

Entwicklungen und Perspektiven radioablativer Verfahren

Primäre und sekundäre Tumoren der Leber repräsentieren eine der häufigsten und unglücklicherweise auch eine der schwierigsten Herausforderung in der Onkologie. In den letzten 5 Jahren fand die Behandlung dieser Tumoren mit der Radioembolisation (Synonyme: Radioablation, regionale Brachytherapie, selektive interne Radiotherapie [SIRT]) zunehmendes Interesse. Bei dieser Behandlungsmethode werden die Vorteile einer hohen lokalen Strahlendosis mit dem Embolisierungseffekt der Mikrosphären kombiniert, wobei das umgebende gesunde Lebergewebe geschont wird.

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären bei der Behandlung primärer und sekundärer – hauptsächlich Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC) – Lebertumoren allein oder in Kombination mit anderen, meist systemischen Therapien gezeigt werden konnte [13, 15, 18, 23, 32, 39]. Eine andere Anwendungsmöglichkeiten der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären besteht in der lobaren/segmentalen Injektion, wodurch in einem früheren Stadium der Erkrankung die Leberfunktion weitgehend geschont, die Ausdehnung der Tumoren reduziert werden kann und die Patienten u. U. einer chirurgischen Resektion, Thermoablation (Radiofrequenzablation [RFA], Laser-interstitial-Tumor-Therapie [LITT], Kryoablation) oder Organtransplantation zugeführt werden können [22, 30, 32].

Die ersten Ergebnisse mit der ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom (MBC) und neuroendokrinen Tumoren sind durchaus ermutigend. Es sind aber noch weitere Studien erforderlich, um die Rolle der Radioembolisation bei diesen Tumorentitäten zu definieren [1, 4, 5, 14, 17, 19, 21]. Es erscheint auch sehr interessant, die Behandlung mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären mit „Radio-Sensitizern“ und Wachstumsfaktorinhibitoren zu kombinieren. Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) sollte die Therapie mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären und transarterieller Chemoembolisation (TACE), transarterieller Embolisation ohne Chemotherapeutikum (TAE), „drug-eluting beads“ und supportiver Behandlung in randomisierten Studien verglichen werden. Schließlich ergibt sich die Frage, ob die transarterielle Injektion der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären auch bei extrahepatischen Tumorerkrankungen Erfolg versprechend und sicher eingesetzt werden kann.

In diesem Beitrag sollen mögliche zukünftige Perspektiven und Forschungsfelder auf dem Gebiet der Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären dargestellt und kritisch analysiert werden.

Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären beim hepatisch metastasierten kolorektalen und Mammakarzinom

In den letzten 10 Jahren wurden bei der Behandlung hepatischer Metastasen des kolorektalen (CRC) und des Mamma-

karzinoms durch den Einsatz von Thymidylate-Synthase-Inhibitoren (z. B. 5-FU, Fluxuridine, Capecitabine) erhebliche Fortschritte mit einem verlängerten medianen Überleben der Patienten erzielt. Diese Substanzen sind bekannte „Radiosensitizer“. Ein etabliertes Behandlungskonzept dieser Tumoren ist die chirurgische Resektion des Primärtumors, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie (im Fall eines positiven Lymphknotenstatus) oder Bestrahlung (bei nicht erfolgter Ro-Resektion) des Mammakarzinoms oder des Beckens bei Lymphknotenmetastasen bzw. bei einem Tumorrezidiv eines CRC. Das Mammakarzinom metastasiert am häufigsten in das Skelettsystem, das ZNS und die Leber, das CRC vornehmlich in die Leber und die Lunge. Obwohl die systemischen Therapiekonzepte bei diesen beiden Tumorentitäten eindrucksvolle Erfolge vorzuweisen haben [6, 7, 29, 38, 40], stellen Lebermetastasen bei diesen Patienten unverändert ein schwieriges Dilemma dar.

