

Herausgeber

B. Hamm, Berlin
 G. Adam, Hamburg
 W. Heindel, Münster
 H. Schild, Bonn

C. D. Claussen, Tübingen (Bildessay,
 Brennpunkt)
 M. Forsting, Essen (Neuroradiologie)
 T. Helbich, Wien (Der interessante Fall)
 J. Lammer, Wien (Interventionelle
 Radiologie)
 G. Staatz, Mainz (Pädiatrische
 Radiologie)
 M. Wucherer, Nürnberg (Technik und
 Medizinphysik)

Unter Mitwirkung von

H. P. Busch, Trier
 F. Diekmann, Berlin
 J. Fiehler, Hamburg
 R. W. Günther, Aachen
 M. Gutberlet, Leipzig
 D. Hahn, Würzburg
 K. Hausegger, Klagenfurt
 M. Heller, Kiel
 C. J. Herold, Wien
 N. Hosten, Greifswald
 W. Hruby, Wien
 W. Jaschke, Innsbruck
 H.-U. Kauczor, Heidelberg
 K.-J. Klose, Marburg
 K.-J. Lackner, Köln
 M. Langer, Freiburg
 U. Mödder, Düsseldorf
 E. Rummeny, München
 K. Schwaiger, München
 W. Semmler, Heidelberg
 W. Steinbrich, Basel
 T. J. Vogl, Frankfurt
 K.-J. Wolf, Berlin

Redaktionskomitee

T. Albrecht, Berlin
 P. Begemann, Hamburg
 J. Biederer, Kiel
 W. Buchberger, Innsbruck
 A. Bücker, Homburg/Saar
 G. Fürst, Düsseldorf
 R. Fischbach, Hamburg
 J. Grimm, New York
 P. Haage, Wuppertal
 C. R. Habermann, Hamburg
 A. Heuck, München
 M. Horger, Tübingen
 T. Jahnke, Kiel
 O. Jansen, Kiel
 C. Kuhl, Bonn
 V. Nicolas, Bochum
 C. Nolte-Ernsting, Mülheim/Ruhr
 G. Richter, Heidelberg
 S. G. Rühm, San Francisco
 O. Schäfer, Freiburg
 W. Schima, Wien
 T. Schmitz-Rode, Aachen
 W. Schreiber, Mainz
 H. Strunk, Bonn
 M. Taupitz, Berlin
 M. Uder, Erlangen
 M.-M. Uggowitz, Graz
 D. Vorwerk, Ingolstadt
 C. Weber, Hamburg
 F. Wacker, Berlin
 H.-J. Wagner, Berlin
 U. Wedegärtner, Hamburg
 J. Wildberger, Maastricht

**Organ der Deutschen
Röntgengesellschaft****Organ der Österreichischen
Röntgengesellschaft****Verlag**

Georg Thieme Verlag KG
 Rüdigerstraße 14
 70469 Stuttgart
www.thieme.de/roefo
www.thieme-connect.de

Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen

Chemoperfusion and Embolization in the Treatment of Liver Metastases

Autoren

T. J. Vogl, M. G. Mack, K. Eichler, S. Zangos, N. N. Naguib, T. Gruber-Rouh

Institut

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt

Key words

- regional chemotherapies
- liver metastases
- MRI

Zusammenfassung

Vorstellung der Techniken und Indikationsstellungen der regionalen Chemotherapieverfahren in der Behandlung von irresektablen Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren im Rahmen des interdisziplinären Therapiemanagements. Zu diesen transarteriellen Therapieverfahren gehören die hepatische arterielle Infusion (HAI) sowie transarterielle Chemoembolisation (TACE), Chemoembolisation mit Zytostatika beladenen Mikrosphären (DEBs), transarterielle Embolisation (TAE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT). Regionale Chemotherapieverfahren in der Behandlung der Lebermetastasen stellen eine minimalinvasive Therapieoption dar, die erfolgreich mit chirurgischer Resektion und/oder lokal ablativen Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Mikrowellenablation (MWA) kombiniert werden kann. Diese Verfahren erlauben eine Optimierung lokaler Kontrollrate bei strikt intrahepatischen Prozessen und führen zum Erhöhen der Überlebensraten bei möglichst höherer Lebensqualität.

Abstract

Presentation of techniques and procedures for regional chemotherapy in the treatment of unresectable liver metastases from different primary tumors as a modality of interdisciplinary therapy management. Such transarterial therapy methods include hepatic arterial infusion (HAI), transarterial chemoembolization (TACE), chemoembolization with cytostatic-loaded microspheres (DEBs), transarterial embolization (TAE) and selective internal radiation therapy (SIRT). Regional chemotherapy procedures in the treatment of liver metastases represent a minimally invasive treatment option that can be successfully combined with surgical resection and/or radiofrequency (RFA), laser-induced thermotherapy (LITT), microwave ablation (MWA). These procedures allow optimization of the local control rate with strictly intrahepatic processes and lead to increased survival rates without any quality of life restriction.

eingereicht 12.5.2010
akzeptiert 20.10.2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245880>

Online-Publikation: 26.11.2010
Fortschr Röntgenstr 2011; 183:
12–23 © Georg Thieme Verlag
KG Stuttgart · New York ·
ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Prof. Thomas J. Vogl
Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie,
J.-W.-Goethe-Universität
Frankfurt
Theodor-Stern Kai 7
60596 Frankfurt
Tel.: ++49/69/63 01 72 77
Fax: ++49/69/63 01 72 58
T.vogl@em.uni-frankfurt.de

Einleitung

Aufgrund der zentralen Rolle der Leber im menschlichen Stoffwechsel stellt diese ein Zielorgan für die Metastasierung verschiedener Primärtumoren dar. In vielen Fällen reduziert der Leberbefall entscheidend die Überlebenszeit betroffener Patienten [1]. Aufgrund einer Filterfunktion des Pfortaderbluts, mit dem die Tumorzellen von einem Primärtumor in die Leber gelangen, ist die Leber der häufigste und gleichzeitig früheste hämatogene Metastasierungsort primärer maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts [2]. Die moderne Therapie von Lebermetastasen erfordert eine interdisziplinäre multimodale Therapie. Alle zum Einsatz kom-

menden chirurgischen, onkologischen und interventionell-radiologischen Verfahren haben eine hohe lokale Tumorkontrollrate und letztlich ein längeres Überleben des Patienten zum Ziel. Die moderne multimodale Behandlung der Lebermetastasen ermöglicht vielen Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit bei einer verbesserten Lebensqualität. Der Goldstandard in der Therapie der Lebertumoren und Lebermetastasen ist nach wie vor die chirurgische Resektion. Dabei sind nur 25–45% der Lebertumoren operabel [1, 3, 4]. Aufgrund der Fortschritte in der chirurgischen Therapie und Möglichkeit einer Kombination mit interventionellen Techniken (z.B. Pfortaderembolisation) sind heutzutage deutliche Steigerungen der

Resektionsraten möglich, die zu einer signifikanten Prognoseverbesserung führen [5]. Die Resektabilitätsrate ist jedoch bei einem multiplen oder diffusen Tumorbefall deutlich niedriger [6]. Die inoperablen Lebermetastasen werden zunächst mittels einer systemischen Chemotherapie behandelt, obwohl die erzielten Ergebnisse meistens nicht zufriedenstellend sind und so alternative Behandlungskonzepte entwickelt werden müssen [6]. Zu alternativen lokal-ablativen Verfahren gehören stereotaktische Bestrahlung (SBRT), Brachytherapie (AL) und irreversible Elektroporation [7–10]. Als Alternative zur chirurgischen Resektion sowie zur systemischen Chemotherapie haben in letzter Zeit minimalinvasive onkologische Behandlungstechniken zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Minimalinvasive Therapieverfahren haben sich sowohl im Behandlungsmanagement von Patienten mit Lebermetastasen gastrointestinaler Malignome und des Mammakarzinoms als auch für Patienten mit irresektablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) als effektiv erwiesen [11–16]. Zu den Vorteilen der minimalinvasiven lokoregionalen Behandlungsmethoden zählen nahezu uneingeschränkte Wiederholbarkeit, Möglichkeit der lokalen Tumorkontrolle, gute Verträglichkeit der Behandlung, geringe Komplikationsrate und niedrige Belastung des Patienten. Unter den regionalen Chemotherapieverfahren der irresektablen Lebermetastasen haben sich katheterbasierte, minimalinvasive Behandlungstechniken etabliert.

Zu lokalen transarteriellen Therapieverfahren gehören definitionsgemäß die hepatische arterielle Infusion (HAI), transarterielle Embolisation (TAE), transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie Chemoembolisation mit Zytostatika beladenen Beads (DEBs) und selektive interne Radiotherapie (SIRT). Ziel der transarteriellen Chemotherapieverfahren ist es, die maximale Konzentration eines Chemotherapeutikums oder einer Kombination von Chemotherapeutika direkt über die versorgenden Tumorgefäße in den Tumor zu applizieren und gleichzeitig die systemischen Auswirkungen der Medikamente zu minimieren. Diese Verfahren können auch kombiniert mit lokal ablativen Maßnahmen eingesetzt werden. Zu diesen Verfahren gehören die Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) und die Mikrowellenablation (MWA).

