J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2021 · 19:10–17
<https://doi.org/10.1007/s41971-021-00091-z>
 Angenommen: 23. Februar 2021
 Online publiziert: 22. März 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Eva Braunwarth¹ · Stefan Stättner²

¹ Department Operative Medizin, Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Abteilung für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Salzkammergut Kliniken, Vöcklabruck, Österreich

Multimodales Management nichtresektabler Lebermetastasen – neue Therapieoptionen mit Ausblick auf sekundäre Resektion

Einleitung

Die Leber ist am häufigsten von Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC) betroffen. Bei circa 20 % der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vor, von denen circa 40 % die Leber betreffen [1, 2]. Weitere 35–60 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen, was im Allgemeinen auf eine schlechtere Prognose hinweist. Etwa ein Fünftel der Patienten verstirbt an den Folgen der Metastasen. Ohne Behandlung beträgt das mediane Überleben etwa 4–6 Monate, wie aus historischen Daten hervorgeht. Eine vollständige chirurgische Resektion der Lebermetastasen bietet das beste 5-Jahres-Überleben in der Größenordnung von 40 %, in manchen Studien sogar bis 60 %. Vergleicht man diese Zahlen mit den unbehandelten Verläufen, ist das schon ein gewaltiger Sprung. Von den resezierten Patienten können 10–20 % vollständig geheilt werden [3]. Allerdings werden nur 10–20 % der Patienten mit Lebermetastasen bei Diagnose als resektabel eingestuft, wobei die hepatobiliäre chirurgische Expertise hierfür eine wesentliche Rolle in dieser Beurteilung spielt [3–6]. Ziel sollte daher grundsätzlich eine primäre oder im Fall nichtresektabler Metastasen eine sekundäre Resektion sein, um potenzielle

Heilung oder längere Remissionen zu erzielen.

Allgemeine Behandlungsoptionen

Grundsätzlich sollte die Behandlung kolorektaler Karzinome immer multimodal und interdisziplinär erfolgen, der Wert von entsprechenden multidisziplinären Tumorboards ist daher auch unbestritten.

Die systemische Chemotherapie stellt für die Mehrzahl der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen die wichtigste Säule der Therapie dar. Zum Einsatz kommen Chemotherapieschemata wie Folinsäure – 5-Fluorouracil – Oxaliplatin (FOLFOX) und Folinsäure – 5-Fluorouracil – Irinotecan (FOLFIRI). Durch Zugabe von Bevacizumab, einem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorinhibitor, zu einer Chemotherapie auf Fluorouracilbasis konnte das Überleben signifikant verbessert werden, der Einsatz eines epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorinhibitors (Anti-EGFR) zu FOLFIRI verbessert die Überlebensrate bei Patienten mit KRAS-Wildtyp [7]. Mit Chemotherapien alleine ist im Allgemeinen mit einem Gesamtüberleben von im Median etwa 30 Monaten zu rechnen [8].

Neben der Chirurgie stellen lokal ablativ Verfahren eine wichtige Ergänzung im multimodalen Behandlungsplan dar,

die sowohl alleine, in Kombination mit Chirurgie intraoperativ oder sequenziell zur Chirurgie eingesetzt werden (■ Abb. 1).

Eine weitere Behandlungsmethode neben der Chemotherapie, insbesondere von nichtresektablen kolorektalen Lebermetastasen, stellen lebergerichtete Katheterinterventionen, wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Irinotecan beladenen Kügelchen („beads“) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT, auch als Radioembolisation bezeichnet), dar. Bei der SIRT werden über einen arteriellen Zugang mit ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y) beladene Mikrokügelchen in die die Lebermetastase versorgende Leberarterie injiziert. Durch die selektive intraarterielle Applikation kann eine tumorfokussierte, zielgerichtete Therapie angewendet werden, während die Lebertoxizität minimiert und systemische Effekte vermieden werden können [9]. Zur Vorbereitung ist eine aufwendige angiographische und nuklearmedizinische Diagnostik notwendig, die das Ausmaß hepatopulmonaler Shunts und die Tumolvolumetrie umfasst. Die Wirkung basiert auch auf der Grundlage, dass die Metastasen den größten Teil des Blutflusses aus der Leberarterie erhalten, wohingegen gesundes Lebergewebe 80 % des Bluts aus der Pfortader erhält [10]. Die SIRT kombiniert somit 2 therapeutische Effekte: zum einen die Embolisation

Abb. 1 ▲ Optionen ablativer Verfahren von kolorektalen Lebermetastasen

Abb. 2 ▲ Beurteilung der Resektabilität

der präkapillaren Tumorgefäße durch die Harzpartikel/Mikrokügelchen und zum anderen eine interstitielle Hochdosisstrahlentherapie durch das ^{90}Y [11] – ein β -emittierendes Teilchen mit einer Halbwertszeit von 64,1h und einer mittleren Eindringtiefe von 2,5mm. Dieses Kenntnis ist von Relevanz für die Therapieplanung.

