

K. Engelmann
M. G. Mack
K. Eichler
R. Straub
S. Zangos
T. J. Vogl

Interstitielle Photodynamische Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen: Erste Ergebnisse einer in vivo Phase I-Studie

Interstitial Photodynamic Laser Therapy for Liver Metastases: First Results of a Clinical Phase I-Study

Zusammenfassung

Ziel: Entwicklung und Evaluation einer neuen photodynamischen Technik zur Lasertherapie von Lebertumoren im Rahmen einer Phase I-Studie. **Methode:** Durch Anwendung neuer Kathetersysteme wird die photodynamische Lasertherapie auch zur Therapie von Tumoren parenchymatöser Organe einsetzbar. Im Rahmen einer multizentrischen Phase I-Studie haben wir 5 Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Tumoren mittels interstitieller photodynamischer Technik mit dem neu entwickelten Photosensibilisator SQN 400 und nach 5 Tagen folgender Lasertherapie behandelt. Die Tumorbeurteilung erfolgte durch kontrastverstärkte Computertomographie (CT) im Verlauf. **Ergebnisse:** Die kontrastverstärkten CT-Aufnahmen konnten zeigen, dass sich im Radius von ca. 1 cm um die Lichtfasern eine komplette Nekrose erzielen ließ und sich bei Verwendung mehrerer Fasern Lebertumoren abtragen lassen. Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Toxizitäten traten nicht auf. **Schlussfolgerung:** Die photodynamische Lasertherapie von Lebertumoren ist ein minimalinvasives, nebenwirkungsarmes Verfahren mit Induktion von scharf begrenzten kleinvolumigen Nekrosen.

Abstract

Purpose: Development and evaluation of a new photodynamic treatment technique for the laser therapy of liver malignancies **Material and Methods:** The combination with new catheter systems enables the use of the photodynamic therapy (PDT) to treat also tumors in parenchymal organs. So far it is mainly used to treat superficial or endoluminal tumors. The presented study is part of a multicenter phase I-study. We treated 5 patients with colorectal liver metastases with the new photosensitizer SQN 400 and following interstitial photodynamic laser treatment. Evaluation of tumors were performed by contrastenhanced CT scans. **Results:** In the contrast enhanced CT scans the development of a complete necrosis within a radius of 1 cm around every single fibre could be shown. Additional the ablation of tumors with the combined use of several fibres is possible. Severe complications or toxicities were not observed. **Conclusion:** The photodynamic laser therapy of liver malignancies is a minimal invasive procedure with little side effects which produces sharply defined yet small volumes of necrosis.

Key words

Photodynamic therapy · laser therapy · minimal invasive procedures · liver malignancies

Einleitung

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) handelt es sich um ein lokales minimalinvasives Verfahren zur Gewebeablation tumoröser Prozesse. Hierbei macht man sich eine örtliche lichtindu-

zierte Gewebeerstörung durch Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen zunutze. Vermittelt wird diese Reaktion durch vorherige Verabreichung einer photosensibilisierenden Substanz [1]. Die Aktivierung geschieht durch sichtbares Laserlicht, welches durch verschiedene Lichtleiter oder endoskopische Instru-

Institutsangaben

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

Korrespondenzadresse

Dr. Kerstin Engelmann · Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt · Tel.: + 49-69-63017292 · Fax: + 49-69-63017288 · E-mail: engelmann@em.uni-frankfurt.de

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 682–687 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1438–9029

mente zum Tumor geleitet wird. Bisher wurden meist Farbstoff-Laser mit einer Wellenlänge von 630 nm in Verbindung mit Photofrin als gut erforschtes System verwendet. Höhere Wellenlängen könnten die Eindringtiefe von wenigen Millimetern deutlich verbessern [2]. Hier gibt es neuere Entwicklungen in der Dioden-Laser-Technologie, welche höhere Effektivitätsgrade versprechen [3]. Problematisch ist bei der meist systemischen Applikation eine Sensibilisierung auch der Haut gegenüber Licht für einen bestimmten Zeitraum.

Die PDT findet bereits seit 1960 verschiedentlich klinische Anwendung. Die kontinuierliche technische und pharmakologische Fortentwicklung erweitert Indikationen und Therapieerfolge. Bisher wurde dieses Verfahren hauptsächlich bei oberflächlichen Tumoren zugänglicher Organe, wie Haut, Hohlorganen oder HNO-Tumoren, angewendet [4]. Weitere Anwendungen werden in kontrollierten klinischen Studien geprüft [5]. Die therapeutischen Möglichkeiten sind durch die Eindringtiefe des zur Aktivierung nötigen Lichts beschränkt [6]. Durch Kombination mit speziellen Kathetersystemen und Lichtleitern, wie auch bewährt bei der interstitiellen laserinduzierten Thermotherapie verwendet, könnten jedoch zunehmend auch solide Tumoren oder Tumoren parenchymatöser Organe der PDT zugänglich werden.