Grundlagen

Der Erfolg einer lokoregionalen Chemotherapie ist abhängig von der Gefäßtopografie. Das Konzept der regionalen Chemotherapieverfahren basiert auf der dualen Blutversorgung der Leber, d.h. dass die Blutversorgung eines malignen Lebertumors durch die Aa. hepaticae und nur in geringem Maß durch Pfortaderäste erfolgt, wobei das gesunde Leberparenchym seine Blutversorgung überwiegend über die V. portae und nur zu einem kleinen Prozentsatz über die Aa. hepaticae bezieht. Im Rahmen der lokoregionalen Chemotherapie werden die arteriellen Tumorgefäße mit einem Angiografiekatheter selektiv aufgesucht und Tumore gezielt behandelt. Dabei bleibt das normale Leberparenchym geschont [17, 18]. Durch Applikation eines Zytostatikums und ggf. folgender Embolisation der Tumor versorgenden Gefäße wird die Kontaktzeit des Zytostatikums mit dem Tumorgewebe verlängert und gleichzeitig eine Tumorphoxie induziert [16]. Die direkte Applikation der Chemotherapeutika in die Tumore bewirkt eine höhere intratumorale Wirkstoffkonzentration gegenüber einer venösen Applika-

tion [19]. Durch die verursachte Hypoxie und erhöhte Zytostatikakonzentration lässt sich eine partielle Wirkungsverstärkung nachweisen [20]. Gegenüber der systemischen Applikation des Chemotherapeutikums können so die systemischen Nebenwirkungen auf ein Mindestmaß beschränkt werden, sodass HAI und TACE häufig besser toleriert werden als die systemische Chemotherapie [21, 22].

Technik der lokoregionalen Therapieverfahren

Für die Beurteilung der Metastasenlokalisation, -ausdehnung und -vaskularisation wird in der Regel eine kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchung, ggf. MDCT, als Basisdiagnostik durchgeführt. Anhand der Schnittbilddiagnostik wird die Therapie geplant und insbesondere eine Tumordinfiltration in die Pfortader oder eine Gallengangobstruktion erfasst. Lokoregionale Chemotherapieverfahren werden mittels DSA-Technik durchgeführt.

Standardisiert wird in Seldinger-Technik die A. femoralis superficialis retrograd punktiert [23]. Zur Anwendung kommt in der Regel eine 4-F-Schleuse. Die selektive Katheterisierung erfolgt hauptsächlich mit Cobra-, Sidewinder- und Headhunter-Kathetern. Nach einer orientierenden Übersichtsangiografie des Abdomens wird der Katheter selektiv im Truncus coeliacus platziert. Die selektive angiografische Darstellung des Truncus coeliacus dient nicht nur dazu, die Gefäßanatomie zu bestimmen, sondern auch zur Bestimmung der Tumolvaskularisation. Je nach Größe, Lage und arterieller Versorgung des Tumors wird die Spitze des Katheters weiter in die segmentalen oder subsegmentalen hepatischen Arterien vorgeschoben. Dabei versucht man, den Katheter möglichst nah am Tumor zu positionieren, sodass eine höhere Konzentration des Zytostatikums intratumoral erreicht werden kann. In vielen Fällen wird ein sog. Superselektivkatheter (Mikrokatheter) durch den Selektivkatheter in kleinere Segmentarterien vorgeschoben. Diese superselektive Technik führt zur genauen Behandlung des Tumors und zum Vermeiden höherer Zytostatikakonzentrationen im systemischen Kreislauf. Nach diesen gemeinsamen Grundprinzipien der regionalen Chemotherapieverfahren werden für die jeweilige therapeutische Fragestellung spezifische Techniken angewandt.

Hepatische Arterielle Infusion (HAI)

Schon vor 46 Jahren wurde der Versuch einer regionalen Chemotherapie mittels HAI durch chirurgisch platzierte Katheter unternommen; dieses Verfahren wurde im Laufe der Jahre weiterentwickelt [24]. Heutzutage erfolgt die Infusion über die A. hepatica mittels unterschiedlicher Methoden. Über einen arteriellen Port oder einen perkutan interventionell eingebrachten Katheter werden Chemotherapeutika mit einer externen Pumpe oder per Handinjektion über mehrere Minuten bis zu einer Stunde verabreicht. Entscheidend für die HAI ist die gezielte und ausschließliche Perfusion der Tumorareale in der Leber. Die zu applizierenden Zytostatika sollten einen hohen „First-Pass“-Effekt und eine starke Dosiswirkungsbeziehung nachweisen, um eine deutlich höhere Konzentration des Zytostatikums in der Leber im Vergleich zum systemischen Kreislauf zu gewährleisten. Wie von Collins erarbeitet, kann der Vorteil der regionalen Gabe gegenüber der systemischen

Applikation nach einer Formel berechnet werden, und es zeigt sich, dass die arterielle Flussrate ein wichtiger Faktor des regionalen Vorgehens ist [25, 26]. In die Gruppe solcher Zytostatika gehören Mitomycin, Doxorubicin, Cisplatin, Oxaliplatin, Gemcitabine und Irinotecan. HAI ist bei eingeschränkter Leberfunktion und Pfortaderthrombose meist an Stelle der transarteriellen Chemoembolisation indiziert, um das Risiko eines Leberversagens zu minimieren [27].

Beim Einsatz aller Substanzen muss darauf hingewiesen werden, dass es sich oft um einen „Off-Label Use“ und jeweils eine individuelle Aufklärung des Patienten über den Einsatz dieser Substanzen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs handelt.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein katheterbasiertes minimalinvasives, lokoregionales Verfahren zur Behandlung inoperabler Lebermetastasen und ist definiert als selektives Verfahren, bei dem die Applikation eines oder mehrerer Zytostatika mit gleichzeitiger gezielter Okklusion Tumor versorgender Arterien kombiniert wird [28, 29]. Prinzipiell steht eine Vielzahl von Zytostatika und Embolisationsmaterialien für die TACE zur Verfügung. Es hat sich bislang noch kein einheitliches Therapieschema zur Behandlung der Lebermetastasen mittels TACE durchgesetzt. Die gebräuchlichen Chemotherapeutika sind Mitomycin C, Cisplatin, Irinotecan, Doxorubicin und Epirubicin, die ein unterschiedlich stark ausgeprägtes toxisches Potenzial besitzen. Als Embolisat hat sich Lipiodol etabliert. Diese Substanz gelangt nach intraarterieller Applikation über arterioportale Verbindungen direkt in den Pfortaderkreislauf und in die Lebersinusoide, die partiell durch Lipiodol embolisiert werden. Je nach arterieller Durchflussschwindigkeit erfolgt das Auswaschen des Lipiodols in die Lebervenen – eine vollständige Okklusion der arteriellen Strombahn wird dadurch jedoch nicht erreicht [30]. Durch partielle Embolisation der Sinusoide durch Lipiodol wird das Auswaschen des Zytostatikums aus dem Tumor zusätzlich verzögert. Es resultiert eine verlängerte Kontaktzeit zwischen dem Zytostatikum und Tumorzellen. Da die Lipiodolsuspension unter Röntgendurchleuchtung und CT zur Darstellung kommt, kann hiermit während und nach der Intervention eine visuelle Kontrolle der Lipiodolverteilung erfolgen. Als Embolisationssubstanz zur passageren Embolisation können auch biodegradierbare Stärkepartikel (EmboCept®, PharmaCept GmbH, Berlin, Deutschland) eingesetzt werden. Die Embolisation der Lebertumoren versorgenden Arterien verursacht eine Ischämie im Bereich des Tumors, während das normale Leberparenchym in geringem Ausmaß mitbeteiligt wird [18, 31]. Es hat sich gezeigt, dass die durch Hypoxie bedingten Schäden auch die vasculäre Permeabilität erhöhen und so das Eindringen von Zytostatika in den Tumor fördern [18, 20]. Dabei haben Anzahl der Tumorkläsionen sowie deren Lage, Größe und Blutversorgung Einfluss auf das Tumorsprechen [12, 18, 32]. Abhängig von dem Ort des Gefäßverschlusses können rasch intra- und extrahepatische Kollaterale entstehen, die die embolisierte Region weiterversorgen [3]. Durch kürzere temporäre und oft wiederholte Gefäßembolisationen wird die Kollateralenbildung (Neovaskularisation) soweit wie möglich minimiert. Die TACE in superselektiver Technik führt zur exakten Embolisation der Tumorgefäße und zum Vermeiden der unerwünschten Ver-

schleppung des Embolisats. Bei der Verschleppung des Embolisats können Pankreas, Magen und Dünndarm versorgende Gefäße mitembolisiert werden, im Rahmen sog. Non-Target-Embolization [33]. Es werden stets repetitive Behandlungen mittels TACE angestrebt; dabei wird die TACE im Abstand von 4–6 Wochen durchgeführt. Mittels CT und/oder MRT, die nach der Behandlung durchgeführt werden, erfolgt die Beurteilung der Embolisatverteilung und die Erfassung des Therapieansprechens entsprechend der Größe und Morphologie.