Mit den Thymidylate-Synthase-Inhibitoren kann die Tumorlast beim hepatisch metastasierten CRC temporär stabilisiert werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung tritt jedoch bei nahezu allen Patienten unausweichlich eine Tumorprogression ein [37]. Bei Patienten, die die Einschlusskriterien [16] für eine transarterielle Radioembolisation erfüllen, wurde bisher die systemische Chemotherapie ca. 30 Tage vor der Applikation der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären ausgesetzt. Da die Thymidylate-Synthase-Inhibitoren strahlensensibilisierende Eigen-

T.F. Jakobs · R.-T. Hoffmann · K. Tatsch · C. Trumm · M.F. Reiser · T.K. Helmberger
Entwicklungen und Perspektiven radioablativer Verfahren

Zusammenfassung

Die viel versprechenden Ergebnisse der Radioembolisation beim hepatozellulären Karzinom und hepatischen Metastasen des kolorektalen Karzinoms können als Hinweis darauf gewertet werden, dass dieses Therapieverfahren auch beim hepatisch metastasierten Mammakarzinom und bei neuroendokrinen Tumoren erfolgreich sein könnten. Die Kombination von ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären mit strahlensensibilisierenden Substanzen oder auch Wachstumsinhibitoren bietet weitere Möglichkeiten, die Radioembolisation im Verbund mit modernen chemotherapeutischen Konzepten zu testen. Weiterer Bedarf an randomisierten Studien besteht beim hepatozellulären Karzinom für den Vergleich der ⁹⁰Yttrium-Radioembolisation mit der

transarteriellen Chemoembolisation, Embolisation ohne Chemotherapeutikum, Applikation von „drug-eluting beads“ und rein supportiver Behandlung. Ein weiteres potenzielles Forschungsgebiet ist neben der Anwendung der Radioembolisation bei extrahepatischen Tumoren die Ermittlung der Lebensqualität in randomisierten Studien im Vergleich zu systemischen Chemotherapien mit oder ohne perkutane Bestrahlungstherapien.

Schlüsselwörter

Radioembolisation · ⁹⁰Yttrium · Studien · Kolorektales Karzinom · Hepatozelluläres Karzinom · Mammakarzinom · Neuroendokrine Tumoren

Developments and perspectives in radioablative techniques

Abstract

The encouraging preliminary results of radioembolization therapy in hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer have suggested that this mode of therapy could also be successful in breast and neuroendocrine metastases from colorectal cancer. ⁹⁰Yttrium microspheres in combination with radiosensitizing agents and growth factor inhibitors present opportunities to evaluate its application in combinatorial treatment paradigms with modern chemotherapy regimens. Other randomized trials are needed in hepatocellular carcinoma, to compare radioembolization with ⁹⁰yttrium against transarterial chemoembolization,

bland embolization, drug-eluting beads, and best supportive care. A further potential research area besides the application of radioembolization for extrahepatic tumors is the determination of quality of life in randomized studies comparing radioembolization with systemic chemotherapy regimens with or without percutaneous radiation therapies.

Keywords

Radioembolization · ⁹⁰Yttrium · Trials · Colorectal cancer · Hepatocellular carcinoma · Metastatic breast cancer · Neuroendocrine tumor

schaften besitzen, ist u. U. eine strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD) zu befürchten. Diese synergistischen Eigenschaften von Thymidylate-Synthase-Inhibitoren und ⁹⁰Yttrium könnten aber neue Möglichkeiten eröffnen. Mögliche Einsatzgebiete wären neben dem CRC und Mammakarzinom (MBC) u. a. das hepatisch metastasierte Pankreas- und Ovarialkarzinom.

Im Prinzip kann durch die Kombination von strahlensensibilisierenden Substanzen und perkutaner Strahlentherapie eine höhere Ansprechrate der Tumoren und damit verbunden eine Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression erreicht werden [34]. Dazu ist es aber erforderlich, dass Untersuchungen zur Frage der Toxizität, Dosisstoleranz (Dosiseskaltationsstudien) und des optimalen Zeitpunkts der Radioembolisation mit strahlensensibilisierenden Substanzen durchgeführt werden, ehe der klinische Einsatz erwogen werden kann.

Derzeit wird die Radioembolisation, zumindest in Europa, in erster Linie nach dem Versagen etablierter chemotherapeutischer Konzepte als Dritt- oder Viertlinientherapie mit dem Ziel der Palliation eingesetzt. Bisher ist unklar, ob die Radioembolisation nicht schon eher eingesetzt werden sollte und wie sie bei leberdominanter Tumorerkrankung am besten in moderne, chemotherapeutische Konzepte eingebunden werden kann. Dazu sind Studien erforderlich, in denen festgestellt werden muss, ob derartige Konzepte das Überleben und die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Erste Phase-I-Studien mit der Kombination von ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären und modernen Chemotherapeutika (first- und second-line) mit 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin (FOLFOX) sowie 5-FU, Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) zeigen ein akzeptables Toxizitätsprofil und viel versprechende Tumoransprechraten [11, 35]. Es ist dringend zu fordern, dass Phase-II/III-Studien initiiert werden, um die Effektivität dieser Kombinationstherapien zu untersuchen.