Ziel dieser Studie ist die Evaluation dieser Methode zur lokalen Tumorthherapie bei Lebertumoren, in diesem Falle von kolorektalen Lebermetastasen. Bei den meisten Patienten mit kolorektalem Karzinom ist die Leber der primäre Sitz der Metastasen und 50% der Patienten sterben aufgrund der Lebermetastasen [7]. Dies ist durch die besondere Bedeutung der Leber als zwischen-geschaltetes Filtersystem des venösen Abstroms zu erklären. In einer großen Autopsiestudie ergab sich bei 73% der Patienten mit Leberfiliae keine weitere extrahepatische Metastasierung [8]. Da nur jeder 5. Patient mit Leberfiliae bei kolorektalem Karzinom einer Resektion zugänglich ist [9] und die Ergebnisse der systemischen Chemotherapie weiterhin nicht befriedigend sind [10], hat die lokale Tumorthherapie bei dieser Patientengruppe eine besonders große Bedeutung.

Prinzip der Photodynamischen Therapie

Der photodynamische Effekt kommt durch die Energieübertragung von Licht einer bestimmten Wellenlänge auf die jeweilige photosensibilisierende Substanz zustande. Durch die Energie der Lichtquanten wird der Photosensibilisator auf ein höheres Energieniveau angehoben. Diese Energie kann auf molekularen Sauerstoff übertragen werden, es entsteht energiereicher Singulett-sauerstoff. Diese freien Sauerstoffradikale sind zytotoxisch und können zur Zerstörung von Zellverbänden führen [2]. Im Gewebe kommt es wenige Minuten nach Aktivierung durch Licht zur Blutstase der Tumorgefäße, anschließend zum Gefäßkollaps, Austritt von zellulären Blutbestandteilen und Flüssigkeit [1]. Diese Effekte breiten sich mit der Zeit entsprechend der Lichtverteilung im Gewebe aus. Ursächlich scheinen des Weiteren auch im Rahmen der PDT freigesetzte Immunmodulatoren und Zytokine, wie Interleukine, Prostaglandine oder Eikosoide [11–13], zu sein.

In der Praxis wird der Photosensibilisator in der Regel intravenös verabreicht, nach einem Intervall von ca. 24–120 Stunden wird das Zielgewebe mit Licht therapiert. Die Photosensibilisatoren scheinen im Tumorgewebe stärker zu akkumulieren als im umgebenden gesunden Gewebe [14,15], allerdings wiesen andere Studien diese Gewebespezifität nicht nach [16]. Bis etwa 6 Wochen nach Verabreichung müssen die Patienten intensives Licht meiden. Ohne Lichtaktivierung haben die Photosensibilisatoren keine wesentliche pharmakologische Wirkung.

Damit eine zwischen Tumor- und umgebenden, gesunden Gewebe ausgewogene therapeutische Gewebszerstörung erreicht wird, müssen folgende Variablen im individuellen Fall abgestimmt werden:

- Dosis der photosensibilisierenden Substanz
- Zeitintervall zwischen Medikamenten- und Lichtapplikation
- Lichtqualität/Wellenlänge (mW)
- Lichtdosis (Joule)

Material und Methoden

Bisher war die Anwendung in der Leber dadurch limitiert, dass die meisten gängigen Photosensibilisatoren sich im Lebergewebe mehr als im Tumorgewebe anreicherten. Außerdem ist die Lichtpermeabilität im stark pigmentierten Lebergewebe extrem wellenlängenabhängig, mit längeren Wellenlängen lässt sich jedoch eine höhere Eindringtiefe erreichen [2].

Die Entwicklung von neueren Photosensibilisatoren der zweiten Generation kann das Potenzial interstitieller Therapie durch gesteigerte Tumorselektivität und niedrigere Photosensibilisierung der Haut erhöhen. So kann in der Rattenleber mit mTHPBC (5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl)chlorin), aktivierbar bei einer Wellenlänge von 740 nm, eine signifikant größere Nekrose induziert werden als durch Photofrin und mTHPB (meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin), aktivierbar bei 632 bzw. 652 nm Wellenlänge [17].

Auch der in unserer Studie verwendete Sensibilisator ist ein mTHPBC (SQN 400™, meta-tertrahydroxyphenylbacteriochlorin, Scotia Pharmaceuticals LTD, Stirling, Schottland), also ein Produkt der zweiten Generation. Das Absorptionsmaximum liegt bei 740 nm, hierdurch wird eine höhere Gewebepenetration des Lichtes ermöglicht.

