

Die transarterielle Radioembolisation von Leberkarzinomen mit Y-90-Harzsphären (SIR-Spheres) Erfahrungen am UniversitätsSpital Zürich

Niklaus G. Schäfer^{a, b}, Thomas Pfammatter^c

UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Die Leber ist neben der Lunge das am häufigsten betroffene Organ einer Fernmetastasierung. Da praktisch das gesamte venöse Blut des Magen-Darm-Traktes als Erstes durch die Leber fließt, sind Lebermetastasen gastrointestinaler Tumore besonders häufig. Insbesondere das Kolonkarzinom metastasiert früh in die Leber. Andere Primärtumore, wie das Mamma- oder das Bronchialkarzinom, neuroendokrine Tumore, Pankreas-tumore, cholangiozelluläre Tumore oder Melanome streuen häufig in die Leber. Weit seltener als Metastasen in der Leber sind primäre Leberkarzinome. In Westeuropa ist das primäre Leberzellkarzinom (HCC) relativ selten. 80 Prozent der Leberzellkarzinome in den Industriestaaten entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose. Aufgrund der geringen Symptome in frühen Stadien der Erkrankung werden viele Patienten mit Lebermetastasen oder primären Leberzellkarzinomen erst sehr spät diagnostiziert, sind meist nicht operabel, und ihre Lebenserwartung ist trotz verschiedener Systemtherapien weiterhin beschränkt.

Neben den Systemtherapien hepatischer Tumore stehen heute dem Interventionellen Radiologen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Die Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird bereits routinemässig in verschiedenen Spitälern der Schweiz eingesetzt. Eine in der Schweiz relativ neue Therapieoption ist die sogenannte SIR-Therapie (SIRT). SIRT steht für «Selektive Interne Radio-Therapie» und ist eine ab dem 1.7.2010 neu von der obligatorischen Krankenversicherung bezahlte Behandlungsform von bösartigen Tumoren der Leber. Diese Behandlung ist eine weitere Option für

Patienten, deren Lebertumoren nicht resezierbar sind, nicht ausreichend auf eine Chemotherapie ansprechen oder chemorefraktär sind.

Die SIRT ist eine interventionelle radiologisch-nuklearmedizinische Therapie und beruht auf dem Einbringen kleiner radioaktiver Kügelchen («Yttrium-90-Mikrosphären») direkt in das Tumorgewebe der Leber. Die Leber wird über zwei Gefässsysteme versorgt, nämlich über die A. hepatica und die Pfortader. Lebertumoren werden zu über 99% vom sauerstoffreichen Blut der Leberarterie versorgt. Die SIRT macht sich diese Eigenschaft der getrennten Blutversorgung von Lebertumoren und gesunder Leber zunutze. Transfemorale werden mittels Katheter Millionen von radioaktiven Mikrosphären direkt in das arterielle Gefässbett der angiogen aktiven Lebertumoren verabreicht.

In der Leber bleiben die Mikrosphären im arteriellen Tumorgefässbett hängen und strahlen über mehrere Tage hinweg (Yttrium-90; physikalische Halbwertszeit: ca. 64 Stunden; biologische Aktivität: 11 Tage). Die maximale Reichweite der hochenergetischen Betastrahlung beträgt nur einige Millimeter. Aufgrund der hochselektiven Bestrahlung werden in den Lebermetastasen bis über 1000 Gray appliziert (Abb. 1 ). Aufgrund der hochselektiven Bestrahlung beträgt die Strahlenexposition des gesunden Lebergewebes weniger als 25 Gray. Diese Art radioaktiv beladener Mikrosphären wurde bereits im Jahr 1987 in Australien entwickelt. Seit diesem Zeitpunkt hat sich die Therapieform stetig weiterverbreitet und ist in Europa seit 2003 als Medizinprodukt mit CE-Zertifizierung zum Gebrauch zugelassen. Über 10000 Patienten wurden weltweit bereits mit diesem Verfahren erfolgreich behandelt.

Anwendung

Die SIRT erfordert ein spezialisiertes multidisziplinäres Team. Die Indikationsstellung erfolgt in enger Zusammenarbeit von Medizinischen Onkologen, spezialisierten Leberchirurgen, Nuklearmedizinern und Interventionellen Radiologen. Der eigentliche Eingriff wird von einem Interventionellen Radiologen und einem Nuklearmediziner durchgeführt.

