

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Die hypofraktionierte, stereotaktische
Strahlentherapie von Lebermetastasen-
Eine retrospektive Analyse von 74 Patienten des Klinikums
rechts der Isar München**

Franz Johannes Heppt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. N. Andratschke

2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 12.06.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2013
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND MOTIVATION	4
1.1	Epidemiologie und natürlicher Verlauf von Lebermetastasen	4
1.2	Ätiologie und Pathogenese	5
1.3	Therapie von Lebermetastasen	6
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	16
3	MATERIAL UND METHODEN	17
3.1	Studienart	17
3.2	Strahlentherapieplanung und Durchführung	19
3.3	Statistik	21
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Patientenkollektiv und klinische Parameter	25
4.2	Gesamtüberleben	31
4.3	Lokalrezidivfreies Intervall	38
4.4	Progressionsfreies Intervall	42
4.5	Nebenwirkungen	44
5	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	49
5.1	Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall	51
5.2	Bedeutung der lokalen Kontrolle	53
5.3	Einfluss von klinischen und therapeutischen Faktoren auf die Prognose	56
5.4	Nebenwirkungen und Lebensqualität	61
5.5	Zusammenfassender Vergleich:	
	Hypofraktionierte Strahlentherapie versus konkurrierende, lokalablativ Verfahren	65
6	AUSBLICK	68
7	ZUSAMMENFASSUNG	69
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71

9	TABELLENVERZEICHNIS	72
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	73
11	LITERATURVERZEICHNIS	76
12	LEBENS LAUF	85
13	DANKSAGUNG	86

1 Einleitung und Motivation

1.1 Epidemiologie und natürlicher Verlauf von Lebermetastasen

Die Leber stellt neben dem Skelettsystem und der Lunge einen der häufigsten Orte einer hämatogenen Metastasierung dar. Bei ca. 40% aller Patienten mit extrahepatischen Primärtumoren kann es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Lebermetastasierung kommen (Hamilton and Aaltonen, 2000). Die Inzidenz von Lebermetastasen weist starke kontinentale und von der Rasse abhängende Unterschiede im Vergleich zu primären Lebertumoren auf. Mit einem Verhältnis von 40:1 in Europa und Nordamerika und einem Verhältnis von 2,6:1 in Japan liegt die Häufigkeit von Lebermetastasen in diesen Regionen über derjeniger primärer, hepatischer Neoplasien. Lediglich in Hochrisikogebieten für ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) in Süd-Ost-Asien sowie in Afrika südlich der Sahara überwiegen wiederum primäre gegenüber sekundären Lebermalignomen (Hamilton and Aaltonen, 2000).

Unter allen Malignomen zeigen Karzinome die größte Tendenz zur hepatischen Streuung: Im Falle einer Metastasierung ist bei einem kolorektalen Karzinom mit einer Häufigkeit von 50-70% von einem hepatischen Befall auszugehen. Kolorektale Karzinome liegen damit an der Spitze, gefolgt von Mammakarzinomen (52-53%), Lungenkarzinomen (42-43%), Ösophaguskarzinomen (30-32%) und Karzinomen des Urogenitaltrakts (24-38%) (Hamilton and Aaltonen, 2000). Hepatische Lymphommanifestationen liegen bei 20% (Centeno, 2006, Hamilton and Aaltonen, 2000), hepatische Sarkommanifestationen bei 7% (Jaques et al., 1995).

Das kolorektale Karzinom ist aufgrund des portalvenösen Abflusses des Darmtraktes der am häufigsten in die Leber metastasierende Tumor. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung werden bereits bei 15-25% der Patienten Lebermetastasen festgestellt, im weiteren Verlauf können in Abhängigkeit vom Stadium des Primärtumors bei weiteren 20-50% der Patienten metachrone Lebermetastasen auftreten (Khatri et al., 2005). In den westlichen Industrieländern zählt das kolorektale Karzinom zu den häufigsten Malignomen des Menschen und ist in Westeuropa für circa 10% aller tumorbedingten Todesfälle verantwortlich (Schauer et al., 2004, Jemal et al., 2007). Bei einer Inzidenz von 50/100.000 Einwohner erkranken in der Bundesrepublik Deutschland jedes Jahr ca. 42.500 Menschen an einem kolorektalen Karzinom (Bertz et al., 2010). Dies entspricht ca. 10.000-15.000 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen jährlich, wobei in 20-40% der Fälle die Leber das einzige Metastasierungsorgan bleibt (Lee et al., 2009) und ein Großteil der Patienten an Leberversagen infolge der hepatischen Metastasendurchsetzung verstirbt.

Für die Beurteilung der Effektivität und Wertigkeit von Therapieverfahren sekundärer Lebermalignome ist das Wissen um den natürlichen Verlauf unbehandelter Lebermetastasen unentbehrlich. Die Erhebung solcher Daten fällt jedoch sehr schwer, da randomisierte

Studien mit einer Kontrollgruppe von unbehandelten Patienten nicht existieren und ethisch nicht vertretbar sind. Deshalb resultieren diese Daten zumeist aus dem Zeitraum vor 1980, da damals Patienten mit hepatischen Metastasen oft noch unbehandelt blieben (McCarter and Fong, 2000). In den vorliegenden, meist retrospektiven Studien wird so die mediane Überlebensdauer von Patienten mit unbehandelten, kolorektalen Lebermetastasen mit 3,8-21,3 Monaten angegeben (Herfarth et al., 2001, Stangl et al., 1994). Die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei 0% (Albrecht et al., 1998). Wichtigster Faktor, der das Überleben dabei unabhängig beeinflusst, ist das Ausmaß der Lebermetastasierung: Handelt es sich um einen solitären Herd, beträgt das mediane Überleben 19 Monate, sind jedoch mehr als 75% des Gesamtlebervolumens betroffen, sinkt die mediane Überlebenszeit auf 3,4 Monate (Bengmark and Hafstrom, 1969, Bengtsson et al., 1981). Weitere, wichtige Prognosefaktoren sind der Differenzierungsgrad des Primärtumors, mesenteriale Lymphknotenmetastasen sowie das Vorliegen extrahepatischer Metastasen (Stangl et al., 1994).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Lebermetastasen entstehen in der Regel infolge einer hämatogenen Metastasierung, lymphatische Tumorstreuung oder Ausbreitung der Tumorzellen über die Peritonealflüssigkeit sind dagegen selten (Craig et al., 1989). Die hämatogene Metastasierung erfolgt einerseits systemisch entsprechend der Lokalisation und dem Abflussgebiet der Primärneoplasie im Rahmen einer schon weit fortgeschrittenen, disseminierten Tumorerkrankung. Andererseits gelangen Tumorzellen von Malignomen, die im Quellgebiet des Pfortadersystems lokalisiert sind, auch portal-venös in die Leber. Dort bilden sie den ersten Manifestationsort einer hämatogenen Fernmetastasierung, bevor erst als nächster Schritt eine weitere Metastasierung in andere Organe stattfindet (Eder and Weiss, 1991). Dieser Beobachtung folgend formulierte Walther bereits 1948 die Hypothese, die Leber stelle ein Filterorgan für Tumorzellen gastrointestinaler Malignome dar (Walther, 1948). Daraufhin entwickelten Viadana et al. 1978 ihre „Kaskadentheorie“, welche einen schrittweisen Ablauf der hämatogenen Metastasierung postulierte (Viadana et al., 1978). Schließlich konnten Weiss et al. 1986 anhand der Daten der bisher größten, veröffentlichten Obduktionsstudie metastasierender Kolonkarzinome demonstrieren, dass der Metastasierungsablauf in über 70% der Fälle dieser Kaskadentheorie entsprach (Weiss et al., 1986).

Aus heutiger Sicht lässt sich dieses organotrope Verhalten bestimmter Tumorzellen im Rahmen der Fernmetastasierung jedoch nicht mehr allein durch hämodynamische Faktoren erklären. Das Entstehen einer Fernmetastase ist vielmehr ein komplexer, mehrstufiger und wahrscheinlich genetisch begünstigter Prozess, bei dem neben extrinsischen, auch zahlreiche intrinsische Faktoren gegeben sein müssen (Roessner et al., 2008). Zu Beginn

einer solchen Metastasierungskaskade lösen sich Tumorzellen unter Aufgabe von Zell-Zell-Adhäsionen aus dem epithelialen Zellverband. Ein komplexes Netzwerk tumoraktivierter Proteasen führt nach Adhäsion der Tumorzellen an die Basalmembran zu einer Degradierung der extrazellulären Matrix und schließlich zur vaskulären Dissemination. Umgeben von Fibrin und Thrombozyten entgehen die Tumorzellen in der Blutbahn der immunologischen Überwachung und können an das Endothel der Lebersinusoiden adhären. Dort kommen sie mit Kupffer-Stern-Zellen in Kontakt, die bei der hämatogenen Metastasierung der Leber eine herausragende Rolle spielen, da sie als spezialisierte Makrophagen Tumorzellen, die in den Lebersinusoiden zirkulieren, direkt phagozytieren oder diese durch eine zytokin- und chemokininduzierte Rekrutierung anderer Immunzellen eliminieren können (Bayon et al., 1996, Kan et al., 1995). Allerdings sind die zytotoxischen Funktionen der Kupffer-Stern-Zellen begrenzt: Bei „Tumorzellüberladung“ oder bereits erfolgter Lebermetastasierung können nach aktueller Studienlage Produkte der Kupffer-Stern-Zellen, wie die Interleukine 1 β , 6 und 10, TGF α , TNF α/β , IFN γ und Matrixmetalloproteine eine Metastasierung der Leber sogar begünstigen, indem sie die Tumorzelladhäsion und -invasion unterstützen (Gassmann and Haier, 2008, Gout and Huot, 2008, Paschos et al., 2010). Bei erfolgreicher, hepatischer Invasion und beginnender Proliferation sezernieren die Tumorzellen schließlich ab einer Größe von 1-2mm im Durchmesser proangiogenetische Faktoren. Sie induzieren damit eine Neovaskularisierung, um eine ausreichende Versorgung der wachsenden Lebermetastase mit Sauerstoff sowie mit weiteren, nutritiven Substanzen zu gewährleisten (Roessner et al., 2008).

Begünstigende Faktoren für die Ausbildung von Lebermetastasen scheinen eine venöse Infiltration des Primärtumors (Ouchi et al., 1996) sowie exzessiver Alkoholkonsum zu sein (Maeda et al., 1998). Alter und Geschlecht der Patienten, Lymphknotenbefall sowie Lokalisation, Histologie, Größe und Invasionstiefe des Primärtumors zeigten dagegen keine Korrelation (Maeda et al., 1998). Bei Patienten mit einer Fettleber beträgt das Metastasierungsrisiko weniger als zwei Prozent (Hayashi et al., 1997), bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist es gleich null (Melato et al., 1989, Uetsuji et al., 1992).

1.3 Therapie von Lebermetastasen

Für die Behandlung von Lebermetastasen stehen verschiedene und zum Teil miteinander konkurrierende Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Für die Erarbeitung eines optimalen Therapiekonzepts muss neben Anzahl, Größe und intrahepatischer Lokalisation der zu behandelnden, sekundären Lebertumore stets das gesamte Krankheitsstadium des Patienten berücksichtigt werden. Des Weiteren müssen Vor- und Nachteile sowie mögliche Risiken und Nebenwirkungen einer jeden Behandlung beachtet und gemeinsam mit dem Patienten erörtert werden. Ziel ist daher eine situationsgerechte Therapie in Übereinstimmung mit einem aufgeklärten sowie informierten Patienten.

Grundsätzlich kann in der Behandlung von Lebermetastasen zwischen systemischen und lokalen Therapieverfahren unterschieden werden. Systemisches Verfahren ist dabei die Chemotherapie, die (neo-)adjuvant in semi-kurativer Intention zusammen mit einem lokalen Therapieverfahren oder in rein palliativer Intention durchgeführt werden kann. Die lokalen Therapieverfahren umfassen neben der chirurgischen Resektion chemotherapeutische (regionale, transarterielle Chemotherapie; transarterielle Chemoembolisation; perkutane Alokoholinjektion), thermoablative (Radiofrequenz-, Laser-, Mikrowellenablation, Kryoablation) und radioablative Verfahren (Radioembolisation, „selective internal radiation therapy“, Brachytherapie) sowie die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie. Aus der Vielzahl der therapeutischen Möglichkeiten wird deutlich, dass die Behandlung von Lebermetastasen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts heute eine interdisziplinäre Aufgabe darstellt, welche eine enge Kooperation der verschiedenen Disziplinen erfordert. Obwohl bei den meisten Karzinomen die Fernmetastasierung den limitierenden Faktor bezüglich der Überlebensdauer darstellt, ist beim Auftreten kolorektaler Lebermetastasen auch eine kurative Behandlung möglich. Die primäre, chirurgische Resektion aller metastatischen Tumormanifestationen stellt hierbei den therapeutischen Goldstandard dar.

Da die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) lediglich mit den lokalen Therapieverfahren konkurriert, wird im Folgenden auf eine ausführliche Beschreibung der systemischen Therapieverfahren verzichtet.

1.3.1 Primäre Resektion

Die primäre Resektion aller metastatischen Tumormanifestationen mit potentiell kurativer Zielsetzung stellt heutzutage immer noch den therapeutischen Goldstandard in der Behandlung von Lebermetastasen dar. Zahlreiche Studien haben daher das Langzeitüberleben von Patienten nach Resektion kolorektaler Metastasen untersucht. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dabei bei 25-37%, die mediane Überlebensdauer beträgt 24-40 Monate (McCarter and Fong, 2000). Neuere Studien konnten die 5-Jahres-Überlebensrate mit einem anhand von unabhängigen Prognosefaktoren hoch selektierten Patientengut auf 36-71% steigern (Aloia et al., 2006, Hur et al., 2009, Gravante et al., 2011, Rees et al., 2008). Zehn Jahre nach Resektion kolorektaler Metastasen leben noch ca. 20% der Patienten (Gayowski et al., 1994, Scheele et al., 1995).

Bei hepatischen Tumormanifestationen von Pankreas- oder Magenkarzinomen beträgt die mediane Überlebensdauer nach Auftreten der Metastasen lediglich 8 bis 12 Wochen und kann auch durch eine Resektion der Metastasen nicht gesteigert werden. Dagegen können Patienten mit isolierten Lebermetastasen bei Nierenzellkarzinomen oder Sarkomen von einer Resektion profitieren. Bei neuroendokrinen Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Resektion bei bis zu 70% (Thasler et al., 2005). Eine Linderung der Symptome, vor

allem der oft belastenden Flush-Symptomatik wird sogar in bis zu 90% erreicht (Hughes and Sugarbaker, 1987).

Die Letalität der chirurgischen Lebermetastasenresektion beträgt heute in allen großen Zentren ca. 1-2% (Neumann et al., 2010), was wiederum ein aggressiveres Vorgehen auch bei ausgeprägter, hepatischer Metastasierung ermöglicht. Bei der Mehrheit der behandelten Patienten wird heutzutage mehr als die Hälfte des Lebergesamtvolumens entfernt und aufgrund der sehr großen Regenerationsfähigkeit normalen Lebergewebes können sogar bis zu 80% des gesamten Lebervolumens reseziert werden (McCarter and Fong, 2000). Die perioperative Morbidität liegt dabei in den meisten Studien zwischen 20% und 50%, wobei die am häufigsten beobachteten Komplikationen perihepatische Abszesse sowie Gallengangsfisteln sind (Doci et al., 1995, Fong et al., 1997, Scheele et al., 1995).

Allerdings wird die Resektion bei einem Großteil der Patienten aufgrund fehlender, technischer Durchführbarkeit, diffuser Lebermetastasierung, weiterer extrahepatischer Metastasen, schlechtem Allgemeinzustand oder vorhanden Komorbiditäten als nicht zielführend bewertet. Eine genaue Selektion der zur chirurgischen Resektion geeigneten Patienten ist für die Indikationsstellung daher unerlässlich und so kommen unter Berücksichtigung der jeweils prognoserelevanten Faktoren lediglich 5-25% aller Patienten mit Lebermetastasen überhaupt für eine primäre, chirurgische Resektion in Frage (Cummings et al., 2007, Kavolius et al., 1996, Scheele et al., 1995). Mehrere Studien zeigten dabei die Bedeutung einer R0-Resektion als wichtigsten, prognostischen Faktor sowohl für das Rezidivrisiko wie auch für das Langzeitüberleben von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (Neumann et al., 2010). Neben der R0-Resektion sind die Größe, die Anzahl und der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen, die Länge des tumorfreien Intervalls zwischen Diagnose des Primarius und Diagnose der Lebermetastasen, das Stadium des Primärtumors, präoperative CEA-Werte sowie die Art der geplanten Resektion weitere, unabhängige Prognosefaktoren der drei in der Leberchirurgie am häufigsten verwendeten Scoring-Systeme von Fong, Nordlinger und Iwatsuki (Fong et al., 1999, Iwatsuki et al., 1999, Nordlinger et al., 1996). Geschlecht und Alter der behandelten Patienten zeigten dagegen keine signifikante Relevanz.

Dennoch können nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen in bis zu 54% der Fälle hepatische Rezidive beobachtet werden (Figueras et al., 2007). Solange die Chance auf eine kurative Intervention besteht, können solche hepatische Rezidive erneut reseziert werden, zumal das perioperative Letalitäts- und Morbiditätsrisiko nicht höher als bei der primären Resektion ist (Neumann et al., 2010). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach dem Zweiteingriff liegt dann bei 38% (Thelen et al., 2007).

Da, wie bereits erwähnt, bei einem Großteil der Patienten eine operative Leberbehandlung aus medizinischen oder technischen Gründen nicht durchführbar ist, diese Patienten aber

oftmals eine insgesamt geringe Tumorlast aufweisen, konnten sich in den letzten Jahren eine Vielzahl von interventionell-radiologischen, lokal-ablativen und minimal-invasiven Behandlungstechniken als weitere, wichtige Säulen in der onkologischen Therapie von Lebermetastasen neben Chemotherapie und Resektion etablieren. Dabei kann zwischen chemo-, thermo- und radioablativen Therapieverfahren unterschieden werden, oft erfolgt eine Kombination mit adjuvanter bzw. neoadjuvanter Chemotherapie.

1.3.2 Chemoablative Verfahren

1.3.2.1 Perkutane Alkoholinjektion

Bei der perkutanen Alkoholinjektion (PAI) wird hochkonzentrierter Alkohol ultraschallgeführt perkutan direkt in den Tumor injiziert. Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt dann vor allem durch Dehydratation. Zwar konnte Giovannini bei 50% der so behandelten Metastasen, die kleiner als 4cm waren, eine komplette Nekrose beobachten, allerdings ist die perkutane Alkoholinjektion damit alternativen, ablativen Therapieverfahren deutlich unterlegen (Giovannini, 2002).

1.3.2.2 Transarterielle Chemotherapie und Chemoembolisation

Zielsetzung der transarteriellen Chemotherapie (TAC) sowie der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) ist das selektive Einbringen eines Chemotherapeutikums in die Leber oder in hepatische Tumormanifestationen. Ziel ist dabei einerseits eine lokale Dosisescalation und damit eine zytotoxische Wirkverstärkung im First-Pass-Effekt sowie andererseits eine Verminderung der systemischen Wirkung des Chemotherapeutikums durch Flussveränderungen und damit längerer Verweildauer in den Leberarterien. Grundlage dafür ist wiederum die Tatsache, dass Lebermetastasen zum größten Teil arteriell versorgt werden und zudem sehr sensibel auf Sauerstoffmangel reagieren. Trägersubstanz der verwendeten Chemotherapeutika ist in den meisten Zentren fein disperses Lipiodol, ein öliges Röntgenkontrastmittel, welches an sich schon gefäßverschließend wirkt (Helmberger, 2010). Bei der TACE wird die Okklusion der Tumorgefäße zusätzlich durch kleinste Stärkepartikel verstärkt, wodurch zum Einen eine Hypoxie bzw. Anoxie hervorgerufen wird und zum Anderen der zytotoxische Effekt noch erhöht wird. Je nach verwendeter Chemotherapeutika-Kombination liegt die lokale Tumorkontrollrate der mit TAC bzw. TACE behandelten Lebermetastasen bei 62-75%, das mediane Überleben beträgt 6-22 Monate (Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010, Vogl et al., 2008, Yamashita et al., 2008).

1.3.3 Thermoablative Verfahren

1.3.3.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist von allen thermoablativen Verfahren das weltweit am häufigsten Angewandte. Über eine perkutane Sonde, die in das hepatische Tumorgewebe

minimal-invasiv eingebracht wird, wird dabei hochfrequenter Strom appliziert, wodurch eine massive Wärmeentwicklung zur lokalen Thermonekrose der Lebermetastasen führt. Großer Vorteil dieses Verfahren ist die begrenzte Eindringtiefe der Radiofrequenzenergie, die eine kontrollierte Destruktionszone von ca. 10mm um den Applikator herum ermöglicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit radiofrequenzabladierten, kolorektalen Lebermetastasen liegt zwischen 18% und 32% (Siperstein et al., 2007, Gravante et al., 2011). Auch wenn derzeit noch keine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Radiofrequenzablation mit der primär, chirurgischen Resektion von Lebermetastasen existiert, bestätigen die bisher verfügbaren Daten damit eine Überlegenheit der Resektion gegenüber der RFA hinsichtlich lokaler Kontrollrate sowie Gesamtüberleben (Gravante et al., 2011).

1.3.3.2 Laserablation

Bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) wird die zur Thermonekrose der hepatischen Tumormanifestationen benötigte Wärmeenergie durch Laserlicht einer Wellenlänge von 800-1064nm, typischerweise erzeugt durch einen Nd-YAG-Laser, aufgebaut (Helmberger, 2010). Ähnlich der RFA können mit einzelnen, perkutan eingebrachten Lasersonden so Nekrosen von 1-3cm Durchmesser gesetzt werden. Mit Hilfe modernster Applikatorechnik kann damit bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung von 33,4% erreicht werden (Puls et al., 2009), bei Metastasen eines Mammakarzinoms steigt sie auf 41% (Mack et al., 2004).

1.3.3.3 Kryotherapie

Im Gegensatz zu den hyperthermen Ablationsverfahren zielt die Kryotherapie auf eine Zerstörung von hepatischen Tumorzellen durch bis zu -180°C kalten Stickstoff oder Argon. Die Lebermetastasen werden dabei durch perkutan, laparoskopisch oder offen-chirurgisch eingebrachte Sonden tiefgefroren. Die bisher durchgeführten Studien zeigen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 26% ähnliche Ergebnisse wie die hyperthermen Ablationsverfahren (Seifert and Junginger, 2004, Seifert et al., 2005), allerdings können großflächige Ablationen zu einer massiven Aktivierung des Immunsystems (Gravante et al., 2009) sowie zu ernsthaften, systemischen Effekten (Kryoschock) (Sarantou et al., 1998) führen.

1.3.4 Radioablative Verfahren

1.3.4.1 „Selective internal radiation therapy“

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine relativ neue Therapiemöglichkeit, bei der kleinste Partikel, sog. Sphären, mit einer radioaktiven Substanz beladen und dann in die Leberarterie injiziert werden. Bei der radioaktiven Substanz handelt es sich meist um Yttrium90, einen β -Strahler. Ähnlich der TACE werden die Yttrium90-Partikel transarteriell in

die Leber eingeschwemmt und führen dort zu Mikrookklusionen der Tumorgefäße. Die so hängengebliebenen Partikel erzeugen nun Strahlendosen von bis zu 200Gy im Tumorgewebe. Die SIRT kommt vor allem bei fortgeschrittenen, multilokalen oder diffusen hepatischen Tumormanifestationen im Rahmen einer Palliativsituation zum Einsatz und wird in Abhängigkeit des Primärtumors häufig mit einer Chemotherapie kombiniert. Dabei konnte in den bisherigen Studien zur palliativen Therapie von kolorektalen Lebermetastasen eine Ansprechrate von 79% erreicht werden (Helmberger, 2010). Des Weiteren zeigte die Kombination aus Chemotherapie (5-Fluoruracil/Leucovorin) mit SIRT als Erstlinientherapie - verglichen mit einer alleinigen Chemotherapie - einen signifikanten Überlebensvorteil (29 Monate versus 13 Monate) (Van Hazel et al., 2004).

1.3.4.2 Brachytherapie

Eine ebenfalls neuere Technik der interstitiellen Ablationsverfahren stellt die CT-gesteuerte, perkutane Brachytherapie dar. Die interstitielle, lokale Zerstörung der Lebermetastasen wird dabei durch eine einzeitige oder fraktionierte Strahlenbehandlung mit Dosen von 12-20Gy über perkutan eingebrachte Katheter erreicht. In einer ersten Serie von 21 behandelten Patienten mit Lebermetastasen (medianer Durchmesser 4,8cm) konnten Ricke et al. nach 12 Monaten eine lokale Kontrollrate von 70% erreichen (Ricke et al., 2004).

1.3.5 Stereotaktische Strahlentherapie

1.3.5.1 Behandlungsintention und historische Entwicklung

Lange Zeit hatte eine kurative Strahlentherapie von Lebermetastasen aufgrund der hohen Strahlensensibilität des Leberparenchyms keinen signifikanten Stellenwert. So beträgt die Strahlentoleranz der Leber für das Entstehen einer „radiation induced liver disease“ (RILD) bei einer konventionellen Ganzleberbestrahlung von 30 bis 35 Gy in Einzeldosen von 2 Gy ca. 5% (Combs et al., 2010). Die perkutane Strahlentherapie hepatischer Metastasen wurde daher nur als Palliativmaßnahme beispielsweise zur Symptomreduktion bei Leberkapselschmerz oder ausgeprägter Cholestase durchgeführt. Die lokale Kontrollrate (Borgelt et al., 1981, Hoegler, 1997) sowie das Langzeit-Überleben konnten dabei jedoch kaum verbessert werden (Russell et al., 1993). Der Fortschritt der dreidimensionalen Strahlentherapie basierend auf CT- sowie MRT-Datensätzen erlaubte zwar eine lokale Dosisescalation im Tumorgewebe bei zugleich steilerem Dosisgradient hin zum normalen Leberparenchym, doch erst durch die Weiterentwicklung der stereotaktischen Strahlentherapie von intrakraniellen auch zu extrakraniellen Tumoren Mitte der 90er Jahre durch Blomgren et. al war schließlich eine potentiell kurative Behandlung hepatischer Metastasen möglich geworden (Blomgren et al., 1998, Blomgren et al., 1995). Heutzutage haben sich einerseits die sogenannte stereotaktische Radiochirurgie (SRS), bei der eine Einzeitbestrahlung der zu behandelnden Metastase erfolgt, sowie die hypofraktionierte,

stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) mit wenigen Fraktionen und hohen Einzeldosen durchgesetzt.

1.3.5.2 Durchführung der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie

Bestrahlungstechnik

Im Rahmen der HFSRT von Lebermetastasen wird heutzutage versucht, die optimale Schonung umgebender Normalgewebe durch eine sogenannte konformale Bestrahlungstechnik zu erreichen. Die perkutane Bestrahlung erfolgt dabei als Mehrfeldertechnik mit mehreren, isozentrischen Stehfeldern. Durch Individualblöcke (individuell geformte Bleiblenen) oder am Linearbeschleuniger angebrachte Multi-Leaf-Kollimatoren (Blendensystem aus vielen einzelnen, schmalen Lamellen, die sich computergesteuert bewegen lassen) werden dabei die einzelnen Bestrahlungsfelder individuell und geometrisch optimiert an das Planungszielvolumen (PTV) angepasst. Eine inhomogene Dosisverteilung kann durch Keilfilter ausgeglichen werden. Zur Anwendung kommen Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von 6-15MeV.

