

Klinik für Strahlendiagnostik und Nukleartherapie

Neue Behandlungsmethoden von Lebertumoren: Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Einleitung

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) wird zur Behandlung von primären Leberkrebs und Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren eingesetzt. Die SIRT ist vor allem dann indiziert, wenn chirurgisches Vorgehen, lokal ablativ Maßnahmen (Radiofrequenzablation [RFA]) nicht indiziert sind oder wenn Chemotherapien keinen Erfolg mehr zeigen oder kontraindiziert sind.

Auf Grund der Kürze des Artikels kann natürlich nur ein kurzer Überblick gegeben werden, eine sehr gute Übersicht liefern die Übersichtsartikeln von Salem.

Generell sollte auf Grund der Vielschichtigkeit der Therapie von Lebertumoren die Indikation zur SIRT von einem interdisziplinären Tumorboard aus Onkologen, Gastroenterologen, Chirurgen, interventionell erfahrenen Radiologen gestellt werden.

Anatomische und physikalische Grundlagen

Während das gesunde Lebergewebe zu über 75% von der Pfortader versorgt wird, beziehen Lebertumoren und Lebermetastasen ihre Blutversorgung zu 90% über die arterielle Strombahn. Die Möglichkeit der Tumortherapie über die Arteria hepatica basiert auf dieser Tatsache, dass die gesunde Leber von zwei Gefäßsystemen versorgt wird, wobei Lebertumoren meist von der Leberarterie versorgt werden. Das bedeutet, dass Chemotherapeutika oder andere Medikamente, die über die arterielle Strombahn appliziert werden, in sehr viel höherer Konzentration im Tumor kumulieren, als im gesunden Lebergewebe. Im Gegensatz zur „klassischen“ transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation beruht die Wirkung der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) auf einer Kombination von interstitieller Strahlentherapie und einer arteriellen Mikroembolisation.

Der zelldestruierende Effekt der externen Bestrahlung ist, unabhängig von der Histologie der Tumorzellen, bereits bewiesen. Allerdings und trotz technischer Weiterentwicklungen wie

z.B. der stereotaktischen oder der 3D-Bestrahlung ist die perkutane Strahlentherapie aufgrund der reduzierten Toleranz des zirrhotisch geänderten Leberparenchyms für die Behandlung des HCC noch experimentell.

Bei der Radioembolisation werden dagegen radioaktive Mikrosphären in die Aa. hepatica dextra und sinistra intern selektiv injiziert. Bei dieser selektiven internen Radiotherapie (SIRT) wird meist ⁹⁰Yttrium, ein betastrahlend emittierendes Isotop mit einer physikalischen Halbwertszeit von 64,2 Stunden verwendet. Die Penetration im Gewebe beträgt durchschnittlich 2,5mm. Für die SIRT wird dieser Betastrahler an unlösliche Harzmikrosphären mit einem mittleren Durchmesser von 32µm gekoppelt. Der Vorteil dieser Therapie ist die Kombination einer hohen lokalen Strahlendosis im Tumorgewebe mit dem arteriellen Embolisierungseffekt der Mikrosphären. Die durchschnittliche applizierte Aktivität hängt von dem Tumolvolumen und der Leberfunktion ab und beträgt durchschnittlich 3 GBq (0,8-5 GBq). Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen in und um das Tumorgewebe. Die beim Zerfall des Yttrium-90 emittierten Betastrahlen haben aufgrund ihrer geringen Energie (0,935 MeV) eine Penetrationstiefe von durchschnittlich nur 2,5 mm im Gewebe und entfalten ihre lokale, strahlentherapeutische Wirkung daher unter weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Leberparenchyms.

Indikationen, Kontraindikationen und erste Ergebnisse

Bei der SIRT handelt es sich um ein palliatives Verfahren, mit dessen Hilfe eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität erreicht



werden kann [3, 4]. Derzeit kommt die SIRT in der Behandlung von Lebermetastasen erst dann zum Einsatz, wenn gängige Chemotherapien keinen Erfolg mehr bringen oder auf Grund schwerwiegender Nebenwirkungen vom Patienten nicht vertragen werden. Da die Therapie potentiell auch gesundes Lebergewebe schädigen kann, ist eine gute Leberfunktion Voraussetzung. Derzeit werden ein Bilirubin von unter 2 mg/dl sowie ein Quick unter 50 % als Grenzwert angesehen. Außerdem wird von den Herstellern eine Erhöhung der Transaminasen über das 5-fache der Norm als Kontraindikation angegeben.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Leberkrebs (Hepatozelläres Karzinom: HCC) sollte noch restriktiver mit der Indikationsstellung umgegangen werden. Ausschlusskriterien für die SIRT sind eine vorangegangene perkutane Strahlentherapie der Leber, auf Grund von nicht kalkulierbaren kumulativen Effekten sowie eine Chemotherapie mit Capecitabine, die weniger als 6 Wochen zurückliegt, für die schweren Nebenwirkungen bis