Patienten

Die vorgestellte Studie ist Teil einer prospektiven, offenen, multi-zentrischen Phase I-Studie. In unserer Arbeitsgruppe wurden 5 Patienten mit insgesamt 6 zu therapierenden Lebermetastasen kolorektaler Karzinome eingeschlossen. Hierbei waren 4 der Patienten weiblich, einer männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 64,8 Jahren. Alle Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen, metastasierten und therapierefraktären Stadium, der Primarius war bei allen erfolgreich operiert. Die Läsionen sollten inoperabel und der Primarius histologisch gesichert sein, außer der therapierten Läsion konnten in der Leber weitere Metastasen vorhanden sein. Extrahepatische Metastasierung, gleichzeitige Chemotherapie, ein Karnofsky Performance Status unter 40 und bekannte Photosensibilität waren Ausschlusskriterien. Alle Pa-

tienten haben vor Studieneintritt eine Patientenaufklärung unterzeichnet. Sowohl Studienprotokoll als auch Patientenaufklärung sind von der lokalen Ethikkommission bewilligt worden.

Studienmedikation und PDT

Drei der Patienten erhielten SQN 400TM intravenös im Bolus in der Dosierung 0,6 mg/kg Körpergewicht und zwei weitere Patienten mit 0,3 mg/kg KG. Im Studienprotokoll waren zwei Dosierungsstufen vorgesehen, zunächst wurden 0,3 mg/kg KG verabreicht, nach Behandlung von insgesamt 12 Patienten (alle Zentren) wurde auf 0,6 mg/kg erhöht. Die Lasertherapie zur Aktivierung des Medikamentes folgte jeweils 120 Stunden nach Injektion durch einen Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 740 nm (Ceram Optec, Bonn), die angestrebte Energie war 60 J/cm pro Glasfaserlänge. Hierzu wurden unter CT-Steuerung (Somatom Plus 4TM, Siemens, Erlangen) in örtlicher Betäubung Kathetersysteme (Somatex, Berlin, Deutschland) in die Tumoren eingebracht. Über diese wurden dann die zylindrischen Diffusor-Glasfasern (Ceram Optec, Bonn) eingeführt (Abb. 1). Die Anzahl der Applikatoren und somit auch der verwendeten Glasfasern variierte je nach Tumorgröße und -architektur. Bei zwei Patienten verwendeten wir je 4 Fasern, bei zwei weiteren je 7 Fasern und in einem Fall brachten wir 5 Fasern ein (Tab. 1).

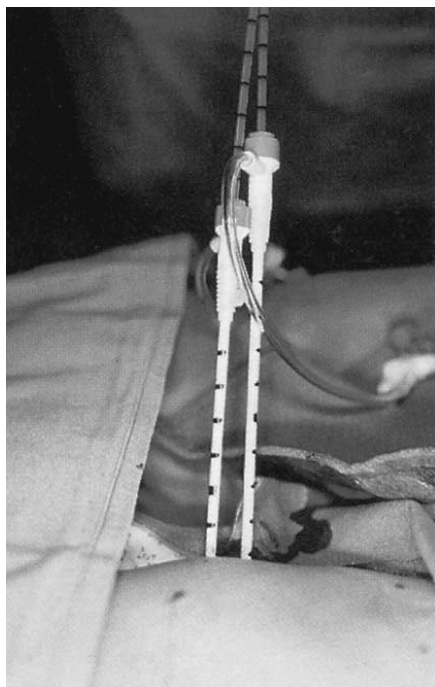


Abb. 1 Perkutane in örtlicher Betäubung unter CT-Steuerung eingebrachte Applikationssysteme, hierüber Einführen der Laserfasern.

Die Lasertherapie selbst erfolgte ohne direkte Visualisierung des Therapieeffektes, da während der Behandlung keine Hitze entsteht, sind thermosensitive Messungen nicht sinnvoll. Die Nekroseentwicklung wurde mittels regelmäßiger CT-Aufnahmen kontrolliert. Die Kontrollen erfolgten eine Woche, 1, 3, 6 und 12 Monate nach SQN 400TM Gabe mittels kontrastverstärkter arterieller und venöser Phase (120 ml Kontrastmittel; Flow: 4 ml/Sekunde; Delay: Care Bolus[®]), die Befundung erfolgte unverblindet durch zwei Radiologen. Als Nekrose wurden nicht kontrastanreichernde Areale in der venösen Phase gewertet.