Die Anwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) in der HFSRT sekundärer Lebertumoren hat sich jedoch bis dato als kaum zielführend erwiesen (Dvorak et al., 2005). Grund dafür ist vor allem die atembedingte Organbeweglichkeit und die damit verbundene Unsicherheit der tatsächlich applizierten Dosis bei relativ langen Bestrahlungszeiten für die Applikation typischer Einzeldosen in der HFSRT mittels IMRT und Limitierungen der Dosisberechnungsalgorithmen während der Optimierung für die IMRT (Wulf et al., 2006b).

Lagerung und Minimierung der Atembeweglichkeit

Wesentlich für den Erfolg der HFSRT mit einer Applikation von hohen Einzeldosen ist eine millimetergenaue Lagerung der zu behandelnden Patienten im dreidimensionalen Raum sowie eine tägliche Verifikation der Patientenposition. Daher ist ein gemeinsames Ziel aller unterschiedlicher Lagerungssysteme die Fixierung der Patienten mit der Möglichkeit zur Einstellung des Isozentrums anhand der stereotaktischen Koordinaten. Dies gelingt in der Regel durch die Verwendung spezieller, stereotaktischer Lagerungshilfen wie beispielsweise Vakuumkissen oder Masken. Alternativ erlauben im Rahmen der „image guided radiotherapy“ (IGRT) einerseits filmlose Electric Portal Imaging Devices (EPID) am Linearbeschleuniger eine knochen-bezogene Isozentrumsverifikation oder andererseits linearbeschleunigerassoziierte CTs (sog. Cone-Beam-CT) sowie eventuell die Verwendung von stereotaktischem Ultraschall die Einstellung des Isozentrums relativ zum Zielvolumen. Hierbei richtet sich die Einstellung des Isozentrums nicht nach stereotaktischen Koordinaten, sondern direkt nach seiner Lage bezogen auf das Zielvolumen. Das Risiko intrafraktionaler Dislokationen durch Patientenbewegungen kann mit Hilfe einer hohen verfügbaren

Dosisleistung und damit verkürzter Bestrahlungs- und Immobilisationszeit und Linearbeschleuniger mit einer hohen, mechanischen Isozentrumspräzision von weniger als 1-1,5mm minimiert werden (Wulf et al., 2006c).

Zur weiteren Reduktion des PTV und einer somit optimierten Schonung von umgebendem, normalem Lebergewebe sollte auch die Atemmobilität des zu bestrahlenden Tumors weniger als 10mm betragen. Der Kontrolle und Minimierung der Atembeweglichkeit eines Patienten stehen hierzu mehrere Möglichkeiten zur Auswahl (Giraud et al., 2006):

1. „Breathhold“-Technik: Durch kurzzeitiges Anhalten der Atmung entsteht eine Atempause während der die Bestrahlung erfolgt. Unterschieden werden aktive Techniken, bei der eine Klappe die Atmung des Patienten temporär blockiert und passive Techniken, bei der der Patient kurzzeitig freiwillig die Luft anhält.
2. „Gating“-Technik: Bei normaler Atmung wird in definierten Atemphasen bestrahlt. Die Synchronisation des Atemzyklus erfolgt anhand von externen Hilfsmitteln (z.B. Hebung des Zwerchfells oder ultraschallgeführt) (Jacso et al., 2009) oder anhand von röntgendichten Markern im Tumor (Nishioka et al., 2009).
3. „Tracking“-Technik: Das Bestrahlungsfeld passt sich dynamisch dem sich konstant bewegenden Tumor an.
4. Mechanische Bauchpresse: Durch Druck auf das Abdomen des Patienten wird die Atembewegung reduziert.

Planung und Verifikation

Neben Anamnese, klinischer Examination und Abnahme eines Routinelabors inklusive Kontrolle der Leberfunktionsparameter (Transaminasen, γ -GT, ChE, Eiweiß und Gerinnung) ist eine aktuelle und passende Schnittbildgebung der Leber zur Indikationsstellung unerlässlich (Wulf et al., 2006c). Hierzu eignet sich prätherapeutisch ein modernes Mehrzeilen-CT (nativ und mit Kontrastmittel in drei Phasen) oder besser sogar ein MRT (nativ und mit Kontrastmittel in drei Phasen).

Für die eigentliche, individuelle Bestrahlungsplanung anhand eines dreidimensionalen Datensatzes wird dann ein Planungs-CT unter stereotaktischen Rahmenbedingungen (Patienten ist bereits entsprechend gelagert und fixiert) angefertigt. Um eine optimale Darstellung des zu behandelnden Tumorzvolumens (GTV) und eine möglichst genaue Abgrenzung der Metastasen zu dem umgebenden Normalgewebe zu erreichen, liegt die Schichtdicke des Planungs-CT unter 5mm und es wird optional Kontrastmittel in den verschiedenen Durchblutungsphasen der Leber verwendet. Der Scanbereich des Planungs-CT muss gerade für eine konformale, stereotaktische Bestrahlung sowohl das komplette Zielorgan – die Leber – wie auch alle potentiell gefährdeten Risikoorgane (z.B. Magen-Darm-Trakt, Nieren) erfassen, da sich ansonsten das spätere Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)

nicht beurteilen lässt. Um einen gleichen Füllungszustand und damit ein identisches Volumen des Magens zu gewährleisten, sollte der Patient sowohl für das Planungs-CT als auch zur Bestrahlung selbst nüchtern sein.

Nach Definition des GTV und des daraus resultierenden, klinischen Zielvolumens (CTV), welches zusätzlich noch die vermutete, mikroskopische Tumorausbreitung einschließt, wird schließlich das Planungszielvolumen (PTV) erarbeitet. Hierbei müssen mögliche, wenn auch nur minimale Patientenbewegungen genauso berücksichtigt werden wie auch die Atembeweglichkeit sowie die Effizienz und Reproduzierbarkeit von Möglichkeiten zur Unterdrückung der Atmung (z.B. Bauchpresse oder Atemtriggerung). Auch Lagerungsungenauigkeiten der verwendeten, stereotaktischen Systeme werden mit einberechnet. Des Weiteren muss bei der Bestrahlungsplanung die jeweilige Toleranzdosis der verschiedenen Risikoorgane berücksichtigt werden.

Unmittelbar vor jedem Bestrahlungsvorgang wird kontrolliert, ob die simulierten und lokalisierten Feldeinstellungen auch am Bestrahlungsgerät reproduziert werden können und es während der Bestrahlung zu keiner Feldverschiebung kommt. Die hierzu dienenden Verifikationsaufnahmen erfolgen optimalerweise direkt auf dem Bestrahlungstisch mittels EPID oder Cone-Beam-CT.

Abhängig von der Nähe zu kritischen Risikoorganen wird dann die erforderliche, kumulative Strahlendosis über 3 bis 5 Fraktionen (z.B. 3 x 12,5 Gy dosiert auf die umschließende 60%-Isodose entsprechend 62 Gy im Tumorzentrum innerhalb einer Woche) appliziert.

1.3.5.3 Nebenwirkungen

Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen nach konventioneller Leberbestrahlung ist die Entwicklung einer „radiation induced liver disease“ (RILD). Sie tritt in der Regel in den ersten drei Monaten nach Behandlung auf und setzt sich aus einem anikterischen Aszites, Hepatomegalie sowie erhöhten Leberwerten (alkalische Phosphatase > Transaminasen) zusammen und kann bis zum Leberversagen und Tod führen (Pan et al., 2010). Das klinische Bild entspricht dabei meist einer Obstruktion von Lebervenen („veno-occlusive disease“, VOD), wie sie auch nach Transplantation zu beobachten ist. Im Rahmen der stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen entwickelt sich eine RILD jedoch nur in weniger als 0,5% der Fälle (Combs et al., 2010). Häufigere, akute Nebenwirkungen sind dagegen Übelkeit mit Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit, Hautveränderungen und Schmerzen im Bestrahlungsgebiet sowie das Auftreten einer Gastritis bzw. Ösophagitis. Die beklagten Beschwerden sind dabei meist leichter (Grad 1-3) sowie vorübergehender Natur, schwere Ausprägungen sind dagegen die Ausnahme.

An Spätfolgen können gastrointestinale Beschwerden, persistierende Müdigkeit, radiogene Pneumonitiden, Schädigungen am Rückenmark, sowie radiogene Rippenfrakturen beobachtet werden (Lee et al., 2009).

Eine ausführliche Abhandlung der Nebenwirkungshäufigkeiten erfolgt im Rahmen der Diskussion in **Kapitel 5.4 (S.61)**.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der drei folgenden Aspekte:

1. Untersuchung der drei definierten Endpunkte: Lokalrezidivfreies Intervall, progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben
2. Bestimmung des Einflusses verschiedener klinischer sowie therapeutischer Faktoren auf die unter 1. genannten Endpunkte. Gegenstand der Betrachtung waren dabei ausgewählte Einflussgrößen wie die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, der Karnofsky-Index zu Beginn der Strahlentherapie, die Histologie des Primärtumors, der Bestrahlungszeitpunkt und der extrahepatische Status, die intrahepatische Lokalisation der behandelten Metastase, das Tumolvolumen, die jeweils applizierte Dosis und die lokale Kontrolle.
3. Untersuchung der Häufigkeit aufgetretener, akuter und chronischer Nebenwirkungen der Strahlentherapie sowie mögliche Beeinflussung durch Planungsvolumen und applizierte Dosis.

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

3.1.1 Retrospektive Studie

Die Daten aller Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München im Zeitraum von 2000 bis 2009 aufgrund von Lebermetastasen eine hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet.

3.1.2 Vorgehen der Datenerhebung

Die Basis der erhobenen Daten stellten die strahlentherapeutischen Krankenakten dar, welche alle wichtigen Patientendaten, Anamnese, Laborwerte, bereits erfolgte Therapiemaßnahmen des Primärtumors und der Lebermetastase(n), prätherapeutische Untersuchungsmethoden und Schnittbildgebungen der Leber, sowie Planungs- und Verlaufsprotokolle mit Details über die Durchführung der Strahlentherapie und aufgetretene Nebenwirkungen enthielten. Bei offenen Fragen wurden zusätzlich Krankenakten anderer Fachrichtungen und krankenhausinterne Datenbanken gesichtet. Im Rahmen der Nachsorge wurden bei auswärtig erfolgten Nachsorgeuntersuchungen die Patienten selbst sowie die jeweils behandelnden Ärzte und Krankenhäuser kontaktiert und Auskünfte über das Tumorregister München, zuständige Krankenkassen und Angehörige eingeholt. Unter Anbetracht aller Informationsquellen konnte so der Behandlungsverlauf von Therapiebeginn bis zur Nachsorge in den meisten Fällen erschlossen und folgende Patientendaten im Detail erfasst werden:

- Name des Patienten sowie des engsten Angehörigen
- Alter und Geschlecht des Patienten
- Allgemeinzustand des Patienten zu Beginn der Strahlentherapie anhand des Karnofsky-Index
- Erstdiagnose und Histologie des Primärtumors
- Erstdiagnose von Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Bereits vorangegangene Therapiemaßnahmen (Resektion des Primärtumors, Chemotherapie, Hormontherapie, etc.)
- Erstdiagnose und Behandlungsindikation der bestrahlten Lebermetastase
- Verlauf unter eventueller Vortherapie (Chemotherapie, Resektion, andere Lokaltherapie)
- Extrahepatischer Status des Patienten bei Behandlungsbeginn
- Intrahepatische Lokalisation und Größe der bestrahlten Lebermetastase(n)
- Einzelheiten der durchgeführten Strahlentherapie: Beginn und Dauer, Bestrahlungstechnik, Zielvolumendefinitionen, Gesamtdosis und pro Tag applizierte Einzeldosis sowie Fraktionierung

- Lokale Kontrolle der behandelten Metastase
- Datum und Therapie von im Verlauf nach Strahlentherapie neu aufgetretenen Tumorrezidiven und Lymphknoten- und Fernmetastasen
- Akute und chronische Nebenwirkungen, in der Schwere eingeteilt nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)“ des National Cancer Institute (NCI, 2006) und dem „RTOG/EORTC¹ morbidity grading system for late radiation morbidity of the liver“ (Cox et al., 1995) (**Tabelle 3.1**).
- Letzter, aktueller Termin der Nachsorgeuntersuchung
- Bei zum Zeitpunkt der Datenauswertung bereits verstorbenen Patienten das Todesdatum

Tabelle 3.1: Chronische Strahlennebenwirkungen der Leber eingeteilt nach dem "RTOG/EORTC¹ morbidity grading system"

Grad 0	Keine Symptome
Grad 1	Leichte Müdigkeit; Übelkeit und Verdauungsstörungen; geringfügig abnormale Leberfunktion
Grad 2	Mäßige Symptome; mäßig abnormale Leberfunktion; Serumalbumin normal
Grad 3	Ausgeprägte Leberinsuffizienz; stark abnormale Leberfunktion; Serumalbumin erniedrigt; Ödeme / Aszites
Grad 4	Nekrose / Hepatisches Koma oder Enzephalopathie
Grad 5	Tod des Patienten infolge therapiebedingten Leberversagens

3.1.3 Nachsorge und Follow up

Die erste Nachsorgeuntersuchung erfolgte sechs Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie, um die Therapieverträglichkeit sowie mögliche, akute Nebenwirkungen zu erfassen. Im Rahmen des zweiten Nachsorgetermins, der drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie stattfand, wurde vor allem auf persistierende, akute Reaktionen der Bestrahlung geachtet. Um den langfristigen Therapieverlauf und das Auftreten möglicher, chronischer Nebenwirkungen zu dokumentieren, wurden die anschließenden Nachsorgeuntersuchungen in den ersten beiden Jahren nach Strahlentherapie in vierteljährlichen, danach in halbjährlichen Abständen durchgeführt. War es Patienten nicht möglich, die Kontrollen in der Stereotaxieambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München wahrzunehmen, wurde dies von niedergelassenen Ärzten übernommen. In der Regel umfasste

¹ RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

die Nachsorge eine aktuelle Anamnese, klinische Examination inklusive Routinelabor und Kontrolle der Leberparameter (Transaminasen, γ -GT, ChE, Eiweiß und Gerinnung) sowie eine adäquate Schnittbildgebung der behandelten Lebermetastase, zumeist ein CT oder MRT. Somit konnten anhand der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen folgende Daten erhoben werden:

- Lokale Kontrolle der stereotaktisch bestrahlten Lebermetastase anhand von Sono, CT, MRT und PET
- Verlauf des Primärtumors anhand von CT und PET
- Auftreten von Lymphknotenmetastasen sowie weiteren, intra- und extrahepatischen Fernmetastasen anhand von CT, Szintigraphie und Röntgen-Thorax
- Datum und Therapie von Tumorrezidiven und weiteren Fernmetastasen
- Akute und chronische Nebenwirkungen

3.2 Strahlentherapieplanung und Durchführung

3.2.1 Lagerung und Durchführung des Planungs-CT

Eine präzise und reproduzierbare Lagerung der Patienten wurde durch eine individuell angepasste Vakuummatratze und eine Folie mit Absaugeinheit zur Reduktion der Atemexkursionen (Medical Intelligence GmbH, Schwabmünchen, Germany) erreicht. Eine sauerstoffunterstützte Atmung reduzierte die Atemexkursionen zusätzlich. Für die Therapieplanung wurde ein Kontrastmittel verstärktes Planungs-CT mit einer Schichtdicke von 3-5mm durchgeführt, ergänzt durch eine Kernspintomographie der Leber. Seit Januar 2009 erhielten die Patienten zusätzlich ein 4D ^{18}F -FDG-PET/CT in Behandlungsposition. Alle verfügbaren Bildmodalitäten (Planungs-CT, MRT, 4D ^{18}F -FDG-PET/CT) wurden mithilfe von iPlanNet V4 fusioniert und daraus das jeweilige GTV definiert. Unter Berücksichtigung der Atembeweglichkeit und Lagerungsungenauigkeit des Patienten wurde abschließend das PTV mit entsprechendem Sicherheitssaum generiert.

3.2.2 Bestrahlungstechnik

Die perkutane Bestrahlung erfolgte als Mehrfeldertechnik mit 6-10 isozentrischen Stehfeldern oder unter Einsatz von Rotationsfeldern. Durch am Linearbeschleuniger angebrachte Multi-Leaf-Kollimatoren wurden dabei die einzelnen Bestrahlungsfelder individuell und geometrisch optimiert an das Planungszielvolumen (PTV) angepasst. Zur Anwendung kamen Linearbeschleuniger mit einer Photonenenergie von 6-15MeV. Dosierte wurde auf die das PTV umschließende 60-90% Isodose.

3.2.3 Zielvolumendefinition

3.2.3.1 Gross Tumor Volume und Planungsvolumen

Die Definition der klinischen Volumina erfolgte gemäß den ICRU-Reporten 50 und 62 (ICRU, 1993, ICRU, 1999). Das diagnostisch und operativ, makroskopisch nachweisbare Tumolvolumen wird dabei als Gross Tumor Volume (GTV) bezeichnet. Seine Bestimmung erfolgte anhand des Planungs-CT mit einer Schichtdicke unter fünf Millimeter. Nach Definition des GTV und des klinischen Zielvolumens (CTV) zur Erfassung der mikroskopischen Tumorausbreitung wurde das Planungszielvolumen (PTV) generiert. Hierbei wurden Patientenbewegungen bei der täglichen Lagerung und die Atembeweglichkeit berücksichtigt. Auch geometrische Unsicherheiten aufgrund von Lagerungsungenauigkeiten der verwendeten, stereotaktischen Systeme wurden mit einberechnet. Um einen gleichen Füllungszustand und damit ein identisches Volumen des Magens zu gewährleisten, waren die Patienten sowohl für das Planungs-CT als auch zur Bestrahlung nüchtern.

Eine Ober- bzw. Untergrenze des bestrahlten Tumolvolumens gab es nicht. Entsprechend der aktuellen Leitlinie für extrakranielle, stereotaktische Radiotherapie (ESRT) der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (Wulf et al., 2006c) und bestätigt durch die aktuelle Studienlage (Schefter et al., 2005, Pan et al., 2010, Sawrie et al., 2010) wurde jedoch darauf geachtet, dass mindestens 700cm³ oder 30% gesundes Lebergewebe mit einer Dosis von weniger als 15 Gy behandelt wurde, um eine ausreichende Leberschonung zu gewährleisten und das Risiko eines strahleninduzierten Leberversagens (RILD) zu minimieren.

3.2.3.2 Risikostrukturen

Neben der Leber wurden benachbarte Organe als Risikostrukturen konturiert. Zu den relevanten Risikoorganen zählten dabei Magen, Duodenum, Dünn- und Dickdarm, die rechte Niere, Ösophagus, Herz, Trachea, Rückenmark, Rippen und Haut. Um diese zu schonen, wurden gegebenenfalls Dosiskompromisse am Planungsvolumen eingegangen. **Tabelle 3.2 (S.21)** zeigt die Risikoorgandosen entsprechend der aktuellen Leitlinie für ESRT der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (Wulf et al., 2006c) sowie entsprechend eigenen Erfahrungswerten an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München.

Tabelle 3.2: Risikoorgandosen in Abhängigkeit der Fraktionierung

Organ	5 Fraktionen (Fx)	3 Fraktionen (Fx)
	Dosismaximum	Dosismaximum
Rückenmark	20Gy (4Gy/fx)	18Gy (6Gy/fx)
Ösophagus	30Gy (6Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)
Herz	50Gy (10Gy/fx)	30Gy (10Gy/fx)
Trachea und ipsilateraler Hauptbronchus	50Gy (10Gy/fx)	30Gy (10Gy/fx)
Gastrointestinaltrakt	27Gy (5,4Gy/fx)	21Gy (7Gy/fx)

3.3 Statistik

3.3.1 Definitionen von Endpunkten und Überlebenszeiten

Die im Folgenden definierten Überlebensendpunkte beziehen sich jeweils auf den Beginn der Strahlentherapie. Für jedes Ereignis, für die letzte Nachsorgeuntersuchung oder den Tod eines Patienten wurde das Datum notiert, sodass bestimmte Endpunkte festgelegt und Überlebenszeiten berechnet werden konnten. Trat das erwartete Ereignis nicht ein, wurden die Patienten nach dem Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung oder, falls sie verstorben waren, mit dem Todesdatum als zensiert betrachtet.

Gesamtüberleben:

Bei Patienten, die verstarben, wurde das Todesdatum als Ereignis definiert. Bei Abschluss der Datenerhebung lebende Patienten wurden nach dem Zeitpunkt der letztmalig erfolgten Nachsorgeuntersuchung als zensiert gewertet.

Lokalrezidivfreies Intervall:

Als lokalrezidivfreies Intervall wurde der Zeitraum bis zum Auftreten einer in der radiologischen Diagnostik bestätigten Größenzunahme der stereotaktisch bestrahlten Lebermetastase definiert.

Progressionsfreies Intervall:

Das progressionsfreie Intervall war der Zeitraum bis zur klinischen oder radiologischen Manifestation eines Lokalrezidivs oder eines Rezidivs des Primärtumors oder bis zum erneuten Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

3.3.2 Responsekriterien

Entsprechend der TNM-Klassifikation 7 (Sobin, 2009) sowie der Basisdokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) (Dudeck, 1999) wurden die

Responsekriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges nach Strahlentherapie folgendermaßen definiert:

- CR (=Vollremission, *complete remission*): Vollständige Tumorfreiheit; Dauer mindestens 4 Wochen.
- PR (=Teilremission, *partial remission*): Mindestens 50% Rückgang des Tumors, weniger als 100%, ohne Nachweis neuer Manifestationen und subjektiv deutliche Besserung von Tumorsymptomen; Dauer mindestens 4 Wochen.
- SD (=Stabil, *no change, stable disease*): Keine wesentliche Änderung der Tumorausbreitung (weniger als 50% Rückgang oder weniger als 25% Zunahme) oder CR bzw. PR für weniger als 4 Wochen bei subjektiv unveränderten Tumorsymptomen.
- PD (=Progression, *progressive disease*): mindestens 25% Tumorwachstum und / oder Neuauftreten anderer Tumormanifestationen während der Therapie.

3.3.3 Datenverwaltung und –verarbeitung

Alle bei der Datenerhebung gewonnenen Daten wurden zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel eingegeben, welches für eine spätere, statistische Auswertung eine problemlose Übertragung der Daten in jedes Statistikprogramm ermöglicht. Jede bestrahlte Metastase stellte dabei einen eigenen Fall dar, für den jeweils alle relevanten Daten im Einzelnen erfasst wurden.

3.3.4 Auswertung

Die anschließende Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der beiden Statistikprogramme „IBM SPSS Statistics 19“ und „R“ für Windows. Neben den gewonnenen Daten wurde dabei weitere Variablen eingeführt, anhand derer Patienten bzw. Läsionen in verschiedene Gruppe aufgeteilt und somit unterschiedliche Überlebenszeiten errechnet werden konnten:

- So konnten zum Beispiel die einzelnen Metastasen anhand ihres GTV in zwei unterschiedliche Gruppen ($\leq 100\text{cm}^3$, $>100\text{cm}^3$) eingeteilt werden.
- Aufgrund der histologischen Heterogenität der Primärtumoren mit meist nur geringen Fallzahlen wurden die behandelten Patienten anhand ihrer jeweiligen Histologie des Primarius ebenfalls in drei Gruppen (Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Sonstige Karzinome) zusammengefasst.
- Bei einigen Patienten wurde nicht nur eine, sondern mehrere Lebermetastasen behandelt. Für eine statistisch korrekte Betrachtung der beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sowie für eine statistisch korrekte Betrachtung der Nebenwirkungshäufigkeiten musste sich die statistische Auswertung aber nach der Anzahl der Patienten, nicht jedoch nach der Anzahl der Lebermetastasen insgesamt richten. Deshalb konnte bei Patienten mit mehreren, bestrahlten Läsionen nur

eine dieser Läsionen in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Die Auswahl dieser, in die Statistik aufgenommenen Lebermetastase, verlief folgendermaßen:

- War eine Läsion eines Patienten lokal kontrolliert, eine zweite Läsion dieses Patienten dagegen lokal rezidivierend, so wurde letztere ausgewählt.
 - Waren alle Läsionen eines Patienten lokal kontrolliert oder lokal rezidivierend, so wurde diejenige Läsion mit dem größten GTV und der entsprechend geringsten, minimalen „normalized total dose“ (siehe unten) ausgewählt.
- Um trotz differenter, physikalischer Dosen sowie unterschiedlicher Fraktionierungen einen exakten Dosisvergleich der Patienten untereinander zu erreichen, wurde als geeigneter Referenzwert die minimale, biologisch effektive Dosis (BED) einer jeden Lebermetastase bestimmt. Die minimale BED wurde dabei sowohl im PTV wie auch im GTV als sogenannte „normalized total dose“ (NTD), die der BED für eine Fraktionierung mit zwei Gray Einzeldosis entspricht, nach folgender Formel berechnet:

$$\text{minimale NTD} = n \times d \times \frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta}$$

n: Anzahl der Fraktionen

d: Minimale, applizierte Gesamtdosis im GTV bzw. PTV

α/β : α/β -Ratio der linearquadratischen Zellüberlebenskurve;

Wert für Tumorgewebe: $\alpha/\beta=10$ Gy

Anhand des jeweiligen Medianwertes der so berechneten, minimalen NTD im GTV bzw. PTV konnten nun für die verschiedenen Endpunkte folgende Patientengruppen gebildet werden:

Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall

- GTV: Gruppe 1: minimale NTD $\leq 73,8$ Gy
Gruppe 2: minimale NTD $> 73,8$ Gy
- PTV: Gruppe 1: minimale NTD $\leq 47,5$ Gy
Gruppe 2: minimale NTD $> 47,5$ Gy

Lokalrezidivfreies Intervall

- GTV: Gruppe 1: minimale NTD ≤ 76 Gy
Gruppe 2: minimale NTD > 76 Gy
- PTV: Gruppe 1: minimale NTD $\leq 47,5$ Gy
Gruppe 2: minimale NTD $> 47,5$ Gy

3.3.5 Statistische Methoden

Die Überlebenskurven und die Diagramme für das lokalrezidiv- und progressionsfreie Intervall wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet und mittels des Log-rank-Test miteinander verglichen.

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges von Dosis bzw. Tumorgröße auf die Nebenwirkungshäufigkeit wurde als nicht parametrischer Test mit zwei Variablen der Mann-Whitney-U-Test gewählt.

Als Signifikanzniveau wurde immer $p=0,05$ gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und klinische Parameter

4.1.1 Indikation zur stereotaktischen Bestrahlung

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München wurden in den Jahren 2000 bis 2009 76 Patienten mit insgesamt 95 Lebermetastasen im Rahmen einer hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie - sowohl in kurativer wie auch in palliativer Absicht - behandelt. Bei allen Patienten war eine primär chirurgische Resektion auf Grund der anatomischen Lage der Metastasen oder auf Grund des individuell erheblich erhöhten Morbiditätsrisikos des operativen Eingriffes von vorneherein als nicht zielführend bewertet oder von den Patienten abgelehnt worden. Von den 76 behandelten Patienten verstarb eine Patientin nicht tumorbedingt bereits einen Monat nach Bestrahlung, ein weiterer Patient erschien zu keiner geplanten Nachsorgeuntersuchung, weder in der Stereotaxieambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München noch bei zuständigen, niedergelassenen Ärzten. Lediglich diese beiden Patienten konnten deshalb nicht in die statistische Auswertung aufgenommen werden, da bei Ihnen der Verlauf nach Strahlentherapie, insbesondere der Rezidivstatus, nicht nachzuvollziehen war. Bei weiteren zwei Patienten lag eine Rebestrahlungssituation vor, sodass hier nur die primäre Strahlentherapie ausgewertet wurde. Die statistische Auswertung umfasste damit 74 Patienten (38 Männer, 36 Frauen) mit 91 Lebermetastasen.