Zur Vorbereitung der Behandlung wird eine Katheterangiographie der Leber zur anatomischen Abklärung

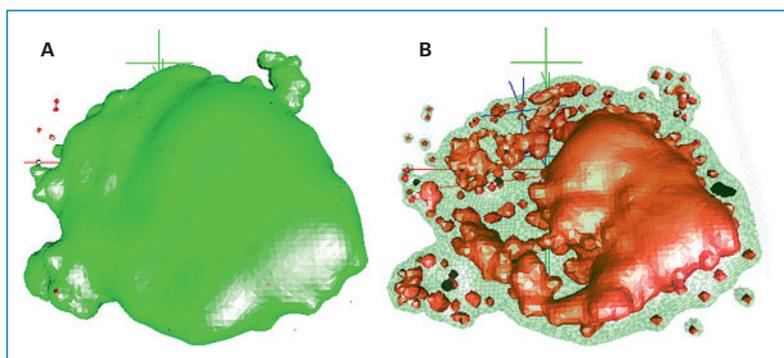


Abbildung 1

Dosisverteilung in einer exzidierten Metastase.

A: Volumen mit über 100 Gray lokaler Bestrahlung.

B: Volumen mit über 1000 Gray lokaler Bestrahlung (persönliche Mitteilung Dr. A. Kennedy).

^a Nuklearmedizin, Departement Medizinische Radiologie,

^b Medizinische Onkologie, Departement Innere Medizin,

^c Diagnostische und Interventionelle Radiologie,

Departement Medizinische Radiologie

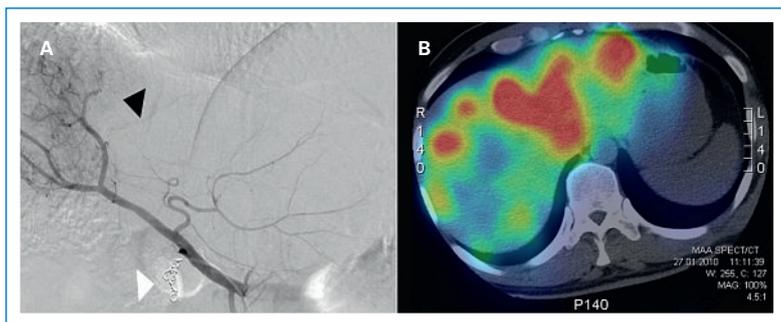


Abbildung 2

A: Patient mit HCC im rechten Leberlappen. Angiographie der Leber mit Verschluss der A. gastroduodenalis durch Coil-Embolisation zur Vermeidung eines Reflux der Y-90-Harzmikrosphären in Duodenum, Magen und Pankreas (weisser Pfeil). Die arterielle Hyperperfusion des HCC im rechten Leberlappen lässt sich sehr gut abgrenzen (schwarzer Pfeil).
B: Patient mit multiplen Metastasen eines Kolonkarzinoms. MAA-SPECT mit 180 MBq Tc-99m-MAA zur Darstellung der arteriellen Tumorversorgung der Leber (blau; minimale arterielle Perfusion) und der Lebermetastasen (rot; maximale arterielle Perfusion).

Tabelle 1. SIRT: offizielle Indikation und übliche Kontraindikationen.

Indikation	Kontraindikationen
Inoperable, chemotherapie-refraktäre Lebertumoren, bei welchen andere lokal-ablative Verfahren nicht möglich sind oder keine Wirkung gezeigt haben.	Bereits eine externe Strahlentherapie der Leber erhalten
Indikationsstellung durch interdisziplinäres hepatobiliäres Zentrum mit hepatobiliärer Sprechstunde (spezialisierte hepatobiliäre Chirurgie, Interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin und Medizinische Onkologie)	Aszites oder klinisches Leberversagen
	Abnormale synthetische und exkretorische Leberfunktions-tests (ASAT, ALAT 5x über Norm, Bilirubin >35 µmol/l)
	Hepato-pulmonaler Shunt von über 20% in der Tc-99m-MAA-Szintigraphie
	Reflux in Magen, Pankreas oder Darm in der Tc-99m-MAA-Szintigraphie
	Dominante extrahepatische Krankheit

der Tumorversorgung durchgeführt. Gleichzeitig werden die extrahepatischen Äste der A. hepatica embolisiert, um einen allfälligen Reflux der radioaktiven Kügelchen in Magen, Duodenum oder Pankreas zu vermeiden (Abb. 2A). Selten treten danach, wohl als Ausdruck einer inkompletten temporären Ischämie, über Tage anhaltende unbestimmte Oberbauchbeschwerden auf. Schliesslich werden über den liegenden hepatischen Katheter leicht radioaktive, Tc-99m-(metastabiles Technetium-99-)markierte Albumin-Mikropartikel (MAA) infundiert. Identische Tc-99m-MAA werden in der Nuklearmedizin routinemässig zur Lungenemboliedagnostik verwendet. Nach Beenden der Angiographie werden eine Szintigraphie und eine Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) der Leber durchgeführt (Abb. 2B). Dabei kann aufgrund der selektiven Anreicherung in den Tumormetastasen und dem gesunden Lebergewebe der zu erwartende Therapieeffekt bereits abgeschätzt werden. Des Weiteren wird szintigraphisch das Ausmass des Lebershuntings bestimmt. Hierbei wird die MAA-Verteilung szintigraphisch planar über der Leber und der Lunge gemessen. Falls der

Shunt durch die Leber über 20% beträgt, kann die Therapie aufgrund zu erwartender Lungentoxizität nicht durchgeführt werden.