Bei Verwendung der SIRT als Adjuvans zu einer First-line-Chemotherapie

führte die intraarterielle Infusion von ^{90}Y -Mikrokügelchen zu einer Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit in der Leber um 8 Monate [12].

Die selektive interne Radiotherapie – SIRT

Bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen sollte in jedem Fall eine chirurgische Resektion angestrebt werden, da

damit die besten Langzeitergebnisse ermöglicht werden. Erfahrene hepatobiliäre Zentren erreichen hier eine Mortalität von fast 0 (<2%), diese große Errungenschaft unterstreicht die Bedeutung hepatobiliärer Expertise und sollte in den multidisziplinären Besprechungen definitiv einbezogen werden. Im Fall von nichtresektablen kolorektalen Lebermetastasen (Abb. 2) stehen neben der systemischen Chemotherapie wie oben erwähnt additiv ablative Therapien (z.B. Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation) oder eine SIRT zur Verfügung. Laut Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network und der European Society for Medical Oncology (ESMO) kann die SIRT als mögliche Therapieoption bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden. Dies gilt bislang nur für die palliative Intention.

In jedem Fall ist vor der Therapie eine sorgfältige Abklärung erforderlich, um die geeigneten Patienten zu identifizieren. Tab. 1 zeigt die erforderlichen Auswahlkriterien für eine SIRT bei kolorektalen Lebermetastasen [13].

Abklärung vor Durchführung einer SIRT

Eine qualitativ hochwertige, 3-phasige Computertomographie des Körperstamms ist unabdingbare Voraussetzung, um die Lebermetastasen und etwaige extrahepatische Metastasen primär beurteilen zu können. Zur Klärung der eventuellen primären Resektabilität wird auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber mit leberspezifischem Kontrastmittel empfohlen.

Analog zu einer Leberresektion sollte eine umfassende Blutuntersuchung (Nieren- und Leberfunktionsparameter, Elektrolyte, vollständiges Blutbild sowie die Blutgerinnung mittels INR) vor geplanter Intervention erfolgen. Bei Patienten mit steigenden oder grenzwertigen Bilirubinwerten ist eine erneute Kontrolle 24 h vor der Radioembolisation ratsam, um eine ausreichende Leberfunktion sicherzustellen.

Eine ^{18}F FDG-PET/CT dient prätherapeutisch zur Detektion von extrahepatischen, vor allem lymphogenen Metastasen, die Diagnostik ist ebenfalls bedeutsam zur späteren Beurteilung des Therapieansprechens, da hiermit die SIRT-induzierte metabolische Reaktion bereits nach 4–6 Wochen zu sehen ist, wohingegen ein Therapieeffekt in der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erst nach 2–3 Monaten sichtbar wird [12, 14–16].

Nebenwirkungen der SIRT

Zu den häufigsten berichteten Nebenwirkungen zählen Fieber, Lethargie, reduzierter Appetit und Müdigkeit nach der Therapie. Gelegentlich auftretende schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen strahlungsinduzierte Ulzerationen am Magen oder Duodenum durch Fehlembolisation, Lymphozytopenie, Ikterus, Cholezystitis, Strahlenpneumonitis, Leberabszess, Strahlenhepatitis und Leberversagen [15, 16]. Zur Vermeidung von gastrointestinalen Nebenwirkungen ist die Einnahme eines Protonenpumpenhemmers ratsam. Steroide können zur Behandlung von Fatigue oder chronischen Leberschäden eingesetzt werden.

