

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

DISSERTATION

Bremsstrahlungs-SPECT zur Dosimetrie und Vorhersage des
Ansprechens auf eine Radioembolisation bei Patienten
mit kolorektalem Karzinom – eine retrospektive Analyse

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

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

von
Simon-Jeremias Conradt
aus Blaufelden

Bayreuth 2016

1. Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Conradt, Simon-Jeremias:

Bremsstrahlungs-SPECT zur Dosimetrie und Vorhersage des Ansprechens auf eine Radioembolisation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom – eine retrospektive Analyse.

66 Blätter, 21 Abbildungen, 4 Grafiken, 10 Tabellen.

Kurzreferat

In dieser Studie wurden 24 Patienten, die mit einer sequentiellen Radioembolisation (SIRT) aufgrund von kolorektalen Lebermetastasen behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Dabei sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der therapeutisch wirksamen Dosis im Tumorgewebe und dem Ansprechen auf die Therapie des rechten Leberlappens untersucht werden. Um eine Dosis-Wirkungsbeziehung bewerten zu können, wurde die Änderung des Tumolvolumens im Verlauf mit der Dosis korreliert. Die Patienten wurden entsprechend der RECIST 1.1-Klassifikation eingeteilt und die Dosisverteilungen in den unterschiedlichen Gruppen verglichen sowie der Leberfunktionsausfall als unerwünschte Wirkung im Rahmen der Therapie analysiert.

In den Segmenten mit Funktionsausfall des Leberparenchyms wurden mediane Dosen zwischen 50 und 120 Gy ermittelt. Die berechnete Dosis war ungefähr doppelt so hoch im Vergleich zum Leberparenchym ohne Funktionsausfall. Für die Patientengruppe, die auf die Therapie ansprach, wurde eine mediane Tumordosis von 114 Gy ermittelt. Das fehlende Ansprechen in der Gruppe der Patienten, die einen Progress unter der Therapie zeigten, scheint in erster Linie Folge der verminderten Aktivitätskonzentration im therapierten Leberlappen zu sein. Der Progress dieser Patientengruppe korreliert mit einer Unterdosierung der Mikrosphären verglichen mit den Patienten, die eine stabile Erkrankung zeigten bzw. auf die Radioembolisation ansprachen. Die Unterdosierung in unserer untersuchten Kohorte ist durch eine niedrige Aktivitätsdichte im Tumorgewebe und durch die mit dem BSA-Modell berechnete a priori niedrige Aktivitätskonzentration bedingt. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie müssen zur Formulierung von allgemein gültigen Aussagen die Zusammenhänge für eine größere Kohorte geprüft werden. Zukünftig könnte dann mithilfe der postinterventionellen, Bremsstrahlungs-SPECT basierten Dosimetrie eine frühzeitige Vorhersage für das Ansprechen auf die Radioembolisation und den ggf. therapiebedingten Funktionsausfall im normalen Lebergewebe getroffen werden.

Schlüsselwörter

Bremsstrahlung, SPECT, Radioembolisation, SIRT, Yttrium-90, Dosimetrie, Dosis-Volumen-Histogramm, kolorektales Karzinom, kolorektale Lebermetastasen, RECIST, Strahlentoleranz der Leber, Gd-EOB-DTPA

2. Inhaltsverzeichnis

1. DOKUMENTATIONSBLATT	2
2. INHALTSVERZEICHNIS	3
3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
4. EINLEITUNG	8
4.1. KOLOREKTALES KARZINOM: EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	8
4.2. LEBERMETASTASEN DES KOLOREKTALEN KARZINOMS.....	9
4.2.1. <i>Epidemiologie</i>	9
4.2.2. <i>Therapie</i>	9
• Leberchirurgie.....	9
• Chemotherapie.....	10
• Radiofrequenzablation	11
• Externe Strahlentherapie.....	11
• Brachytherapie	12
4.3. SIRT (SELEKTIVE INTERNE RADIOTHERAPIE).....	12
4.4. PRÄINTERVENTIONELLE DOSIMETRIE	15
4.5. DOSIMETRIE MITTELS BREMSSTRAHLUNG	16
5. MATERIALIEN UND METHODEN.....	18
5.1. PATIENTEN.....	18
5.2. YTTRIUM-90	18
5.3. ANGIOGRAPHIE / LEBER-LUNGEN-SHUNT	19
5.4. BERECHNUNG DER APPLIZIERTEN AKTIVITÄT.....	19
5.5. SIRT.....	20
5.6. BILDGEBUNG	20
5.6.1. <i>Bremsstrahlungs-SPECT</i>	20
5.6.2. <i>Kontrastmittel-MRT/Generierung der Zielvolumina</i>	21
5.7. BILDFUSION, QUANTIFIZIERUNG UND DOSIMETRIE.....	25
5.8. REFERENZSTANDARDS	26
5.8.1. <i>Behandlungserfolg nach RECIST</i>	26
5.8.2. <i>Laborparameter</i>	27
5.8.3. <i>Aszites/Pleuraerguss</i>	27
5.9. KLINISCHE DATEN	29
5.10. LÄSIONSBASIERTE AUSWERTUNG.....	29
5.11. STATISTIK.....	30
6. ERGEBNISSE	31
6.1. PATIENTEN UND THERAPIEDATEN	31
6.2. ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE.....	32
6.3. EVALUATION DER VOLUMETRIE, DES LEBER-LUNGEN-SHUNTS, DER BSA UND DER AKTIVITÄTSKONZENTRATION.....	33
6.4. DOSIS-EVALUIERUNG	34
6.4.1. <i>Tumor</i>	34
6.4.2. <i>Parenchym</i>	37
6.4.3. <i>Funktionsausfall</i>	37
6.4.4. <i>Vergleich der Dosiswerte</i>	38
6.5. TOXIZITÄT	38

6.6.	ZWEI PATIENTENBEISPIELE.....	39
•	Beispiel: Ansprechen auf die Therapie	39
•	Beispiel: Progress unter der Therapie.....	40
7.	DISKUSSION	42
7.1.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	42
7.2.	DISKUSSION DER METHODIK.....	46
7.3.	ANDERE MÖGLICHKEITEN DER DOSIMETRIE/ RESPONSE-VORHERSAGE,	
	PERSPEKTIVEN UND UMSETZUNG IN DIE KLINISCHE PRAXIS	48
8.	ZUSAMMENFASSUNG	51
9.	LITERATURVERZEICHNIS	52
10.	DANKSAGUNGEN.....	59
11.	EHRENERKLÄRUNG	60
12.	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES.....	61
13.	ANHANG.....	62

3. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASR	age-standardized rate
BSA	body surface area
BT	Brachytherapie
CR	complete response
CRC	colorectal cancer = kolorektales Karzinom
CRCLM	colorectal cancer liver metastases
CRT	conformal radiotherapy
CTCAE	common terminology criteria of adverse events
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DAS	Digitale Subtraktionsangiographie
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EGFR	epidermal growth factor receptor
EGS	electron gamma shower
FA	folinic acid = Folinsäure
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FOLFIRI	<u>F</u> olinsäure, <u>F</u> luoruracil und <u>I</u> rinotecan
FOLFOX	<u>F</u> olinsäure, <u>F</u> luoruracil und <u>O</u> xaliplatin
FOLFOXIRI	<u>F</u> olinsäure, <u>F</u> luoruracil, <u>O</u> xaliplatin und <u>I</u> rinotecan
FU	Fluoruracil
FU	Follow-up
Gd-EOB-DTPA	gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid = Dinatriumgadoxetat
GGT	γ-Glutamyltransferase
GRE	gradient echo
Gy	Gray
h	Stunde
HAC	hepatic artery chemotherapy
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses kolorektales Kolonkarzinom
Ho	Holmium
¹²⁵ I	Iod-125
ICG	indocyanine green
¹⁹² Ir	Iridium-192

keV	Kiloelektronenvolt
KM	Kontrastmittel
LITT	laserinduzierte Thermotheapie / laser-induced thermotherapy
MAA	macro-aggregated albumin
MEGP	medium energy general purpose
min	Minuten
MIRD	medical internal radiation dose
mm	Millimeter
μmol	Mikromol
MRT	Magnetresonanztomographie
MR	Magnetresonanz
NEX	number of excitations
OSEM	ordered subset expectation maximization
PD	progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLLA	poly-l-lactid-acid (Poly-L-Milchsäure)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVT	Portal-Venen-Thrombose, portal vein thrombosis
RC	Recovery Koeffizient
RE	Radioembolisation
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
REILD	radioembolization induced liver disease
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	radiation-induced liver disease
ROI	region of interest
PR	partial response (teilweises Ansprechen)
PRESTA	parameter reduced electron-step transport algorithm
s	Sekunden
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
SE	spinecho
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPECT	single photon emission computed tomography
SPIR	Spectral presaturation with inversion recovery
^{90m} Tc	Metastabiles Technetium 99
T1-w	T1-gewichtet
T2-w	T2-gewichtet
TE	time to Echo (Echozeit)
Thrive	T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation
TR	time to repetition
TSE	turbo spin echo

VDK	volume dose kernel
VOI	volume of interest
WATS	water selective excitation
WLRT	whole-liver radiotherapy
Y-90	Yttrium-90

4. Einleitung

4.1. Kolorektales Karzinom: Epidemiologie und Risikofaktoren

Laut den aktuellen Zahlen der International Agency for Research on Cancer traten 2012 weltweit insgesamt 1,4 Millionen neue Fälle von kolorektalem Karzinom (colorectal cancer = CRC) auf. Damit ist diese Entität der dritthäufigste Tumor und hat einen Inzidenz-Anteil von 9,7% an allen Tumoren (ohne nicht-melanöse Hauttumoren). Die altersstandardisierte Inzidenz (ASR = Age-standardized rate) ergibt somit 17,2 Fälle je 100 000 Menschen je Jahr. In Deutschland betrug die ASR-Inzidenz 2012 30,9 (39,7 für Männer und 23,3 für Frauen). Damit ist in der BRD das kolorektale Karzinom nach dem Brustkrebs für die Frau und dem Prostata-Karzinom für den Mann die zweithäufigste Tumorentität [1].

Risikofaktoren für das Auftreten von Darmkrebs sind eine ballaststoffarme Ernährung bzw. erhöhter Fleischkonsum, Bewegungsmangel und Adipositas, Rauchen, Alkohol, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Diabetes mellitus. Weiterhin spielen genetische Faktoren eine Rolle. So machen die FAP (familiäre adenomatöse Polyposis coli) und das HNPCC (hereditäres nicht-polypöses kolorektales Kolonkarzinom) insgesamt 2-5% der kolorektalen Karzinome aus. Ca.25% der Patienten mit CRC haben eine positive Familienanamnese [2, 3]. Darmkrebs tritt v.a. im höheren Lebensalter auf. Mehr als 50% der Fälle treten bei über 70-jährigen auf. Die unter 55-jährigen Patienten machen nur etwa 10% der Fälle aus [4] (siehe Abbildung 1).

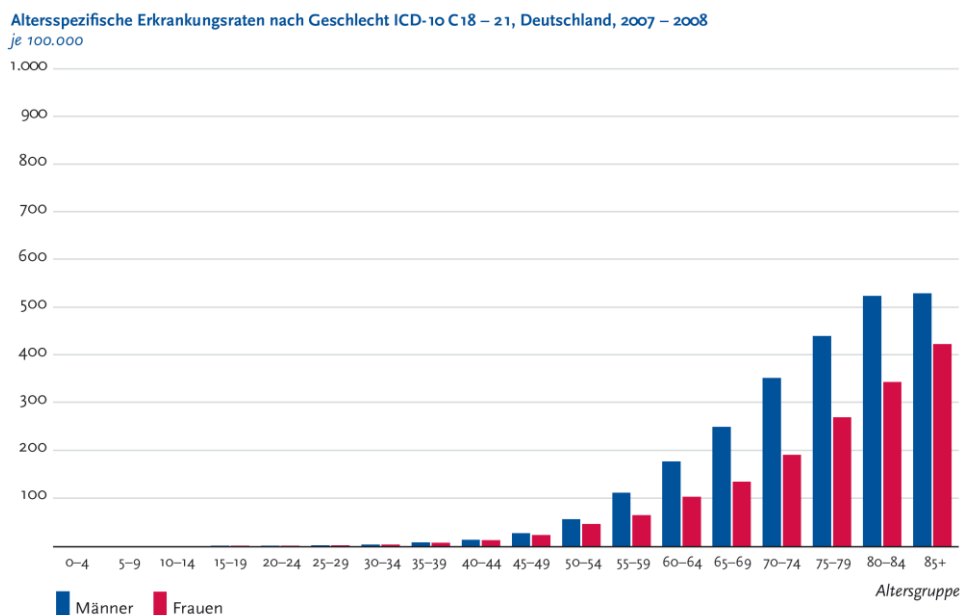


Abbildung 1: : Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2007/2008, Berlin 2012, Inzidenz des CRC

4.2. Lebermetastasen des Kolorektalen Karzinoms

4.2.1. Epidemiologie

Nach einer Untersuchung des Kölner Krebsregisters, die 12161 Leberproben mit insgesamt 1357 Lebertumoren umfasst, sind 45% der Leberläsionen Metastasen. Damit treten sekundäre Lebertumoren häufiger auf als der bedeutendste primäre Lebertumor, das HCC (Hepatozelluläres Karzinom), das einen Anteil von 28% hat. Lebermetastasen des CRC (CRCLM = colorectal cancer liver metastases) treten mit einer Häufigkeit von 8,7% auf. Ihr Anteil liegt somit bei 19% aller Lebermetastasen [5]. In einer anderen Studie, der 917 Lebermetastasen zugrunde lagen, wurde der Anteil der CRCLM an allen Lebermetastasen mit 15% bestimmt [6]. Unbehandelt liegt die 5-Jahresüberlebensrate unter 1 %. Das mediane Überleben wird mit 4,5 bis 7,5 Monaten angegeben [7–10].

Bei der Bewertung von Lebermetastasen können zwei Kategorien unterschieden werden. Zum einen treten synchrone Metastasen auf. Hierbei werden die Metastasen entweder bei der initialen Diagnose des kolorektalen Karzinoms oder bei der chirurgischen Resektion des Primärherds festgestellt. Als metachrone Metastasen werden all jene Leberläsionen bezeichnet, die im Anschluss an die Resektion des CRC diagnostiziert werden. Dabei hängt die Inzidenz dieser beiden Gruppen direkt voneinander ab: Eine falsch niedrige Bestimmung der synchronen Lebermetastasen – etwa aufgrund von ungenügender Diagnostik – führt zwingend zu einem falsch hohen Wert der metachronen Leberläsionen [11]. In einer Studie von Scheele et al. ergab sich bei 5249 CRC-Patienten in insgesamt 1209 Fällen (23%) eine Lebermetastasierung. Bei diesen 1209 Patienten erfolgte die Metastasierung in 59% synchron und in 41% metachron [8]. In einer Studie von Mayo et al., bei der 2121 Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom und folgender OP eingeschlossen wurden, ergab sich in 42,1% der Fälle eine synchrone und in 57,9% eine metachrone Lebermetastasierung [12]. Der Anteil synchroner Lebermetastasen beim CRC wird zwischen 14 und 23% angegeben [8, 13–15]. Metachrone Metastasen treten laut Literatur zwischen 7,7 und 14,5% auf [7, 8, 13].

4.2.2. Therapie

- Leberchirurgie

Die Möglichkeit der Resektion hepatischer Metastasen beim CRC hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Insgesamt handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientengut mit unterschiedlichsten Befallsmustern. Als allgemein angesehene Limitation ist zu erwähnen, dass mindestens 30% des Leberparenchyms in situ verbleiben sollten [16]. Der Anteil der Patienten mit CRCLM, der einer Resektion zugänglich ist, liegt zwischen 10 und 20% [17, 18].

Es gibt drei unterschiedliche Verfahren, die Resektion (synchroner) Lebermetastasen in die (chirurgische) Gesamttherapie mit einzubeziehen. Am weitesten verbreitet ist der klassische Ansatz („colorectal first“). Hierbei wird zuerst das kolorektale Karzinom entfernt und zeitversetzt die Lebermetastasen. Bei einem reversen Verfahren („liver first“) werden zuerst die Lebermetastasen reseziert und im Rahmen eines zweiten Eingriffs der Primärherd entfernt. Als dritte Option besteht die Möglichkeit, das kolorektale Karzinom und die Lebermetastasen im Rahmen eines Eingriffs zeitgleich zu resezieren [19, 20].

Bei operablen Tumoren stellt die Resektion der Lebermetastasen eine gute Therapiemöglichkeit dar. 5-Jahresüberlebensraten werden in aktuellen Studien zwischen 44 und 58 % angegeben [19, 21, 22].

- Chemotherapie

Eine Chemotherapie ist die erste Wahl bei Patienten mit nicht resektablen Metastasen [20]. Viele Jahre war eine Kombination aus FU/FA (Fluoruracil/Folinsäure) die Standardtherapie bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom. Es konnte eine Ansprechrate von 23% und ein medianes Überleben von 11,5 Monaten erzielt werden [23]. Die folgende Generation umfasste die Therapieschemata FOLFOX (Folinsäure, Fluoruracil und Oxaliplatin) und FOLFIRI (Folinsäure, Fluoruracil und Irinotecan). Mit dem FOLFIRI-Schema konnte im Vergleich zur konventionellen Therapie mit FU/FA die Ansprechrate von 21 auf 39% gesteigert und das mediane Überleben von 12,6 auf 14,8 Monate verlängert werden [24]. Das FOLFOX-Schema erreichte eine Ansprechrate von 50,7% verglichen mit 22,3% in der Kontrollgruppe mit FU/FA. Für das mediane Überleben (16,2 vs. 14,7 Monate) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden [25]. Durch die zusätzliche Gabe des Angiogenesehemmers Bevacizumab konnte in einer Studie mit 813 Patienten das mediane Überleben von 15,6 auf 20,3 Monate und die Ansprechrate von 34,8 auf 44,8% angehoben werden [26]. In der CRYSTAL-Studie von 2009 mit 1198 Patienten wurde die Wirkung von Cetuximab, einem EGFR-Hemmer (epidermal growth factor receptor) + FOLFIRI mit FOLFIRI alleine verglichen. Das progressfreie Überleben erhöhte sich im Median von 8,0 auf 8,9 Monate und die Ansprechrate von 38,7 auf 46,9%. Für das Gesamtüberleben konnte mit 18,6 Monaten (FOLFIRI) und 19,9 Monaten (FOLFIRI + Cetuximab) kein signifikanter Unterschied gezeigt werden [27]. Eine weitere Studie mit 337 Patienten kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde hierbei jedoch eine Ansprechrate 61% für Patienten mit dem Wildtyp-KRAS-Gen ermittelt, verglichen mit 37% bei den Patienten, die nur FOLFOX erhalten hatten [28].

Seit mehreren Jahren werden Chemotherapie-Schemata mit dem Ziel eingesetzt, primär nicht resektable Lebermetastasen im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie der Metastasen Chirurgie zuzuführen. In einer Studie von Masi et al. konnten von 196 Patienten mit

nicht resektablen CRCLMs unter der Firstlinetherapie nach dem FOLFOXIRI-(Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin und Irinotecan)-Schema bei 19% eine R0-Resektion durchgeführt werden [29]. Die Arbeitsgruppe „Gruppo Oncologico Nord Ovest“ erzielte in einer Studie, die 244 Patienten mit primär nicht resektablen CRCLM einschloss, ebenfalls mit dem FOLFOXIRI-Schema eine Resektionsrate von 15% [30].

- Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von nicht resektablen Lebermetastasen. Sie kann entweder interventionell perkutan durch das Einführen einer Sonde oder intraoperativ im Rahmen einer Laparoskopie bzw. einer Laparotomie durchgeführt werden. Dabei werden die Zielläsionen thermisch zerstört [31]. Limitierend für die Behandlung ist die Größe der Tumoren. Der Durchmesser der Läsionen sollte 3 - 5 cm nicht überschreiten [32–34]. Weiterhin senkt die räumliche Nähe der Metastase zu größeren Gefäßen die Effektivität der Intervention, da angrenzende Gefäße die Abführung der thermischen Energie bewirken [35]. Insgesamt sind die Angaben zum klinischen Outcome der RFA bei CRCLM sehr heterogen. Die 5-Jahresüberlebensrate wird zwischen 14 und 55% und der Anteil der Lokalrezidive mit 3,6 bis 60% angegeben [31]. Eine randomisierte Studie mit 418 Patienten zeigte sogar einen Vorteil bezüglich des Überlebens in der Patientengruppe, die nur eine chirurgische Resektion der Metastasen erhalten hatte im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen die eine RFA und eine Resektion bzw. nur eine RFA erhalten hatten [21].