Ein weiteres mögliches Forschungsgebiet ist der Einsatz der Radioembolisation im Verbund mit modernen chemotherapeutischen Konzepten unter Ver-

wendung monoklonaler Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab). Auch wenn diese wachstumshemmenden Antikörper eine zunehmende Rolle bei der Tumorthherapie spielen [8, 10], kann der antiangiogenetische Effekt dieser Antikörper die Durchführung katheterbasierter transarterieller Therapieverfahren erschweren oder sogar unmöglich machen.

Beim hepatisch metastasierten Mammarkarzinom könnte die Kombination von Capecitabine und Radioembolisation nach dem Versagen einer Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapie Erfolg versprechend sein. Gleiches gilt auch für die Kombination aus 5-FU, Floxuridine und Capecitabine beim hepatisch metastasierten CRC. Die potenziell verbesserte Tumoransprechrates durch die Strahlensensibilisierung der Leber (Tumoren) bedarf vorsichtiger und sorgfältig durchgeführter Phase-I-Studien.

Radioembolisation mit ^{90}Y -Mikrosphären beim hepatozellulären Karzinom

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Die Erkrankung bleibt lange klinisch stumm und ist bei Diagnose häufig weit fortgeschritten. Insbesondere aufgrund der zunehmenden Häufigkeit von Hepatitis C und alkoholinduzierten Lebererkrankungen und der dadurch verursachten Leberzirrhose, wird in den nächsten Jahren eine stark ansteigende Inzidenz des HCC prognostiziert. Die Lebertransplantation ist, soweit die Einschlusskriterien erfüllt sind, die einzige kurative Behandlungsoption für diese Patienten [26, 28]. Diese Behandlungsoption steht aber nur für einen kleinen Teil der Patienten zur Verfügung. Der steigenden Nachfrage an Lebertransplantationen steht eine begrenzte Verfügbarkeit an Spenderorganen gegenüber, sodass andere wirksame Behandlungsverfahren benötigt werden, mit denen die Zeit bis zu einer Lebertransplantation überbrückt werden kann, ohne dass es dabei zu einer Progression des Tumorleidens kommt, bzw. mit deren Hilfe die Überlebenszeit der Patienten verbessert werden kann. Weltweit wird dazu am häufigsten die transarterielle Chemoembolisation (TACE) eingesetzt [2, 25, 27].

Da die HCC überwiegend eine starke arterielle Vaskularisation besitzen, bietet sich der Einsatz von ^{90}Y -Mikrosphären bei dieser Tumorentität an. Von mehreren Autoren wurde über vielversprechende Ergebnisse bei der Radioembolisation fortgeschrittener HCC berichtet [9, 12, 23, 24, 32, 33].

Prinzipiell erscheint es folgerichtig, davon auszugehen, dass mit der Kombination von Radioembolisation und TACE ein kumulativer antitumoraler Effekt erreicht werden kann. Durch die intraarterielle Applikation von ^{90}Y -Mikrosphären wird die Durchblutung der Tumormanifestationen in der Leber deutlich reduziert. Nach Abklingen der Aktivität unter therapeutisches Niveau (2 Wochen) könnte anschließend eine TACE erfolgen. Die im Rahmen der TACE applizierten zytotoxischen Agenzien würden dann in einem hypoxischen Umfeld die verbliebenen (strahlenresistenten) Tumorzellen angreifen.

Eine besonders attraktive Einsatzmöglichkeit der Radioembolisation könnte darin bestehen, dieses Verfahren zum „Downstaging“ bei Patienten mit HCC einzusetzen. Kulik et al. [22] konnten 50% von Patienten mit einem initialem T₃-Stadium durch die Verabreichung von ^{90}Y -Mikrosphären in ein T₂-Stadium (Milan-Kriterien) überführen. Auf dieser Basis konnten sie im weiteren Verlauf durch RFA, chirurgische Resektion oder orthotope Lebertransplantation behandelt werden. Eine bisher unbeantwortete und nur durch große randomisierte Studien zu klärende Frage ist, ob Patienten nach Downstaging und Transplantation einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten erlangen, die initial mit einem T₂-Tumor vorstellig und gleich transplantiert wurden.