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2021 · 19:10–17
© Der/die Autor(en) 2021

<https://doi.org/10.1007/s41971-021-00091-z>

E. Braunwarth · S. Stättner

Multimodales Management nichtresektabler Lebermetastasen – neue Therapieoptionen mit Ausblick auf sekundäre Resektion

Zusammenfassung

Lebermetastasen treten bei 50 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom auf. Bei resektablen Metastasen ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Steht dies als Option nicht zur Verfügung, ist die primäre Behandlung eine systemische Chemotherapie. Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine innovative Behandlungsform für primäre und sekundäre Lebertumoren. Es handelt sich um ein minimal-invasives Verfahren, bei dem kleine radioaktive Kügelchen, sog. Mikrosphären, über die Leberarterie in den Lebertumor bzw. die Lebermetastasen eingebracht werden. Die Mikrosphären führen zu einer Reduktion der Tumorlast durch hochenergetische Strahlung. Die Behandlung stellt eine vielversprechende Option für Patienten dar, deren Lebertumoren nicht mit einer Operation oder lokalen Verfahren wie der Radiofrequenzablation behandelbar sind und nicht mehr ausreichend

auf eine Chemotherapie ansprechen. Die SIRT kann auch zur Leberaugmentations eingesetzt werden, um primär nichtresektable Patienten einer Resektion zugänglich zu machen. Die Behandlung ist umso erfolgreicher, je stärker die Blutversorgung des Primärtumors bzw. der Lebermetastasen aus der Leberarterie erfolgt. Anhand zahlreicher Studien wurde im Lauf der Jahre die Wirksamkeit dieser Therapie belegt. Sie stellt für selektionierte Patienten eine Erweiterung des therapeutischen Armamentariums dar, die in der First-, Second- und Third-line-Behandlung eingesetzt werden kann.

Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom · Sekundäre Lebertumore · Selektive interne Radiotherapie · ^{90}Y trium-Radioembolisation · Leberaugmentations

Multimodal Management of Nonresectable Liver Metastases—New Treatment Options with Prospect on Secondary Resection

Abstract

Liver metastases arise in around 50% of patients suffering colorectal cancer. For resectable metastases, surgical resection is the treatment of choice. If this option is not available, primary treatment is systemic chemotherapy. Selective internal radiotherapy (SIRT) is an innovative treatment for primary and secondary liver tumors. It is a minimally invasive procedure in which small radioactive beads, called microspheres, are introduced into the liver tumor or liver metastases via the hepatic artery. The microspheres lead to a reduction of the tumor burden by high-energy radiation. The treatment is a promising option for patients whose liver tumors are not treatable with surgery or local ablative procedures

and are not adequately responsive to chemotherapy. SIRT is also used for induction of liver hypertrophy in order to make primarily nonresectable patients accessible for resection. The stronger the arterial blood supply to the liver metastases, the more effective the treatment. Numerous studies have proven the effectiveness of this therapy. It is another treatment option for selected colorectal cancer patients that can be used in first-, second- and third-line settings.

Keywords

Colorectal cancer · Secondary liver tumors · ^{90}Y trium radioembolization · Selective internal radiation therapy · Liver augmentation

Prognostische Faktoren für ein schlechteres Ergebnis nach SIRT

Mehrere Studien haben gezeigt, dass gewisse Faktoren mit einem kürzeren Überleben nach ^{90}Y -Radioembolisati-

on von kolorektalen Lebermetastasen verbunden sind [13]:

- ASA-Score < 3;
- vorangegangene Chemotherapie;
- unkontrollierter Aszites;
- erhöhte Leberfunktionstests;
- niedriger Albuminplasmaspiegel;

Tab. 1 Selektionskriterien für die Durchführung einer SIRT

<i>Tumorspezifisch</i>	Lebermetastasen mit fehlender Option für eine Resektion oder Radiofrequenzablation
	Versagen der First-line-Chemotherapie (außer bei geplanter gleichzeitiger systemischer Chemotherapie)
	Kein hepatopulmonaler Shunt (SIRT nur bei pulmonaler Strahlendosis < 30 Gy pro Behandlung)
	Keine bzw. limitierte extrahepatische Metastasen
<i>Leberspezifisch</i>	Gute Leber und Nierenfunktion (Serumbilirubin < 2 mg/dl, Serumkreatinin < 1,8 mg/dl, Thrombozytenzahl > 50.000/ μ l)
	Erhaltener hepatopetaler Fluss im Hauptstamm der Pfortader
	Keine vorangegangene Strahlentherapie der Leber
<i>Patientenspezifisch</i>	ASA-Score < 3
	Lebenserwartung > 6 Wochen

SIRT selektive interne Radiotherapie, *Gy* Gray, *ASA-Score* „American Society of Anesthesiologists Score“

- Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen;
- lymphovaskuläre Invasion des Primärtumors;
- CEA-Spiegel von mehr als 62 ng/ml;
- KRAS-Mutation/BRAF-Mutation;
- Tumorbeteiligung des behandelten Lebertumors von mehr als 25 %

und niedriger Diffusionskoeffizient in der diffusionsgewichteten MRT.