Sind sämtliche Vorbereitungen ab- und alle Kontraindikationen ausgeschlossen, wird der zweite, eigentliche therapeutische Schritt geplant. Indikation sowie Kontraindikation sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Dosis der SIRT-Sphären wird aufgrund von Körpergrösse, -gewicht, Tumorgrösse, Lebergrösse und Shuntvolumen berechnet. Vortherapien und Nebenerkrankungen werden in die Berechnung miteinbezogen. Die zweite Angiographie wird erneut im Katheterlabor durchgeführt. Dieses Labor muss speziell gekennzeichnet werden und vom BAG bezüglich offener Strahlenquellen freigegeben worden sein. Nach Herstellung der korrekten Dosis Y-90-SIRT-Sphären werden diese über den liegenden Katheter langsam und portionenweise direkt in die Leber eingeführt. Je nach Verteilung und Grösse der Tumoren bzw. Ausmass der nicht tumorbefallenen Leber erfolgt die SIRT lobär oder panhepatisch, eventuell also auch in zwei Applikationen zur Reduktion der Lebertoxizität. Durch die ungleich stärkere arterielle Perfusion der Lebertumoren wird beinahe die gesamte injizierte Substanz von den Lebertumoren aufgenommen.

Die Y-90-SIRT-Sphären bleiben aufgrund ihrer Grösse von ca. 30 µm in den Leberkapillaren hängen und strahlen mit einer sehr hohen lokalen Betastrahlung über ca. 11 Tage. Es wird keine Strahlung über den Urin ausgeschieden. Yttrium-90 ist ein reiner Betastrahler, weshalb nur eine minimale Bremsstrahlung nach aussen abgegeben wird. Diese Sekundärstrahlung liegt nach unserer eigenen Messung bei ca. 1–2 µSv pro Stunde. Bei dieser minimalen Abstrahlung kann die SIRT als ambulante Behandlung durchgeführt werden. Abschliessend wird die Verteilung der SIRT-Sphären mit einem Bremsstrahlen-SPECT analysiert. Hierbei lässt sich ein Therapieeffekt aufgrund der deponierten Strahlung bereits abschätzen (Patientenbeispiel 1, Abb. 6B, siehe unten). Am Therapietag erscheinen die Patienten nüchtern. Wir empfehlen ihnen, nach Verlassen des Spitals über 24 Stunden nur leichte Kost zu sich zu nehmen. Antiemetika sind nicht generell indiziert und werden nach subjektivem Befinden des Patienten verabreicht. Wir empfehlen serielle Messungen der Transaminasen und ein Kontroll-CT frühestens vier Monate nach SIRT.

Klinische Daten der Leberradioembolisation mit Y-90-Sphären

Die Leberradioembolisation ist neu in der Schweiz zugelassen, unabhängig von der Histologie des zu therapierenden Tumors. Wir beschränken uns in dieser Übersicht auf die häufigen Tumore der Leber. Beim metastasierten Kolonkarzinom (mCRC) zeigt sich in den letzten zehn Jahren eine deutliche Verbesserung der Systemtherapie. Die Erstlinienbehandlung besteht meistens aus einer 5FU-, Leucovorin- und Oxaliplatin- oder Irinotecanhaltige Chemotherapie. Aktuell können zudem die Antikörper Avastin® (Bevacizumab) oder Erbitux® (Cetuximab) hinzugefügt werden. In diesen Kombinati-

nen beträgt das Gesamtüberleben aktuell um 20 Monate [1]. Vor diesem Hintergrund wird die SIRT eher in einer späteren Therapielinie verwendet. Bei Patienten mit chemorefraktärem mCRC zeigt die SIRT eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit der SIRT-Patienten versus *Best Supportive Care* von 3,5 auf 8,3 Monate ($p < 0,0001$) [2]. Eine weitere Studie, die bei palliativen Patienten nach der 4. bis 6. Therapielinie kontinuierlich 5FU versus SIRT plus kontinuierlich 5FU untersuchte, zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 2,1 auf 4,5 Monate ($p = 0,003$) [3]. Der Einsatz von SIRT in der Erstlinienchemotherapie in Kombination mit dem weit verbreiteten FOLFOX-Regime wird gegenwärtig geprüft (SIRFLOX-Trial). Es zeigt sich in frühen Phase-I-Studien von SIRT in Kombination mit FOLFOX oder 5FU/Leucovorin (5FU/LV) ein partielles Ansprechen mittels RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) bei 90% der Patienten [4]. Eine partielle Remission nach RECIST bedeutet, dass die Summe der Zielläsionen, verglichen mit dem Basiswert, um mindestens 30% gesunken ist. Das mediane Überleben in Kombination mit der wenig toxischen Chemotherapie 5FU/LV beträgt 29,4 Monate [5]. Das mediane Überleben in der Kombination mit FOLFOX wurde noch nicht erreicht. Aufgrund der aktuellen Datenlage setzen wir die SIR-Spheres aktuell bei Patienten in einer späteren Therapielinie ein. Die Ergebnisse der randomisierten, prospektiven Multizenterstudie SIRFLOX sind hierbei abzuwarten.

