgeschrittener Lebermetastasierung hat sich die Yttrium-90-Radioembolisation etabliert. Hierbei werden an Kunstharz- oder Glasmikrosphären gebundene radioaktive ⁹⁰Y-Isotope mittels eines transfemorale Katheters direkt in die lebersorgenden Arterien eingebracht. Hierdurch kann aufgrund der oben beschriebenen Blutversorgungsverhältnisse neben einer Tumorschämie auch eine weitgehend selektive Bestrahlung von Lebermetastasen erreicht werden. Bei fortgeschrittener Lebermetastasierung und fernerhin ausgeschöpften Therapieoptionen konnten Cosimelli et al. durch Anwendung der Radioembolisation ein medianes Gesamtüberleben der Patienten von 12,6 Monaten erzielen [61].

3.3.5 Radiofrequenzablation bzw. Radiofrequenztherapie (RFA)

Die Radiofrequenztherapie ist ein Verfahren, bei dem durch die Erzeugung von Hochfrequenzstrom innerhalb eines Gewebes Wärme erzeugt wird. Die Effekte, welche hierdurch in einem organischen Gewebe resultieren wurden erstmals von dem deutschen Physiker Heinrich Rudolf Hertz untersucht und von Doyen im Jahr 1910 als Koagulationsnekrosen beschrieben [62,63]. Erste Studien zur Anwendung des Hochfrequenzstroms zur Ablation von Tumorgewebe stammen aus dem frühen 20. Jahrhundert, wobei hier bereits klinische Anwendungsmöglichkeiten wie die Zerstörung von Tumorgewebe der Harnblase beschrieben wurden [64]. Im Jahr 1990 beschrieb Rossi erstmalig die Ablation von Tumoren der Leber durch die Erzeugung von Wärme mittels Applikation von Hochfrequenzstrom über einen perkutanen Zugangsweg [65]. Nachfolgend wurden Applikatoren entwickelt, welche mittlerweile eine gezielte Erzeugung von Koagulationsnekrosen mit einem Durchmesser von bis zu 5 cm ermöglichen [66].

Eine entscheidende Grundlage zur Durchführung der RFA ist die exakte Positionierung der notwendigen Elektroden innerhalb des zu abladierenden Gewebes. Zu diesem Zweck finden sowohl computertomographisch als auch sonographisch geführte Katheterpositionierungen Anwendung. Zusätzlich ermöglichen die genannten bildgebenden Verfahren eine Überwachung während der Ablation. Der Vorteil der CT gegenüber der Sonographie sowohl bei der RFA als auch bei der später beschriebenen LITT von Lebertumoren ergibt sich aus der besseren Darstellbarkeit sonographisch schlecht einsehbarer Lebergebiere, welche anatomisch bedingt sein können oder im Zusammenhang mit der durch die Ablation entstehenden Gasbildung stehen [67,68]. Nachteilig bei der CT ist die unvermeidliche Strahlenbelastung.

In jüngeren Studien wird die Magnetresonanztomographie (MRT) als weiteres bildgebendes Verfahren zur Katheterplatzierung und Überwachung thermischer Effekte im Gewebe beschrieben. Durch die Verwendung thermosensitiver MRT-Sequenzen ist es möglich den Temperaturverlauf während der Wärmeapplikation zu überwachen und eventuell notwendige Therapiemodulationen während des Eingriffs vorzunehmen. Die sichere Anwendung der MRT sowie die klinische Verwendung von für die MRT geeigneten RFA-Sonden sind in jüngeren Studien beschrieben worden [69-71].

Studien zur Effektivität der RFA sind mittlerweile in großer Zahl publiziert worden. Siperstein et al. veröffentlichten 2007 die Ergebnisse einer großen prospektiven Studie, bei der insgesamt 292 kolorektale Lebermetastasen bei 234 Patienten mit einer Radiofrequenzablation behandelt wurden. Der mittlere Durchmesser der Läsionen betrug 3,9 cm. Nach der Therapie konnte bei den Patienten ein mittleres Gesamtüberleben von 24 Monaten ermittelt werden. Hierbei wurde ein tendenzieller Unterschied zwischen Patienten mit Tumoren kleiner und größer 3 cm (28 versus 20 Monate $p = 0.07$) sowie ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit 3 und weniger oder mehr als 3 Metastasen (27 vs. 17 Monate, $p = 0.0018$) festgestellt [72]. In einer retrospektiven Analyse, die Lee et al. 2008 veröffentlichten, wurden die Zeit ohne Lokalrezidiv sowie das Gesamtüberleben nach Resektion bzw. RFA einer singulären Lebermetastase verglichen. Von insgesamt 143 Patienten hatten 116 eine Leberteilresektion und 37 eine RFA erhalten. Die lokale rezidivfreie Überlebensrate nach 5 Jahren war bei Patienten mit Resektion signifikant höher als in der RFA-Gruppe (84,6 % versus 42,6 %, $p \leq 0,001$). Bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 65,7 % in der Resektionsgruppe gegenüber 48,5 % in der RFA-Gruppe ($p = 0,227$) konnte bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [73].

3.3.6 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die laserinduzierte Thermotherapie ist wie die Radiofrequenzablation ein Verfahren, das Wärme zur Ablation pathologischen Gewebes nutzt. Diese Wärme wird durch das Laserlicht eines Nd:YAG-Laser (Wellenlänge 1064 nm) erzeugt, der direkt im Tumorgewebe platziert wird [74]. In einer Pilotstudie zur Prüfung der Durchführbarkeit der LITT beim Menschen wurden Ultraschall- und CT-Untersuchungen als bildgebende Verfahren zur Planung der Therapie sowie zur Nachsorge des Therapieeffektes verwendet. Die Applikation der Therapieschleusen und Durchführung der LITT erfolgten unter sonographischer Kontrolle [16]. In weiterführenden Studien erfolgte die Katheterapplikation unter Verwendung von thermosensitiven MRT-Sequenzen. Kontrastmittelverstärkte MRT dienten der postinterventionellen Nachsorge [75,76].

Die durch die LITT verursachten Koagulationsnekrosen erreichen einen Durchmesser von maximal 3 cm. Daher ist der Einsatz dieser Therapiemethode auf kleinere Lebertumoren beschränkt. Unter Verwendung mehrerer Applikatoren können Tumoren von bis zu 5 cm Durchmesser ablatiert werden [76,77].

Die Effizienz der LITT wurde bereits in mehreren Studien publiziert: Mack et al. berichteten in einer großen monozentrischen Analyse von einer lokalen Tumorkontrolle von 97,9 % nach 6 Monaten. Das mittlere Überleben für Patienten mit durch LITT behandelten kolorektalen Lebermetastasen betrug 41,8 Monate [76]. Im Jahr 2004 veröffentlichten Vogl et al. eine Studie, bei der die Daten von 603 Patienten mit insgesamt 1801 kolorektalen Lebermetastasen berücksichtigt wurden. Die lokale Rezidivrate nach 6 Monaten betrug in Abhängigkeit zur Metastasengröße 1,9 % (Metastasen bis 2 cm) bis 4,4 % (Metastasen über 4 cm). Die Analyse berichtet von einem mittleren Überleben nach der ersten LITT von 3,8 Jahren [78].

3.3.7 Perkutante interstitielle Brachytherapie im Vergleich mit anderen Methoden

Nachdem die interstitielle Brachytherapie als intraoperative strahlentherapeutische Methode bereits in mehreren Studien als effektive und sichere Methode zur Ablation von Lebermetastasen dargestellt wurde, beschrieben Ricke et al. im Jahr 2004 eine neue minimal-invasive Technik zur perkutanen Brachytherapie von Lebertumoren. Bei diesem Verfahren werden Brachytherapiekatheter durch die Haut des Patienten computertomographisch gesteuert direkt in den Tumor eingebracht und die akquirierten dreidimensionalen CT-Datensätze zur Berechnung der für die nachfolgende Bestrahlung notwendigen Dosimetrie genutzt. Hierbei konnte eine lokale Tumorkontrolle von 87% nach 6 Monaten und 70% nach 12 Monaten erreicht werden. Insgesamt konnte von Ricke et al. gezeigt werden, dass die perkutane Brachytherapie als sichere und effektive Therapiealternative Anwendung finden kann [17,79,80]. Als Voraussetzung für die Anwendung dieser Technik gilt insbesondere eine Irresektabilität des Lebertumors bzw. die Ablehnung chirurgischer Maßnahmen durch den Patienten. Der Vorteil der perkutanen Brachytherapie gegenüber der intraoperativen Therapievariante liegt v. a. in ihrer minimalen Invasivität begründet, die verglichen mit einer Laparotomie mit einer deutlich geringeren Komorbidität einhergeht. Zusätzlich kann durch die Verwendung der CT-Datensätze eine exakte Dosimetrie berechnet werden, was bei der intraoperativen Brachytherapie nur unzureichend möglich ist [17,79]. Zusätzlich wird durch die Fixierung der Applikatoren innerhalb des Tumors im Gegensatz zur konventionellen perkutanen stereotaktischen Bestrahlung erreicht, dass sich Bewegungen des Patienten, wie Atemexkursionen, nicht auf die Dosimetrie auswirken [17,81-84].

In einer neueren prospektiven Studie von Ricke et al. wurden 199 kolorektale Lebermetastasen bei 73 Patienten mittels interstitieller Brachytherapie behandelt. Hierbei wurden von den 199 Läsionen 98 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. Die Studie berichtet von einer mittleren lokalrezidivfreien Zeit von 34 Monaten. Ferner wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den applizierten Dosen berichtet mit jeweils 34 bzw. 15 Lokalrezidiven in der 15-Gy- bzw. 20-Gy-Patientengruppe und 1 Lokalrezidiv in der 25-Gy-Patientengruppe ($p < 0,05$) [85].

Der Vorteil der perkutanen Brachytherapie gegenüber den alternativen minimal-invasiven thermischen Ablationsverfahren liegt in einer bezüglich der Tumorgröße und -lage erweiterten Indikationsstellung. Dies resultiert aus der Unabhängigkeit der Bestrahlung von anatomischen bzw. funktionellen Gegebenheiten wie Kühleffekten durch benachbarte Gefäße, die Tumorage in der Nähe hitzelabiler Strukturen wie der Hepaticusgabel oder einem Tumordurchmesser über 5 cm, welche den Einsatz der RFA oder der LITT einschränken. Diese Eigenschaft dient, neben der Unzugänglichkeit des Lebertumors für chirurgische Interventionen, als Faktor bei der Selektion geeigneter Patienten [17,86-88].

3.4 Radiation induced liver disease (RILD) und Leberparenchymreserve

Nach Applikation einer bestimmten Dosis ionisierender Strahlen in der Leber entwickelt sich ein Parenchymschaden, der in seiner klinischen Ausprägung als RILD bezeichnet wird. Eine Entzündungsreaktion kann hierbei nicht beobachtet werden, weshalb der früher verwendete Begriff der Strahlenhepatitis als nicht exakt angesehen werden kann. In histologischen Studien zeigte sich eher eine unspezifische venookklusive Erkrankung der Zentralvenen und Sinusoide, bei der es nach einem initialen Endothelschaden mit Freilegung der subendothelialen Basalmembran zur Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten kommt. Im weiteren Verlauf bildet sich ein Fibringeflecht aus, in dem sich Erythrozyten ansammeln. Nachfolgend kommt es durch eine Aktivierung der Sternzellen zur progredienten Fibrosierung des geschädigten Areals, was eine konsekutive Atrophie der Hepatozyten nach sich zieht [89-93]. Diese geringere Strahlentoleranz der nicht-parenchymatösen Zellen (Endothelzellen, Sternzellen, Kupffer-Zellen, Itozellen) gegenüber den parenchymatösen Zellen (Hepatozyten) konnte in In-vitro-Studien nachvollzogen werden [91,94]. Die Manifestation der RILD tritt im Allgemeinen 4 Wochen bis 4 Monate nach der Strahlenexposition ein [95-98].

Das klinische Bild der RILD kann laborchemisch zum einen durch einen direkten Leberzellschaden, gemessen an einer Enzymerhöhung (ALAT, ASAT, AP), zum anderen durch eine Verminderung der Leberfunktion (erhöhtes Bilirubin, erhöhte INR, vermindertes Albumin) erfasst werden. Hierbei hängt die induzierte Schädigung und die klinische

Ausprägung von der Größe des bestrahlten Areal und der funktionellen Leberparenchymreserve ab [89].

3.5 Strahlentoleranz der Leber

Über die Strahlentoleranz der Leber sind bisher nur wenige Daten verfügbar. Es handelt sich dabei größtenteils um Analysen nach externer Bestrahlung der gesamten Leber bzw. großer Lebervolumina. Im Allgemeinen spiegelt der in diesen Studien erfasste Funktionsverlust der Leber nicht die eigentliche Strahlentoleranz des Lebergewebes wider, sondern stellt in Bezugnahme auf die Manifestation einer RILD vielmehr eine Funktion der unterschrittenen Parenchymreserve dar. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen bestrahlten Lebervolumina ergibt sich hieraus eine große Variabilität der publizierten Daten [99]. Dennoch ergibt sich durch diese Studien eine ungefähre Vorstellung über die Größenordnung der Strahlentoleranz: In einer Publikation von Yamasaki et al. wird von dem Auftreten eines Strahlenschadens nach partieller Bestrahlung der Leber berichtet. Hierbei kam es nach fraktionierter Exposition mit 48 Gy in 72% der Fälle und nach Exposition mit 72,8Gy in 86% der Fälle zur Entwicklung einer RILD [100]. Lawrence et al. publizierten eine Studie über die fraktionierte Bestrahlung von Teilen der Leber, in der vom Auftreten einer RILD nach Applikation von mehr als 45 Gy berichtet wird [89]. In einer Studie von Dawson et al. wird berichtet, dass sich keine RILD entwickelt, sofern die gesamte Leber mit weniger als 31 Gy fraktioniert bestrahlt wird [101].

Alle genannten Studien haben gemeinsam, dass sich ihre Analysen auf die Datenerhebung nach fraktionierter perkutaner Bestrahlung von Lebertumoren mit einer Fraktionierung von 2 Gy / Tag stützen. Eine Umrechnung in eine monofraktionäre Hochdosisbestrahlung ist nachfolgend nur näherungsweise möglich. Unter Annahme eines α/β -Wertes von 3 für die Leber lassen sich so dementsprechende Werte von ca. 11,4 Gy (entsprechend 31 Gy) – 17,5 Gy (entsprechend 72,8 Gy) über das linearquadratische Modell berechnen.

Bei fraktionierter Bestrahlung der Leber mit 2 Gy / Tag kalkulieren Dawson et al. die Dosis, die mit einem Risiko von 5 % für die Entwicklung einer RILD einhergeht in Abhängigkeit vom bestrahlten Lebervolumen mit folgenden Werten: 31 Gy bei Bestrahlung der gesamten Leber, 47 Gy bei Bestrahlung von zwei Drittel und 90 Gy bei Bestrahlung von einem Drittel des Lebervolumens [101].

Durch Anwendung des linearquadratischen Modells mit einem α/β -Wert von 3 für die Leber ergibt sich für die Umrechnung des Wertes für die Ganzleberbestrahlung (31 Gy) auf eine monofraktionäre Bestrahlung ein Wert von 11,4 Gy. Da bei der Radiatio des gesamten Organs keine Volumeneffekte des restlichen Lebergewebes berücksichtigt werden müssen, entspricht diese Dosis am ehesten der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit des Leberparenchyms.

Evaluierungen der Strahlentoleranz der Leber bei monofraktionärer Bestrahlung wurden bislang nur in wenigen Studien publiziert. Über die Analyse von kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchungen in der Nachsorge nach einzeitiger, stereotaktischer Radiatio von 36 Lebermalignomen beschrieben Herfarth et al. das Auftreten von hypodensen Arealen in Dosisbereichen von bis zu 8,9-19,2Gy (Median 13,7Gy) nach 1,2-4,6 Monaten (Median 1,8 Monate) [102]. Als Kritikpunkte sind hierbei die nicht systematisch durchgeführte Nachsorge mit variierenden Untersuchungszeitpunkten und die anzunehmende geringe Sensitivität der CT bei inhärent niedrigem Weichteilkontrast der CT-Untersuchung anzusehen.