Viele dieser Faktoren entsprechen klinischen Markern, die auf eine aggressive Tumorbilologie hinweisen, weshalb eine SIRT-Behandlung vermutlich schlecht anspricht bzw. rasch Rezidive auftreten.

Daten darüber, ob die genannten Faktoren zur Therapiestratifikation verwendet werden können, sind aktuell begrenzt.

Follow-up nach SIRT

Einige Chemotherapeutika, wie 5-Fluoruracil (5-FU), Irinotecan und Oxaliplatin, wirken als Radiosensibilisatoren und können daher in Kombination mit einer Radioembolisation einen synergistischen Effekt haben [17]. Eine verbesserte Ansprechrate durch die Kombination von systemischer Chemotherapie vor und nach Radioembolisation wurde in mehreren Studien gezeigt [12, 18, 19]. Diese Daten legen nahe, dass die Chemotherapie während der SIRT fortgesetzt werden sollte, obwohl eine Dosisreduzierung erforderlich sein kann, um die Toxizität zu reduzieren [12]. Die Toxizität wird meist 1 und 4 Wochen nach der Behandlung mit ^{90}Y bewertet. Bevacizumab sollte in der Regel mindestens 2, idealerweise 4 Wochen vor einer SIRT abgesetzt werden, da Bevacizumab die Wundheilung

Hier steht eine Anzeige.

lung kompromittiert und dies zu einer Dissektion der Leberarterie führen kann [19, 20].

Bei Vorhandensein einer bilobären Erkrankung wird die ^{90}Y -Radioembolisation des anderen Leberlappens 4–6 Wochen nach der ersten Therapie durchgeführt.

Outcome nach SIRT

Die SIRT kann für kolorektale Lebermetastasen in verschiedenen Stadien der Erkrankung mit oder ohne systemische oder regionale Chemotherapie eingesetzt werden. Im Folgenden werden die verschiedenen Anwendungen nach dem Zeitpunkt der Radioembolisation und dem multimodalen Einsatz beschrieben.

^{90}Y -Radioembolisation als First-line-Therapie

Die erste randomisierte prospektive Studie, die zur FDA-Registrierung von ^{90}Y -Mikrokügelchen zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen führte, umfasste 74 Patienten. Es wurden Patienten, die eine hepatische arterielle Chemoinfusion (HAC) mit Floxuridin erhielten, mit Patienten, die eine HAC mit Floxuridin in Kombination mit einer ^{90}Y -Radioembolisation erhielten, verglichen [21]. Es zeigte sich ein signifikant besseres Therapieansprechen bei Patienten, die zusätzlich zur HAC eine ^{90}Y -Radioembolisation erhielten (Responserate basierend auf den WHO-Kriterien nach 3 Monaten: 44,4 vs. 17,6 %, $p=0,01$). In der Gruppe, die zusätzlich eine ^{90}Y -Radioembolisation erhielt, fand sich in 72,2 % eine Reduktion des CEA-Spiegels um > 50 %. Das mediane Intervall für das Auftreten eines Rezidivs lag in der Gruppe, die ^{90}Y erhielten, bei 15,9 Monaten, ein Überlebensvorteil durch ^{90}Y konnte statistisch signifikant nicht nachgewiesen werden. Die Autoren berichteten auch über ein 3,1-fach (95 %-KI: 1,1–8,8) erhöhtes Risiko für eine Morbidität durch die Lebermetastasen bei Patienten, die nur HAC erhielten. Diese Studie war insofern von Bedeutung, dass dadurch die Sicherheit der ^{90}Y -Radioembolisation in Kombination mit HAC und Floxuridin demonstriert werden konnte und diese Zugabe die An-

sprechrate und das rezidivfreie Intervall (TTP) bei vorwiegend chemotherapie-naiven Patienten definitiv verbesserte.

In einer darauffolgenden Phase-II-Studie derselben Autoren erhielt eine Gruppe eine systemische Chemotherapie mit 5-FU und Leucovorin allein oder in Kombination mit einer einzelnen Anwendung einer ^{90}Y -Radioembolisation. In dieser Arbeit konnte eine signifikant höhere Ansprechrate (ORR: 90,1 vs. 0 %; $p<0,001$), längere TTP (18,6 vs. 3,6 Monate; $p<0,0005$) und ein besseres mittleres Gesamtüberleben (OS; 29,4 vs. 12,8 Monate; $p=0,025$) demonstriert werden [22].