Ergebnisse

Nach der Lichtapplikation zeigten die kontrastverstärkten CT-Aufnahmen in allen Fällen eine deutliche Nekroseentwicklung in den Bereichen, in denen die Glasfasern eingebracht waren (Abb. 2). Der Nekrosedurchmesser, welcher pro Faser erreicht wurde, lag zwischen 1,5 und 2 cm. Zwischen den beiden Dosierungsgruppen war kein wesentlicher Unterschied des Nekroseradius festzustellen. Bei drei der 6 behandelten Tumoren konnte eine Nekrose erreicht werden, die größer als der Ausgangstumor war, bei zwei Herden war sie kleiner und bei einem weiteren etwa gleich groß. Die genaueren Angaben können Tab. 1 entnommen werden. Die weiteren CT-Kontrollen ergaben bei drei der Patienten in den behandelten Arealen keinen Hinweis auf weiter

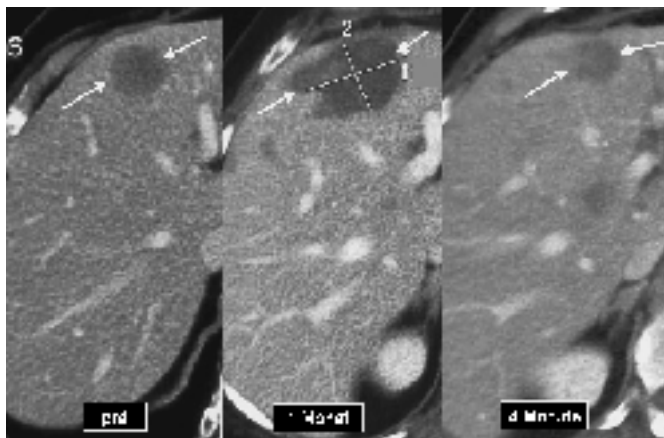


Abb. 2 Fallbeispiel: Lebermetastase im Seg. 4a, Läsion in der kontrastverstärkten CT vor (li. Seite), 1 (Mitte) und 4 Monate (re. Seite) nach der photodynamischen Lasertherapie. Beachte die gut begrenzte Nekrose an Monat 1, dtl. Größenregredienz der Nekrose nach 4 Monaten, keine lokalen Aktivitätszeichen.

Tab. 1 Untersuchungsergebnisse

Patient	Dosis SQN (mg/kg)	Fasern	Läsion vor Tx. (cm)	Läsion nach Tx. (cm)	Ansprechen	Anmerkungen
1	0,6	4	3 × 2,5	5 × 3,5	komplette Remission	–
2	0,6	5	5 × 4	4,5 × 3,5	partielle Abtragung	–
3	0,6	4	4 × 4	4,5 × 4,5	partielle Abtragung	Tumor nicht komplett erfasst
4	0,3	7	4 × 4	4 × 3,5	komplette Remission	Chemotherapie
5	0,3	7	T1: 4,5 × 3,5 T2: 2 × 2	4,5 × 3,5 4 × 3	komplette Remission	Chemotherapie

Tx.: Therapie (PDT), T1/2: Tumor 1 und 2

bestehende Tumoraktivität, bei zwei Patienten konnten die Metastasen jedoch nicht abgetragen werden. Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da zwei Patientinnen wegen weiterer Läsionen 3 – 4 Monate im Anschluss an die PDT eine systemische Chemotherapie erhielten.

Die Patienten führten in den ersten Wochen einen sogenannten Luxmeter zur Bestimmung der Lichtintensität bei sich. Die verträgliche Lichtdosis stieg um 100 Lux täglich von wenigen Lux am ersten Tag (indirekte Beleuchtung, Fernsehen) auf indirektes Tageslicht in der zweiten Woche. Die Lichtsensibilisierung der Haut ist eines der wesentlichen Probleme der PDT. Bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen sind schwerwiegende Komplikationen aber zu vermeiden. In unserem Kollektiv trat in einem Fall eine lokale Verbrennung am Finger durch ein Pulsoximeter und eine leichte Gesichtsrötung nach Sonnenlichteinfall durch die Jalousie auf. Eine weitere unerwünschte Wirkung war ein lokales Brennen am Injektionsort von SQN400™, dies konnte jedoch durch sehr langsames Injizieren über 30 – 45 Minuten und Kochsalzspülungen vermieden werden. Außerdem trat bei zwei Patienten eine leichte Thrombophlebitis am Injektionsort auf. Eine spezifische Therapie wurde nicht erforderlich, in einem Fall wurde zur Sicherheit Heparin subkutan verabreicht. Die wenigen sonst aufgetretenen unerwünschten Wirkungen hingen mit den CT-gesteuerten Punktionen zur Katheteranlage zusammen. Weitere Komplikationen, insbesondere Laborveränderungen, traten nicht auf. Zu den unerwünschten Wirkungen siehe Tab. 1.

Tab. 2 Unerwünschte Wirkungen der Laserinduzierten Photodynamischen Therapie

	Anzahl der Patienten
leichte Verbrennungen	1 (20%)*
Thrombophlebitis	2 (40%)
leichte Schmerzen während der Punktion	3 (60%)
lokales Brennen während der Injektion von SQN 400	2 (40%)

* Verbrennungen an zwei Lokalisationen bei einem Patienten

Diskussion

Lokale Therapieverfahren zur Therapie von Lebermalignomen erlangen eine zunehmende Akzeptanz. Diese Entwicklung ist begründet in den zum Teil sehr positiven Langzeitverläufen mit Ergebnissen vergleichbar der chirurgischen Resektion. Außerdem können viele dieser Verfahren minimalinvasiv, komplikationsarm und ambulant durchgeführt werden. Hiermit wird dem Versuch einer Optimierung der Lebensqualität der chronisch kranken Patienten Rechnung getragen. Klare Vorreiterrollen haben hierbei die laserinduzierte interstitielle Lasertherapie (LITT) und die Radiofrequenzablation (RF). Zu erwähnen sind weiterhin die perkutane Ethanol Injektion (PEI), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und lokale Applikation von chemotherapeutikahaltigem Gel.