Die „American Association for the Study of Liver Disease“ hat zusätzlich eine Untergruppe von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, Gefäßinvasion (Portalvenenthrombose) und Tumorsymptomatik im „Barcelona-Clinic-Liver Cancer“- (BCLC-)Stagingsystem identifiziert, die von einer Radioembolisation profitieren könnten [3]. Salem et al. [31] konnten zeigen, dass die Radioembolisation auch bei Teilthrombose der V. portae (aber erhaltenem hepatopetalem Fluss)

Hier steht eine Anzeige.



ohne eine erhöhte Komplikationsrate erfolgen kann, wenn die ^{90}Y -Mikrosphären nicht bis zu einer kompletten intraarteriellen Stase injiziert werden. Dementsprechend kann bei Patienten mit einer Thrombose des rechten oder linken Pfortaderastes eine lobare Radioembolisation des kontralateralen Leberlappens erwogen werden.

Es besteht ein hoher Forschungsbedarf, um die Sicherheit und Wirksamkeit der ^{90}Y -Mikrosphären im Vergleich zur TACE, Embolisation ohne Chemotherapeutika (TAE), drug-eluting beads und supportiver Behandlung zu ermitteln. Auch wenn der antitumorale Effekt der Radioembolisation von den meisten Autoren vornehmlich dem Effekt der Bestrahlung und weniger dem Embolisierungseffekt der Sphären zugeordnet wird, wäre ein Vergleich von ^{90}Y -Mikrosphären mit nichtradioaktiven Mikrosphären vergleichbarer Größe (20–40 μm) wichtig, da die Embolisation mit Mikrosphären möglicherweise weitaus effektiver ist als die mit den herkömmlichen Embolisaten.

Die prophylaktische Radioembolisation der verbliebenen Lebersegmente bei Patienten, die sich zuvor einer atypischen Leberteilektomie oder einer Hemihepatektomie bei HCC oder Lebermetastasen unterzogen haben, wird kontrovers diskutiert. Dieses Vorgehen würde eine weitere Radioembolisation bei evtl. neu auftretenden Metastasen ausschließen, da die Strahlentoleranz der Leber überschritten würde. Zudem ist davon auszugehen, dass kleinste Lebermetastasen ihre Blutversorgung aus dem portalvenösen System beziehen [41], sodass ein prophylaktische Radioembolisation das eigentliche Zielvolumen (kleinste Metastasen) u. U. gar nicht erreichen würde. Zöge man eine derartige Studie in Betracht, könnten nur das Überleben bzw. die Zeit bis zum Tumorrezidiv als Studienendpunkte herangezogen werden, da man die kleinsten Metastasen mit den heutigen bildgebenden Verfahren nicht darstellen kann.

Beim Patienten mit fortgeschrittenem HCC und Leberzirrhose muss festgestellt werden, ob der zu erwartende Benefit der Radioembolisation gegenüber der möglichen Gefahr einer RILD überwiegt.

Radioembolisation mit ^{90}Y -Mikrosphären bei hepatischen Metastasen neuroendokriner Tumoren

Ähnlich wie das HCC sind die Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren stark hypervaskularisiert, daher sind günstige Voraussetzungen für katheterbasierte Therapiemaßnahmen erfüllt.

Die häufigsten neuroendokrinen Tumoren sind das Karzinoid, gastroenteropankreatische- (GEP-) und Nebennierentumoren. Karzinoide treten zumeist im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge auf, GEP-Tumoren entstehen vorzugsweise in Magen, Darm oder Pankreas. Man unterscheidet Gastrinome, Glukagonome, Insulinome und Somatostatinome. Insbesondere Karzinoide mit Lebermetastasen neigen zu exzessiver Serotoninproduktion und -ausschüttung mit dem daraus resultierenden Karzinoidsyndrom. Dieses Syndrom ist durch Durchfälle, Flush-Symptomatik und asthmaähnliche Atembeschwerden gekennzeichnet; daneben werden Appetitverlust und Gewichtsabnahme häufig beobachtet.