Transarterielle Embolisation (TAE)

Neben der TACE wird auch transarterielle Embolisation ohne Chemotherapeutika eingesetzt. Man versucht durch kürzere temporäre und oft wiederholte Gefäßembolisationen Kollateralenbildung soweit wie möglich zu minimieren und die portalvenöse Perfusion nicht zu beeinträchtigen. Vorteilhaft ist der kapillare Verschlusstyp; nach diesem Prinzip wirkt Lipiodol [34].

Chemoembolisation mit Zytostatika beladenen Beads (DEBs)

Im Rahmen wissenschaftlicher klinischer Studien wird die Embolisation von Lebermetastasen mit Zytostatika beladenen Mikrosphären (DEBs) durchgeführt. Diese lassen das Zytostatikum nach Applikation langsam aus der chemischen Verbindung frei, um so eine verlängerte Kontaktzeit des Zytostatikums mit dem Tumor und eine weitere Reduktion der systemischen Toxizität zu realisieren [35–39]. Präklinische Studien mit DEBs konnten eine kontinuierliche Abgabe des Zytostatikums über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Applikation nachweisen. Hierbei erreichte Doxorubicin die maximale intratumorale Konzentration 3 Tage nach intraarterieller Injektion und zeigte eine Konzentrationsstabilität auf diesem Level für weitere 7 Tage. Erst dann konnte ein sukzessiver Abfall der intramuralen Konzentration von Doxorubicin nachgewiesen werden [40]. Zurzeit werden für die Embolisation der Lebermetastasen Mikrosphären (DEBs) verwendet, die mit Doxorubicin oder Irinotecan beladen sind. Diese „Drug-Eluting Beads“ (DEBs) werden in die Feeder-Arterie appliziert, sodass eine segmentale, lobäre Therapie durchführbar ist. Bei Vorliegen eines bilobären Leberbefalls wird die Behandlung so durchgeführt, dass der Leberlappen mit der höheren Tumorklast zuerst und der zweite Leberlappen in der folgenden Sitzung behandelt werden. Die so in 2 Sitzungen durchführbare TACE-Behandlung ist „leberschonend“.

Indikationen und Kontraindikationen

Bei Inoperabilität der Lebertumoren sowie beim fehlenden Ansprechen auf systemische Chemotherapie kann die Durchführung der regionalen Chemotherapieverfahren im Rahmen des palliativen Einsatzes indiziert sein. Die regionalen Chemotherapieverfahren finden weiterhin symptomatische Anwendung bei der Behandlung nicht beeinflussbarer Kapsel- oder Dehnungsschmerzen und zur Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors.

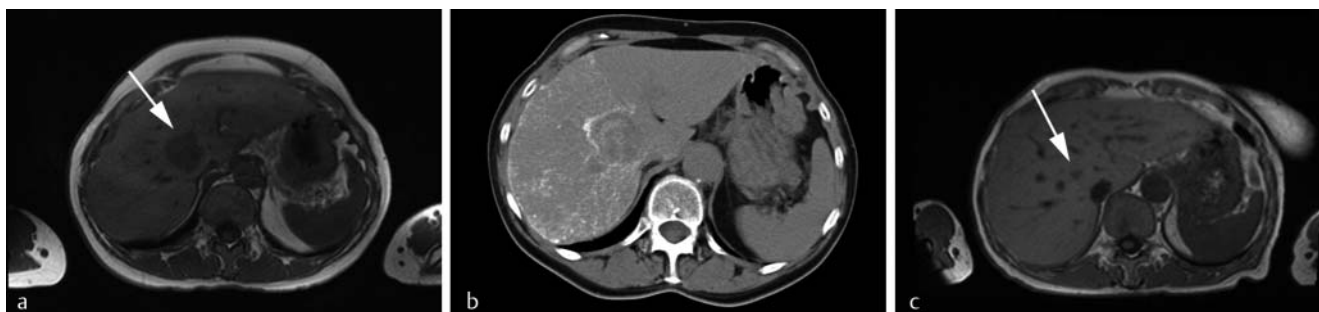


Abb. 1 Eine 56-jährige Patientin mit einer zentral im Lebersegment 8 lokalisierten Metastase eines CRC (T3N0M1). Bei allgemeinen Kontraindikationen für eine Leberresektion (erweiterte Hemihepatektomie rechts nach Pfortaderembolisation) wurde eine ablative Therapie als problematisch aufgrund der zentralen Lage der Leberläsion bewertet. Anschließend wurde eine Indikation zur neoadjuvanten TACE gestellt. **a** Die T1-gewichtete GRE-Sequenz (TR/TE = 500/17) zeigt eine hypointense Läsion im Segment 8 mit zentralem, zu den Lebervenen nahem Sitz (Pfeil). **b** CT-Untersuchung ca. 6 h

nach TACE mit Mitomycin C, Irinotecan und Cisplatin zeigt inhomogene Anreicherung des Embolisats (Lipiodol) im Randbereich der Läsion und im rechten Leberlappen. **c** Nach 5 TACE-Sitzungen zeigte sich eine partielle Remission (MRT, T1w). Keine neuen Läsionen wurden diagnostiziert. Aufgrund der anatomisch ungünstigen Lage der Lebermetastase wurde diese im Verlauf beobachtet. Nach 12-monatiger Beobachtungszeit zeigte die Metastase keinen Größenprogress. Die Patientin befindet sich aktuell im Follow-up.

Eine kurative Indikation stellt die neoadjuvante Vorbehandlung einer Lebermetastase vor Resektion oder lokaler Ablation dar. Die regionalen Chemotherapieverfahren werden auch postoperativ bei Behandlung verbliebener Tumorreste oder zum Vermeiden von Rezidiven eingesetzt (► **Abb. 1**).

Kontraindikationen für die Behandlung mit TACE sind ein schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index, $\leq 70\%$), Kachexie, Aszites, eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C, Tumorbefall der Leber von über 70% des Lebervolumens, eine hochgradige Lebersynthesestörung (Albumin, $< 2,0$ mg/dl, INR $< 1,5$, Bilirubin > 3 mg/dl), Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 2 mg/dl), eine partielle oder komplette Pfortaderthrombose sowie akute Herzkreislaufkrankungen und Atemwegserkrankungen.

Nebenwirkungen und Komplikationen der HAI und TACE

Bei den Komplikationen lokoregionaler Chemotherapieverfahren müssen einmal klinische und technische Komplikationen unterschieden werden, wobei letztere durch Punktion, Katheterimplantation und Applikation der Medikamente hervorgerufen werden können.

Bei der Gefäßpunktion können folgende Komplikationen auftreten: lokale Blutung, Hämatombildung, Gefäßdissektion, Pseudoaneurysmabildung sowie AV-Fistelbildung und Nervenirritationen. Die Kathetermanipulationen in kleinkalibrigen Gefäßen können zu Vasospasmus führen. Dieser kann durch einfaches Zuwarten oder Applikation vasodilatativer Medikamente therapiert werden.

Werden repetitiv dieselben Gefäße im Rahmen der lokoregionalen Chemotherapieverfahren genutzt, so kann es zu Wandunregelmäßigkeit der Gefäße führen. Daraus resultiert oft ein kompletter Gefäßverschluss, sodass für folgende Behandlungen andere Tumor versorgende Gefäße aufgesucht werden müssen.

Bei der TACE können als zusätzliche unerwünschte klinische Nebenwirkungen Gallenblasen- und Gallenwegsnekrosen oder -entzündungen, Leberfunktionsstörungen, Leberinfarkte und andere Folgen der Embolisatverschleppung wie Pankreatitis oder Ulzerationen auftreten. Das Risiko einer Cholangitis ist

um ein Mehrfaches erhöht bei bereits prätherapeutisch erhöhtem Bilirubinwert. Da die Gallenwege ausschließlich arteriell versorgt werden, kann die transarterielle Chemoembolisation bei bereits vorgeschädigten Gallenwegen (erhöhte Cholestaseparameter) zur Entwicklung einer Cholangitis führen. Bei Patienten mit biliodigestiver Anastomose besteht eine erhöhte Gefahr von Leberabszessen. Leberversagen kann eine Folge der Chemoembolisation des Lebertumors sein, wenn das Volumen des Lebertumors mehr als 70% des Lebervolumens ausmacht. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist auch die Blutungsgefahr sowie das Risiko eines hepatorenenalen Syndroms deutlich erhöht.

Unter dem Begriff „Postembolisationssyndrom“ wird ein Symptomkomplex aus Fieber, Abgeschlagenheit, Schmerzen und Übelkeit zusammengefasst, der in der Regel nur wenige Tage anhält. Mittels einer oralen oder intravenösen Therapie mit Antiemetika und Analgetika nach der Embolisation können diese Symptome auf ein Minimum reduziert werden. Um das Infektionsrisiko in der behandelten Region mit Ausbildung eines Abszesses oder einer Cholangitis niedrig zu halten, sollte besonders auf sterile Untersuchungs- und Embolisationsbedingungen geachtet werden. Im Verdachtsfall einer Abszedierung bei anhaltenden Temperaturerhöhungen sollte rasch mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden [41].