Das inoperable hepatozelluläre Karzinom (HCC) hat eine schlechte Prognose und gilt als wenig sensibel gegenüber Chemotherapie. Patienten mit fortgeschrittenem HCC leiden zudem oft bereits unter Symptomen, die eine aggressive Chemotherapie unmöglich machen. Keine Mono- oder Kombinationschemotherapie zeigt eine Verbesserung des Überlebens von nichtresektablen Patienten. Die Einführung von Sorafenib (Nexavar®), einem Tyrosinkinaseinhibitor, zeigt bislang die besten Ergebnisse beim fortgeschrittenen HCC. Der SHARP-

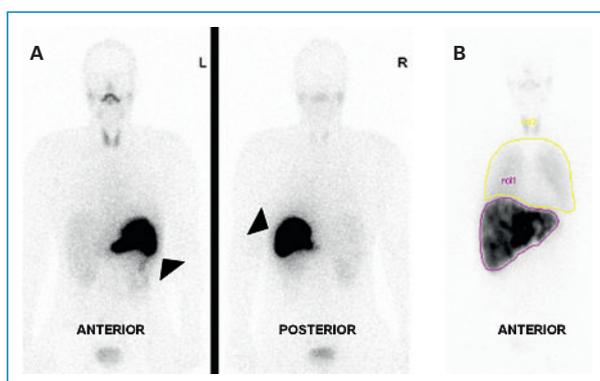


Abbildung 3
36-jähriger Patient mit Aderhautmelanom zur SIRT-Vorbereitung. MAA-Szintigraphie mit 180 MBq Tc-99m-MAA. Anreicherung im Magen (Pfeil) nach Migration des initial korrekt liegenden Katheters. Zusätzlich Anreicherung von freiem, ungebundenem 99m-Technetium in ORL-Bereich, Schilddrüse und Blase (A). Erneute Angiographie eine Woche später mit korrekter Lage der Tc-99m-MAA-Partikel in der Leber (B). Die Yttrium-90-Intervention konnte durchgeführt werden. Der Patient mit sehr grossen, damals rasch progredienten Lebermetastasen ist aktuell in *stable disease*.

Trial ergab in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie von HCC-Patienten, welche in der ersten Linie mit Sorafenib behandelt wurden, eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 7,9 auf 10,7 Monate [6]. Patienten mit nichtresezierbarem, fortgeschrittenem HCC, welche in erster oder zweiter Linie mit SIRT behandelt wurden, zeigen ein mittleres Überleben von 14,2 Monaten nach einer Gabe Y90-SIRT. Eine Pfortaderthrombose hat hierbei keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patienten mit gutem Performance-Status haben in dieser Studie ein Überleben von 18,1 Monaten, Patienten in frühen, inoperablen Stadien ein mittleres Überleben von über 24 Monaten [7]. Im Vergleich zur transarteriellen Chemotherapie (TACE) zeigt die SIRT bei HCC-Tumoren eine höhere Downstaging-Rate von T3 zu T2, ein höheres progressionsfreies Überleben und einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben [8]. Neuroendokrine Karzinome (NET) sind eine langsam wachsende heterogene Gruppe von Tumoren. Die neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes haben eine starke Tendenz zur Lebermetastasierung. Patienten mit inoperablen Lebermetastasen eines NET werden häufig rein symptomatisch behandelt. Aktuelle Daten belegen den Einsatz von langwirksamen Somatostatinanaloga. Das progressionsfreie Überleben wurde von 6 auf 14,3 Monate verbessert [9]. Es zeigte sich jedoch keine Verbesserung im Gesamtüberleben der Patienten, wobei hier ein längeres Follow-up abzuwarten ist. Die SIRT zeigt eine hohe Ansprechrate der Lebermetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Kennedy et al. untersuchten konsekutiv 148 Patienten mit hepatisch progredienten NET und mindestens einer systemischen Vorbehandlung. Es zeigte sich eine Gesamtansprechrate (komplette Remission und partielle Remission) der Leberläsionen von 63,2% der Patienten. Bei weiteren 22,7% stabilisierte sich die Lebererkrankung [10]. Bei Patientinnen mit chemorefraktärem Mammakarzinom bestanden nach SIRT ein Gesamtansprechen der Leberläsionen von 61% und eine Stabilisierung der Erkrankung bei 31% der Lebermetastasen [11]. Therapierefraktäre Lebermetastasen bei Cholangiokarzinom zeigen ein Gesamtansprechen von 24% und eine Stabilisierung der Leberläsionen bei 48% der Patienten [12]. Das beschriebene Gesamtüberleben nach SIRT von Patienten mit Cholangiokarzinom und Lebermetastasen beträgt in dieser Studie 20,4 Monate nach Diagnosestellung. Beim okulären Melanom bewirkte die SIRT eine partielle Remission der Lebermetastasen bei 78% der Patienten und eine Stabilisierung bei 11% der Leberläsionen. 80% der in dieser Studie behandelten Patienten lebten länger als ein Jahr [13]. Das mittlere Überleben beim okulären Melanom beträgt ansonsten 3–5 Monate.