Die LITT erreicht bei Leberherden größer 4 cm mit über 95% lokale Kontrolle nach 6 Monaten eine hohe Sicherheit der Tumorablation [18]. Das Prinzip ist die Schaffung einer Koagulationsnek-

rose durch die thermische Wirkung des Lasers. Voraussetzung für ein gutes Ergebnis ist die komplette Abtragung der tumorösen Läsion, eine Tumormassenreduktion bringt keinen Vorteil im Langzeitverlauf. Eine aktuelle Veröffentlichung beschreibt eine mittlere Überlebenszeit von 40,9 Monaten bei 606 Patienten, hiervon unter anderem 368 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und 26 Patienten mit HCC [19]. Die hierfür verwendeten Laser sind meist ND-YAG-Laser, die Diffusor-Fasern werden über kochsalzgespülte Applikatoren-systeme, welche CT-gesteuert in die Tumoren eingebracht wurden, eingeführt. In unserer Studie haben wir ebenfalls Diffusor-Fasern und ähnliche Applikatoren-systeme (Somatex, Berlin, Deutschland) verwendet. Unsere Systeme sind nicht gespült, da bei fehlender Hitzeentwicklung keine Kühlung notwendig ist.

Ein weiteres ablatives Verfahren liegt mit der Radiofrequenzablation (RF) vor, auch hier entsteht durch direktes Einbringen der RF-Sonden ein hitzebedingtes Koagulationsareal. Durch die Anwendung gekühlter Elektroden konnte die Größe der Koagulationsnekrose noch erhöht werden [20]. In der Behandlung von kleinen HCC-Herden kann eine komplette Nekrose in 90% der behandelten Herde erzielt werden [21]. Gillams und Lees behandelten 69 Patienten mit nicht-resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen mittels RF, die 1-, 2-, 3- und 4-JÜR lagen bei respektive 90%, 60%, 34% und 22% [22].

Die ablativen Techniken der LITT und RF sind den anderen oben erwähnten Verfahren in der lokalen Tumorthherapie insgesamt überlegen. Allerdings können in einigen Fällen TACE und PEI gewinnbringend eingesetzt werden. Mit beiden Techniken können besonders in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms sehr gute Ergebnisse erzielt werden, so dass diese Verfahren bei mangelnden Therapieoptionen z. B. risikanter Punktion bei Vorliegen einer Leberzirrhose oder Aszites, indiziert sein können [23,24]. Größere Tumorareale auch anderer Primärtumoren, welche nicht komplett abgetragen werden können, können eine weitere Indikation für die TACE darstellen. So gelang in einigen Fällen ein Aufhalten der Tumorprogression oder ein Downstaging von kolorektalen Lebermetastasen [25]. Die perkutane Zytostatikaapplikation könnte eine weitere Option darstellen, dieses Verfahren befindet sich jedoch noch in der Evaluation, eine Wirksamkeit ließ sich zwar zeigen, aber ein wesentlicher Vorteil gegenüber der systemischen Chemotherapie erwies sich bisher nicht [26].

Die vorgestellte interstitielle PDT muss als ablatives Verfahren mit der LITT und der RF verglichen werden. Es zeichnet sich durchaus ein ähnliches Potenzial zur lokalen Therapie ab, reproduzierbar bilden sich Gewebnekrosen entlang der Fasern aus, die eine Tumorabtragung ermöglichen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Nekrosedurchmesser mit 1 bis 1,5 max. 2 cm noch relativ klein, mit einer solitären Laserfaser im Rahmen der LITT können deutlich größere Nekrosen erzielt werden. Es sind weitere Studien zur Optimierung der Nekroseausdehnung notwendig, als Variable sind einmal Dosis und Medikamenten-Lichtintervall zu nennen, aber auch alternative Sensitizer mit eventuell besserer Akkumulation im Tumorgewebe sind zu testen. Der Dosisunterschied in unserer Studie schien keinen wesentlichen Unterschied in der Nekrosegröße zu verursachen. Allerdings kann aufgrund der kleinen Population keine statistische Aussage getroffen werden.