In Abhängigkeit von den verwendeten Zytostatika können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind die Folgen einer Knochenmarkdepression, insbesondere die Leuko-/Lympho- sowie die Thrombozytopenie.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT ist eine Behandlung von Lebermetastasen, bei der ^{90}Y -markierte Mikrosphären über die Leberarterie appliziert werden. Die ^{90}Y -Mikrosphären enthalten das radioaktive Element Yttrium-90, das Beta-Strahlung über eine relativ kurze Entfernung abgibt: durchschnittlich 2,4 mm im menschlichen Gewebe. Therapieziel ist die höchstmögliche lokale Destruktion des Tumors durch Bestrahlung bei geringer Gesamtstrahlenbelastung für den Organismus. Hohe Ansprechraten sowie ein Benefit hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität wurden dokumentiert [42]. Die SIRT eignet sich nur für Patienten mit

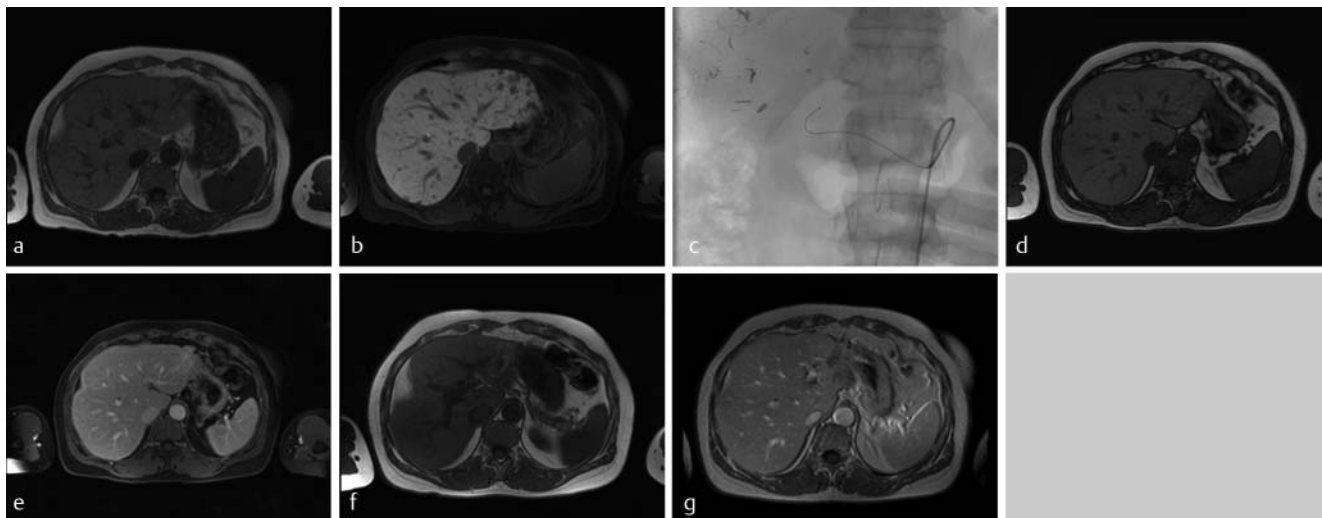


Abb. 2 Eine 53-jährige Patientin mit irresektablen multiplen Lebermetastasen des Mammakarzinoms mit fehlendem Tumoransprechen auf systemische Chemotherapie. **a** Dokumentation multipler hypointenser Läsionen im Bereich des linken Leberlappens in T1w-Sequenz ohne Kontrastmittel. **b** MR-T1-gewichtete Aufnahme (T1w; mit KM [Gd-EOB-DTPA]) zeigt multiple Läsionen im Lebersegment 2, 4a, 7 und 8. **c** Selektives Angiogramm nach der ersten TACE mit Mitomycin C, Gemcitabine und Cisplatin zeigt die Verteilung des Lipiodols im rechten Leberlappen. **d** Dokumentation der behandelten multiplen hypointensen Leberläsionen in T1-gewichteter Sequenz ohne Kontrastmittel. **e** Nach 5-maliger transarterieller Chemo-

embolisation zeigte sich eine PR (MRT, T1-gewichtete Sequenz, mit KM (Gd-DOTA)). Keine neuen Läsionen wurden diagnostiziert. **f** Nach 5 TACE-Zyklen verblieb nur eine Läsion, die anschließend mit LITT behandelt werden konnte. T1-gewichtete MR-Aufnahme (ohne Kontrastmittel) zeigt eine im Lebersegment 2 und 3 lokalisierte Nekrosezone 24 h nach der LITT. **g** Bildgebung der letzten Follow-up-Untersuchung (T1w, mit Gd-DOTA), die nach 9 Monaten post LITT durchgeführt wurde. Dokumentation der LITT-Nekrosezone im Segment 2 und 3. Kein Hinweis auf neu aufgetretene metastasensuspikte Läsionen.

Lebertumoren, bei denen die Leber ausschließlich befallen ist, sodass das Patientenkollektiv, das von einer SIRT profitieren könnte, sich hauptsächlich aus folgenden, im Tumorstadium weit fortgeschrittenen Erkrankungen zusammensetzt: HCC, Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, des Mammakarzinoms sowie des neuroendokrinen Karzinoms.

Vor Applikation der Yttrium-90-Mikrosphären ist eine angiografische Diagnostik unerlässlich, um die anatomischen Gefäßverhältnisse zu klären und um eventuell vorhandene Kollateralfäße mittels Coils zu verschließen. So werden Strahlennekrosen verhindert, die durch einen postinterventionellen Abstrom der radioaktiv beladenen Partikel in gesundes Gewebe verursacht werden können. Dieser Vorgang wird auch als „Mapping“ bezeichnet. Außerdem wird eine geringe Menge Technetium-99m-markierter Albuminpartikel (99m Tc-MAA) injiziert, um die Leber-Lungenschuntfraktion in der sich anschließenden szintigrafischen Bildgebung zu quantifizieren. Führen diese ersten Tests zu akzeptablen Ergebnissen, so wird die Dosis der 90Y-Mikrosphären festgelegt. Dann erfolgt die Verabreichung der 90Y-Mikrosphären in einem zweiten Eingriff, der üblicherweise 1–2 Wochen nach Abschluss der ersten Tests vorgenommen wird [36]. Die Injektion der Yttrium-90-Mikrosphären erfolgt entweder pulsatil per Hand oder mittels eines speziellen Injektors. Da die 90Y-Mikrosphären transarteriell in die Leber eingebracht werden, kann lokal eine höhere Strahlendosis appliziert werden als bei der konventionellen externen Strahlentherapie.

Kombinationstherapie

Im neoadjuvanten Therapiekonzept wird die Anwendung multimodaler Behandlungsansätze in Kombination mit minimal-invasiven lokalen Verfahren als sehr vielversprechend bewertet. Da-

für stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, z.B. bei neoadjuvanter Indikation kann im Anschluss an die TACE-Therapie eine Behandlung mit lokal ablativen Verfahren durchgeführt werden. Therapiewahl, Kombinationen der einzelnen Verfahren und auch Zeitpunkt des Therapiebeginns sind nicht standardisiert und werden in den meisten Fällen den Bedürfnissen der Patienten angepasst.

Zu den lokal ablativen Verfahren zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Mikrowellenablation (MWA), die aufgrund koagulativer Effekte zu einer Tumordestruktion führen. Die MR-gesteuerte LITT wird heute mittels perkutan implantierbarer Kathetersysteme in Lokalanästhesie durchgeführt. LITT erzeugt eine umschriebene Koagulationsnekrose unter Schonung des umgebenden Leberparenchyms, sodass auch Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion behandelt werden können [43]. Die RFA-Tumorablation basiert auf der langsamen Deposition von Energie in die Gewebestrukturen mit folgender Dehydratation und Destruktion kollagener Strukturen [44]. Die Daten für die RFA belegen die hohe Wertigkeit für die Tumorkontrolle von hepatozellulären Karzinomen bei etwas schlechteren Resultaten für Lebermetastasen [43].

Die lokal ablativen Therapieverfahren sind derzeit jedoch überwiegend auf eine Metastasenzahl von 5 und die maximale Größe der Läsionen von 5 cm beschränkt (• **Abb. 2**).

Eine weitere Ablationstechnik stellt die Mikrowellenablation (MWA) dar. Die befindet sich in einer frühen klinischen Phase und wird im Rahmen einiger Studien für die Behandlung von HCC sowie der Lebermetastasen eingesetzt. Die Mikrowellentherapie erfolgt dabei in der Regel in einer Frequenz von 2450 MHz bei einer Zeitdauer von 60 s–20 min. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Koagulation mit lokaler Hitzeerzeugung. Nachteile der MWA sind das insgesamt kleine Ab-

tragungsvolumen, sodass bei Tumoren > 2 cm multiple Applikationen notwendig sind. Für die Anwendung bei Lebermetastasen liegen derzeit keine Ergebnisse großer randomisierter Studien vor.