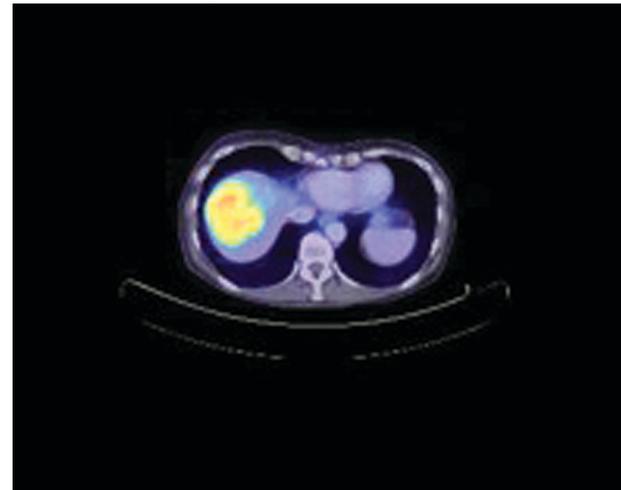
hin zum Leberversagen beschrieben sind. Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion ist als relative Kontraindikation zu sehen. Die gesamte Tumormasse im Bereich der Leber spielt keine wesentliche Rolle. Erst wenn mehr als 60 % des Lebervolumens durch Metastasen ersetzt sind, muss in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und der Leberfunktion entschieden werden, ob die SIRT noch zum Einsatz kommen soll. Von der SIRT sollte auch abgesehen werden, wenn manifeste extrahepatische Metastasen vorliegen, da diese Patienten nicht von der Durchführung der Therapie unbedingt profitieren. Eine Ausnahme können stabile Knochenmetastasen (z.B. beim Mammakarzinom), da diese üblicherweise keinen Einfluss auf das Überleben haben. Im Jahre 1998 berichteten Lau et al über den Einsatz von ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären zur Behandlung nicht resektabler HCC bei 71 Patienten [5]. Eine Tumorzellenreduktion von über 50% wurde bei 19 von 71 Patienten erreicht. Bei 46 Patienten mit erhöhter AFP vor Therapie zeigte sich in 89% der Fälle eine Reduktion des AFP-Levels nach Durchführung bis zu 5 Therapiezyklen. Durch das erfolgreiche Downstaging konnte 4 der 71 Patienten nach der Radioembolisation eine chirurgische Resektion durchgeführt werden. Sangro et al berichteten über 24 Patienten mit HCC [6]. Die applizierte Radioaktivität lag im Median bei 2,2 GBq mit einer medianen Strahlendosis für den Tumor von 106 Gy. Ein partielles Ansprechen (PR) wurde bei 90% der Patienten beobachtet, das mediane Überleben aller Patienten betrug 7 Monate. Als Nebenwirkungen wurden geringgradige Oberbauchschmerzen beobachtet. Allerdings verstarben 2 Patienten an einem strahleninduzierten Leberversagen.

Vorbereitende Untersuchungen

Nach Sichtung der erforderlichen Unterlagen (Anamnese, Labor, geeigneter Bildgebung, Krankengeschichte) und Indikationsstellung durch ein Tumorboard müssen zwingend vorbereitende Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu zählt üblicherweise eine Kernspintomographie der Leber, um das Volumenverhältnis zwischen Leber und Tumor abschätzen zu können, was für die

Dosisberechnung von zentraler Bedeutung ist. Außerdem sollte ein Ganzkörper-CT, besser PET-CT vorliegen, das eine extrahepatische Metastasierung ausschließt. Dann erst wird eine Angiographie durchgeführt, bei der die intraabdominellen Gefäße – vor allem aber die Leberarterien – dargestellt werden müssen. Hier werden selektiv 80 – 100 MBq ^{99m}Tc-MAA in die linke und rechte Arteria hepatica injiziert. Eine thorako-abdominale Szintigraphie erfolgt dann