Ein gewisser Nachteil der LITT und auch der RF ist die mit Lokalschmerz verbundene Wärmeentwicklung bis 100 °C. Die RF-Therapie wird daher häufig unter operativen Bedingungen, in Vollnarkose oder Neuroleptanalgesie angewandt, womit einige Vorteile der minimalinvasiven Technik verloren gehen [20,27,28]. Die LITT, und zunehmend auch die RF, lässt sich in der Regel mit entsprechendem Schmerzmanagement (Analgesiedierung) in örtlicher Betäubung durchführen, jedoch tolerieren nicht alle Patienten dies gleich gut. Hier liegt ein deutlicher Vorteil der PDT. Keiner unserer Patienten äußerte Beschwerden oder Schmerzen während der Lasertherapie, auch der Photosensibilisator verursachte bis auf zum Teil geringes initiales lokales Brennen kein Missempfinden. Allerdings ist das gesamte Procedere der PDT relativ aufwendig und eine gute Vorbereitung des gesamten Teams ist notwendig, eine möglichst geringe Lichtbelastung des Patienten in den ersten Tagen und auch für potenziell notwendige Operationen und Transporte müssen organisiert werden.

Einige Studien ergaben bereits ermutigende Ergebnisse mit der interstitiellen PDT solider Tumoren. Eine japanische Studie berichtet von einer interstitiellen photodynamischen Therapie mit rotierenden optischen Fasern bei Plattenepithelkarzinomen der Zunge. Hier wurden die Fasern im Abstand von 1 cm eingebracht, die mit dieser Methode induzierte Nekrose maß bis 24 mm um die einzelne Faser. Bei zwei der drei therapierten Patienten konnte eine komplette Remission erreicht werden [29]. Eine deutsche Pilotstudie zur interstitiellen PDT bei fortgeschrittenen Kopfhals-Tumoren berichtet ebenfalls erfolgreiche Ergebnisse. Der verwendete Sensibilisator war Foscan™ (m-THPC), die Glasfasern wurden direkt in die inkurablen Tumoren implantiert. Bei 11 von 12 therapierten Patienten konnten so eine deutliche Tumornekrose und Verbesserung der Schmerzsymptomatik erreicht werden. Eine schwere Nebenwirkung war eine tödliche Karotisarterienblutung, sonstige bedeutende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [30].

Mittels endoskopischem Einbringen von Fasern, also mit der „konventionellen“ PDT, sind bereits 1991 cholangiozelluläre Karzinome behandelt worden [31]. In einer weiteren Studie konnte mit ähnlicher Technik ein signifikantes Absinken der Bilirubinwerte und eine Tumorgößenreduktion erreicht werden [32]. Der Photosensibilisator war in beiden Fällen Photofrin. Eine interessante aktuelle Studie untersuchte die Wirkung von laserinduzierter interstitieller Thermo- und interstitieller photodynamischer Therapie auf Lungengewebe an Schweinen mit Hinblick auf die Therapierbarkeit von peripheren Lungentumoren. Es wurden jeweils 4 Fasern und mTHPC verwandt. Histologisch zeigten sich eine regelmäßig etwa 3,5 × 2 × 2 cm messende Koagulationsnekrose bei der LITT und eine hämorrhagische Nekrose bei der PDT. Auffällig ist, dass die Gewebsarchitektur mit Schonung der Arterien und Bronchien bei der PDT eher erhalten blieb, während bei der LITT häufiger Höhlenbildungen und Hämatomate auftraten. Bis auf wenige Pneumothoraces verliefen die Behandlungen komplikationslos. Die Autoren halten nun die Anwendung beider Verfahren bei nicht operablen Patienten für gerechtfertigt [33].

Die Anwendung der interstitiellen PDT bei Leberherden wurde bisher hauptsächlich am Rattenmodell beschrieben [34]. Gründe hierfür sind die bisher wenig entwickelten Möglichkeiten der in-

terstitiellen Lichtapplikation, die verminderte Lichtpermeabilität des Lebergewebes und eine Akkumulation der meisten Photosensibilisatoren im Lebergewebe. Die meisten Sensibilisatoren zeigen eine Anreicherung im retikuloendothelialen Gewebe von Milz, Leber und Niere und geringeren Dosen in Muskel und Haut [35]. Erste Untersuchungen mit interstitieller PDT am Menschen wurden von Purkiss durchgeführt [36]. Rovers führte die interstitielle PDT mit Bakteriochlorin (BCA) am Rattenmodell durch, es wurden Nekrosen um 13 mm erreicht, jedoch wiesen die Nekrosen in der histologischen Untersuchung noch vitale Zellen auf, so dass es zu Tumorrezidiven kam [16]. In einer anderen Studie wurden Remissionen mit kompletten Tumornekrosen an implantierten Kolontumoren in Rattenlebern beschrieben, wenn die Lichtenergie optimal war (800 J/cm bei 625 nm). Der verwendete Sensibilisator war Photofrin™ [37]. Eine andere ebenfalls von Rovers durchgeführte Studie demonstrierte eine sehr vielversprechende Ansprechrate auf implantierte Lebertumoren mittels m-THPC bei 652 nm durchgeführter interstitieller PDT bei 31 Ratten. Sowohl mit 0,1 und 0,3 mg/kg m-THPC zeigte sich eine Tumoremision in 87 % der Fälle. Bei nur 4 Tieren wurde ein Rezidiv beobachtet. Kinetikstudien zeigten außerdem, dass das Tumorgewebe eine deutlich längere Kumulation von m-THPC aufwies als das Lebergewebe [38].