Anhand des Verlaufs unter Vortherapie der zu bestrahlenden, hepatischen Metastase (wie beispielsweise Resektion oder Chemotherapie) konnten folgende Behandlungsindikationen für die Bestrahlung der einzelnen Läsionen gestellt werden:

- Primäre hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) ohne Vortherapie (n=23)
- Sekundäre HFSRT bei „Progress nach Vortherapie“ (n=47)
- Sekundäre HFSRT bei „stable disease nach Vortherapie“ (n=9)
- Sekundäre HFSRT bei „partieller Remission nach Vortherapie“ (n=12)

Die Wahl der Fraktionierung und der Gesamtdosis der stereotaktischen Strahlentherapie erfolgte unabhängig von der Behandlungsintention (kurativ versus palliativ) ausschließlich unter Berücksichtigung der Grenzdosen für das normale Gewebe.

4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung betrug sowohl im Mittel wie auch im Median 61 Jahre bei einer Spanne von 40 bis 80 Jahren. Der Häufigkeitsgipfel erstreckte sich mit 27 Patienten (36,5%) über die Altersstufe zwischen 60 und 69 Jahren. Das Patientengut setzte sich aus 36 Frauen und 38 Männern zusammen. Eine ausführliche

Zusammenfassung der Alters- und Geschlechtsverteilung ist in **Tabelle 4.1** und in **Abbildung 4.1** dargestellt.

Tabelle 4.1: Absolute und relative Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Altersverteilung	Patienten insgesamt		Weibliche Patienten		Männliche Patienten	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
40-49 Jahre	10	13,5	4	5,4	6	8,1
50-59 Jahre	21	28,4	10	13,5	11	14,9
60-69 Jahre	27	36,5	15	20,3	12	16,2
70-79 Jahre	14	18,9	5	6,8	9	12,2
80-89 Jahre	2	2,7	2	2,7	0	0,0
Gesamt	74	100	36	48,6	38	51,4

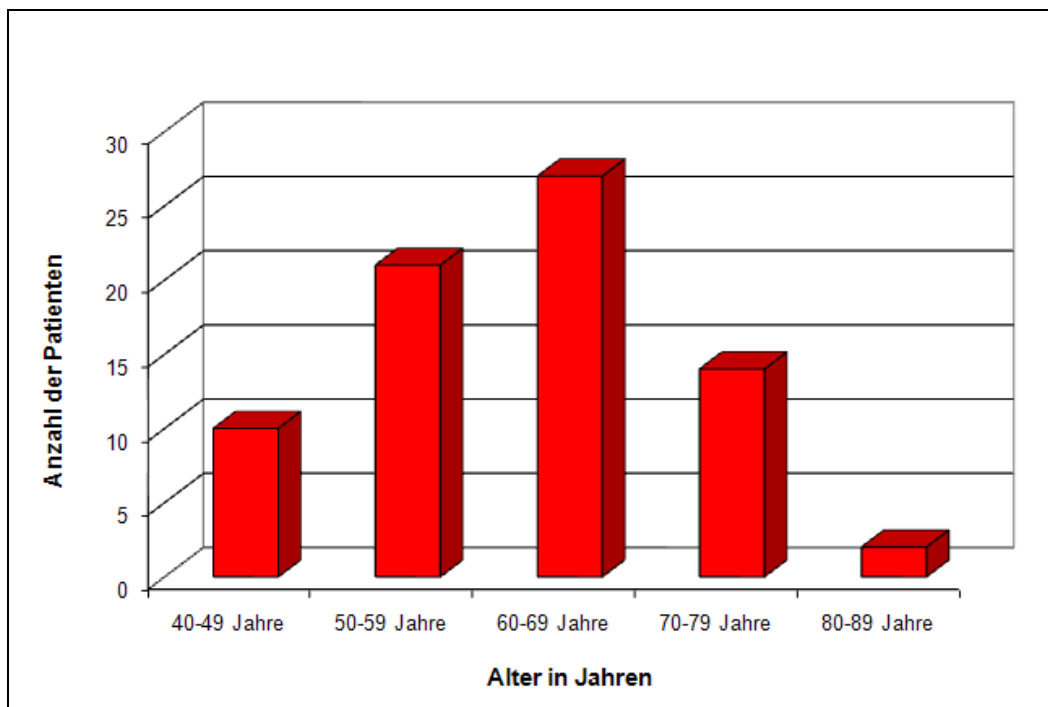


Abbildung 4.1: Altersverteilung der Patienten (absolute Häufigkeit)

4.1.3 Karnofsky-Index

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes eines Patienten wurde bei der Vorstellung vor Strahlentherapie der jeweilige Karnofsky-Index ermittelt (Karnofsky and Burchenal, 1949). Die meisten, behandelten Patienten zeigten einen Karnofsky-Index von 70% oder höher, lediglich in zwei Fällen lag der Karnofsky-Index darunter (**Tabelle 4.2, S.27**). Bei einem Median von 90% lag der minimale Karnofsky-Index im untersuchten Patientengut somit bei 50%, der maximale bei 100%.

Tabelle 4.2: Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Patienten	
	Anzahl	%
100%	17	23,0
90%	33	44,6
80%	19	25,7
70%	3	4,1
60%	1	1,4
50%	1	1,4
Gesamt	74	100,0

4.1.4 Histologie des Primärtumors

Die Histologie des Primärtumors spielte bei der Auswahl der Patienten keine Rolle. Es handelte sich zumeist um kolorektale Karzinome (n=37) und Mammakarzinome (n=12), sowie in selteneren Fällen um Malignome des Ösophagus (n=5), des Ovars (n=3), der Gallengänge (n=3), der Lunge (n=2), des Pankreas (n=2), des Magens (n=2) und anderer Lokalisationen (n=8) (**Tabelle 4.3**). Bei der Mehrheit (n=57, 77%) der Primärtumoren handelte es sich dabei um Adenokarzinome, aber auch Plattenepithelkarzinome, sowie seltener, histologische Typen (Melanom, Granulosazelltumor, Neuroendokrines Karzinom, Sarkom) wurden gefunden.

Tabelle 4.3: Histologie des Primärtumors

Histologie des Primarius	Patienten	
	Anzahl	%
Kolorektal	37	50,0
Mamma	12	16,2
Ösophagus	5	6,8
Ovar	3	4,1
Gallengänge	3	4,1
Lunge	2	2,7
Pankreas	2	2,7
Magen	2	2,7
Andere Lokalisation	8	10,8
Gesamt	74	100,0

4.1.5 Bestrahlungszeitpunkt und extrahepatischer Status

Bei zehn Patienten erfolgte eine synchrone Stereotaxie von zwei oder mehr Metastasen, während drei Patienten eine metachrone Bestrahlung bei im Verlauf neu aufgetretenen, metastatischen Läsionen erhielten. Zum Zeitpunkt der Bestrahlung lagen bei 35 Patienten mit 49 Metastasen weitere extrahepatische Tumormanifestationen vor. Hier wurde die stereotaktische Strahlentherapie in rein palliativer Intention durchgeführt, um mögliche

Komplikationen durch einen Progress der Metastasen zu verhindern. Bei den restlichen 39 Patienten mit 42 Metastasen konnten dagegen extrahepatisch keine Tumormanifestationen festgestellt werden, sodass hier die jeweiligen Läsionen in kurativer Beabsichtigung bestrahlt wurden.

4.1.6 Vortherapie

Während 23 der 91 behandelten Metastasen vor Beginn der Strahlentherapie noch keine andere Therapie erhalten hatten und damit bei diesen Läsionen die Indikation zur primären HFSRT gegeben war, wurden die restlichen 68 sekundären Lebertumore zunächst anderweitig behandelt. In den meisten Fällen (44 Metastasen) wurde vor der Bestrahlung eine Chemotherapie durchgeführt, drei Metastasen wurden zuvor mit anderen lokaltherapeutischen Verfahren wie der Chemoembolisation, der Radiofrequenzablation (RFA) oder der laserinduzierten Thermotheapie (LITT) behandelt. Drei Patientinnen mit dem Primärtumor eines rezeptorpositiven Mammakarzinoms und jeweils einer hepatischen Metastase erhielten eine Hormontherapie, bei einer Patientin erfolgte die stereotaktische Bestrahlung bei einem Metastasenrezidiv nach R1-Leberteilresektion. 17 Läsionen hatten vor Beginn der Strahlentherapie bereits eine Kombination zweier oder mehrerer, verschiedener Therapien erhalten. Als Zusammenfassung sind in **Tabelle 4.4** die Häufigkeiten der Metastasen nach Vortherapie vor Bestrahlung aufgeschlüsselt angegeben. Bei der Analyse der Daten spielte die Vortherapie des Primarius jedoch keine Rolle, für jede behandelte Metastase wurde hier wie bereits oben beschrieben lediglich der extrahepatische Status zum Zeitpunkt der Bestrahlung festgelegt.

Tabelle 4.4: Verteilung der bestrahlten Metastasen nach Vortherapie

Vortherapie	Metastasen	
	Anzahl	%
Keine Vortherapie	23	25,3
Chemotherapie	44	48,4
Resektion	1	1,1
Hormontherapie	3	3,3
Andere Lokaltherapie	3	3,3
Kombination mehrerer Therapien	17	18,7
Gesamt	91	100,0

4.1.7 Intrahepatische Lokalisation

Anhand der klassischen, segmentalen Einteilung der Leber (Couinaud, 1957) wurden die Lebermetastasen bezüglich ihrer intrahepatischen Lokalisation in folgende vier Gruppen aufgeteilt:

- Lokalisation der Metastase im Lobus caudatus (Segment 1): n=5
- Lokalisation der Metastase im linken Leberlappen (Segmente 2,3): n=10
- Lokalisation der Metastase im Lobus quadratus (Segment 4): n=13
- Lokalisation der Metastase im rechten Leberlappen (Segmente 5-8): n=63

4.1.8 Metastasenvolumen

4.1.8.1 Gross Tumor Volume

Das Gesamtkollektiv stellte sich hinsichtlich des zu behandelnden Tumolvolumens (GTV) sehr inhomogen dar. Die jeweils im Planungs-CT ermittelte Größe des GTV betrug im Durchschnitt 98cm^3 , sowie im Median 45cm^3 . Die größte, bestrahlte Metastase zeigte ein GTV von 699cm^3 , die kleinste ein GTV von $1,3\text{cm}^3$. Daher wurden entsprechend dem Tumolvolumen zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (n=65) enthielt alle Läsionen mit einem GTV bis einschließlich 100cm^3 , in der zweiten Gruppe befanden sich alle Läsionen die größer als 100cm^3 waren (n=24). Bei zwei Metastasen konnte das GTV aufgrund fehlender Daten nicht rekonstruiert werden.

4.1.8.2 Planungszielvolumen

Die Planungszielvolumina (PTV) aller bestrahlten Lebermetastasen waren ebenfalls sehr inhomogen. Das größte, erfasste PTV belief sich auf 1074cm^3 , das kleinste auf $10,6\text{cm}^3$. Das mediane PTV betrug 123cm^3 , der Durchschnittswert lag bei 203cm^3 .

4.1.9 Dosisverschreibung und -vorgaben

Die verabreichten Gesamtdosen lagen zwischen 18 Gy und 40 Gy, im Median bei 35 Gy. Die das Planungsvolumen umschließende Isodose war in den meisten Fällen die 60%-Isodose, bei einer Spanne von 50% bis 100%. Jeweils abhängig von der Gesamt- und Einzeldosis wurde die Strahlentherapie hypofraktioniert in zwei bis fünf Fraktionen durchgeführt, wobei pro Fraktion 5 Gy bis 12,5 Gy appliziert wurden. Der Bestrahlungszeitraum betrug in der Regel fünf Tage.

Tabelle 4.5: Verteilung der verabreichten Gesamtdosen, Einzeldosis pro Fraktion und Anzahl der Fraktionen

Gesamtdosis [Gy]	Anzahl Fraktionen	Einzeldosis pro Fraktion [Gy]	Metastasen	
			Anzahl	%
40	5	8	1	1,1
37,5	3	12,5	8	8,8
36	4	9	1	1,1
35	5	7	1	1,1
35	5	7	44	48,4
34	5	1. Fraktion: 7; 2.-5. Fraktion: 6	1	1,1
32,5	3	1. Fraktion: 12,5; 2+3.Fraktion: 10	1	1,1
32	4	8	1	1,1
30	3	10	10	11,0
30	5	6	5	5,5
28	4	7	3	3,3
27,5	5	5,5	1	1,1
27	5	5,4	1	1,1
25	5	5	1	1,1
25	5	5	7	7,7
25	2	12,5	1	1,1
24	4	6	2	2,2
24	3	8	1	1,1
18	3	6	1	1,1
Gesamt			91	100,0

Normalized total dose

Um trotz der unterschiedlichen, physikalischen Gesamtdosen sowie Fraktionierungen einen Dosisvergleich untereinander zu ermöglichen, wurde die minimale, biologisch effektive Dosis (BED) einer jeden Lebermetastase als sogenannte „normalized total dose“ (NTD), die der BED für eine Fraktionierung mit zwei Gray Einzeldosis entspricht, bestimmt.

Die mediane, minimale NTD im GTV betrug dabei 76 Gy (Spanne:15,6 Gy bis 159 Gy).

Die mediane, minimale NTD im PTV belief sich auf 47,5 Gy (Spanne:3,8 Gy bis 83,8 Gy).

4.1.10 Nachbeobachtungszeitraum

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Gesamtkollektivs belief sich auf 15 Monate. Ein Patient verstarb bereits 3 Monate nach der stereotaktischen Behandlung, dies wurde als kürzestes Follow-up gewertet. Den längsten Nachbeobachtungszeitraum zeigte dagegen ein Patient mit 103 Monaten nach Beginn der Strahlentherapie. Zum Zeitpunkt der Analyse lebten noch 32 (43,2%) der 74 behandelten Patienten.

4.2 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Strahlentherapie betrug für das Gesamtkollektiv 27 Monate (3-103 Monate), der Durchschnittswert belief sich auf 37 Monate (**Abbildung 4.2**). Die 1-, 2-, bzw. 3-Jahresüberlebensrate lag dabei bei 77,3%, 51,2%, bzw. 30,1%.

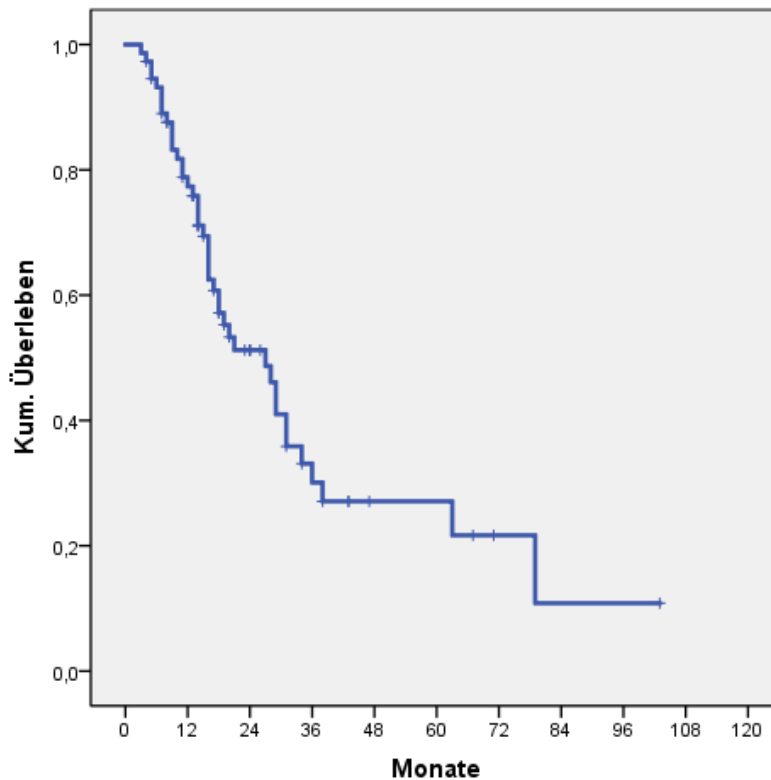


Abbildung 4.2: Gesamtüberleben nach stereotaktischer Strahlentherapie

Variablen, deren Einfluss auf das Gesamtüberleben bei univariater Testung nach Kaplan-Meier untersucht wurden, die sich diesbezüglich jedoch nicht signifikant zeigten, waren das Geschlecht ($p=0,186$) sowie das Alter der Patienten ($p=0,721$); der jeweilige Karnofsky-Index zu Beginn der Strahlentherapie ($p=0,315$), die intrahepatische Lokalisation der Lebermetastase ($p=0,719$), sowie die lokale Kontrolle ($p=0,490$).

Einflussfaktoren, die dagegen signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben korrelierten, waren der extrahepatische Status zu Beginn der Strahlentherapie (NED vs. SD/PD; $p=0,005$), das Metastasenvolumen ($\text{GTV} \leq 100\text{cm}^3$ vs. $>100\text{cm}^3$; $p=0,016$), die minimale NTD im GTV ($\leq 73,8$ Gy vs. $>73,8$ Gy; $p=0,004$) und im PTV ($\leq 47,5$ Gy vs. $>47,5$ Gy; $p=0,033$) sowie die Histologie des Primärtumors ($p=0,034$). Diese signifikanten Variablen werden im Folgenden nun im Detail betrachtet.

4.2.1 Extrahepatischer Status

Bei 35 Patienten mit insgesamt 49 Metastasen lagen zu Beginn der Strahlentherapie weitere, extrahepatische Tumormanifestationen entweder als „stable disease“ (SD) oder „progressive disease“ (PD) vor. Die restlichen 39 Patienten mit 42 Metastasen zeigten extrahepatisch keine Tumormanifestationen („No evidence of disease“, NED). Betrachtet man nun das Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen, so hatten diejenigen Patienten mit extrahepatischer Tumormanifestation eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebensdauer ($p=0,005$) (**Abbildung 4.3**). Die 1-, 2-, und 3-Jahresüberlebensrate nach Beginn der Strahlentherapie betrug dabei jeweils 87,2% vs. 66,7%, 66,7% vs. 34,8% und 43,7% vs. 13,9%. Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Strahlentherapie lag bei 34 vs. 16 Monaten.

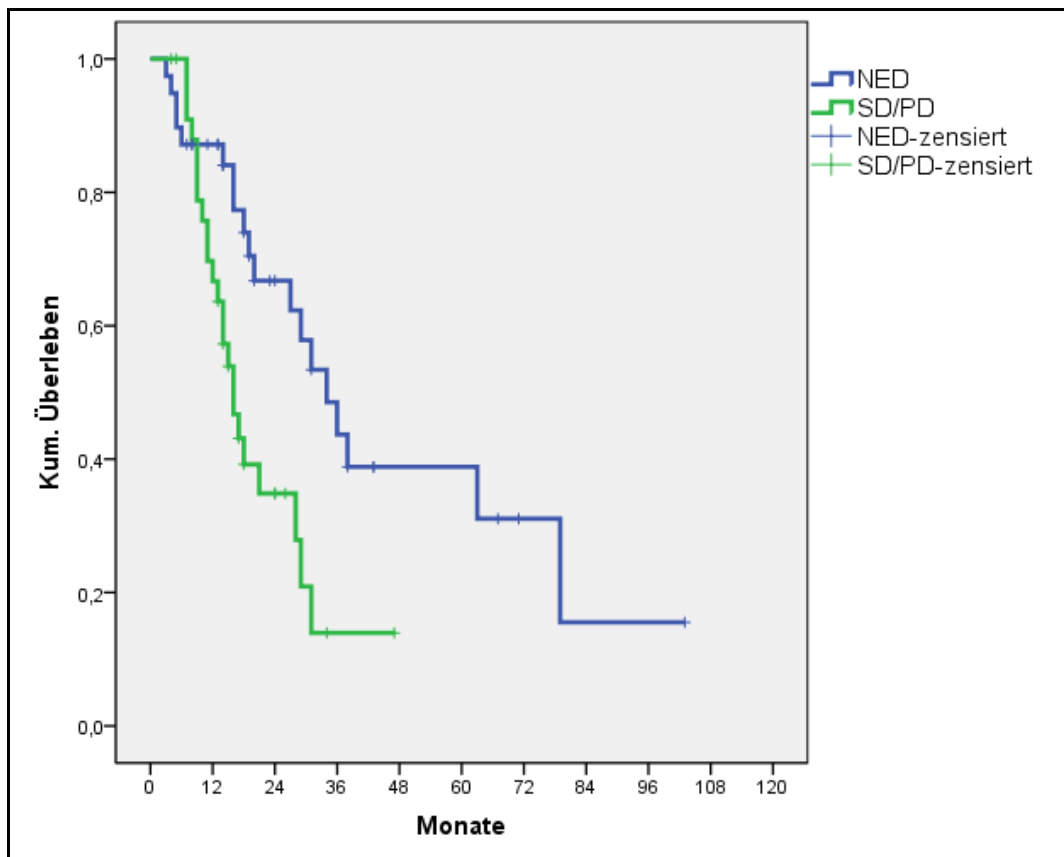


Abbildung 4.3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status (NED: No evidence of disease außerhalb der Leber; SD/PD: Stable disease oder progressive disease außerhalb der Leber)

4.2.2 Metastasenvolumen

Das in der prätherapeutischen, radiologischen Diagnostik makroskopisch nachweisbare Tumolvolumen (GTV) erwies sich als signifikanter ($p=0,016$) Prognosefaktor für die Gesamtüberlebensdauer nach Bestrahlung. Mit einer medianen Überlebensdauer von 29

Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate von 35% lebten Patienten, deren Lebermetastasen ein GTV bis einschließlich 100cm^3 hatten, signifikant länger als diejenigen Patienten, deren Filiae im GTV größer als 100cm^3 waren. Hier lag das mediane Überleben bei 16 Monaten, die 5-Jahresüberlebensrate bei 8,9% (**Abbildung 4.4**).

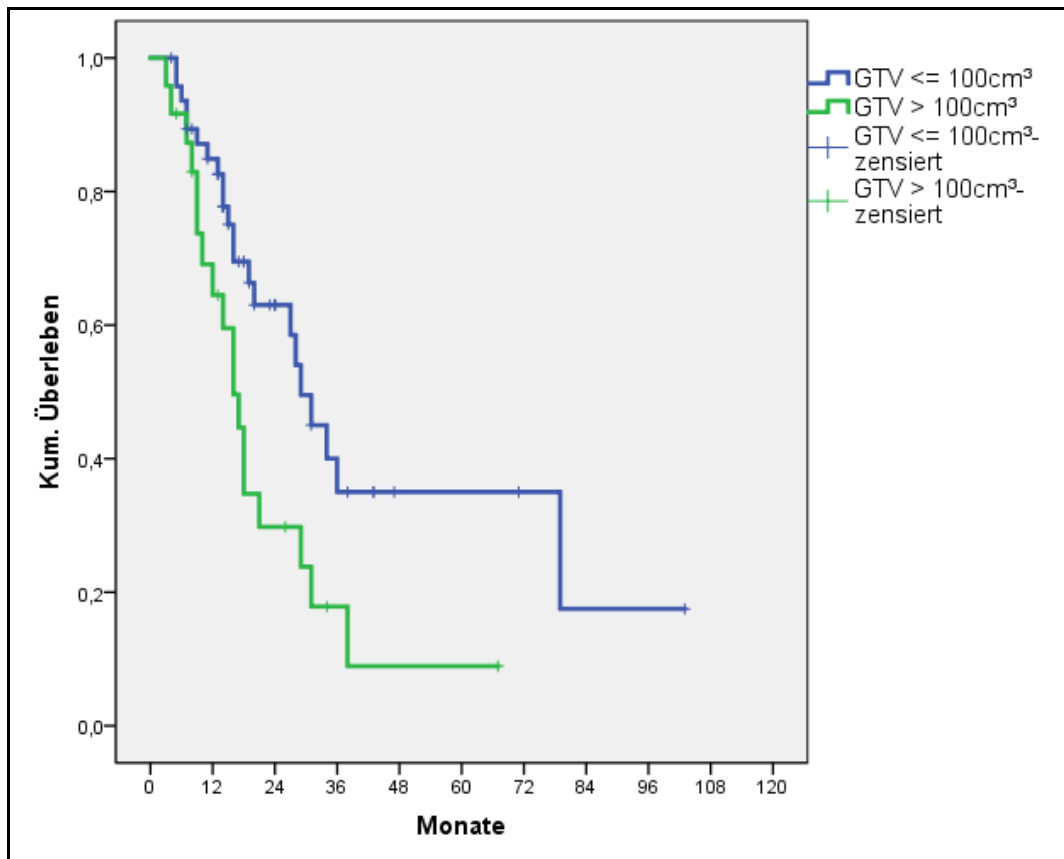


Abbildung 4.4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen

4.2.3 Dosis

Anhand des Medianwertes der minimalen NTD im GTV (73,8 Gy) sowie im PTV (47,5 Gy) konnten zwei Patientengruppen mit jeweils entsprechenden minimalen NTD ermittelt werden, die sich hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens signifikant unterschieden.

4.2.3.1 Gross tumor volume

Patienten, deren Metastasen im GTV mit einer minimalen NTD von mehr als 73,8 Gy bestrahlt wurden, lebten signifikant länger, als diejenigen Patienten mit einer geringeren Dosis. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für p lag dabei bei 0,4% (**Tabelle 4.6** und **Abbildung 4.5, S.34**).