Eine von Ricke et al. veröffentlichte Studie evaluiert die Toleranzdosis kleiner Lebervolumina als hepatozytären Funktionsverlust nach monofraktionärer Brachytherapie mittels kontrastmittelverstärkter (Gd-BOPTA) MRT-Untersuchungen. Hierbei ergab sich ein nach 24 Wochen noch bestehender Leberfunktionsverlust in Arealen, in denen zuvor eine Dosis von 15,2 Gy erzielt wurde. Nach 6 Wochen wurde die maximale Ausdehnung des hepatischen Funktionsverlustes in den Arealen erreicht, welche zuvor mit 9,9 Gy bestrahlt worden waren [103].

4. Zielstellung

Bei der Anwendung der monofraktionären HDR-Brachytherapie als ablatives Verfahren zur Reduktion der Tumormasse von Lebermetastasen kommt es zu einer konsekutiven Schädigung des direkt umliegenden gesunden Leberparenchyms. Einerseits ist dies unvermeidlich, da eine gewisse Dosis am Tumorrand erreicht werden muss und der Dosisabfall vom Zentrum der Strahlenquelle zwar steil jedoch nicht abrupt ist. Andererseits resultiert dies gewollt aus dem notwendigen Sicherheitsabstand zur Miterfassung etwaiger bildmorphologisch nicht sichtbarer Tumorausläufer bzw. Mikrometastasen. Insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberparenchymreserve spielt jedoch die Kenntnis dieser Schwellendosis eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung und -durchführung.

Die bei der monofraktionären CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium verwendete Technik der Strahlenapplikation über im Tumor fixierte Katheter ermöglicht die Berechnung einer exakten ortsbezogenen Dosisverteilung. Diese dosimetrischen Daten lassen sich mittels einer Bildfusion mit den Planungs-CT auf die zur Nachsorge durchgeführten MRT anwenden. Hierdurch ist die Ermittlung der Schwellendosis, welche zu einer postinterventionellen Schädigung des angrenzenden gesunden Leberparenchyms führt möglich.

Ziel dieser Arbeit ist somit, die Verbesserung der Therapiesicherheit durch die Evaluation der Strahlentoleranz des Lebergewebes. Unter Verwendung des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA werden hierzu die in den MRT ermittelten Volumina mit verminderter Kontrastmittelaufnahme (T1-w GRE, 20 min nach Applikation) sowie die Volumina des radiogenen Ödems (T2-w UTSE FS) mit der dazugehörigen Dosimetrie der Bestrahlungspläne computergestützt korreliert. Darauf basierend lassen sich Dosis-Volumen-Histogramme errechnen. Hierbei wird als primäre Zielvariable die Dosis ermittelt, welche in mindestens 90% des Volumens mit verminderter Aufnahme von Gd-EOB-DTPA erzielt wurde.

Sekundär werden das Volumen des perifokalen Ödems und das Volumen mit verminderter Aufnahme von Gd-EOB-DTPA jeweils in Relation zum Volumen, das ehemals mit 10 Gy bestrahlt wurde, betrachtet. Weiterhin werden die Volumina mit verminderter Aufnahme von Gd-EOB-DTPA und des perifokalen Ödems miteinander korreliert. Eine mögliche Korrelation der ermittelten Toleranzdosis mit dem klinischen Zielvolumens, der Leberfunktion, der Therapiekatheteranzahl, der Vorbehandlung und der Aktivität der ¹⁹²Iridium-Quelle wird ebenfalls überprüft.

5. Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Bei der retrospektiven Datenanalyse wurden 23 Patienten, von denen jeder jeweils an einer solitären Lebermetastase litt, eingeschlossen. Das Patientenkollektiv bestand aus 12 Männern und 11 Frauen. Das durchschnittliche Lebensalter der Studienteilnehmer lag bei 66 Jahren. Alle Patienten hatten einen Karnofsky-Index über 80%. Jeder Patient erhielt im Rahmen der standardmäßigen Therapiekonzepte der interventionellen Radiologie eine Behandlung seiner singulären Lebermetastase durch eine CT-gesteuerte einzeitige HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium aus klinischer Indikation. In Tabelle 1 sind alle Patienten inkl. vorhergehender und begleitender Tumorthherapie dargestellt.

5.1.1 Tumorentitäten

Alle Patienten litten an sekundären Lebermalignomen. Die Primärtumoren setzten sich aus Karzinomen des Kolons bei 10, der Mamma bei 8, der Niere bei 3 und des Magens und der Lunge bei jeweils einem Patienten zusammen.

5.1.2 Vor- und Nachbehandlung

5.1.2.1 Chemotherapie

Vor der Brachytherapie hatten 17 von 23 Patienten eine für ihre Tumorentität spezifische Chemotherapie erhalten. Bei fünf Patienten war vor der Bestrahlung keine Chemotherapie durchgeführt worden. Zu einem Patienten können diesbezüglich keine Angaben gemacht werden. Während des Beobachtungszeitraums (3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen nach der Brachytherapie) erhielten 8 Patienten eine Chemotherapie, wohingegen bei 15 keine weitere Chemotherapie durchgeführt wurde. Zwei Wochen vor und nach der Brachytherapie wurden bei allen Patienten etwaige Chemotherapieregime pausiert.

5.1.2.2 lokale Behandlung und Leberchirurgie

Bei 14 Patienten des Kollektivs war keine vorhergehende lokalablativ oder chirurgische Intervention an der Leber durchgeführt worden. Bei den übrigen 9 Patienten wurden im Vorfeld der Brachytherapie bei 2 eine rechtsseitige Hemihepatektomie und RFA, bei 2 eine alleinige rechtsseitige Hemihepatektomie, bei 2 eine Keilresektion und RFA, bei 2 eine alleinige Keilresektion und bei einem eine alleinige RFA durchgeführt. Die Parenchymanteile, in denen sich die bestrahlten Metastasen befanden, welche als Grundlage der Analyse der vorliegenden Arbeit dienen, wurden bei den vorhergehenden Therapien nicht einbezogen.

Tabelle 1: Patientenkollektiv. Kombinierte Therapien sind durch ein Pluszeichen markiert. Ein Komma markiert sequenzielle Chemotherapieregime.

Patient	Alter (Jahre)	Primärtumor	Behandlungsdatum (Monate nach Erstdiagnose)	Leber-Volumen (ml)	CTV (ml)	mit ≥ 10 Gy bestrahltes Lebervolumen (ml)	Chemotherapie vor der Brachytherapie	Chemotherapie während der Nachsorge	Lokale Therapie vor der Brachytherapie
1	84	Kolon	79	1063	66.7	249.5	n. b.	keine	Hemihepatektomie rechts, RFA
2	69	Magen	16	1720	340.4	689	CAP+DOC, CAP	keine	keine
3	66	Lunge	10	2135	30.6	205	keine	GEM	RFA
4	66	Kolon	13	1296	3.64	19	FOLFOX	keine	keine
5	66	Brust	83	1206	2.7	79.5	TAM, END+EPI+5FU/FA, EXE	EXE	keine
6	63	Brust	18	1301	41.5	277.7	ETO+CAR, DOC	GEM, DOC+CAP	keine
7	72	Kolon	30	1499	23.1	141	5FU/FA, FOLFOX	keine	Keilresektion S4
8	30	Brust	12	1334	9.2	90.6	DOC+EPI, TAM+LEU, VIN+TRA, 5FU/FA	CAP	keine
9	61	Brust	n. b.	1406	15.1	91.3	keine	keine	Keilresektion S4
10	70	Kolon	14	2672	20.5	181	5FU/FA	keine	keine
11	58	Kolon	49	1531	36.4	236	5FU/FA, FOLFIRI, FOLFOX	keine	keine
12	69	Kolon	43	1610	100.7	381.6	FOLFIRI, FOLFOX, 5FU/FA, CET+CPT	CET+CPT	keine
13	61	Kolon	n. b.	1350	123.6	327.6	FOLFOX+BEV, 5FU/FA,	FOLFOX	Hemihepatektomie rechts, RFA
14	72	Niere	n. b.	1170	1.7	49.4	keine	keine	Keilresektion, RFA
15	55	Kolon	56	1484	58.5	370	FOLFIRI, FOLFOX	keine	Hemihepatektomie rechts
16	62	Kolon	20	1247	4.9	104.5	FOLFOX	keine	keine
17	56	Niere	6	822	30.5	137.7	keine	SOR	keine
18	55	Kolon	22	1170	7.3	145	CAP+OXA, CAP+OXA+BEV	keine	Hemihepatektomie rechts
19	69	Brust	34	1073	10.1	60.1	EPI+DOC, TRA, TRA+CAP+VIN, BEN, DOC	keine	keine
20	53	Brust	125	1054	0.8	22.2	ETO+CAR, DOC+DOX, TAM, EXE, LET, 5FU/FA+CTX+ EPI, FUL, GEM	keine	keine
21	52	Brust	16	1650	7.1	102	ETO+CAR, LET	CAP	keine
22	76	Niere	156	930	2.9	14.7	keine	keine	Keilresektion, RFA
23	77	Brust	80	1503	28.9	100.7	CAP	keine	keine

5.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten, bei denen eine vollständige standardmäßige Nachsorge mittels MRT (3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen) erfolgt ist, in der Datenanalyse berücksichtigt. Patienten, welche an einem hepatozellulärem Karzinom litten, wurden unter der Annahme einer der Erkrankung zugrunde liegenden Leberzirrhose, ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, die zwar an einem sekundären Lebermalignom erkrankt waren, jedoch klinische Zeichen einer Leberzirrhose zeigten bzw. im Verlauf entwickelten. Weiterhin führte jedwede früher stattgehabte Bestrahlung in der betrachteten Leberregion zum Ausschluss aus dem Studienkollektiv. Während des Nachsorgezeitraums wurden Patienten, welche ein Lokalrezidiv oder neue intrahepatische Tumoren zeigten, von dieser Studie ausgeschlossen.

5.2 Technik der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium

5.2.1 Interventionelles Verfahren

Die Technik der CT-gesteuerten interstitiellen Brachytherapie stellt eine relativ junge Methode zur Behandlung von Lebermalignomen dar und wurde bereits von Ricke et al. im Detail beschrieben [17]. Die perkutane Platzierung der Brachytherapiekatheter innerhalb des Tumors wurde unter CT-Fluoroskopie (Somatom[®] Plus 4, Siemens[®], Deutschland) vorgenommen. Unter Verwendung einer 14G-Nadel erfolgte die Punktion der zu bestrahlenden Metastase. Anschließend wurde eine 6F-Angiographieschleuse (Radiofocus[®], Terumo[®], Tokyo, Japan) über einen steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz[®], Boston Scientific[®], USA) in Seldinger-Technik innerhalb des Tumors platziert. Durch diese Schleuse konnte nun ein 16G-Brachytherapiekatheter (Lumencath[®], Nucletron[®], Veenendaal, Niederlande) aufgenommen werden. Bedingt durch die ungleichen Volumina und die unterschiedliche Geometrie der Tumoren bei den verschiedenen Patienten konnte die Anzahl der eingebrachten Katheter variieren. Durchschnittlich wurden drei Brachytherapiekatheter (Spannweite: 1 – 7 Katheter) zur Ablation der jeweiligen Zielvolumina benutzt. Zur Vermeidung von Lageänderungen der Katheter, wurden diese an der Haut des Patienten angenäht. Die bei der angewendeten Technik erreichte Genauigkeit der Katheterlage innerhalb des Tumors ermöglicht eine exakte Dosimetrie. Im Anschluss an die Katheterpositionierung wurde eine der Bestrahlungsplanung als Grundlage dienende Spiral-CT der Leber (Schichtdicke: 5 mm) unter Atemanhaltetechnik durchgeführt. Hierbei wurde ein intravenöses iodidhaltiges Kontrastmittel (100 ml Ultravist 370, Schering; Flussrate: 3 ml/s; Startverzögerung: 80 s) injiziert. Die Intervention fand unter den Bedingungen einer Analgosedierung und lokaler Anästhesie statt.

5.2.2 Schmerzmanagement und Monitoring

Um die Katheterapplikation schmerzarm vornehmen zu können erfolgte vor der Punktion eine Infiltrationsanästhesie im Gebiet der Hauteinstichstellen mit Lidocain (Xylocain® 1%, AstraZeneca®, Wedel, Deutschland).

Additiv wurde eine intravenöse Analgosedierung mit einer initialen Dosis von 2 mg Midazolam (Dormicum®, Roche®, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 75 µg Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag®, Neuss, Deutschland) eingeleitet. Dieses Schema wurde gegebenenfalls durch Bolusgaben von 25 µg Fentanyl und 1 mg Midazolam an das aktuelle Schmerzniveau angepasst.

Eine Aufrechterhaltung der Analgosedierung ist nach Platzierung der Katheter üblicherweise nicht erforderlich. Bei dennoch notwendiger Erhaltung der Analgosedierung wurde diese durch weitere schmerzadaptierte Bolusgaben von Midazolam und Fentanyl fortgeführt.

Da es sich hierbei um kreislauf- und atemantriebsdämpfende Medikamente handelt, erfolgte während der gesamten Interventionsdauer eine Monitorkontrolle des Pulses, des Blutdruckes und der transkutan bestimmten Sauerstoffsättigung, um eine sichere Anwendung der Substanzen gewährleisten zu können.

5.2.3 Bestrahlungsplanung

Die nach Katheterpositionierung angefertigten DICOM-Datensätze der Bestrahlungsplanungs-CT, wurden digital zur Behandlungsplanungseinheit (BrachyVision®, Varian medical systems, Charlottesville, VA) transferiert.

Ein Radiologe und ein Strahlentherapeut definierten das klinische Zielvolumen in den Datensätzen der Planungs-CT. Hierfür wurden zusätzlich MRT-Untersuchungen, welche einen Tag vor der Bestrahlung durchgeführt wurden, zur visuellen Kontrolle herangezogen, um eine Unterschätzung der Tumorausdehnung zu vermeiden. Die minimale Dosis, die innerhalb des Tumors erreicht werden sollte, betrug 15 bis 20 Gy.

Auf der Grundlage der manuell eingegebenen Katheterpositionen, der Geometrie des klinischen Zielvolumens (Tumervolumen plus 2 mm Sicherheitsbereich) und der angestrebten Zieldosis wurde die Dosimetrie durch BrachyVision® errechnet. Die Formel zur Dosisberechnung, die von der Behandlungsplanungseinheit verwendet wird, erfüllt die Kriterien des AAPM-TG43-Protokolls [104]. BrachyVision® wendet für die Optimierung der Volumina die Nelder-Mead-Simplex-Methode an. Dieser Algorithmus dient der Optimierung nichtlinearer Funktionen von mehreren Parametern [105].

Durch die Verwendung mehrerer Katheter bei jedem Patienten und somit unvermeidbarer Überlappungen der zugehörigen Dosisbereiche betrug die tatsächlich erzielte minimale Dosis in 95% des Tumervolumens (D_{95}) 17 bis 33,9 Gy. Die jeweiligen klinischen Zielvolumina betrugen 0,8 ml bis 340,4 ml (durchschnittlich 20,5 ml).