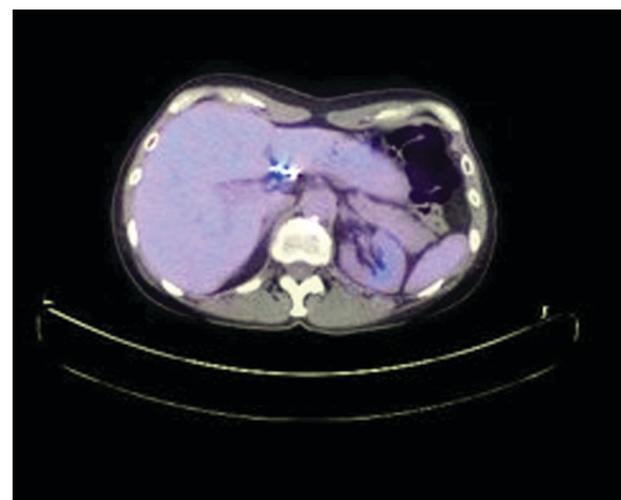
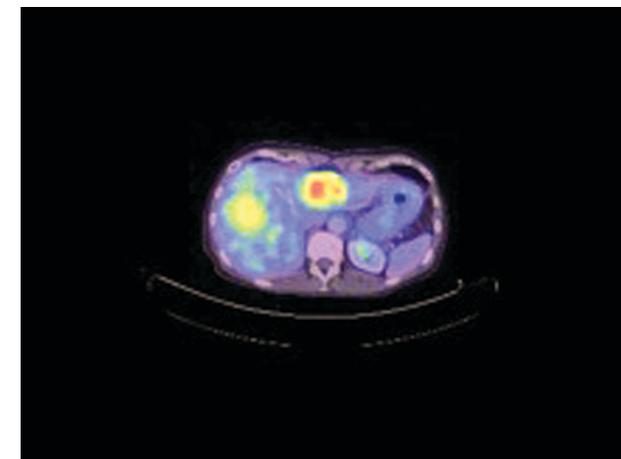
Pathologische Stoffwechselaktivität mehrerer Tumoren im Segment 8, 5 und 2/3 der Leber



im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang, um eine Verbindung zu intraabdominellen Gefäßterritorien oder Gefäß-Shunts in die pulmonalen Strombahn und damit eine unbeabsichtigte Deposition von Partikeln in extrahepatischen Gefäßen auszuschließen. Da die Partikelgröße des ^{99m}Tc-MAA ungefähr der therapeutisch eingesetzten Mikrosphären vergleichbar ist, liefert die Szintigraphie wichtige Informationen bzgl. der intrahepatischen Verteilung der Aktivität als auch des Shunt-Anteils. Ein Shuntanteil von über 20% der Lunge ist als absolute Kontraindikation zu sehen, da ansonsten eine Strahlenpneumonitis zu befürchten wäre.

Nur wenn bei den Voruntersuchungen keine Kontraindikationen zu verzeichnen waren, wird die Behandlung der ganzen Leber (sofern beide Leberlappen vom Tumor betroffen sind) in einer Sitzung angestrebt. Dazu wird immer die Arteria gastroduodenalis mittels geeigneter Coils verschlossen, um einen extrahepatischen Abstrom der Sphären zu verhindern. Wenn

Komplette Rückbildung der Tumoraktivität nach erfolgreicher interventionelle Therapie



nötig werden auch Arteria gastrica dextra, Arteria cystica oder andere kleine viszerale Gefäße verschlossen. Unter einer Begleitmedikation bestehend aus Analgetika, Antiemetica,

Steroiden und Protonenpumpen-Blockern wird die Therapie von den Patienten in der Regel gut vertragen. Nach Beendigung der SIRT wird eine post-therapeutische Bremsstrahlenszintigraphie zur Kontrolle und Doku-

mentation der Verteilung der Mikrosphären durchgeführt.

Komplikationen der SIRT

Insgesamt ist die SIRT bei entsprechender Patientenvorbereitung eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme und vor allem auch komplikationsarme Therapie (<5% Komplikationen). Neben den üblichen Nebenwirkungen einer Katheterintervention (Hämatom an der Punktionsstelle, Gefäßverletzung, Nachblutung) sowie sehr seltenen allergischen Reaktionen auf das bei der Angiographie verwendete jodhaltige Kontrastmittel. Spezifische Nebenwirkungen und Komplikationen können dennoch auftreten.

Zu den am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen gehören neben epigastrischem Druckgefühl und Brennen vor allem Übelkeit und Brechreiz [1]. Seltener treten Rückenschmerzen, Schüttelfrost oder eine Temperaturerhöhung (bis 38°C) noch während der Intervention auf. Im weiteren Verlauf nach Therapie lassen sich bei einigen Patienten grippeähnliche Symptome wie eine moderate nächtliche Temperaturerhöhung, Abgeschlagenheit oder eine subjektiv reduzierte Belastbarkeit diagnostizieren. Selten finden sich Symptome einer Pankreatitis mit vorübergehender Erhöhung von Laborparametern (Amylase, Lipase), die sich meist unter symptomatischer Therapie mit Nahrungskarenz und Flüssigkeitssubstitution spontan zurückbilden. Im weitesten Sinne zu intrahepatischen Komplikationen zählt auch die strah-

leninduzierte Cholezystitis, die bei einer Implantation von Resinpartikeln in das arterielle Gefäßbett der Gallenblase auftreten kann. Eine weitere Komplikation, die noch Wochen nach Therapie auftreten kann, ist die Entstehung von Leberabszessen auf dem Boden von infizierten Tumorknoten.