- Externe Strahlentherapie

Für die externe Strahlentherapie wird die Toleranzdosis für die Gesamtleber im Sinne einer WLRT (whole-liver radiotherapy) mit 30-35 Gy angegeben [36, 37]. Ab einem Bestrahlungsfeld, das höchstens einem Leberanteil von 33 - 40% der Gesamtleber entspricht, kann die Dosis auf bis zu 100 Gy eskaliert werden, ohne dass es zu Komplikationen im Sinne einer RILD (radiation induced liver disease) kommt [38, 39]. Für CRCLMs wurden 15,8 bis 18 Monate als mediane Überlebenszeit mit einer Ansprechrate von 60 bis 86% erhoben. Ab einer Tumordosis von > 70 Gy im Rahmen einer CRT (conformal radiotherapy) erhöht sich das Überleben signifikant [40, 41]. Aufgrund der technischen Fortschritte wurde in den letzten Jahren eine noch genauere Planung und Therapiedurchführung möglich. So kann heute mithilfe der SBRT (stereotactic body radiation therapy), die v.a. Organbewegungen reduziert bzw. ausgleicht [42], eine sehr zielgerichtete und damit Parenchym schonende Bestrahlung erfolgen. Es existieren unterschiedliche Therapiemodi mit einer bis sechs Fraktionen. Die lokale Kontrolle innerhalb von zwei Jahren liegt dabei zwischen 74 und 79% [43, 44].

- Brachytherapie

Zur Behandlung intrahepatischer Läsionen wurde die Brachytherapie (BT) im Afterloadingverfahren mit ^{192}Ir (Iridium) intraoperativ schon in den späten 80er Jahren und in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts angewandt. Dabei wurden D_{100} -Tumordosen (die D_{100} ist die minimale Dosis, die das gesamte Tumorgewebe erreicht) von 20 bis 30 Gy appliziert [45, 46]. Die CT-gestützte transhepatische Brachytherapie intrahepatischer Läsionen im interventionellen Afterloading-Verfahren wurde erstmals 2004 von Ricke et al. beschrieben: In einer Phase I-II-Studie, bei der 73 % der Patienten CRCLM aufwiesen, konnte eine Überlebensrate von 69% und eine lokale Kontrolle von 60-70% nach je 12 Monaten erzielt werden. Die minimale D_{100} wurde von 10 bis 20 Gy eskaliert [47]. Im Gegensatz zur Radiofrequenzablation kann die BT auch bei Läsionen angewandt werden, die nahe an größeren Gefäßen oder am Leberhilus liegen [48]. In einer Studie, die 73 Patienten mit 199 CRCLMs einschloss, konnte eine Korrelation zwischen Tumordosis und Ansprechrate festgestellt werden. Ab einer D_{100} von 23 Gy wurden keine Lokalrezidive beobachtet. Das mediane Überleben betrug 23,4 Monate [49]. Analog zur RFA wurde in einer Studie von 2004 mit 20 Patienten, davon 60% mit CRCLM, ermittelt, dass kleinere Metastasen ein besseres Outcome haben. Hierbei zeigte sich, dass Läsionen, die kleiner als 5 cm sind, eine lokale Tumor-Kontrollrate von 71% haben im Vergleich zu Läsionen > 5 cm mit einer Kontrollrate von 40 % nach 12 Monaten [48]. In der oben genannten Studie von Ricke et al aus dem Jahre 2010 konnte bezüglich der Tumorgröße und dem Ansprechen jedoch keine Signifikanz mehr nachgewiesen werden [49]. Als Schwellwert für die Schädigung des Leberparenchyms wurde eine D_{90} zwischen 9,4 und 9,9 Gy nach 6 Wochen ermittelt [50, 51]. Die D_{90} ist analog zur D_{100} die minimale Dosis, die von 90% des betrachteten Gewebes (in diesem Fall das geschädigte Leberparenchym) erreicht wird.

Weiterhin existiert die Option einer Langzeit-Brachytherapie. Hierbei können bei R1-Resektion der Lebermetastasen ^{125}I (Iod-125)-Seeds implantiert werden [52]. Nag et al. berichten von einer lokalen Tumor-Kontrollrate von 44% nach 12 Monaten [53].

4.3. SIRT (Selektive Interne Radiotherapie)

Die Radioembolisation (RE) - auch als SIRT (Selektive Interne Radiotherapie) bezeichnet - stellt eine etablierte palliative Behandlungsoption für die Therapie refraktärer, inoperabler Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms dar. Die intraarterielle Applikation von Yttrium-90(^{90}Y)-markierten Mikrosphären in die Leber wurde von Ariel erstmals 1965 bei 10 Patienten durchgeführt, wobei 4 Patienten primäre Lebertumoren aufwiesen und 6 Patienten

Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms [54]. In einer zweiten Veröffentlichung zeigte Ariel einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit einer Radioembolisation behandelt wurden verglichen mit der Gruppe, die eine intraarterielle Chemotherapie erhielt [55]. In den 70er Jahren kam es dann zu einer Unterbrechung in der Anwendung der SIRT, da die extrahepatische Nuklidanreicherung als eine der wichtigen Therapiekomplicationen häufiger auftrat. Außerdem fokussierte man sich verstärkt auf andere multidisziplinäre onkologische Verfahren. Erst mit der Entwicklung von gewebebeständigen Mikrosphären in den späten 80er Jahren und der zunehmenden Anwendung Computer gestützter Technologien zur besseren Therapieevaluierung und zur Dosimetrie kam es zu einem Wiederaufleben der Radioembolisation [56]. Seither hat sich der Einsatz dieser Therapie signifikant ausgeweitet. Grundsätzlich werden heutzutage zwei Mikrosphären, an die das ^{90}Y gebunden wird, verwendet, Glasmikrosphären und Kunstharzmikrosphären (resin microspheres). Die Partikelgröße der Kunstharzmikrosphären (SIR-Spheres) beträgt 20-60 μm und die Aktivität 50 Bq je Mikrosphäre [57, 58].

Nach den aktuellen Leitlinien der EANM (European Association of Nuclear Medicine) [59] bestehen für eine SIRT folgende Indikationen:

- nicht resektable Lebertumoren primären und sekundären Ursprungs im klinischen Setting
- neoadjuvante Anwendung vor der Tumorresektion bzw. vor einer Lebertransplantation im Rahmen von klinischen Studien

Gray et al. untersuchten in einer randomisierten Studie 70 Patienten mit nicht resektablen CRCLMs. 36 Patienten wurden mit einer HAC (hepatic artery chemotherapy), die Floxuridin enthielt und einer SIRT behandelt. Die Kontrollgruppe von 34 Patienten erhielt nur eine HAC. Die Ansprechrate betrug 44% für die Gruppe HAC + SIRT und 17,6% für die HAC-Gruppe. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 3,5 bzw. 0% [60]. Kennedy et al. ermittelten in einer Studie mit 208 Patienten, die zu 87% bereits eine Drittlinien-Chemotherapie erhalten hatten, ein medianes Überleben von 10,5 Monaten für Patienten, die auf die SIRT ansprachen und 4,5 Monate für die, die nicht ansprachen [61]. Mittlerweile werden auch Therapiemöglichkeiten in klinischen Studien untersucht, bei denen die SIRT als Firstline-Therapie in Kombination mit systemischer Chemotherapie angewandt wird. In einer Phase-I-Studie von 2007 wurde die maximal tolerierte Dosis des Oxaliplatin im Rahmen des FOLFOX4-Schema + SIRT auf 60 mg/m^2 geschätzt [62]. Momentan wurden bzw. werden zu dieser Therapieoption zwei große randomisierte Phase-III-Studien durchgeführt. Die FOXFIRE-Studie mit geplant 490 Patienten befindet sich noch in der Auswertung [63]. Für die SIRflox-Studie mit 530 Patienten liegen die Ergebnisse bereits vor. Hierbei wurde die Behandlungsgruppe mit einem FOLFOX-Schema plus SIRT behandelt. Die Kontrollgruppe lediglich mit dem FOLFOX-Protokoll. Es ergab sich

im Langzeitverlauf kein Unterschied für das progressfreie Überleben, jedoch konnte für die Behandlungsgruppe eine höhere Ansprechrate ermittelt werden [64].

Die Verabreichung der Harz-Mikrosphären kann entweder nicht selektiv in die Leberarterie - hierbei wird also die gesamte Leber in einer Sitzung behandelt - oder selektiv in die rechte bzw. linke oder in einzelne Lebersegmentarterien erfolgen. In der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg A.ö.R. wird seit einigen Jahren die sequentielle Methode angewandt. Hierbei wird in einer ersten Sitzung der Leberlappen mit der höheren Tumorlast und mit einem Abstand von 4-6 Wochen der verbleibende Leberlappen therapiert. In einer Studie von Seidensticker et al. zeigte sich, dass die sequentielle Methode verglichen mit dem nicht selektiven/bilobären Ansatz einen Vorteil hinsichtlich der Toxizität der Therapie hat [65]. Von Sangro et al. wurde das Krankheitsbild REILD (radioembolization induced liver disease) beschrieben. Die Diagnose kann bei Vorliegen folgender Kriterien gestellt werden [66]:

- Ikterus
- Aszites
- Bilirubin > 3 mg/dl (entspricht 51 µmol/l)
- tendenziell erhöhte AP bzw. erhöhtes GGT
- nahezu keine Veränderung der Transaminasen

Für die Anwendung einer jeglichen Bestrahlungstherapie ist es nötig eine Normalgewebstoleranz zu berücksichtigen. Für die externe Strahlentherapie wird die Toleranzdosis für die Gesamtleber mit 30-35 Gy [36, 37] und mit einem 95%-Intervall von 7,6 bis 12,2 Gy für die Brachytherapie angegeben [51]. Die für ein Ansprechen erforderliche therapeutische Dosis beträgt für die externe Strahlentherapie > 70 Gy [40, 41] und für die BT 23 Gy [49].

Aufgrund der selektiven intrahepatischen Verabreichung der radioaktiven Tracer und der Anreicherung in Form von Clustern kann die Radioembolisation in kleinen Volumina örtlich sehr hohe Dosen von über 1000 Gy generieren. Andererseits ist das gesunde Leberparenchym größtenteils dadurch geschützt, dass sich die Mikrosphären im Parenchym weniger stark anreichern. Es resultiert ein signifikant erniedrigtes Dosislevel [67–69]. Dies ist durch die Hypervaskularisierung des Tumorgewebes zu erklären: 90-95% der Blutzufuhr des Tumorgewebes erfolgen durch die Leberarterie [70], während das Leberparenchym nur 20-25% aus dem arteriellen Stromgebiet und 75-80% aus dem portalen Stromgebiet bezieht [71]. Das Verhältnis der Blutversorgung des Tumors und des Parenchyms wird tierexperimentell mit ca. 3-4:1 [72, 73] und in klinischen Studien durchschnittlich mit 4-6:1 geschätzt [69, 74].

Im Gegensatz zur externen Strahlentherapie und BT ist bei der RE die Therapievalidierung noch nicht in den therapeutischen Workflow integriert und das Wissen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung begrenzt. Man ist hierbei auf Extrapolierungen der externen Strahlentherapie, der Brachtherapie und von histologischen Untersuchungen von explantierten Lebern [67, 68] angewiesen.

Somit sollte das Wissen über die Dosimetrie bezüglich der Radioembolisationstherapie nicht nur zu akademischen Zwecken sondern auch aus klinischen Gründen erweitert werden.

4.4. Präinterventionelle Dosimetrie

Vor der Durchführung der SIRT ist es notwendig im Rahmen der Therapieplanung eine Patienten bezogene Dosis bzw. Aktivität festzulegen, die an das individuelle Lebervolumen bzw. an die intrahepatische Tumorausdehnung angepasst wird. Hierzu existieren drei Berechnungsmodelle [58, 75]. Mit ihnen wird die zu applizierende Aktivität berechnet:

1. Partitionsmodell [76]: Hier werden präinterventionell eine MAA(macro-aggregated albumin)-Perfussionsszintigraphie und eine CT-/MRT-Untersuchung durchgeführt, um den Lungenshunt, das Tumor-Parenchym-Verhältnis, das Tumor- und das Lebervolumen zu bestimmen. Es wird eine maximale Dosis für das Leber- bzw. Lungenparenchym festgelegt und dann die Aktivität berechnet. Die Rechenvorschrift basiert auf der MIRD-Formel (medical internal radiation dose) [77]. Diese Methode ist jedoch v.a. auf primäre Lebertumoren mit solitären Läsionen und weniger gut auf Lebermetastasen anzuwenden [58, 78, 79].
2. Empirisches Modell: Hier wird anhand der Tumorlast innerhalb der Leber die Aktivität bestimmt [58]: Bei einem Tumoranteil > 50% wird eine Aktivität von 3 GBq empfohlen. Bei einer Tumorlast zwischen 25 und 50% werden 2,5 GBq und bei < 25% 2 GBq vorgeschlagen. Dieses Modell wird mittlerweile nicht mehr angewandt.
3. Körperoberflächen-Modell (BSA-formula = body surface area formula) [58, 80]: Hier werden die Körperoberfläche und die Tumorlast in die Berechnungsformel mit einbezogen. Die Rechenvorschrift lautet: Aktivität in GBq = (BSA - 0,2) + (Tumorlast in % / 100). Die Körperoberfläche (BSA) wird folgendermaßen ermittelt: $BSA \text{ (in m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{Höhe (in Metern)}^{0,725} \times \text{Gewicht (in kg)}^{0,425}$. Es existiert mittlerweile ein modifiziertes BSA-Modell. Hierbei wird die Gesamtaktivität bei einer sequentiellen Therapie entsprechend dem Volumenverhältnis der beiden Leberlappen aufgeteilt.

4.5. Dosimetrie mittels Bremsstrahlung

Aus den unter 3.3 genannten Gründen scheint es notwendig eine posttherapeutische Therapievalidierung der ^{90}Y -Aktivitätsverteilung zu integrieren, um sowohl die Tumor- als auch die Parenchymdosis abschätzen zu können. Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf Patienten spezifische dreidimensionale Bildgebungs- oder voxelbasierte Ansätze [81, 82]. Die dreidimensionale bildgebungsbasierte interne Dosimetrie ist eine Methode, bei der Informationen der individuellen Anatomie des Patienten und die räumliche Verteilung der Radioaktivität über die Zeit in die Berechnung der absorbierten Dosis mit einbezogen werden. Als Ergebnis wird die individuelle räumliche Verteilung der absorbierten Dosis dargestellt [83–86].

Gewöhnlich werden longitudinale Serien von PET-CT- oder SPECT-CT-Untersuchungen verwendet, um die zeitabhängige Aufnahme je Voxel zu berechnen. Durch die Integration über die Zeit für jedes Voxel einzeln kann man die kumulierte Aktivität je Voxel erhalten. Wenn nicht mehrere SPECT- oder PET-Untersuchungen verfügbar sind, kann eine einzelne SPECT- oder PET-Aufnahme mit einer Serie von planaren Aufnahmen kombiniert werden. Unter der Annahme, dass sich die relative räumliche Verteilung der Aktivität über die Zeit nicht ändert, kann man die zeitlichen Informationen der longitudinalen planaren Bildgebung auf das jeweilige Volumen (Tumor, Parenchym, Gesamtorgan) einer einzelnen SPECT oder PET-Untersuchung anwenden und dadurch das benötigte 3D-Bild der kumulierten Aktivität erhalten. Im Falle der Radioembolisation wird dieser Sachverhalt unter der Annahme vereinfacht, dass sich die Mikrosphären innerhalb der Leber dauerhaft ablagern. Die Harz-Mikrosphären sind biologisch inert und unterliegen keiner intrahepatischen Verstoffwechslung. Es muss also keine biologische Halbwertszeit bzw. eine Umverteilung berücksichtigt werden.

Eine Methode zur Abschätzung der Dosisverteilung einer über die Zeit stabilen Aktivitätsverteilung ist der Point-dose-Kernel-Ansatz, der von Sgouros et al. [83] vorgeschlagen wurde. Diese Methode berechnet die dreidimensionale Dosisverteilung durch die Anwendung eines nuklidspezifischen Point-dose-Kernel (Volumen-Dosis-Kernel) auf das mit der SPECT gemessene Aktivitätsmuster. Die Ergebnisse der Patienten spezifischen dreidimensionalen Berechnung können als ein dreidimensionales Bild der absorbierten Dosis, als Dosis-Volumen-Histogramme der vom Benutzer definierten VOIs (volume of interest) oder als Mittelwert und Spannweite der absorbierten Dosis der einzelnen VOIs dargestellt werden [83]. Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) werden schon länger verwendet, um die große Menge an Daten, die die dreidimensionale Verteilung einer absorbierten Dosis eines Volumens darstellt, für Dosimetriestudien zu kondensieren [84]. Analog zur externen Strahlentherapie wurde diese Methode in der vorliegenden Arbeit verwendet, um DVHs für Zielregionen (Tumor) und Risikostrukturen (Funktionsausfall) innerhalb der Leber zu erstellen.

So können für die unterschiedlichen Volumina unter anderem auch mediane Dosiswerte ermittelt und somit verglichen werden.

Das Ziel dieser Studie ist es, die sich aus der Bremsstrahlung-SPECT ergebende Dosisverteilung mit dem Ansprechen auf die Therapie bzw. mit der Entwicklung des Funktionsausfalls zu korrelieren. So könnten Informationen über mögliche Dosis-Wirkungsbeziehungen im Rahmen der SIRT gewonnen werden, um ein mögliches Therapieversagen und Nebenwirkungen der Therapie wie das Krankheitsbild REILD besser abschätzen bzw. vorhersagen zu können.

5. Materialien und Methoden

5.1. Patienten

In der vorliegenden Studie wurden konsekutiv Patienten mit Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom erfasst. Als therapeutische Maßnahme wurde in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg bei 56 Patienten mit CRCLM von November 2007 bis September 2009 eine Radioembolisation durchgeführt.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Hepatisch metastasiertes, nicht operables kolorektales Karzinom
- Erfolgte Radioembolisation der Lebermetastasen

Die Patienten erhielten sowohl ein prätherapeutisches MRT, als auch eine posttherapeutische MRT-Untersuchung (FU-MRT) nach 6 Wochen und 3 Monaten. 22 Patienten wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- zuvor durchgeführte Brachytherapie der Leber (n=7)
- Abstand Baseline-MRT/SIRT > 30 Tage (n=1)
- notwendige MRT-Untersuchungen nicht vorliegend (n=13)
- nicht auswertbares MRT (n=1)

9 Patienten wurden anfangs in die Studie mit eingeschlossen, wurden im Verlauf jedoch nicht weiter berücksichtigt, da nur ein FU-MRT nach 6 Wochen jedoch kein FU-MRT nach 3 Monaten vorlag. Bei einem Patienten konnte das 3-Monats-FU-MRT nicht ausgewertet werden, da das disseminierte Befallsmuster der Lebermetastasen eine Auswertung unmöglich machte. Somit wurden die Daten von 24 Patienten untersucht. 11 Patienten waren weiblich und 13 männlich mit einem Durchschnittsalter von $63 \pm 9,7$ Jahre (Median = 65 Jahre, Spannweite = 44 – 75 Jahre).

Alle Patienten hatten schriftlich ihre Einwilligung darüber erteilt, dass personenbezogene Daten zu Studienzwecken anonymisiert verwendet werden dürfen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Magdeburg in einem Votum vom 19.08.2010 positiv bewertet (Votum Nummer 107/10, EudraCT-Nummer 2011-003200-21).

5.2. Yttrium-90

Als therapeutisches Agens wird im Rahmen der SIRT das radioaktive Isotop Yttrium-90 (Y-90) eingesetzt. Dieser β^- -Strahler hat eine physikalische Halbwertszeit von 2,67 Tagen. Beim Zerfall wird β^- -Strahlung als Kontinuum mit einer mittleren Energie von 0,9337 MeV emittiert.

Als Zerfallsprodukt entsteht Zirconium-90. Die durchschnittliche Reichweite im Gewebe beträgt 2,5 mm (maximale Reichweite = 11 mm) [87].

Um die Möglichkeit, mithilfe von Yttrium-90 eine Bremsstrahlungsbildgebung zu generieren, nachvollziehen zu können, bedarf es der Erklärung des Zerfallsschemas von ^{90}Y : 99,99% der ^{90}Y -Kerne zerfallen in Form von β^- -Strahlung in das Grundstadium ^{90}Zr . Ein kleiner Anteil der Radionuklide (~0,01%) zerfällt in den angeregten 0^+ -Zustand von ^{90}Zr . Dieses zerfällt schrittweise in das Grundstadium in Form von interner Umwandlung, Paarbildung (e^+ , e^-) oder Zwei-Photonen-Auslöschung. Der entstehende Positronen-Anteil wird von Selwyn mit ungefähr $31,86 \times 10^{-6}$ angegeben [88]. D.h. nur alle $31,86 \times 10^6$ Zerfallsereignisse entsteht ein Photon. Der große Anteil der ^{90}Y -Kerne zerfällt also in Form von β^- -Strahlung. Diese kann mit der Materie, z.B. mit dem Gewebe des Patienten, wechselwirken. Dabei entsteht unter anderem Bremsstrahlung mit einem breiten Energieverteilungsspektrum, das emittiert und somit detektiert werden kann. Das Spektrum der Bremsstrahlung wird von der charakteristischen Röntgenstrahlung von Blei - aufgrund der Wechselwirkung der Photonen mit dem Bleikollimator des SPECT-Tomographen - mit einer Energiespanne von 70-80 keV überlagert. Diese Überlagerung besteht aus unterschiedlichen diskreten Energien und ist proportional zum induzierten Bremsstrahlungsphotonenfluss.