Tabelle 4.6: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV

Min. NTD GTV	Überlebensrate					Mediane Überlebensdauer	Signifikanz (p)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre		
≤ 73,8 Gy	70,2%	32,7%	11,4%	6,5%	6,5%	17 Monate	0,004
> 73,8 Gy	85,9%	66,9%	46,7%	40,9%	40,9%	36 Monate	

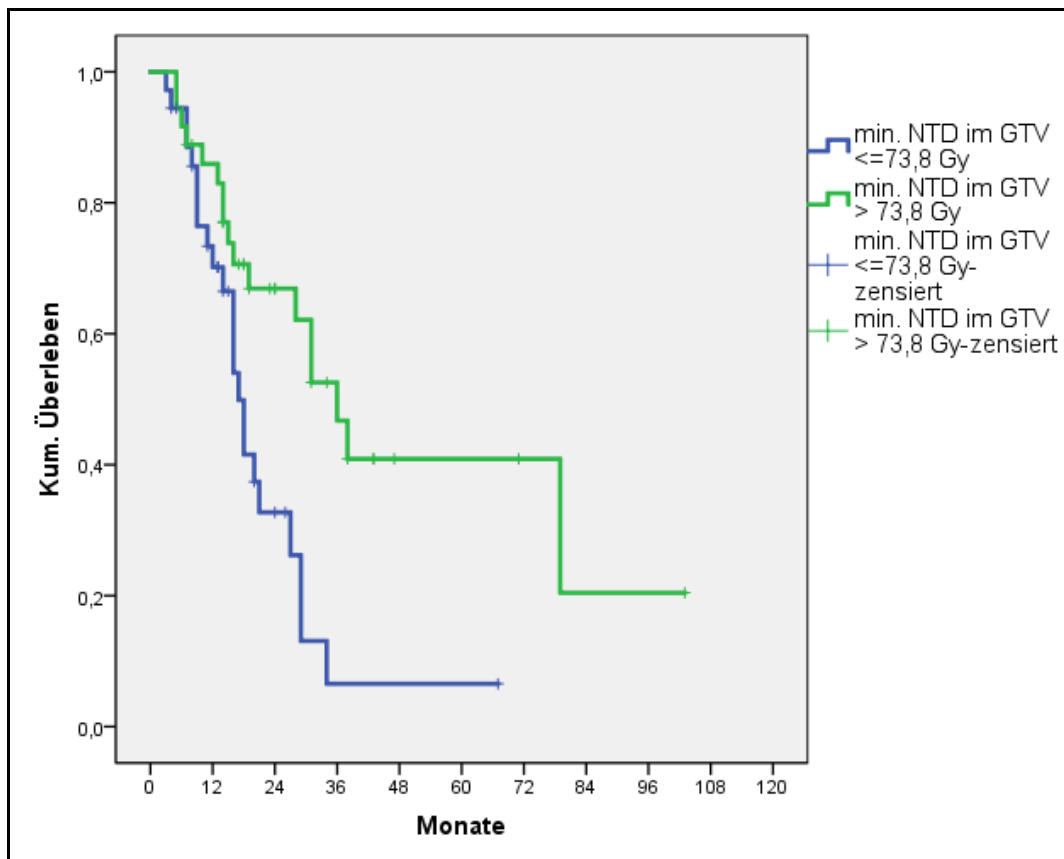


Abbildung 4.5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV

4.2.3.2 Planungsvolumen

Betrachtet man nun analog zum GTV die minimale NTD im PTV, so zeigt sich ein ähnliches Bild: Die Wahrscheinlichkeit für ein längeres Gesamtüberleben steigt mit zunehmender, minimaler NTD im PTV signifikant an ($p=0,033$). Patienten, deren Metastasen im PTV eine minimale NTD von mehr als 47,5 Gy erhielten, hatten ein längeres Überleben als diejenigen Patienten mit einer geringeren Dosis (**Tabelle 4.7 und Abbildung 4.6, S.35**).

Tabelle 4.7: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der „normalized total dose“ (NTD) im PTV

Min. NTD PTV	Überlebensrate					Mediane Überlebensdauer	Signifikanz (p)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre		
≤ 47,5 Gy	73,6%	44,1%	8,8%	8,8%	8,8%	18 Monate	0,033
> 47,5 Gy	80,8%	57,8%	41,3%	36,7%	36,7%	34 Monate	

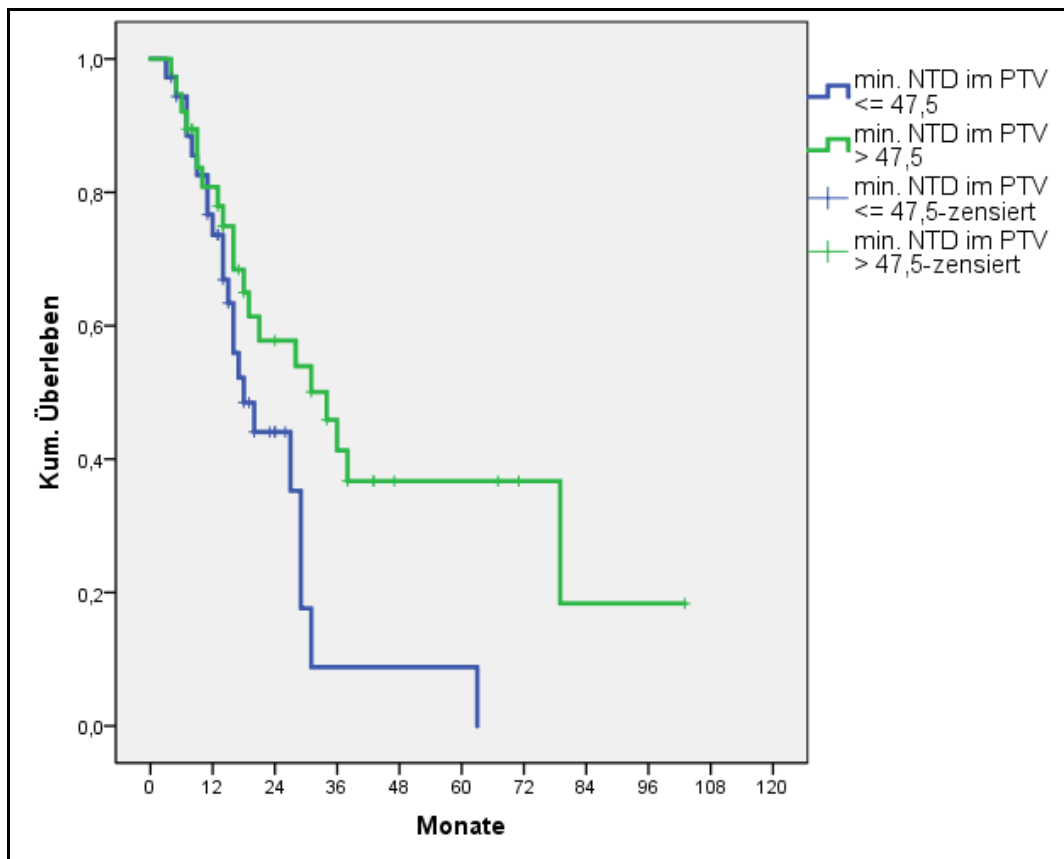


Abbildung 4.6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im PTV

4.2.4 Histologie des Primarius

Aufgrund der histologischen Heterogenität der Primärtumoren mit meist nur geringen Fallzahlen wurden die behandelten Patienten anhand der jeweiligen Histologie ihres Primarius in drei Gruppen zusammengefasst:

- Patienten mit kolorektalem Karzinom (n=37, 50%)
- Patienten mit Mammakarzinom (n=12, 16,2%)
- Patienten mit sonstigem Karzinom (n=25, 33,8%)

Diese drei gebildeten Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens (p=0,034). Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor zeigten eine mediane Überlebensdauer von 31 Monaten, Patienten mit einem Mammakarzinom oder

sonstigem Primarius hatten ein kürzeres, medianes Überleben von 17 bzw. 14 Monaten (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius

Histologie des Primarius	Überlebensrate					Mediane Überlebensdauer	Signifikanz (p)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre		
Kolorektal	89,2%	64,3%	35,2%	28,1%	14,1%	31 Monate	0,034
Mamma	75,0%	46,9%	35,2%	35,2%	35,2%	17 Monate	
Sonstiger	58,4%	31,0%	15,5%	15,5%	15,5%	14 Monate	

4.2.5 Lokale Kontrolle

Lebermetastasen, die im Verlauf des Follow-up innerhalb oder am Rand des Planungsvolumens einer bestrahlten Läsion neu auftraten oder entsprechend den bereits beschriebenen Responsekriterien nach Bestrahlung progredient waren, wurden als Lokalrezidiv klassifiziert. War dies nicht der Fall, wurde die bestrahlte Läsion als lokal kontrolliert betrachtet. Neu aufgetretene oder progrediente Lebermetastasen außerhalb des Planungsvolumens wurden dagegen nicht als Lokalrezidiv, sondern als hepatischer Progress gewertet.

Es wurde nun untersucht, inwieweit die lokale Kontrolle sich auf das Gesamtüberleben auswirkt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit für p von 0,490 ließ sich dabei kein signifikanter Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nachweisen.

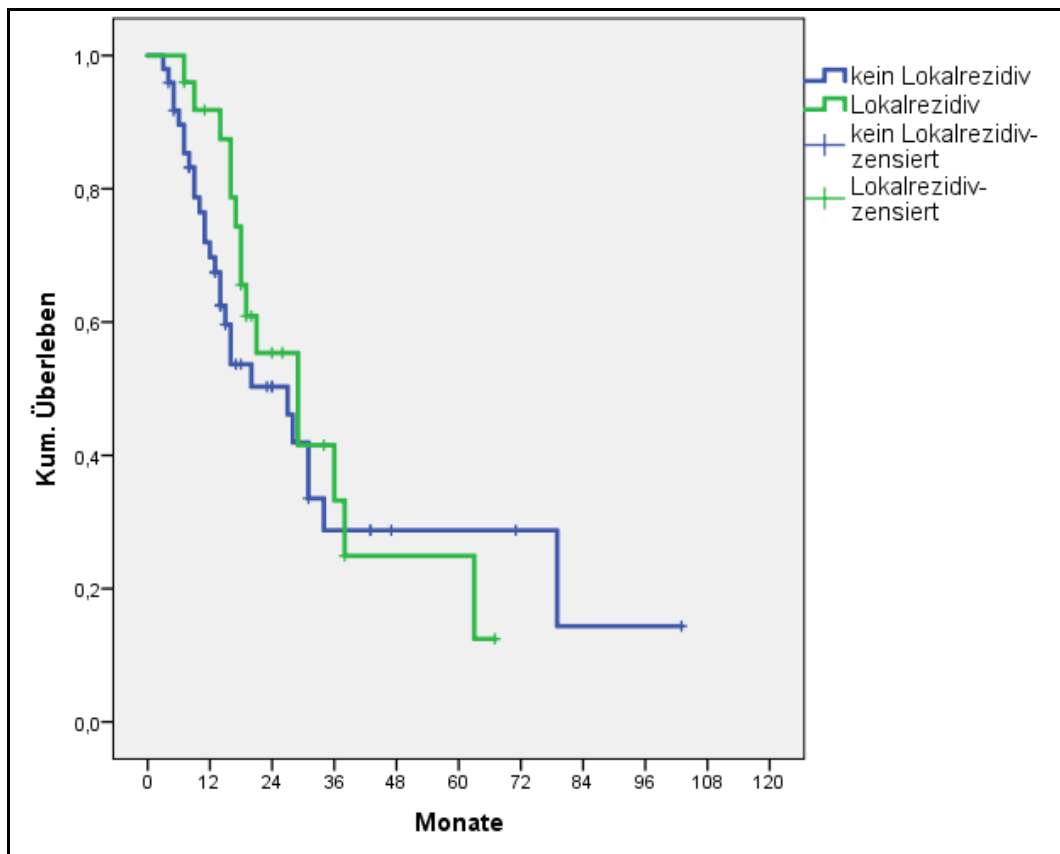


Abbildung 4.7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der lokalen Kontrolle

4.3 Lokalrezidivfreies Intervall

Ziel der stereotaktischen Strahlentherapie ist Zerstörung möglichst aller Tumorzellen der Lebermetastase, um ein lokales Fortschreiten zu verhindern. Das lokalrezidivfreie Intervall bzw. die lokale Kontrolle ist damit das wichtigste Maß, um die Effektivität der Bestrahlung zu beurteilen.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 65 (71,4%) der 91 stereotaktisch bestrahlten Filiae lokal kontrolliert. Das mediane, lokalrezidivfreie Intervall aller, evaluierten Patienten nach Strahlentherapie betrug 23 Monate. Ein Jahr nach Bestrahlung waren 74,7% der Läsionen lokal kontrolliert, im zweiten und dritten Jahr nach Bestrahlung reduzierte sich diese Rate auf 48,3%. Das längste, lokalrezidivfreie Intervall zeigte ein Patient mit einem Follow-up von 72 Monaten (**Abbildung 4.8**).

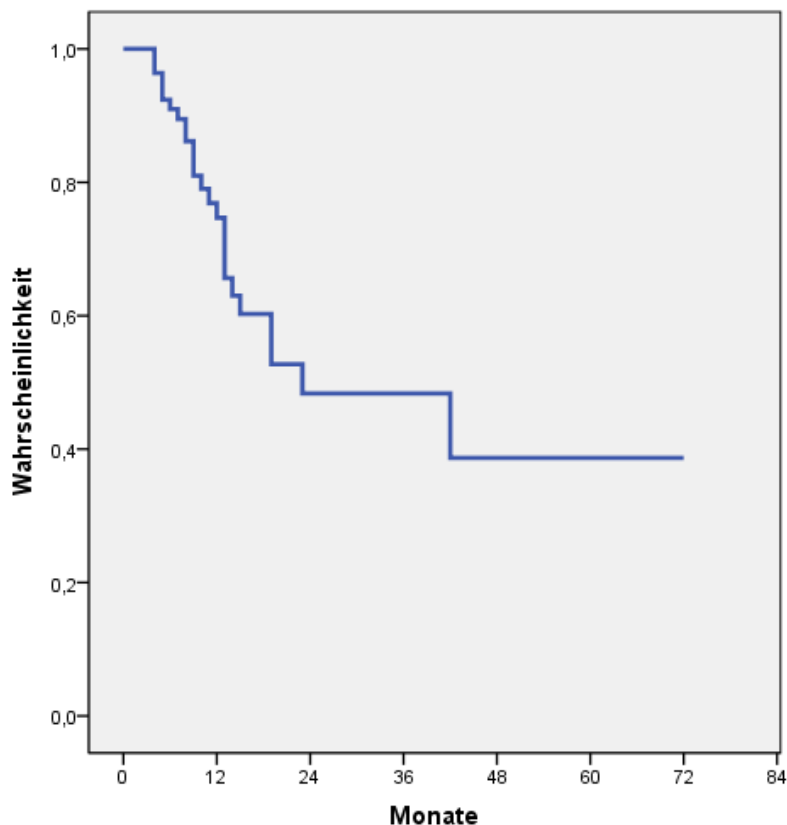


Abbildung 4.8: Lokalrezidivfreies Intervall nach stereotaktischer Strahlentherapie

Im Folgenden wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall untersucht. Univariat nach Kaplan-Meier getestete, jedoch nicht signifikante Einflussgrößen bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls waren das Alter ($p=0,762$) und das Geschlecht ($p=0,737$) der Patienten, der jeweilige Karnofsky-Index zu Beginn der Strahlentherapie ($p=0,782$), die intrahepatische Lokalisation der Lebermetastase ($p=0,757$), der

extrahepatische Status zu Beginn der Strahlentherapie ($p=0,912$) sowie die Histologie des Primärtumors ($p=0,315$).

Als signifikante Variablen hinsichtlich des lokalrezidivfreien Intervalls erwiesen sich dagegen das Metastasenvolumen ($\text{GTV} \leq 100\text{cm}^3$ vs. $>100\text{cm}^3$; $p=0,017$) und die minimale NTD im GTV (≤ 76 Gy vs. >76 Gy; $p=0,014$). Der Einfluss der minimalen NTD im PTV ($\leq 47,5$ Gy vs. $>47,5$ Gy) auf das lokalrezidivfreie Intervall entsprach zwar nicht dem statistisch geforderten Signifikanzniveau von 5%, jedoch lässt die Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,7% einen Einfluss dieses Parameters auf die lokale Kontrolle als tendenziell möglich erscheinen. Im Folgenden werden diese drei Einflussfaktoren nun genauer erörtert.

4.3.1 Metastasenvolumen

Für die beiden, anhand des Metastasenvolumens (GTV) gebildeten Patientengruppen konnte ein signifikanter ($p=0,017$) Unterschied hinsichtlich des lokalrezidivfreien Intervalls festgestellt werden. Patienten, deren Lebermetastasen ein GTV bis einschließlich 100cm^3 hatten, zeigten eine längere, lokale Kontrolle als Patienten mit einem GTV größer als 100cm^3 (**Abbildung 4.9**). Das mediane, lokalrezidivfreie Intervall wurde für Patienten mit einem GTV bis einschließlich 100cm^3 nicht erreicht, für Patienten mit größeren Lebermetastasen lag es bei 15 Monaten. Das mittlere, lokalrezidivfreie Intervall beträgt 48 vs. 19 Monate, die 3-Jahreskontrollrate 60,9% vs. 22,2%.

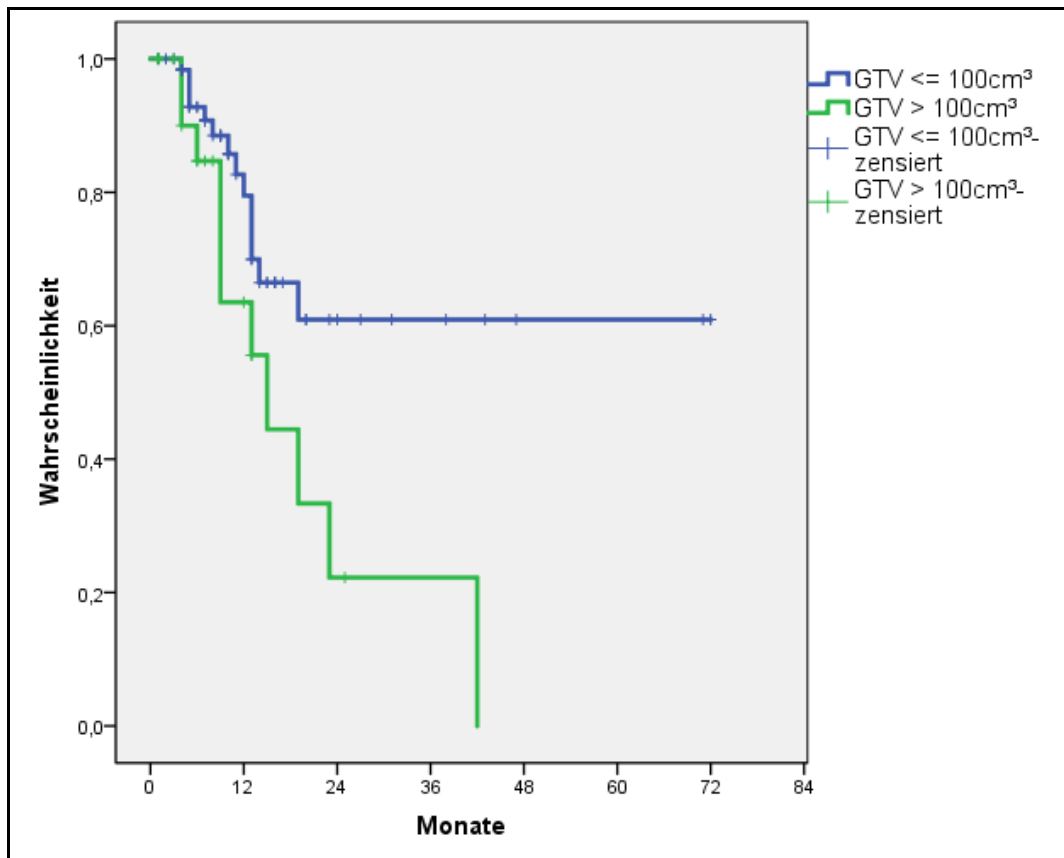


Abbildung 4.9: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des Metastasenvolumens

4.3.2 Dosis

Analog zu **Kap. 4.2.3 (S.33)** wurden anhand des Medianwertes der minimalen NTD im GTV (76 Gy) sowie im PTV (47,5 Gy) zwei Patientengruppen mit jeweils entsprechender minimaler NTD ermittelt, die sich hinsichtlich des lokalrezidivfreien Intervalls unterschieden.

4.3.2.1 Gross tumor volume

Betrachtet man den Einfluss der minimalen NTD im GTV, so ließ sich hier mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit für p von 0,014 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden gebildeten Patientengruppen nachweisen. So entwickelten Patienten, deren Leberfiliae mit einer minimalen NTD im GTV von mehr als 76 Gy bestrahlt wurden, seltener Lokalrezidive, als diejenigen Patienten, deren Metastasen eine geringere Dosis erhielten (**Abbildung 4.10**). Die lokale 3-Jahreskontrollrate lag bei 60,8% vs. 29,9%.

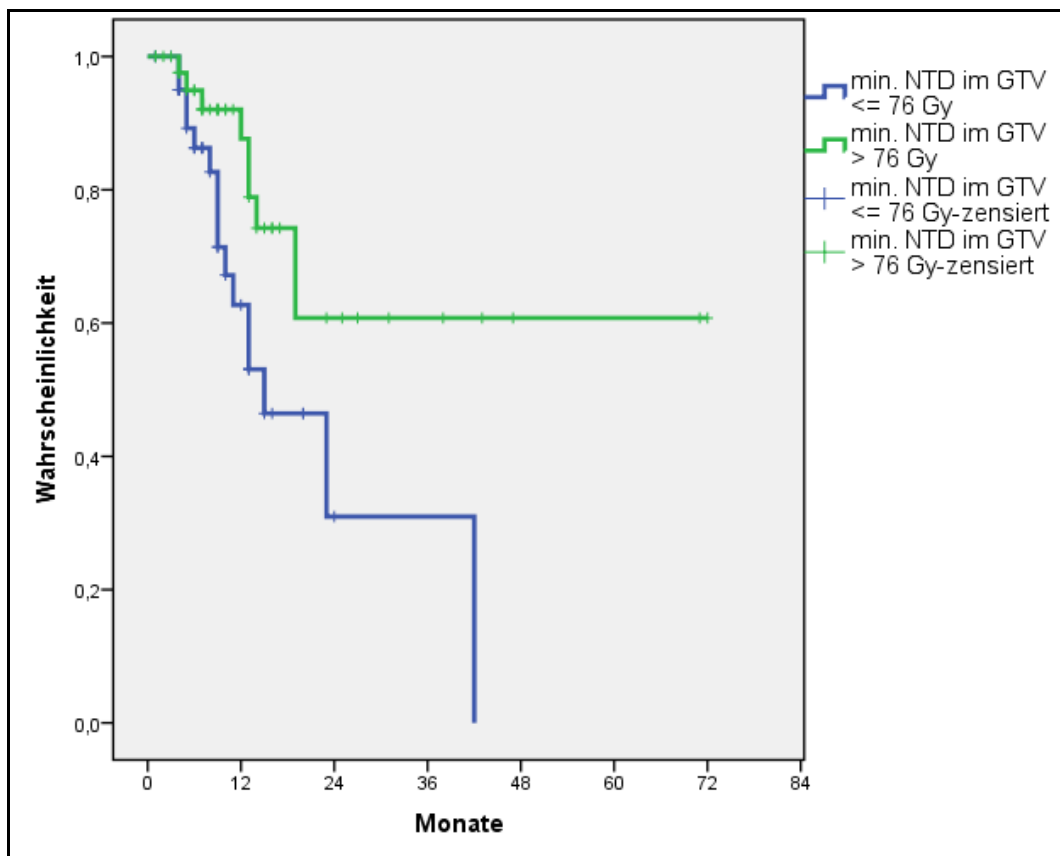


Abbildung 4.10: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV

4.3.2.2 Planungsvolumen

Der Einfluss der minimalen NTD im PTV für die gebildeten Patientengruppen war dagegen mit $p=0,087$ nicht signifikant. Auch wenn Patienten, deren Lebermetastasen mit einer minimalen NTD im PTV von mehr als 47,5 Gy bestrahlt wurden, nach 12 Monaten tendenziell weniger Lokalrezidive zeigten, als diejenigen Patienten, deren Filiae eine geringere Dosis erhielten, so konnte damit doch statistisch kein Unterschied festgestellt werden (**Abbildung 4.11**).

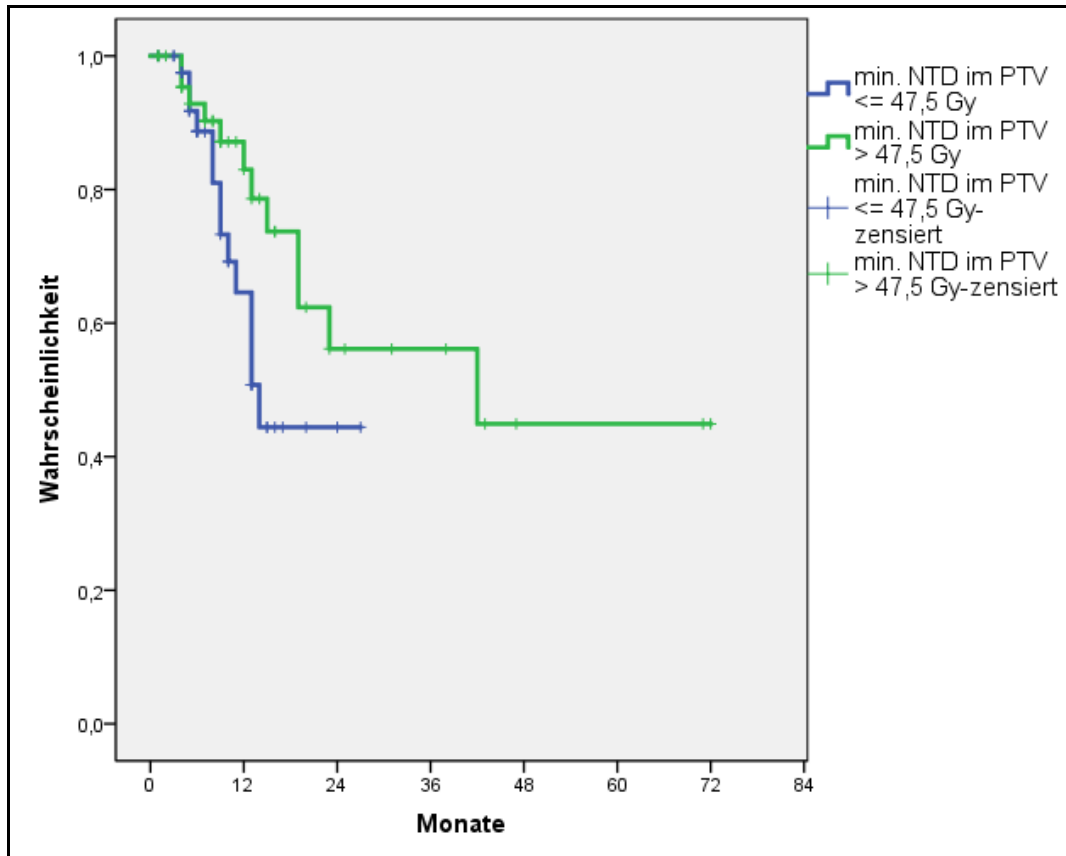


Abbildung 4.11: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im PTV

4.4 Progressionsfreies Intervall

Das mediane, progressionsfreie Intervall nach Beginn der Strahlentherapie betrug für das Gesamtkollektiv 5 Monate (1-71 Monate). Das arithmetische Mittel lag bei 10 Monaten. Die 1-, 2- und 3-Jahreskontrollrate für das progressionsfreie Intervall lag dabei bei 26,4%, 6,7% und 5% (**Abbildung 4.12**).