Alle erwähnten Rattenstudien zeigten keine wesentliche Alteration der Leberfunktion mit einem raschen Absinken der transient leicht erhöhten Transaminasen. Außerdem zeigen diese Studien die Bedeutung des Zusammenhanges von Dosis des Photosensibilisators am Wirkort, applizierter Lichtenergie und der erreichten Nekrose auf. Für die effektive und sichere Anwendung bei Lebertumoren des Menschen müssen weitere Untersuchungen dieses Zusammenhanges für die verschiedenen Medikamente stattfinden.

Vorteil der PDT ist die komplikationsarme Anwendung, da keine Hitze entsteht, beschränkt sich der Schmerz auf die Einlage der Kathetersysteme. Außerdem kann die Therapie zum Teil auch ambulant weitgehend beliebig wiederholt werden ohne sich myelo- oder immunotoxisch auszuwirken [6]. Eine Wechselwirkung mit anderen onkologischen Behandlungen existiert nicht.

Als Nachteile sind die vorübergehende generalisierte Lichtsensibilität der Patienten sowie der relativ hohe organisatorische Aufwand zu nennen. Eine gute Compliance der Patienten ist Voraussetzung für die interstitielle PDT.

Insgesamt scheint es sich aber, wie auch bei der LITT, so zu verhalten, dass eine komplette Abtragung von Lebertumoren möglich ist, wenn eine vollständige Nekrotisierung plus Sicherheitsraum erreicht werden kann. In unserer Studie zeigte es sich, dass es zum Teil nicht zu einem Verschmelzen der durch die einzelnen Applikatoren induzierten Nekrosen kam und hierdurch aktives Tumorgewebe verbleiben kann. Bei der Anlage der Kathetersysteme muss der Geometrie der Läsion und der weiterhin relativ geringen Eindringtiefe (und somit Nekrosradius) des Lichtes Rechnung getragen werden (Abb. 3). Eventuell bringen weitere geplante Studien zur Optimierung von Dosis und Dosis-Licht-Intervall noch eine Verbesserung der Nekrosegröße.

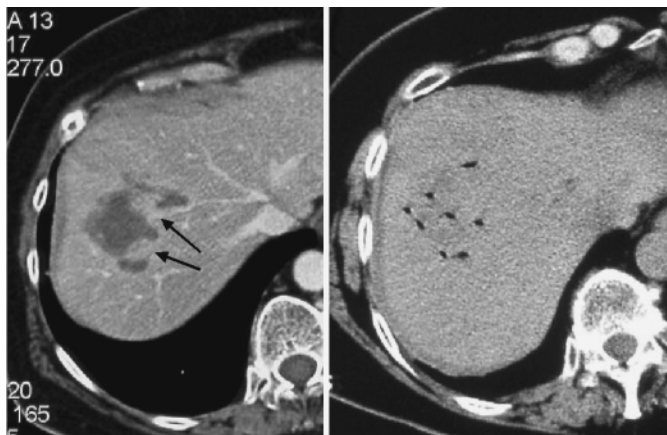


Abb. 3 Nekrose nach photodynamischer Lasertherapie im Leberseg. 8 (li. Seite), beachte das unvollständige Konfluieren der Nekrose 1 Woche nach Behandlung (Pfeile), entsprechend den angelegten Laserfasern (re. Seite).

Schlussfolgernd liegt mit der interstitiellen PDT ein weiteres minimal-invasives Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren und möglicherweise auch anderer solider Tumoren vor. Die Anwendung ist sicher und nebenwirkungsarm, eine sichere Nekroseinduktion konnte gezeigt werden. Andere klinische Studien zur Evaluation und Optimierung dieses Verfahrens finden bereits statt und weitere sind in Planung.