5.3. Angiographie / Leber-Lungen-Shunt

Alle Patienten wurden präinterventionell einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) der zuführenden Leberarterien unterzogen. Dafür gibt es folgende drei Gründe:

1. Sorgfältige Coilembolisation von extrahepatischen Gefäßen
2. Applikation von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macro-aggregated albumin (MAA; TechneScan® LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau) und anschließende Perfusionsszintigraphie zur Bestimmung des Leber-Lungen-Shunt als prozentuale Aktivität in der Lunge
3. Detektion möglicher extrahepatischer Anreicherungen ebenfalls mittels der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Perfusionsszintigraphie

5.4. Berechnung der applizierten Aktivität

Für die präinterventionelle Bestimmung der zu verabreichenden Dosis wurde in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Magdeburg der Körperoberflächen korrigierte Ansatz angewendet (BSA-formula). Die errechnete Aktivität wurde dann bei einseitiger Therapie entsprechend dem Volumenverhältnis der beiden therapierten Leberlappen angepasst [75].

Teilweise wurde eine individuelle Aktivitätsanpassung vorgenommen, wenn z.B. die Tumorlast in einem Lappen stark erhöht war oder eine Leberteilresektion vorgenommen worden war. Um intrainterventionell die tatsächlich verabreichte Aktivität zu errechnen, wurde die in der Spritze und im angiographischen Infusionssystem zurückbleibende Aktivität mittels eines Aktivimeters (Model: VDC 405, Veenstra, Niederlande) gemessen und entsprechend berücksichtigt. Weiterhin wurde die verabreichte Aktivität mit dem Leber-Lungen-Shunt verrechnet, um die die Aktivität der Mikrosphären abzuschätzen, die in der Leber verbleiben.

5.5. SIRT

Für die Behandlung von CRCLM wurden in dieser retrospektiven Untersuchung Kunstharzpartikel verwendet (SIR-Spheres, Sirtex Medical, Lane Cove, Australia) [58]. Die therapeutische Intervention erfolgt wie beim MAA-Scan im Rahmen einer DSA. Dabei ist die Gabe von Kontrastmittel nötig, um das Flussverhalten kontrollieren zu können und die Applikation bei einer möglichen Stase rechtzeitig zu unterbrechen. Alle Patienten wurden im sequentiellen Modus therapiert. Für diese Analyse wurden Patienten mit einer rechtsseitigen RE herangezogen.

5.6. Bildgebung

5.6.1. Bremsstrahlungs-SPECT

Die Bremsstrahlungs-single-photon-emission-computed-tomography (Bremsstrahlungs-SPECT) wurde mit einer Zwei-Kopf-Gammakamera (Model: e.cam 180°, Siemens Medical Inc., Hoffman Estates IL, USA) durchgeführt. Diese war mit einem medium energy general purpose (MEGP) Kollimator bestückt. Die Bremsstrahlungs-SPECT-Untersuchungen wurden nach der Applikation der Mikrosphären mit 128 Projektionen für jeweils 30 s (insgesamt 32 min) über den gesamten Winkelbereich von 360° und mit einer Matrizengröße von 128 x 128 (Pixel Größe 4,79 mm x 4,79 mm) akquiriert. Das Energiefenster für die Tomographie wurde mit 75 keV \pm 3,8 keV festgelegt. Dieses Energiefenster wurde entsprechend den Vorschlägen von Minarik et al. [89] und nach den Empfehlungen der American Association of Physics in Medicine [75] gewählt. Die Rekonstruktion erfolgte mithilfe eines 2D-Ordered Subset Expectation Maximization-(2D-OSEM)-Algorithmus mit acht Wiederholungen und vier Subsets. Eine Abschwächungskorrektur wurde mithilfe von Changs Abschwächungskorrektur-Algorithmus mit $\mu = 0,18 \text{ cm}^{-1}$ vorgenommen [90, 91].

5.6.2. Kontrastmittel-MRT/Generierung der Zielvolumina

Die MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla MR-System (Modell Gyroscan, Intera, Philips Medical Systems, Best Netherlands) durchgeführt. Dabei wurde ein gadoliniumhaltiges, hepatozytenspezifisches Kontrastmittel verwendet (Gd-EOB-DTPA, Primovist[®], Bayer Schering, Leverkusen). Die Patienten wurden vor der SIRT, nach 6 Wochen und nach 3 Monaten untersucht. Als Baseline-MRT wurde diejenige Untersuchung mit zeitlich möglichst geringem Abstand zur SIRT gewählt. Es wurde ein maximaler Abstand Baseline-MRT/SIRT von 30 Tagen festgelegt. War die zeitliche Differenz größer, wurde als Baseline-MRT die postinterventionell durchgeführte Kontroll-MRT verwendet. Die Follow-Up-Untersuchungen erfolgten nach 6 Wochen und 3 Monaten.

Als Kontrastmittel wurde Gd-EOB-DTPA in einer Dosierung von 0,025 mmol/kg Körpergewicht verwendet. Der Scanbereich erstreckte sich in z-Richtung von den Zwerchfelloberkanten bis zu den Nierenunterkanten, und wurde in x-y-Richtung so gewählt, dass die gesamte Bauchwand abgebildet wurde. Folgende Wichtungen wurden zur Auswertung herangezogen:

- T1-gewichtete (T1-w) WATS (Water selective excitation): T1-w axial 2D GRE (gradient echo) Sequenz mit einem Flipwinkel von 70°, TE/TR (time to echo/time to repetition) = 5 ms/70 ms, Voxel-Größe (x,y,z) = 0,84 x 0,84 x 6 mm, Schichtdicke 6 mm, in Atemanhaltetechnik in 3 Akquisitionen, NEX (number of excitations) = 2, die Bildakquisition erfolgte in der hepatobiliären Kontrastmittelphase 20 Minuten nach Applikation von Gd-EOB DTPA
- T1-w Thrive (T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation): T1-w axial 3D GRE mit einem Flipwinkel von 10°, TE/TR = 2 ms/4 ms, Voxel-Größe (x,y,z) = 1,56 x 1,56 x 3 mm, Schichtdicke 3 mm mit Fettsättigung, Atemanhaltetechnik in einer Akquisition, NEX = 2, die Bildakquisition erfolgte 20 s, 60 s, 120 s und 20 min nach der Kontrastmittel-Gabe
- T2-w 2D TSE (turbospinecho) mit einem Flipwinkel von 90°, TE/TR = 100 ms/1600ms, Voxel-Größe (x,y,z) = 0,7 x 0,7 x 6 mm, Schichtdicke 6 mm mit Fettsättigung (SPIR = spectral presaturation with inversion recovery), navigator oder respiratory getriggert, NEX = 2

Die Bilddatensätze wurden mithilfe des DICOM-Programms OSIRIX (OSIRIX[®], open-source-Version v. 4.0 64-bit; Antoine Rosset, 2003-2012) bearbeitet. Als VOIs (volume of interest) wurden zu allen Zeitpunkten folgende Volumina bestimmt (Die verwendete MRT-Wichtung befindet sich in Klammern):

- therapiertes Lebervolumen, also das Lebervolumen, dass im Rahmen der ersten SIRT therapiert wurde, dies entsprach bei allen Patienten dem rechten Leberlappen (WATS oder Thrive 20 min nach KM-Gabe)
- Tumolvolumen im therapierten Lebervolumen (Baseline: WATS oder Thrive 20 min nach KM-Gabe, FU: Thrive 20, 60 oder 120 s nach KM-Gabe)
- Funktionsausfall im therapierten Lebervolumen (WATS oder Thrive 20 min nach KM-Gabe)
- nicht therapiertes Lebervolumen, sprich der linke Leberlappen (WATS oder Thrive 20 min nach KM-Gabe)

Die Thrive 20 min nach KM-Gabe wurde nur bei nicht hinreichender Qualität oder Nicht-Verfügbarkeit der WATS oder bei Metastasierungsmustern mit sehr kleinen Läsionen verwandt. Bei 7 Patienten wurde im Rahmen der ersten SIRT das Lebersegment 4 nicht embolisiert. Hierbei konnte die anatomische Grenze zwischen rechtem und linkem Leberlappen für die Abgrenzung zwischen dem therapierten und dem verbleibenden, zunächst nicht therapierten Leberparenchym nicht herangezogen werden. Somit wurde mithilfe der Bremsstrahlungs-SPECT und der Angiographieuntersuchung die Abgrenzung vorgenommen. Sämtliche ROIs wurden von zwei Untersuchern (SC, MS) im Konsens festgelegt. Der Funktionsausfall ist als eine gestörte Kontrastmittelaufnahme in der portalvenösen T1-w-Aufnahme anzusehen.

Abbildung 2-4 zeigen drei exemplarische MRT-Schnitte, auf denen die unterschiedlichen ROIs abgetragen sind. Die Abbildungen stammen von einem Patienten. In Abbildung 3 ist der Funktionsausfall gut gegenüber dem nicht geschädigten Leberparenchym und der Metastase abzugrenzen. Letztere ist in Abbildung 4 zu sehen.

2.29
4.59 mm

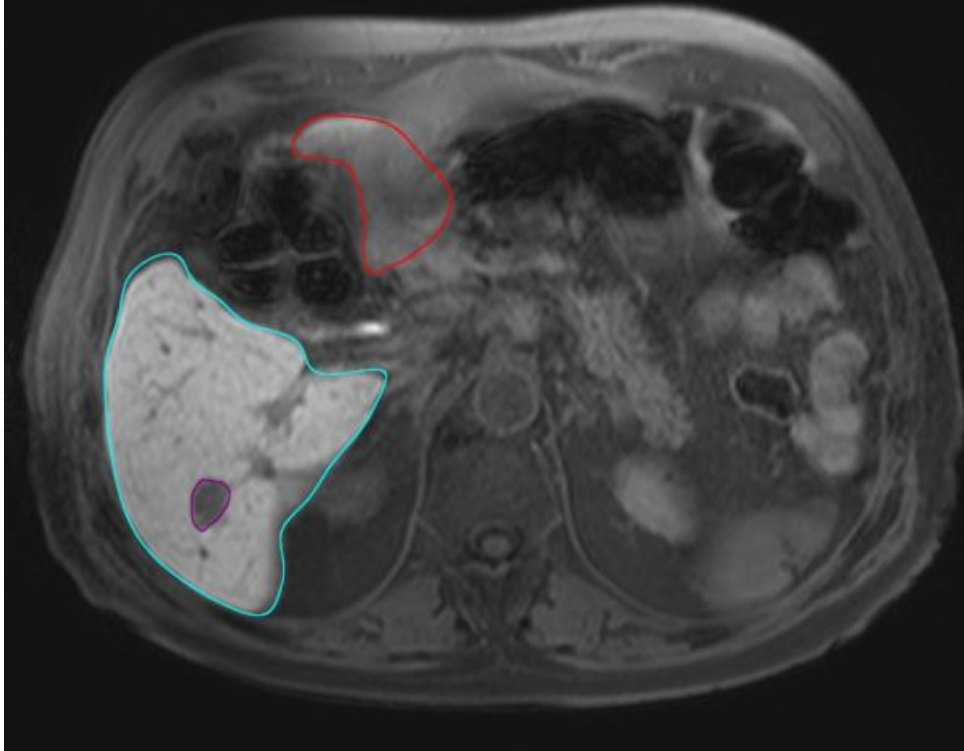


Abbildung 2: Baseline-MRT WATS-Wichtung: Metastase (violett), therapierter Leberlappen (cyan) und nicht therapierter Lappen (rot)

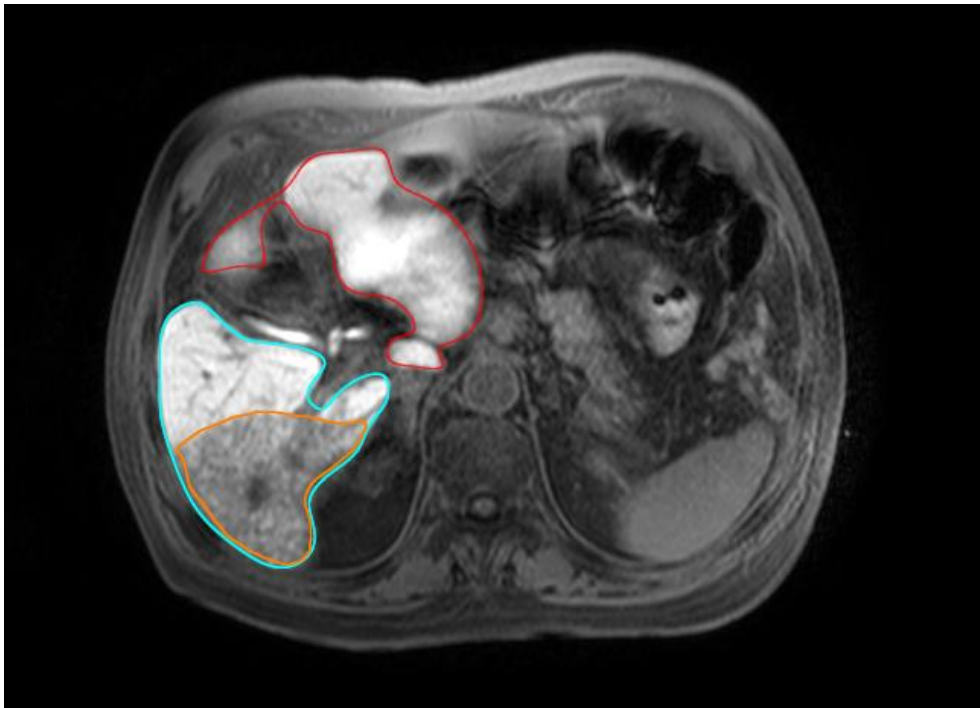


Abbildung 3: 6-Wochen-FU-MRT, WATS-Wichtung: Funktionsausfall (orange) mit der Metastase aus Abbildung 4, therapierter Leber-lappen (cyan), nicht therapierter Lappen (rot)

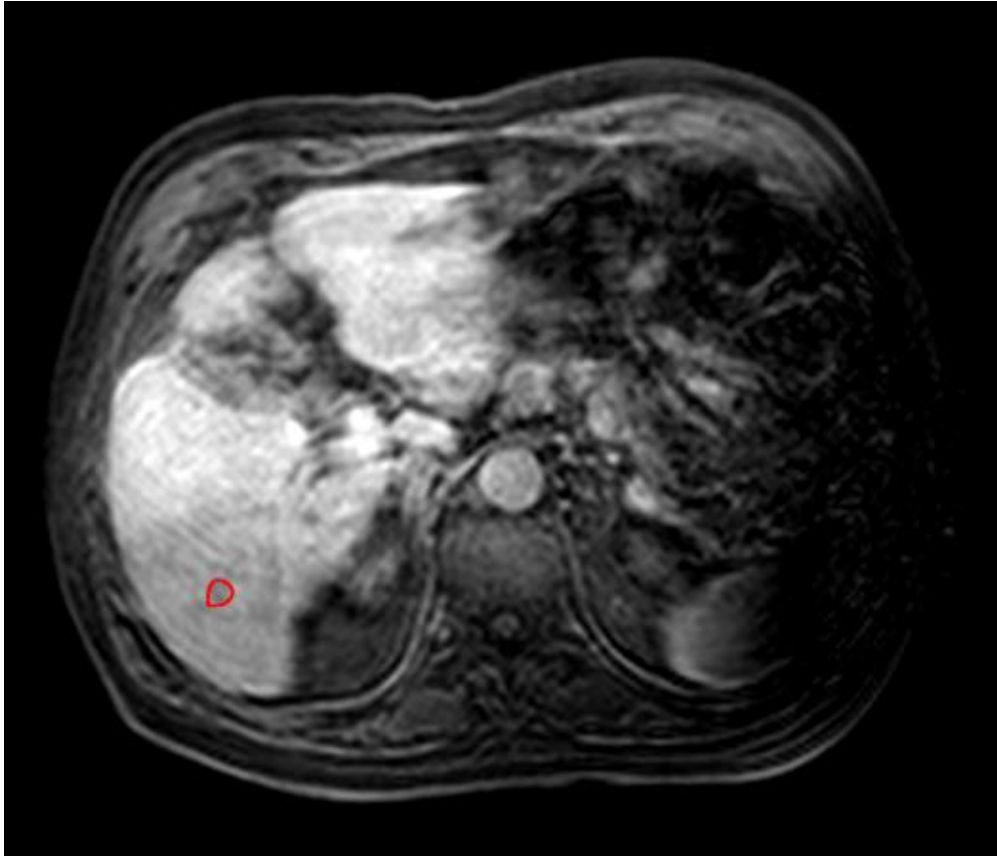


Abbildung 4: 6-Wochen-FU-MRT, Thrive-Wichtung: Metastase (rot)

Um im Verlauf das Ansprechen nach RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [92] und RECIST 1.1 [93] ermitteln zu können, wurden im rechten Leberlappen für jeweils fünf bzw. zwei Läsionen die Diameter in der Baseline- und in den FU-MRTs bestimmt. Eine läsionsbasierte Auswertung erforderte weiterhin die Bestimmung der Diameter der Metastasen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Für sämtliche Metastasen wurde in der Baseline-Untersuchung eine zweidimensionale Größenbestimmung analog zum WHO-Schema [94] vorgenommen, ebenso für den Funktionsausfall in der 6-Wochen-FU-MRT. Mithilfe dieser Größenabschätzung konnte ein geometrischer Korrekturfaktor zum Ausgleich des Partial-Volumen-Effekts für die anschließende Dosimetrie ermittelt werden.

Zur Beurteilung der Entwicklung von Aszites bzw. Pleuraerguss als mögliche Nebenwirkung unter der Therapie wurden ebenfalls die akquirierten MRT-Untersuchungen verwendet. Mit der fettgesättigten T2-w Sequenz wurde eine Graduierung von Aszites und Pleuraerguss vorgenommen.

5.7. Bildfusion, Quantifizierung und Dosimetrie

Für die Arbeitsschritte Bildfusionierung und Dosisbestimmung wurde die Bildverarbeitungssoftware MeVisLab (Version 2.2.1, Fraunhofer MEVIS – Institute for Medical Image Computing, Bremen) eingesetzt. Als Grundlage für die Koregistrierung wurde das Baseline-MRT verwendet: Die ^{90}Y -Bremsstrahlungs-SPECT und das 3-Monats-FU-MRT wurden manuell mit dieser Untersuchung fusioniert. Dabei wurde eine rigid-body Transformation vorgenommen. Die Körperkontur und der Leber-Lungen-Übergang waren im Bremsstrahlungs-SPECT gut abzugrenzen. Die zuvor erstellten ROIs wurden nun zu entsprechenden dreidimensionalen VOIs (Volume of interest) umgewandelt. Mithilfe der generierten VOIs konnte somit auch das Gesamttumorvolumen im Verlauf betrachtet werden. Die generierten Bremsstrahlung-SPECT-Zählraten pro Voxel sind willkürliche Werte, die von vielen Faktoren abhängen. So sind das Aufnahmeprotokoll (z.B. Aufnahmezeit, Energiefenster und Streuung) und der Rekonstruktionsalgorithmus von Bedeutung. Deswegen müssen die relativen SPECT-counts C_{SPECT} für jedes Voxel im Bild in eine absolute Aktivität umgerechnet werden. Dazu wurde die SPECT-Aufnahme mit einem Korrekturfaktor c_{cal} verrechnet. Dieser wurde zuvor mithilfe einer Phantommessung unter identischen Aufnahme- und Rekonstruktionseinstellungen ermittelt [91]. Das umgewandelte SPECT-Tomogramm wurde mit dem ^{90}Y -Voxel-Dose-Kernel $\text{VDK}_{90\text{Y}}$, das von Sarfarez et al. vorgeschlagen wurde [95], gefaltet. Das gefaltete Tomogramm (Gleichung (1)) stellt das individuelle Dosis-Verteilungsmuster dar:

$$C_{\text{gefaltet}}(x, y, z) = c_{\text{cal}} \times C_{\text{SPECT}}(x, y, z) \otimes \text{VDK}_{90\text{Y}} \quad (1)$$

Die von einem Voxel absorbierte Dosis wurde mit der Gleichung (2) bestimmt. Die absolut verabreichte Dosis wurde durch Integration über die Zeit unter Berücksichtigung der Halbwertszeit des ^{90}Y mit $\lambda = 64,1$ h und unter der Annahme einer über die Zeit stabilen Verteilung der ^{90}Y -Mikrosphären je Voxel ermittelt. Die Korrektur des Partialvolumeneffekts wurde durch Multiplikation mit einem Recovery Koeffizienten (RC) für jedes einzelne VOI umgesetzt. Eine Korrektur des Partialvolumeneffektes wurde für die Metastasen und für den Funktionsausfall vorgenommen. Der Recovery Koeffizient wurde durch eine Phantommessung mit Kugeln mit Durchmessern von 28 bis 80 mm ermittelt [91]. Für das Leberparenchym-VOI und das VOI für den nicht therapierten Leberlappen wurde ein Recovery Koeffizient von $\text{RC} = 1$ angewandt. Dies wurde mit der großflächigen Ausdehnung dieser VOIs begründet.

$$\text{Dosis}_{\text{Voxel}}(x, y, z) = \text{RC} \times C_{\text{gefaltet}}(x, y, z) \times \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} dt \quad (2)$$

Die Dosisberechnung wurde getrennt für die unterschiedlichen VOIs ausgeführt [91]. Die Dosisverteilung wurde anhand von Patienten und VOI spezifischen Dosis-Volumen-Histogrammen beurteilt. Um die Anreicherung in den unterschiedlichen VOIs visualisieren und vergleichen zu können, wurden jeweils die mittlere, die mediane, die minimale und die maximale Dosis berechnet.