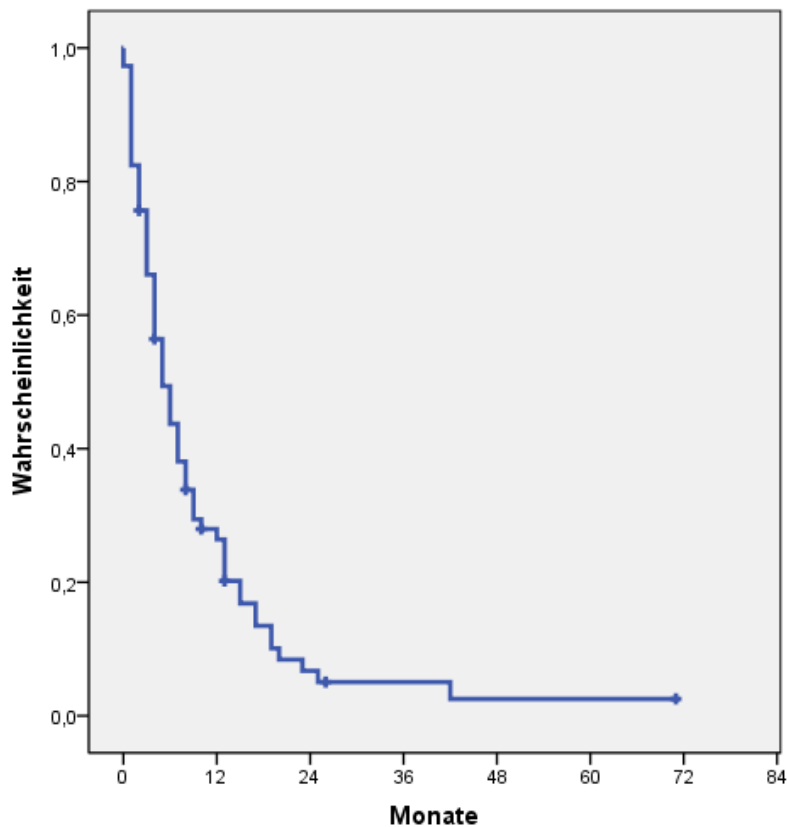


Abbildung 4.12: Progressionsfreies Intervall nach stereotaktischer Strahlentherapie

Sieben Patienten (9,5%) blieben nach Beginn der Strahlentherapie im gesamten Zeitraum ihres Follow-up progressionsfrei. Von den restlichen 67 Patienten traten bei 43 Patienten (64,2%) extrahepatische Tumormanifestationen als erste Tumorprogression nach Behandlung auf.

Es wurde im Folgenden der Einfluss verschiedener Faktoren auf das progressionsfreie Intervall untersucht. Univariat nach Kaplan-Meier getestet, jedoch bezüglich ihres Einflusses auf das progressionsfreie Intervall nicht signifikante Variablen waren das Alter ($p=0,635$) und das Geschlecht ($p=0,638$) der Patienten, der Karnofsky-Index der Patienten zu Behandlungsbeginn ($p=0,214$), die intrahepatische Lokalisation der Metastase ($p=0,054$), die Histologie des Primärtumors ($p=0,798$), das Metastasenvolumen (GTV, $p=0,982$), die minimale NTD im PTV ($p=0,094$) sowie die lokale Kontrolle ($p=0,828$).

Als signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls konnten dagegen der extrahepatische Status zu Beginn der Strahlentherapie (NED vs. SD/PD; $p=0,001$) und die minimale NTD im GTV ($\leq 73,8$ Gy vs. $>73,8$ Gy; $p=0,038$) identifiziert werden. Im Folgenden werden diese beiden Variablen im Detail erörtert.

4.4.1 Extrahepatischer Status

Das progressionsfreie Intervall zeigte signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des extrahepatischen Status ($p=0,001$). Patienten, bei denen zu Beginn der Strahlentherapie keine extrahepatischen Tumormanifestationen (NED) festgestellt werden konnten, hatten ein längeres, progressionsfreies Intervall als diejenigen Patienten mit vorhandenen, extrahepatischen Tumormanifestationen (SD/PD). **Tabelle 4.9** zeigt die Jahreskontrollraten sowie das mediane, progressionsfreie Intervall beider Patientengruppen.

Tabelle 4.9: Jahreskontrollraten und medianes, progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status

Extrahepatischer Status	Wahrscheinlichkeit					Medianes progressionsfreies Intervall	Signifikanz (p)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre		
NED	40,8%	14,0%	10,5%	5,2%	5,2%	8 Monate	0,001
SD/PD	11,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4 Monate	

4.4.2 Dosis

War die minimale NTD im GTV $>73,8$ Gy, nahm die Wahrscheinlichkeit eines klinisch oder radiologisch bestätigten Progresses der Tumorerkrankung signifikant ab. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für p lag bei 3,8%. Patienten, deren Lebermetastasen im GTV mit einer minimalen NTD bis einschließlich 73,8 Gy bestrahlt wurden, zeigten ein kürzeres, progressionsfreies Intervall als Patienten, deren Läsionen im GTV eine größere, minimale NTD erhielten (**Tabelle 4.10**).

Tabelle 4.10: Jahreskontrollraten und medianes, progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV

min. NTD GTV	Wahrscheinlichkeit					Medianes progressionsfreies Intervall	Signifikanz (p)
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre		
$\leq 73,8$ Gy	15,6%	5,9%	5,9%	0%	0%	4 Monate	0,038
$> 73,8$ Gy	39,0%	9,0%	6,0%	6,0%	6,0%	7 Monate	

4.5 Nebenwirkungen

4.5.1 Akute Nebenwirkungen

Von allen 74 behandelten Patienten lagen die Kontrolluntersuchungen bezüglich akuter Reaktionen nach erfolgter Strahlentherapie vor. Zahlreiche Patienten zeigten dabei transiente und entsprechend den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI, 2006) damit leichtgradige Abweichungen der getesteten Leberparameter (Transaminasen, γ -GT, ChE, Eiweiß und Gerinnung). Leider konnten diese aufgrund fehlender Daten jedoch nicht präziser quantifiziert werden. Sonstige, hepatische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Bei keinem Patienten entwickelte sich eine strahleninduzierte Lebererkrankung (RILD). 33 Patienten zeigten posttherapeutisch akute, extrahepatische Nebenwirkungen, die jedoch allesamt leichtgradig waren (Grad 1-2). Schwerergradige, akute, extrahepatische Nebenwirkungen (Grad 3-5) traten nicht auf. 41 Patienten (55%) blieben beschwerdefrei. Bei allen Patienten konnte die strahlentherapeutische Behandlung ohne Unterbrechung durchgeführt werden. **Tabelle 4.11** veranschaulicht die Häufigkeiten aller akut aufgetretenen Nebenwirkungen.

Tabelle 4.11: Akute Nebenwirkungen nach stereotaktischer Strahlentherapie

Akute Nebenwirkungen	Grad (CTCAE v3.0)					
	1		2		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
GI-Beschwerden gesamt	15	20,3	2	2,7	17	23,0
Übelkeit	9	12,2	1	1,4	10	13,6
Erbrechen	2	2,7	1	1,4	3	4,1
Appetitlosigkeit	1	1,4	0	0,0	1	1,4
Diarrhoe	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Obstipation	2	2,7	0	0,0	2	2,7
Meteorismus	1	1,4	0	0,0	1	1,4
Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet	4	5,4	0	0,0	4	5,4
Urogenitaltrakt	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Myelon	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	13	17,6	2	2,7	15	20,3
Fieber	5	6,8	0	0,0	5	6,8
Schmerzen im Bestrahlungsgebiet	6	8,1	0	0,0	6	8,1
Radiogene Pneumonitis	0	0,0	1	1,4	1	1,4
Radiogene Cholezystitis	0	0,0	1	1,4	1	1,4

Allgemeine Krankheitssymptome nach Strahlentherapie

Allgemeine Krankheitssymptome nach Strahlentherapie wurden bei insgesamt 26 der behandelten Patienten beobachtet. Die Beschwerden umfassten dabei Müdigkeit und Abgeschlagenheit (20,3%), Schmerzen im Bereich des Bestrahlungsgebietes (8,1%) sowie Fieber (6,8%).

Gastrointestinale Beschwerden

Mit insgesamt 17 Ereignissen (23,0%) waren gastrointestinales Beschwerden häufig beobachtete, akute Nebenwirkungen. Die beklagten Symptome waren dabei Übelkeit (13,6%) und Erbrechen (4,1%) sowie Obstipation (2,7%), Appetitlosigkeit und Meteorismus (jeweils 1,4%).

Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet

Akute Reaktionen der Haut waren mit vier betroffenen Patienten (5,4%) selten. In allen vier Fällen entwickelte sich posttherapeutisch im Bereich des Bestrahlungsgebietes eine Radiodermatitis ersten Grades, welche unter Therapie folgenlos abheilte.

Sonstige, akute Nebenwirkungen

Ein Patient entwickelte vier Wochen nach Strahlentherapie eine, in der radiologischen Diagnostik bestätigte, leichtgradige Pneumonitis im Sinne einer radiogenen Pneumopathie (Höller and Feyer, 2007), welche unter ambulanter Steroidtherapie ohne Folgen abheilte. Ein weiterer Patient zeigte drei Wochen nach Bestrahlung Symptome einer leichtgradigen Cholezystitis, welche konservativ behandelt werden konnte. Akute Beschwerden im Bereich des Urogenitaltraktes oder des Rückenmarks wurden nicht beobachtet.

4.5.2 Chronische Nebenwirkungen

Alle evaluierten Patienten befanden sich mindestens drei Monate nach Behandlung noch in einer strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchung, sodass für alle 74 Patienten eine Aussage zu chronischen Nebenwirkungen getroffen werden konnte. Hepatische Beschwerden wurden dabei bei keinem Patienten beobachtet. 27 Patienten zeigten in ihrem posttherapeutischen Verlauf leichtgradige (Grad 1-2), extrahepatische, chronische Nebenwirkungen. Lediglich ein Patient hatte chronische Beschwerden dritten Grades (Hautulkus, welches chirurgisch reseziert werden musste). Sonstige, höhergradige Beschwerden (Grad 3-5) traten zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung auf. Auch im gesamten Follow-up der Patienten kam es in keinem Fall zur Entwicklung einer RILD. **Tabelle 4.12 (S.46)** stellt die Häufigkeiten aller erfassten, chronischen Nebenwirkungen dar.

Tabelle 4.12: Chronische Nebenwirkungen nach stereotaktischer Strahlentherapie¹

Chronische Nebenwirkungen	Grad (CTCAE v3.0)					
	1		2		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
GI-Beschwerden gesamt	7	9,5	3	4,1	10	13,6
Übelkeit	2	2,7	2	2,7	4	5,4
Erbrechen	0	0,0	1	1,4	1	1,4
Appetitlosigkeit	3	4,1	0	0,0	3	4,1
Diarrhoe	1	1,4	0	0,0	1	1,4
Obstipation	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Meteorismus	1	1,4	0	0,0	1	1,4
Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet	4	5,4	0	0,0	5	6,8
Urogenitaltrakt	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Myelon	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	6	8,1	2	2,7	8	10,8
Fieber	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Schmerzen im Bestrahlungsgebiet	5	6,8	0	0,0	5	6,8
Radiogene Pneumonitis	2	2,7	0	0,0	2	2,7
Rippenfraktur	5	6,8	0	0,0	5	6,8

Allgemeine Krankheitssymptome nach Strahlentherapie

Mit insgesamt 13 Ereignissen (17,6%) waren allgemeine Krankheitssymptome die am häufigsten beobachteten, chronischen Nebenwirkungen. Die Patienten berichteten dabei vor allem von persistierender Müdigkeit und Abgeschlagenheit (10,8%) sowie von anhaltenden Schmerzen im Bestrahlungsgebiet (6,8%). Fieber trat bei keinem Patienten auf.

Gastrointestinale Beschwerden

Zehn Patienten (13,6%) hatten chronische Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Die Symptome reichten dabei von Übelkeit (5,4%), Appetitlosigkeit (4,1%) und Erbrechen (1,4%) bis zu Diarrhoe und Meteorismus (jeweils 1,4%).

Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet

Chronische Reaktionen der Haut im Bereich des Bestrahlungsgebietes konnten bei fünf Patienten (6,8%) festgestellt werden. Zwei Patienten beklagten eine Radiodermatitis ersten Grades, die unter Therapie ohne Folgen abheilte. Zwei weitere Patienten berichteten mit einer Hyperpigmentation bzw. mit einer subkutanen Induration im Bestrahlungsgebiet von weiteren, chronischen Hautreaktionen nach Strahlentherapie. Bei einem Patienten (1,4%) entwickelte sich im Bereich des Strahlenfeldes an der rechten, dorsalen Thoraxwand ein

¹ Anmerkung: Der einzige Patient mit chronischer, extrahepatischer Nebenwirkung dritten Grades (Hautulkus) ist zur besseren Übersicht nicht aufgelistet.

Hautulkus, welches chirurgisch reseziert werden musste. Dies war die einzige, beobachtete, chronische Nebenwirkung dritten Grades.

Sonstige, radiogen bedingte, chronische Nebenwirkungen

Eine spontane Rippenfraktur, die in allen Fällen konservativ mit Analgetika behandelt werden konnte, wurde als Folge der Strahlentherapie bei 5 Patienten festgestellt. Zwei Patienten zeigten das in der radiologischen Diagnostik bestätigte Bild einer radiogenen Pneumopathie (Höller and Feyer, 2007) mit einer leichtgradigen Pneumonitis, die mit Steroiden problemlos therapiert werden konnte. Chronische Beschwerden im Bereich des Urogenitaltraktes oder des Rückenmarks wurden nicht beobachtet.

4.5.3 Einfluss von applizierter Dosis und Metastasenvolumen auf die Nebenwirkungshäufigkeit

Als mögliche Einflussfaktoren auf die im eigenen Patientengut aufgetretenen, akuten und chronischen Nebenwirkungen wurden – trotz der geringen Fallzahlen – die applizierte Dosis, das heißt die minimale NTD im GTV bzw. PTV sowie das Metastasenvolumen im GTV bzw. PTV untersucht.

Akute Nebenwirkungen

Tabelle 4.13 stellt dabei die ermittelten Irrtumswahrscheinlichkeiten für die wichtigsten, akut aufgetretenen Nebenwirkungen dar.

Tabelle 4.13: Einfluss von applizierter Dosis und Tumorgröße auf die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen	Minimale NTD		Tumorgröße	
	GTV	PTV	GTV	PTV
Appetitlosigkeit	p=0,613	p=0,292	p=0,107	p=0,106
Übelkeit	p=0,294	p=0,206	p=0,439	p=0,669
Erbrechen	p=0,025	p=0,013	p=0,866	p=0,795
Obstipation	p=0,619	p=0,714	p=0,482	p=0,790
Meteorismus	p=0,456	p=0,361	p=0,301	p=0,271
Hautreaktionen Bestrahlungsbiet	p=0,922	p=0,416	p=0,350	p=0,473
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	p=0,624	p=0,439	p=0,240	p=0,484
Fieber	p=0,973	p=0,940	p=0,394	p=0,311
Schmerzen Bestrahlungsgebiet	p=0,791	p=0,621	p=0,463	p=0,513

Lediglich der Einfluss minimalen NTD sowohl im GTV, wie auch im PTV auf die akut aufgetretene Nebenwirkung „Erbrechen“ erwies sich als signifikant (**Tabelle 4.13**). Das Risiko sich nebenwirkungsbedingt übergeben zu müssen stieg mit sinkender Dosis. Für alle

übrigen, akuten Nebenwirkungen konnte kein Zusammenhang mit Tumorgröße oder minimaler NTD festgestellt werden.

Chronische Nebenwirkungen

Die berechneten Signifikanzen für die wichtigsten, chronisch aufgetretenen Nebenwirkungen werden in **Tabelle 4.14** gelistet.

Tabelle 4.14: Einfluss von applizierter Dosis und Tumorgröße auf die Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen	Minimale NTD		Tumorgröße	
	GTV	PTV	GTV	PTV
Appetitlosigkeit	p=0,147	p=0,175	p=0,921	p=0,956
Übelkeit	p=0,100	p=0,053	p=0,703	p=0,924
Erbrechen	p=0,324	p=0,167	p=0,400	p=0,558
Diarrhoe	p=0,904	p=0,623	p=0,885	p=0,907
Meteorismus	p=0,427	p=0,440	p=0,597	p=0,251
Hautreaktionen Bestrahlungsbiet	p=0,269	p=0,471	p=0,157	p=0,024
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	p=0,015	p=0,095	p=0,057	p=0,041
Schmerzen Bestrahlungsgebiet	p=0,176	p=0,628	p=0,424	p=0,518
Rippenfraktur	p=0,782	p=0,991	p=0,929	p=0,576

Mit steigender, minimaler NTD im GTV nahm die Wahrscheinlichkeit für chronisch auftretende Müdigkeit und Abgeschlagenheit, mit steigender Tumorgröße im PTV das Risiko für chronisch auftretende Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie das Risiko für chronisch auftretende Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet signifikant zu (**Tabelle 4.14**). Für alle übrigen, chronischen Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Zusammenhang mit Tumorgröße oder minimaler NTD festgestellt werden.

5 Diskussion der Ergebnisse

Seit der Weiterentwicklung der stereotaktischen Strahlentherapie von intrakraniellen auch zu extrakraniellen Tumoren Mitte der 90er Jahre durch die schwedische Arbeitsgruppe von Blomgren am Karolinska-Institut in Stockholm ist eine potentiell kurative Behandlung hepatischer Metastasen möglich geworden (Blomgren et al., 1998, Blomgren et al., 1995). Heute hat sich die extrakranielle, stereotaktische Strahlentherapie an zahlreichen Kliniken und Instituten weltweit als eine sichere Behandlungsmodalität in der Therapie solider Tumoren der Leber etabliert (Lee et al., 2009, Rule et al., 2010, van der Pool et al., 2010). Trotzdem haben bisher nur wenige Institute ihre klinischen Ergebnisse hinsichtlich der HFSRT von Lebermetastasen publiziert und ein direkter und differenzierter Vergleich der wenigen, gesichteten Studien ist schwierig. Dies liegt neben der großen Heterogenität der jeweiligen Selektionskriterien der Patienten (Primärtumor, Vortherapie, Therapieindikation, etc.) vor allem begründet in jeweils unterschiedlichen Dosisvorgaben, Fraktionierungsschemata, Responsekriterien oder Nachsorgezeiträumen. Für einen sinnvollen Studienvergleich mussten deshalb manche Daten (medianer Tumordurchmesser in cm, mediane Tumorgroße in cm^3 , medianes Gesamtüberleben [nur bei Blomgren et. al., 1995]) anhand der in den Studien jeweils beschriebenen Patientencharakteristika eigens berechnet werden. In **Tabelle 5.1 (S.50)** konnten 9 vergleichbare Studien von 8 verschiedenen Instituten weltweit zusammengefasst und somit 339 Patienten mit insgesamt 485 stereotaktisch bestrahlten Lebermetastasen miteinander verglichen werden.

Tabelle 5.1: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Leberstereotaxie-Studien der Literatur

Autoren	Jahr	Anzahl der Patienten (Anzahl der Läsionen)	medianes Tumorzvolumen (GTV;cm ³)	SRS oder HFSRT (Anzahl Fraktionen)	Gesamtosis (Gy)	Medianes Follow-up (Monaten)	Lokale Kontrolle			Gesamtüberleben			Progressionsfreies Intervall		
							Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)
Rule et al.	2010	27 (36)	8,2 †	HFSRT (3-5)	30-60 *	20	-	56-100	56-100	37	-	-	-	-	-
Van der Pool et al. ‡	2010	20 (31)	6,4 †	HFSRT (3)	37,5-45	26	22	100	74	34	100	83	11	-	-
Lee et al.	2009	68	75,2	HFSRT (6)	27,7-60 *	10,8	-	71	-	17,6	60	18 Monate: 47	3,9	-	-
Rusthoven et al.	2009	47 (63)	10,3 †	HFSRT (3)	36-60 *	16	-	95	92	20,5	-	30	6,1	-	-
Katz et al.	2007	69 (174)	10,3 †	HFSRT (7-20)	30-55	14,5	-	10 Monate: 76	20 Monate: 57	14,5	10 Monate: 78	20 Monate: 37	-	24	-
Mendez-Romero et al. †	2006	17 (34)	4,9 ‡	HFSRT (3)	37,5	12,9	-	100	86	-	85	62	-	-	-
Kavanagh et al.	2006	21 (28)	14,3	HFSRT (3)	60	19	-	18 Monate: 93	-	-	-	-	-	-	-
Wulf et al. †	2006	39 (51)	53 ¶	HFSRT (3-4) / SRS (1)	26-37,5 *	15	-	92	66	16	72	32	8	35	19
Blomgren et al. ‡	1995	14 (17)	40 ¶	HFSRT (2-4)	20-45	6,5	-	numerisch: 71	-	12,5 £	-	-	-	-	-
Eigene Arbeit	2012	74 (91)	45	HFSRT (2-5)	18-40 (Median 35)	15	23	74,7	48,3	27	77,3	51,2	5	26,4	6,7

Anmerkungen:

* Dosisescalation

† Da in Original-Studie nur der Tumordurchmesser in cm angegeben ist, wurde das Volumen (cm³) mit der Formel $V = 1/6 \times \pi \times \text{Durchmesser}^3$ berechnet.

‡ In dieser Studie wurden nur kolorektale Lebermetastasen bestrahlt.

¶ In der Original Studie war der mediane Tumordurchmesser nicht beschrieben, konnte aber aus den gegebenen Daten berechnet werden.

‡ In der Original Studie wurden neben sekundären auch primäre Lebertumore bestrahlt. Hier werden nur die Daten von Patienten mit sekundären Lebertumoren präsentiert.

¶ In der Original-Studie ist hier nur die mediane Größe im CTV angegeben.

| In der Original Studie war das mediane Tumorzvolumen nicht beschrieben, konnte aber aus den gegebenen Daten berechnet werden.

£ In der Original Studie war das mediane Gesamtüberleben nicht beschrieben, konnte aber aus den gegebenen Daten berechnet werden.

‡ In der Original Studie wurden neben Lebermetastasen auch andere, extrakranielle Tumoren behandelt. Hier werden nur die Daten von Patienten mit Lebermetastasen präsentiert.

SRS: Stereotaktische Radiochirurgie

HFSRT: Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie

5.1 Gesamtüberleben und Progressionsfreies Intervall

Neben der lokalen Kontrollrate stellte die Evaluation der Überlebensdauer sowie des progressionsfreien Intervalls nach hypofraktionierter, stereotaktischer Strahlentherapie hepatischer Metastasen das wichtigste Ziel der vorliegenden Arbeit dar.

Betrachtet man dabei zunächst die Überlebensdauer, so zeigten sich im eigenen Patientengut folgende Daten: Bei einem medianen Follow-up von 15 Monaten (3-103 Monate) lag die 1- und 2-Jahresüberlebensrate bei 77,3% und 51,2%, die mediane Überlebensdauer betrug 27 Monate. In den aktuellen, gesichteten Studien zur HFSRT von Lebermetastasen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Bei einer medianen Follow-up Dauer von 10,8-20 Monaten, beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Strahlentherapie hier 14,5-37 Monate, die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensraten liegen bei 60-85% bzw. 30-67% (Katz et al., 2007, Lee et al., 2009, Mendez Romero et al., 2006, Rule et al., 2010, Rusthoven et al., 2009, Wulf et al., 2006a). Bei einem medianen Follow-up von 26 Monaten erreichen Van der Pool et al. (van der Pool et al., 2010) in ihrer Studie sogar ein 1- bzw. 2-Jahresüberleben von 100% bzw. 83% und zeigen damit das längste Gesamtüberleben, auch wenn hier nur ausschließlich kolorektale Metastasen bestrahlt wurden. Allerdings sind diese verschiedenen Studienergebnisse aufgrund der bereits beschriebenen Heterogenität der Selektionskriterien, Dosisvorgaben oder Follow-up Zeiten sehr inhomogen: Beispielsweise beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Strahlentherapie bei Blomgren et al. (Blomgren et al., 1995) lediglich 12,5 Monate, in den beiden aktuellsten Studien von Van der Pool et al. (van der Pool et al., 2010) und Rule et al. (Rule et al., 2010) 34 und 37 Monate.

Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Intervalls geben nur wenige Autoren an, die Medianwerte liegen hier zwischen 3,9 und 11 Monaten (Lee et al., 2009, Rusthoven et al., 2009, van der Pool et al., 2010, Wulf et al., 2006a). Das im eigenen Patientengut beobachtete, mediane, progressionsfreie Intervall von ebenfalls nur 5 Monaten bestätigt diese Daten und zeigt, dass bei erfolgter, hepatischer Metastasierung in der Regel von einer bereits systemischen Tumorerkrankung mit raschen Auftreten weiterer Fern- und/oder Lymphknotenmetastasen auszugehen ist.

Die primär, chirurgische Resektion stellt immer noch den Goldstandard in der lokalen Therapie hepatischer Metastasen dar, auch wenn beim direkten Vergleich mit alternativen Behandlungstechniken stets zu berücksichtigen ist, dass in fast allen Studien nur diejenigen Patienten mit einem alternativen Therapieverfahren behandelt werden, bei denen eine Resektion ausgeschlossen wurde, sodass hier eine negative Selektion stattfindet. Für Filiae kolorektaler Tumoren erreicht die primär chirurgische Resektion 5-Jahresüberlebensraten von 36-71% (Aloia et al., 2006, Hur et al., 2009, Gravante et al., 2011, Rees et al., 2008), bei Metastasen neuroendokriner Primärtumoren sogar bis zu 70% (Thasler et al., 2005). Allerdings wird die Resektion bei einem Großteil der Patienten aufgrund fehlender, technischer Durchführbarkeit, diffuser Lebermetastasierung, weiterer, extrahepatischer

Metastasen, schlechtem Allgemeinzustand oder vorhanden Komorbiditäten als nicht zielführend bewertet und unter Berücksichtigung der jeweils prognoserelevanten Faktoren kommen lediglich 5-25% aller Patienten mit Lebermetastasen überhaupt für eine primäre, chirurgische Resektion in Frage (Cummings et al., 2007, Kavolius et al., 1996, Scheele et al., 1995). In den restlichen Fällen und vor allem bei solitären, hepatischen Metastasen konkurriert die HFRST mit zahlreichen anderen, lokalen Behandlungstechniken, die bereits in der Einleitung beschrieben wurden. Mit retrospektiven 5-Jahresüberlebensraten von 18-32% (Siperstein et al., 2007, Gravante et al., 2011) bei kolorektalen Metastasen ist dabei das thermoablative Verfahren der Radiofrequenzablation (RFA) die am ehesten mit der primären Resektion vergleichbare Behandlungstechnik, auch wenn derzeit noch keine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Radiofrequenzablation mit der primär chirurgischen Resektion von Lebermetastasen existiert (Helmberger, 2010). Für andere, interventionelle Verfahren werden für die Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur folgende Ergebnisse angegeben: Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) erreicht ein medianes Überleben von 23-30 Monaten (Pacella et al., 2006, Pech et al., 2007), die TAC bzw. TACE lediglich 6-22 Monate (Vogl et al., 2010, Vogl et al., 2008, Yamashita et al., 2008). Die 5-Jahresüberlebensrate bei der Kryotherapie wird mit bis zu 26% angegeben (Seifert and Junginger, 2004, Seifert et al., 2005), die 2-Jahresüberlebensrate bei der SIRT mit bis zu 30,9% (Sato et al., 2008).

Mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 27,1% und einem medianen Überleben von 27 Monaten im eigenen Patientengut ist die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie damit gegenüber der Radiofrequenzablation, aber auch allen anderen, interventionellen Verfahren bezüglich des Gesamtüberlebens mindestens gleichwertig. Zusätzlich zeigt die HFSRT gegenüber den konkurrierenden Verfahren jedoch einige Vorteile: Bei thermischen Verfahren können Gefäße als Wärmeleiter fungieren, sodass bei einer Behandlung von gefäßnahen Läsionen eine ausreichend hohe Temperatur nur schwer zu erreichen ist und stattdessen oftmals hohe Temperaturgradienten in entfernteres Gewebe, beispielsweise größere, intrahepatische Gallengänge abgegeben werden (Wood et al., 2000). Vor allem für zentrale Lebermetastasen sind die thermoablativen Verfahren daher kaum geeignet. Als nicht invasives Verfahren können dagegen bei der HFSRT potentielle Komplikationen eines invasiven Eingriffs (bspw. Gefäßverletzung mit konsekutiver Blutung) und eine, zumindest in der Theorie mögliche, Tumorzellverschleppung als Folge von minimal-invasiven Techniken vermieden werden. Außerdem ist die HFSRT schmerzfrei, risikoarm und eine ambulante Behandlung ohne stationäre Aufnahme ist möglich.

Insgesamt ist jedoch sowohl bei der Beurteilung des Gesamtüberlebens nach HFSRT wie auch beim Vergleich mit den konkurrierenden Therapieverfahren zu berücksichtigen, dass es sehr schwierig ist, den alleinigen Einfluss der jeweiligen Behandlungstechnik zu ermitteln, da

die Patienten im weiteren Follow-up nach Behandlung wegen rascher, systemischer Metastasierung oftmals eine Second- oder Third-line-Chemotherapie erhalten.

5.2 Bedeutung der lokalen Kontrolle

Die lokale Kontrolle bzw. das lokalrezidivfreie Intervall der behandelten Lebermetastase ist der wichtigste Maßstab für die Beurteilung der Effektivität der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie und war deshalb in der vorliegenden Arbeit der wohl bedeutendste, untersuchte Endpunkt.

Im eigenen Patientengut konnte dabei eine medianes, lokalrezidivfreies Intervall von 23 Monaten, sowie eine 1- und 2-Jahreskontrollrate von 74,7% und 48,3% erreicht werden. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der gesichteten Literatur (**Tabelle 5.1, S.50**), so fällt auf, dass lediglich Van der Pool et al. (van der Pool et al., 2010) ebenfalls eine medianes, lokalrezidivfreies Intervall – hier 22 Monate – angeben. In den restlichen Studien werden dagegen nur Jahreskontrollraten präsentiert. Die lokale Kontrollrate sowohl ein Jahr wie auch zwei Jahre nach Strahlentherapie beträgt dabei 56%-100% (Lee et al., 2009, Mendez Romero et al., 2006, Rule et al., 2010, Rusthoven et al., 2009, van der Pool et al., 2010, Wulf et al., 2006a). Katz et al. (Katz et al., 2007) berichten in ihrer Studie nur von einer Kontrollrate nach 10 (76%) und 20 (57%) Monaten, Kavanagh et al. (Kavanagh et al., 2006) geben lediglich Daten zum lokalrezidivfreien Intervall nach 18 Monaten (93%) an.

Damit sind auch die Ergebnisse zur lokalen Kontrolle aufgrund der differenten Selektionskriterien, Dosisvorgaben und Follow-up Zeiten wieder sehr inhomogen. Dennoch fällt auf, dass die 2-Jahreskontrollrate im eigenen Patientengut geringer ist als in der verglichenen Literatur (48,3% vs. 56-100%). Dies legt die Vermutung nahe, dass unsere Patienten vor Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung schlechtere Prognosefaktoren aufwiesen. So waren beispielsweise in der vorliegenden Arbeit die behandelten Tumoren im Median deutlich größer als diejenigen der Vergleichsstudien (**Tabelle 5.1, S.50**), was in **Kapitel 5.3.2 (S.56)** noch ausführlich besprochen wird.

Da nur wenige, hochwertige Studien zu konkurrierenden, lokalablativen Therapieverfahren veröffentlicht sind, ist ein direkter Vergleich der Lokalrezidivrate schwierig. In der vorhandenen Literatur schwanken die numerischen, lokalen Kontrollraten der lokalablativen Therapieverfahren für die TAC zwischen 62,9% und 70,9% (Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010, Vogl et al., 2008, Yamashita et al., 2008) und für die RFA und LITT zwischen 54% und 98% (Hoyer et al., 2006). Auch hinsichtlich der lokalen Kontrolle ist die HFSRT von Lebermetastasen damit gegenüber diesen Behandlungstechniken gleichwertig.

Neben der Bedeutung der lokalen Kontrolle als wichtigster Maßstab für die Effektivität der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie wurde in der vorliegenden Arbeit auch ihr prognostischer Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls evaluiert und mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen.

In der gesichteten Literatur wurde dabei sowohl bei Patienten mit palliativer Behandlungsindikation, aber vor allem auch bei Patienten mit kurativem Therapieansatz, stets davon ausgegangen, dass eine bessere, lokale Kontrolle auch in einem längerem Gesamtüberleben resultiert, ohne dass der Einfluss der lokalen Kontrolle als (unabhängiger) Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens oder auch bezüglich des progressionsfreien Intervalls getestet wurde.

Im Gesamtkollektiv des eigenen Patientenguts erfolgte diese Testung univariat nach Kaplan-Meier. Dabei zeigte die lokale Kontrolle sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p=0,490$), wie auch hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls ($p=0,828$) keinen signifikanten Einfluss. Ob die stereotaktisch bestrahlte Lebermetastase lokal rezidivierend war oder nicht, spielte damit für das Gesamtüberleben und für das progressionsfreie Intervall der Patienten keine Rolle (vergleiche **Kapitel 4.2.5** und **Abbildung 4.7** „Gesamtüberleben in Abhängigkeit der lokalen Kontrolle“, **S.37**).

Zumindest für Patienten mit palliativer Behandlungsindikation konnte man dieses Ergebnis erwarten. Betrachtet man jedoch in der vorliegenden Arbeit allein diejenigen Patienten mit kurativem Therapieansatz ($n=39$), so konnte überraschenderweise auch hier mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p=0,626$ bzw. $p=0,655$ kein signifikanter Einfluss der lokalen Kontrolle auf die jeweiligen Endpunkte Gesamtüberleben bzw. progressionsfreies Intervall festgestellt werden. Auch wenn sich die bestrahlten Läsionen mit einem medianen, lokalrezidivfreien Intervall von 23 Monaten zwar lokal relativ gut kontrollieren lassen und die HFSRT damit als lokal kurativ angesehen werden kann, so dürfte das sehr kurze, mediane, progressionsfreie Intervall von lediglich 5 Monaten mit rascher, überwiegend extrahepatischer Tumorprogression prognostisch viel entscheidender sein (**Abbildung 5.1**, **S.55**). Außerdem muss ebenso ein potentiell ausgleichender Effekt neuerer, effektiver Chemotherapie-Regimes berücksichtigt werden, da diese das Gesamtüberleben auch bei Lokalrezidiven und weiter fortschreitender, systemischer Tumorerkrankung verlängern können.

Insgesamt müsste der stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen damit zwar – auch bei zunächst kurativer Behandlungsindikation – ein, vor allem im Hinblick auf das Gesamtüberleben, doch größtenteils palliativer Therapieeffekt zugeschrieben werden, dennoch können durchaus Langzeitüberlebende mit dann auch langfristig kontrollierten Läsionen erreicht werden (beispielsweise konnte in unserer Studie bei einem Patienten ein Gesamtüberleben sowie gleichzeitig ein lokalrezidivfreies Intervall von 72 Monaten beobachtet werden).

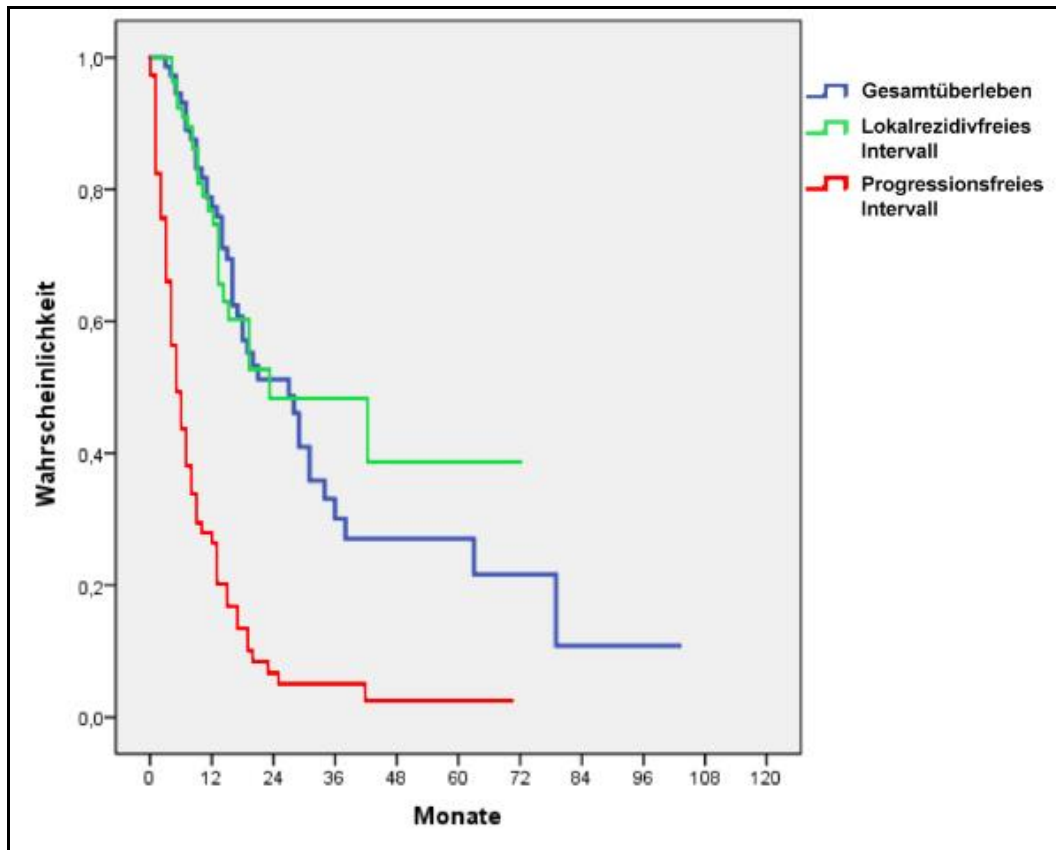


Abbildung 5.1: Vergleich von Gesamtüberleben, lokalrezidivfreien Intervall und progressionsfreiem Intervall

Bemerkenswerterweise muss bei der Betrachtung der lokalen Kontrolle jedoch noch folgender, zunächst widersprüchlicher Beobachtung Rechnung getragen werden: Sowohl für die Tumorgroße im GTV als auch für die minimale NTD im GTV konnte ein positiver Einfluss nicht nur auf das lokalrezidivfreie Intervall, sondern zugleich auch auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Patienten deren Lebermetastasen im GTV bis einschließlich 100cm³ groß waren oder eine minimale NTD im GTV von mehr als 73,8 Gy bzw. 76 Gy erhielten, zeigten neben einem signifikant längeren, lokalrezidivfreien Intervall auch ein signifikant längeres Gesamtüberleben als diejenigen Patienten der jeweiligen Vergleichsgruppen. Da aber, wie bereits oben dargelegt, die lokale Kontrolle isoliert betrachtet keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben aufwies, muss davon ausgegangen werden, dass sowohl der Einfluss der Tumorgroße im GTV wie auch der Einfluss der minimalen NTD im GTV nicht durch die lokale Kontrollrate bzw. das lokalrezidivfreie Intervall vermittelt wird. Vielmehr könnten hierbei andere Variablen, am ehesten weitere, durchgeführte Behandlungen an der bestrahlten Metastase (Second-, Thirdline-Chemotherapie bei Tumorgeneralisation; RFA, LITT, etc. bei Lokalrezidiven) im Rahmen des Follow-up eine Rolle spielen. Angesichts der oftmals komplexen, individuellen Krankheitsverläufe im meist bereits systemischen Tumorstadium sowie aufgrund der kleinen Patientenzahl konnten in der vorliegenden

Arbeit jedoch keine solchen Einflussfaktoren gefunden werden. Dies bedarf genauerer Evaluation in größeren, prospektiven und randomisierten Studien.

5.3 Einfluss von klinischen und therapeutischen Faktoren auf die Prognose

5.3.1 Extrahepatischer Status

Der extrahepatische Status zu Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung erwies sich als einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Sowohl für das Gesamtüberleben ($p=0,005$) wie auch für das progressionsfreie Intervall ($p=0,001$) konnte dabei ein hochsignifikanter Einfluss nachgewiesen werden (vgl. **Kapitel 4.2.1, S.32** und **Kapitel 4.4.1, S.43**). Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn extrahepatisch keine Tumormanifestationen festgestellt werden konnten und die deshalb in kurativer Beabsichtigung bestrahlt wurden, zeigten mit einer medianen Überlebensdauer von 34 Monaten und mit einem medianen, progressionsfreien Intervall von 8 Monaten eine doppelt so gute Prognose wie Patienten, bei denen zu Beginn der Strahlentherapie extrahepatische Tumormanifestationen vorlagen und die damit in rein palliativer Intention bestrahlt wurden. Hier lag die mediane Überlebensdauer bei lediglich 16 Monaten, das mediane, progressionsfreie Intervall erreichte nur 4 Monate (vgl. **Abbildung 4.3, S.32** und **Tabelle 4.9, S.43**). Bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls erwies sich der extrahepatische Status erwartungsgemäß als nicht signifikant ($p=0,912$). Ob die HFSRT damit in kurativer oder palliativer Zielsetzung erfolgte, spielte für die lokale Kontrolle der bestrahlten Metastasen keine Rolle.

In der gesichteten Literatur wurde der signifikante Einfluss des extrahepatischen Status auf das Gesamtüberleben von der Heidelberger Arbeitsgruppe um Herfarth et al. in ihrer Studie zur einmaligen, stereotaktischen Bestrahlung inoperabler Lebermetastasen bestätigt (Herfarth et al., 2001). In einer Aktualisierung der Studiendaten Anfang 2005 (Herfarth and Debus, 2005) konnte das Fehlen einer extrahepatischen Tumormanifestation zum Zeitpunkt der Behandlung sogar als hochsignifikanter ($p<0,0001$), prognostischer Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens identifiziert werden (medianes Überleben 11 Monaten vs. 36 Monate).

5.3.2 Metastasenvolumen

Inwiefern das Metastasenvolumen als ein prognostisch wertvoller Faktor für die jeweils getesteten Endpunkte anzusehen ist und bis zu welchem, maximalen Tumolvolumen eine Bestrahlung überhaupt sinnvoll erscheint, sind aktuelle, zentrale Fragen in der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen. Im Rahmen der Diskussion dieser Fragen haben sich in der gesichteten Literatur vor allem das in der prätherapeutischen, radiologischen Diagnostik makroskopisch nachweisbare Tumolvolumen (GTV) sowie der in der prätherapeutischen, radiologischen Diagnostik makroskopisch nachweisbare Tumordurchmesser als gute, weil auch an verschiedenen Instituten leicht zu

ermittelnde Vergleichsparameter durchgesetzt. Nur Wulf et al. und Blomgren et al. geben in ihren Studien die Tumorgröße nicht im GTV, sondern noch im klinischen Zielvolumen (CTV) an (Wulf et al., 2006a, Blomgren et al., 1995) und konnten deshalb für einen Studienvergleich nicht herangezogen werden. In der eigenen Arbeit wurde der Einfluss der Tumorgröße im GTV untersucht, da nach Meinung des Verfassers die Bestimmung des eindimensionalen Wertes Tumordurchmesser die wirkliche, dreidimensionale Form einer Metastase nur unzureichend widerspiegelt. Sofern in den gesichteten Studien nur der Tumordurchmesser einer Lebermetastase gegeben war, wurde deshalb für einen sinnvollen Studienvergleich die jeweilige Tumorgröße im GTV nach folgender Formel abgeschätzt:

$$V = \frac{1}{6} \times \pi \times \text{Durchmesser}^3$$

Im eigenen Patientengut gab es keine Ober- bzw. Untergrenze des bestrahlten Tumolvolumens. Entsprechend der aktuellen Leitlinie für ESRT der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) (Wulf et al., 2006c) und bestätigt durch die aktuelle Studienlage (Schefter et al., 2005, Pan et al., 2010, Sawrie et al., 2010) wurde jedoch darauf geachtet, dass mindestens 700cm³ oder 30% gesundes Lebergewebe mit einer Dosis von weniger als 15 Gy behandelt wurde, um eine ausreichende Leberschonung zu gewährleisten und das Risiko eines strahleninduzierten Leberversagens (RILD) zu minimieren. Da sich zudem, wie bereits erwähnt, das Gesamtkollektiv hinsichtlich des GTV sehr inhomogen darstellte, mussten entsprechend dem Metastasenvolumen zwei Gruppen gebildet werden. In der ersten Gruppe befanden sich alle Läsionen mit einem GTV bis einschließlich 100cm³, die zweite Gruppe enthielt alle Läsionen die größer als 100cm³ waren. Die beiden gebildeten Gruppen unterschieden sich nun signifikant hinsichtlich ihrer Gesamtüberlebensdauer (p=0,016) und auch hinsichtlich ihres lokalrezidivfreien Intervalls (p=0,017), nicht jedoch hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls (p=0,982). Patienten, deren Läsionen ein GTV bis einschließlich 100cm³ hatten, lebten demnach länger und entwickelten seltener Lokalrezidive als diejenigen Patienten mit größeren Lebermetastasen (vgl. **Kapitel 4.2.2, S.32** und **Kapitel 4.3.1, S.39**). Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit der aktuellen Studienlage (**Tabelle 5.1, S.50**) fällt zunächst auf, dass die behandelten Tumoren in fast allen bisher publizierten, vergleichbaren Studien zur HFSRT von Lebermetastasen (Katz et al., 2007, Kavanagh et al., 2006, Mendez Romero et al., 2006, Rule et al., 2010, Rusthoven et al., 2009, van der Pool et al., 2010) deutlich kleiner waren als die Läsionen im eigenen Patientengut (mediane Tumorgröße im GTV 4,9-14,3cm³ vs. 45cm³). Dennoch konnten im eigenen Patientengut eine ähnlich gute, lokale Kontrolle (1 Jahr: 56-100% vs. 74,7%) sowie ein ähnlich gutes Gesamtüberleben (median 14,5-37 Monate vs. 27 Monate) erreicht werden. Nur bei Lee et al. waren auch größere Lebermetastasen kein Ausschlusskriterium (Lee et al., 2009). In ihrer Studie lag die mediane Tumorgröße im GTV bei 75,2cm³, die

größte, behandelte Läsion hatte gar ein Volumen von 3090cm³. Doch ließ sich auch hier zumindest die lokale Kontrolle (1 Jahr 71%) ebenfalls gut mit Ergebnissen des eigenen Patientengutes vergleichen.

Dies bestätigt unsere Beobachtung, dass sich bei Metastasengrößen im GTV bis einschließlich 100cm³ ähnliche Kontroll- und Überlebensraten erzielen lassen, bei im GTV größeren Läsionen jedoch schlechtere Ergebnisse zu erwarten sind. Eine Metastasengröße im GTV bis einschließlich 100cm³ konnte damit als wichtiger, günstiger Prognosefaktor für die Gesamtüberlebensdauer sowie das lokalrezidivfreie Intervall nach Bestrahlung identifiziert werden.

5.3.3 Dosis

Ziel der hypofraktionierten, stereotaktischen Strahlentherapie von Lebermetastasen ist die Applikation möglichst hoher, tumorablativer Strahlendosen bei gleichzeitig steilem Dosisgradienten, um eine optimale Schonung des normalen, umgebenden Lebergewebes zu erreichen. Inwiefern dabei die applizierte Dosis einerseits mit der lokalen Kontrolle, andererseits aber auch mit dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Intervall korreliert und wie hoch damit der prognostische Wert der Dosis bezüglich dieser Endpunkte ist, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Im eigenen Patientengut waren die verabreichten Gesamtdosen sehr inhomogen. Sie schwankten zwischen 18 Gy und 40 Gy und lagen im Median bei 35 Gy. Um trotz dieser unterschiedlichen, physikalischen Gesamtdosen sowie Fraktionierungsschemata einen Dosisvergleich der Patienten untereinander zu ermöglichen, wurde ein geeigneter Vergleichswert gesucht. Auch wenn diesbezüglich Park et al. kürzlich die sogenannte „Single fraction equivalent dose“ (SFED) als eine gute, alternative Vergleichsdosis besonders für eine hypofraktionierte Behandlung präsentierten (Park et al., 2008), wurde in der vorliegenden Arbeit der klassische Vergleichsparameter, die minimale, biologisch effektive Dosis (BED) einer jeden Lebermetastase ausgedrückt als die minimale „normalized total dose“ (NTD) in 2 Gy-Äquivalent bestimmt (Flickinger and Kalend, 1990, Maciejewski et al., 1986). Dann wurde der Einfluss der minimalen NTD sowohl im GTV, wie auch im PTV auf das Gesamtüberleben sowie auf das lokalrezidivfreie und progressionsfreie Intervall untersucht.

Die minimale NTD im GTV zeigte dabei als einziger Prognosefaktor überhaupt einen signifikanten Einfluss auf alle drei betrachteten Endpunkte. Lebermetastasen, die mit einer minimalen NTD im GTV von mehr als 76 Gy bestrahlt wurden, entwickelten seltener Lokalrezidive als die mit geringerer Dosis behandelten Metastasen (vgl. **Kapitel 4.3.2.1, S.40**). Zusätzlich hatten Patienten, deren Lebermetastasen mit einer minimalen NTD im GTV von mehr als 73,8 Gy bestrahlt wurden auch ein längeres Gesamtüberleben und ein längeres, progressionsfreies Intervall (vgl. **Kapitel 4.2.3.1, S.33** und **Kapitel 4.4.2, S.43**). Die

minimale NTD im PTV war dagegen nur in Bezug auf das Gesamtüberleben bedeutsam (vgl. **Kapitel 4.2.3.2, S.34**). Patienten, deren Metastasen eine minimale NTD im PTV von mehr als 47,5 Gy erhielten, lebten signifikant länger als diejenigen, deren Metastasen mit einer geringeren Dosis bestrahlt wurden.

Im eigenen Patientengut stellten die minimale NTD sowohl PTV, vor allem aber auch im GTV daher wichtige Prognosefaktoren dar. Dies wurde nun mit der aktuellen Studienlage verglichen.

Die positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen applizierter Gesamtdosis und lokalrezidivfreiem Intervall nach stereotaktischer Strahlentherapie konnte dabei 2009 von McCammon et al. in einer großen Studie mit 246 Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen bestätigt werden (McCammon et al., 2009). Für Dosen unter 36 Gy lag die lokale Kontrolle nach 3 Jahren nur bei 36%, konnte aber für Dosen von 36-53,9 Gy bzw. für Dosen über 54 Gy auf 59% bzw. sogar 89,3% gesteigert werden. Ein ähnliches Dosis-Eskalations-Schema publizierten auch Rule et al, wenn auch mit kleinerer Patientenzahl und ausschließlich hepatischen Läsionen (Rule et al., 2010). In drei jeweils gleich großen Patientenkohorten wurde dabei von 30 Gy in 3 Fraktionen auf 50 Gy in 5 Fraktionen und auf 60 Gy in 5 Fraktionen eskaliert. Mit lokalen Kontrollraten nach 24 Monaten von 56%, 89% und 100% konnte auch hier eine höhere, lokale Kontrolle mit steigender Dosis erreicht werden. Und auch eine dritte Studie stellte diesen positiven Dosis-Wirkungs-Zusammenhang für Lebermetastasen heraus: Wulf et al. unterteilten die applizierten Dosen in ihrer Studie dabei in eine „high-dose“ (3 x 12-12,5 Gy bzw. 1 x 26 Gy) und eine „low-dose“ (3 x 10 Gy bzw. 4 x 7 Gy) Gruppe. Patienten, die nach dem „high-dose“-Schema behandelt wurden, zeigten eine 1- und 2-Jahreskontrollrate von 100% und 82%, Patienten mit dem „low-dose“-Schema nur 86% und 58% (Wulf et al., 2006a).

Damit wurde auch in der gesichteten Literatur ein positiver Dosis-Wirkungs-Zusammenhang nachgewiesen und die applizierte Dosis konnte auch hier als ein bedeutender Prognosefaktor vor allem hinsichtlich der lokalen Kontrolle identifiziert werden. Da in allen Studien außerdem auch bei den hohen, applizierten Dosen kein vermehrtes Auftreten von schwerwiegenden, akuten oder chronischen Nebenwirkungen beobachtet wurde, sollte bei der HFSRT von Lebermetastasen künftig die Applikation höherer Dosen von bis zu 60 Gy Gesamtdosis (5 x 12 Gy Einzeldosis) angestrebt werden.

5.3.4 Histologie des Primarius

Die Bedeutung der Histologie des Primärtumors auf das Gesamtüberleben sowie auf die lokale Kontrolle wird kontrovers diskutiert. Herfarth und Debus (Herfarth and Debus, 2005) berichteten 2005 zunächst von einer hochsignifikant ($p < 0,0001$) schlechteren, lokalen Kontrolle für kolorektale Metastasen gegenüber Metastasen anderer Histologie (45% vs.

91% nach 18 Monaten). Da in dieser Studie die Lebermetastasen jedoch nur einmalig im Rahmen der stereotaktischen Radiochirurgie bestrahlt wurden, bleibt es fraglich, inwieweit dieses Ergebnis auf das hypofraktionierte Setting unserer Arbeit übertragen werden kann. Lee et al. (Lee et al., 2009) präsentierten beim Vergleich von kolorektalen Lebermetastasen mit Lebermetastasen von Mammakarzinomen ebenfalls eine schlechtere, lokale Kontrolle sowie ein auch ein geringeres, aktuarisches Gesamtüberleben (63% vs. 79% nach 12 Monaten), jedoch stellte sich diese Beobachtung als nicht signifikant heraus. Auch Rule et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen kolorektalen Läsionen und Läsionen anderer Primärtumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausmachen (Rule et al., 2010).

Im Gegensatz dazu beobachteten Rusthoven et al. in ihrer Arbeit einen, sowohl bei univariater wie auch bei multivariater Analyse, hochsignifikanten ($p < 0,001$) Einfluss der Histologie des Primarius auf das Gesamtüberleben (Rusthoven et al., 2009). Patienten mit Metastasen von prognostisch günstigen Primärtumoren (Mammakarzinome, kolorektale und renale Karzinome, GIST, Karzinoide und Sarkome) zeigten dabei ein medianes Gesamtüberleben von 32 Monaten, Patienten mit Metastasen von prognostisch ungünstigen Primärtumoren (Karzinome von Lunge und Ovar und nichtkolorektale, gastrointestinale Tumoren), ein medianes Gesamtüberleben von nur 12 Monaten. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich dabei jedoch folgendes Problem: Auch wenn eine Gruppierung der behandelten Läsionen aufgrund der zumeist kleinen Fallzahlen zunächst sinnvoll erscheint, kann damit jedoch über den direkten Vergleich zweier Tumorhistologien keine Aussage gemacht werden. Der prognostische Wert einer bestimmten Histologie einer Lebermetastase für das Gesamtüberleben bleibt deshalb auch in dieser Studie gering.