Die am meisten gefürchtete Komplikation ist das strahleninduzierte Leberversagen (RILD – radiation induced liver disease). Bei dieser Komplikation kommt es zu einer fortschreitenden Dekompensation der Leberfunktion, unterschiedlichen Schweregrades, die im Extremfall auch zum völligen Leberversagen führen kann. Extrahepatischen Komplikationen werden von einer Fehlimplantation der radioaktiven Partikel ausgelöst (gastrointestinale, pankreatische und ösophageale Komplikationen) [5, 7]. Die Kombination aus Strahlung und Verringerung bzw. vollständigem Stopp des Blutflusses durch die Embolisation auf kapillarer Ebene mit der daraus resultierenden Gewebshypoxie können Ulzerationen oder sogar Perforationen von Magen, Ösophagus oder Duodenum auslösen [5, 7], die mit einer Standardtherapie aus z.B. Protonenpumpenblockern häufig nicht oder nur schwer in den Griff zu bekommen sind und gelegentlich sogar chirurgisch behandelt werden müssen. Weiter kann eine strahleninduzierte Pneumonitis durch Shuntverbindungen aus der Leber in die Lunge auftreten [1]. Da die Lunge sehr sensibel gegenüber

Üblicherweise wird eine erste Kontrolle nach etwa 4-6 Wochen empfohlen, dann nach weiteren 4-6 Wochen, gefolgt von vierteljährigen Intervallen im ersten Jahr. Bei der SIRT spielt vor allem die Bildgebung – und hier die funktionelle Bildgebung mittels PET-CT, alternativ dynamischer Kernspintomographie, eine gewichtige Rolle. Die RECIST-Kriterien sind ein diskutables Maß für ein Therapieansprechen, die nach der SIRT wegen unterschiedlicher Veränderungen (intra-tumorale Nekrose) nur bedingt aussagekräftig sind; besser für die Evaluierung der Nekrose sind die EASL-Kriterien. Nach SIRT lassen sich zentral nekrotische Tumorareale, bzw. eine ödematöse Schwellung der Tumoraläsion mit den RECIST-Kriterien falsch positiv interpretiert. Der Vorteil der Kombination aus PET und CT liegt in der simultanen Erfassung der Tumormorphologie (CT) und des Tumormetabolismus (PET). Das PET-CT erlaubt somit nicht nur eine akkurate Beurteilung von hepatischem sondern auch von extrahepatischem Tumorbefall. Der Nachteil des PET-CT liegt jedoch in der relativ geringen räumlichen Auflösung, so dass kleinste Metastasen der Detektion entgehen können. Hier kann das MRT mit einem sehr guten Weichteilkontrast und der Möglichkeit der Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel einen weiteren wichtigen Beitrag zur Nachsorge dieser Patienten liefern.

Angiographie mit pathologischen Tumorgefäßen im rechten Leberlappen Embolisation der nicht hepatischen Arterien mittels coils



Strahlung ist, sind bereits kleine Dosen Yttrium 90 ausreichend, die häufig letal verlaufende Pneumonitis auszulösen, weshalb ein Lungenshunt über 20% in der vor der Therapie durchgeführte TcMAA Angiographie eine absolute Kontraindikation für die Behandlung darstellt [8, 9].

Nachsorge

Selbstverständlich sind bei Nachsorgeuntersuchungen nach SIRT die körperliche Untersuchung, Laborparameter und die Tumormarker von zentraler Bedeutung und sollte sich vom zeitlichen Ablauf an den üblichen Nachsorgeintervallen bei anderen onkologischen Therapien orientieren.

Zusammenfassung

Die SIRT ist bei therapierefraktären primären und sekundären Lebertumoren eine wertvolle palliative Behandlungsoption. Allerdings muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen. Erste Studien zeigen insbesondere bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom und dem hepatozellulären Karzinom vor allem auch beim Überleben nach Therapie einen Benefit für die Patienten. Die Indikationsstellung zur SIRT muss fächerübergreifend nach ausführlicher Evaluation mittels klinischer Untersuchung, Laborparametern, PET-CT, MRT und 99mTc-MAA-Injektion erfolgen.

Philippe L Pereira
Ralf-Thorsten Hoffmann