Lokale interstitielle Therapieverfahren können gegenüber chirurgischen Verfahren noch dann eingesetzt werden, wenn ein multifokales, bilobuläres Befallsmuster vorliegt bzw. es zu einem intrahepatischen Tumorrezidiv nach vorangegangener Resektion kommt. Denn noch erheblich weniger Patienten eignen sich für einen chirurgischen Rezidiveingriff als schon für die initiale chirurgische Intervention. Treffen im Rezidivfall die oben genannten Kriterien weiterhin zu, sind die minimalinvasiven Verfahren oft wiederholbar [43].

Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC)

Bei der Erstdiagnose weisen bereits 20–50% aller Patienten mit einem CRC eine Lebermetastasierung auf, wobei insgesamt 60–70% der Patienten Lebermetastasen im Verlauf der Krankheit entwickeln [41, 45, 46]. Die Überlebenszeit der Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen variiert zwischen 7 und 8 Monaten [18].

Neben systemischer Chemotherapie werden lokale Chemotherapie und ablativ Therapieverfahren eingesetzt [11, 47–52]. Es wurden bislang einige Studien durchgeführt, die Überlebensdaten der Patienten dokumentieren, die mit Zytostatika in Form einer intraarteriellen, einer systemischen und einer kombinierten Chemotherapie behandelt werden. Kemeny et al. behandelten 37 systemisch vorbehandelte therapierefraktäre Patienten mit Lebermetastasen des CRC mit einer intraarteriell verabreichten Kombination von FUDR (Floxuridine), Mitomycin C und Dexamethason und erzielten eine radiologische Ansprechrate von 70% und ein medianes Überleben von 20 Monaten [53]. In einer zweiten Studie wurden 135 Chemotherapie-naive Patienten in 2 Therapiearme randomisiert. Die erste Patientengruppe erhielt eine Kombination von FUDR, FA (Folinsäure) und Dexamethason intraarteriell, die zweite Gruppe systemisch 5-FU/FA (5-Fluorouracil/Folinsäure). Das mediane Überleben und die Gesamtansprechrate waren in der HAI-Gruppe signifikant höher (24,2 vs. 20 Monate; 47 vs. 24%) [54].

Ein Grund für die eher mäßigen Tumoransprechraten könnte eine zu konservativ gewählte Dosierung der Chemotherapeutika sein. In einer kürzlich von Tse et al. durchgeführten Dosisfindungsstudie wurde eine Gruppe von Patienten mit hepatisch metastasiertem CRC (n=30) mit Gemcitabine behandelt, das mittels arterieller Infusion (HAI) über ein Port-Pumpensystem appliziert wurde. Die Studie zeigte, dass der First-Pass-Effekt von Gemcitabine von Patient zu Patient sehr variabel ist und nicht mit der Dauer der Infusion des Zytostatikums korreliert, und dass HAI mit Gemcitabine in höheren Dosen oder länger als die empfohlene Dosis von systemischen 1000 mg/m² über 30 min gut vertragen wird [55].

Bezüglich technischer Aspekte berichteten Hildebrandt et al., dass interventionell implantierte Port-Katheter-Systeme (IIPCS) für die HAI-Therapie eine vielversprechende Alternative zu chirurgisch implantierten Port-Katheter-Systemen (SIPCS) sind [56].

Als Kombination von lokal arterieller Applikation der Zytostatika und Gefäßembolisation ist TACE eine effektive Therapie für Patienten mit Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms

[57, 58]. Hier gehören Wirksamkeit, Ergebnisse der Chemoembolisation und das Überleben zu den Grundlagen für mehrere Studien. Durch neu entwickelte Chemotherapieprotokolle mit Capecitabine, Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin und monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab oder Cetuximab wurden die Behandlungsmöglichkeiten der Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms drastisch verbessert [59–61]. TACE ist seit Jahren Gegenstand klinischer Forschung und die Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, dass nach der Therapie mit TACE im Vergleich zur systemischen Chemotherapie höhere Tumoransprechraten dokumentiert werden können, wobei der Versuch einer Kombination der systemischen und lokoregionalen Chemotherapie keine Verbesserung der Überlebenszeiten zeigte [47]. Patienten mit Lebermetastasen des Gastrointestinaltrakts, die systemisch mit 5-Fluorouracil (PCI-5FU) und im Rahmen der TACE mit Suspension von Cisplatin und Partikeln des Polyvinylalkohols behandelt wurden, haben von der Kombinationstherapie nicht profitieren können, sodass die mediane Überlebenszeit dieser Gruppe 14,3 Monate (95%-Konfidenzintervall, 7,2–16,2) bei 1-Jahres-Überlebensrate von 57% und 2-Jahres-Überlebensrate von 19% war [47].

Vergleichend mit der Behandlung der Lebermetastasen anderer Primärtumoren konnte TACE bei der Therapie der Lebermetastasen des CRC bei palliativer und symptomatischer Indikation gute Ergebnisse nachweisen. Bei gutem Tumoransprechen sowie günstiger anatomischer Lage der Lebermetastasen kann im Rahmen einer neoadjuvanten Therapiesetzung im Anschluss auch eine RFA oder LITT durchgeführt werden [18, 62]. Gilliams et al. berichten von einer mittleren Überlebenszeit von 27 Monaten nach der RFA der Lebermetastasen des CRC [63]. In 2 weiteren Studien lag die mittlere Überlebenszeit nach LITT bei 16–39 Monaten [62, 64].

Viele theoretische und klinische Aspekte der Verwendung von 90Y-Mikrosphären in der Behandlung der Lebermetastasen wurden bereits veröffentlicht. Dazu gehören Eigenschaften der 90Y-Mikrosphären, die Relation zwischen der Menge des verabreichten Yttrium-90 und Strahlenbelastung des tumorbefallenen und normalen Leberparenchyms, die Toleranzgrenze der Leber bei Yttrium-90-Strahlung und das klinische Ansprechen auf die SIRT-Behandlung [65–71].

Kennedy et al. behandelten retrospektiv multizentrisch 208 Patienten mit SIRT, bei denen verschiedene Therapien erfolglos waren. Bei 3-monatigem Follow-up zeigte sich bei 35,5% der Patienten nach RECIST-Kriterien eine partielle Tumorremission, 10% waren progredient, 55% zeigten sich im Verlauf stabil bezüglich der Tumorgröße [42].

Neue Entwicklungen betreffen den intraarteriellen Einsatz verschiedener Zytostatika und die lokoregionale Applikation von DEBs, intraarteriell zu applizierende Partikel, die mit Irinotecan beladen werden [35, 37, 72].

Eine tabellarische Zusammenstellung veranschaulicht Ergebnisse einiger Studien in den vorausgegangenen Jahren zu regionalen Therapieverfahren bei Lebermetastasen des CRC (Tab. 1). Die erzielten Überlebenszeiten bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen sind ermutigend, sodass sich hier mögliche weitere neoadjuvante oder sogar kurative Therapieoptionen bieten könnten.

Tab. 1 Vergleichende Darstellung der lokoregionalen Therapietechniken von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms.

Autor/Jahr	Technik	Substanz	Patienten-Anzahl	Ansprechrate (Bildgebung; RECIST)	mediane Überlebenszeit (Monate)
<i>transarterielle Verfahren</i>					
De Freo et al. 2006 [106]	HAI	Oxaliplatin Folsäure 5-FU	21	5% CR 19% PR 28% SD	36,1
Kemeny et al. 2006 [54]	HAI	FUDR Leukovorin	68	47%	24,4
Sanz-Altamira et al. 1997 [107]	TACE	Mitomycin C	40	22,8	10
Telez et al. 1998 [108]	TACE	Cisplatin Mitomycin Gelfoam Kollagen	30	63%	8,6
Leichmann, et al. 1999 [109]	TACE	Doxorubicin Mitomycin C Cisplatin systemisch: 5-FU	31	29%	14
Wasser et al. 2005 [110]	TACE	Mitomycin C	21	keine Angaben	13,8
Vogl et al. 2009 [58]	TACE	Mitomycin C Gemcitabine Irinotecan	463	14,7% PR 48,2% SD	14
Martin et al. 2009 [35]	TACE mit DEBs	Irinotecan	55	40%	11
Fiorentini et al. 2008 [72]	TACE mit DEBs	Irinotecan	20	80%	keine Angaben
Sharma et al. 2007 [111]	SIRT + FOLFOX4		20	53% PR 10% CR	keine Angaben
Jakobs et al. 2007 [112]	SIRT		41	17% PR 61% SD	10,5
<i>lokal-ablative Verfahren</i>					
Vogl et al. 2004 [113]	LITT		603	keine Angaben	33
Gilliams 2009 [114]	RFA		309	keine Angaben	36
Machi et al. 2006 [115]	RFA		100	keine Angaben	28

Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Im Rahmen der systemischen Generalisation ist die Leber ein häufiges Zielorgan der Metastasierung des Mammakarzinoms [73]. 2–13% der Patienten entwickeln im Verlauf der Krankheit Lebermetastasen [74–76]. Da beim Mammakarzinom der venöse Abstrom erst die Lungengefäße trifft und dann über die Leber filtriert wird, deutet die hepatische Metastasierung immer auf eine systemisch hämatogene Streuung des Tumors hin und geht mit einer sehr schlechten Prognose bei einer medianen Überlebenszeit von 4–14 Monaten einher [73]. Prinzipiell können alle minimalinvasiven Therapieverfahren für die Behandlung der Lebermetastasen infrage kommen [11, 44, 74, 77, 78].