Sharma et al. fanden bei einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema und sequenzieller lobärer ^{90}Y -Radioembolisation eine 90 %ige partielle Remissionsrate (PR) nach 12 Wochen, ein mittleres progressionsfreies Überleben (PFS) von 9,3 Monaten und ein TTP von 12,3 Monaten. Bei Patienten ohne extrahepatische Erkrankung betrug das PFS 14,2 Monate. Diese Studie belegte die sichere Anwendung der Kombinationstherapie aus ^{90}Y -Radioembolisation mit einer systemischen Standardlinienchemotherapie (FOLFOX; [23]).

Kosmider et al. analysierte in einer retrospektiven Arbeit die Kombinationstherapie aus ^{90}Y -Radioembolisation und einer systemischen Chemotherapie mit FOLFOX oder 5-FU plus Leucovorin als Erstlinientherapie für kolorektale Lebermetastasen [23]. Die Ansprechrate betrug 84 % mit einem mittleren PFS von 10,4 Monaten und einem medianen OS von 29,4 Monaten. Patienten ohne extrahepatische Metastasierung hatten ein signifikant längeres medianes OS von 37,8 Monaten (vs. 13,4 Monate).

Nach der Publikation von Kosmider et al. wurde schließlich die randomisiert kontrollierte SIRFLOX-Studie durchgeführt, die Radioembolisation als Adjuvans für die First-line-Chemotherapie bei metastasierenden CRC in einem untersuchte [12]. Bei primär chemotherapienaiven Patienten mit leberdominanten kolorektalen Lebermetastasen (530 Patienten) erfolgte die Randomisierung nach FOLFOX mit oder ohne Bevacizumab oder FOLFOX mit oder ohne Bevacizumab und ^{90}Y -Radioembolisation. Die

Gruppe, die eine zusätzliche ^{90}Y -Radioembolisation (79 %) erhielt, zeigte eine Ansprechrate von 79 %. Die Ansprechrate in der Gruppe ohne zusätzliche SIRT lag hingegen bei 69 %. Auch das mediane PFS in der Leber erhöhte sich durch eine zusätzliche ^{90}Y -Radioembolisation um 8 Monate (21 vs. 13 Monate). Aufgrund des hohen Prozentsatzes der Patienten mit fortschreitender extrahepatischer Erkrankung bestand jedoch kein Unterschied im gesamten PFS.

Kombinierte Daten aus den prospektiven SIRFLOX-, FOXFIRE- und FOXFIRE-Global-Studien (1075 Patienten) zeigten bei zusätzlicher ^{90}Y -Radioembolisation zur First-line-Chemotherapie ein verbessertes Ansprechen und medianes PFS in der Leber. Ein Unterschied im medianen OS wurde nicht beobachtet, vermutlich durch das Fortschreiten der extrahepatischen Metastasierung [24]. Aufgrund dieser Daten wird die ^{90}Y -Radioembolisation derzeit nicht als First-line-Therapie empfohlen, insbesondere bei extrahepatischen Erkrankungen.

Eine weitere Analyse der SIRFLOX- und FOXFIRE-Global-Studie in Bezug auf die Primumlokalisation zeigte bei Patienten mit rechtsseitigem CRC, die eine First-line-Chemotherapie in Kombination mit einer ^{90}Y -Radioembolisation erhielten, ein deutlich kürzeres OS gegenüber den linksseitigen (HR = 2,03 [95 %-KI: 1,69–2,42] und 1,38 [1,17–1,63]; [25, 26]).

^{90}Y -Radioembolisation in Kombination mit Second-line-Chemotherapie

Van Hazel et al. untersuchte Patienten, die nach frustraner First-line-Chemotherapie mit 5-FU eine Second-line-Therapie mit Irinotecan in Kombination mit einer SIRT erhielten [27]. In einer Gruppe von 25 Patienten wurde bei 48 % der Patienten eine PR und bei 39 % eine stabile Erkrankung (SD) erreicht. Das mediane OS betrug 12,2 Monate. Auch Lim et al. analysierte Patienten, die auf eine First-line-Therapie mit 5-FU nicht ansprachen. Von den 30 behandelten Patienten erreichten 30 % eine PR und die TTP betrug 5,3 Monate.