Aktuell wird der Einsatz von SIRT in Kombination mit verschiedenen Systemtherapien geprüft. Eine wichtige randomisierte, Multizenter-Phase-III-Studie «SIRFLOX», eine Kombination aus SIRT und einer Erstlinienchemotherapie mit Oxaliplatin-5FU/LV (FOLFOX) plus fakultativ Avastin, ist aktuell in mehreren europäischen Zentren offen und rekrutiert Patienten. Diese Studie ist zum Zeitpunkt dieser Publikation am UniversitätsSpital Zürich in Eingabe, aber noch nicht geöffnet. Weitere

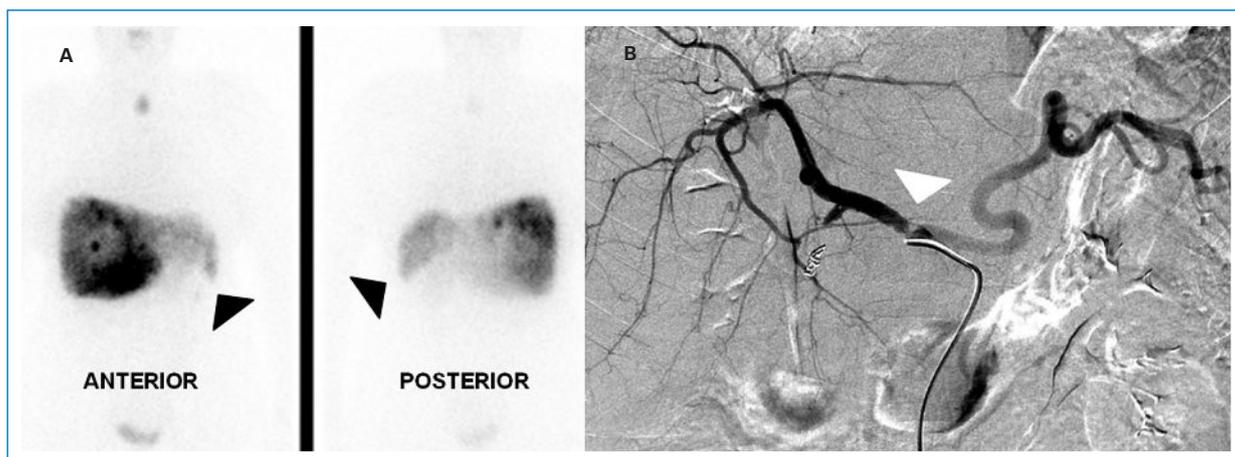


Abbildung 4

50-jährige Patientin mit neuroendokrinem Tumor zur Vorbereitung für SIRT. MAA-Szintigraphie mit 180 MBq ^{99m}Tc -MAA mit Anreicherung in der Milz (A; schwarzer Pfeil). Die Angiographie zeigt einen Spasmus der Leberarterie (weisser Pfeil) mit Abfließen des MAA in die Milz (B). Die therapeutische Applikation mit Yttrium-90-Sphären wurde daraufhin mit einem Mikrokatheter zur Spasmusvermeidung erfolgreich durchgeführt.

Tabelle 2. Zusammenfassung aller im UniversitätsSpital Zürich mit SIRT behandelten Patienten, welche eine Verlaufskontrolle haben. Es wurden 4 weitere Patienten behandelt, bei denen eine Verlaufskontrolle noch aussteht. Von 22 verfügbaren Patienten mit Verlaufskontrollen haben 3 (13,6%) eine komplette Remission der Lebermetastasen, 11 (50%) eine partielle Remission der Lebermetastasen, 3 (13,6%) eine stabile und 5 (22,7%) Patienten eine progrediente Erkrankung in der Leber.