Im eigenen Patientengut konnte die prognostische Bedeutung der Histologie einer Lebermetastase ebenfalls nur schwer beurteilt werden. Aufgrund der histologischen Heterogenität der Primärtumoren mit meist nur geringen Fallzahlen mussten auch hier die behandelten Patienten anhand der jeweiligen Histologie ihres Primarius in drei Gruppen zusammengefasst werden (vgl. **Kapitel 3.3.4, S.22**). Für diese drei gebildeten Gruppen ließ sich dennoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des lokalrezidivfreien ($p=0,315$) oder progressionsfreien Intervalls ($p=0,798$) feststellen. Lediglich bezüglich des Gesamtüberlebens unterschieden sich die gebildeten Gruppen signifikant ($p=0,034$): Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor zeigten eine mediane Überlebensdauer von 31 Monaten, Patienten mit einem Mammakarzinom oder sonstigem Primarius hatten ein kürzeres, medianes Überleben von 17 bzw. 14 Monaten. (vgl. **Kapitel 4.2.4, S.35**).

Eine Erklärung für diese Prognose- bzw. Überlebensraten kann – auch angesichts der kontroversen Ergebnisse der gesichteten Literatur – nicht allein in der strahlentherapeutischen Behandlung liegen. Dass der Einfluss der Histologie der stereotaktisch bestrahlten Metastase zwar nicht hinsichtlich der lokalen Kontrolle, jedoch

hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant war, spricht für die unterschiedliche Tumorbiologie dieser Entitäten und der inzwischen vielfältigen, systemischen Therapieoptionen. Angesichts der dabei, abhängig von der jeweiligen Tumorhistologie und -biologie, sehr unterschiedlichen und individuellen Behandlungsschemata und Überlebensraten, konnte dieser Einfluss in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht genauer evaluiert werden.

5.4 Nebenwirkungen und Lebensqualität

5.4.1 Akute Nebenwirkungen

Bei der Behandlung von Lebermetastasen stehen vor allem Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltraktes im Vordergrund. Diese können bereits direkt im Verlauf oder im Anschluss an die Strahlentherapie auftreten, klingen aber in der Regel innerhalb von 3 Monaten folgenlos ab. Zu den oft beobachteten Beschwerden zählen Übelkeit mit Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit sowie das Auftreten einer Gastritis bzw. Ösophagitis. Ebenfalls häufig sind Abweichungen der jeweils getesteten Leberparameter als Zeichen einer transienten Hepatotoxizität sowie allgemeine Krankheitssymptome wie Müdigkeit und Fieber oder auch Schmerzen im Bestrahlungsgebiet.

Tabelle 5.2 präsentiert die Daten anderer Studien im Vergleich zum eigenen Datenmaterial. Die Ergebnisse dieser Arbeit bewegen sich dabei in einem ähnlichen Häufigkeitsspektrum wie diejenigen der anderen, gesichteten Autoren.

Tabelle 5.2: Akute Nebenwirkungen im Studienvergleich

Autoren	Jahr	Grading-System	Akute Nebenwirkungen			
			Grad 1-2	Grad 3	Grad 4-5	RILD
Rule et al.	2010	CTCAE v3.0	n.a. ¹	0%	0%	0
Van der Pool et al.	2010	CTCAE v3.0	90%	15%	0%	0
Rusthoven et al.	2009	CTCAE v3.0	n.a.	n.a.	0%	0
Lee et al.	2009	CTCAE v3.0	n.a.	8,8%	1,5%	0
Katz et al.	2007	CTCAE v3.0	28%	0%	0%	0
Mendez-Romero et al.	2006	CTCAE v3.0 LENT-SOMA	n.a.	17,6%	0%	2
Kavanagh et al.	2006	CTCAE v3.0	n.a.	n.a.	n.a.	0
Wulf et al.	2006	RTOG/EORTC	28%	0%	0%	0
Schefter et al.	2005	CTC v2.0	27,8%	0%	0%	0
Eigene Arbeit	2012	CTCAE v3.0 RTOG/EORTC	44,6%	0%	0%	0

Anmerkung: 1 n.a.: nicht angegeben

Akute, leichtgradige Nebenwirkungen (Grad 1-2) schwanken zwischen 27,8% und 90% und sind damit sehr häufig beobachtete Ereignisse, die zwar das Allgemeinbefinden der Patienten einschränken, aber medikamentös gut zu beherrschen sind und die Weiterführung

der Therapie nicht gefährden. Dennoch muss auch hier künftig untersucht werden, inwiefern die Verträglichkeit verbessert werden kann, da die subjektive Wahrnehmung gerade von Grad 2-Nebenwirkungen von Patient zu Patient gravierend differieren kann.

Für die Beurteilung der HFSRT als Therapieoption für hepatische Metastasen sind jedoch alle schwerergradigen, akuten Nebenwirkungen (Grad 3-5) bedeutsamer, weil sie eine Unterbrechung oder sogar einen Therapieabbruch bedeuten können. Allerdings sind dies glücklicherweise seltenere Ereignisse. Nebenwirkungen dritten Grades werden in der gesichteten Literatur mit 0% - 17,6% angegeben, fatale Nebenwirkungen vierten und fünften Grades wurden überhaupt nur in einer Studie beschrieben (Lee et al., 2009). Lediglich in einer weiteren Studie wurden zwei akute Fälle einer RILD beobachtet (Mendez Romero et al., 2006). Dies ist allerdings als eine extreme Ausnahme anzusehen. Im eigenen Krankengut wurde keine Grad 3-5 Nebenwirkung festgestellt, auch entwickelte sich beim keinem der behandelten Patienten eine RILD.

Gerade im Hinblick dieser geringen Akuttoxizität kann die HFSRT damit als sehr risikoarmes Verfahren bezeichnet werden.

5.4.2 Chronische Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen werden definiert als alle therapiebedingten Beschwerden, die frühestens am 91. Tag nach Radiotherapie auftreten oder bis zu diesem Zeitpunkt andauern. Meist betroffen sind dabei wieder die umliegenden Strukturen des Gastrointestinaltraktes mit entsprechender Symptomatik, aber auch Hautveränderungen, Schmerzen und Rippenfrakturen im Bestrahlungsgebiet treten als chronische Nebenwirkungen häufiger in Erscheinung. In **Tabelle 5.3 (S.63)** sind dazu wieder die Daten anderer Studien im Vergleich zum eigenen Datenmaterial angegeben.

Dabei liegt die Rate an beobachteten, leichtgradigen, chronischen Nebenwirkungen (Grad 1-2) im eigenen Patientengut deutlich höher als diejenige der anderen, gesichteten Autoren. Dies könnte jedoch darin begründet liegen, dass in einem Gutteil der verglichenen Studien nur vergleichsweise kleine Metastasen behandelt wurden und oftmals entweder gar keine leichtgradigen, chronischen Nebenwirkungen oder aber nur Grad 2-Nebenwirkungen aufgeführt werden (van der Pool et al., 2010). Der Fokus der meisten Studien war wohl auf schwerwiegendere Beschwerden (Grad 3-5) gerichtet. So werden Nebenwirkungen dritten Grades wieder häufig angegeben, die Raten schwanken zwischen 0% und 6 %. Eine schwerergradige, chronische Nebenwirkung (Grad 4-5) trat zum Glück wieder nur in einer Studie auf (Lee et al., 2009).

Tabelle 5.3: Chronische Nebenwirkungen im Studienvergleich

Autoren	Jahr	Grading-System	Chronische Nebenwirkungen		
			Grad 1-2	Grad 3	Grad 4-5
Rule et al.	2010	CTCAE v3.0	n.a. ¹	0%	0%
Van der Pool et al.	2010	CTCAE v3.0	10%	0%	0%
Rusthoven et al.	2009	CTCAE v3.0	n.a.	2%	0%
Lee et al.	2009	CTCAE v3.0	4,4%	0%	3%
Katz et al.	2007	CTCAE v3.0	n.a.	n.a.	n.a.
Mendez-Romero et al.	2006	CTCAE v3.0 LENT-SOMA	n.a.	6%	0%
Kavanagh et al.	2006	CTCAE v3.0	n.a.	4,8%	0%
Wulf et al.	2006	RTOG/EORTC	2,6%	0%	0%
Schefter et al.	2005	CTC v2.0	n.a.	n.a.	n.a.
Eigene Arbeit	2012	CTCAE v3.0 RTOG/EORTC	36,5%	1,4%	0%

Anmerkung: 1 n.a.: nicht angegeben

In der eigenen Arbeit entwickelte ein Patient nach 5 Monaten ein Hautulkus im Bestrahlungsgebiet, welches anschließend chirurgisch reseziert werden musste und entsprechend den CTCAE-Kriterien (NCI, 2006) daher als Nebenwirkung dritten Grades gewertet wurde. Höhergradigere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Bei der Beurteilung dieses Studienvergleichs muss zunächst berücksichtigt werden, dass in den verglichenen Arbeiten teilweise unterschiedliche Grading-Systeme verwendet wurden, was die Vergleichbarkeit etwas erschwert. Des Weiteren muss gerade bei den retrospektiven Studien bedacht werden, dass die Grenzen zwischen therapiebedingten Nebenwirkungen und bestehenden, prätherapeutischen Komorbiditäten oftmals schwierig zu bestimmen sind, so dass beklagte und therapiebedürftige Beschwerden, die dem Nebenwirkungsspektrum der Strahlentherapie entsprechen, fälschlicherweise häufig dieser als Ursache zugeordnet sein könnten. Diese potentielle Überschätzung dürfte jedoch durch die mögliche Unterschätzung der chronischen Nebenwirkungen als Resultat der limitierten Überlebensdauer wieder ausgeglichen werden. Die HFSRT von Lebermetastasen ist damit – vor allem angesichts der sehr geringen Raten von schwerwiegenden Nebenwirkungen vierten und fünften Grades – ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren, welches zudem auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand gut geeignet ist. Um die Komplikationen der HFSRT noch präziser abschätzen zu können, sind dennoch weitere, prospektive Erhebungen nötig, die besonders auf Quality-of-life-Assessments ausgerichtet sind.

5.4.3 Einfluss von applizierter Dosis und Metastasenvolumen auf die Nebenwirkungshäufigkeit

Aus den beiden vorherigen Kapiteln wird deutlich, dass schwere Nebenwirkungen, sowohl was die Akut- als auch die Spättoxizität betrifft, seltene Ereignisse sind. Deutlich häufiger können dagegen leichtgradige Nebenwirkungen (Grad 1-2) beobachtet werden, die zwar tolerierbar sind, jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich bewertet werden und deshalb durchaus als Beeinträchtigung gesehen werden müssen. Um die Verträglichkeit der HFSRT verbessern zu können, wurde deshalb anhand des eigenen Patientengutes versucht, Faktoren zu identifizieren, die die Nebenwirkungsrate durch die Strahlentherapie beeinflussen können. Als mögliche Einflussgrößen wurden daher – trotz der geringen Fallzahlen – die applizierte Dosis, das heißt die minimale NTD im GTV bzw. PTV sowie die Tumorgroße im GTV bzw. PTV untersucht (vgl. **Kapitel 4.5.3, S.47**).

Akute Nebenwirkungen

Unter allen getesteten, akut aufgetretenen Nebenwirkungen konnte dabei lediglich für die Nebenwirkung „Erbrechen“ ein signifikanter, aber zunächst paradox erscheinender Zusammenhang herausgestellt werden. Bei steigender Dosis sowohl im GTV ($p=0,025$), wie auch im PTV ($p=0,013$) sank nämlich die Wahrscheinlichkeit therapiebedingt Erbrechen zu müssen. Eine Erklärung für diesen unerwarteten Zusammenhang könnte in folgender Beobachtung liegen: Es mussten vor allem diejenigen Patienten erbrechen, deren Zielvolumina sehr groß oder deren Metastasen peripher angrenzend an Darmstrukturen lokalisiert waren. Da in diesen Situationen auch Dosiskompromisse notwendig waren, kann der oben geschilderte Zusammenhang von chronischen Nebenwirkungen und sinkender PTV-Dosis erklärt werden: Trotz der reduzierten PTV-Dosis kam es zu einer relevanten Darmbelastung.

Chronische Nebenwirkungen

Unter den getesteten, chronisch aufgetretenen Nebenwirkungen konnten für Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie für chronische Hautreaktionen im Bestrahlungsgebiet signifikante Zusammenhänge mit der Tumorgroße im PTV bzw. der minimalen NTD im GTV nachgewiesen werden (vgl. **Tabelle 4.14, S.48**). Angesichts der geringen Fallzahlen dieser Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Einfluss der Faktoren jeweils nur in einer der beiden Tumorgroßen (PTV oder GTV) signifikant war, konnten diesbezüglich jedoch keine weiteren Aussagen getroffen werden. Ebenso ließ sich für alle übrigen, chronischen Nebenwirkungen kein signifikanter Zusammenhang mit Tumorgroße oder minimaler NTD ermitteln.

Da damit in der vorliegenden Arbeit, wie auch in der gesamten, gesichteten Literatur bisher kein Faktor bestimmt werden konnte, der die Nebenwirkungshäufigkeit bei der HFSRT von

Lebermetastasen beeinflusst, stellt sich die Frage, ob dieser Zusammenhang im Rahmen kleiner Fallserien beantwortet werden kann.

5.5 Zusammenfassender Vergleich: Hypofraktionierte Strahlentherapie versus konkurrierende, lokalablative Verfahren

Das Management von Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen ist komplex und die individuell beste, onkologische Behandlungsstrategie im Rahmen eines oftmals multimodalen Therapiekonzepts stellt zuweilen eine große Herausforderung dar. Deshalb ist es vor allem in Hinblick auf die in den letzten Jahren wachsende Anzahl neuer, lokalablativer Verfahren unerlässlich, die einzelnen Therapiemodalitäten miteinander zu vergleichen und deren Vor- und Nachteile sowie deren Grenzen und Möglichkeiten zu definieren. Allerdings haben bisher nur wenige Gruppen ihre klinischen Ergebnisse publiziert und ein direkter und differenzierter Vergleich dieser Studien ist aufgrund verschiedener Selektionskriterien der Patienten und unterschiedlicher, meist systemischer Vor- oder Kombinationstherapien schwierig. So konnte der Endpunkt „progressionsfreies Intervall“ auf Grund der schlechten Datenlage nicht für einen Vergleich herangezogen werden. Überlebensdaten sowie lokale Kontrollraten von 19 verschiedenen, aktuellen Studien mit insgesamt 4164 Patienten konnten dagegen in **Tabelle 5.4 (S.66)** zusammengefasst werden. Damit lässt sich die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT) sowohl dem therapeutischen Goldstandard, der chirurgischen Resektion, als auch den konkurrierenden, lokalablativen Verfahren gegenüberstellen. Wie bereits erwähnt, ist beim direkten Vergleich einer Behandlungsmodalität mit dem Goldstandard jedoch zu berücksichtigen, dass in fast allen Studien nur diejenigen Patienten mit alternativen Therapieverfahren behandelt werden, bei denen eine Resektion ausgeschlossen wurde, so dass hier von vorneherein eine negative Selektion stattfindet.

Aktuelle Resektionsergebnisse mit einem oft hoch selektierten Patientenkollektiv erreichen nach 5-Jahren Überlebensraten von 36-71% sowie lokale Kontrollraten von 89-92% (Aloia et al., 2006, Hur et al., 2009, Gravante et al., 2011, Rees et al., 2008) und bestätigen damit den Goldstandard des Therapieverfahrens. Die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie konkurriert deshalb vielmehr mit den übrigen, lokalablativen Behandlungsmöglichkeiten.

Betrachtet man zunächst das Gesamtüberleben, lässt sich für die HFSRT anhand der Daten der eigenen Arbeit sowie anhand der beiden aktuellsten Studien (Rule et al., 2010, Van der Pool et al., 2010) ein Medianwert von 27-37 Monaten sowie eine 1- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 77,3%-100% bzw. 27,1% ermitteln. Für die konkurrierenden Verfahren werden für die Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur folgende

Tabelle 5.4: Studienvergleich der hypofraktionierten Strahlentherapie mit der Chirurgie (Goldstandard) sowie konkurrierenden, lokalablativen Verfahren

Therapie/Autor	Jahr	Patienten (Anzahl)	Gesamtüberleben			Lokale Kontrolle
			Median (Monate)	1 Jahr (%)	5 Jahre (%)	
Chirurgie (Goldstandard)						
Aloia et al. ¹	2006	150	-	-	71	5 Jahre: 92%
Rees et al. ¹	2008	929	42,5	-	36	-
Hur et al.	2009	42	-	-	50,1	5 Jahre: 89%
Gravante et al. ^{1,2}	2011	987	-	-	51,3	-
Radiofrequenzablation (RFA)						
Aloia et al. ¹	2006	30	-	-	27	5 Jahre: 60%
Abitabile et al.	2007	47	39	88	-	-
Siperstein et al.	2007	235	24	-	18,4	-
Hur et al.	2009	25	41	-	25,5	5 Jahre: 69,7%
Gravante et al. ^{1,2}	2011	480	-	-	31,5	-
Transarterielle Chemotherapie (TAC) / Transarterielle Chemoembolisation (TACE)						
Vogl et al.	2008	55	6 - 16 ³	-	-	Tumorkontrollrate: 70,9%
Yamashita et al. ¹	2008	20	22	-	-	Response: 75%
Vogl et al.	2009	463	14	62	-	Tumorkontrollrate: 62,9%
Vogl et al. ⁴	2010	208	18,5	69	-	Tumorkontrollrate: 63,5%
Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)						
Pacella et al.	2006	44	30	-	-	-
Pech et al.	2007	66	23	69,4	-	-
Selektive, interne Radiotherapie (SIRT)						
Stubbs et al.	2006	100	11	48	-	-
Sato et al.	2008	137	10	47,8	-	Tumorkontrollrate: 87%
Van Hazel et al. ⁵	2009	25	12	-	-	Tumorkontrollrate: 87%
Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie (HSFRT)						
Rule et al.	2010	27	37	-	-	2 Jahre: 56-100% ³
Van der Pool et al. ²	2010	20	34	100	-	Median: 22 Monate, 2 Jahre: 74%
Eigene Arbeit	2012	74	27	77,3	27,1	Median: 23 Monate, 5 Jahre: 38,7%

Anmerkungen:

- 1 In dieser Studie wurden nur kolorektale Metastasen behandelt.
- 2 Metaanalyse
- 3 Abhängig von der Tumorentität
- 4 In dieser Studie wurden nur Brustkrebsmetastasen behandelt.
- 5 SIRT kombiniert mit systemischer Chemotherapie

Ergebnisse angegeben: Die Radiofrequenzablation (RFA) erreicht ein medianes Überleben von 24-41 Monaten, die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 18,4%-31,5% (Abitabile et al., 2007, Aloia et al., 2006, Gravante et al., 2011, Hur et al., 2009, Siperstein et al., 2007). Bei der transarteriellen Chemotherapie (TAC) und der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) werden mediane Überlebensraten von 6-22 Monaten (Vogl et al., 2008, Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010, Yamashita et al., 2008), bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) 23-30 Monate (Pacella et al., 2006, Pech et al., 2007) und bei der selektiven, internen Radiotherapie (SIRT) 10-12 Monate erreicht (Sato et al., 2008, Stubbs et al., 2006, van Hazel et al., 2009). Damit ist die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie

gegenüber all diesen Verfahren bezüglich des Gesamtüberlebens als mindestens gleichwertig anzusehen.

Ein direkter Vergleich der Lokalrezidivrate der HFSRT mit den verschiedenen, alternativen Behandlungstechniken ist aufgrund der oft verschieden gewählten Kontrollparameter schwierig. Bei der LITT wurden in der aktuellen Literatur gar keine lokalen Kontrollraten beschrieben, für die restlichen Therapieverfahren werden dagegen meist nur numerische Tumorkontrollraten genannt (vgl. **Tabelle 5.4, S.66**). Für die TAC bzw. TACE betragen diese 62,9%-70,9% (Vogl et al., 2008, Vogl et al., 2009, Vogl et al., 2010), für die SIRT 87% (Sato et al., 2008, Van Hazel et al., 2009). Berücksichtigt man bei diesen beiden Therapiemodalitäten das jeweils kurze, mediane Gesamtüberleben von 6-22 und 10-12 Monaten, so ist die HFSRT mit der 2-Jahreskontrollrate von 56%-100% bezüglich der lokalen Kontrolle ebenfalls gleichwertig. Lediglich die RFA mit 5-Jahreskontrollraten von 60% (Aloia et al., 2006) bis 69,7% (Hur et al., 2009) scheint überlegen zu sein. Ein vergleichender 5-Jahreswert ließ sich allerdings nur in der eigenen Arbeit ermitteln, er belief sich auf 38,7%. Bei differenzierter Betrachtung fällt jedoch auf, dass die in der eigenen Arbeit bestrahlten Tumoren mit 45cm³ im Median deutlich größer waren als die radiofrequenzabladierten Lebermetastasen mit lediglich 14cm³ (Aloia et al., 2006) bzw. 9cm³ (Hur et al., 2009) im Median.

Zusammenfassend ist die hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie damit sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch bezüglich der Lokalrezidivrate gegenüber allen anderen, konkurrierenden, lokalablativen Verfahren als mindestens gleichwertig anzusehen. Das geringe Nebenwirkungsprofil und die bereits in **Kapitel 5.1 (S.51)** beschriebenen, zusätzlichen Vorteile als nicht-invasives und schmerzfreies Verfahren, welches zudem ambulant durchgeführt werden kann, machen die HFSRT zur Therapie der Wahl bei inoperablen, solitären Lebermetastasen.

6 Ausblick

Das richtige Therapiemanagement inoperabler, hepatischer Metastasen stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der Behandlung vieler Krebspatienten dar. Bedenkt man dabei die bereits beschriebenen Vorteile der HFSRT gegenüber vielen anderen, miteinander konkurrierenden, lokalablativen Verfahren, so muss ihre Rolle in dieser Situation in weiteren, prospektiven, randomisierten Studien künftig noch klarer definiert werden. Dabei werden vor allem einheitliche Selektionskriterien für die zu behandelnden Patienten benötigt.

Angesichts der aktuell ebenfalls sehr guten lokalen Tumorkontrollraten von bis zu 87% nach einem Jahr (Stintzing et al., 2010, Goodman et al., 2010) muss zudem auch die Effektivität stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) als Alternative zur HFSRT berücksichtigt werden. Wünschenswert wäre deshalb ein direkter Vergleich der beiden stereotaktischen Therapiekonzepte, wie es bereits in der 2003 ins Leben gerufenen StRaL- (Stereotaktische-Radiotherapie-von-Lebermetastasen-) Studie vorgesehen ist (Herfarth and Debus, 2005). Die Ergebnisse dieser randomisierten, prospektiven Multi-Center-Studie liegen jedoch nach Wissen des Verfassers noch nicht vor.

Des Weiteren muss in künftigen Studien geklärt werden, inwiefern eine Kombination der Strahlentherapie mit Therapiekonzepten, die die Strahlensensibilität des Zielgewebes potentiell erhöhen können, möglich ist. So wird beispielsweise für die Kombination der Strahlentherapie mit Angiogenese-Inhibitoren ein synergistischer Effekt vermutet (Verhoef et al., 2006).

7 Zusammenfassung

74 Patienten mit insgesamt 91 Lebermetastasen wurden in die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Eine Ober- bzw. Untergrenze des hypofraktioniert, stereotaktisch bestrahlten Metastasenvolumens gab es nicht.

Die im eigenen Patientengut beobachteten Überlebensraten und Wahrscheinlichkeitsraten zum progressionsfreien Intervall gleichen denen der aktuellen, gesichteten Literatur und zeigen, dass die stereotaktische, hypofraktionierte Strahlentherapie (HFSRT) hepatischer Metastasen gegenüber den konkurrierenden, lokalablativen Verfahren diesbezüglich als mindestens gleichwertig anzusehen ist. Durch ihre zusätzlichen Vorteile als nicht-invasives, schmerzfreies, risikoarmes und in einem ambulanten Setting durchführbares Behandlungskonzept bietet sich die HFSRT als Therapie der Wahl bei inoperablen, solitären Lebermetastasen an.

Auch die in der vorliegenden Arbeit festgestellten, lokalen Kontrollraten entsprechen weitestgehend den Daten der verglichenen Autoren. Lediglich eine schlechtere, lokale 2-Jahreskontrollrate konnte im eigenen Patientengut beobachtet werden, was allerdings darauf zurückgeführt werden kann, dass die behandelten Tumoren im Median deutlich größer waren als diejenigen der Vergleichsstudien. Überraschenderweise zeigte die lokale Kontrollrate allerdings keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Intervall. Auch wenn sich die behandelten Lebermetastasen lokal gut kontrollieren lassen und die HFSRT daher als lokal kurativ angesehen werden kann, dürfte für das Gesamtüberleben und auch für das progressionsfreie Intervall die meist rasche, extrahepatische Tumorprogression prognostisch viel entscheidender sein. Trotzdem konnten durchaus Langzeitüberlebende mit dann auch langfristig kontrollierten Läsionen beobachtet werden.

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier konnten die minimale „normalized total dose“ (NTD) im GTV wie auch PTV, die Metastasengröße im GTV, der extrahepatische Status sowie die Histologie des Primärtumors als wichtige Prognosefaktoren identifiziert werden.

- Die minimale NTD im GTV zeigte als einziger Prognosefaktor einen signifikanten Einfluss auf alle betrachteten Endpunkte: Gesamtüberleben, lokalrezidivfreies und progressionsfreies Intervall. Die minimale NTD im PTV war dagegen nur in Bezug auf das Gesamtüberleben bedeutsam. Beim Vergleich mit der gesichteten Literatur konnte die positive Dosis-Wirkungs-Beziehung vor allem für die lokale Kontrolle bestätigt werden.
- Die Tumorgröße im GTV war hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer sowie hinsichtlich der lokalen Kontrolle ein wertvoller Einflussfaktor. In beiden Fällen erwies sich ein GTV größer als 100cm³ als prognostisch ungünstig.

- Das Fehlen extrahepatischer Tumormanifestationen zu Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung korrelierte signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben und einem längeren progressionsfreien Intervall. Ob die bestrahlte Lebermetastase in kurativer oder palliativer Zielsetzung behandelt wurde, spielte jedoch für die lokale Kontrolle keine Rolle.
- Die Histologie des Primärtumors war nur für das Gesamtüberleben von Bedeutung, nicht jedoch für das lokalrezidivfreie Intervall. Auch unter Berücksichtigung der diesbezüglich kontroversen Studienlage, muss deshalb am ehesten davon ausgegangen werden, dass das Gesamtüberleben noch von anderen Variablen abhängt, die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht genauer evaluiert werden konnten.

Keinen Einfluss zeigten das Alter und Geschlecht der behandelten Patienten, der jeweilige Karnofsky-Index zu Beginn der Strahlentherapie sowie die intrahepatische Lokalisation der Metastasen.