Tab. 2 Zusammenfassung von Studien, die eine Post-SIRT-Hypertrophie nach unilobärer SIRT analysieren. (Nachdruck von [33], © 2015, mit Erlaubnis von Elsevier)

Publikation	Anzahl der Patienten	Alter	Behandelte Pathologie	SIRT-Modalität	⁹⁰ Y-Applikationsstelle	Anzahl der Behandlungssitzungen	Methode zu Volumenbestimmung	Zeit bis zu Messung	Prozentualer Anteil der Hypertrophie (Mittelwert/Median [Spannbreite])
Ahmadzadehfar et al. (2013) Deutschland	24	Median 53 (Spannbreite 44–78)	Metastatische Erkrankung (gemischt) 17 – bilobär	Resin-mikrosphären	Rechter Lappen	Singulär	FDG-PET/CT	Mittelwert 44 Tage, Median 36 Tage	Mittelwert 47 %, Median 34 % Erkrankung nur im rechten Lappen – Mittelwert 57 %, Median 70 %
Edeline et al. (2013) Frankreich	34	Nicht angegeben	Primäres HCC	30 Glas-, 4 Resin-mikrosphären	23 rechts, 11 links	Singulär	CT	3 Monate Nicht angegeben	Mittelwert 29 % Median 42 % (maximal)
Vouche et al. (2013) USA	83	Median 68 (Spannbreite 36–89)	67 HCC, 8 IHC, 8 CRC mets	Glasmikrosphären	Rechter Lappen	Singulär	MRT/CT	1–>9 Monate	Median insgesamt 26 % (–14 bis 86) Median 45 % bei 9 Monate (5–186)
Theysohn et al. (2013) Deutschland	45	Mittelwert 71,9	HCC	Glasmikrosphären	Rechter Lappen	Singulär	CT	6 Monate	Mittelwert 30,8 %
Fernandez-Ros et al. (2013) Spanien	83	Median 66	52 HCC, 4 IHC, 13 CRC mets, 14 andere	Resin-mikrosphären	66 rechts, 17 links	Singulär	CT/MRT	26 Wochen	Mittelwert 45 %
Garlipp et al. (2013) Deutschland, Frankreich	26	Mittelwert 59,2	Metastatische Erkrankung (gemischt)	Resin-mikrosphären	Rechter Lappen	Singulär	MRT	Median 46 Tage (27–79 Tage)	Mittelwert 29 %, Median 25,3 %
Teo et al. (2014) Singapur	17	Median 72 (Spannbreite 42–78)	HCC	Resin-mikrosphären	Rechter Lappen	Singulär	CT	Median 5 Monate	Mittelwert 34,2 %

HCC hepatozelluläres Karzinom, IHC intrahepatisches Cholangiokarzinom, CRC mets kolorektale Karzinommetastasen, FDG-PET Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie, CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie, SIRT selektive interne Radiotherapie

⁹⁰Y-Radioembolisation als „Salvage“-Behandlung bei therapierefraktärer Chemotherapie

Mehrere retrospektive Studien berichteten über den Einsatz von ⁹⁰Y-Radioembolisation als „Rettungstherapie“, die bei Patienten mit Chemotherapieresistenz eingesetzt wurde [28, 29].

In einer multizentrischen klinischen Studie der Phase II für chemotherapie-refraktäre kolorektale Lebermetastasen berichteten Cosimelli et al. unter Verwendung der RECIST-Kriterien eine Gesamtansprechrate von 24 %. Die mediane TTP betrug 3,7 Monate und das mediane OS insgesamt 12,6 Monate. Bei 2 Patienten wurde mit ⁹⁰Y-Radioembolisation die Tumormasse soweit verringert, dass eine

kurative Resektion erzielt werden konnte [27].

SIRT im chirurgischen Konzept – Erweiterung der Resektabilität

Sharma et al. erzielten bei ca. 10 % der Patienten mit primär nichtresektablen kolorektalen Lebermetastasen eine sekundäre Resektabilität, nachdem sie mit vorangegangener SIRT und systemischer Therapie mit FOLFOX vorbehandelt wurden [30].