Als Resultat der Planung stellt BrachyVision® die anatomischen Strukturen der CT, die Katheterlage und die errechnete Isodosenverteilung simultan dar. Nachfolgend konnte hierdurch die vollständige Erfassung des klinischen Zielvolumens mit der angestrebten Zieldosis im Planungs-CT schichtweise überprüft werden. Des Weiteren wurde eine signifikante Mitbestrahlung benachbarter Risikoorgane (Haut, Darm, Magen) ausgeschlossen oder bei deren Vorhandensein die Dosimetrie korrigiert. Die maximale Strahlenexposition in einem Drittel des gesamten Lebervolumens wurde auf 5 Gy begrenzt, um einen nicht kompensierbaren Funktionsverlust des Parenchyms zu vermeiden [99]. Abschließend wurde der erstellte Bestrahlungsplan digital zur Bestrahlungseinheit transferiert.

5.2.4 Bestrahlungseinheit

Das HDR-Afterloading-System verwendet eine Iridium-192-Quelle (¹⁹²Ir) mit 10 Ci bzw. 370 MBq (Gammamed®, Varian medical systems, Charlottesville, VA), mit einer Halbwertszeit von 73,83 Tagen. Der Durchmesser der Strahlenquelle betrug weniger als 1 mm. Innerhalb des klinischen Zielvolumens kann die Quelle alle 5 mm Haltepunkte einnehmen, wobei die Bestrahlungsdosis durch die Haltezeit der Strahlenquelle gesteuert wird. Die Haltezeiten wurden entsprechend der aktuellen Quellenaktivität, welche aufgrund des radioaktiven Zerfalls variiert, automatisch korrigiert. Hierzu wurde die Aktivität der Quelle täglich gemessen, der jeweilige Kalibrierungsfaktor bestimmt und in das Bestrahlungssystem eingegeben. Dieser Faktor lag zwischen 0,88 und 1,65 (durchschnittlich 1,36) relativ zu 10 Ci. Die mittlere Dauer der Bestrahlung betrug 1154 s (Spannweite: 250 – 3762 s).

5.3 Nachsorgeuntersuchungen

5.3.1 Verwendete MRT-Sequenzen

Bei jedem Patienten wurde jeweils 3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen nach der Brachytherapie eine MRT (Gyrosan NT® 1,5 T, Philips, Best, Niederlande) durchgeführt.

Das MRT-Protokoll bestand aus den folgenden Sequenzen: T2-w UTSE (TE/TR 90/2100 ms) mit und ohne Fettsuppression, T1-w GRE (TE/TR 5/30 ms, Flipwinkel 30°) nativ, 20 s, 40 s, 120 s und 20 min nach intravenöser Applikation von 0,025 mmol/kg KG Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland). Die MRT-Schichten wurden überlappend erzeugt. Die Schichtdicke betrug 8 mm bei den T2- und 5 mm bei den T1-Sequenzen. Die folgenden Sequenzen wurden in der Analyse berücksichtigt: T2-w UTSE (TE/TR 90/2100 ms) mit Fettsuppression und T1-w GRE (TE/TR 5/30 ms, Flipwinkel 30°) 20 min nach Kontrastmittelapplikation. Hierbei fanden die durch die Bestrahlung veränderte

Signalgebung in den kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen (T1-w GRE) und das strahleninduzierte Ödem (T2-w UTSE) Berücksichtigung.

5.3.2 Das Kontrastmittel Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure

Die Kontrastierung der Leber durch das bei der MRT eingesetzte hepatozytenspezifische Kontrastmittel Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA, Primovist®) wurde als Surrogatparameter für den Funktionszustand des Leberparenchyms verwendet. Hierbei wurde die verminderte Aufnahme des Kontrastmittels in Leberparenchymanteilen, welche zuvor einer Bestrahlung exponiert waren, als Zeichen des Funktionsverlustes des Gewebes angesehen. Gd-EOB-DTPA ist ein in neuerer Zeit entwickeltes, gut verträgliches, wasserlösliches MR-Kontrastmittel mit einer lipophilen Ethoxybenzyl-Gruppe.

Wie auch bei anderen MR-Kontrastmitteln, welche Gadolinium in komplexierter Form enthalten, basiert die kontrastgebende Funktion von Gd-EOB-DTPA hauptsächlich auf den paramagnetischen Eigenschaften der Gadoliniumionen. Diese führen am Ort der Kontrastmittelanreicherung zu einer Verkürzung der T1-Zeit, welche sich bei der MRT als Signalanhebung (Hyperintensität) darstellen lässt.

Ungleich vielen anderen MR-Kontrastmitteln (z. B. Gd-DTPA) verteilt sich Gd-EOB-DTPA nach intravenöser Applikation nicht nur in der extrazellulären Flüssigkeit, sondern wird zusätzlich durch die Hepatozyten aufgenommen und in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Dies geschieht durch das so genannte „organic anion transporting polypeptide“ (OATP), welches von den Hepatozyten exprimiert wird und auch für die Aufnahme von Bilirubin zuständig ist. Die Ausscheidung von Gd-EOB-DTPA in das Gallengangsystem erfolgt anschließend durch den „canalicular multispecific organic anion transporter“ (cMOAT/mrp2). Dieser folgt einer linearen, konzentrationsabhängigen Kinetik [106-111].

Eine für die klinische Anwendung bedeutende Eigenschaft von Gd-EOB-DTPA ist die im Gegensatz zu anderen hepatozytenspezifischen Kontrastmitteln (z. B. Gd-BOPTA) kürzere Latenz bis zur Anreicherung im Leberparenchym, die es ermöglicht, bereits 20 min nach intravenöser Applikation aussagekräftige kontrastmittelverstärkte leberspezifische MRT-Bilder zu generieren. In Tierversuchen konnten ähnliche biliäre Ausscheidungsraten für Gd-BOPTA und Gd-EOB-DTPA aufgezeigt werden. Hierbei lag die Exkretion von Gd-BOPTA bei 55 % in Ratten und 25 % in Kaninchen, die Ausscheidung von Gd-EOB-DTPA bei 63 – 80 % in Ratten und 32 – 34 % in Affen. Während beim Menschen die Exkretionsrate von Gd-BOPTA jedoch lediglich bei 3 – 5 % lag, konnten Studien zur Verteilung von Gd-EOB-DTPA beim Menschen dosisunabhängige biliäre Eliminationsraten von 41,6 – 51,2 % und eine renale Ausscheidung von 43,1 – 53,2 % nachweisen. Die enterohepatische Rezirkulation lag für Gd-EOB-DTPA bei annähernd 4 % [110,112-120].

Diese Eigenschaften verleihen der Kontrastmittelgestützten Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA zwei wesentliche Charakteristika:

1. Während der Verteilungsphase hängt die Bildkontrastverstärkung hauptsächlich von der Vaskularisation des Lebergewebes ab, wohingegen die Signalverstärkung bei zeitverzögerten MRT-Sequenzen 20 min nach intravenöser Kontrastmittelapplikation vorrangig von der spezifischen Aufnahme durch die Hepatozyten und nicht durch die extrazelluläre Distribution bestimmt wird.
2. In ihrer Funktion gestörte Hepatozyten können Gd-EOB-DTPA nicht aufnehmen, was sich auf den zeitverzögerten MRT-Bildern als fehlende Signalverstärkung darstellt. Dies erlaubt die Differenzierung zwischen gesunden und dysfunktionellen Leberparenchymanteilen, da letztere nur wenig oder gar kein Kontrastmittel anreichern [8,115,121,122].

5.3.3 Das radiogene hepatische Ödem

Die Schädigung, welche der Einwirkung einer unspezifischen Noxe auf unterschiedliche Gewebe folgt, wird häufig durch das Auftreten eines fokalen Ödems begleitet [123]. Dies konnte auch bei der Bestrahlung der Leber mit einer signifikanten Dosis beobachtet werden [124]. Diesbezüglich stellt sich das bildmorphologische Korrelat eines Ödems in T2-w MRT-Bildern als Hyperintensität dar. Die Grundlage hierfür bildet die auf der Magnetisierung, Anregung und Resonanz von Protonen basierende MR-Bildgebung. Normalerweise besitzt gesundes Lebergewebe nur einen geringen Gehalt an freiem Wasser und stellt sich somit auf T2-w MRT-Bildern signalarm mit einem dementsprechend zugewiesenen dunklen Grauwert dar ($T2_{\text{Leber}} = \text{ca. } 45 \text{ ms}$ bei 1,5 T). Kommt es nun im Rahmen einer Strahlenexposition der Leber zu einem fokalen Ödem, steigt der Anteil freien Wassers ($T2_{\text{Wasser}} = \text{ca. } 3000 \text{ ms}$ bei 1,5 T) und somit die Protonenkonzentration an. Dies führt in den betroffenen Parenchymanteilen zu einem hohen Signal in den T2-w-Sequenzen. Der zugewiesene Grauwert ist hell und das ödematöse Gewebe erscheint hyperintens. Dementsprechend kann dies auch bei der Therapie von sekundären Lebermalignomen nach erfolgter monofraktionärer, CT-gesteuerter HDR-Brachytherapie mit $^{192}\text{Iridium}$ in den T2-w MRT-Bildern nachvollzogen werden. Da es sich bei dem hervorgerufenen Ödem um eine unspezifische Folge einer Leberschädigung handelt, ist die Einschätzung des Funktionszustandes des betroffenen Leberparenchyms nur unzureichend möglich. Es existieren jedoch Studienergebnisse, nach denen das radiogene Ödem das Ausmaß des lokalen Hepatozytenfunktionsverlustes anzeigt [124].

5.4 Bildregistrierung und Datenermittlung

Wie bereits weiter oben beschrieben wurden bei jedem der 23 Patienten nach erfolgter Brachytherapie Nachsorgeuntersuchungen 3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen post interventionem durchgeführt. Die das Ödem und den hepatozellulären Funktionsverlust betreffende quantitative Analyse stützte sich auf die hierzu erzeugten MRT-Sequenzen (T1-w GRE und T2-w UTSE FS).

Dies führte bei zwei Sequenzen pro Patient und jeweils vier Nachsorge-MRT zu einer Auswertung von insgesamt 184 Datensätzen.

Durch die Verwendung einer T2-w UTSE FS konnte das strahleninduzierte Ödem evaluiert werden. Die T1-w GRE 20 min nach Applikation von Gd-EOB-DTPA wurden zur Beurteilung des strahleninduzierten Funktionsverlustes der Hepatozyten verwendet.

Um die Bestrahlungspläne auf die MRT-Bilder anwenden zu können wurden diese digital zum Behandlungsplanungssystem (BrachyVision[®]) transferiert und mit dem zugehörigen auf dem Planungs-CT basierenden Bestrahlungsplan fusioniert. Alle Datensätze lagen im DICOM-Format vor.

Zur Bildfusion verwendet BrachyVision[®] eine isoskalare lokale halbautomatische punktbasierende 3D-3D-Bildregistrierung. Hierfür wurden manuell auf den zusammengehörenden MRT- und Planungs-CT-Bildern korrespondierende Strukturen, wie Gefäßaufzweigungen, markiert. Die gekennzeichneten Strukturen wurden auf die Leber beschränkt. Um die unterschiedliche Schichtdicke der T2-w MRT (8 mm) und CT (5 mm) anzugleichen führte das Behandlungsplanungssystem eine automatische lineare Interpolation durch.

Als Resultat dieser Bildfusion konnten die Bestrahlungspläne und die jeweiligen anatomischen Strukturen der MRT-Bilder von BrachyVision[®] simultan dargestellt werden.

Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, wurde eine maximale Abweichung von 5 mm bei der Bildregistrierung gefordert. Für die Fusion der CT mit den 3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen nach der Intervention generierten T1-w Sequenzen lag die mediane Abweichung bei 0,95 mm (0,53 – 1,5 mm), 1,82 mm (0,22 – 2,91 mm), 1,79 mm (0,81 – 2,91 mm) und 2,04 mm (0,85 – 5 mm). Dementsprechend lagen die medianen Abweichungen für die T2-w MRT bei 0,98 mm (0,59 – 1,3 mm), 1,75 mm (0,79 – 3,65 mm), 1,89 mm (0,81 – 3,89 mm) und 1,98 mm (0,98 – 3,53 mm).

In Abbildung 1 sind die Abweichungen bei der Bildregistrierung dargestellt. Auf den Abbildungen 2 bis 4 sind ein CT-Bildschnitt inklusive der Dosimetrie des Bestrahlungsplanes sowie die Fusionsergebnisse mit korrespondierenden MRT-Schichten eines Patienten beispielhaft dargestellt.

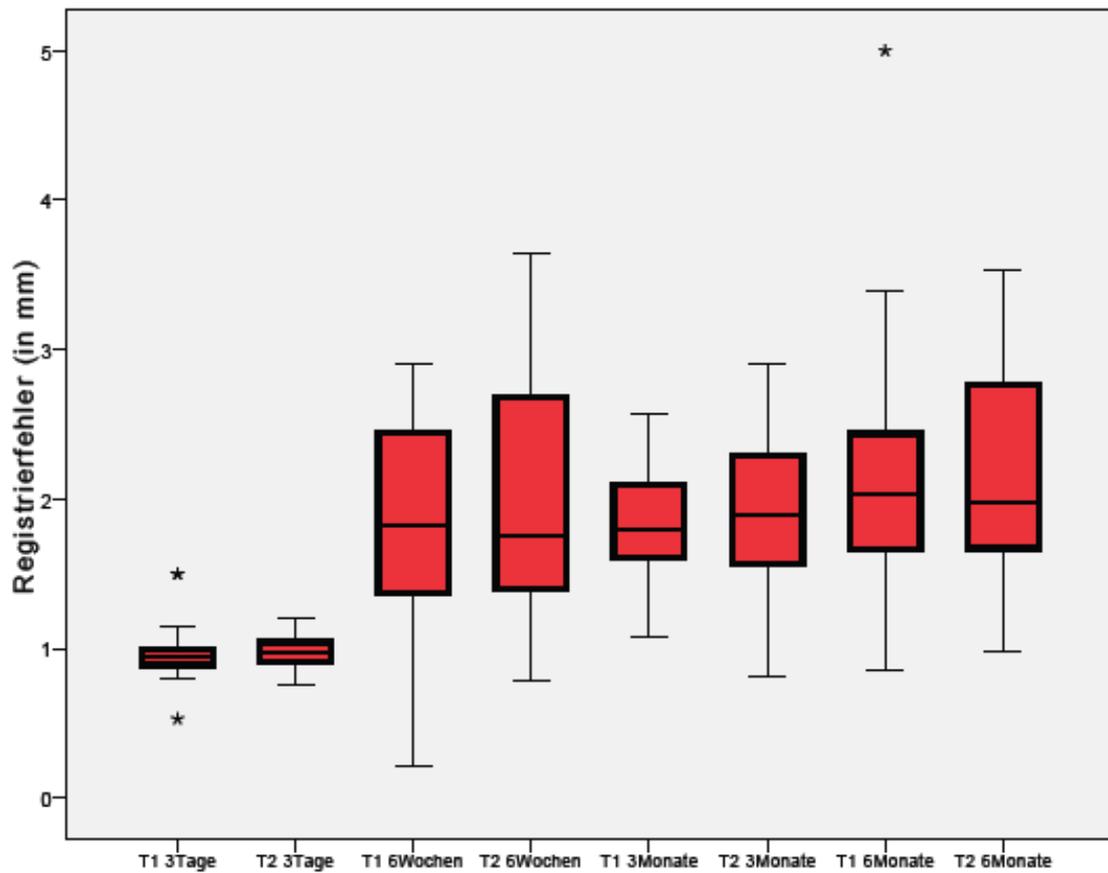


Abb. 1.: Abweichungen bei der Registrierung der Planungs-CT mit den jeweiligen T1-w und T2-w MRT zum Zeitpunkt 3 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate post interventionem. Dargestellt sind die Zeit nach der Brachytherapie auf der Abszisse sowie die Registrierfehler in Millimeter auf der Ordinate.