Geschlecht	Geburtsjahr	Erkrankung	% Tumorbefall	Dosis	Bestes Ansprechen in der Leber
m	1962	Aderhautmelanom	15%	1,6 GBq	Komplette Remission
m	1956	HCC	45%	0,9 GBq	Komplette Remission
m	1957	Pankreaskarzinom	10%	1,3 GBq	Komplette Remission
m	1955	Chemotherapierefraktäres Kolonkarzinom	20%	1,3 GBq	Partielle Remission
w	1940	Intrahepatisches Cholangiokarzinom	20%	1,6 GBq	Partielle Remission
m	1947	Aderhautmelanom	15%	1,5 GBq	Partielle Remission
w	1963	Chemotherapierefraktäres Mammakarzinom	10%	1,3 GBq	Partielle Remission
w	1945	Neuroendokriner Tumor	15%	1,3 GBq	Partielle Remission
w	1966	Chemotherapierefraktäres Kolonkarzinom	20%	1,5 GBq	Partielle Remission
m	1959	HCC	25%	1,45 GBq	Partielle Remission
m	1973	Aderhautmelanom	45%	1,73 GBq	Partielle Remission
m	1959	Kolonkarzinom	15%	1,6 GBq	Partielle Remission
w	1944	HCC	55%	1,9 GBq	Partielle Remission
m	1944	Intrahepatisches Cholangiokarzinom	15%	1,4 GBq	Partielle Remission
m	1945	HCC	10%	1,3 GBq	Stabile Erkrankung
m	1949	Pankreaskarzinom	15%	1,0 GBq	Stabile Erkrankung
m	1934	Chemotherapierefraktäres Kolonkarzinom	10%	1,0 GBq	Stabile Erkrankung
w	1931	Aderhautmelanom	45%	1,8 GBq	Progrediente Erkrankung
m	1953	HCC	20%	1,75 GBq	Progrediente Erkrankung
w	1959	Chemotherapierefraktäres Analkarzinom	50%	1,6 GBq	Progrediente Erkrankung
m	1952	Aderhautmelanom	55%	1,8 GBq	Progrediente Erkrankung
m	1964	Chemotherapierefraktäres Kolonkarzinom	5%	1,3 GBq	Progrediente Erkrankung

internationale Studien prüfen zudem die Kombination SIRT mit Gemzar, Irinotecan, Taxanen oder Sorafenib bei Patienten mit Lebermetastasen von unterschiedlichen Tumortypen.

Unsere Erfahrungen mit der Leberradioembolisation mit Y-90-Sphären

Der erste Patient wurde im August 2008 mit einer selektiven Leberradioembolisation behandelt. Es handelte sich um ein hepatisch metastasiertes Aderhautmelanom. Diese Patienten haben eine Lebenserwartung von 3 bis 5 Monaten. Unser Patient zeigte nach Behandlung mit SIRT im ersten Verlaufs-CT eine komplette Remission der Lebermetastasen. Er verstarb im Februar 2010. Mit einem Überleben von über 1,5 Jahren hat er von der Therapie deutlich profitiert. Seither wurden im USZ über 25 Patienten mit Lebermetastasen sämtlicher Histologien behandelt. Erfolge zeigten sich insbesondere auch bei Cholangiokarzinomen, neuroendokrinen Karzinomen und HCC. Es zeigte sich jedoch auch eine Lernkurve im Bezug auf die radiologisch-interventionelle Technik wie auch betreffend die Therapieplanung und Monitorisierung der Therapieantwort. Bildgebend erwies sich die MAA-Szintigraphie zum Ausschluss einer ungewollten Radioembolisation des Magens (Abb. 3 ) oder der Milz (Abb. 4 ) als sehr wichtig. Eine Therapieantwort kann mit Bildgebung erst nach ca. 4–6 Monaten nach SIRT beurteilt werden. Frühe Schnittbilder zeigen oft ein entzündliches Randinfiltrat, das oft als Tumorprogredienz gewertet wird. Die klinischen Ergebnisse nach SIRT sind in Tabelle 2  zusammengefasst. Die Nebenwirkungen bestanden hauptsächlich in leichten Leberkapsel-

schmerzen, Nausea, Fieber und Müdigkeit. Diese waren mit supportiven Massnahmen gut behandelbar und nach wenigen Tagen regredient.

Zusammenfassung

Die SIRT ist ein hochspezialisiertes interventionell-radiologisches und nuklearmedizinisches Verfahren mit hoher Wirksamkeit bei chemoresistenten, inoperablen primären oder sekundären Lebertumoren. Die SIRT mit Harzmikrosphären ist ab Juli 2010 in der Schweiz kassenpflichtig für inoperable Lebertumoren sämtlicher Histologien, welche für eine nichtradioaktive Therapie (TACE oder RFA) nicht geeignet sind. Die Indikation sollte im Verbund von Medizinischen Onkologen, Interventionellen Radiologen, Nuklearmedizinern und Leberchirurgen gestellt werden. Unter Anwendung sämtlicher Sicherheitsstandards und Ausbildung der behandelnden Personen ist die SIRT ein effektives und sicheres Verfahren, das die therapeutischen Möglichkeiten von Krebspatienten mit Lebertumoren in der Schweiz erweitert. Weitere randomisierte Studien, insbesondere in Kombinationen mit Systemtherapien, werden aktuell durchgeführt und sollten in zukünftige Therapiekonzepte miteinbezogen werden.