Hierbei wird das Prinzip der Leberaugmentation angewandt. Diese kann erforderlich sein, um ein postoperatives Leberversagen bei zu kleinem zukünftig verbleibendem Leberparenchym („future liver remnant“, FLR) zu verhindern und somit die Resektion erst möglich

zu machen. Zur funktionellen Testung finden ICG-Clearance oder der LiMax-Test Anwendung, die Volumetriebestimmung erfolgt in der Regel mittels CT. Durch dieses Konzept können Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die aufgrund zu geringem Leberrestgewebe primär nichtresektabel sind, ebenfalls einer chirurgischen Resektion zugänglich gemacht werden. Die mit ⁹⁰Y-Radioembolisation behandelte Leberseite erfährt neben einer lokalen Tumorthherapie auch eine Atrophieinduktion mit konsekutiver Augmentation der kontralateralen Seite.

Gulec et al. zeigten, dass sich die SIRT mit ⁹⁰Y-Radioembolisation als wirksame lebergerichtete Therapie mit dem zusätzlichen therapeutischen Effekt der Bestrahlung erwiesen hat. Durch arterielle Embolisation kann ein annähernd ver-

gleichbares Ausmaß an Hypertrophie erreicht werden, wobei sich die Bedenken hinsichtlich Tumorprogression wie bei der PVE reduzieren [31].

Garlipp et al. [32] verglichen in einer Matched-pair-Analyse die Kapazität der Hypertrophieinduktion nach PVE ($n=141$) bzw. arterieller Embolisation ($n=35$) bei Patienten mit isoliert rechtshepatischen sekundären Malignomen der Leber und tumorfreier linker Leber. Der primäre Endpunkt war die relative Änderung des Volumens des Restlebergewebes von der Ausgangsvolumetrie bis zur Nachuntersuchung. Sechszwanzig übereinstimmende Paare wurden identifiziert. Die Volumenzunahme des Restlebergewebes von Studienbeginn bis zum Follow-up (Median 33 Tage nach PVE oder 46 Tage nach arterieller Embolisation) war in beiden Gruppen signifikant, jedoch erzeugte die PVE eine signifikant größere Hypertrophie des Leberrestgewebes als die Embolisation mittels SIRT (61,5 % gegenüber 29 %, $p<0,001$).

Auch diese Autoren fanden, dass die PVE zwar signifikant mehr kontralaterale Hypertrophie erzeugt als die SIRT. Die arterielle Embolisation induziert dennoch eine beträchtliche kontralaterale Hypertrophie bei gleichzeitig geringerem Risiko des Tumorprogresses im behandelten Lappen, wodurch sie eine geeignete Modalität für ausgewählte Patienten darstellt [32]. Der Einfluss auf onkologische Outcomeparameter müsste noch gesondert untersucht werden.

■ **Tab. 2** fasst rezente Arbeiten zum Thema SIRT zur Induktion der Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens zusammen [33].

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die PVE als auch die arterielle Embolisation mittels SIRT eine Hypertrophie des zukünftig verbleibenden Lebergewebes induzieren kann. Wenngleich die PVE die effektivere Methode, das zukünftige Leberrestparenchym zu vergrößern, darstellt, findet nach SIRT zeitgleich eine aktive Tumorbehandlung statt. Während die PVE zu einer dauerhaften Okklusion der Pfortaderäste mit Änderung der Strömungsverhältnisse in der Leber führt, bedingt die Radiotherapie eine schrittweise Fibrosierung und

Atrophie mit langsamerem Effekt. Offen bleibt, welche Rolle die Chemotherapie während der Wartezeit einnimmt, um einen Tumorprogress und damit die Verabschiedung vom chirurgisch-kurativen Konzept zu verhindern.

Fazit für die Praxis

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine neuartige, lokaltherapeutische Methode, die zur palliativen Behandlung von Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren eingesetzt werden kann. Dank der intraarteriellen Applikation mikroskopischer Kugeln, die das radioaktive Isotop ^{90}Y enthalten, wird eine hohe Strahlendosis an den Tumorzellen erreicht. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser technisch aufwendigen Methode, wenngleich positive Effekte auf das onkologische Gesamtüberleben vielfach noch ausstehend sind.

Darüber hinaus stellt die ^{90}Y -Radioembolisation eine vielversprechende Behandlungsalternative zu anderen Therapieoptionen dar, die in der First-, Second- und Third-line-Behandlung verwendet werden. Zusätzlich bietet sie eine interessante Alternative zur Leberaugmentation mit dem Ziel, eine sekundäre Resektion bei primär nicht-resektablen Lebermetastasen zu ermöglichen. Hierfür sind die Lehrbücher allerdings noch nicht geschlossen.