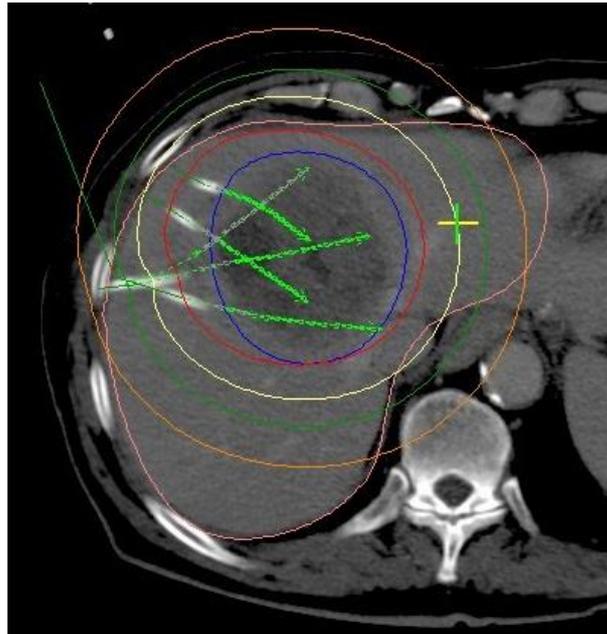


Abb. 2: kontrastmittelverstärktes CT nach Platzierung der Brachytherapiekathether inkl. Dosimetrie des Bestrahlungsplans. Die weißen Strukturen im Leberparenchym entsprechen den in der Ebene angeschnittenen Brachytherapiekathetern. Farblich markiert sind die extrapolierten Therapiekatheterverläufe außerhalb der Schnittebene (hellgrüne Pfeile), die Lebergrenze (rosa), das klinische Zielvolumen (blau) sowie die Isodosenverteilung (rot = 15 Gy, gelb = 10 Gy, dunkelgrün = 7,5 Gy und orange = 5 Gy).

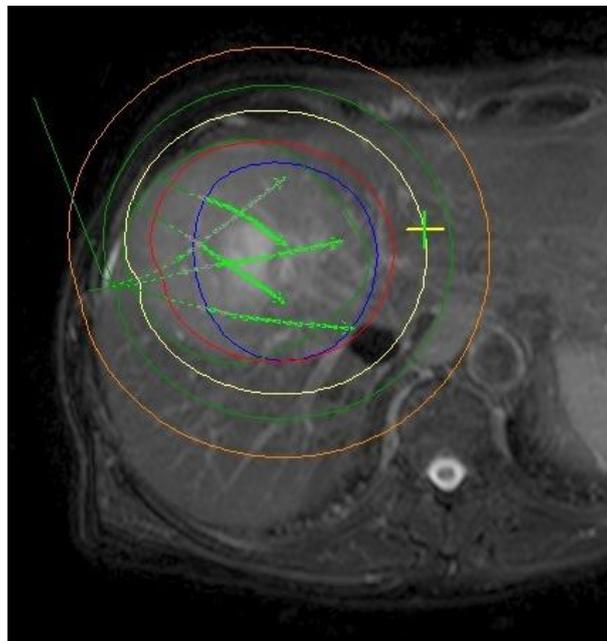


Abb. 3: Nachsorge-MRT (T2-w UTSE FS) 6 Wochen nach der Brachytherapie fusioniert mit der Dosimetrie des Bestrahlungsplans. Farblich markiert sind die ehemaligen Brachytherapiekatheterpositionen (hellgrüne Pfeile), das klinische Zielvolumen (blau) sowie die Isodosenverteilung (rot = 15 Gy, gelb = 10 Gy, dunkelgrün = 7,5 Gy und orange = 5 Gy).

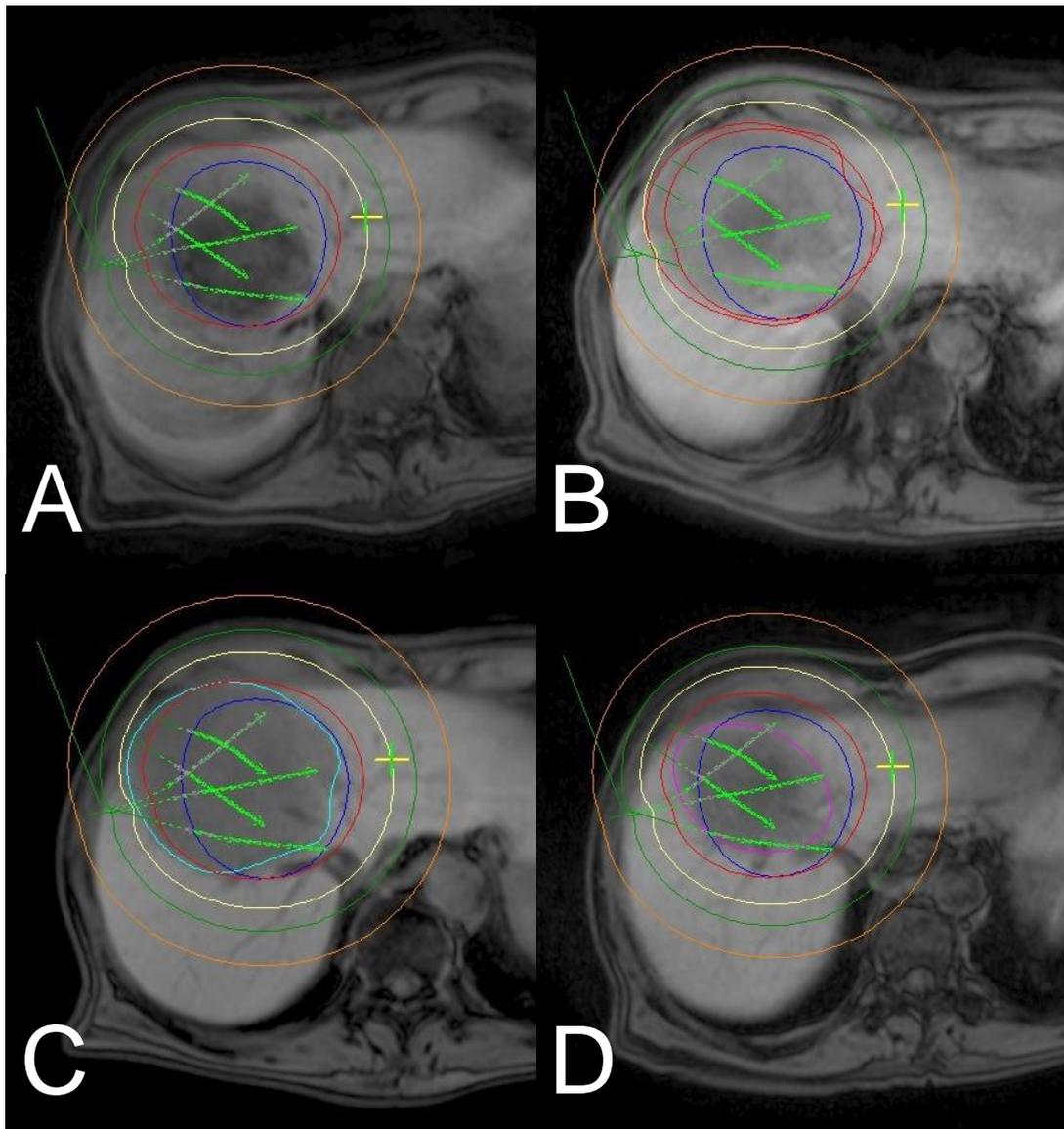


Abb. 4: Nachsorge-MRT (T1-w GRE 20 min nach Applikation von Gd-EOB-DTPA) 3 Tage (A), 6 Wochen (B), 3 Monate (C) und 6 Monate (D) nach der Brachytherapie fusioniert mit der Dosimetrie des Bestrahlungsplans (Abb. 1). Farblich markiert sind die ehemaligen Brachytherapiekatheterpositionen (hellgrüne Pfeile), das klinische Zielvolumen (blau), die Isodosenverteilung (rot = 15 Gy, gelb = 10 Gy, dunkelgrün = 7,5 Gy und orange = 5 Gy) sowie die radiogene Läsion (dunkelrot, hellblau und violett).

5.5 Quantifizierung der radiogenen Leberschädigung

Die fusionierten MRT-Datensätze und Bestrahlungspläne wurden von einem Radiologen ausgewertet. Zu diesem Zweck wurde auf jedem T2-w als auch auf jedem T1-w kontrastmittelverstärkten MRT die Grenze der Hyperintensität und der Hypointensität, welche den vormals bestrahlten Lebertumor umgab und das Ödem beziehungsweise den Hepatozytenfunktionsverlust widerspiegelte, digital im BrachyVision®-System markiert. Basierend auf den vollständigen 3D-Datensätzen konnte somit für jedes dieser gekennzeichneten Volumina ein Dosis-Volumen-Histogramm durch die BrachyVision®-Software errechnet werden. Als Ergebnis wurde der prozentuale Anteil einer jeden markierten Läsion, welche mit einer spezifischen Dosis exponiert war, ermittelt.

Aufgrund der Abweichungen bei der Bildregistrierung, etwaiger Katheterbewegungen und möglicher geringer Ungenauigkeiten bei der Markierung der hepatischen Läsionen, wurde für die gesamte Methodik ein Fehler von 10 % angenommen. Daraus folgend wurde die Schwellendosis, welche ein Ödem bzw. einen hepatozellulären Funktionsverlust zur Folge hatte, als D_{90} (die Dosis, welche in mind. 90 % der markierten Volumina erreicht wurde) bestimmt. Beispielphaft ist ein Dosis-Volumen-Diagramm in Abbildung 5 dargestellt.

Als zusätzlicher Parameter wurde die Relation des Volumens einer jeden markierten Läsion in Bezug auf das jeweils dazugehörige ehemals mit 10 Gy exponierte Volumen ermittelt. Dieser Ansatz sollte der Verifikation der oben beschriebenen Methodik in Form einer unabhängigen Größe dienen.

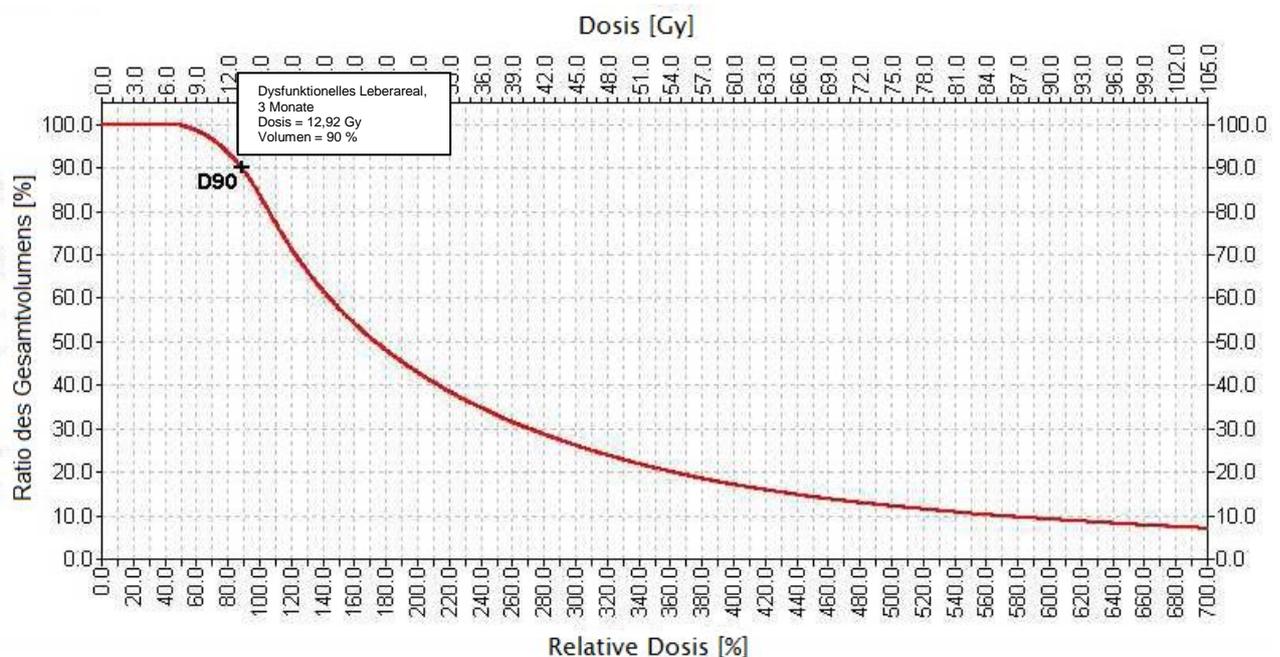


Abb. 5: Dosis-Volumen-Histogramm des dysfunktionellen Leberareals (kalkuliert nach Bildregistrierung des Planungs-CT und Nachsorge-MRT T1-w GRE 20 min nach Applikation von Gd-EOB-DTPA) bei einem Patienten 3 Monate nach der Brachytherapie. D_{90} : Dosis, die in mindestens 90 % des Volumens erreicht wurde, hier 12,92 Gy.

5.6 Laboranalyse

Einen Tag vor der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium und während der Nachsorgeuntersuchungen wurden bei jedem Patienten folgende Laborparameter erhoben: TPZ, INR, ALAT, ASAT, AP, Bilirubin, Albumin, Ammoniak und CrP.

Gemäß den Gradierungen nach CTCAE (Version 4.02, National Cancer Institute, USA) wurden bei keinem Patienten signifikante laborchemische Hinweise für eine reduzierte Leberfunktion vor der Bestrahlung beziehungsweise im Nachsorgezeitraum eruiert.

5.7 Statistische Analyse

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde der paarweise zweiseitige Wilcoxon Rangsummentest verwendet, um signifikante Unterschiede bei der zeitlichen Entwicklung der Pseudoläsionen (ermittelte D_{90} für den hepatozytären Funktionsverlust / Ödem) und deren relativen Größendynamik zu evaluieren. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Hierbei wurden für die bestimmten Daten jeweils der Median und die Spannweite angegeben. Zur Überprüfung einer eventuell vorhandenen Korrelation zwischen den vor der Behandlung erhobenen Laborparametern (Leberfunktionsparameter) und den medianen D_{90} -Werten für den hepatozellulären Funktionsverlust wurde der bivariate Pearson-Korrelationstest angewandt. Die gleiche Vorgehensweise wurde zur Evaluation einer möglichen Korrelation zwischen den medianen D_{90} -Werten und jeweils der Chemotherapieanamnese, dem Aktivitätsfaktor der ¹⁹²Iridium und dem bestrahlten Lebervolumen benutzt. Auch hier wurde ein $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software SPSS® (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

6. Ergebnisse

6.1 Bestimmung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium

Als Grundlage der Analyse dienten die nach monofraktionärer computertomographisch gesteuerter HDR-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium durchgeführten MRT-Nachsorgeuntersuchungen (3 Tage, 6, 12 und 24 Wochen post interventionem). Hierbei wurde der strahleninduzierte Leberparenchymschaden mittels der T1-w Sequenzen nach Gabe des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA und das Ödem mit Hilfe der T2-w MRT quantifiziert. Bei der Auswertung fanden die ermittelten Daten von 23 Patienten Berücksichtigung.

Die bei der initial durchgeführten monofraktionären computertomographisch gesteuerten HDR-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium benutzte Dosimetrie konnte mittels Bildfusion auf die ermittelten Volumina des strahleninduzierten Leberparenchymschadens und des Ödems angewandt und dadurch Dosis-Volumen-Histogramme kalkuliert werden. Diese wiederum ermöglichten die quantitative Beurteilung der hepatischen Strahlentoleranz.

In Tabelle 1 sind das klinische Zielvolumen (im Mittel 42 ml), das Volumen des initial mit 10 Gy oder mehr exponierten Leberparenchyms (im Mittel 177 ml) und das totale Lebervolumen (im Mittel 1401 ml) jedes Patienten aufgeführt.