Die Behandlung hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumoren zielt auf die Reduktion der Tumormasse, Beherrschung der durch die Hormonausschüttung verursachten Symptome und eine Lebensverlängerung. Die etablierten Behandlungsverfahren sind die Metastasenresektion, Lebertransplantation und die Verabreichung von Somatostatinanaloga (Octreotide, Lanreotide). Weitere Optionen sind ablative Verfahren (RFA, Kryoablation) und katheterbasierte Verfahren (TAE, TACE) sowie rezeptorabhängige Behandlungen wie Indium- (^{111}In -)Octreotide oder ^{90}Y -DOTA-Lanreotide.

Auch wenn bisher wenige Daten zum Einsatz der Radioembolisation bei hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren publiziert wurden [4, 17, 19, 21], sind die Ergebnisse jedoch in Bezug auf Größenreduktion und Symptomkontrolle sehr viel versprechend. Bei einigen Patienten konnte die palliative Octreotid-Therapie ausgesetzt werden, da die paraneoplastischen Symptome nach Radioembolisation nicht mehr in Erscheinung traten. Die Mehrheit der Patienten in diesen Studien zeigte in den bildgebenden Nach-

sorgeuntersuchungen und auch in den Labortests (Chromogranin A) ein Ansprechen auf die Therapie. Aufgrund dieser Ergebnisse und der sehr niedrigen Toxizität sollten randomisierte Studien mit Radioembolisation und den etablierten Verfahren (z. B. Resektion, Somatostatinanaloga) durchgeführt werden.

Radioembolisation bei Tumorerkrankungen außerhalb der Leber

Prinzipiell ist es durchaus denkbar, dass jeder angiographisch erreichbare Tumor auch außerhalb der Leber mit Radioembolisation behandelt werden könnte. Mögliche Indikationen sind das Meningeom, Glioblastoma multiforme, HNO-Tumoren, Nierenzellkarzinome und Lungentumoren. Nachdem z. B. das Auftreten einer Hautnekrose im Zusammenhang mit einer Radiosynoviorthese beschrieben wurde [36], müsste vor einer Radioembolisation oberflächlicher Tumoren der Gefäßstatus sehr genau evaluiert werden. Bevor jedoch überhaupt an die Einführung einer solchen Therapie in onkologische Konzepte gedacht werden kann, müssen In-vitro- und Tierstudien und u. U. Phase-I-Studien an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Perspektiven der Dosimetrie

Die Bestimmung der zu applizierenden Aktivität der ^{90}Y -Harz- als auch für Glas-Mikrosphären ist unterschiedlich, jedoch in beiden Fällen nicht vollständig befriedigend. Daher sollten weitere Bemühungen unternommen werden, um die Dosisplanung zu optimieren und so einerseits einen möglichst hohen antitumoralen Effekt zu erzielen und andererseits das umgebende gesunde Lebergewebe soweit wie möglich zu schonen. Eine Ex-vivo-Studie zeigte beim HCC und CRC eine Strahlendosis im Tumor von 100–3000 Gy und einen steilen Dosisabfall außerhalb des Tumorgewebes [20], dennoch bleibt insbesondere bei anderen Tumorentitäten die Dosimetrie umstritten.

Da sich die Verteilung der Mikrosphären auf Grund des embolisierenden Effekts der Sphären und der sich konseku-

tiv ändernden Flussverhältnisse während der Applikation verändert, ist eine exakte Vorhersage schwierig. Das 99mTc -makroaggregierte Albumin, das bei der Voruntersuchung den Patienten intraarteriell zur Bestimmung des Verteilungsmusters, möglicher extrahepatischer Deposition und zur Bestimmung des hepato pulmonalen Shuntvolumens injiziert wird, könnte für die Dosisplanung genutzt werden. Als Alternative wären auch Mikrosphären aus Glas oder Harz denkbar, die zur Abschätzung ihrer Verteilung intraarteriell injiziert werden. Daraus könnte die Exposition des Tumors und des gesunden Leberparenchyms direkt errechnet werden, um so die optimale Dosis für den Tumor bei einer minimalen Exposition des gesunden Parenchyms zu bestimmen. Möglicherweise wären auf diese Weise, ähnlich wie bei der TACE, wiederholte Radioembolisationen bei minimiertem Risiko einer strahleninduzierten Lebererkrankung möglich. Wenn es gelingt, die Mikrosphären zu markieren und mit modernen bildgebenden Verfahren, wie z. B. der MRT, abzubilden, wäre dies für die Therapie- und Dosisplanung sehr hilfreich.