In einer Phase-I/II-Studie, die von der Japan Clinical Oncology Group durchgeführt wurde, wurden Patienten mittels HAI mit Adriamycin und 5-FU behandelt. Es konnte eine Gesamtansprechrate von 63% erzielt werden. Das mediane Überleben lag bei 25,3 Monaten [79].

Mehrere Studien an Patienten mit in die Leber metastasiertem Mammakarzinom konnten zeigen, dass die TACE mit einer niedrigen Rate von Nebenwirkungen verbunden ist und somit eine praktikable Option für die therapeutische Einbeziehung für Tumoren der Leber darstellt [13].

In der Studie von Lee et al. wurden die Ergebnisse der TACE (n=28) und systemischer Chemotherapie (n=20) miteinander verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Unterschied zwischen den Tumoransprechraten und Überlebenszeiten der beiden Gruppen statistisch signifikant ist. Die 1-, 2- und 3-Jah-

res-Überlebensrate der „TACE-Gruppe“ war 63,04%, 30,35% und 13,01%. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate der Patientengruppe, die mit systemischer Chemotherapie behandelt wurde, lag bei 33,88%, 11,29% und 0% [80].

Pentheroudakis et al. berichteten über Überlebenszeiten von 16,3 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 8,5% bei insgesamt 500 Patienten, die mit kombinierter systemischer und regionaler Chemotherapie behandelt wurden [81].

Schneebaum et al. werteten retrospektiv die Daten von 40 Patienten mit Lebermetastasen des Mammakarzinoms aus. 18 Patienten wurden für die Resektion und Behandlung per Infusion durch einen lokoregional platzierten Katheter angemeldet. Bei 6 Patienten wurden die Lebermetastasen zuerst regional chemotherapeutisch behandelt und anschließend operativ entfernt; 12 Patienten hatten irresektable Lebermetastasen und wurden mit regionaler Chemotherapie behandelt. Die verwendeten Zytostatika waren 5-FU, Adriamycin, Methotrexat und Cytosin. 22 weitere Patienten bekamen nur systemische Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit von allen 40 Patienten lag bei 11,5 Monaten. Die mediane Überlebenszeit (27 Monate) der Patienten, die mit regionaler Chemotherapie (n=18) behandelt wurden, war signifikant länger als die mediane Überlebenszeit (5 Monate) der Patienten, die nur systemische Chemotherapie (n=22) bekamen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, bei denen die Lebermetastasen mit regionaler Chemotherapie behandelt und anschließend reseziert wurden (n=6), lag bei 42 Monaten. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die nur regionale Chemotherapie bekamen, lag bei 25 Monaten [82].

Tab. 2 Vergleichende Darstellung der lokoregionalen Therapietechniken von Lebermetastasen des Mammakarzinoms.

Autor/Jahr	Technik	Substanz	Anzahl	Ansprechrate (Bildgebung)	mediane Überlebenszeit (Monate)
<i>transarterielle Verfahren</i>					
Vogl et al. 2008 [116]	HAI	Mitomycin C Gemcitabine	12	18,3% CR 33,3% PR 48,4% SD	11,4 Monate
Vogl et al. 2010 [117]	TACE	Mitomycin C Gemcitabine	208	13% PR 50,5% SD	18,5 Monate
Bangash et al. 2007 [89]	SIRT		27	39,1% PR 52,1% SD	6,8 Monate
Jakobs et al. 2008 [88]	SIRT		30	61% PR 35% SD	11,7 Monate
<i>lokal-ablative Verfahren</i>					
Mack et al. 2004 [74]	LITT		2 332	keine Angaben	4, 2 Jahre
Livraghi et al. 2001 [78]	RFA		24	63% tumorfrei	keine Angaben
Meloni et al. 2009 [118]	RFA		52	97% tumorfrei	29,9 Monate

Giroux et al. konnten auch nur eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten nach TACE mit 100 mg Cisplatin, 50 mg Doxorubicin, 10 mg Mitomycin C mit nachfolgender Injektion von einem Gemisch aus jodiertem Öl und Polyvinylalkohol-Partikeln nachweisen. Eine PR wurde bei 5 Patienten, eine SD bei einem Patienten und eine PD bei 2 Patienten dokumentiert. Die TACE Therapie in der dargestellten Patientengruppe (n=8) verlief komplikationslos [83].

In einer retrospektiven Studie von Eichbaum et al. wurden die Daten von 350 Patienten mit Lebermetastasen des Mammakarzinoms präsentiert [84]. 49 Patienten wurden regional therapeutisch behandelt. Zu den eingesetzten Behandlungsmaßnahmen gehörten chirurgische Resektion (n=9), Laser-Therapie (n=23), stereotaktische Bestrahlung (n=6) und intraarterielle Chemotherapie (n=11). Die mediane Überlebenszeit lag bei 30 Monaten, und damit ist sie signifikant länger als die Überlebenszeit der Patienten, die nur systemische Chemotherapie (n=301, mediane Überlebenszeit 11 Monate) erhielten. Eichbaum et al. berichten von einer mittleren Überlebenszeit von 28 Monaten nach der ersten Chemoembolisation, die bei der Behandlung von 11 Patienten eingesetzt wurde. Intraarterielle Chemotherapie wurden im Mittel in 2 (Bereich 1–4) Sitzungen pro Patient durchgeführt [84].

Da die Tumorzellen des Mammakarzinoms strahlensensibel sind, können die Lebermetastasen mittels stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) und Radioembolisation (SIRT) behandelt werden [85–88].

Jakobs et al. berichteten über eine Studie mit 30 Patientinnen, die bei irresektablen therapierefraktären hepatischen Metastasen des Mammakarzinoms mit der SIRT behandelt wurden. Radiologisches Ansprechen wurde in CT- sowie MRT-Untersuchungen ermittelt. Dabei wurde bei 61% der Patienten ein partielles Ansprechen (PR), bei 35% eine SD und bei 4% eine PD dokumentiert, die mediane Überlebenszeit lag bei 11,7 Monaten. Bei den Patientinnen mit Ansprechen auf die SIRT-Therapie betrug das mediane Überleben 23,6 Monate, bei den Patientinnen ohne Therapieansprechen lag die mediane Überlebenszeit bei 5,7 Monaten [88].

Eine weitere Studie berichtete über 27 Patientinnen mit chemotherapierefraktären Lebermetastasen, die mittels 90Y-Harzmikrosphären im Rahmen der SIRT-Therapie behandelt wurden. In der bildgebenden Tumornachsorge (WHO-Kriterien) wurde bei 39,1% der Patientinnen eine komplette Remission bzw. ein partielles Ansprechen nachgewiesen. Nach 3 Monaten

zeigten 52,1% eine stabile hepatische Tumorlast und 8,8% der Patientinnen hatten eine Progression. Mit der Positronenemissionstomografie (PET) konnte bei 63% der Patientinnen ein herabgesetzter Tumormetabolismus dokumentiert werden. Abhängig vom Allgemeinzustand der Patientinnen (Eastern Co-operation Oncology Group) war die mediane Überlebenszeit 6,8 bzw. 2,6 Monate. Die Autoren schlussfolgerten, dass die SIRT eine wertvolle Behandlungsoption für ansonsten therapierefraktäre Patientinnen mit Lebermetastasierung ist [89]. Eine tabellarische Zusammenstellung veranschaulicht Ergebnisse einiger Studien in den vorausgegangenen Jahren zu regionalen Therapieverfahren bei Lebermetastasen des Mammakarzinoms (● Tab. 2).

Trotz der Definition des metastasierten Mammakarzinoms als Systemerkrankung lassen sich einzelne Indikationsfelder für die Verwendung der regionalen Chemotherapieverfahren wie TACE und regionale Chemoperfusion abgrenzen, sodass bei hepatisch dominanter inoperabler Metastasierung (Metastasenanzahl ≥ 5 und Größe ≥ 5 cm) ggf. TACE und bei Ansprechen die Thermoablation eingesetzt werden können. Bei eingeschränkter Reserve des funktionellen Restparenchyms der Leber kann eventuell auch die transarterielle Chemoperfusion in symptomatischer Indikationsstellung empfehlenswert sein.

Lebermetastasen des neuroendokrinen Karzinoms

▼ Mit Ausnahme der Bronchialkarzinome werden die meisten neuroendokrinen Tumoren erst bei Metastasierung in die Leber symptomatisch. Solange keine Lebermetastasen vorhanden sind, werden Hormone in der Leber abgebaut. Im Falle der Lebermetastasierung entwickeln die Patienten durch verzögerten Abbau der Hormone in der Leber das sogenannte Karzinoid-Syndrom. Lebermetastasen des NET machen etwa 10% aller Lebermetastasen aus [90]. Diese werden bei 25–90% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren diagnostiziert. Bei potenziell kurativer Resektion der Lebermetastasen werden 5-Jahres-Überlebensraten von über 60% erreicht [91, 92].