5.8. Referenzstandards

5.8.1. Behandlungserfolg nach RECIST

Das Ansprechen auf die Therapie wurde mithilfe der RECIST 1.1-Klassifikation beurteilt [93]. Hierbei werden die Summen der Durchmesser zweier Zielläsionen im Verlauf miteinander verglichen. Es werden vier Verlaufsformen unterschieden:

- complete response (CR, komplettes Ansprechen): Komplettes Verschwinden der Läsionen
- partial response (PR, teilweises Ansprechen): Abnahme um $\geq 30\%$
- progressive disease (PD, fortschreitende Erkrankung): Zunahme um $\geq 20\%$
- stable disease (SD, stabile Erkrankung): Es ist weder ein wesentlicher Progress noch eine Abnahme der Tumormasse festzustellen. $30\% \text{ Abnahme} > X < 20\% \text{ Zunahme}$

Die Beurteilung der Metastasen erfolgte in der Baseline-Untersuchung mithilfe der WATS-Wichtung und im Follow-Up in der dynamischen Thrive und berücksichtigte nur die Läsionen im zuerst behandelten, rechten Leberlappen.

Weiterhin wurde der Krankheitsverlauf nach RECIST 1.0 bestimmt [92]. Hierbei erfolgt die Beurteilung der Metastasenausdehnung analog zu RECIST 1.1 mit dem Unterschied, dass 5 Zielläsionen als Messgrundlage berücksichtigt werden. Durch Verwendung der erstellten ROIs konnte über den ROI-Manager von Osirix das Metastasenvolumen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt, somit das Tumolvolumen im Verlauf betrachtet und das Ansprechen beurteilt werden. Die drei Response-Gruppen sind nachfolgend nach Heussel et al. festgelegt worden [96]:

- partial response: Volumenabnahme $> 65\%$
- progressive disease: Zunahme $> 44\%$
- stable disease: $65\% \text{ Abnahme} \geq X \leq 44\% \text{ Zunahme}$

5.8.2. Laborparameter

Im Rahmen der prätherapeutischen und postinterventionellen klinischen Betreuung wurde ein Routinelabor erhoben. Für folgende Laborparameter erfolgte eine genauere Auswertung: Gesamtbilirubin, ALAT, ASAT, AP, GGT, Albumin, Hämoglobin, Leukozyten, PTT. Eine Graduierung der Laborwerte wurde gemäß CTCAE (common terminology criteria of adverse events, Version 4.0) vorgenommen [97]. Die CTCAE ist eine Klassifikation, die unterschiedlichste Kriterien aufführt, anhand derer eine Einstufung von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer medizinischen Therapie getroffen werden kann. Die Einteilung erfolgt in fünf klinische Stadien. Die allgemeine Definition der unerwünschten Ereignisse lautet:

- Grad I: mild: milde Symptome oder Symptome ohne Beschwerden, nur klinische oder diagnostische Befunde. Keine Intervention nötig
- Grad II: moderat: minimale Symptome, lokale oder nicht-invasive Therapie indiziert.
- Grad III: ernst aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, stationäre Aufnahme nötig
- Grad IV: lebensbedrohlich, dringende therapeutische Intervention nötig
- Grad V: Tod

Eine Tabelle mit den Grenzwerten für die verwendeten Laborparameter befindet sich im Anhang (Tabelle I).

5.8.3. Aszites/Pleuraerguss

Anhand der vorliegenden MRT-Untersuchungen wurde in der fettgesättigten T2-Sequenz für sämtliche Patienten im Verlauf die Entwicklung von Aszites und Pleuraerguss beurteilt. Es wurde wiederum die Graduierung nach CTCAE vorgenommen, die Bildgebung und Klinik berücksichtigt. Die Einteilung für Aszites lautet:

- Grad I: asymptomatisch, nur klinische oder diagnostische Befunde, keine Intervention indiziert
- Grad II: symptomatisch, medikamentöse Therapie indiziert
- Grad III: ernste Symptome, invasive Intervention (Punktion) indiziert
- Grad IV: lebensbedrohende Situation, dringende operative Intervention notwendig
- Grad V: Tod

Im Folgenden 3 Bildbeispiele für die Aszites-Klassifikation (Abbildung 5 – 7)

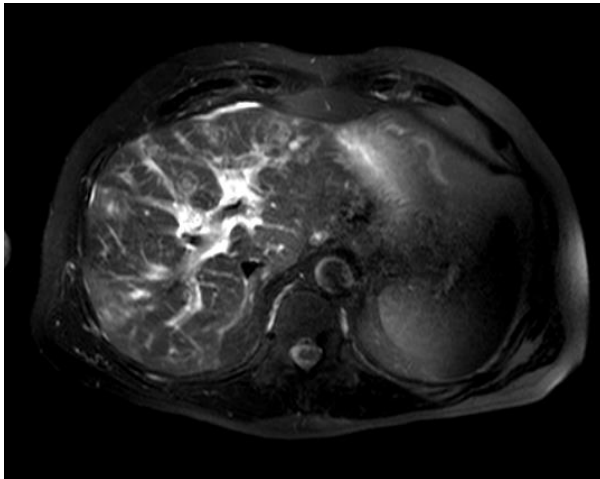


Abbildung 5: Kein Aszites

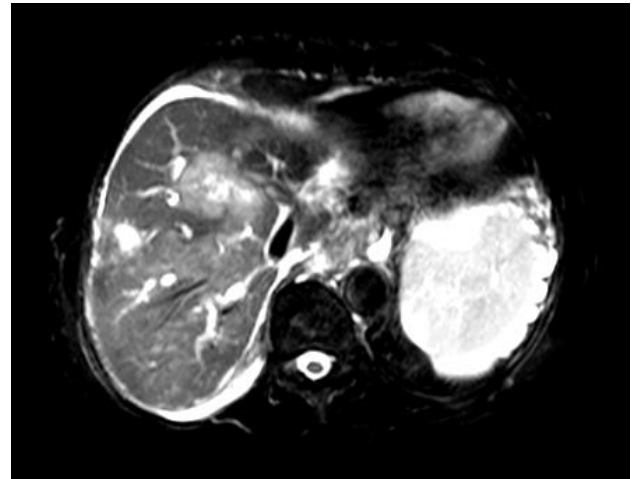


Abbildung 6: Aszites Grad I

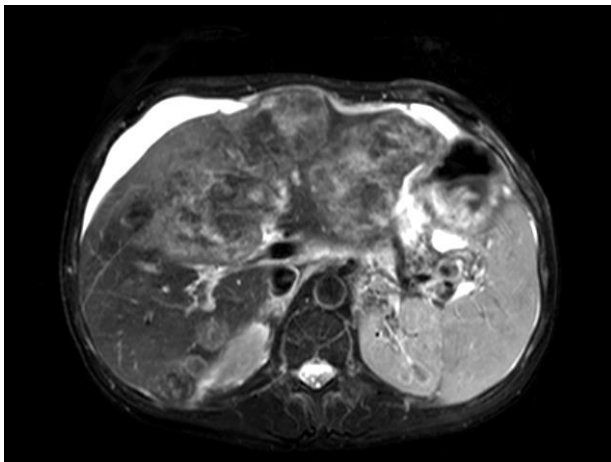


Abbildung 7: Aszites Grad II

Für Pleuraergüsse liegen folgende Bedingungen vor:

- Grad I: asymptomatisch, nur klinische oder diagnostische Befunde, keine Intervention indiziert
- Grad II: symptomatisch, medikamentöse Therapie indiziert
- Grad III: ernste Symptome mit respiratorischer Dysfunktion und Hypoxie, invasive Intervention (Pleuradrainage) indiziert
- Grad IV: lebensbedrohende respiratorische oder hämodynamische Einschränkung, Intubation oder dringende Intervention notwendig
- Grad V: Tod

Abbildung 8 + 9 zeigen zwei Beispiele der Pleuraerguss-Klassifikation.

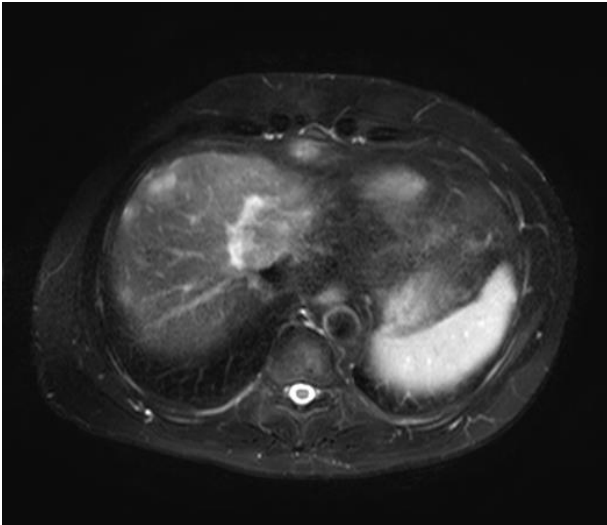


Abbildung 8: Kein Pleuraerguss

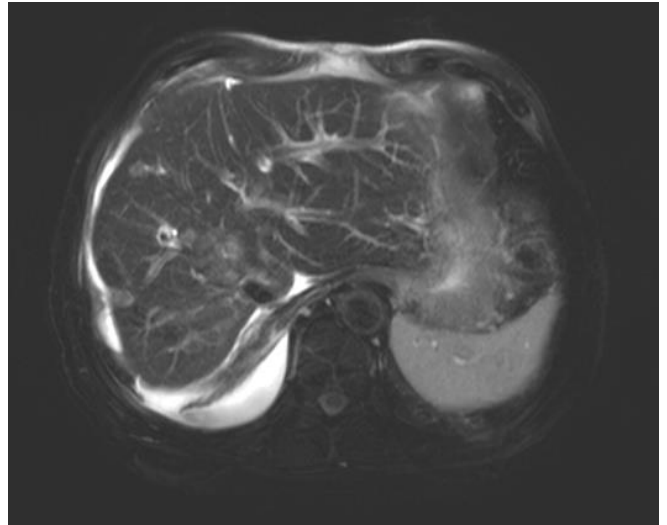


Abbildung 9: Pleuraerguss Grad 1

5.9. Klinische Daten

Folgende Daten wurden weiterhin erhoben: Körpergröße, Gewicht, Lokalisation Primärtumor, Erstdiagnose, erste Lebermetastasierung, chirurgische Therapien, Chemotherapien, sonstige Therapien.

5.10. Läsionsbasierte Auswertung

In einem zweiten Arbeitsschritt wurden die Daten von 22 Patienten weiter verarbeitet. Diese hatten die komplette Nachsorge erhalten (6-Wochen- und 3-Monats-FU) und es lagen für beide Zeitpunkte die notwendigen MRT-Wichtungen vor. Zudem konnten die einzelnen Metastasen eindeutig abgegrenzt werden. Bei dieser Patientenauswahl wurde für die einzelnen Metastasen eine separate Dosimetrie vorgenommen. Grundlage hierfür waren die schon generierten Metastasen-VOIs. Für jede Metastase wurde jeweils analog zur RECIST-Klassifikation das Ansprechen im Verlauf bestimmt. Die Beurteilung des Ansprechens wurde mithilfe von Osirix bzw. mit INFINITT, einem Browser-basierten DICOM-Programm (INFINITT Healthcare Co., Ltd, Seoul, Korea, 2002-2013) vorgenommen. Die Bearbeitung und Auswertung erfolgte wie unter 2.7 beschrieben.

5.11. Statistik

Das Softwarepaket R (Version 2.15.0, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) wurde für die statistischen Berechnungen verwendet. Für die zu beschreibenden Parameter wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und die Spannweite berechnet. Für die Bewertung von Korrelationen wurden der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient sowie das Lineare Modell angewandt.

Aufgrund der kleinen Fallzahl konnte eine Normalverteilung nicht angenommen werden. Deswegen wurden nicht parametrische Tests angewandt. Der Kruskal-Wallis-Test und der unpaare Mann-Whitney-U-Test wurden durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Gruppen nach RECIST 1.1 zu testen. Alle Tests wurden zweiseitig und mit einem Signifikanzlevel von $p = 0,05$ angewendet.

6. Ergebnisse

6.1. Patienten und Therapiedaten

Die dosimetrische Auswertung erfolgte bei 24 Patienten (11 weiblich, 13 männlich) mit einem mittleren Alter von $63 \pm 9,7$ Jahre (Median = 65 Jahre, Spannweite = 44 – 75 Jahre). Die Erstdiagnose des CRC wurde zwischen April 2002 und November 2008 gestellt. Der Primärherd lag bei 9 Patienten im Rektum, bei 7 im Kolon, bei 5 im Sigma und bei 3 im rektosigmoidalen Übergang. Bei allen Patienten war der Primarius chirurgisch reseziert worden. Weiterhin hatten die Patienten eine Chemotherapie mit im Median 2 Linien erhalten (Mittelwert = $2,39 \pm 1,60$ Linien, Spannweite = 1 – 6 Linien). Die SIRT erfolgte im sequentiellen Modus, wobei bei allen Patienten zuerst der rechte Leberlappen radioembolisiert wurde.

17 Patienten erhielten ihr Baseline-MRT $8,6 \pm 7,8$ Tage vor der RE (Median = 7,5 Tage, Spannweite = 1 – 28 Tage). Bei 6 Patienten wurde die postinterventionelle Kontroll-MRT als Baseline-Untersuchung ausgewertet. Diese wurde 1-2 Tage nach der SIRT akquiriert. Das erste Follow-Up-MRT erfolgte nach 6 Wochen ($39,4 \pm 7,8$ Tage, Median = 41 Tage, Spannweite = 27 – 60 Tage). Das zweite FU-MRT wurde nach 3 Monaten durchgeführt. Diesbezüglich wurden 24 Patienten nach $88,5 \pm 10,9$ Tagen (Median = 88 Tage, Spannweite = 71 – 112 Tage) untersucht.

Die Patientendaten, das Tumolvolumen, die Anzahl der Metastasen, das therapierte Lebervolumen, der Lungenschunt, die verabreichte Aktivität, die individuelle Dosisverteilung im Tumorgewebe und die RECIST-Klassifikation sind in Tabelle II (siehe Anhang) einzusehen. In Tabelle 1 ist das Gesamtkollektiv beschrieben. Das Tumolvolumen reicht von 12,1 bis 759,2 ml (Median = 222,0 ml) mit im Median 10 Metastasen (Spannweite = 1 - 20) im therapierten Leberlappen. Das therapierte Lebervolumen liegt zwischen 849 und 2214 ml (Median = 1193 ml). Es wurde ein Lungenschunt zwischen 2,7% und 17,5% (Median = 6,0%) ermittelt. Im Rahmen der präinterventionellen MAA-Perfusionsszintigraphie fanden sich extrahepatische Anreicherungen in fünf Fällen. In zwei Fällen wurde dies auf die Anreicherung von freiem Pertechnetat zurückgeführt. In zwei weiteren Fällen wurde im Rahmen der SIRT eine Coilembolisation der entsprechenden aberrierenden Äste vorgenommen. Im fünften Fall wurde das Radioembolisat distal einer abweichenden Magenarterie appliziert. Die median verabreichte Aktivität der ^{90}Y markierten Mikrosphären betrug 1,15 GBq (Spannweite 0,7 – 1,5 GBq). Bezogen auf das behandelte Volumen und unter der Annahme einer gleichmäßigen Anreicherung innerhalb des Leberlappens wurde eine mediane Aktivitätskonzentration von 0,93 MBq/ml (Spannweite = 0,35 - 1,67 MBq/ml) erreicht. Der zeitliche Abstand zwischen der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms und der SIRT war im Median 14 Monate. Das mediane Überleben nach der Therapie betrug 5,5 Monate.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlast und dem Überleben nach der SIRT. Nach Spearman wurde ein Rangkorrelationskoeffizient von $\varphi = - 0,60$ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,0021$ ermittelt. Unter Verwendung des Linearen Modells wurde $p = 0,0094$ bestimmt.

Tabelle 1: Beschreibung des Gesamtpatientenkollektivs (Angaben jeweils mit dem Median, der 25%/75%-Quartile und der Spannweite in Klammern)

Lebervolumen [ml]	1853 ; 1670/2122 (1369 – 2980)	Lungenschunt [%]	6,0 ; 4,3/8,1 (2,7 – 17,5)
Tumorvolumen [ml]	222,0 ; 69,2/439,2 (12,1 – 759,2)	BSA	1,88 ; 1,76/1,94 (1,58 – 2,14)
Tumorlast [%]	15,6 ; 6,4/31,0 (1,2 – 54,6)	Verabreichte Aktivität [GBq]	1,15 ; 1,00/1,20 (0,70 – 1,50)
Mittlere Anzahl an Metastasen	10,0 ; 5,8/14,3 (1 – 20)	Aktivität/Volumen im therapierten Lebervolumen [MBq/ml]	0,93 ; 0,69/1,09 (0,35 – 1,67)
Therapiertes Lebervolumen [ml]	1193 ; 1030/1515 (849 – 2214)	Abstand Erstdiagnose CRC - SIRT [Monaten]	14,0 ; 10,8/31,5 (4 – 77)
Volumen je Metastase [ml]	15,1 ; 9,1/31,3 (2,4 – 561,3)	Überleben nach der SIRT [Monaten]	5,5 ; 4,8/9,0 (3 -19)

6.2. Ansprechen auf die Therapie

Das Ansprechen auf die Therapie wurde bei allen Patienten mithilfe der MRT-Bildgebung anhand der RECIST 1.1-Klassifikation beurteilt. Davon ausgehend wurden drei Gruppen gebildet, je nachdem wie das Ansprechen des Patienten im 3-Monats-FU war. Ein teilweises Ansprechen (PR) nach drei Monaten fand sich in 21% der Fälle (5/24), 17% (4/24) der Patienten zeigten einen Progress (PD) und 62% (15/24) eine stabile Erkrankung (SD). In Tabelle III (siehe Anhang) sind die unterschiedlichen Response-Klassifikationen nach RECIST 1.1, RECIST 1.0 und nach dem Volumen jeweils für das 6-Wochen-FU und das 3-Monats-FU aufgeführt.

6.3. Evaluation der Volumetrie, des Leber-Lungen-Shunts, der BSA und der Aktivitätskonzentration

In Tabelle 2 werden die Parameter, die in Tabelle 1 angegeben sind nun für die 3 RECIST-Gruppen verglichen. Bedeutende Unterschiede ergaben sich für folgende Größen:

- Lebervolumen
- Gesamttumorvolumen
- Tumorlast
- mittleres Tumorvolumen
- therapiertes Lebervolumen
- Aktivitätskonzentration im therapierten Lebervolumen (Aktivität je Volumen)
- Überleben
- Abstand Erstdiagnose CRC-SIRT

Patienten der Gruppe PD hatten das größte Gesamtlebervolumen. Patienten der Gruppe PR hatten das niedrigste Gesamttumorvolumen und die niedrigste Tumorlast verglichen mit den Gruppen SD und PD. Patienten der Gruppe SD und PD zeigten nur einen geringen Unterschied hinsichtlich des prätherapeutischen Tumorvolumens. Patienten mit SD hatten die höchste Tumorlast und das größte Volumen je Metastase. Patienten der Gruppe PR hatten ein kleineres therapiertes Lebervolumen verglichen mit den Patienten der Gruppen PD und SD. Die Aktivitätskonzentration (Aktivität/Volumen) im therapierten Lebervolumen ist bei den Patienten der Gruppe PD deutlich geringer als die Konzentration der Gruppen SD und PR. Patienten der Gruppe SD hatten mit median 5 Monaten das geringste Überleben und mit median 23 Monaten den größten zeitlichen Abstand zwischen der Diagnose des kolorektalen Karzinoms und der SIRT.