Literatur

- 1 Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy. *Anticancer Res* 2001; 21: 4271–4277
- 2 Dougherty TJ, Marcus SL. Photodynamic therapy. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1734–1742
- 3 Fisher AM, Murphree AL, Gomer CJ. Clinical and preclinical photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 1995; 17: 2–31
- 4 Ell C, Baumgartner R, Gossner L, et al. Photodynamische Therapie. *Dtsch Ärzteztzbl* 2000; 97: A3337–3343
- 5 Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 2002; 20: 3–7
- 6 Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 917–927
- 7 Niederhuber JE, Ensminger WD. Treatment of metastatic cancer to the liver. "Cancer: Principles & Practice to Oncology". Philadelphia: Lippincott J. B., 1993: 2201–2225
- 8 Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150: 195–203
- 9 Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Operative Möglichkeiten und therapeutische Chancen bei Lebermetastasen. *Chirurg* 1991; 62: 715
- 10 Kemeny N, Lokich J, Anderson N, Ahlgren J. Recent advances in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 9–18
- 11 Henderson BW, Donovan JM. Release of prostaglandin E₂ from cells by photodynamic treatment in vitro. *Cancer Res* 1989; 49: 6896–6900
- 12 Fingar VH, Wieman TJ, Doak KW. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res* 1990; 50: 2599–2603
- 13 Shumaker BP, Hetzel FW. Clinical laser photodynamic therapy in the treatment of bladder carcinoma. *Photochem Photobiol* 1987; 46: 899–901
- 14 Gulati S, Atzpodien J, Lemoli R, Shimazaki C, Clarkson B. Photoradiation methods for purging autologous bone marrow grafts. *Prog Clin Biol Res* 1990; 333: 87–102
- 15 Buelski P, Porter C, Dougherty T. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res* 1981; 41: 4606–4612
- 16 Rovers JP, Schuitmaker JJ, Vahrmeijer AL, van Dierendonck JH, Terpstra OT. Interstitial photodynamic therapy with the second-generation photosensitizer bacteriochlorin a in a rat model for liver metastases. *Br J Cancer* 1998; 77: 2098–2103
- 17 Robers JP, de Jode ML, Grahn MF. Significantly increased lesion size by using the near-infrared photosensitizer 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl)bacteriochlorin in interstitial photodynamic therapy of normal rat liver tissue. *Lasers Surg Med* 2000; 27: 235–240
- 18 Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26: 369–374
- 19 Vogl T, Mack M, Straub R, et al. Thermo ablation of liver metastases. Current status and prospects. *Radiologe* 2001; 41: 49–55
- 20 Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: Percutaneous Radio-Frequency Ablation with Cooled-Tip Electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367–373
- 21 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655–661
- 22 Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 656–661
- 23 Vogl TJ, Eichler K, Zangos S, Mack M, Hammerstingl R. Hepatocellular carcinoma: Role of Imaging Diagnostics in Detection, Intervention and Follow-up. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 1358–1368
- 24 Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995; 75: 2427–2434
- 25 Zangos S, Mack MG, Straub R, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]. *Radiologe* 2001; 41: 84–90
- 26 Engelmann K, Mack M, Straub R, et al. CT-gesteuerte perkutane intratumorale Chemotherapie mit Cisplatin-/Adrenalin-Gel zur Behandlung inoperabler maligner Lebertumoren. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 1020–1027
- 27 Desinger K, Stein T, Tschepe J, Müller G. Investigations on radio-frequency current application in bipolar technique for interstitial thermotherapy (RF-ITT). *Minimal Invasive Medizin* 1996; 7: 92–97
- 28 Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A, Lasser P. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 752–756
- 29 Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, et al. Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. *Cancer* 2001; 91: 1791–1796
- 30 Suhr MA, Hopper C, MacRobert AJ, Speight PM, Kubler AC, Kunz L. Clinical pilot study of interstitial photodynamic therapy for treatment of advanced head and neck tumors. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001; 5: 277–282
- 31 McCaughan J, Mertens B, Cho C, et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. *Arch Surg* 1991; 126: 111–113
- 32 Ortner M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 137–139
- 33 Fielding DI, Buonaccorsi G, Cowley G, et al. Interstitial laser photocoagulation and interstitial photodynamic therapy of normal lung parenchyma in the pig. *Lasers Med Sci* 2001; 16: 26–33
- 34 Selvasekar CR, Birbeck N, McMillan T, Wainwright M, Walker SJ. Photodynamic therapy and the alimentary tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 899–915
- 35 Henderson BW, Bellnier DA. Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction. *Ciba Found Symp* 1989; 146: 112–125. Discussion 125–130
- 36 Purkiss S, Grahn M, Abulafi A, Williams N. Multiple fibre interstitial photodynamic therapy of patients with colorectal liver metastases. *Lasers Med Sci* 1994; 9: 27–35
- 37 Van Hillegersberg R, Marijnissen JP, Kort WJ, Zondervan PE, Terpstra OT, Star WM. Interstitial photodynamic therapy in a rat liver metastasis model. *Br J Cancer* 1992; 66: 1005–1014
- 38 Rovers JP, Saarnak AE, Molina A, Schuitmaker JJ, Sterenborg HJ, Terpstra OT. Effective treatment of liver metastases with photodynamic therapy, using the second-generation photosensitizer meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (mTHPC), in a rat model. *Br J Cancer* 1999; 81: 600–608