Patientenbeispiel 1

66-jähriger Patient mit intrapancreatischem Cholechuskarzinom, histologisch mässig differenziertem Adenokarzinom (ED 27.7.2009), initialem Tumorstadium pT3, pN1(5/16), M0, G3. St. n. Duodenopancreatektomie nach Whipple, pyloruserhaltend. Ab 1.10.2009 adju-

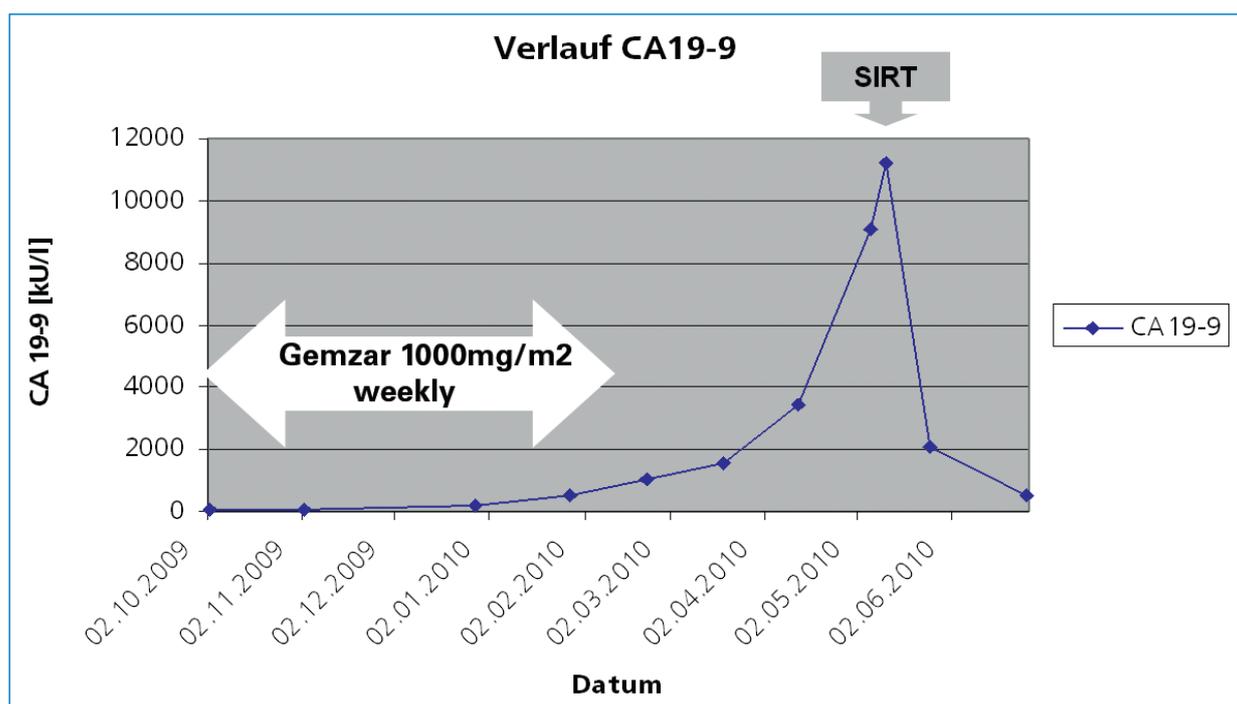


Abbildung 5

Verlauf des Tumormarkers CA 19-9, unter Chemotherapie und nach 1,4 GBq Y-90-SIR-Spheres.

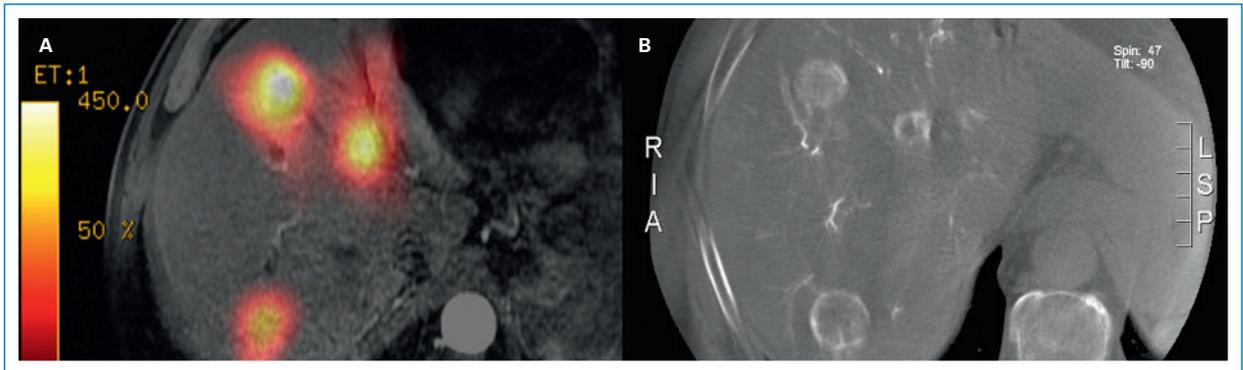


Abbildung 6

Angiographische CT-Untersuchung (C-Bogen-CT) mit sichtbaren arteriell hyperperfundierten Metastasen (A). Bremsstrahlen-Scan mit einem MRI überlagert mit selektiver Anreicherung der Y-90-Sphären in den Lebermetastasen nach SIRT (B).