Nur geringe Unterschiede ergaben sich für folgende Parameter:

- BSA (Körperoberfläche)
- verabreichte Aktivität

Tabelle 2: Vergleich der 3 Patientengruppen, aufgeteilt nach der RECIST 1.1 Klassifikation (Angaben jeweils mit dem Median, der 25%/75%-Quartile und der Spannweite in Klammern)

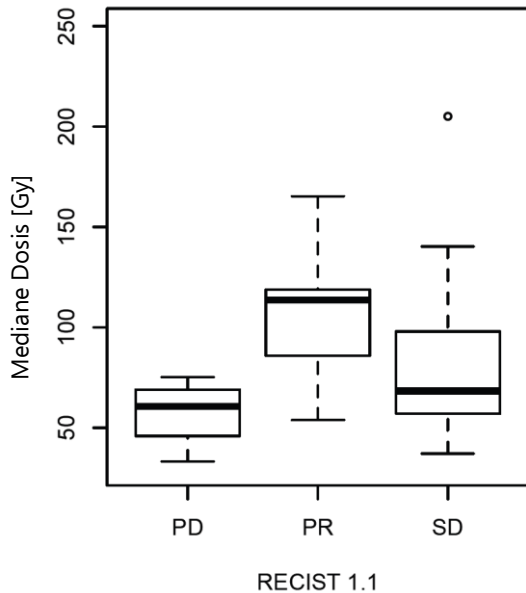
	PD (n= 4)	SD (n= 15)	PR (n= 5)
Lebervolumen [ml]	2363 ; 2130/2571 (2051 – 2573)	1756 ; 1644/1987 (1369 - 2980)	1690 ; 1677/2055 (1528 – 2860)
Tumolvolumen [ml]	278,7 ; 235,5/371,4 (128,0 – 627,6)	250,8 ; 142,0/499,8 (29,2 – 759,2)	29,2 ; 25,2/67,8 (12,1 – 139,7)
Tumorlast [%]	15,4 ; 13,1/20,1 (9,5 – 31,1)	19,6 ; 12,2/38,3 (3,4 – 54,6)	2,5 ; 2,5/3,2 (1,2 – 13,0)
Mittlere Anzahl an Metastasen	14,0 ; 12,8/16,0 (12 – 19)	10,0 ; 5,5/14,0 (1 – 20)	8,0 ; 4,0/9,0 (4 – 20)
Therapiertes Lebervolumen [ml]	1820 ; 1639/1934 (1349 – 2020)	1131 ; 1020/1427 (849 - 2214)	1073 ; 1047/1153 (1017 – 2153)
Volumen je Metastase [ml]	12,8 ; 8,7/21,5 (5,3 – 38,7)	19,3 ; 12,2/35,9 (2,9 – 561,3)	6,2 ; 5,2/7,2 (2,4 – 9,9)
Lungenshunt [%]	9,1 ; 8,0/11,5 (6,0 – 17,5)	6,0 ; 4,3/6,9 (2,7 – 11,0)	4,3 ; 4,0/4,5 (3,5 – 8,5)
BSA	1,88 ; 1,81/1,95 (1,77 – 2,02)	1,88 ; 1,74/1,96 (1,58 – 2,14)	1,87 ; 1,86/1,91 (1,68 – 1,95)
Verabreichte Aktivität [GBq]	1,03 ; 0,93/1,09 (0,70 – 1,20)	1,20 ; 1,04/1,20 (0,95 – 1,50)	1,05 ; 0,95/1,15 (0,85 – 1,25)
Aktivität/Volumen im therapierten Lebervolumen [MBq/ml]	0,62 ; 0,50/0,70 (0,35 – 0,74)	0,93 ; 0,72/1,21 (0,54 – 1,67)	1,00 ; 0,93/1,00 (0,40 – 1,17)
Überleben nach der SIRT [Monaten]	8,0 ; 5,8/10,3 (6 – 11)	5,0 ; 4,0/5,5 (3 – 16)	9,0 ; 8,0/18,0 (7 – 19)
Abstand Erstdiagnose CRC - SIRT [Monaten]	13,0 ; 10,8/17,0 (4- 29)	23,0 ; 12,5/34,5 (7 – 77)	11,0 ; 10,0/15,0 (8-34)

6.4. Dosis-Evaluierung

6.4.1. Tumor

Eine individuelle Analyse der Dosisverteilung im Tumor ergab Höchstdosen mit einer Spannweite von 51 bis 334 Gy in einzelnen Tumorbereichen (siehe Tabelle II). Die Dosisverteilung wurde für die drei Gruppen PD, SD und PR verglichen. In Grafik 1 sind die medianen Tumordosen der einzelnen Patienten als Boxplots aufgetragen. Jeder Boxplot

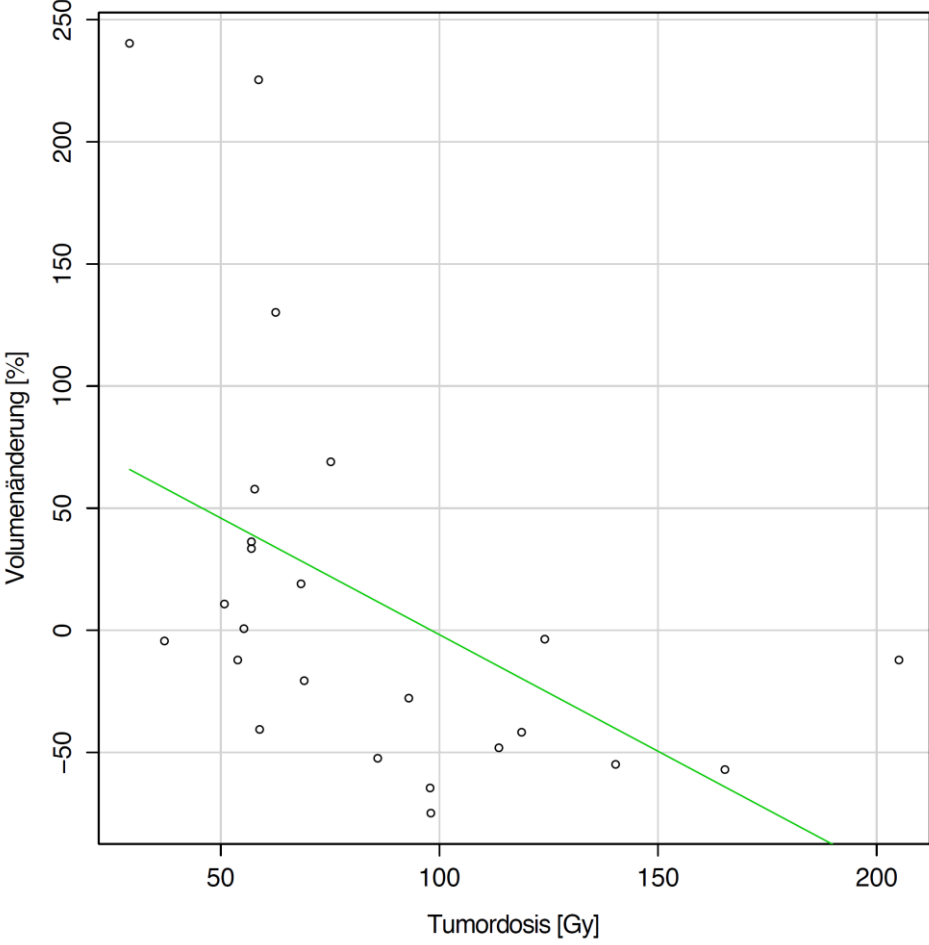
repräsentiert dabei eine Responsegruppe. Patienten der Gruppe PR wurden mit der höchsten Tumordosis von im Median 113,6 Gy behandelt. Für die Gruppe SD ergab sich eine mediane Dosis von 68,4 Gy. Die Dosis der Gruppe PD zeigte im Vergleich mit der Gruppe SD median nur eine tendenziell geringere Dosis von 60,6 Gy.



Grafik 1: Mediane Dosiswerte im Tumorgewebe. Berechnungsgrundlage sind die entsprechenden Dosis-Volumen-Histogramme der einzelnen VOIs

Die Beziehung zwischen der Tumordosis und der prozentualen Entwicklung des Tumolvolumens wurde in einem Streudiagramm analysiert (Grafik 2). Die abgetragene Volumenänderung ist als die prozentuale Abweichung des Tumolvolumens im 3-Monats-Followup vom Tumolvolumen in der Baseline-Untersuchung definiert. Nach Spearman wurde ein Rangkorrelationskoeffizient von $\rho = -0,63$ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,001$ ermittelt. Unter Verwendung des Linearen Modells wurde $p = 0,0211$ bestimmt.

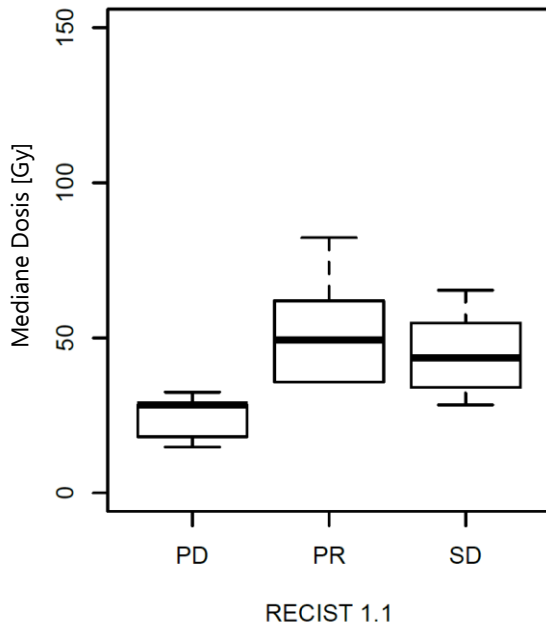
Grafik 2: Korrelation der Tumordosis in Gray und der prozentualen Änderung des Tumolvolumens von der Baseline-Untersuchung bis zum 3-Monats-Follow-Up



Spearman's Rangkorrelationskoeffizient: $\rho = -0,63$; $p = 0,001$

6.4.2. Parenchym

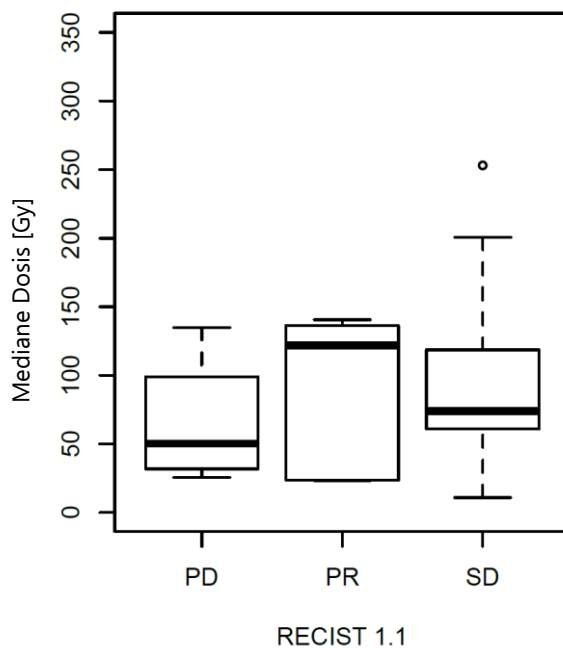
Die ermittelte mediane Dosis für das Leberparenchym (Grafik 3) betrug für die Patienten der Gruppe PR 47,4 Gy und für die Gruppe SD 39,6 Gy. Mit 28,3 Gy fiel die mediane Dosis für das Parenchym in der Gruppe PD am geringsten aus.



Grafik 3: Mediane Dosiswerte im Parenchym. Berechnungsgrundlage sind die entsprechenden Dosis-Volumen-Histogramme der einzelnen VOIs

6.4.3. Funktionsausfall

Die mediane Dosis im Gewebe mit Funktionsausfall wurde für die Gruppe PD mit 49,9 Gy bestimmt. Für die Gruppe SD betrug die mediane Dosis 70,4 Gy und für die Gruppe PR 119,4 Gy. Für alle Gruppen zeigte sich eine breite Verteilung der medianen Dosiswerte (Grafik 4).



Grafik 4: Mediane Dosiswerte im Funktionsausfall. Berechnungsgrundlage sind die entsprechenden Dosis-Volumen-Histogramme der einzelnen VOIs

6.4.4. Vergleich der Dosiswerte

In Tabelle 3 wurden die Tumordosen der unterschiedlichen Zielregionen verglichen. Dabei ist jeweils der Quotient der medianen Tumordosis angegeben. Es zeigte sich, dass im Tumor für die Gruppe PD und PR eine mehr als doppelt so hohe Dosis erreicht wurde als im Parenchym. Für die Gruppe SD betrug der Faktor 1,73. Auch im Funktionsausfall wurden höhere Dosen als im Parenchym erreicht. Für die Gruppen PR und SD war die mediane Dosis im Funktionsausfall sogar etwas höher als im Tumorgewebe.

Tabelle 3: Quotienten der medianen Tumordosen für die 3 Responsegruppen

	PD	PR	SD
Tumor/Parenchym	2,14	2,4	1,73
Funktionsausfall/Parenchym	1,76	2,52	1,78
Tumor/Funktionsausfall	1,21	0,95	0,97

6.5. Toxizität

In der postinterventionell durchgeführten Bremsstrahlungs-SPECT zeigten sich keine extrahepatischen Anreicherungen.

Die Ergebnisse der Beurteilung der Laborparameter, des Aszites und des Pleuraerguss anhand der CTCAE-Klassifikation finden sich im Anhang in den Tabellen IV-VII. Auf alle Parameter bezogen fanden sich Ereignisse III° oder IV° präinterventionell bei insgesamt 11 (46%), im 6-Wochen-FU bei 6 (25%) und im 3-Monats-FU bei 9 Patienten (43%). In der Baseline-Untersuchung (Tabelle IV) zeigte sich für AP und GGT in 6 (25%) bzw. 11 (46%) Fällen ein Ereignis III° oder IV°. Ein ähnlich hoher Prozentsatz zeigt sich auch in der 3-Monats-FU-Untersuchung mit 24% für AP und 43% für GGT (Tabelle VI). Für Bilirubin, ALAT und ASAT ergaben sich in der Baseline-Untersuchung keine Ereignisse III° oder IV°. Im 3-Monats-FU wurde jedoch in jeweils 5 % der Fälle ein Grad III- bzw. IV-Ereignis beobachtet. Für Albumin, die hämatologischen Parameter (Hämoglobin, Leukozyten) und für PTT konnte zu keinem Zeitpunkt ein Ereignis III° oder IV° festgestellt werden. Für Aszites ergaben sich im 3-Monats-FU 4 (17%) Ereignisse II°. Für den Pleuraerguss wurden im 3-Monats-FU 4 (17%) Ereignisse I° ermittelt.

In Tabelle VII sind die Änderungen aufgeführt, die sich von der Baseline-Untersuchung zum 3-Monats-FU hin entwickelt haben. Es wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, bei denen sich der CTCAE-Score verschlechtert hat. Angegeben ist der CTCAE-Score, der im 3-Monats-FU erreicht wurde. Bei Bilirubin, ALAT, ASAT und AP verschlechterte sich in 4% der Fälle der

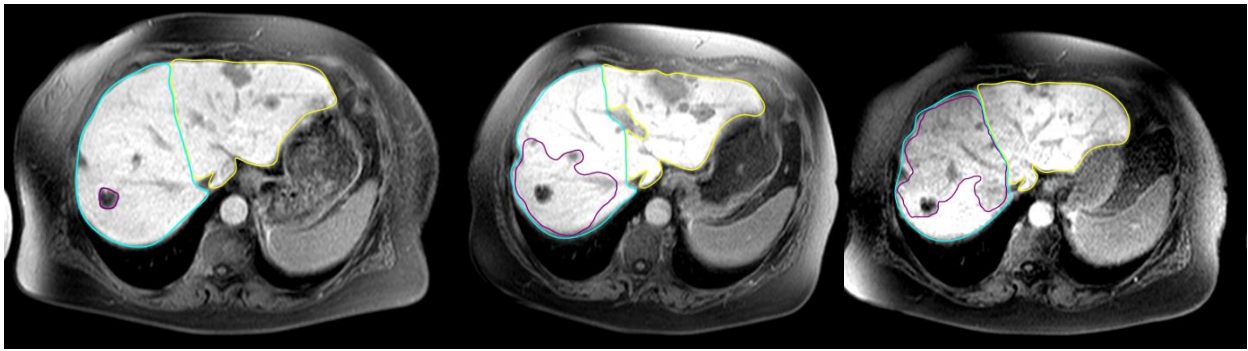
Wert auf ein Ereignis III° oder IV°. Bei GGT wurde bei 21% (5 Fälle) der Patienten eine Verschlechterung auf ein Ereignis III° oder IV° festgestellt. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass 3 der 5 Patienten bereits in der Baseline-Untersuchung einen Score von III hatten. Bis auf einen Patienten, stammen alle 5 Patienten aus der Gruppe SD. Nur einer der Patienten zeigte im 3-Monats-FU zugleich ein erhöhtes Bilirubin (95 µmol/l) und einen Aszites, sodass die Diagnose einer REILD gestellt werden konnte. Ein zweiter der 5 Patienten zeigte neben dem erhöhten GGT im 3-Monats-FU auch Ereignisse IV° für ALAT, ASAT und AP. Das Bilirubin war jedoch nicht erhöht und es lag nur ein asymptomatischer Aszites I° vor, weswegen die Diagnose einer REILD nicht gestellt werden konnte. Die anderen 3 Patienten zeigten neben dem GGT keine anderen Ereignisse III° oder IV°. Für die 5 Patienten lagen die Dosiswerte des Funktionsausfalls im Median bei 119,4 Gy. Die Dosis war damit so hoch wie in der Gruppe PR. Für das Parenchym lag die Dosis im Median bei 33,5 Gy und damit im Bereich zwischen den Gruppen SD (39,6 Gy) und PD (28,3 Gy).

6.6. Zwei Patientenbeispiele

Im Folgenden sind zwei Patientenbeispiele aus dem Patientenkollektiv aufgeführt. Dabei ist ein Fall der Gruppe PD und der andere der Gruppe PR zuzuordnen. Es sind die wesentlichen Patienten-, sowie Therapiedaten aufgeführt.

- Beispiel: Ansprechen auf die Therapie

Patient Nummer 13, weiblich, 68 Jahre, PR nach RECIST 1.1 im 3-Monats-FU. Im Oktober 2008 wurde eine SIRT des rechten Leberlappens mit 1050 MBq durchgeführt. Das Baseline-MRT erfolgte 7 Tage vor der SIRT, das 6-Wochen-FU nach 41 und das 3-Monats-FU nach 91 Tagen. Die mediane Tumordosis betrug 165,3 Gy (Spannweite 85,2 – 241,9 Gy). Die mediane Dosis des Funktionsausfalls betrug 81,5 Gy (Spannweite 7,3 – 255,0 Gy). Der Funktionsausfall ist in der WATS-Wichtung (Abbildung 10 a und 10 b) gut abzugrenzen. In Abbildung 11 a zeigt sich in der Fusionierung eine gute Anreicherung im rechten Leberlappen.

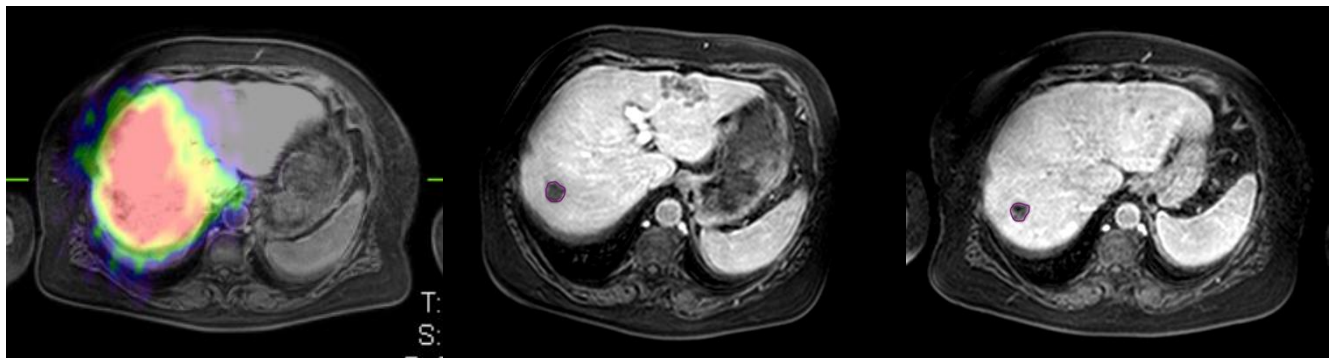


a

b

c

Abbildung 10: T1-WATS-Untersuchung, abgetragen sind der therapierte Leberlappen (cyan) und der nicht therapierte Lappen (gelb), a im Baseline-MRT ist die Metastase (violett) abgetragen, im 6-Wochen (b) und 3-Monats-FU-MRT (c) ist der Funktionsausfall (violett) abgetragen



a

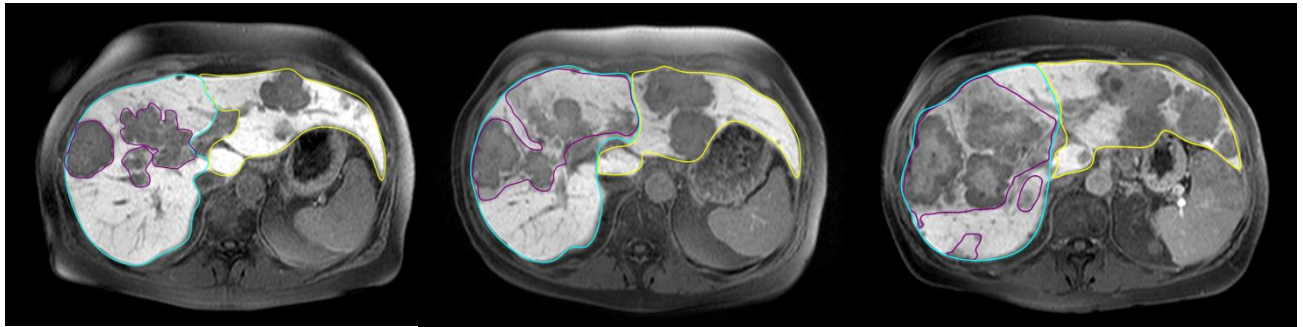
b

c

Abbildung 11: a Fusionierung der Bremsstrahlungs-SPECT mit der Baseline-MRT, in b sind im 6-Wochen-FU-MRT in der T1-Thrive und in c im 3-Monats-FU-MRT die Metastasen violett abgetragen

- Beispiel: Progress unter der Therapie

Patient Nummer 9, weiblich, 65 Jahre, PD nach RECIST 1.1. im 3-Monats-FU. Im August 2008 wurde eine SIRT des rechten Leberlappens mit 1050 MBq durchgeführt. Das Baseline-MRT erfolgte 28 Tage vor der SIRT, das 6-Wochen-FU nach 47 und das 3-Monats-FU nach 99 Tagen. Die mediane Tumordosis betrug 58,7 Gy (Spannweite 16,0 – 109,9 Gy). Die mediane Dosis des Funktionsausfalls betrug 28,5 Gy (Spannweite 5,2 – 102,8 Gy). Der Progress von der Baselineuntersuchung bis zum 3-Monats-FU-MRT ist deutlich zu sehen. Das Tumolvolumen hat dabei um 225% zugenommen und stellt dabei einen Anteil von 35% am Volumen des therapierten Leberlappens dar. Der Funktionsausfall zeigt sich v.a. in der Umgebung der Metastasen (Abbildung 12 b und c). Im 3-Monats-FU macht dieser dabei 43% des Lebervolumens aus.