Korrespondenzadresse

Dr. Eva Braunwarth
Department Operative
Medizin, Universitätsklinik für
Viszeral-, Transplantations-
und Thoraxchirurgie,
Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Inns-
bruck, Österreich
eva.braunwarth@tirol-
kliniken.at

**Prim. PD Dr.
Stefan Stättner, FRCS FEBs**
Abteilung für Allgemein-,
Viszeral- und Gefäßchirurgie,
Salzkammergut Kliniken
Dr. Wilhelm Bock Straße 1,
4840 Vöcklabruck, Österreich
s.staettner@icloud.com
stefan.staettner@oöeg.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Braunwarth und S. Stättner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al (2012) Cancer treatment and

- survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 62(4):220–241
2. Chong G, Cunningham D (2005) Improving long-term outcomes for patients with liver metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 23(36):9063–9066
 3. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE et al (2018) The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. Ann Surg Oncol 25(2):431–438
 4. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg 247(1):125–135
 5. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A et al (2017) Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 28(8):1713–1729
 6. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS (2007) Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer 109(4):718–726
 7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350(23):2335–2342
 8. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D et al (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27(8):1386–1422
 9. Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M et al (2016) Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. BMC Cancer 16:509
 10. Boas FE, Kamaya A, Do B, Desser TS, Beaulieu CF, Vasanawala SS et al (2015) Classification of hypervascular liver lesions based on hepatic artery and portal vein blood supply coefficients calculated from triphasic CT scans. J Digit Imaging 28(2):213–223
 11. <https://www.sirtex.com/eu/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/>. Zugegriffen: 18.02.2021
 12. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M et al (2016) 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. J Clin Oncol 34(15):1723–1731
 13. Raval M, Bande D, Pillai AK, Blaszkowsky LS, Ganguli S, Beg MS et al (2014) Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. Front Oncol 4:120
 14. Shady W, Kishore S, Gavane S, Do RK, Osborne JR, Ulaner GA et al (2016) Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. Eur J Radiol 85(6):1224–1231
 15. Shady W, Sotirchos VS, Do RK, Pandit-Taskar N, Carrasquillo JA, Gonen M et al (2016) Surrogate Imaging Biomarkers of Response of Colorectal Liver Metastases After Salvage Radioembolization Using 90Y-Loaded Resin Microspheres. AJR Am J Roentgenol 207(3):661–670
 16. Kennedy AS (2017) Locoregional therapy for liver metastases in colorectal cancer. Clin Adv Hematol Oncol 15(6):461–464
 17. Naymagon S, Warner RR, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub J et al (2010) Gastrointestinal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. Dig Dis Sci 55(9):2450–2458
 18. Nicolay NH, Berry DP, Sharma RA (2009) Liver metastases from colorectal cancer: radioembolization with systemic therapy. Nat Rev Clin Oncol 6(12):687–697
 19. Chua TC, Bester L, Saxena A, Morris DL (2011) Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. J Cancer Res Clin Oncol 137(5):865–873
 20. Erinjeri JP, Fong AJ, Kemeny NE, Brown KT, Getrajdman GI, Solomon SB (2011) Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. Cancer 117(6):1296–1301
 21. Brown DB (2011) Hepatic artery dissection in a patient on bevacizumab resulting in pseudoaneurysm formation. Semin Intervent Radiol 28(2):142–146
 22. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J et al (2001) Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 12(12):1711–1720
 23. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G et al (2004) Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol 88(2):78–85
 24. Kosmidis S, Tan TH, Yip D, Dowling R, Lichtenstein M, Gibbs P (2011) Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. J Vasc Interv Radiol 22(6):780–786
 25. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Rieke J et al (2017) First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 18(9):1159–1171
 26. Lee MS, Menter DG, Kopetz S (2017) Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. J Natl Compr Canc Netw 15(3):411–419
 27. van Hazel GA, Pavlakakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D et al (2009) Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. J Clin Oncol 27(25):4089–4095
 28. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL et al (2010) Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 103(3):324–331
 29. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakakis N, Chua TC, Saxena A et al (2012) Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol 23(1):96–105
 30. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D 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(9):1099–1106
 31. Gulec SA, Pennington K, Hall M, Fong Y (2009) Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment: a novel approach to improving the safety of major hepatic resections. World J Surg Oncol 7:6
 32. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmischer R, van Buskirk M, Stübs P et al (2014) Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. Hepatology 59(5):1864–1873
 33. Teo JY, Allen JC, Ng DC, Choo SP, Tai DW, Chang JP et al (2016) A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. HPB 18(1):7–12

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.