6.1.1 Dynamik des radiogenen hepatozytären Funktionsverlustes

Drei Tage nach der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium entsprach die D_{90} , welche einen hepatozytären Funktionsverlust zur Folge hatte der ehemaligen 20,8 Gy Isodose (SD 9,6). Zwischen Tag 3 und 6 Wochen nach der Intervention wuchs dieser anhand der D_{90} ermittelte Bereich bis zur ehemaligen 10,2 Gy Isodose signifikant an (95%-Konfidenzintervall 9,1 – 11,3 Gy; SD 2,6; $p < 0,001$).

Zum Zeitpunkt der MRT-Nachsorgeuntersuchung 12 Wochen post interventionem konnte bereits eine signifikante Verkleinerung des Volumens dysfunktionellen Leberparenchyms bis zur 12 Gy Isodose festgestellt werden (SD 3,4; $p = 0,002$). Diese Verringerung setzte sich weiter fort und erreichte 24 Wochen nach der Brachytherapie die 14,2 Gy Isodose (95%-Konfidenzintervall 12,2 – 16,2 Gy; SD 4,6; $p = 0,002$).

Die Dynamik der minimalen Dosis, welche einen Funktionsverlust des Leberparenchyms induzierte, ist auf Abbildung 6 dargestellt.

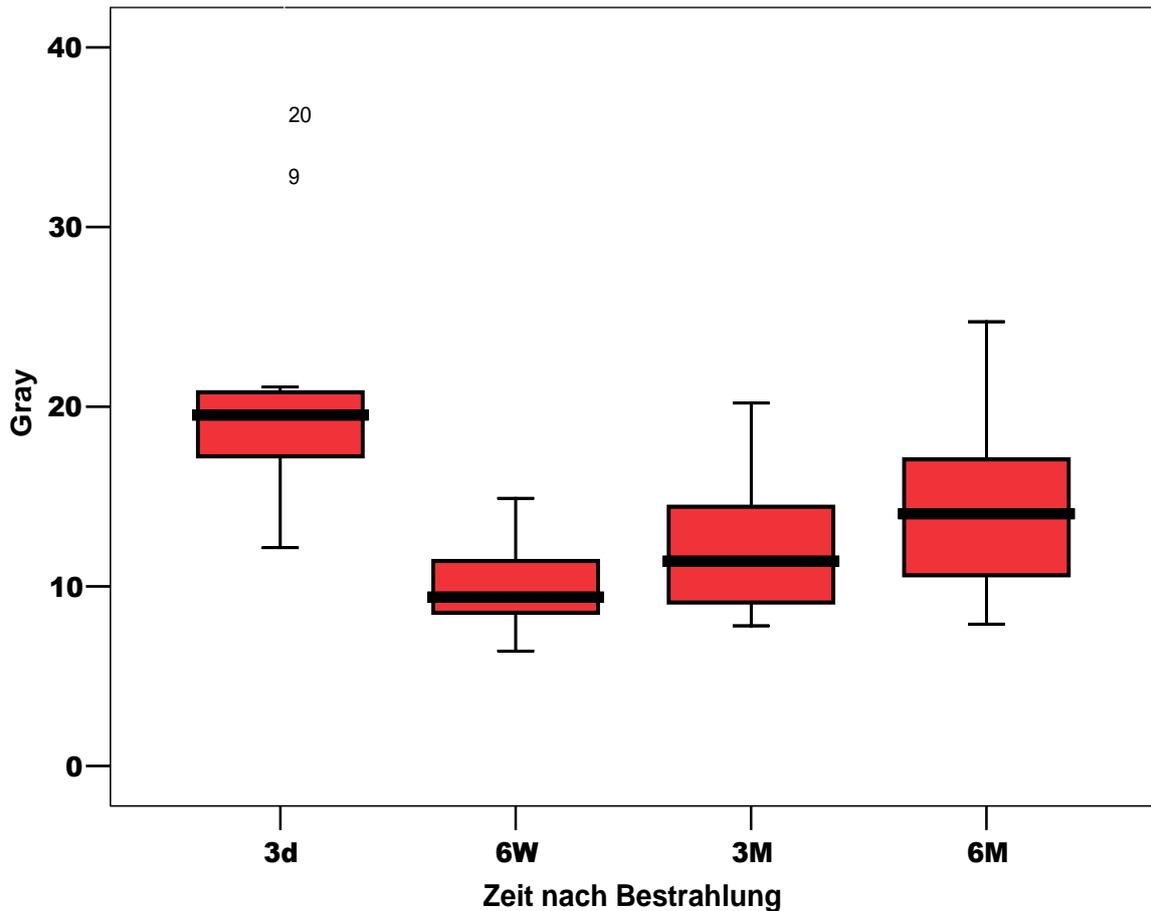


Abb. 6: Isodosenverteilung der hepatozytären Dysfunktion nach Brachytherapie, gemessen in T1-w GRE 20 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA

6.1.2 Dynamik des radiogenen Ödems

Bei der Betrachtung des radiogenen Ödems stellte sich eine dem hepatozytären Funktionsverlust ähnliche Entwicklung heraus. Hier kam es ebenfalls zwischen Tag 3 und 6 Wochen post interventionem zu einer signifikanten Vergrößerung des im T2-w MRT darstellbaren Ödems von der 18,6 Gy Isodose (SD 7,1) zur 9,6 Gy Isodose (SD 3,1); $p < 0,001$). Nach dieser größten Ausdehnung kam es 12 Wochen nach der Brachytherapie zu einer signifikanten Verkleinerung des Leberparenchymödems bis zur 11,5 Gy Isodose (SD 2,9; $p = 0,002$). Diese Verkleinerung setzte sich im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen signifikant weiter fort und erreichte 24 Wochen nach der Bestrahlung die 12,9 Gy Isodose (95%-Konfidenzintervall 11 – 14,9 Gy; SD 4,5; $p = 0,018$). Die Dynamik der minimalen Dosis, deren Einwirkung ein Ödem des Leberparenchyms zur Folge hatte, ist auf Abbildung 7 dargestellt.

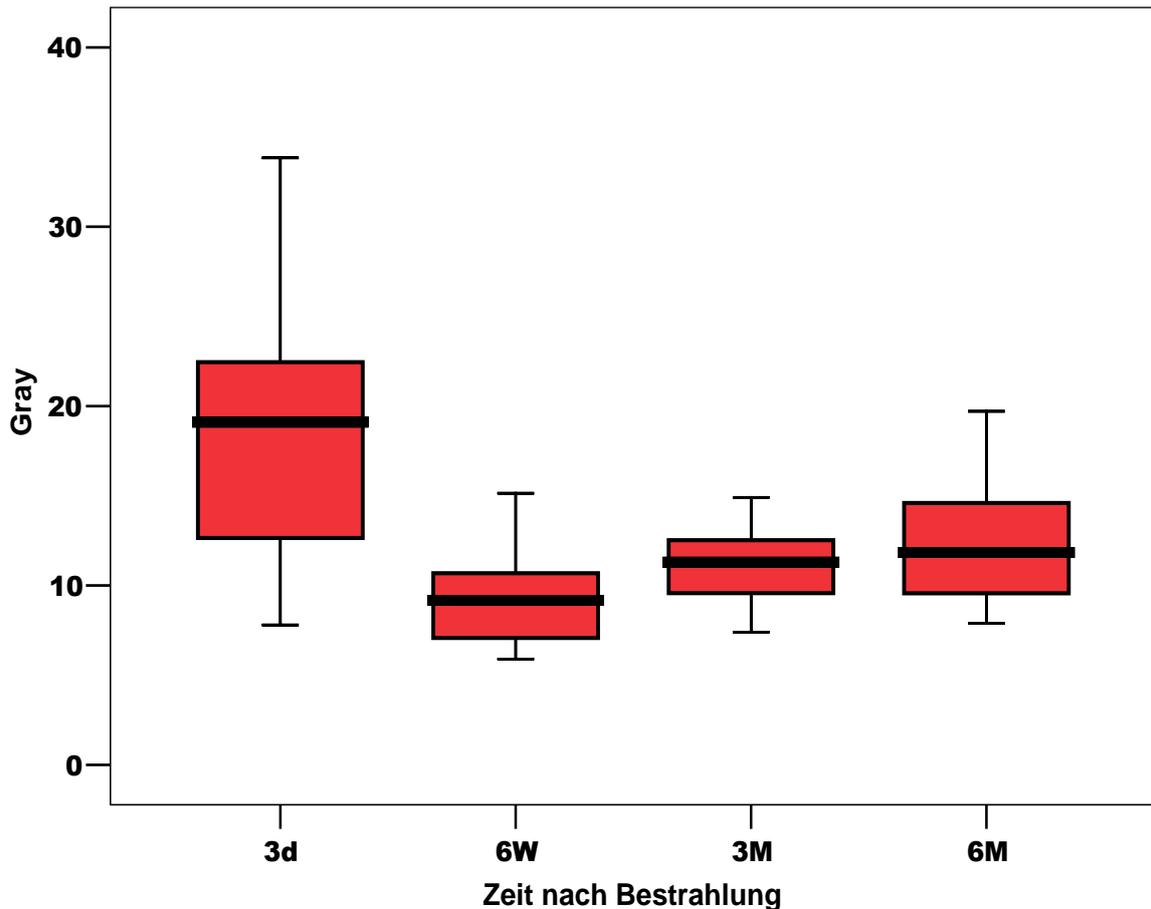


Abb. 7: Isodosenverteilung des hepatischen Ödems nach Brachytherapie, gemessen in T2-w FS UTSE

6.1.3 Dynamik und Ausmaß des radiogenen hepatozytären Funktionsverlustes im Vergleich zum radiogenen Ödem

Zwischen der der Dynamik und dem Ausmaß des strahleninduzierten Funktionsverlustes des Leberparenchyms und des radiogenen Ödems konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede festgestellt werden. Drei Tage nach der Brachytherapie schien jedoch die minimale Dosis, welche ein Ödem hervorrief, tendenziell kleiner zu sein als die Dosis, die einen Funktionsverlust bedingte ($p = 0,055$).

Eine dementsprechende Tendenz konnte 6, 12 und 24 Wochen post interventionem nicht beobachtet werden ($p_6 = 0,158$; $p_{12} = 0,212$; $p_{24} = 0,128$).

6.1.4 Entwicklung des hepatozytären Funktionsverlustes relativ zur ehemaligen Isodose 10 Gy

In Relation zu dem Lebervolumen, welches initial mit 10 Gy bestrahlt wurde, kam es zwischen Tag 3 und 6 Wochen nach der Intervention zu einer signifikanten Vergrößerung des relativen dysfunktionellen Lebervolumens ($p < 0,001$). Die nachfolgende Abnahme des relativen Volumens mit hepatozytären Funktionsverlust 12 Wochen nach der Brachytherapie stellte sich im Vergleich zum relativen Volumen nach 6 Wochen ebenfalls als signifikant heraus ($p < 0,001$). Auch zwischen 12 und 24 Wochen konnte eine signifikante Verkleinerung des relativen dysfunktionellen Lebervolumens festgestellt werden ($p < 0,001$). Diese Dynamik spiegelt Abbildung 8 wider.

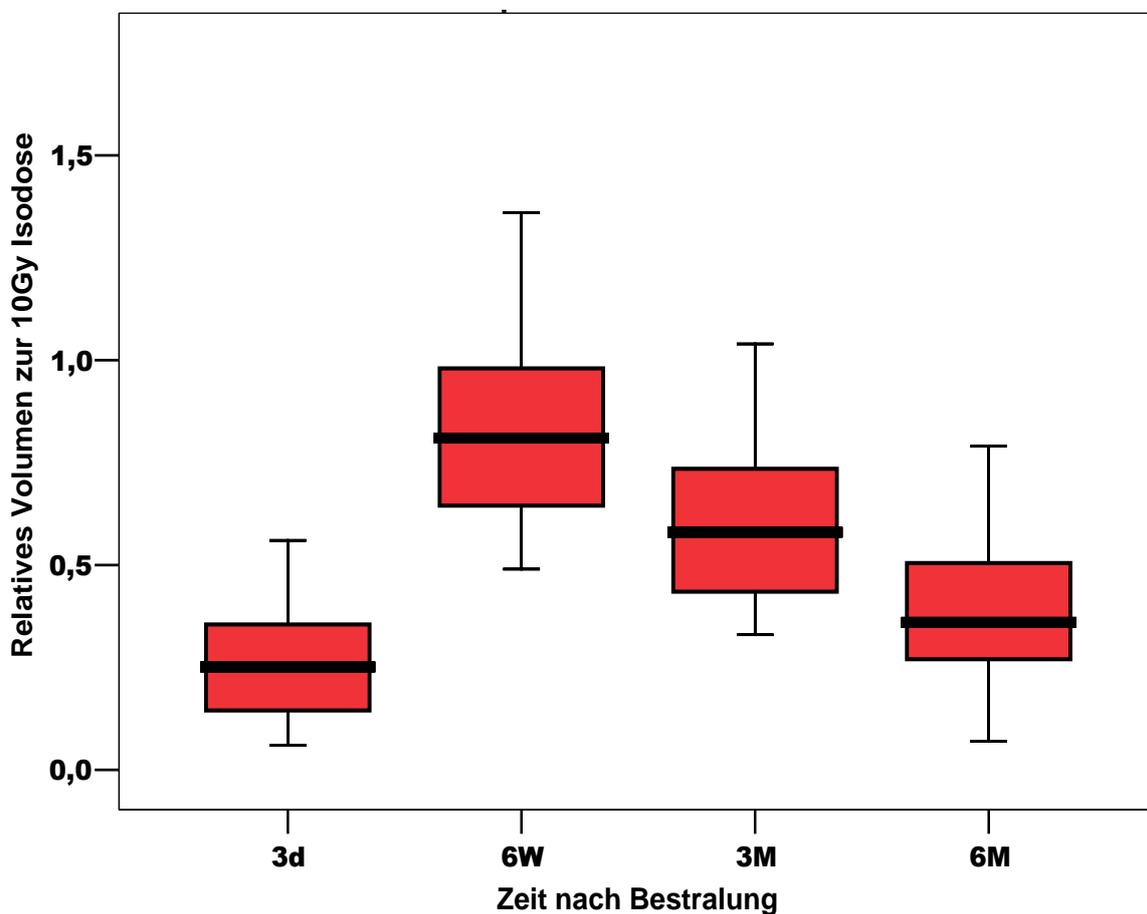


Abb. 8: Volumendynamik der hepatozytären Dysfunktion nach Brachytherapie in Relation zum Volumen der ehemaligen 10 Gy Isodose, gemessen in T1-w GRE 20 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA

6.1.5 Entwicklung des radiogenen Ödems relativ zur ehemaligen Isodose 10 Gy

Abbildung 9 stellt die Entwicklung des Ödemvolumens relativ zum Lebert Volumen, welches ehemals mit 10 Gy bestrahlt wurde, dar.

In Relation zur einstigen 10 Gy Isodose nahm das relative Volumen des Ödems zwischen Tag 3 und 6 Wochen post interventionem signifikant zu ($p < 0,001$). Nach 12 Wochen konnte eine signifikante Schrumpfung des relativen Volumens des Ödems verglichen mit 6 Wochen beobachtet werden ($p < 0,001$). Zwischen 12 und 24 Wochen setzte sich die Verkleinerung des relativen Volumens des Ödems weiter fort ($p < 0,001$).