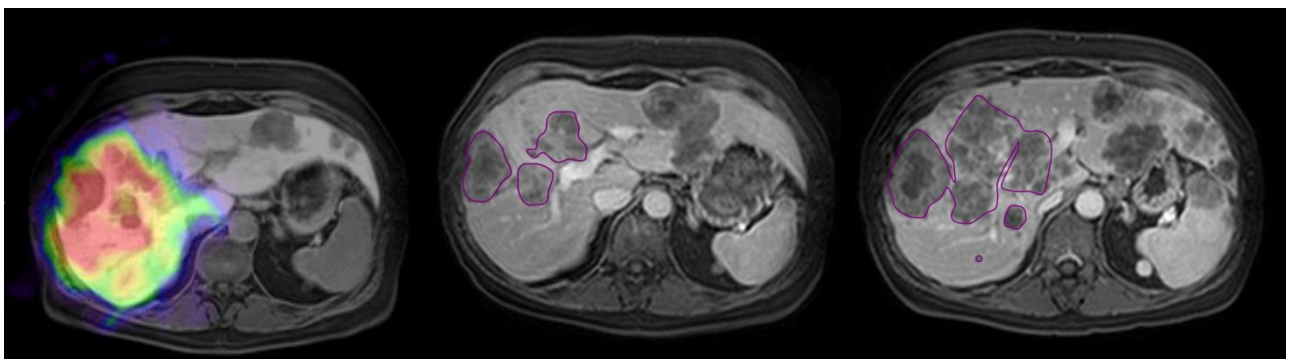


a

b

c

Abbildung 12: T1-WATS-Untersuchung, abgetragen sind der therapierte Leberlappen (zyan) und der nicht therapierte Lappen (gelb), a im Baseline-MRT ist die Metastase (violett) abgetragen, im 6-Wochen (b) und 3-Monats-FU-MRT (c) ist der Funktionsausfall (violett) abgetragen



a

b

c

Abbildung 13: a Fusionierung der Bremsstrahlungs-SPECT mit der Baseline-MRT, in b sind im 6-Wochen-FU-MRT in der T1-Thrive und in c im 3-Monats-FU-MRT die Metastasen violett abgetragen

7. Diskussion

7.1. Diskussion der Ergebnisse

Die für die Gruppe PR ermittelte Tumordosis von 114 Gy korrespondiert mit den Erhebungen anderer Autoren. So ermittelten Gulec et al. unter Verwendung des MIRD-Schemas eine mediane Tumordosis von 107,8 Gy für die Patientengruppe, die ein Ansprechen auf die Therapie zeigte (Responder). In dieser retrospektiven, nicht randomisierten Studie waren jedoch 40 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen. Dabei wiesen 15 Patienten (37,5%) CRCLMs auf. Das Tumoransprechen wurde mithilfe von RECIST 1.0 bestimmt [87]. In einer anderen Studie von Lau et al. wurde mittels intraoperativer Dosimetrie an 18 Patienten für die Gruppe der Responder (n = 8) eine mediane Tumordosis von 120 Gy ermittelt. Einschränkend ist zu sagen, dass bei allen Patienten ein HCC vorlag und das Ansprechen nicht mittels RECIST Bestimmung sondern mittels des AFP-Verlaufs und CT-Volumetrie vorgenommen wurde [98]. Eine retrospektive Arbeit von Strigari et al. mit 73 HCC-Patienten ermittelte eine mediane Tumordosis von 99 Gy für die Patienten, die nach RECIST 1.0 ein Ansprechen auf die Therapie zeigten. Hierbei wurde die Dosimetrie im Gegensatz zu den beiden zuerst genannten Studien ebenfalls mittels einer postinterventionellen Bremsstrahlungs-SPECT vorgenommen [86].

Patienten der Gruppe PR zeigten die höchste Dosis verglichen mit den Gruppen SD und PD. Dies kann in Übereinstimmung mit den histologischen Ergebnissen von Kennedy et al. [67] und Campbell et al. [68] diskutiert werden. In der Studie von Kennedy wurden 2 Lebern von Patienten mit CRCLMs im Rahmen einer Autopsie und 2 Lebern von HCC-Patienten im Rahmen einer Lebertransplantation entnommen und histologisch untersucht. In der Studie von Campbell et al. war ein Leberlappen eines Patienten mit CRCLM, der bei einer Leberteilektomie entnommen worden war die Grundlage der Untersuchung. Die Patienten beider Studien waren zuvor mit ^{90}Y -Kunstharzmikrosphären behandelt worden. Mikroskopisch wurde die dreidimensionale Position der einzelnen Mikrosphären bestimmt. Aus einem erstellten dreidimensionalen Koordinatensystem konnte nun aufgrund der definierten Aktivität je Mikrosphäre die Dosisverteilung berechnet werden. Die Auswertung zeigte, dass die Anreicherung der Mikrosphären im Grenzbereich zwischen Tumor und Parenchym höher war, während der zentrale Teil des Tumors eine vergleichsweise geringe Anreicherung zeigte. Campbell schlussfolgerte, dass die Radioembolisation bei Patienten mit kleinen Tumoren effektiver sein könnte. Denn aufgrund von geometrischen Überlegungen würde bei Patienten mit kleinen Metastasen der zentrale Teil der Metastasen zusätzlich von den β^- -Teilchen der ^{90}Y -Mikrosphären bestrahlt werden, die sich an oder nahe der Oberfläche des Tumors ablagern. Diese Bereiche würden also mittels eines Crossfire-Effekts der akkumulierten

Aktivität innerhalb des Tumors bestrahlt. Das Oberflächen-Volumen-Verhältnis ist bei diesen Patienten höher als bei den Patienten mit großen Metastasen. In der vorliegenden Studie hatten die Metastasen der Gruppe PR das kleinste Volumen (Median = 6,2 ml) im Vergleich zu den Gruppen PD (Median = 12,8 ml) und SD (Median = 19,3 ml).

Insgesamt sind Daten über konkrete Tumordosen und die daraus folgende Dosiswirkung im Rahmen einer SIRT spärlich. Wie in Kapitel 3.2.2 dargestellt, liefern andere Strahlentherapieformen wie die externe Strahlentherapie oder die Brachytherapie genauere Informationen bezüglich der Ansprech- und Toleranzdosen [40, 49, 51, 81]. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass andere Strahlenqualitäten mit anderen radiobiologischen Eigenschaften genutzt wurden.

Ein zusätzliches Ergebnis dieser Studie ist, dass Patienten der Gruppe PD eine geringere Dosis im Tumorgewebe und im Parenchym zeigen (siehe Grafik 1 und 3). Es erscheint, dass hier im Vergleich zu SD und PR eine geringere Therapieaktivität genutzt wurde. Dies wird durch die Tatsache verursacht, dass die Körperoberfläche der Patienten der Gruppe PD nahezu gleich groß sind wie die der Patienten der Gruppen SD und PR. Dabei ist doch die Körperoberfläche der grundsätzliche Faktor für die Berechnung der zu verabreichenden Aktivität nach dem BSA-Modell (Formel siehe Kapitel 3.4).

Aktuell wurde gezeigt, dass in Abhängigkeit vom Lebevolumen eine Unter- bzw. Überdosierung erfolgt. Lam et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie mit 45 CRCLM-Patienten eine große Spannweite des Lebervolumens mit einem bis zu vierfachen Unterschied. Die Körperoberfläche wies einen maximal zweifachen Unterschied auf. Es kam somit zu einer Unterdosierung der Patienten, die ein großes Lebervolumen aufwiesen [99]. In einer retrospektiven Studie mit 283 Patienten konnten Grosser et al. nachweisen, dass bei Patienten mit einem größeren Lebervolumen eine signifikant geringere Aktivitätskonzentration im Rahmen der SIRT erreicht wurde [100].

Der zweite Faktor in der BSA-Formel ist die Tumorlast. Die mediane Tumorlast der Gruppe PD betrug 15,4%. Die dadurch resultierende absolute Dosissteigerung betrug im Median 154 MBq. Das entspricht einer Erhöhung der Grunddosis, die durch die Körperoberfläche festgelegt wird, um 9,2%. Der wichtigste limitierende Faktor scheint das therapierte Lebervolumen zu sein. Bei einer sequentiellen Therapie wurde die Gesamtleberaktivität mit einem Faktor multipliziert (für den rechten Leberlappen $c = 0,7$). In dieser Untersuchung war das therapierte Lebervolumen der Gruppe PD jedoch größer als das der Gruppe PR. Aus diesen zwei Gründen kommt es zu der verminderten Aktivitätskonzentration in der Gruppe PD, die a priori vorliegt (siehe Tabelle 2). Aufgrund der Möglichkeit einer höheren Verdünnung der Mikrosphären im deutlich ausgedehnteren Kapillarbett ergibt sich eine mögliche Ursache für die niedrigere Dosierung der Mikrosphären und einer daraus folgenden niedrigeren

Tumordosis. Zur Anpassung der Aktivität bei einer sequentiellen Radioembolisation für das BSA-Modell wird mittlerweile ein individuell ermittelter Korrekturfaktor angewandt. Hierbei wird per Volumetrie das Volumenverhältnis beider Leberlappen ermittelt. Die nach dem BSA-Modell ermittelte Gesamtdosis kann dann entsprechend den Volumenanteilen auf die beiden Lappen aufgeteilt werden [101].

Das Leberparenchym mit Funktionsausfall wurde hinsichtlich des deterministischen Bestrahlungseffekts in den Nachsorge-Untersuchungen betrachtet. Für den Funktionsausfall im Leberparenchym wurde für die drei Response-Gruppen eine hohe Streubreite beobachtet (Grafik 4). Die medianen Dosiswerte des Parenchyms mit Funktionsausfalls waren vergleichbar mit den Dosiswerten innerhalb des Tumorgewebes. Die teilweise sehr hohen Dosen im Gewebe mit Funktionsausfall können im Kontext des Anreicherungsmusters der Mikrosphären in Form von Clustern innerhalb und in der Umgebung der Metastasen gesehen werden, wie sie von den oben erwähnten histologischen Untersuchungen von Kennedy und Campbell beschrieben wurden [67, 68]. Einschränkend ist zu sagen, dass die über ein größeres Volumen ermittelte mediane Dosis nicht als deterministischer Schwellenwert anzusehen ist. Möglicherweise treten schon ab einer geringeren Dosis Strahlenschäden im Parenchym auf.

Die mediane Dosis innerhalb des gesunden Gewebes liegt unter der von anderen Arbeitsgruppen ermittelten Toleranzdosis von 70 bis 80 Gy [98, 102, 103]. Die mediane Dosis im Funktionsausfall befindet sich im Bereich dieser Toleranzdosis bzw. darüber. Die Studie von Lau et al. wurde bereits im Kapitel 6.2.2. erwähnt. Das Parenchym konnte hierbei Dosiswerte unter 70 Gy ohne Hinweise auf eine strahlungsinduzierte Hepatitis tolerieren [98]. Auch in der Studie von Gray et al. wurde die absorbierte Dosis mittels intraoperativer Dosimetrie bestimmt. Untersucht wurden 4 CRCLM-Patienten. Unter einer Dosis von 80 Gy zeigten sich in der histologischen Auswertung keine Zeichen einer Leberschädigung [102]. Fox et al. bestimmten die absorbierte Dosis bei einem Patienten auf Grundlage mikroskopischer Analysen. Es konnte in Parenchym, das einer Strahlenexposition von unter 75 Gy ausgesetzt war, keine Schädigung festgestellt werden [103].

Das Krankheitsbild der REILD (radioembolization induced liver disease) wurde 2008 von Sangro et al. in Abgrenzung zur RILD (radiation-induced liver disease) vorgeschlagen [66]. Eine REILD tritt als eine lebensbedrohliche Nebenwirkung im Rahmen einer SIRT auf. Dabei werden 1-2 Monate nach der SIRT ein Ikterus einhergehend mit Aszites beobachtet, welche durch die Leberschädigung hervorgerufen werden.

In einer retrospektiven Studie von Nace et al. mit 51 CRCLM-Patienten wurde für Bilirubin in der Nachsorge ein Anteil von 4% für Ereignisse III° oder IV° erhoben [104], was sich mit den

Ergebnissen der vorliegenden Studie decken würde (siehe Tabelle VI). Kennedy et al. stellten in einer Studie mit 208 Patienten Ereignisse III° für Bilirubin in 1,5% und für AP, ASAT und ALAT für jeweils 0,5% der Fälle fest [61]. Die Einteilung erfolgte bei den letzteren zwei Studien nach CTCAE v3.0 [105]. Für die Einteilung der Grad III- und IV-Ereignisse der genannten Laborparameter sind die Grenzwerte von CTCAE v3.0 auf v4.0 jedoch gleich geblieben.

Um die Verträglichkeit der RE noch weiter zu verbessern und das Risiko des Auftretens einer REILD zu minimieren, wurden aktuell bereits Erfolg versprechende Ansätze publiziert. In einer retrospektiven, zweiarmigen Studie von Gil-Alzugaray et al. wurde ein Patientenkollektiv von 260 Patienten untersucht. Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob mit einem modifizierten RE-Therapiemodell das Auftreten der REILD beeinflusst werden kann. Dabei wurden 75 Patienten nach dem Standardprotokoll (herkömmliches SIRT-Regime) und 185 nach einem modifizierten Protokoll therapiert. Bei den 185 Patienten wurde zum einen die präinterventionelle Dosisfestlegung variiert, des Weiteren wurden Ursodesoxycholsäure für 2 Monate und niedrig dosierte Steroide für 1 Monat nach der Radioembolisation verabreicht. Durch das modifizierte Therapieregime konnte die Häufigkeit des Auftretens einer REILD von 22,7% auf 5,4% gesenkt werden. Als Risikofaktoren wurden vorhergehende oder der SIRT folgende Chemotherapien bzw. das Vorliegen einer Leberzirrhose ermittelt [106].

In der vorliegenden Studie wurde eine Ansprechrate von 21% nach RECIST 1.1 im Rahmen einer Radioembolisation bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ermittelt. Andere Arbeitsgruppen haben für CRCLM-Patienten, die in einem palliativen Setting therapiert wurden, in nicht randomisierten Studien Ansprechraten zwischen 5 und 33% erhoben [107–110].

Lim et al. erhoben nach RECIST 1.0 im Rahmen einer prospektiven Studie mit 30 Patienten eine Ansprechrate von 33%. Die Follow-Up-Untersuchungen erfolgten hierbei jedoch bereits nach 2 Monaten [107]. In einer weiteren retrospektiven Studie von Jakobs et al. wurden 41 Patienten behandelt. Nach RECIST 1.0 wurde nach 3 Monaten eine Ansprechrate von 19% ermittelt [108]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Cosimelli et al., die eine prospektive Studie mit 50 Patienten durchführten. Zur Response-Klassifikation wurde RECIST 1.1 herangezogen. Hierbei zeigten 22% der Patienten einen PR und 2% einen CR, wobei die entsprechende Durchführung der CT Untersuchung im Median nach 6 Wochen erfolgte [109]. Bensons et al. untersuchten in einer Phase II Studie 151 Patienten. 61 Patienten wiesen CRCLM auf. In dieser Subgruppe wurde nach RECIST 1.0 ein Ansprechen von 5,2% erzielt [110].

Anzumerken ist, dass der Response nach RECIST und das mediane Überleben nach der Therapie in der hier vorliegenden Studie einen zunächst nicht zu erwartenden Zusammenhang

aufweisen. So haben Patienten der Gruppe SD ein medianes Überleben von 5 Monaten im Vergleich zu Patienten der Gruppe PD, die ein medianes Überleben von 8 Monaten aufwiesen. Es zeigte sich bei der weiteren Betrachtung ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlast und dem Überleben. Patienten der Gruppe SD wiesen mit im Median 19,6% die höchste Tumorlast auf. Dies könnte ein verkürztes Überleben trotz einer zeitweiligen Tumorkontrolle unter der Therapie erklären.

Insgesamt ist zu sagen, dass in dieser Studie der Einschluss der Patienten konsekutiv erfolgte. Patientendaten, die jedoch auch die Prognose der Patienten beeinflussen, wie die Tumorlast, Vortherapien, die Leberfunktion oder die Zeitspanne seit der Diagnose des CRC wurden nicht berücksichtigt. Somit konnte beim Einschluss der Patienten nicht davon ausgegangen werden, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Radioembolisation in einem ähnlichen Stadium der Erkrankung befanden. Das längere Überleben der Patienten der Gruppe PD könnte damit erklärt werden, dass sie sich zum Zeitpunkt der SIRT in einem früheren Stadium der Erkrankung befanden und dadurch – trotz eines Therapieversagens – ein längeres Überleben aufwiesen als Patienten der Gruppe SD. Primäres Ziel dieser Arbeit war es nicht, die Effektivität einer Radioembolisation zu prüfen sondern als Therapievalidierungsstudie Aussagen bezüglich einer Dosis-Wirkungsbeziehung zu treffen.

7.2. Diskussion der Methodik

Die Patienten spezifische 3D-Dosimetrie unter Verwendung des Ansatzes - wie von Sgouros [83, 111] mit dem Volumen-Dosis-Kernel vorgeschlagen wurde - wurde für die Validierung der Tumor-, Parenchym- und Funktionsausfalldosis im Rahmen einer Radioembolisation angewandt. Dabei wurde das Bremsstrahlungs-Muster, das durch die ⁹⁰Y-Mikrosphären emittiert und mithilfe der Bremsstrahlungs-SPECT detektiert wurde, verwendet. Die sich daraus ergebende dosimetrische Methode wurde im Rahmen einer retrospektiven klinischen Analyse mittels einer individuellen Voxel orientierten Dosimetrie durchgeführt. Dabei wurde eine separate Auswertung für die unterschiedlichen VOIs vorgenommen. Diese repräsentierten die untersuchten Volumina (Tumor, Funktionsausfall, Parenchym) innerhalb des therapierten Leberlappens. Zur kondensierten Dosisdarstellung wurden Dosis-Volumen-Histogramme (DVHs) erstellt. Diese stellen eine etablierte Methode dar, um die dreidimensionale Verteilung der absorbierten Dosis zusammenzufassen [84, 95].

Der strahlungsinduzierte Funktionsverlust des Leberparenchyms wurde in dieser Studie durch die herabgesetzte Aufnahme des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA definiert. Die Korrelation zwischen Signalintensität im MRT nach Gd-EOB-DTPA-Gabe und der

Leberfunktion ist bereits klinisch und experimentell untersucht worden. Kubota et al. untersuchten in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie 41 HCC-Patienten. Dabei wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen Leberfunktionsparametern und der Kontrastmittelaufnahme vorliegt. Dazu wurde zuerst die „relative enhancement“ als Quotient der Signalintensität in der MRT-Aufnahme vor KM-Gabe und der maximalen Signalintensität nach der KM-Gabe bestimmt. Dieser Quotient wurde mit den Leberfunktionsparametern verglichen. Für ASAT, Bilirubin und den ICG clearance test (indocyanine-green clearance test) fand sich eine negative Korrelation und für Albumin eine positive. Die Autoren folgerten, dass der Grad der Kontrastmittelanreicherung im post-KM-MRT mit der Leberfunktion korreliert [112]. Angewendet auf die hier zu diskutierende Studie bedeutet das, dass die Bereiche der Leber mit einer gestörten Kontrastmittelaufnahme in der portalvenösen T1-w-Aufnahme als funktionseingeschränktes Gewebe anzusehen sind. Gewebe mit Funktionsausfall wird daher als ursprünglich gesundes, nicht Tumor bedingtes Leberparenchym nach Radioembolisation definiert. In der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg wurde diese Definition der örtlich begrenzten Schädigung durch lokal ablativ Verfahren und deren Detektion mittels Gd-EOB-DTPA-MRTs schon angewandt und veröffentlicht [50].

Obwohl die Kontrastmitteleigenschaften des Gd-EOB-DTPA – wie oben beschrieben – geeignet sind, den Funktionsausfall in der MRT-Bildgebung darzustellen, fiel die Abgrenzung gegenüber dem gesunden Parenchym bei vereinzelt Patienten schwer. In solchen Fällen wurde mittels Fensterung des Kontrastes bzw. der Helligkeit in Osirix eine optimale Einstellung versucht, um eine Abgrenzung der beiden Bereiche (Tumorgewebe bzw. Gewebe mit Funktionsausfall nach RE) besser zu ermöglichen. Dabei ist festzustellen, dass eine gewisse untersucherabhängige Varianz wahrscheinlich nicht vermieden werden kann. Daher erfolgte zur Minimierung der Observervariabilität die Definition der VOIs durch zwei Observer (MS & SC) im Konsens. Komplexe Metastasierungsmuster stellten ein Problem bei der Definition der VOIs dar. Aufgrund eines disseminierten Metastasierungsmusters musste ein Patient für die Analyse ausgeschlossen werden, da eine Abgrenzung zwischen Tumorgewebe, gesundem Parenchym und Funktionsausfall nicht mehr möglich war.