Schwerwiegende, akute Nebenwirkungen (Grad 3-5) traten im eigenen Patientengut nicht auf. Eine bedeutsame, chronische Nebenwirkung (Hautulkus dritten Grades) wurde beobachtet, höhergradigere, chronische Nebenwirkungen (Grad 4-5) blieben aus. Ein Zusammenhang von applizierter Dosis oder Tumorgröße mit der Häufigkeit akuter und chronischer Nebenwirkungen konnte nur für akut auftretendes Erbrechen herausgearbeitet werden.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1:	Altersverteilung der Patienten (absolute Häufigkeit).....	26
Abbildung 4.2:	Gesamtüberleben nach stereotaktischer Strahlentherapie.....	31
Abbildung 4.3:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status.....	32
Abbildung 4.4:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen.....	33
Abbildung 4.5:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV.....	34
Abbildung 4.6:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im PTV.....	35
Abbildung 4.7:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der lokalen Kontrolle.....	37
Abbildung 4.8:	Lokalrezidivfreies Intervall nach stereotaktischer Strahlentherapie.....	38
Abbildung 4.9:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit des Metastasenvolumens.....	39
Abbildung 4.10:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV.....	40
Abbildung 4.11:	Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im PTV.....	41
Abbildung 4.12:	Progressionsfreies Intervall nach stereotaktischer Strahlentherapie.....	42
Abbildung 5.1:	Vergleich von Gesamtüberleben, lokalrezidivfreien Intervall und progressionsfreiem Intervall.....	55

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 3.1: Chronische Strahlennebenwirkungen der Leber eingeteilt nach dem "RTOG/EORTC morbidity grading system".....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 3.2: Risikoorgandosen in Abhängigkeit der Fraktionierung.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 4.1: Absolute und relative Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 4.2: Karnofsky-Index.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 4.3: Histologie des Primärtumors.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 4.4: Verteilung der bestrahlten Metastasen nach Vortherapie.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4.5: Verteilung der verabreichten Gesamtdosen, Einzeldosis pro Fraktion und Anzahl der Fraktionen.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 4.6: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 4.7: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im PTV.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 4.8: Überlebensraten und mediane Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Histologie des Primarius.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4.9: Jahreskontrollraten und medianes, progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit vom extrahepatischen Status.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 4.10: Jahreskontrollraten und medianes, progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von der minimalen „normalized total dose“ (NTD) im GTV.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 4.11: Akute Nebenwirkungen nach stereotaktischer Strahlentherapie.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 4.12: Chronische Nebenwirkungen nach stereotaktischer Strahlentherapie.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 4.13: Einfluss von applizierter Dosis und Tumorgröße auf die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 4.14: Einfluss von applizierter Dosis und Tumorgröße auf die Häufigkeit chronischer Nebenwirkungen.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 5.1: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Leberstereotaxie-Studien der Literatur.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 5.2: Akute Nebenwirkungen im Studienvergleich.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 5.3: Chronische Nebenwirkungen im Studienvergleich.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 5.4: Studienvergleich der hypofraktionierten Strahlentherapie mit der Chirurgie (Goldstandard) sowie konkurrierenden, lokalablativen Verfahren.....</i>	<i>66</i>

10 Abkürzungsverzeichnis

ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
BED	Biologisch effektive Dosis
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonic antigen
ChE	Cholinesterase
cm	Zentimeter
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTV	Clinical target volume
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ED	Einzel dosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPID	Electric Portal Imaging Device
ESRT	Extrakranielle, stereotaktische Radiotherapie
GD	Gesamtdosis
GIST	Gastrointestinaler Stroma Tumor
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HFSRT	Hypofraktionierte, stereotaktische Strahlentherapie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IFN γ	Interferon Gamma
IGRT	Image Guided Radiotherapy

IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LENT	Late effects of normal tissues
LINAC	Linear accelerator (Linearbeschleuniger)
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
MeV	Mega-Elektronenvolt
mm	Millimeter
MRI	Klinikum Rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
Nd-YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NED	No evidence of disease
NTD	Normalized total dose
PAI	Perkutane Alkoholinjektion
PD	Progression of disease
PET	Positronenemissionstomographie
PR	Partial Remission
PZV / PTV	Planungszielvolumen / planning target volume
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation Induced Liver Disease
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Stable disease
SFED	Single fraction equivalent dose
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
sog.	sogenannt
SOMA	Subjective, objective, management and analytic categories
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
TAC	Transarterielle Chemotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

TGF α	Transforming Growth Factor alpha
TNF α/β	Tumor Nekrose Factor alpha/beta
vgl.	vergleiche
VOD	veno-occlusive disease
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
^{18}F -FDG-PET/CT	^{18}F -Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie / Computertomographie

11 Literaturverzeichnis

- ABITABILE, P., HARTL, U., LANGE, J. & MAURER, C. A. 2007. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*, 33, 67-71.
- ALBRECHT, D., GERMER, C. T., ROGGAN, A., ISBERT, C., RITZ, J. P. & BUHR, H. J. 1998. Optimized laser-induced thermotherapy in treatment of liver metastases of colorectal carcinomas, an interdisciplinary responsibility--a clinical study. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 115, 1438-40.
- ALOIA, T. A., VAUTHEY, J. N., LOYER, E. M., RIBERO, D., PAWLIK, T. M., WEI, S. H., CURLEY, S. A., ZORZI, D. & ABDALLA, E. K. 2006. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*, 141, 460-6; discussion 466-7.
- BAYON, L. G., IZQUIERDO, M. A., SIROVICH, I., ROOIJEN, N. V., BEELEN, R. H. & MEIJER, S. 1996. Role of Kupffer cells in arresting circulating tumor cells and controlling metastatic growth in the liver. *Hepatology*, 23, 1224-1231.
- BENGMARK, S. & HAFSTROM, L. 1969. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 23, 198-202.
- BENGTSSON, G., CARLSSON, G., HAFSTROM, L. & JONSSON, P. E. 1981. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*, 141, 586-9.
- BERTZ, J., DAHM, S., HABERLAND, J., KRAYWINKEL, K., KURTH, B. & WOLF, U. 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen von 1990 bis 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.*, Berlin, Robert Koch Institut.
- BLOMGREN, H., LAX, I., GÖRANSON, H., KRÆPELIEN, T., NILSSON, B., NÄSLUND, I., SVANSTRÖM, R. & TILIKIDIS, A. 1998. Radiosurgery for Tumors in the Body: Clinical Experience Using a New Method. *Journal of Radiosurgery*, 1, 63-74.
- BLOMGREN, H., LAX, I., NASLUND, I. & SVANSTROM, R. 1995. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*, 34, 861-70.
- BORGELT, B. B., GELBER, R., BRADY, L. W., GRIFFIN, T. & HENDRICKSON, F. R. 1981. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7, 587-91.
- CENTENO, B. A. 2006. Pathology of liver metastases. *Cancer Control*, 13, 13-26.
- COMBS, S. E., HERFARTH, K. K., HABERMEHL, D. & DEBUS, J. 2010. Strahlentherapie von Lebermetastasen. *Der Chirurg*.
- COUINAUD, C. 1957. *Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris, Masson & Cie.
- COX, J. D., STETZ, J. & PAJAK, T. F. 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 1341-6.

- CRAIG, J. R., PETERS, R. L. & EDMONDSON, H. A. 1989. *Tumours of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*, Washington, D.C., AFIP.
- CUMMINGS, L. C., PAYES, J. D. & COOPER, G. S. 2007. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 109, 718-726.
- DOCI, R., GENNARI, L., BIGNAMI, P., MONTALTO, F., MORABITO, A., BOZZETTI, F. & BONALUMI, M. G. 1995. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 82, 377-81.
- DUDECK, J. 1999. *Basisdokumentation für Tumorkranke Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*, München [u.a.], Zuckschwerdt.
- DVORAK, P., GEORG, D., BOGNER, J., KROUPA, B., DIECKMANN, K. & POTTER, R. 2005. Impact of IMRT and leaf width on stereotactic body radiotherapy of liver and lung lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61, 1572-81.
- EDER, M. & WEISS, M. 1991. Hämatogene Lebermetastasen - humanpathogene Grundlagen. *Chirurg*, 62, 705-709.
- FIGUERAS, J., BURDIO, F., RAMOS, E., TORRAS, J., LLADO, L., LOPEZ-BEN, S., CODINA-BARRERAS, A. & MOJAL, S. 2007. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*, 18, 1190-5.
- FLICKINGER, J. C. & KALEND, A. 1990. Use of normalized total dose to represent the biological effect of fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 17, 339-47.
- FONG, Y., COHEN, A. M., FORTNER, J. G., ENKER, W. E., TURNBULL, A. D., COIT, D. G., MARRERO, A. M., PRASAD, M., BLUMGART, L. H. & BRENNAN, M. F. 1997. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 15, 938-46.
- FONG, Y., FORTNER, J., SUN, R. L., BRENNAN, M. F. & BLUMGART, L. H. 1999. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230, 309-18; discussion 318-21.
- GASSMANN, P. & HAIER, J. 2008. The tumor cell-host organ interface in the early onset of metastatic organ colonisation. *Clin Exp Metastasis*, 25, 171-81.
- GAYOWSKI, T. J., IWATSUKI, S., MADARIAGA, J. R., SELBY, R., TODO, S., IRISH, W. & STARZL, T. E. 1994. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*, 116, 703-10; discussion 710-1.
- GIOVANNINI, M. 2002. Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol*, 29, 192-5.
- GIRAUD, P., YORKE, E., JIANG, S., SIMON, L., ROSENZWEIG, K. & MAGERAS, G. 2006. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother*, 10, 269-82.

- GOODMAN, K. A., WIEGNER, E. A., MATUREN, K. E., ZHANG, Z., MO, Q., YANG, G., GIBBS, I. C., FISHER, G. A. & KOONG, A. C. 2010. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78, 486-93.
- GOUT, S. & HUOT, J. 2008. Role of cancer microenvironment in metastasis: focus on colon cancer. *Cancer Microenviron*, 1, 69-83.
- GRAVANTE, G., OVERTON, J., SORGE, R., BHARDWAJ, N., METCALFE, M. S., LLOYD, D. M. & DENNISON, A. R. 2011. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg*, 15, 378-87.
- GRAVANTE, G., SCONOCCHIA, G., ONG, S. L., DENNISON, A. R. & LLOYD, D. M. 2009. Immunoregulatory effects of liver ablation therapies for the treatment of primary and metastatic liver malignancies. *Liver Int*, 29, 18-24.
- HAMILTON, S. R. & AALTONEN, L. A. 2000. *World health organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system*, London, IARC Press.
- HAYASHI, S., MASUDA, H. & SHIGEMATSU, M. 1997. Liver metastasis rare in colorectal cancer patients with fatty liver. *Hepatogastroenterology*, 44, 1069-75.
- HELMBERGER, T. 2010. Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen. *Der Chirurg*, 81, 542-550.
- HERFARTH, K. K. & DEBUS, J. 2005. Stereotactic radiation therapy for liver metastases. *Der Chirurg*, 76, 564-9.
- HERFARTH, K. K., DEBUS, J., LOHR, F., BAHNER, M. L., FRITZ, P., HOSS, A., SCHLEGEL, W. & WANNENMACHER, M. F. 2000. Extracranial stereotactic radiation therapy: set-up accuracy of patients treated for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46, 329-35.
- HERFARTH, K. K., DEBUS, J., LOHR, F., BAHNER, M. L. & WANNENMACHER, M. 2001. Stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen. *Der Radiologe*, 41, 64-68.
- HOEGLER, D. 1997. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer*, 21, 129-83.
- HÖLLER, U. & FEYER, P. 2007. Pneumotoxizität unter Strahlentherapie. *Im Focus Onkologie*, 09/2007, 61-67.
- HOYER, M., ROED, H., TRABERG HANSEN, A., OHLHUIS, L., PETERSEN, J., NELLEMAN, H., KIIL BERTHELSEN, A., GRAU, C., AAGE ENGELHOLM, S. & VON DER MAASE, H. 2006. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol*, 45, 823-30.
- HUGHES, K. S. & SUGARBARKER, P. H. 1987. Resektion of the liver for metastatic solid tumors. In: ROSENBERG, S. (ed.) *Surgical treatment of metastatic cancer*. Philadelphia: Lippincott.

- HUR, H., KO, Y. T., MIN, B. S., KIM, K. S., CHOI, J. S., SOHN, S. K., CHO, C. H., KO, H. K., LEE, J. T. & KIM, N. K. 2009. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*, 197, 728-36.
- ICRU 1993. ICRU-Report 50 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.
- ICRU 1999. ICRU-Report 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU-50 Report).
- IWATSUKI, S., DVORCHIK, I., MADARIAGA, J. R., MARSH, J. W., DODSON, F., BONHAM, A. C., GELLER, D. A., GAYOWSKI, T. J., FUNG, J. J. & STARZL, T. E. 1999. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*, 189, 291-9.
- JACSO, F., KOUZNETSOV, A. & SMITH, W. L. 2009. Development and evaluation of an ultrasound-guided tracking and gating system for hepatic radiotherapy. *Med Phys*, 36, 5633-40.
- JAQUES, D. P., COIT, D. G., CASPER, E. S. & BRENNAN, M. F. 1995. Hepatic metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann Surg*, 221, 392-7.
- JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., MURRAY, T., XU, J. & THUN, M. J. 2007. Cancer Statistics, 2007. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 57, 43-66.
- KAN, Z., IVANCEV, K., LUNDERQUIST, A., MCCUSKEY, P. A., MCCUSKEY, R. S. & WALLACE, S. 1995. *In vivo* microscopy of hepatic metastases: Dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells. *Hepatology*, 21, 487-494.
- KARNOFSKY, D. & BURCHENAL, J. 1949. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. *In: MACLEOD, C. (ed.) Evaluation of Chemotherapeutics Agents.* Columbia Univ Press.
- KATZ, A. W., CAREY-SAMPSON, M., MUHS, A. G., MILANO, M. T., SCHELL, M. C. & OKUNIEFF, P. 2007. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67, 793-8.
- KAVANAGH, B. D., SCHEFTER, T. E., CARDENES, H. R., STIEBER, V. W., RABEN, D., TIMMERMAN, R. D., MCCARTER, M. D., BURRI, S., NEDZI, L. A., SAWYER, T. E. & GASPAR, L. E. 2006. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol*, 45, 848-55.
- KAVOLIUS, J., FONG, Y. & BLUMGART, L. H. 1996. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*, 5, 337-52.
- KHATRI, V. P., PETRELLI, N. J. & BELGHITI, J. 2005. Extending the Frontiers of Surgical Therapy for Hepatic Colorectal Metastases: Is There a Limit? *J Clin Oncol*, 23, 8490-8499.
- LEE, M. T., KIM, J. J., DINNIWELL, R., BRIERLEY, J., LOCKWOOD, G., WONG, R., CUMMINGS, B., RINGASH, J., TSE, R. V., KNOX, J. J. & DAWSON, L. A. 2009. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol*, 27, 1585-91.

- MACIEJEWSKI, B., TAYLOR, J. M. & WITHERS, H. R. 1986. Alpha/beta value and the importance of size of dose per fraction for late complications in the supraglottic larynx. *Radiother Oncol*, 7, 323-6.
- MACK, M. G., STRAUB, R., EICHLER, K., SOLLNER, O., LEHNERT, T. & VOGL, T. J. 2004. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*, 233, 400-9.
- MAEDA, M., NAGAWA, H., MAEDA, T., KOIKE, H. & KASAI, H. 1998. Alcohol consumption enhances liver metastasis in colorectal carcinoma patients. *Cancer*, 83, 1483-1488.
- MCCAMMON, R., SCHEFTER, T. E., GASPAS, L. E., ZAEMISCH, R., GRAVDAHL, D. & KAVANAGH, B. 2009. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73, 112-8.
- MCCARTER, M. D. & FONG, Y. 2000. Metastatic liver tumors. *Semin Surg Oncol*, 19, 177-88.
- MELATO, M., LAURINO, L., MUCLI, E., VALENTE, M. & OKUDA, K. 1989. Relationship between cirrhosis, liver cancer, and hepatic metastases. An autopsy study. *Cancer*, 64, 455-9.
- MENDEZ ROMERO, A., WUNDERINK, W., HUSSAIN, S. M., DE POOTER, J. A., HEIJMEN, B. J., NOWAK, P. C., NUYTENS, J. J., BRANDWIJK, R. P., VERHOEF, C., IJZERMANS, J. N. & LEVENDAG, P. C. 2006. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol*, 45, 831-7.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2006. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0* [Online]. Available: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Accessed 01.12.2010].
- NEUMANN, U. P., NEUHAUS, P. & SEEHOFER, D. 2010. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztebl*, 107, 335-42.
- NISHIOKA, T., NISHIOKA, S., KAWAHARA, M., TANAKA, S., SHIRATO, H., NISHI, K. & HIROMURA, T. 2009. Synchronous monitoring of external/internal respiratory motion: validity of respiration-gated radiotherapy for liver tumors. *Jpn J Radiol*, 27, 285-9.
- NORDLINGER, B., GUIGUET, M., VAILLANT, J. C., BALLADUR, P., BOUDJEMA, K., BACHELLIER, P. & JAECK, D. 1996. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*, 77, 1254-62.
- OUCHI, K., SUGAWARA, T., ONO, H., FUJIYA, T., KAMIYAMA, Y., KAKUGAWA, Y., MIKUNI, J. & TATENO, H. 1996. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*, 78, 2313-7.
- PACELLA, C. M., VALLE, D., BIZZARRI, G., PACELLA, S., BRUNETTI, M., MARITATI, R., OSBORN, J. & STASI, R. 2006. Percutaneous laser ablation in patients with isolated unresectable liver metastases from colorectal cancer: Results of a phase II study. *Acta Oncol*, 45, 77-83.

- PAN, C. C., KAVANAGH, B. D., DAWSON, L. A., LI, X. A., DAS, S. K., MIFTEN, M. & TEN HAKEN, R. K. 2010. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, S94-100.
- PARK, C., PAPIEZ, L., ZHANG, S., STORY, M. & TIMMERMAN, R. D. 2008. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70, 847-52.
- PASCHOS, K. A., MAJEED, A. W. & BIRD, N. C. 2010. Role of Kupffer cells in the outgrowth of colorectal cancer liver metastases. *Hepatology Research*, 40, 83-94.
- PECH, M., WIENERS, G., FREUND, T., DUDECK, O., FISCHBACH, F., RICKE, J. & SEEMANN, M. D. 2007. MR-guided interstitial laser thermotherapy of colorectal liver metastases: efficiency, safety and patient survival. *Eur J Med Res*, 12, 161-8.
- PULS, R., LANGNER, S., ROSENBERG, C., HEGENSCHIED, K., KUEHN, J. P., NOECKLER, K. & HOSTEN, N. 2009. Laser ablation of liver metastases from colorectal cancer with MR thermometry: 5-year survival. *J Vasc Interv Radiol*, 20, 225-34.
- REES, M., TEKKIS, P. P., WELSH, F. K., O'ROURKE, T. & JOHN, T. G. 2008. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*, 247, 125-35.
- RICKE, J., WUST, P., STOHLMANN, A., BECK, A., CHO, C., PECH, M., WIENERS, G., SPORS, B., WERK, M., ROSNER, C., LOPEZ HÄNNINEN, E. & FELIX, R. 2004. CT-gesteuerte Brachytherapie. *Strahlentherapie und Onkologie*, 180, 274-280.
- ROESSNER, A., PFEIFER, U. & MÜLLER-HERMELINK, H. K. 2008. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- RULE, W., TIMMERMAN, R., TONG, L., ABDULRAHMAN, R., MEYER, J., BOIKE, T., SCHWARZ, R., WEATHERALL, P. & CHINSOO CHO, L. 2010. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Hepatic Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 1-7.
- RUSSELL, A. H., CLYDE, C., WASSERMAN, T. H., TURNER, S. S. & ROTMAN, M. 1993. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27, 117-23.
- RUSTHOVEN, K. E., KAVANAGH, B. D., CARDENES, H., STIEBER, V. W., BURRI, S. H., FEIGENBERG, S. J., CHIDEL, M. A., PUGH, T. J., FRANKLIN, W., KANE, M., GASPAR, L. E. & SCHEFTER, T. E. 2009. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*, 27, 1572-8.
- SARANTOU, T., BILCHIK, A. & RAMMING, K. P. 1998. Complications of hepatic cryosurgery. *Semin Surg Oncol*, 14, 156-62.
- SATO, K. T., LEWANDOWSKI, R. J., MULCAHY, M. F., ATASSI, B., RYU, R. K., GATES, V. L., NEMCEK, A. A., JR., BARAKAT, O., BENSON, A., 3RD, MANDAL, R., TALAMONTI, M., WONG, C. Y., MILLER, F. H., NEWMAN, S. B., SHAW, J. M., THURSTON, K. G., OMARY, R. A. & SALEM, R. 2008. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres-safety, efficacy, and survival. *Radiology*, 247, 507-15.

- SAWRIE, S. M., FIVEASH, J. B. & CAUDELL, J. J. 2010. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases and primary hepatocellular carcinoma: normal tissue tolerances and toxicity. *Cancer Control*, 17, 111-9.
- SCHAUER, R. J., LÖHE, F. & K.W., J. 2004. Ergebnisse nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Viszeralchirurgie*, 39, 98-103.
- SCHEELE, J., STANG, R., ALTENDORF-HOFMANN, A. & PAUL, M. 1995. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*, 19, 59-71.
- SCHEFTER, T. E., KAVANAGH, B. D., TIMMERMAN, R. D., CARDENES, H. R., BARON, A. & GASPAR, L. E. 2005. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62, 1371-8.
- SEIFERT, J. K. & JUNGINGER, T. 2004. Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, and review of literature. *Technol Cancer Res Treat*, 3, 151-63.
- SEIFERT, J. K., SPRINGER, A., BAIER, P. & JUNGINGER, T. 2005. Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study. *Int J Colorectal Dis*, 20, 507-20.
- SIPERSTEIN, A. E., BERBER, E., BALLEM, N. & PARIKH, R. T. 2007. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*, 246, 559-65; discussion 565-7.
- SOBIN, L. H. 2009. *TNM classification of malignant tumours*, Chichester, Wiley-Blackwell.
- STANGL, R., ALTENDORF-HOFMANN, A., CHARNLEY, R. M. & SCHEELE, J. 1994. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*, 343, 1405-10.
- STINTZING, S., HOFFMANN, R. T., HEINEMANN, V., KUFELD, M. & MUACEVIC, A. 2010. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*, 46, 1026-32.
- STUBBS, R. S., O'BRIEN, I. & CORREIA, M. M. 2006. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg*, 76, 696-703.
- THASLER, W. E., MEIMARAKIS, G. & LÖHE, F. 2005. Chirurgie kolorektaler Lebermetastasen. *Einblicke - Zeitschrift der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Grosshadern*, 1/2005.
- THELEN, A., JONAS, S., BENCKERT, C., SCHUMACHER, G., LOPEZ-HANNINEN, E., RUDOLPH, B., NEUMANN, U. & NEUHAUS, P. 2007. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 33, 324-8.
- UETSUJI, S., YAMAMURA, M., YAMAMICHI, K., OKUDA, Y., TAKADA, H. & HIOKI, K. 1992. Absence of colorectal cancer metastasis to the cirrhotic liver. *Am J Surg*, 164, 176-7.
- VAN DER POOL, A. E., MENDEZ ROMERO, A., WUNDERINK, W., HEIJMEN, B. J., LEVENDAG, P. C., VERHOEF, C. & IJZERMANS, J. N. 2010. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 97, 377-82.

- VAN HAZEL, G., BLACKWELL, A., ANDERSON, J., PRICE, D., MOROZ, P., BOWER, G., CARDACI, G. & GRAY, B. 2004. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 88, 78-85.
- VAN HAZEL, G. A., PAVLAKIS, N., GOLDSTEIN, D., OLVER, I. N., TAPNER, M. J., PRICE, D., BOWER, G. D., BRIGGS, G. M., ROSSLEIGH, M. A., TAYLOR, D. J. & GEORGE, J. 2009. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 4089-95.
- VERHOEF, C., DE WILT, J. H. & VERHEUL, H. M. 2006. Angiogenesis inhibitors: perspectives for medical, surgical and radiation oncology. *Curr Pharm Des*, 12, 2623-30.
- VIADANA, E., BROSS, I. D. J. & PICKREN, J. W. 1978. The Metastatic Spread of Cancers of the Digestive System in Man. *Oncology*, 35, 114-126.
- VOGL, T. J., GRUBER, T., BALZER, J. O., EICHLER, K., HAMMERSTINGL, R. & ZANGOS, S. 2009. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology*, 250, 281-9.
- VOGL, T. J., NAGUIB, N. N., NOUR-ELDIN, N. E., EICHLER, K., ZANGOS, S. & GRUBER-ROUH, T. 2010. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol*, 20, 173-80.
- VOGL, T. J., ZANGOS, S., EICHLER, K., SELBY, J. B. & BAUER, R. W. 2008. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol*, 18, 468-76.
- WALTHER, H. E. 1948. *Krebsmetastasen*, Basel, Benno Schwabe & Co.
- WEISS, L., GRUNDMANN, E., TORHORST, J., HARTVEIT, F., MOBERG, I., EDER, M., FENOGLIO-PREISER, C. M., NAPIER, J., HORNE, C. H. W., LOPEZ, M. J., SHAW-DUNN, R. I., SUGAR, J., DAVIES, J. D., DAY, D. W. & HARLOS, J. P. 1986. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: An analysis of 1541 necropsies. *The Journal of Pathology*, 150, 195-203.
- WOOD, T. F., ROSE, D. M., CHUNG, M., ALLEGRA, D. P., FOSHAG, L. J. & BILCHIK, A. J. 2000. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol*, 7, 593-600.
- WULF, J., GUCKENBERGER, M., HAEDINGER, U., OPPITZ, U., MUELLER, G., BAIER, K. & FLENTJE, M. 2006a. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol*, 45, 838-47.
- WULF, J., HADINGER, U., OPPITZ, U., OLSHAUSEN, B. & FLENTJE, M. 2000. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol*, 57, 225-36.
- WULF, J., HERFARTH, K. K., ERNST, I., SCHULZ, U., DIECKMANN, K., GEORG, D., HÄDINGER, U., HOLY, R., ZIMMERMANN, F., H., A. & TH., H. 2006b. Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT) Leitlinie der DEGRO. 14.
- WULF, J., HERFARTH, K. K., ERNST, I., SCHULZ, U., DIECKMANN, K., GEORG, D., HÄDINGER, U., HOLY, R., ZIMMERMANN, F., H., A. & TH., H. 2006c. Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT) Leitlinie der DEGRO.

YAMASHITA, K., URAKAMI, A., KUBOTA, H., NAGATSUKA, R., MURAKAMI, H., KAWABE, Y., HIGASHIDA, M., HIRABAYASHI, Y., MIKAMI, Y., IKEDA, M., FUCHIMOTO, M., YAMAMURA, M., OKA, Y., OKUMURA, H., IKI, K., MATSUMOTO, H., IMAI, S., HIRAI, T. & TSUNODA, T. 2008. Results of hepatic arterial infusion chemotherapy with 5-FU and leucovorin for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 35, 71-6.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Heppt
Vorname: Franz
Geburtsdatum/-ort: 22.08.1985 in Heidelberg
Familienstand: ledig

Schulbildung

1992-1994 Volksschule Neckargemünd
1994-1996 Grundschule Hohenroth
1996-2005 Rhön-Gymnasium Bad Neustadt/Saale (Bayern)
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

2005- 2007 Studium der Humanmedizin an der LMU und TU München
2007 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2007-2011 Studium der Humanmedizin an der TU München
2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

2010 Chirurgie, Rotkreuzkrankenhaus München
2010/2011 Dermatologie, Klinikum rechts der Isar München
2011 Innere Medizin, Klinikum St. Elisabeth Straubing

13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Molls, Chefarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikum Rechts der Isar München danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Herrn PD Dr. med. N. Andratschke, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikum Rechts der Isar München danke ich für die intensive und unermüdliche Hilfe in allen inhaltlichen und organisatorischen Fragen und für seine vielen, wertvollen Anregungen zur Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, die mich in meinem medizinischen Werdegang immer unterstützt haben.