Radioembolisation und alternative Studienendpunkte

Das Überleben ist die entscheidende Erfolgskontrolle für die Beurteilung der Wirksamkeit lokal-ablativer Therapiemaßnahmen. Da dies eine längere Nachbeobachtungszeit voraussetzt und immer neue chemotherapeutische Konzepte eingeführt werden, ist dies schwer zu realisieren. Daher existiert ein Bedarf an alternativen Methoden zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapieformen, um behandelnde Ärzte, Wissenschaftler und Statistiker gleichermaßen von einem Behandlungskonzept zu überzeugen. Die Ansprechrate des Tumors im Sinne einer Größenreduktion wurde lange Zeit als wertvolles alternatives Maß angesehen, doch fehlt bis heute der eindeutige Nachweis, dass ein besseres Ansprechen eines Tumors mit einem längeren Überleben korreliert.

Die Lebensqualität der Patienten, die sich intensiven Behandlungsverfahren unterziehen müssen, ist von großer Be-

deutung, insbesondere wenn sie nur noch eine begrenzte Lebenserwartung haben. Die Radioembolisation hat in mehreren Studien und bei verschiedenen Tumorentitäten ein sehr niedriges Toxizitätsprofil gezeigt. Es fehlen aber bisher prospektiv-randomisierte Studien zur Bestimmung der Lebensqualität unter Einbeziehung der Radioembolisation.

Für die Bewertung der Effektivität einer Tumorbehandlung können neben der mittleren Überlebenszeit als alternative Studienendpunkte die Zeit bis zur Tumorprogression oder die progressionsfreie Überlebenszeit dienen. Diese Endpunkte stellen einen Kompromiss zwischen der Notwendigkeit dar, klinisch relevante Überlebensdaten für Therapiekonzepte zu ermitteln, aber andererseits den Patienten bei Tumorprogression den Zugang zu neuen, experimentellen Therapieformen nicht zu verwehren. Zur Ermittlung der Wirksamkeit im Sinne eines Überlebensvorteils einer bestimmten Therapie wäre es notwendig, diese mit einem Kontrollarm ohne Therapie zu vergleichen. Dies ist bei größeren Patientenkollektiven ethisch nicht zu rechtfertigen.

Fazit für die Praxis

Obgleich die Radioembolisation mit 90Y -Mikrosphären bei verschiedenen Tumorentitäten ermutigende Ergebnisse gezeigt hat, bleiben weiterhin viele Fragen, aber auch Möglichkeiten offen. Die Kombination von Radioembolisation und modernen systemischen Chemotherapierégimes in Phase-I-Studien beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom zeigte eine hohe Ansprechrate der Tumoren mit einer Stabilisierung der Lebermanifestationen und gleichzeitig akzeptabler Toxizität. Ob ein synergistischer Effekt von strahlensensibilisierenden Substanzen und 90Y -Mikrosphären das Risiko einer strahleninduzierten Leberschädigung rechtfertigt, ist noch unklar. Um dies zu klären, müssen kontrollierte, randomisierte Studien der Radioembolisation mit 90Y -Mikrosphären in Kombination mit „State-of-the-art“-Chemotherapien im Vergleich zur Chemotherapie allein durchgeführt werden. Die Indikation der Radioembolisation bei Patienten mit HCC wurde in jüngerer

Zeit mit gutem Erfolg ausgeweitet bis hin zum „Downstaging“ und anschließender Organtransplantation oder Anwendung anderer lokal-ablativer Verfahren. Die Radioembolisation konkurriert dabei mit neuen Entwicklungen der transarteriellen Chemoembolisation mit „drug-eluting beads“.

Nicht selten treten bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen lebensbedrohliche und unter Chemotherapie progressive Lebermetastasen auf. In dieser palliativen Situation können, wie aktuelle Studien zeigen, mit der Radioembolisation als Monotherapie viel versprechende Ergebnisse erzielt werden. Die Größenreduktion bzw. die Stabilisierung der Lebertumormasse erlauben vielen Patienten eine „Chemotherapiepause“, während der sich der Allgemeinzustand der Patienten stabilisieren kann, sodass zu einem späteren Zeitpunkt die systemische oder regionale Tumorthherapie fortgesetzt werden kann. Insgesamt hat sich die Radioembolisation als wirkungsvolles Verfahren bei der Behandlung fortgeschrittener Lebertumoren erwiesen. Klinische Studien und die Entwicklung eines gemeinsamen Registers mit einheitlichen Kriterien zur Erfassung der Wirksamkeit und Toxizität der SIRT sind zu fordern, um die Rolle der Radioembolisation im gesamt onkologischen Konzept von Tumorerkrankungen der Leber zu bestimmen.