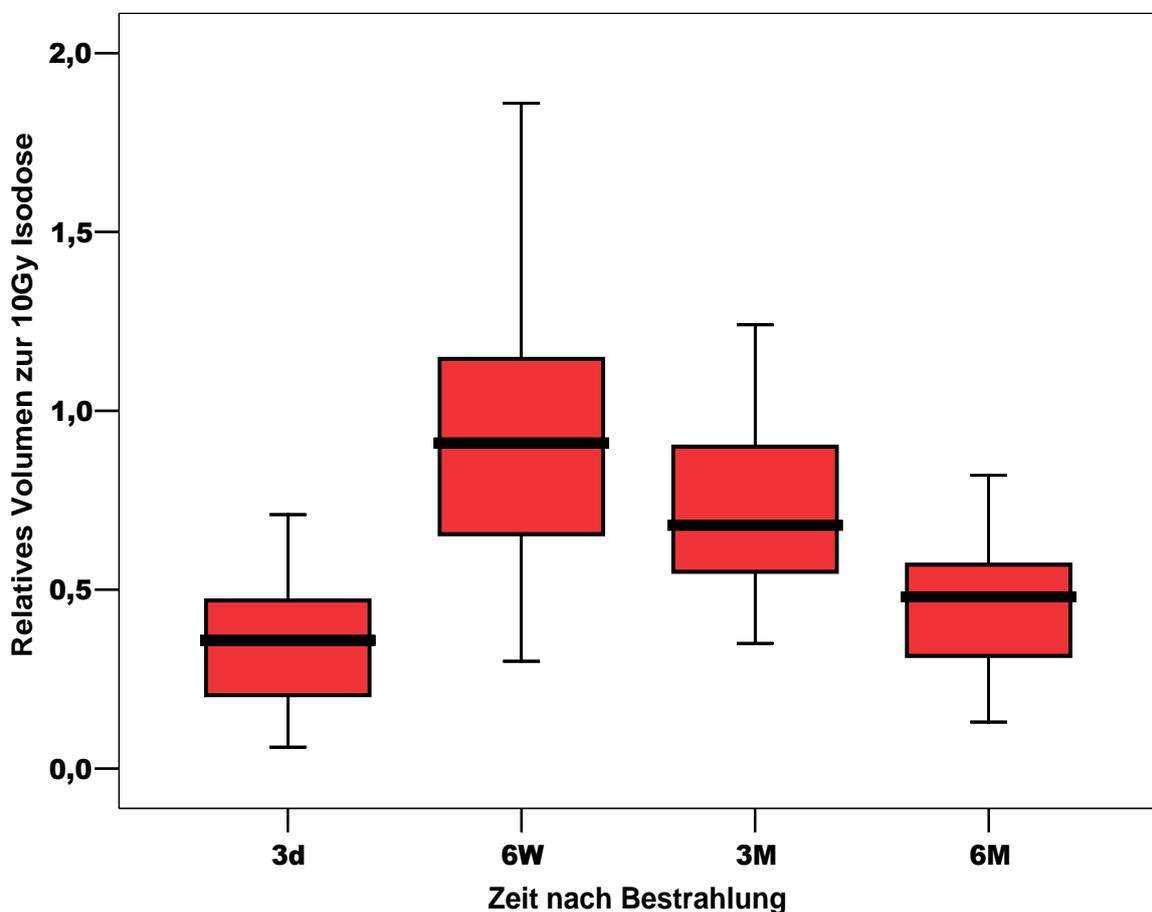


Abb. 9: Volumendynamik des hepatischen Ödems nach Brachytherapie in Relation zum Volumen der ehemaligen 10 Gy Isodose, gemessen in T2-w FS UTSE

6.1.6 Einfluss des klinischen Zielvolumens, der Leberfunktion, der Therapiekathetheranzahl, der Vorbehandlung und der Quellenaktivität auf die hepatische Toleranzdosis

Es konnte zwischen den D_{90} , welche einen hepatozytären Funktionsverlust beziehungsweise ein Ödem verursachten, und dem Patientenalter, dem Lebervolumen, der Größe des klinischen Zielvolumens, dem Aktivitätsfaktor der $^{192}\text{Iridium}$ -Quelle, der Bestrahlungszeit, der Anzahl der Bestrahlungskatheter, der Chemotherapieanamnese, anderweitigen Vorbehandlungen und den initial erhobenen Leberfunktionsparametern keine Korrelation aufgezeigt werden ($p > 0,05$).

Bei keinem in die Analyse eingeschlossenen Patienten konnte anhand der erhobenen Laborparameter eine schwerwiegende Einschränkung der Leberfunktion festgestellt werden. Entsprechend den Kriterien nach CTCAE (Version 4.02, National Cancer Institute, USA) wurde während des Behandlungs- und Nachsorgezeitraum bei keinem der eingeschlossenen Patienten ein Schweregrad von zwei überschritten.

7. Diskussion

Im Vergleich zu anderen Gewebearten und deren frühe und späte Reaktion auf therapeutische Bestrahlung, existieren nur wenige quantitative Daten über die Schwellendosis der in vivo bestrahlten Leber. Ziel dieser Arbeit war die Quantifizierung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina. Durch die Kenntnis der hepatischen Toleranzdosis wird bei der Anwendung der CT-gesteuerten monofraktionären HDR-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium eine sichere und effiziente Bestrahlungsplanung und -behandlung ermöglicht.

Auf der Basis der verringerten regionalen Aufnahme des hepatozytenspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA nach erfolgter monofraktionärer Hochdosisbestrahlung kleiner Lebervolumina, war es möglich die Spannweite der hepatozellulären Toleranzdosis in vivo zu bestimmen. Nach 6 Wochen zeigte sich im Mittel ein dysfunktioneller Zustand in den Gebieten der Leber, welche mit mehr als 10,2 Gy bestrahlt worden waren.

In den Zonen, welche mit 10,2 bis 14,2 Gy exponiert waren, kam es nach 6 Monaten zu einer partiellen Erholung des geschädigten Leberparenchyms – es zeigte sich somit eine gewisse Reversibilität des nach 6 Wochen beobachteten Strahlenschadens vermeintlich durch Regeneration im Sinne eines Ersatzes des geschädigten Gewebes durch neue Hepatozyten. Dennoch sollte lediglich die minimale Toleranzdosis, die nach 6 Wochen ermittelt werden konnte, als Schwellendosis bei der Therapieplanung empfohlen werden, da auch ein nur vorübergehender Schaden die Funktion der Leber in ihrer Gesamtheit zu diesem Zeitpunkt substantziell beeinträchtigen kann. Die Implementierung der gewonnenen Daten ermöglicht eine sichere Bestrahlungsbehandlung durch die computertomographisch gesteuerte monofraktionäre Hochdosis-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium. Zudem wird die Effektivität der Therapie gesteigert, da eine aggressive Behandlung mit höheren ablativen Bestrahlungsdosen durch die Kenntnis der Toleranzdosis auch bei Grenzfällen sicher geplant werden kann.

Als eine mögliche Komplikation der totalen oder auch großvolumigen Bestrahlung der Leber wurde die strahleninduzierte Lebererkrankung (Strahlenhepatitis) bzw. radiation induced liver disease (RILD) bereits mehrfach beschrieben [89]. Da es sich bei der CT-gesteuerten Brachytherapie, wie auch bei der stereotaktischen Bestrahlung von Malignomen der Leber um lokal umschriebene Therapieverfahren handelt, ist es möglich den Großteil des gesunden Leberparenchyms und auch die benachbarten Organe von einer signifikanten Strahlenexposition auszuschließen. Somit wird nur ein kleiner Bereich, welcher das klinische Zielvolumen direkt umgibt substantziell mitgeschädigt und die funktionell notwendige Leberparenchymreserve regelhaft nicht gefährdet. Diese geringe Schädigung wird im Allgemeinen gut von den Patienten toleriert, ohne die komplette Organfunktion wesentlich zu

beeinflussen. Dies konnte auch anhand der Leberfunktionsparameter innerhalb des Nachsorgezeitraums bestätigt werden.

Dennoch sind vier Szenarien, in denen Vorsicht geboten werden sollte, denkbar:

1. bei Patienten, welche eine synchrone multifokale Bestrahlung von Lebermalignomen erhalten sollen, da es aufgrund der überlappenden Isodosen der einzelnen Läsionen zu lokalen Dosisüberhöhungen im dazwischenliegenden Leberparenchym und somit insgesamt zu einem erhöhten Bestrahlungsvolumen kommen kann,
2. bei Patienten, bei denen ein großes Tumolvolumen bestrahlt werden soll, da durch die assoziierte extensive Mitschädigung des angrenzenden gesunden Leberparenchyms möglicherweise die funktionelle Reserve der Organfunktion unterschritten werden könnte,
3. bei Patienten, bei denen vor der Brachytherapie partielle Leberresektionen durchgeführt worden sind, da es hier auch bei geringen klinischen Zielvolumina zu einer Unterschreitung der funktionellen Organreserve kommen könnte.
4. bei Patienten, bei denen aufgrund einer vorhergehenden Chemotherapie eine eingeschränkte funktionelle Organreserve besteht. Bei diesen Patienten sollte eine funktionelle Leberreserve von 40 % nicht unterschritten werden [125].

Theoretisch besitzen diese vier Patientengruppen ein höheres Risiko, Komplikationen nach einer lokalen Bestrahlung von Lebertumoren zu entwickeln. Die Ergebnisse, die in dieser Dissertation vorgestellt werden, können jedoch einen Beitrag zur Verbesserung der Effektivität und Sicherheit insbesondere auch bei diesen Patienten leisten. Hierzu sollte das Lebervolumen, welches für die Erhaltung der funktionellen Reservekapazität der Leber nötig ist, von einer monofraktionären Bestrahlung mit 10 Gy und mehr ausgeschlossen werden um das Auftreten einer globalen Leberinsuffizienz zu vermeiden. Aus Studien über leberchirurgische Eingriffe ist bekannt, dass die minimale notwendige funktionelle Leberreserve bei gesunder Restleber etwa 25 % des Gesamtlebervolumens beträgt. Bei einer Vorschädigung des Lebergewebes durch Chemotherapeutika ist von einer erhöhten notwendigen funktionellen Leberreserve auszugehen. Aus diesem Grund sollte die Therapie in diesen Fällen etwa 40 % des Gesamtlebervolumens aussparen [126-128]. Dieser Umstand kommt insbesondere bei den meisten Patienten mit sekundären Lebermalignomen zum Tragen.

Über die menschliche Leber ist bekannt, dass sie auf radioaktive Bestrahlung relativ sensibel reagiert. Dies wird durch Beobachtungen gestützt, welche nach konventioneller fraktionierter Bestrahlung des gesamten Organs gemacht wurden. Hierbei zeigte sich, dass die Inzidenz eines Bestrahlungsschadens (RILD) rasch zunimmt, wenn Dosen über 30 – 55 Gy auf große

Anteile der Leber oder die gesamte Leber appliziert werden [92,95,98,129-131]. Formal korrespondieren diese fraktionierten Toleranzdosen - nach dem linear-quadratischen Modell und unter Annahme eines α/β -Quotienten von 3 Gy für das Lebergewebe - mit monofraktionären Dosen von 11,25 – 14 Gy für die Bestrahlung der gesamten Leber [99]. Werden nun die im Rahmen dieser Dissertation ermittelten Daten nach dem linear-quadratischen Modell mit einem angenommenen α/β -Quotienten von 3 Gy so konvertiert, dass sie einer fraktionierten Bestrahlung mit jeweils 2 Gy entsprechen, resultieren die folgenden Beziehungen: Die maximale Ausdehnung des dysfunktionellen Leberparenchyms nach 6 Wochen entspricht einer fraktionierten Bestrahlung mit 25 Gy. Die nach 24 Wochen vorhandene residuale Ausdehnung des Funktionsverlustes korrespondiert mit einer fraktionierten Bestrahlung mit 46 Gy [99,132]. Die in dieser Arbeit dargestellten niedrigeren Dosiswerte verglichen mit den Werten der oben genannten Literatur, sind möglicherweise auf die ausgedehnte Chemotherapieanamnese mit anzunehmender höherer Radiosensibilität der Leber zurückzuführen. Diesbezüglich konnte zwar keine Korrelation zwischen der Toleranzdosis und der Chemotherapieanamnese festgestellt werden, jedoch ist die Aussagekraft des verwendeten Korrelationstestes durch die geringe Anzahl von Patienten ohne vorbestehende Chemotherapie eingeschränkt.

Passend zu dieser Annahme korrelieren die Ergebnisse dieser Dissertation gut mit Beobachtungen, welche bei Patienten gemacht wurden, die im Vorfeld einer Knochenmarkstransplantation mit einer monofraktionären Ganzkörperbestrahlung bzw. abdominalen Bestrahlung mit jeweils 10 Gy und einer extensiven Chemotherapie behandelt wurden [133-135].

Jedoch basieren nahezu alle bisher zitierten Studien auf dem klinischen Auftreten eines Leberschadens nach Bestrahlung großer Anteile der Leber. Somit beschreiben sie am ehesten die Reaktion der kompletten Organfunktion auf eine strahlentherapeutische Intervention, welche hauptsächlich von der Größe der funktionellen Leberparenchymreserve abhängig ist. Folglich spiegeln diese Daten nicht notwendigerweise die intrinsische Reaktion kleiner Lebervolumina wider.

Die Reaktion kleiner Lebervolumina auf radioaktive Bestrahlung wurde von Herfarth et al. untersucht. Diese Studie evaluierte die hepatische Toleranz nach stereotaktischer monofraktionärer Bestrahlung von Lebermalignomen anhand von Daten, die aus kontrastmittelverstärkten Nachsorge-CT generiert wurden. Dabei beobachteten die Autoren eine fokale Reaktion des Leberparenchyms bei einer minimalen Dosis von im Mittel 13,7 Gy (Spannweite: 8,9 bis 19,2 Gy) [102].

Die Beurteilung der Leberreaktion mittels CT könnte jedoch für eine signifikante Ungenauigkeit bei der Bewertung der Dosis verantwortlich sein. Somit könnte der von Herfarth et al. verwendete Ansatz verglichen mit einer Evaluation mittels MRT-

Nachsorgeuntersuchungen zu einer Unterbewertung des Ausmaßes des Strahlenschadens geführt haben. Die mit der CT verglichene höhere Sensitivität von MRT-Untersuchungen wird durch den im Rahmen dieser Dissertation früh beobachteten strahleninduzierten Leberschaden bereits drei Tage post interventionem verdeutlicht. Hingegen konnten mittels CT früheste Veränderungen erst zwei Monate nach der Behandlung registriert werden. Für eine höhere Sensitivität der MRT sprechen zusätzlich die in dieser Arbeit und der von Ricke et al. publizierten geringeren Schwellendosen. Zusätzlich bietet die in dieser Dissertation beschriebene computertomographisch gestützte HDR-Brachytherapie im Vergleich mit der von Herfarth et al. angewandten stereotaktischen Leberbestrahlung den Vorteil einer höheren Exaktheit bei der Dosisadministration. Verglichen mit der Stereotaxie können somit größere Bereiche des gesunden Leberparenchyms von einer signifikanten Bestrahlung ausgespart werden [17,102,103]. Die Grundlage hierfür bietet die Technik der computertomographisch gestützte HDR-Brachytherapie. Wie weiter oben beschrieben werden die Katheter, welche als Applikatoren für das Einbringen der Bestrahlungsquelle dienen, bildgesteuert positioniert und anschließend im Tumor fixiert. Daher führen Bewegungen des Patienten (z. B. Atemexkursionen) zu keiner signifikanten Veränderung der Katheterlage [17,81,136]. Bei der perkutanen Radiatio müssen trotz Atemanhaltetechnik Bewegungen während der Therapie sowie Lageänderungen des Zielvolumens zwischen einzelnen Fraktionen angenommen werden. Dies wird bei der Bestrahlungsplanung und – durchführung durch einen Standardsicherheitsraum von mindestens 5 bis 10 mm berücksichtigt [137]. Wulf et al. konnten zeigen, dass es bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lebertumoren insbesondere bei Tumorumfängen über 100 ml zu Lageabweichungen des klinischen Zielvolumens kommen kann, welche zu einer unzureichenden Bestrahlung des ehemaligen geplanten Zielvolumens führen. Daher sind die genannten Standardsicherheitsabstände diesbezüglich nicht ausreichend. Aus diesem Grund schlugen die Autoren eine Vergrößerung des geplanten Zielvolumens vor [138]. Dies führt jedoch konsekutiv zu einer Exposition größerer Anteile des gesunden Lebergewebes mit einer signifikanten Dosis. Demgegenüber kommt es bei der CT-gesteuerten Brachytherapie auch bei größeren Tumoren lediglich zu einer geringen Abweichung der Therapiekatheterlage und somit zu keiner nennenswerten Lageabweichung der geplanten Zielvolumina. Daher ändert sich der bei der Therapieplanung zu berücksichtigende Sicherheitsraum auch bei Tumorumfängen über 100 ml nicht [136]. Somit bietet diese Technik durch die genaue digitalisierte Kartierung der applizierten Dosis und Unabhängigkeit von Lageänderungen des Zielvolumens im Patienten, die Möglichkeit zur exakten dosimetrischen Bestrahlung sowohl kleiner als auch größerer (über 100 ml) Zielvolumina.