Zu alternativen Behandlungsmethoden gehören Chemotherapie, Biotherapie mit Interferonen und Somatostatinaloga sowie TACE [93, 94].

Das Vorhandensein von Lebermetastasen gilt als schlechter Prognosefaktor für Patienten mit neuroendokrinem Karzinom, der sich auf die Lebensqualität sowie die Überlebenszeit aus-

Tab. 3 Vergleichende Darstellung der lokoregionalen Therapietechniken von Lebermetastasen des NET.

Autor/Jahr	Technik	Substanz	Anzahl	Ansprechrate (Bildgebung)	mediane Überlebenszeit (Monate)
<i>transarterielle Verfahren</i>					
Ho et al. 2006 [119]	TACE	Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C jodiertes Öl	46	23%	32
Gupta et al. 2005 [120]	TACE	Polyvinylalkohol-Partikel Gelfoam	69	66,7%	33,8
Vogl et al. 2010 [121]	TACE	1. Mitomycin C	1. 18	1. 11,1% PR 50% SD	1.) 32,9
		2. Mitomycin C Gemcitabine	2. 30	2. 23,33% PR 53,34% SD	2.) 42,8
Loewe et al. 2003 [104]	TAE	Cyanoakrylate Lipiodol	23	keine Angaben	69
De Baere et al. 2008 [36]	TACE mit DEBs	Doxorubicin	20	80% PR 15% SD	keine Angaben
Rhee et al. 2008 [122]	SIRT	1. Glaspartikel 2. Harzpartikel	42	92% 94%	22 28
King et al. 2008 [123]	SIRT		34	18% CR 32% PR	29,4 (mittlere Überlebenszeit)
Kalinowski et al. 2009 [124]	SIRT		9	66% PR 33% SD	keine Angaben
<i>lokal-ablative Verfahren</i>					
Gillams et al. 2005 [125]	RFA		25	52%	53

wirkt. Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass TACE sicher eine gute therapeutische Modalität für diese Patientengruppe ist, wobei auch eine Verbesserung der klinischen Symptome erzielt wird [95, 96]. Die aktuellen Studien konnten bisher keinen signifikanten Vorteil für TACE oder TAE zeigen [30, 97–100].

Therasse et al. berichteten über mediane Überlebenszeit von 24 Monaten nach initialer TACE in der Gruppe von 23 Patienten, bei der als Zytostatikum Adriamycin und als Chemoembolisat Lipiodol eingesetzt wurde [101].

In einer weiteren Studie präsentierten Hajarizadeh et al. Daten der 8 Patienten mit NET. Die Überlebenszeit nach der Diagnose lag bei 40 Monaten. Diese Patienten wurden mit TACE behandelt. Die verwendete Medikamentenkombination bestand aus Doxorubicin, Cisplatin, Mitomycin C und Lipiodol [102]. Touzios et al. behandelten 18 Patienten mittels TACE mit Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin C. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 50% [103].

Ruutiainen et al. benutzten ein Therapieprotokoll mit Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, jodiertem Öl und Polyvinylalkohol-Partikeln. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach der Therapie betrug 86%, 67% und 50%. Diese Arbeitsgruppe berichtete auch über erhöhte Toxizität in 25% der Fälle. Ein Grund dafür könnte sein, dass zu viele Zytostatika benutzt wurden, deren Wirkung sich summierte [97].

Loewe et al. veröffentlichten Daten der Patienten mit Lebermetastasen des neuroendokrinen Karzinoms, die mittels Chemoembolisierung behandelt wurden, bei der Cyanoakrylate und Lipiodol benutzt wurden. Sie berichteten über eine mediane Überlebenszeit von 69 Monaten und über kumulative Überlebensraten von 95,7% und 65,4% für 1 und 5 Jahre. Zu eingetretenen Komplikationen gehörten in 2 Fällen Tod (8,7%). Dabei verstarben beide Patienten innerhalb eines Monats nach dem Beginn der TACE-Therapie. In einem weiteren Fall gab es vasculäre Komplikationen, die bei der Durchführung der Behandlung aufgetreten sind [104].

Zum Gegenstand der Forschung gehört auch die Embolisation der Lebermetastasen mit Zytostatika beladenen Beads (DEBs). Bei der Behandlung der Lebermetastasen des NET mit Doxorubicin beladenen Beads konnte nach 3 Monaten Follow-up eine PR bei 80%, eine SD bei 15% und eine PD bei 5% der Patienten dokumentiert werden. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 15 Monate [35].

Im Rahmen der Behandlung der fortgeschrittenen Lebermetastasierung des NET kann auch die SIRT angewandt werden. Erste Studien zeigen eine partielle Remission bei bis zu 60% der NET-Patienten [105].

Eine tabellarische Zusammenstellung veranschaulicht Ergebnisse der wichtigsten Studien in den vorausgegangenen Jahren zu regionalen Therapieverfahren bei Lebermetastasen des NET (► **Tab. 3**).

Die Indikationsstellung für lokoregionale Therapieverfahren bei inoperablen Lebermetastasen von NET ist vergleichbar mit dem CRC: Anzahl der Metastasen ≥ 5 und Größe der Läsion ≥ 5 cm sowie initiale extrahepatische Metastasierung.

Schlussfolgerung

Das therapeutische Vorgehen bei Lebermetastasen sollte auf der Basis einer interdisziplinären Evaluation der möglichen chirurgischen, internistisch und interventionellen Therapiekonzepte erfolgen. Die ersten Ziele palliativer lokoregionaler Therapieverfahren müssen die Linderung der krankheitsassoziierten Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Lebensverlängerung sein. Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass die lokoregionalen Therapieverfahren in den meisten Fällen zur Verlängerung der Lebensdauer führen. Außerdem stellen diese minimalinvasiven Therapieverfahren der Lebertumoren ein wirksames, wenig patientenbelastendes und zugleich wiederholbares Therapieverfahren dar. Um eine potenzielle Kuratation bei der Behandlung von Lebermetastasen zu erzielen, er-

scheint ein multimodales Therapiekonzept mit Verwendung von lokoregionalen Therapieverfahren vielversprechend. Zielsetzung weiterer Forschung beinhaltet die Entwicklung neuer TACE- und Perfusionstechniken, ggf. kombiniert mit Thermoablationsverfahren und SIRT, entsprechend mit neu entwickelten Applikationsverfahren und Zytostatika.

Literatur

- Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastases. Analysis of autopsy data. In Weiss L, Gilbert HA (Eds). Liver metastases. Boston: GK Hall Medical, 1982: 2–18
- Bläker H, Hofmann WJ, Theuer D et al. Pathologische Befunde bei Lebermetastasen. Der Radiologe 2001; 41: 1–7
- Edmunson HA, Craig JR. Neoplasms of the liver. Schiff L (Ed). Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott, 1987: 1109–1158
- Nitze H, Hebecker R, Strohpahl G et al. Primäre und sekundäre maligne Lebertumore in Autopsie, Biopsie und Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. Verh Dtsch Ges Pathol 1995; 79: 137–143
- Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 335–342
- Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Cancer 2000; 82: 1789–1794
- van der Pool AE, Méndez Romero A, Wunderink W et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2010; 97: 377–382
- Seidensticker M, Wust P, Rühl R et al. Safety margin in irradiation of colorectal liver metastases: assessment of the control dose of micrometastases. Radiat Oncol 2010; 5: 24
- Ricke J, Wieners G, Pech M et al. CT-gesteuerte Brachytherapie versus Laserablation (LITT): Ergebnisse einer match-pair Analyse an identischen Patienten. Fortschr Röntgenstr 2006; S1: 178
- Ricke J, Mohnike K, Pech M et al. Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases from Colorectal Carcinoma by Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: 479–485
- Brown DB, Geschwind JFH, Soulen MC et al. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 217–223
- Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success – results from a liver transplantation center. Radiology 2000; 214: 349–357
- Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. Oncologist 2003; 8: 425–437
- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734–1739
- Takayasu K, Aarii S, Ikai I et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461–469
- Vogl TJ, Zangos S, Eichler K et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. Eur Radiol 2007; 17: 1025–1034
- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol 1954; 30: 969–977
- Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO et al. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. Radiology 2003; 229: 457–464
- Chen HS, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. Cancer Treat Rep 1980; 64: 31–40
- Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C et al. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 1990; 13: 153–160
- Wang LQ, Persson BG, Bergqvist I et al. Influence of dearterialization on distribution of absolute tumor blood flow between hepatic artery and portal vein. Cancer 1994; 74: 2454–2459
- Tancredi T, McCuskey PA, Kan Z et al. Changes in rat liver microcirculation after experimental hepatic arterial embolization: comparison of different embolic agents. Radiology 1999; 211: 177–181
- Seldinger SI. Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: a new technique. Acta Radiol 1953; 39: 368–372
- Sullivan RD, Watkins Jr E, Zurek WZ. Cancer chemotherapy by prolonged ambulatory arterial infusion. Proc Natl Cancer Conf 1964; 5: 543–559
- Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. J Clin Oncol 1984; 2: 498–504
- Link KH, Preiß J. Prinzipien der lokoregionalen Therapie. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds). Kompendium internistische Onkologie. Berlin Heidelberg: Springer, 2006: 873–881
- Sumie S, Yamashita F, Ando E et al. Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. Am J Roentgenol 2003; 181: 1327–1334
- Brown DB, Cardella JF, Sacks D et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 225–232
- Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO et al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. Fortschr Röntgenstr 2007; 179: 1113–1126
- Lubienski A, Simon M, Lubienski K et al. Update Chemoperfusion und -embolisation. Radiologe 2007; 47: 1097–1106, 1108
- Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F et al. Seguentiale transarterielle chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 1996; 19: 388–396
- Fan J, Thang ZY, Yu YQ et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma. Dig Surg 1998; 15: 674–678
- López-Benítez R, Radeleff BA, Barragán-Campos HM et al. Acute pancreatitis after embolization of liver tumors: frequency and associated risk factors. Pancreatol 2007; 7: 53–62
- Helmberger T. Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen. Chirurg 2010; 81: 542–550
- Martin RC, Robbins K, Tomalty D et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. World J Surg Oncol 2009; 7: 80
- de Baere T, Deschamps F, Teriittheau C et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. J Vasc Interv Radiol 2008; 19: 855–861
- Eyol E, Boleij A, Taylor RR et al. Chemoembolisation of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. Clin Exp Metastasis 2008; 25: 273–282
- Tang Y, Czuczman PR, Chung ST et al. Preservation of the active lactone form of irinotecan using drug eluting beads for the treatment of colorectal cancer metastases. J Control Release 2008; 127: 70–78
- Tang Y, Taylor RR, Gonzalez MV et al. Evaluation of irinotecan drug-eluting beads: a new drug-device combination product for the chemoembolization of hepatic metastases. J Control Release 2006; 116: e55–e56
- Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S et al. Arbeitsgruppe Workflow Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases – workflow]. Zentralbl Chir 2008; 133: 267–284
- Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO et al. Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. Fortschr Röntgenstr 2002; 174: 675–683
- Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 412–425
- Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Moderne Alternativen zur Metastasenresektion – MR-gesteuerte Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) und andere local ablativ Verfahren. Ther Umsch 2001; 58: 718–725
- Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology 1997; 205: 367–373
- Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot B et al. Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. Cancer 1989; 63: 742–747