Korrespondenzadresse

Dr. T.F. Jakobs

Institut für Klinische Radiologie,
Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Marchioninistraße 15, 81377 München
tobias.jakobs@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V et al. (2007) 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol* 18: 621–628
2. Bruix J, Llovet JM, Castells A et al. (1998) Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27: 1578–1583

3. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208–1236
4. Coldwell D, Nutting C, Kennedy AK (2005) Use of yttrium-90 SiSpheres to treat metastatic unresectable neuroendocrine tumors to the liver. World Congress of Gastrointestinal Cancer, June 27–30, Barcelona, Spain
5. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW (2007) Use of Yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(3): 800–804
6. Gramont A de, Figer A, Seymour M et al. (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938–2947
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041–1047
8. Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N et al. (2007) Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 7: 91
9. Geschwind JF, Salem R, Carr BI et al. (2004) Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: 194–205
10. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25: 1539–1544
11. Goldstein D, van Hazel G, Pavlakis N et al. (2005) Selective internal radiation therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with irinotecan: a phase I dose escalation study. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 13–17, Orlando, FL
12. Ho S, Lau JW, Leung TW (2001) Intrahepatic (90)Y-microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 42: 1587–1589
13. Jakobs TF, Hoffman RT, Dehm K et al. (2007) Regional 90Yttrium micropshere treatment of chemorefractory colorectal cancer liver metastases. Submitted
14. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T et al. (2007) Radioembolization in patients with breast cancer hepatic metastases. Submitted
15. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G et al. (2007) Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. *Eur Radiol* 17: 1320–1330
16. Kennedy A, Nag S, Salem R et al. (2007) 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* 68: 13–23
17. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C et al. (2005) Hepatic brachytherapy for GI neuroendocrine tumors with Y90 microspheres: long-term USA results. International Congress on Anti-Cancer Treatment, February 1–4, Paris, France
18. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C et al. (2006) Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 412–425
19. Kennedy AS, McNeillie P et al. (2006) Fractionation, dose selection, and response of hepatic metastases of neuroendocrine tumors after Y90 microsphere brachytherapy. Annual Meeting of the American Brachytherapy Society, May 10–12, Philadelphia
20. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D et al. (2004) Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 1552–1563
21. King J, Morris DL, Glenn D et al. (2006) Pilot study of SIR-Spheres in liver metastases from neuroendocrine cancer (NETLM). Third European Neuroendocrine Tumor Society (ENTS) Conference, Prague, Czech Republic
22. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L et al. (2006) Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 94: 572–586
23. Lau WY, Ho S, Leung TW et al. (1998) Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90Yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 583–592
24. Lau WY, Leung WT, Ho S et al. (1994) Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 70: 994–999
25. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362: 1907–1917
26. Llovet JM, Fuster J, Bruix J (1999) Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30: 1434–1440
27. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734–1739
28. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693–699
29. Miller KD, Sledge GW jr (1999) The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 13: 415–434
30. Rhee TK, Omary RA, Gates V et al. (2005) The effect of catheter-directed CT angiography on yttrium-90 radioembolization treatment of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 16: 1085–1091
31. Salem R, Lewandowski R, Roberts C et al. (2004) Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 15: 335–345
32. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B et al. (2005) Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 16: 1627–1639
33. Sangro B, Bilbao JI, Boan J et al. (2006) Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 792–800
34. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE (2007) The concurrent chemoradiation paradigm – general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 86–100
35. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B et al. (2007) Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 25: 1099–1106
36. Sojan S, Bartholomeusz D (2005) Cutaneous radiation necrosis as a complication of yttrium-90 synovectomy. *Hell J Nucl Med* 8: 58–59
37. Stathopoulos GP, Rigatos SK, Stathopoulos JG et al. (2005) Efficacy and tolerability of oxaliplatin plus irinotecan 5-fluorouracil and leucovorin regimen in advanced stage colorectal cancer patients pretreated with irinotecan 5-fluorouracil and leucovorin. *Am J Clin Oncol* 28: 565–569
38. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ (2000) Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 26: 151–168
39. Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM (2006) Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg* 76: 696–703
40. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229–237
41. Voboril R (2005) Blood supply of metastatic liver tumors: an experimental study. *Int Surg* 90: 71–77