Die hier veröffentlichten Ergebnisse bezüglich der Toleranz des Leberparenchyms nach Bestrahlung kleiner Lebervolumina mit einer Hochdosisquelle zeigen im Vergleich zur früheren Studie von Ricke et al. in einer nichtstatistischen Analyse keine wesentlichen Unterschiede. Abgesehen von verschiedenen hepatozytenspezifischen MRT-Kontrastmitteln (Gd-BOPTA und Gd-EOB-DTPA) und einer anderen Behandlungsplanungs- und Registrierungssoftware unterscheiden sich die frühere Studie von Ricke et al. und die vorliegende Arbeit im Aufbau nur unwesentlich.

Die minimale Toleranzdosis nach Hochdosisbestrahlung wurde in der früheren Arbeit bei 9,9 Gy (SD 2,3) nach 6 Wochen (n = 25) bestimmt, was mit der Toleranzdosis von 10,2 Gy (SD 2,6) in der vorliegenden Studie vergleichbar ist. Beide Studien konnten eine partielle Erholung des dysfunktionellen Leberparenchyms nach 6 Monaten aufzeigen: In der Arbeit von Ricke et al. wurde eine residuelle Leberfunktionsstörung in Bereichen, die mit mehr als 15,2 Gy (SD 4,1) bestrahlt wurden, festgestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde eine nach 6 Monaten noch bestehende Leberfunktionsstörung in Bereichen festgestellt, die mit mehr als 14,2 Gy (SD 4,6) exponiert waren. Trotz der höheren biliären Exkretion des hier verwendeten Gd-EOB-DTPA verglichen mit dem von Ricke et al. benutzten Gd-BOPTA wurden ähnliche Werte für die hepatische Toleranzdosis und der Standardabweichungen bestimmt [103]. Hierbei ist anzunehmen, dass die zum Teil hohen Standardabweichungen auf interindividuellen Unterschieden, insbesondere den verschiedenen Vorbehandlungen der Patienten, beruhen. Diesbezüglich konnte jedoch keine Korrelation mit der hepatischen Toleranzdosis eruiert werden.

Insgesamt zeigt der hohe Grad an Kongruenz zwischen der Studie von Ricke et al. und der vorliegenden Arbeit die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der technischen Herangehensweise.

Als limitierender Faktor dieser Studie muss jedoch die Genauigkeit der verwendeten Behandlungsplanungsalgorithmen und der multimodalen Bildregistrierung diskutiert werden: Die Genauigkeit des Behandlungsplanungssystems kann mit einer guten Konsistenz (innerhalb 3 %) zwischen dem TG43-konformen analytischen Dosimetriemodell und den Berechnungen des Behandlungsplanungssystems als hoch angesehen werden [139]. Der Fehler bei der Berechnung der Strahlenexposition, der aus der Annahme einer punktförmigen Strahlenquelle (reell stabförmige Strahlenquelle mit einem Durchmesser unter 1 mm) und der hierbei verwendeten Näherung resultiert, kann als relativ klein angesehen werden. Es wurde gezeigt, dass dieser Fehler bei der Dimension der verwendeten Strahlenquelle bei einer Distanz von 1 cm weniger als 1 % beträgt und bei Zunahme des Abstandes auf 10 cm auf 0,01 % fällt [140].

Die Technik der 3D-3D-Registrierung zur Fusion der MRT-Bilder mit den Dosimetriedaten der Planungs-CT erfolgt auf der Grundlage einer halbautomatischen punktbasierten Methode. Hierbei werden korrespondierende anatomische Strukturen (z. B. Gefäßaufzweigungen) in den jeweiligen Schichten der MRT- und zugehörigen CT-Bilddatensätze von einem Radiologen kennzeichnet. Anschließend wird eine lokale isoskalare Koordinatentransformation durch die Software BrachyVision® durchgeführt. Diese basiert auf einer Translation, Rotation und linearer Skalierung der DICOM-Datensätze.

Im Unterschied zur vollautomatisierten Bildfusion ist die Methode der halbautomatischen Bildregistrierung zeitaufwändiger. Da dieser Algorithmus nicht auf Graustufen beruht, ist er jedoch robuster gegenüber geometrischen Verzerrungen und MRT-Artefakten bei der multimodalen Bildfusion von MRT und CT [141,142]. Zusätzlich kann man bei der halbautomatischen Bildfusion den Fokus auf die Leber beschränken, weshalb Abweichungen in extrahepatischen Strukturen vernachlässigt werden können.

Mit der verwendeten Technik konnte eine exakte und robuste Bildfusion durch die BrachyVision®-Software erzeugt werden, wobei eine Abweichung der vorher markierten anatomischen Strukturen von minimal 0,22 mm und maximal 3,89 mm registriert werden konnte. Insgesamt betrug die durchschnittliche Abweichung bei der Bildfusion 1,75 mm, wobei die Genauigkeit der Bildregistrierung bei den MRT mit kurzem zeitlichem Abstand zum Planungs-CT am größten war. Dies könnte durch die Umbauvorgänge im Bereich der strahleninduzierten Fibrose mit Ausbildung narbiger Strukturen und der daraus resultierenden geometrischen Veränderungen, welche sich auf das gesamte Organ auswirken, erklärt werden.

Unter Bezugnahme auf die oben ausgeführte hohe Genauigkeit der verwendeten Methode, welche durch die Kongruenz der hier veröffentlichten Daten und der oben genannten Studie von Ricke et al. verdeutlicht wird, dient das 95%-Konfidenzintervall für die maximale hepatozelluläre Toleranz nach 6 Wochen von 9,1 bis 11,3 Gy (durchschnittlich 10,2 Gy; SD 2,6) überwiegend der Berücksichtigung der radiobiologischen Variationen inklusive der durch Chemotherapeutika vorgeschädigten Leber [103]. Die hohe Expositionsrate des in dieser Arbeit analysierten Studienkollektivs gegenüber potentiell hepatotoxischen Chemotherapeutika wird in Tabelle 1 aufgeführt. Es konnte bei der statistischen Analyse, trotz der angenommenen höheren Sensibilität vorgeschädigten Lebergewebes gegenüber Bestrahlung jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Chemotherapieranamnese und den bestimmten hepatischen Toleranzdosen aufgezeigt werden.

Wie am Anfang der Dissertation beschrieben, kann die Bestrahlung der Leber eine RILD hervorrufen. Diese manifestiert sich im Allgemeinen etwa 4 Wochen bis 4 Monate nach der Bestrahlung. Somit decken die in dieser Arbeit gewählten Zeitintervalle der MRT-

Nachsorgeuntersuchungen den gesamten Zeitraum eines möglichen Auftretens einer RILD gut ab. Da die Nachsorgeuntersuchungen allerdings nur punktuell durchgeführt werden können, kann ein Peak bei der Volumendynamik der radiogenen hepatischen Schädigung zwischen 3 Tagen und 6 Wochen sowie zwischen 6 Wochen und 3 Monaten nicht ausgeschlossen werden. Daher entspricht die 6 Wochen nach der HDR-Brachytherapie ermittelte hepatische Toleranzdosis von im Mittel 10,2 Gy möglicherweise nicht exakt der tatsächlichen Toleranzdosis kleiner Lebervolumina.

Wie bereits weiter oben mehrfach erwähnt, wurde eine Evaluation der Toleranzdosis von Hepatozyten bei einer Hochdosisbestrahlung anhand der verringerten Aufnahme eines hepatozytenspezifischen Kontrastmittels und deren Korrelation mit der ehemals applizierten Dosis, bereits in einer früheren Studie von Ricke et al. unter Verwendung von Gd-BOPTA durchgeführt. Während sich die pharmakodynamischen Eigenschaften des MRT-Kontrastmittels Gd-BOPTA und des in dieser Arbeit verwendeten Gd-EOB-DTPA ähneln, unterscheiden sich beide Arzneimittel signifikant in ihrer Pharmakokinetik. Die biliäre Exkretion von Gd-BOPTA beträgt lediglich 0,6 – 4 %, wohingegen Gd-EOB-DTPA eine biliäre Ausscheidungsrate von 41,6 – 51,2 % besitzt. Obwohl dies bei der Verwendung von Gd-EOB-DTPA verglichen mit Gd-BOPTA zu einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis und in den MRT-Bildern folglich zu einer deutlicheren Demarkation der radiogenen Läsionen führt, sind die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation und die Resultate der oben genannten Studie von Ricke et al. bezüglich der hepatozytären Schwellendosis sehr ähnlich [103,112,113]. Dies unterstreicht zusätzlich die Zuverlässigkeit der hier vorgestellten Daten und der verwendeten Methode.

Wie zu Beginn dieser Dissertation beschrieben, werden bei der Bestrahlung der Leber vermutlich zunächst die Endothelzellen der Lebersinusoide und hepatischen Zentralvenen geschädigt. Im Folgenden wird hierdurch eine Kaskade ausgelöst, welche zur Atrophie der Hepatozyten führt. Die Benutzung der verringerten Aufnahmekapazität des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA als Surrogatparameter für die Beurteilung des hepatozellulären Funktionszustandes gestattet folglich die Evaluation der finalen Vorgänge eines Strahlenschadens durch die Visualisierung von hepatozytär dysfunktionellen Bereichen der Leber. Somit spiegelt der hier verwendete Ansatz in erster Linie die Reaktion einer Funktionseinheit der Leber und nicht unbedingt die intrinsische Reaktion der Hepatozyten wider. Da jedoch die klinische Ausprägung des radiogenen Leberschadens von dem Ausmaß der Schädigung dieser funktionellen Einheit abhängt, ist die Kenntnis ihrer Toleranzdosis für die Planung der CT-gestützten HDR-Brachytherapie unabdingbar.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde anhand der CT-gesteuerten monofraktionären Hochdosis-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium als lokal ablatives Verfahren sekundärer Lebermalignome sowie MRT-Nachsorgeuntersuchungen der strahleninduzierte Gewebeschaden quantifiziert.

Im Rahmen der palliativen Behandlungsstrategien nicht resektabler Lebertumoren hat sich die Brachytherapie zur lokalen Ablation als effiziente Methode neben chemotherapeutischen Therapieoptionen etablieren können. Hierzu werden Brachytherapiekatheter in Analgosedierung unter CT-Fluoroskopie perkutan im Tumorgewebe positioniert. Anschließend wird für jeden Patienten eine spezifische 3D-Dosimetrie computergestützt berechnet. Diese resultiert aus der individuellen Tumorgeometrie, den Katheterpositionen und der für die Tumorabletion angestrebten Zieldosis von 15 bis 20 Gy und bestimmt folglich die Haltepositionen und -zeiten der Strahlenquelle. Hiernach erfolgt die computergesteuerte Bestrahlung, wobei auch das gesunde umliegende Lebergewebe unausweichlich mit einer signifikanten Dosis exponiert wird. Daher gilt insbesondere die Dosis toleranz des den Tumor angrenzenden Gewebes als limitierender Faktor bei der Strahlentherapie der Leber. Diese nimmt mit abnehmender Parenchymreserve an Bedeutung zu. Somit ist die Kenntnis der Dosisbereiche, in denen es post interventionem zur Induktion eines Funktionsverlustes des Lebergewebes kommt, essentiell für die Gewährleistung einer effektiven Behandlungsplanung und sicheren Durchführung der lokalen Ablation.

Durch Bildfusion der Planungs-CT mit den an definierten Zeitpunkten durchgeführten MRT-Nachsorgeuntersuchungen konnte die patientenbezogene initiale Isodosenverteilung auf die MRT angewendet werden. Hierdurch war es möglich die radiogene Schädigung im zeitlichen Verlauf auf die initial in diesem Bereich applizierte Dosis zu beziehen. Zur Beurteilung des strahleninduzierten Schadens diente die fehlende Aufnahme des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA in den T1-gewichteten MRT, welche als Funktionsverlust des Leberparenchyms interpretiert wurde.

In der Analyse von 23 Patienten wurde 6 Wochen nach der CT-gesteuerten monofraktionären Hochdosis-Brachytherapie die maximale Ausdehnung der strahleninduzierten Läsion ermittelt. Zu diesem Zeitpunkt kam es zur Ausprägung eines radiogenen Leberparenchymschadens in Bereichen, die ursprünglich im Durchschnitt mit mehr als 10,2 Gy exponiert waren, definiert durch den mittels Gd-EOB-DTPA dargestellten hepatozytären Funktionsverlust im MRT.

Unter Berücksichtigung dieser Toleranzdosis und der kalkulierten residuellen Leberparenchymreserve ist eine sicherere und effektivere Therapieplanung und -durchführung möglich.

9. Literaturverzeichnis

- [1] Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Selbmann HK et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol* 2001; 48(1):65–136.
- [2] Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg* 1996; 83(4):456–460.
- [3] Bennett J, Cao D, Posner MC. Determinants of unresectability and outcome of patients with occult colorectal hepatic metastases. *J Surg Oncol* 2005; 92(1):64–69.
- [4] Yoon SS, Tanabe KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist* 1999; 4(3):197–208.
- [5] Bartolozzi C, Lencioni R. *Liver malignancies: diagnostic and interventional radiology*. Springer 1999, 169–170.
- [6] Davis PL, Crooks LE, Margulis AR, Kaufman L. Nuclear magnetic resonance imaging: current capabilities. *West J Med* 1982; 137(4):290–293.
- [7] Carlos RC, Branam JD, Dong Q, Hussain HK, Francis IR. Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient?. *Acad Radiol* 2002; 9(11):1322–1325.
- [8] Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Streitparth F, Wieners G, Lopez-Häninnen E. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologe* 2004; 44(12):1185–1191.
- [9] Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Bae KT et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. *Radiology* 2011; 259(1):142–150.
- [10] Kooby DA, Jarnagin WR. Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest* 2004; 22(2):283–303.
- [11] Bechstein WO, Golling M. Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Der Chirurg* 2005; 76(6):543–551.
- [12] Germer CT, Buhr HJ, Isbert C. Nonoperative ablation for liver metastases. Possibilities and limitations as a curative treatment. *Der Chirurg* 2005; 76(6):552–563.
- [13] Ott R, Wein A, Hohenberger W. Liver metastases--primary or multimodal therapy?. *Der Chirurg* 2001; 72(8):887–897.
- [14] Wasser K, Giebel F, Fischbach R, Tesch H, Landwehr P. Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex): personal investigations and review of the literature. *Radiologe* 2005; 45(7):633–643.
- [15] Künzli BM, Abitabile P, Maurer CA. Radiofrequency ablation of liver tumors: Actual limitations and potential solutions in the future. *World J Hepatol* 2011; 3(1):8–14.