- 46 Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199: 502–508
- 47 Bavisotto LM, Patel NH, Althaus SJ et al. Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: a phase 2 trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104). *Clin Cancer Res* 1999; 5: 95–109
- 48 Germer CT, Buhr HJ, Isbert C. Nichtoperative Ablation. Möglichkeiten und Grenzen der Ablationsverfahren zur Behandlung von Lebermetastasen unter kurativer Intention. *Chirurg* 2005; 76: 552–554, 556–563
- 49 Kennedy A, Nag S, Salem R et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13–23
- 50 Poggi G, Quaretti P, Minoia C et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. *Anticancer Res* 2008; 28: 3835–3842
- 51 Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009; 115: 1849–1858
- 52 Hong K, McBride JD, Georgiades CS et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 360–367
- 53 Kemeny N, Eid A, Stockman J et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 91: 97–101
- 54 Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395–1403
- 55 Tse AN, Wu N, Patel D et al. A phase I study of gemcitabine given via intrahepatic pump for primary or metastatic hepatic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 935–944
- 56 Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A et al. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer* 2007; 7: 69
- 57 Lang EK, Brown Jr CL. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology* 1993; 189: 417–422
- 58 Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250: 281–289
- 59 Damjanovic D, Thompson P, Findlay MPN. Evidence-based update of chemotherapy options for metastatic colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2004; 74: 781–787
- 60 Hurwitz H, Kabbinavar F. Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. *Oncology* 2005; 69: 17–24
- 61 Lawes D, Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current management for surgeons. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 932–941
- 62 Vogl TJ, Müller PK, Mack MG et al. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9: 675–684
- 63 Gilliams A, Tarantino L, de Stefano G et al. Survival after percutaneous, image-guided. Thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 656–661
- 64 Shankar A, Lees WR, Gilliams AR et al. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. *Br J Surg* 2000; 87: 298–300
- 65 Meade VM, Burton MA, Gray BN et al. Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 37–41
- 66 Burton MA, Gray BN, Kelleher DK et al. Selective internal radiation therapy: validation of intraoperative dosimetry. *Radiology* 1990; 175: 253–255
- 67 Burton MA, Gray BN, Klemp PF et al. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1487–1491
- 68 Gray BN, Burton MA, Kelleher DK et al. Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 1989; 42: 192–196
- 69 Gray BN, Burton MA, Kelleher D et al. Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 619–623
- 70 Stubbs R, Wickremesekera S. Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases. *HPB* 2004; 6: 133–139
- 71 Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg* 2006; 76: 696–703
- 72 Fiorentini G, Aliberti C, Benea G et al. TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2077–2082
- 73 Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases – incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84: 714–716
- 74 Mack MG, Straub R, Eichler K et al. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 233: 400–409
- 75 Kasper HU, Drebber U, Dries V et al. Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1149–1157
- 76 Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL et al. Metastatectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8: 35–42
- 77 Vogl TJ, Mack MG, Straub R et al. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Methodik und klinische Ergebnisse. *Gynäkologe* 1999; 32: 666–674
- 78 Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001; 220: 145–149
- 79 Ikeda T, Adachi I, Takashima S et al. A phase I/II study of continuous intra-arterial chemotherapy using an implantable reservoir for the treatment of liver metastases from breast cancer: a Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9113. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 23–27
- 80 Li XP, Meng ZQ, Guo WJ et al. Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3782–3787
- 81 Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 237–244
- 82 Schneebaum S, Walker MJ, Young D et al. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994; 55: 26–31
- 83 Giroux MF, Baum RA, Soulen MC. Chemoembolization of liver metastases from breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 289–291
- 84 Eichbaum MH, Kaltwasser M, Bruckner T et al. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 53–62
- 85 Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585–1591. Epub 2009 Mar 2
- 86 Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 601–608
- 87 Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 800–804
- 88 Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 683–690
- 89 Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 621–628
- 90 Benevento A, Boni L, Frediani L et al. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74: 24–29
- 91 Lehnert T, Knaebel HP. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren. *Der Chirurg* 1997; 68: 122–131
- 92 Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB* 2010; 12: 361–379

- 93 Kress O, Wagner HJ, Wied M et al. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors – a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003; 68: 94–101
- 94 Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in neuroendocrine tumours. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 110–120
- 95 Kvolts LK, Moertel CG, O'Connell MJ et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315: 663–666
- 96 Christante D, Pommier S, Givi B et al. Hepatic artery chemoembolization with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008; 144: 885–893
- 97 Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 847–855
- 98 Marelli L, Stigliano R et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6–25
- 99 Camma C, Schepis F et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47–54
- 100 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–442
- 101 Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776–783; discussion 783–785
- 102 Hajarizadeh H, Ivancev K, Mueller CR et al. Effective palliative treatment of metastatic carcinoid tumors with intra-arterial chemotherapy/chemoembolization combined with octreotide acetate. *Am J Surg* 1992; 163: 479–483
- 103 Therasse E, Breittmayer F, Roche A et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993; 189: 541–547
- 104 Loewe C, Schindl M, Cejna M et al. Permanent transarterial embolization of neuroendocrine metastases of the liver using cyanoacrylate and lipiodol: assessment of mid- and long-term results. *AJR Am J Roentgen* 2003; 180: 1379–1384
- 105 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271–279
- 106 Del Freato A, Fiorentini G, Sanguinetti F et al. Hepatic arterial chemotherapy with oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil in pre-treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *In Vivo* 2006; 20: 743–746
- 107 Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS et al. Selective chemoembolization in the treatment of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase 2 trial. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 770–775
- 108 Telez C, Benson AB, Lyster MT et al. Phase 2 trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998; 82: 1250–1259
- 109 Leichman CG, Jacobson JR, Modiano M et al. Hepatic chemoembolization combined with systemic infusion of 5-fluorouracil and bolus leucovorin for patients with metastatic colorectal carcinoma: A Southwest Oncology Group pilot trial. *Cancer* 1999; 86: 775–781
- 110 Wasser K, Giebel F, Fischbach R et al. Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome mit abbaubaren Stärkepartikeln (Spherex®). Eigene Beobachtungen und Literaturübersicht. *Radiologe* 2005; 45: 633–643
- 111 Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1099–1106
- 112 Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G et al. 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* 2007; 17: 1320–1330
- 113 Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230: 450–458
- 114 Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009; 19: 1206–1213
- 115 Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006; 12: 318–326
- 116 Vogl TJ, Zangos S, Eichler K et al. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol* 2008; 18: 468–476
- 117 Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE et al. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol* 2010; 20: 173–180
- 118 Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation – intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009; 253: 861–869
- 119 Ho AS, Picus J, Darcy MD et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1201–1207
- 120 Gupta S, Johnson MM, Murthy R et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104: 1590–1602
- 121 Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN et al. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 941–947
- 122 Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008; 247: 1029–1035
- 123 King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113: 921–929
- 124 Kalinowski M, Dressler M, König A et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009; 79: 137–142
- 125 Gillams A, Cassoni A, Conway G et al. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005; 30: 435–441