Weiterhin ist zu sagen, dass die manuelle Bestimmung der unterschiedlichen VOIs zeitaufwendig ist. Solange keine Software vorliegt, die zumindest ein halbautomatisches Vorgehen ermöglicht, bleibt der Zeitfaktor ein nicht unerhebliches Problem, das diese Methode erschwert.

Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie müssen zur Formulierung von allgemein gültigen Aussagen die Zusammenhänge für eine größere Kohorte geprüft werden. Mit diesen genaueren Angaben könnte dann mithilfe der postinterventionellen Bremsstrahlungs-SPECT eine frühzeitige Prognose für das Tumorsprechen und den Funktionsausfall getroffen werden und die Therapie entsprechend optimiert werden.

7.3. Andere Möglichkeiten der Dosimetrie/ Response-Vorhersage, Perspektiven und Umsetzung in die klinische Praxis

In den letzten Jahren wurde auf die ^{18}F -Fluordeoxyglucose (FDG)-PET eingegangen, mit deren Hilfe die Beurteilung des Ansprechens nach einer RE erfolgen kann. Wong et al. führten eine prospektive Studie mit 27 CRCLM-Patienten durch. Die Autoren nahmen dabei eine visuelle und quantitative Analyse der ^{18}F FDG-Aufnahme vor. Es zeigte sich in der Nachsorge der RE mit Glas-Mikrosphären eine signifikante Reduktion des Tumormetabolismus [113]. Die PET kann jedoch nicht nur zur Einschätzung des Ansprechens sondern auch zur postinterventionellen Dosimetrie angewandt werden. Wie unter 4.2 erwähnt, entstehenden beim radioaktiven Zerfall von ^{90}Y nicht nur Elektronen sondern auch Photonen. Diese können im Rahmen einer PET-Bildgebung detektiert werden. In einer 2012 von D'Arenzio et al. publizierten Studie wurden Phantommessungen und eine Patientenmessung durchgeführt. In den Phantommessungen konnte eine Abweichung vom reellen Dosiswert von 7,62% erzielt werden - jedoch nur für größere Volumina (26,52 ml). Für kleinere Volumina nahm die Messgenauigkeit ab. In der Patientenmessung konnte eine gute Übereinstimmung der ^{90}Y -PET und der postinterventionell akquirierten MAA-SPECT attestiert werden. Auf Grundlage der PET-Bildgebung wurden auch eine Dosimetrie vorgenommen und DVHs erstellt. Eine Validierung der Ergebnisse erfolgte jedoch nicht [114]. Eine experimentelle Studie von Elschot et al. verglich im Rahmen von Phantommessungen die ^{90}Y - Bremsstrahlungs-SPECT mit der ^{90}Y -PET. Dabei war die PET hinsichtlich des Kontrastes, des Auflösungsvermögens und der Dosismessgenauigkeit der SPECT überlegen [115]. Darüber hinaus erfolgte aktuell eine Studie, die in einem multi-zentrischen Ansatz die Eignung von PET-CT-Scannern für die ^{90}Y -Bildgebung untersuchte. In dieser Phantomstudie wurde gezeigt, dass mit PET-CT-Scannern eine hinreichende Messgenauigkeit erreicht werden kann, um postinterventionell quantitative Analysen vornehmen zu können [116].

Ein Ansatz zur Vorhersage des Ansprechens ist die Evaluierung des prätherapeutisch durchgeführten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Scans. Unterschiedliche Verfahren wurden vorgeschlagen, um mithilfe von planarer Szintigraphie [76] oder mit der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT [117, 118] eine prätherapeutische Dosisverteilung bereitstellen zu können. Unterschiede in dem Verteilungsmuster der Aktivitätsanreicherung bei der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT bzw. bei der ^{90}Y -Bremsstrahlungs-SPECT wurden jedoch von unterschiedlichen Autoren angesprochen [91, 119, 120]. Weiterhin zeigten Ulrich et al., dass bei kolorektalen Lebermetastasen der Grad der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Anreicherung kein Prädiktor für das Tumoransprechen nach einer SIRT ist [121].

Mittlerweile wird mit ^{166}Ho -PLLA (Holmium-166-poly-l-lactid-acid) in ersten klinischen Studien ein neuer Erfolg versprechender Tracer zur Radioembolisation erprobt. Die in den Niederlanden entwickelten Mikrosphären können zum einen zur intrahepatischen Tumorthherapie und weiterhin zur prä-, intra- und postinterventionellen Dosimetrie dienen. ^{166}Ho ist ein β^- -Strahler, der jedoch auch teilweise in Form von γ -Strahlung zerfällt. Wird eine geringe Dosis an ^{166}Ho -PLLA-Mikrosphären verabreicht („Scout-Dosis“), können die emittierten γ -Quanten mittels einer SPECT-Bildgebung detektiert und somit eine präinterventionelle Dosimetrie durchgeführt werden. Wird eine höhere Dosis verabreicht (Therapie-Dosis), so können wiederum die γ -Quanten zur postinterventionellen SPECT-Dosimetrie herangezogen werden. Der Hauptanteil des radioaktiven Zerfalls in Form von β^- -Quanten kann im Rahmen einer SIRT therapeutisch genutzt werden. Die paramagnetischen Eigenschaften lassen außerdem die Detektion mittels MRT-Bildgebung und eine darauf basierte MRT-Dosimetrie zu [122–124].

Eine wichtige Folge einer verbesserten Therapievalidierung ist die Generierung von speziellem Wissen für die Therapieoptimierung. Die angewandte Methodik der Bremsstrahlungs-SPECT-Bildgebung und der daraus folgenden Dosis-Volumen-Histogramm-Evaluierung von Benutzer definierten Zielvolumina ist für diesen Einsatzzweck geeignet [83].

Die frühzeitige Vorhersage des Tumoransprechens nach der Radioembolisation bzw. die Detektion einer möglichen Unterdosierung sind für ein verbessertes Patientenmanagement notwendig. Außerdem sind Sicherheitsaspekte bezüglich Nebenwirkungen im gesunden Leberparenchym zu berücksichtigen. Eine höhere lokale Anreicherung bei der Radioembolisation und die im Parenchym verabreichte Dosis sind für den strahlungsinduzierten Funktionsverlust des Leberparenchyms von Bedeutung. Bei jeder Strahlentherapie ist im Rahmen des Sicherheitsmanagements eine Validierung notwendig. Bei der RE ist es unter dem Gesichtspunkt der eingeschränkt vorhersagbaren Anreicherung der ^{90}Y -Mikrosphären bei der sequentiellen Therapie wichtig, schnellstmöglich nach der Therapie das durch die Radioembolisation beeinträchtigte Parenchym abschätzen und das Risiko eines massiven Funktionsverlustes des Parenchyms, sprich eines Leberversagens stratifizieren zu können. Die patientenspezifische Methode, die dargestellt wurde, kann ein Schritt in diese Richtung sein. Ein weiterer Schritt zu diesem Ziel würde die ermittelten Ergebnisse mit radiobiologischen Modellen verknüpfen, die die örtlich absorbierte Dosisverteilung (z.B. die equivalent uniform dose - EUD) und die verabreichte Rate (z.B. die biologisch effektive Dosis - BED) berücksichtigen, um unterschiedliche lokale Therapien besser vergleichen und auch kombinieren zu können. Eine weiterführende Anwendung der Voxel basierten Auswertung ist die läsionsbasierte Tumordosimetrie. Hierbei wird innerhalb der Leber jede Metastase für sich betrachtet, d.h. für jede Metastase einzeln eine Dosisverteilung bestimmt und für jede Läsion

das Ansprechen ermittelt. Somit kann ein intra- und interindividueller Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung einzelner Metastasen durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Rohdaten für eine solche Auswertung für das bestehende Patientenkollektiv vorgenommen. In weiteren Untersuchungen sollte die Auswertung und Analyse dieser Daten erfolgen, denn somit könnten zusätzlich wichtige Erkenntnisse zur Fragestellung der Dosis-Wirkungsbeziehung gewonnen werden.

Die Bremsstrahlungs-Bildgebung verbunden mit der Volumen-Dosis-Kernel-Bearbeitung und der Dosis-Volumen-Histogramm-Evaluierung kann ein mögliches Instrument werden, um den Therapievalidierungsprozess zu optimieren und strahlungsinduzierten Parenchymschaden vorherzusagen. Das grundsätzliche Potential der Bremsstrahlungs-Dosimetrie wurde dargestellt.

8. Zusammenfassung

Die SIRT hat bei der palliativen Therapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom einen anerkannten Stellenwert. Die Bedeutung des Verfahrens nimmt weiterhin zu. So wird die Radioembolisation mit ^{90}Y -Harz-Mikrosphären nicht mehr nur als palliative Last-line-Therapieoption sondern auch schon im Rahmen von klinischen Studien als First-line-Therapie in Kombination mit systemischer Chemotherapie angewandt. Zum optimalen Therapiemanagement ist es unter anderem notwendig, das Ansprechen auf die Radioembolisation möglichst früh bestimmen bzw. vorhersagen zu können. Hierbei stellt die postinterventionelle Dosimetrie mittels Bremsstrahlungs-SPECT eine Möglichkeit dar.

In dieser Studie wurden 24 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen retrospektiv analysiert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der therapeutisch wirksamen Dosis im Tumorgewebe und dem Ansprechen auf die Therapie untersuchen zu können. Dafür wurde das Ansprechen auf die Therapie nach der RECIST 1.1-Klassifikation beurteilt. Letztere hat die Entwicklung der zweidimensionalen Diameter im Verlauf zur Grundlage. Weiterhin wurde Gewebe mit Funktionsausfall, also das gesunde Gewebe, das im Rahmen der Therapie geschädigt wird, untersucht.

Für Gewebe mit Funktionsausfall wurden mediane Dosen über 50 Gy ermittelt. Die Dosis im nicht geschädigten Parenchym lag darunter. Die Dosis im Funktionsausfall war ungefähr doppelt so hoch wie im gesunden Parenchym. Für die Patientengruppe PR wurde eine Tumordosis von 114 Gy ermittelt. Das fehlende Ansprechen in der Gruppe PD scheint in erster Linie Folge der verminderten Aktivität zu sein. Die Patienten dieser Gruppe zeigten eine Unterdosierung der Mikrosphären verglichen mit den Patienten, die eine stabile Erkrankung zeigten bzw. auf die Radioembolisation ansprachen. Die Unterdosierung in unserer untersuchten Kohorte ist durch eine niedrige Aktivitätsdichte im Tumorgewebe aufgrund der mit dem BSA-Modell berechneten a priori niedrigen Aktivitätskonzentration bedingt.

9. Literaturverzeichnis

- [1] International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012. <http://globocan.iarc.fr/>
- [2] Brown, G, Colorectal cancer; Cambridge, UK, New York 2007, Cambridge University Press
- [3] Bokemeyer, C, Das kolorektale Karzinom; Wessobrunn 2007, Socio-Medico-Verl.
- [4] Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2007/2008; Berlin.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html
- [5] Kasper, H; Drebber, U; Dries, V; Dienes, H, Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung; Z Gastroenterol 2005; 43 (10): 1149–1157
- [6] Blaker, H; Hofmann, W; Theuer, D; Otto, H, Pathohistological findings in liver metastases; Radiologe 2001; 41 (1): 1–7
- [7] Bengtsson, G; Carlsson, G; Hafstrom, L; Jonsson, P, Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer; Am J Surg 1981; 141 (5): 586–589
- [8] Scheele, J; Stangl, R; Altendorf-Hofmann, A, Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history; Br J Surg 1990; 77 (11): 1241–1246
- [9] Stangl, R; Altendorf-Hofmann, A; Charnley, R; Scheele, J, Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases; Lancet 1994; 343 (8910): 1405–1410
- [10] Wagner, J; Adson, M; van Heerden, J; Adson, M, et al., The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment; Ann Surg 1984; 199 (5): 502–508
- [11] Norstein, J; Silen, W, Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma; J Gastrointest Surg 1997; 1 (5): 398–407
- [12] Mayo, S; Heckman, J; Shore, A; Nathan, H, et al., Shifting trends in liver-directed management of patients with colorectal liver metastasis: a population-based analysis; Surgery 2011; 150 (2): 204–216
- [13] Manfredi, S; Lepage, C; Hatem, C; Coatmeur, O, et al., Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer; Annals of Surgery 2006; 244 (2): 254–259
- [14] Oxley, E; Ellis, H, Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases; Br. J. Surg. 1969; 56 (2): 149–152
- [15] Kune, G; Kune, S; Field, B; White, R, et al., Survival in patients with large-bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study; Dis Colon Rectum 1990; 33 (11): 938–946
- [16] Nordlinger, B; van Cutsem, E; Gruenberger, T; Glimelius, B, et al., Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel; Annals of Oncology 2009; 20 (6): 985–992
- [17] Wang, C; Li, J, An update on chemotherapy of colorectal liver metastases; WJG 2012; 18 (1): 25
- [18] Vibert, E; Canedo, L; Adam, R, Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases; Semin Oncol 2005; 32 (6 Suppl 8): 33–39
- [19] Mayo, S; Pulitano, C; Marques, H; Lamelas, J, et al., Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis; Journal of the American College of Surgeons 2013; 216 (4): 707–716
- [20] Sugihara, K; Uetake, H, Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview; J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19 (5): 523–527
- [21] Abdalla, E; Vauthey, J; Ellis, L; Ellis, V, et al., Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases; Ann Surg 2004; 239 (6): 818-25; discussion 825-7
- [22] Wei, A; Greig, P; Grant, D; Taylor, B, et al., Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience; Ann Surg Oncol 2006; 13 (5): 668–676

- [23] Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project, Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project; J Clin Oncol* 1992; 10 (6): 896–903
- [24] Saltz, L; Cox, J; Blanke, C; Rosen, L, et al., Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group; N Engl J Med* 2000; 343 (13): 905–914
- [25] Gramont, A de; Figuer, A; Seymour, M; Homerin, M, et al., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer; *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 2938–2947
- [26] Hurwitz, H; Fehrenbacher, L; Novotny, W; Cartwright, T, et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer; *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335–2342
- [27] van Cutsem, E; Köhne, C; Hitre, E; Zaluski, J, et al., Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer; *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1408–1417
- [28] Bokemeyer, C; Bondarenko, I; Makhson, A; Hartmann, J, et al., Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer; *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (5): 663–671
- [29] Masi, G; Loupakis, F; Pollina, L; Vasile, E, et al., Long-Term Outcome of Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with 5-Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Followed by Radical Surgery of Metastases; *Annals of Surgery* 2009; 249 (3): 420–425
- [30] Falcone, A; Ricci, S; Brunetti, I; Pfanner, E, et al., Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest; *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (13): 1670–1676
- [31] Wong, S; Mangu, P; Choti, M; Crocenzi, T, et al., American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer; *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (3): 493–508
- [32] Montgomery, R; Rahal, A; Dodd, G; Leyendecker, J, et al., Radiofrequency ablation of hepatic tumors: variability of lesion size using a single ablation device; *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182 (3): 657–661
- [33] Duijnhoven, F; Jansen, M; Junggeburst, J; Hillegersberg, R, et al., Factors Influencing the Local Failure Rate of Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases; *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (5): 651–658
- [34] Veltri, A; Sacchetto, P; Tosetti, I; Pagano, E, et al., Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Small Size Favorably Predicts Technique Effectiveness and Survival; *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (5): 948–956
- [35] Lu, D; Raman, S; Limanond, P; Aziz, D, et al., Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors; *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14 (10): 1267–1274
- [36] Austin-Seymour, M; Chen, G; Castro, J; Saunders, W, et al., Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 (1): 31–35
- [37] Russell, A; Clyde, C; Wasserman, T; Turner, S, et al., Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27 (1): 117–123
- [38] Jackson, A; Haken, R ten; Robertson, J; Kessler, M, et al., Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (4): 883–891
- [39] Dawson, L; Normolle, D; Balter, J; McGinn, C, et al., Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 810–821
- [40] Ben-Josef, E, Phase II Trial of High-Dose Conformal Radiation Therapy With Concurrent Hepatic Artery Floxuridine for Unresectable Intrahepatic Malignancies; *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (34): 8739–8747

- [41] Dawson, L; McGinn, C; Normolle, D; Haken, R ten, et al., Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies; *J Clin Oncol* 2000; 18 (11): 2210–2218
- [42] Combs, S; Herfarth, K; Habermehl, D; Debus, J, *Strahlentherapie von Lebermetastasen; Chirurg* 2010; 81 (6): 526–532
- [43] Hoyer, M; Roed, H; Traberg Hansen, A; Ohlhuis, L, et al., Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases; *Acta Oncol* 2006; 45 (7): 823–830
- [44] van der Pool, A; Méndez Romero, A; Wunderink, W; Heijmen, B, et al., Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases; *Br J Surg* 2010; 97 (3): 377–382
- [45] Thomas, D; Nauta, R; Rodgers, J; Popescu, G, 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
- [46] Dritschilo, A; Harter, K; Thomas, D; Nauta, R, 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
- [47] Ricke, J; Wust, P; Stohlmann, A; Beck, A, 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
- [48] Ricke, J; Wust, P; Wieners, G; Beck, A, et al., Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation; *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15 (11): 1279–1286
- [49] Ricke, J; Mohnike, K; Pech, M; Seidensticker, M, 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; *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2010; 78 (2): 479–485
- [50] Seidensticker, M; Seidensticker, R; Mohnike, K; Wybranski, C, et al., 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; 640
- [51] Ricke, J; Seidensticker, M; Lüdemann, L; Pech, M, 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
- [52] Donath, D; Nori, D; Turnbull, A; Kaufman, N, et al., Brachytherapy in the treatment of solitary colorectal metastases to the liver; *J. Surg. Oncol.* 1990; 44 (1): 55–61
- [53] Nag, S; DeHaan, M; Scruggs, G; Mayr, N, et al., Long-term follow-up of patients of intrahepatic malignancies treated with iodine-125 brachytherapy; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (3): 736–744
- [54] Ariel, I, Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres); *Ann. Surg* 1965; 162:267–278
- [55] Ariel, I; Pack, G, Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy; *Cancer* 1967; 20 (5): 793–804
- [56] Kennedy, AS.; Dezarn, WA.; McNeillie, P; Results in Liver metastatic colorectal cancer; in Bilbao, JJ; Reiser, MF, eds. ; *Liver radioembolization with 90Y microspheres*; Berlin 2008, Springer-Verlag
- [57] Salem, R; Thurston, K, Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations; *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (8): 1251–1278
- [58] SIR-Spheres Microspheres - package insert; North Sydney
- [59] Giammarile, F; Bodei, L; Chiesa, C; Flux, G, et al., EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (7): 1393–1406

- [60] Gray, B; van Hazel, G; Hope, M; Burton, M, et al., Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer; *Ann Oncol* 2001; 12 (12): 1711–1720
- [61] Kennedy, A; Coldwell, D; Nutting, C; Murthy, R, et al., Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: Modern USA experience; *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2006; 65 (2): 412–425
- [62] Sharma, R; van Hazel, G; Morgan, B; Berry, D, et al., Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy; *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1099–1106
- [63] Sharma, R; Wasan, H; Love, S; Dutton, S, et al., FOXFIRE: a phase III clinical trial of chemo-radio-embolisation as first-line treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer; *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20 (3): 261–263
- [64] van Hazel, G; Heinemann, V; Sharma, N; Findlay, M, et al., SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer; *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016
- [65] Seidensticker, R; Seidensticker, M; Damm, R; Mohnike, K, et al., Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach; *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35 (5): 1109–1118
- [66] Sangro, B; Gil-Alzugaray, B; Rodriguez, J; Sola, I, et al., Liver disease induced by radioembolization of liver tumors; *Cancer* 2008; 112 (7): 1538–1546
- [67] Kennedy, A; Nutting, C; Coldwell, D; Gaiser, J, et al., Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2004; 60 (5): 1552–1563
- [68] Campbell, A; Bailey, I; Burton, M, Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy; *Phys. Med. Biol.* 2001; 46 (2): 487–498
- [69] Burton, M; Gray, B; Klemp, P; Kelleher, D, et al., Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver; *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (10): 1487–1491
- [70] Salem, R; Thurston, K, Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics; *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17 (9): 1425–1439
- [71] Vollmar, B; Menger, M, The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair; *Physiol Rev* 2009; 89 (4): 1269–1339
- [72] Stribley, K; Gray, B; Chmiel, R; Heggie, J, et al., Internal radiotherapy for hepatic metastases II: The blood supply to hepatic metastases; *J Surg Res* 1983; 34 (1): 25–32
- [73] Meade, V; Burton, M; Gray, B; Self, G, Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours; *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23 (1): 37–41
- [74] Ho, S; Lau, W; Leung, T; Chan, M, et al., Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer; *Eur J Nucl Med* 1997; 24 (3): 293–298
- [75] Dezarn, W; Cessna, J; DeWerd, L; Feng, W, et al., Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies; *Med Phys* 2011; 38 (8): 4824–4845
- [76] Ho, S; Lau, W; Leung, T; Chan, M, et al., Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours; *Eur J Nucl Med* 1996; 23 (8): 947–952
- [77] Loevinger R, Berman M., eds. ; A Revised Schema for Calculating the Absorbed Dose from Biologically Distributed Radionuclides. MIRD Pamphlet No. 1.; New York 1976, Society of Nuclear Medicine