- [16] Masters A, Steger AC, Lees WR, Walmsley KM, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach for treating liver metastases. *Br J Cancer* 1992; 66(3):518–522.
- [17] Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Felix R et al. CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(5):274–280.
- [18] Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Cameron JL et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6):759–766.
- [19] Yuman Fong FJ. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Annals of Surgery* 1999; 230(3):309.
- [20] Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hofmann A. Recurrent tumor after R0 resection of colorectal liver metastases. Incidence, resectability and prognosis. *Der Chirurg* 1995; 66(10):965–973.
- [21] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Jaeck D et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77(7):1254–1262.
- [22] Steele Jr G, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9(7):1105–1112.
- [23] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1):59–71.
- [24] Grube T, Stangl R, Schmidt K, Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Hohenberger W. Resektion colorectaler Lebermetastasen Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion?. *Der Chirurg* 2001; 72(5):547–560.
- [25] Adam R, Huguet E, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Bismuth H et al. Hepatic resection after down-staging of unresectable hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):211–220, xii.
- [26] Hamady ZZR, Kotru A, Nishio H, Lodge JPA. Current techniques and results of liver resection for colorectal liver metastases. *Br Med Bull* 2004; 70(10):87–104.
- [27] Jonas S, Thelen A, Benckert C, Neuhaus P. Surgical resection of colorectal metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38:94–99.
- [28] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Blumgart LH et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236(4):397–407.
- [29] Kooby DA, Jarnagin WR. Surgical management of hepatic malignancy. *Cancer Invest* 2004; 22(2):283–303.
- [30] Junginger T, Kneist W, Seifert JK. Surgical treatment of colorectal liver metastases. *Zentralbl Chir* 2003; 128(11):911–919.

- [31] Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384(4):313–327.
- [32] Takeda A, Stoeltzing O, Ahmad SA, Reinmuth N, Liu W, Ellis LM et al. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis“, *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7):610–616.
- [33] Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238(6):871–884.
- [34] Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y, Suzuki M, Yamaguchi A. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Surg Today* 2005; 35(4):282–289.
- [35] Sugarbaker PH. Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6(1):30–38.
- [36] Chiappa A, Zbar AP, Biella F, Staudacher C. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26):1065–1070.
- [37] Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation?. *J Surg Oncol* 2001; 76(2):127–132.
- [38] American Society of Clinical Oncology. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):896–903.
- [39] Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(1):165–192, xi.
- [40] Pasetto LM, Rossi E, Monfardini S. Liver metastases of colorectal cancer: medical treatments. *Anticancer Res* 2003; 23(5b):4245–4256.
- [41] Ott R, Wein A, Hohenberger W. Liver metastases--primary or multimodal therapy?. *Der Chirurg* 2001; 72(8):887–897.
- [42] Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6(1):39–49.
- [43] Gill S, Goldberg RM. First-line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer. *Drugs* 2004; 64(1):27–44.
- [44] Allen PJ, Jarnagin WR. Current status of hepatic resection. *Adv Surg* 2003; 37:29–49.
- [45] Köhne CH, Van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Nordlinger B et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):4856–4865.
- [46] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Rougier P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9209):1041–1047.

- [47] De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Bonetti A et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):2938–2947.
- [48] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Hedrick E et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3523–3529.
- [49] Bechstein WO, Golling M. Standard surgical resection of colorectal liver metastases. *Der Chirurg* 2005; 76(6):543–551.
- [50] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Bismuth H et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?. *Ann Surg* 2004; 240(6):1052–1064.
- [51] Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):2038–2048.
- [52] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Donohue JH et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9243–9249.
- [53] Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Bismuth F et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4):347–353.
- [54] Borner M, Castiglione M, Triller J, Baer HU, Soucek M, Brunner K et al. Considerable side effects of chemoembolization for colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Ann Oncol* 1992; 3(2):113–115.
- [55] Nilsson LA. Therapeutic hepatic artery ligation in patients with secondary liver tumors. *Rev Surg* 1966; 23(5):374–376.
- [56] Håkansson L, Håkansson A, Morales O, Thorelius L, Warfving T. Spherex (degradable starch microspheres) chemo-occlusion--enhancement of tumor drug concentration and therapeutic efficacy: an overview. *Semin Oncol* 1997; 24(2):100–109.
- [57] Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981;140(1):51–58.
- [58] Tan AGS, Thng CH. Current status in imaging of colorectal liver metastases. *Ann Acad Med Singap* 2003; 32(2):185–190.
- [59] Perring S, Hind R, Fleming J, Birch S, Batty V, Taylor I. Dosimetric assessment of radiolabelled lipiodol as a potential therapeutic agent in colorectal liver metastases using combined CT and SPECT. *Nucl Med Commun* 1994; 15(1):34–38.
- [60] Taguchi T. Chemo-occlusion for the treatment of liver cancer. A new technique using degradable starch microspheres. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26(4):275–291.
- [61] Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010; 103: 324–331.

- [62] Hertz H, Lenard PEA. *Gesammelte Werke von Heinrich Hertz*. J. A. Barth 1894-95.
- [63] Doyen E. *Traitement local des cancers accessibles par l'action de la chaleur de 55°*. Typographie Philippe Renouard Paris 1910.
- [64] Beer E. Concerning the Treatment of Tumors of the Urinary Bladder with the Oudin High-frequency Current. *Ann Surg* 1911; 54(2):208–226.
- [65] Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76(1):54–57.
- [66] Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D. Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *Rofo* 2003; 175(1):20–27.
- [67] Jung EM, Clevert DA, Rupp N. Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors. *Rofo* 2003; 175(10):1403–1412.
- [68] Stroszczyński C, Gretschel S, Gaffke G, Puls R, Kretzschmar A, Felix R et al. Laser-induced thermotherapy (LITT) for malignant liver tumours: the role of sonography in catheter placement and observation of the therapeutic procedure. *Ultraschall Med* 2002; 23(3):163–167.
- [69] Pech M, Werk M, Beck A, Stohlmann A, Ricke J. System continuity and energy distribution in laser-induced thermo therapy (LITT). *Rofo* 2002; 174(6):754–760.
- [70] Will K, Krug J, Jungnickel K, Fischbach F, Ricke J, Omar A et al. MR-compatible RF ablation system for online treatment monitoring using MR thermometry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010:1601–1604.
- [71] Cernicanu A, Lepetit-Coiffé M, Viallon M, Terraz S, Becker CD. New horizons in MR-controlled and monitored radiofrequency ablation of liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7(1):160–166.
- [72] Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246(4):559–567.
- [73] Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Lim HK et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(8):945–949.
- [74] Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP, Northfield TC, Bown SG. Biological effects of intrahepatic neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 93(3):550–557.
- [75] Vogl TJ, Müller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Riess H et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995; 196(1):257–265.
- [76] Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Vogl TJ et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26(4):369–374.
- [77] Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225(2):367–377.

- [78] Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Söllner O, Mack MG. Colorectal Carcinoma Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy—Local Tumor Control Rate and Survival Data1. *Radiology* 2004; 230(2):450–458.
- [79] Dritschilo A, Harter KW, Thomas D, Nauta R, Holt R, Rodgers J et al. Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: technical aspects and report of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(5):1007–1011.
- [80] Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE, Popescu GF, Nguyen H, Dritschilo A et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of a phase I-II trial. *Cancer* 1993; 71(6):1977–1981.
- [81] Ricke J, Wust W, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Felix R et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5):1496–1505.
- [82] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Fritz P, Wannemacher MF et al. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2):329–335.
- [83] Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Wannemacher MF. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):164–170.
- [84] Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Thiele W, Flentje M. Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Radiother Oncol* 2003; 66(2):141–150.
- [85] Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Wust P et al. 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 Biol Phys* 2010; 78(2):479–485.
- [86] Tacke J. Percutaneous radiofrequency ablation -- clinical indications and results. *Rofo* 2003; 175(2):156–168.
- [87] Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Ricke J et al. Comparison of different MRI sequences with and without application of Gd-BOPTA as follow-up after LITT. *Rofo* 2004; 176(4):550–555.
- [88] Rhim H. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow: comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2003; 98(2):433–435.
- [89] Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1237–1248.
- [90] Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104(11):584–588.
- [91] Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Rahier J et al. Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event“, *Hepatology* 1997; 26(1):128–134.

- [92] Reed Jr GB, Cox Jr AJ. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease“, *Am J Pathol* 1966; 48(4):597–611.
- [93] Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005; 44(1):13–22.
- [94] Johnson LK, Longenecker JP, Fajardo LF. Differential radiation response of cultured endothelial cells and smooth myocytes. *Anal Quant Cytol* 1982; 4(3):188–198.
- [95] Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93(1):200–208.
- [96] Lansing AM, Davis WM, Brizel HE. Radiation hepatitis. *Arch Surg* 1968; 96(6):876–882.
- [97] Mornex F, Gérard F, Ramuz O, Van Houtte P. Late effects of radiations on the liver. *Cancer Radiother* 1997; 1(6):753–759.
- [98] Kim TH, Panahon AM, Friedman M, Webster JH. Acute transient radiation hepatitis following whole abdominal irradiation. *Clin Radiol* 1976; 27(4):449–454.
- [99] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Wesson M et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):109–122.
- [100] Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, Robertson JM, Lawrence TS. High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1995; 165(1):79–84.
- [101] Dawson LA, Ten Haken RK, Lawrence TS. Partial irradiation of the liver. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(3):240–246.
- [102] Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, Debus J. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2):444–451.
- [103] Ricke J, Seidensticker M, Lüdemann L, Pech M, Wieners G, Wust P et al. In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):776–784.
- [104] Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* 1995; 22(2):209–234.
- [105] Nelder JA, Mead R. A simplex method for function optimization. *The Computer Journal* 1965; 7(4):308–313.
- [106] Clément O, Mühlner A, Vexler V, Berthezène Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992; 27(8):612–619.
- [107] De Haën C, Lorusso V, Luzzani F, Tirone P. Hepatic transport of the magnetic resonance imaging contrast agent gadobenate dimeglumine in the rat. *Acad Radiol* 1995; 2(3):232–238.

- [108] De Haën C, Lorusso V, Tirone P. Hepatic transport of gadobenate dimeglumine in TR-rats. *Acad Radiol* 1996; 3(2):452–454.
- [109] Oude Elferink RP, Jansen PL. The role of the canalicular multispecific organic anion transporter in the disposal of endo- and xenobiotics. *Pharmacol Ther* 1994; 64(1):77–97.
- [110] Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, Lorusso V, Visigalli M, Tiribelli V et al. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(3):746–752.
- [111] Van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290(1):153–157.
- [112] Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Lange L et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195(3):785–792.
- [113] Kirchin MA, Pirovano GP, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). An overview. *Invest Radiol* 1998; 33(11):798–809.
- [114] Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992; 183(1):59–64.
- [115] Carlos RC, Branam JD, Dong Q, Hussain HK, Francis IR. Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient?. *Acad Radiol* 2002; 9(11):1322–1325.
- [116] Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrop HE, Peters PE et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199(1):177–183.
- [117] De Haën C, Gozzini L. Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1):179–186.
- [118] Schuhmann-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993; 28(8):753–761.
- [119] Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med* 1991; 22(2):233–242.
- [120] Mühler A, Weinmann HJ. Biodistribution and excretion of ¹⁵³Gd-labeled gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid following repeated intravenous administration to rats. *Acad Radiol* 1995; 2(4):313–318.
- [121] Okada M, Ishii K, Numata K, Hyodo T, Kumano S, Murakami T et al. Can the biliary enhancement of Gd-EOB-DTPA predict the degree of liver function?. *HBPD INT* 2012; 11(3):307–313.
- [122] Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6(1):43–52.

- [123] Aschoff AJ, Rafie N, Jesberger JA, Duerk JL, Lewin JS. Thermal lesion conspicuity following interstitial radiofrequency thermal tumor ablation in humans: a comparison of STIR, turbo spin-echo T2-weighted, and contrast-enhanced T1-weighted MR images at 0.2 T. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(4):584–589.
- [124] Chen DC, Chen LH, Jin WD, Xu YK, Xu PJ. Magnetic resonance imaging findings of liver injury induced by three-dimensional conformal radiotherapy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(2):181–183.
- [125] Birth M, Ittel TH, Pereira PL. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen*. Springer 2010.
- [126] Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Caridi J et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127(5):512–519.
- [127] Tucker ON, Heaton N. The small for size liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(2):150–155.
- [128] Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(3):325–330.
- [129] Fajardo LF, Berthrong M. Radiation injury in surgical pathology. Part I. *Am J Surg Pathol* 1978; 2(2):159–199.
- [130] Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1237–1248.
- [131] Lewin K, Millis RR. Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes. *Arch Pathol* 1973; 96(1):21–26.
- [132] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):123–135.
- [133] Farthing MJ, Clark ML, Sloane JP, Powles RL, McElwain TJ. Liver disease after bone marrow transplantation. *Gut* 1982; 23(6):465–474.
- [134] Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukaemia. *S Afr Med J* 1979; 55(1):5–10.
- [135] Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Thomas ED et al. An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 1980; 79(6):1178–1191.
- [136] Lüdemann L, Wybranski C, Seidensticker M, Mohnike K, Kropf S, Ricke J et al. 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* 2011; 6(1):107.
- [137] Fuss M, Thomas CR. Stereotactic Body Radiation Therapy: An Ablative Treatment Option for Primary and Secondary Liver Tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2004; 11(2):130–138.

- [138] Wulf J, Hädinger U, Oppitz U, Thiele W, Flentje M. Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. *Radiother Oncol* 2003; 66(2):141–150.
- [139] Pantelis E, Papagiannis P, Anagnostopoulos G, Baltas D, Karaiskos P, Sakelliou L et al. Evaluation of a TG-43 compliant analytical dosimetry model in clinical ¹⁹²Ir HDR brachytherapy treatment planning and assessment of the significance of source position and catheter reconstruction uncertainties. *Phys Med Biol* 2004; 49(1):55–67.
- [140] Podgorsak MB, DeWerd LA, Paliwal BR, Ho AK, Sibata CH. Accuracy of the point source approximation to high dose-rate Ir-192 sources. *Med Dosim* 1995; 20(3):177–181.
- [141] Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998; 2(1):1–36.
- [142] Fransson A, Andreo P, Pötter R. Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(2):59–73.

10. Teilveröffentlichung der Dissertation

Publikation:

1. Seidensticker M, Seidensticker R, Mohnike K, Wybranski C, Kalinski T, **Luess S**, Pech M, Wust P, Ricke J.
Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes.
Radiat Oncol. 2011 Apr 17;6:40.

11. Danksagung

Diese Dissertation ist meiner Familie gewidmet.

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Professor Ricke für die Vergabe meines Promotionsthemas und die wissenschaftlichen Freiheiten während der Durchführung der Dissertation bedanken.

Herrn Dr. Max Seidensticker danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Bilddaten und der statistischen Analyse. Des Weiteren danke ich ihm für die regen Diskussionen und Anregungen während der Bearbeitung des Themas der Dissertation.

Frau Christel Bessler danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

12. Ehrenerklärung

Ich, Sebastian Lüss, erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: „*Bestimmung der Toleranzdosis kleiner Lebervolumina nach computertomographisch gesteuerter monofraktionärer Hochdosis-Brachytherapie sekundärer Lebermalignome mit ¹⁹²Iridium durch Gd-EOB-DTPA verstärkte MRT*“ in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg sowie in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité, Universitätsmedizin Berlin selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

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

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

Sebastian Lüss

Magdeburg, 05.06.2013

13. Lebenslauf

Name: Sebastian Lüss
Geburtsdatum: 31.05.1982
Geburtsort: Berlin-Friedrichshain
Familienstand: verheiratet
Kinder: zwei Töchter und ein Sohn

SCHULAUSBILDUNG

1988 – 1990 30. POL Berlin
1990 – 1994 24. Grundschule Berlin Marzahn
1994 – 1997 8. Gymnasium Berlin Marzahn
1997 – 2002 4. Gesamtschule Berlin Marzahn

ZIVILDIENTST

2002 - 2003 Psychiatrische Klinik des Wilhelm-Griesinger-Krankenhauses, Klinikum Hellersdorf in Berlin

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

10/2003 – 12/2009 Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät,
Studiengang Humanmedizin

BERUFLICHE LAUFBAHN

Seit 01/2010 Assistenzarzt an der Kinderklinik,
Universitätsklinikum Magdeburg.
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Jorch)