- [78] Lau, W; Kennedy, A; Kim, Y; Lai, H, et al., Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (1): 401–407
- [79] Kennedy, AS.; Dezarn, WA.; McNeillie, P; Dosimetry and dose calculation; in Bilbao, JI; Reiser, MF, eds. ; *Liver radioembolization with 90Y microspheres*; Berlin 2008, Springer-Verlag
- [80] Kennedy, A; Nag, S; Salem, R; Murthy, R, et al., Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68 (1): 13–23
- [81] Sgouros, G, Dosimetry of internal emitters; *J. Nucl. Med* 2005; 46 Suppl 118S-27S
- [82] Stabin, M, Nuclear medicine dosimetry; *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (13): R187-R202
- [83] Sgouros, G; Barest, G; Thekkumthala, J; Chui, C, et al., Treatment planning for internal radionuclide therapy: three-dimensional dosimetry for nonuniformly distributed radionuclides; *J Nucl Med* 1990; 31 (11): 1884–1891
- [84] Kolbert, K; Sgouros, G; Scott, A; Bronstein, J, et al., Implementation and evaluation of patient-specific three-dimensional internal dosimetry; *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (2): 301–308
- [85] Chiavassa, S; Aubineau-Lanière, I; Bitar, A; Lisbona, A, et al., Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code; *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (3): 601–616
- [86] Strigari, L; Sciuto, R; Rea, S; Carpanese, L, et al., Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with 90Y-SIR Spheres: Radiobiologic Considerations; *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51 (9): 1377–1385
- [87] Gulec, S; Mesoloras, G; Dezarn, W; McNeillie, P, et al., Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio; *J Transl Med* 2007; 515
- [88] Selwyn, R; Nickles, R; Thomadsen, B; DeWerd, L, et al., A new internal pair production branching ratio of 90Y: the development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr; *Appl Radiat Isot* 2007; 65 (3): 318–327
- [89] Minarik, D; Sjögreen Gleisner, K; Ljungberg, M, Evaluation of quantitative (90)Y SPECT based on experimental phantom studies; *Phys Med Biol* 2008; 53 (20): 5689–5703
- [90] Chang, L, A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography; *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 1978; 25 (1): 638–643
- [91] Großer, O; Nultsch, M; Laatz, K; Ulrich, G, et al., Radioembolisation mit (90)Y-markierten Mikrosphären: Posttherapeutische Therapievalidierung mit Bremsstrahlungs-SPECT; *Z Med Phys* 2011; 21 (4): 274–280
- [92] Therasse, P; Arbuck, S; Eisenhauer, E; Wanders, J, et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada; *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92 (3): 205–216
- [93] Eisenhauer, E; Therasse, P; Bogaerts, J; Schwartz, L, et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1); *Eur. J. Cancer* 2009; 45 (2): 228–247
- [94] Miller, A; Hoogstraten, B; Staquet, M; Winkler, A, Reporting results of cancer treatment; *Cancer* 1981; 47 (1): 207–214
- [95] Sarfaraz, M; Kennedy, A; Lodge, M; Li, X, et al., Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma; *Med Phys* 2004; 31 (9): 2449–2453
- [96] Heussel, C; Meier, S; Wittelsberger, S; Götte, H, et al., Quantitative CT-Verlaufskontrolle von Lebermalignomen nach RECIST und WHO im Vergleich zur Volumetrie; *Rofo* 2007; 179 (9): 958–964
- [97] National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program; Bethesda, MD

- [98] Lau, W; Leung, W; Ho, S; Leung, N, et al., Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study; *Br J Cancer* 1994; 70 (5): 994–999
- [99] Lam, Marnix G E H; Louie, J; Abdelmaksoud, Mohamed H K; Fisher, G, et al., Limitations of body surface area-based activity calculation for radioembolization of hepatic metastases in colorectal cancer; *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2014; 25 (7): 1085–1093
- [100] Grosser, O; Ulrich, G; Furth, C; Pech, M, et al., Intrahepatic Activity Distribution in Radioembolization with Yttrium-90-Labeled Resin Microspheres Using the Body Surface Area Method-A Less than Perfect Model; *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2015
- [101] Kennedy, A; Coldwell, D; Sangro, B; Wasan, H, et al., Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles; *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (1): 91–99
- [102] Gray, B; Burton, M; Kelleher, D; Klemp, P, et al., Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (3): 619–623
- [103] Fox, R; Klemp, P; Egan, G; Mina, L, et al., Dose distribution following selective internal radiation therapy; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (2): 463–467
- [104] Nace, G; Steel, J; Amesur, N; Zajko, A, et al., Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Single Institution Experience; *International Journal of Surgical Oncology* 2011; 2011 (2): 1–9
- [105] National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program; Bethesda, MD
- [106] Gil-Alzugaray, B; Chopitea, A; Iñarrairaegui, M; Bilbao, J, et al., Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease; *Hepatology* 2013; 57 (3): 1078–1087
- [107] Lim, L; Gibbs, P; Yip, D; Shapiro, J, et al., A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy; *BMC Cancer* 2005; 5132
- [108] Jakobs, T; Hoffmann, R; Dehm, K; Trumm, C, et al., Hepatic Yttrium-90 Radioembolization of Chemotherapy-refractory Colorectal Cancer Liver Metastases; *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2008; 19 (8): 1187–1195
- [109] Cosimelli, M; Golfieri, R; Cagol, P; Carpanese, L, 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 (3): 324–331
- [110] Benson, A; Geschwind, J; Mulcahy, M; Rilling, W, et al., Radioembolisation for liver metastases: Results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study; *European Journal of Cancer* 2013
- [111] Sgouros, G; Kolbert, K; Sheikh, A; Pentlow, K, et al., Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software; *J Nucl Med* 2004; 45 (8): 1366–1372
- [112] Kubota, K; Tamura, T; Aoyama, N; Nogami, M, et al., Correlation of liver parenchymal gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid enhancement and liver function in humans with hepatocellular carcinoma; *Oncol Lett* 2012; 3 (5): 990–994
- [113] Wong, C; Salem, R; Qing, F; Wong, K, et al., Metabolic response after intraarterial ⁹⁰Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by ¹⁸F-FDG PET; *J Nucl Med* 2004; 45 (11): 1892–1897
- [114] D’Arienzo, M; Chiamida, P; Chiacchiararelli, L; Coniglio, A, et al., ⁹⁰Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments; *Nuclear Medicine Communications* 2012; 33 (6): 633–640
- [115] Elschot, M; Vermolen, B; Lam, M; Keizer, B de, et al., Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization; *PLoS ONE* 2013; 8 (2): e55742

- [116] Willowson, K; Tapner, M; Bailey, D, A multicentre comparison of quantitative (90)Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres; *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42 (8): 1202–1222
- [117] Campbell, J; Wong, C; Muzik, O; Marples, B, et al., Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2009; 74 (1): 313–320
- [118] Garin, E; Lenoir, L; Rolland, Y; Edeline, J, et al., Dosimetry Based on 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with 90Y-Loaded Glass Microspheres: Preliminary Results; *Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53 (2): 255–263
- [119] Knesaurek, K; Machac, J; Muzinic, M; DaCosta, M, et al., Quantitative comparison of yttrium-90 (90Y)-microspheres and technetium-99m (99mTc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning 90Y therapy of liver cancer; *Technol. Cancer Res. Treat* 2010; 9 (3): 253–262
- [120] Wondergem, M; Smits, Maarten L J; Elschot, M; de Jong, Hugo W A M, et al., 99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization; *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2013; 54 (8): 1294–1301
- [121] Ulrich, G; Dudeck, O; Furth, C; Ruf, J, et al., Predictive Value of Intratumoral 99mTc-Macroaggregated Albumin Uptake in Patients with Colorectal Liver Metastases Scheduled for Radioembolization with 90Y-Mircrospheres; *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (4): 516–522
- [122] Vente, M; Wit, T; Bosch, M; Bult, W, et al., Holmium-166 poly(L-lactic acid) microsphere radioembolisation of the liver: technical aspects studied in a large animal model; *Eur Radiol* 2010; 20 (4): 862–869
- [123] Cosimelli, M, The evolution of radioembolisation; *The Lancet Oncology* 2012; 13 (10): 965–966
- [124] Smits, Maarten L J; Elschot, M; van den Bosch, Maurice A A J; van de Maat, Gerrit H, et al., In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of 166Ho-microspheres for treatment of liver malignancies; *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2013; 54 (12): 2093–2100

10. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Holger Amthauer für die Überlassung des Themas. Zusammen mit Herrn Dr. rer. nat. Oliver Großer hat er mich über die gesamte Dauer der Arbeit angeregt und motiviert - von den ersten Planungsschritten bis zur letzten Korrektur. Auch bei der Beantragung eines Promotionssemesters haben mich die eben genannten tatkräftig unterstützt.

Dank gehört auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Max Seidensticker, der mir bei der Auswertung der MRT-Untersuchungen tatkräftig und mit großer Ausdauer zur Seite stand.

Für die moralische Unterstützung über die lange Zeit hinweg möchte ich meiner Frau, meinen Eltern, Schwiegereltern, Geschwistern und Freunden danken.

11. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Bremsstrahlungs-SPECT zur Dosimetrie und Vorhersage des Ansprechens auf eine Radioembolisation bei Patienten mit kolorektalem Karzinom – eine retrospektive Analyse“

in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Dr. rer. nat. Oliver Großer, Priv.-Doz. Dr. med. Max Seidensticker und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Simon-Jeremias Conradt

Bayreuth, den 23.03.2016

12. Darstellung des Bildungsweges

Simon-Jeremias Conradt
Geboren am 24.03.1986
in Bad Mergentheim
Familienstand: verheiratet

SCHULAUSBILDUNG

1993 bis 1997	Grundschule Blaufelden
1997 bis 2005	Gymnasium Gerabronn, Abitur

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

10/2006 bis 09/2013	Otto von Guericke Universität Magdeburg, Studiengang Humanmedizin
---------------------	--

BERUFLICHE LAUFBAHN

Seit 09/2013	Assistenzarzt in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Klinikum Kulmbach
--------------	--

Simon-Jeremias Conradt

Bayreuth, den 23.03.2016

13. Anhang

Tabelle I: Obere und untere Grenzwerte der Laborparameter und die entsprechenden Bereiche zur Einteilung nach CTCAE v4.0 [103]

Laborparameter	Einheit	Oberer/Unterer Grenzwert (GW)		CTCAE-Score			
		Frauen	Männer	I	II	III	IV
Bilirubin	µmol/l	21	21	> GW - 1,5 x GW	>1,5 - 3 x GW	> 3 - 10 x GW	>10 x GW
ALAT	µmol/s*l	0,58	0,83	> GW - 3 x GW	> 3 GW - 5 x GW	> 5 - 20 x GW	> 20 x GW
ASAT	µmol/s*l	0,58	0,83	> GW - 3 x GW	> 3 GW - 5 x GW	> 5 - 20 x GW	> 20 x GW
AP	µmol/s*l	1,74	2,15	> GW - 3 x GW	> 3 GW - 5 x GW	> 5 - 20 x GW	> 20 x GW
GGT	µmol/s*l	0,7	1,19	> GW - 2,5 x GW	> 2,5 GW - 5 x GW	> 5 - 20 x GW	> 20 x GW
Albumin	g/l	35	35	< GW - 30	< 30 - 20	< 20	Lebensbedrohende Konsequenzen
Hämoglobin	mmol/l	7,4	8,6	< GW - 6,2	< 6,2 - 4,9	< 4,9	Lebensbedrohende Konsequenzen
Leukozyten	Gpt/l	4	4	< GW - 3	< 3 - 2	< 2 - 1	< 1
PTT	sec	35	35	> GW - 1,5 x GW	> 1,5 - 2,5 x GW	> 2,5 x GW	-

Tabelle II: Patientencharakteristik (Die Tumordosis ist jeweils mit dem Median, der 25%/75%-Quartile und in Klammern mit der Spannweite angegeben)

Patient	Geschlecht	Alter	Tumor-	Anzahl der	Therapiertes	Lungen-	Verabreichte	Tumordosis	RECIST 1.1
		Jahre	volumen	Läsionen	Lebervolumen	shunt	Aktivität	Gy	
1	m	75	41,6	9	1153	3,5	1150	53,9; 49,2/67,7 (34,0 – 259,7)	PR
2	m	73	58,4	2	849	6,5	1200	205,1; 70,9/265,8 (25,9 – 334,5)	SD
3	m	53	302,4	14	1429	6,5	1050	93,0; 76,7/115,0 (23,6 – 188,7)	SD
4	m	63	646,9	10	2214	3,5	1200	57,0; 48,9/66,9 (27,6 – 99,3)	SD
5	w	67	116,4	8	1056	7,0	950	140,3; 117,4/153,2 (11,8 – 205,5)	SD
6	m	57	186,6	20	1073	4,5	1250	113,6; 89,7/134,4 (35,3 – 226,6)	PR

Patient	Geschlecht	Alter	Tumor- volumen	Anzahl der Läsionen	Therapiertes Lebervolumen	Lungen- shunt	Verabreichte Aktivität	Tumordosis	RECIST 1.1
		Jahre	ml		ml	%	MBq	Gy	
7	w	50	218,8	6	1426	8,0	1000	124,1; 112,2/134,1 (51,3 – 267,7)	SD
8	w	55	35,8	4	1017	4,0	950	85,9; 68,4/100,5 (12,3 – 180,9)	PR
9	w	65	286,2	12	1906	6,0	1050	58,7; 44,5/71,0 (16,0 – 109,9)	PD
10	w	47	522,5	14	1442	6,0	1000	37,1; 28,8/45,8 (7,0 – 74,1)	SD
11	w	67	448,4	1	897	11,0	1500	98,0; 68,4/154,1 (45,4 – 240,5)	SD
12	m	73	157,6	4	2135	8,5	850	118,8; 99,5/129,8 (10,0 – 174,1)	PR
13	w	68	24,5	8	1047	4,3	1050	165,3; 136,5/197,0 (85,2 – 241,9)	PR
14	m	74	214,7	10	1030	5,0	1200	97,9; 64,8/139,5 (20,4 – 229,8)	SD
15	m	48	181,6	5	1234	2,7	1150	58,9; 46,9/83,0 (25,3 – 155,2)	SD
16	m	68	245,1	4	991	4,8	1300	68,4; 54,4/79,0 (24,6 – 105,7)	SD
17	m	70	94,3	19	1131	9,3	1200	69,1; 38,6/96,3 (6,1 – 155,4)	SD
18	w	59	302,8	19	1735	8,7	1200	62,6; 51,2/74,5 (18,4 – 110,9)	PD
19	m	74	508,3	13	1299	4,3	1200	57,0; 48,9/66,9 (27,6 – 99,3)	SD
20	w	44	158,9	15	1349	9,5	1000	75,2; 57,0/91,0 (20,5 – 140,8)	PD
21	w	62	690	13	2020	17,5	700	29,1; 22,7/34,3 (6,2 – 51,2)	PD
22	w	69	83,7	8	1010	3,6	1037	57,8; 49,9/63,2 (9,4 – 103,4)	SD
23	m	62	819,7	16	1938	6,9	1200	50,8; 38,6/61,5 (13,8 – 95,2)	SD
24	M	75	94,5	20	1030	4,3	1300	55,3; 35,4/68,3 (9,8 – 118,1)	SD

Tabelle III: Vergleich der unterschiedlichen Response-Klassifikationen im Verlauf (für die dosimetrische Auswertung wurde die Einteilung nach RECIST 1.1 im 3-Monats-FU verwendet, der Zahlenwert entspricht der prozentualen Abweichung des Diameter/Volumens von der Baseline-Messung)

Patient	6 Wochen						3 Monate					
	RECIST 1.1		RECIST 1.0		Volumen		RECIST 1.1		RECIST 1.0		Volumen	
9	PD	33	SD	14	SD	40	PD	83	PD	57	PD	225
20	SD	-25	SD	-12	SD	-20	PD	40	PD	29	PD	69
21	SD	3	SD	2	SD	6	PD	38	PD	45	PD	178
18	SD	3	SD	5	SD	14	PD	56	PD	51	PD	130
8	PR	-42	PR	-32	SD	-63	PR	-35	PR	-49	SD	-52
12	SD	-11	SD	-26	SD	-14	PR	-54	PR	-49	SD	-42
6	PR	-44	PR	-32	PR	-76	PR	-47	PR	-37	SD	-48
1	SD	-28	PR	-40	SD	-16	PR	-41	SD	-22	SD	-12
13	PR	-37	SD	-29	SD	-41	PR	-63	PR	-41	SD	-57
7	SD	-22	SD	-16	SD	-42	SD	-1	SD	8	SD	-4
24	PR	-51	PR	-42	PR	-66	SD	-9	SD	-16	SD	1
4	SD	1	SD	-2	SD	-16	SD	9	SD	14	SD	33
11	SD	-22	SD	-22	PR	-70	SD	-22	SD	-22	PR	-75
19	SD	-12	SD	-17	SD	-47	SD	4	SD	16	SD	36
16	SD	9	SD	5	SD	-6	SD	19	PD	26	SD	19
23	SD	-14	SD	-11	SD	-23	SD	2	SD	7	SD	11
15	SD	-11	SD	-24	SD	-45	SD	-3	SD	-17	SD	-41
17	SD	14	SD	-3	SD	-21	SD	5	SD	1	SD	-21
3	PR	-46	PR	-52	PR	-81	SD	-14	SD	-8	SD	-28
14	SD	-22	SD	-13	SD	-46	SD	-16	SD	-19	SD	-65
22	SD	7	SD	13	SD	38	SD	14	SD	3	SD	29
10	SD	-2	SD	-2	SD	-8	SD	5	SD	2	SD	-4
5	SD	-29	SD	-23	SD	-64	SD	-25	SD	-15	SD	-55
2	SD	-16	SD	-22	SD	-22	SD	0	SD	-8	SD	16

Tabelle IV: Ereignisse nach CTCAE vor der Radioembolisation

Laborparameter	CTCAE-Score					Summe	Anteil Ereignisse III° + IV° in %
	0	I	II	III	IV		
Bilirubin	23	1	0	0	0	24	0
ALAT	14	9	1	0	0	24	0
ASAT	9	14	1	0	0	24	0
AP	6	9	3	6	0	24	25
GGT	4	4	5	11	0	24	46
Albumin	22	1	1	0	0	24	0
Hämoglobin	10	12	2	0	0	24	0
Leukozyten	24	0	0	0	0	24	0
PTT	24	0	0	0	0	24	0
Aszites	22	2	0	0	0	24	0
Pleuraerguss	24	0	0	0	0	24	0
Summe	182	52	13	17	0	264	6

Tabelle V: Ereignisse nach CTCAE 6 Wochen nach der Radioembolisation

Laborparameter	CTCAE-Score					Summe	Anteil Ereignisse III° + IV° in %
	0	I	II	III	IV		
Bilirubin	22	1	1	0	0	24	0
ALAT	17	6	1	0	0	24	0
ASAT	8	15	1	0	0	24	0
AP	9	10	4	1	0	24	4
GGT	5	9	4	6	0	24	25
Albumin	20	3	1	0	0	24	0
Hämoglobin	11	11	2	0	0	24	0
Leukozyten	24	0	0	0	0	24	0
PTT	24	0	0	0	0	24	0
Aszites	20	4	0	0	0	24	0
Pleuraerguss	24	0	0	0	0	24	0
Summe	184	59	14	7	0	264	3

Tabelle VI: Ereignisse nach CTCAE 3 Monate nach der Radioembolisation

Laborparameter	CTCAE-Score					Summe	Anteil Ereignisse III° + IV° in %
	0	I	II	III	IV		
Bilirubin	17	3	0	1	0	21	5
ALAT	10	9	0	0	1	20	5
ASAT	4	12	2	0	1	19	5
AP	6	7	3	4	1	21	24
GGT	4	7	1	5	4	21	43
Albumin	11	5	3	0	0	19	0
Hämoglobin	8	9	3	0	0	20	0
Leukozyten	20	0	0	0	0	20	0
PTT	17	1	0	0	0	18	0
Aszites	13	7	4	0	0	24	0
Pleuraerguss	20	4	0	0	0	24	0
Summe	130	64	16	10	7	227	7

Tabelle VII: Anzahl der Patienten, die sich von der Baseline-Untersuchung zum 3-Monats-FU hin verschlechtert haben (angeben ist der CTCAE-Grad, der im 3-Monats-FU erreicht wurde und der Prozentsatz auf das Gesamtkollektiv von 24 Patienten bezogen)

Laborparameter	verschlechtert auf CTCAE-Score				Anteil Ereignisse III° + IV° der 24 Patienten in %
	I	II	III	IV	
Bilirubin	3	0	1	0	4
ALAT	2	0	0	1	4
ASAT	3	2	0	1	4
AP	1	1	0	1	4
GGT	1	0	1	4	21
Albumin	4	3	0	0	0
Hb	2	2	0	0	0
Leukos	0	0	0	0	0
PTT	1	0	0	0	0
Aszites	7	4	0	0	0
Pleuraerguss	4	0	0	0	0