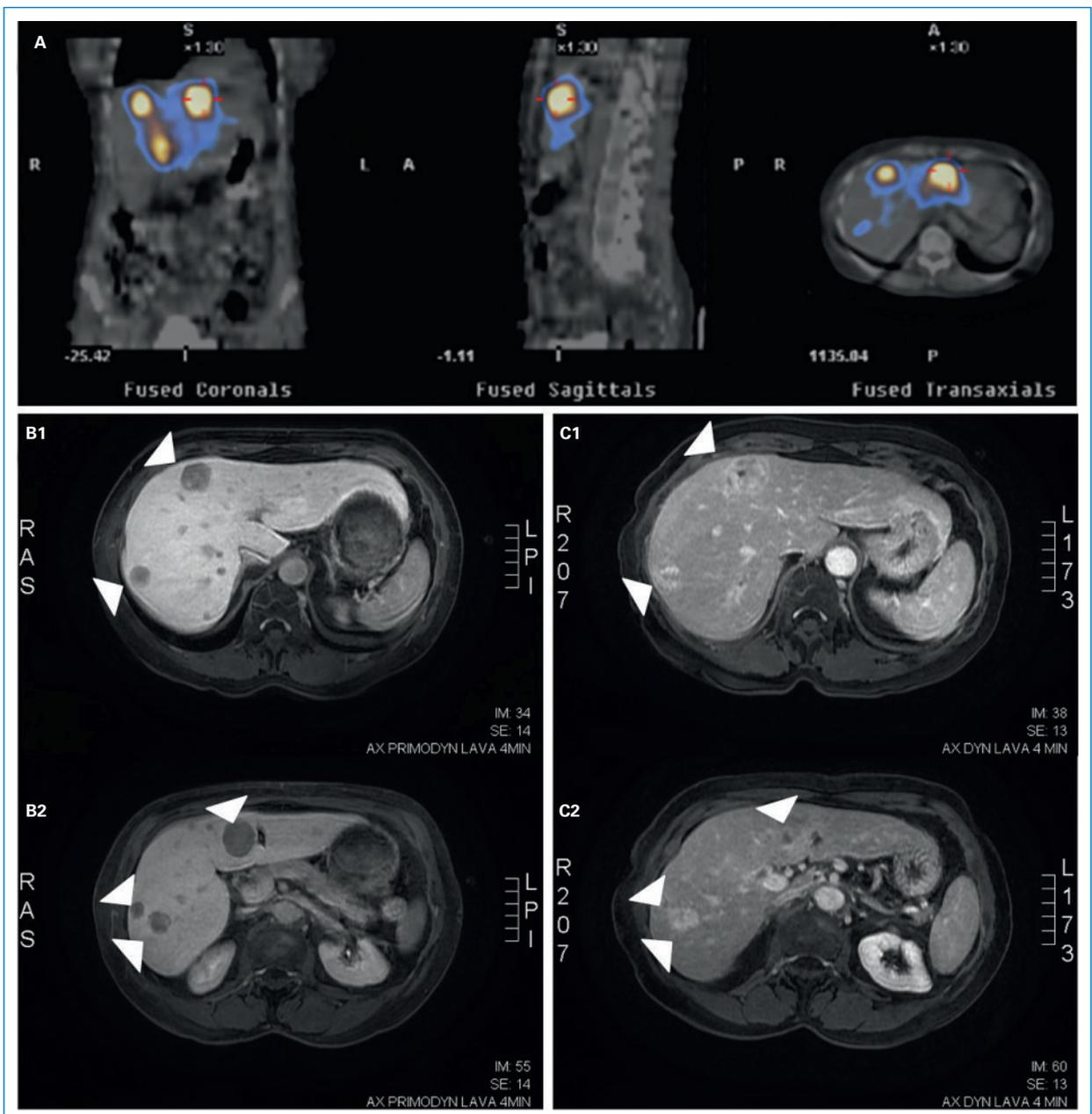


Abbildung 7

Bremsstrahlen-Scan mit hoher Anreicherung der Yttrium-90-Harzspähren im Tumor (gelb) (A). Initial zeigen sich multiple Metastasen in beiden Leberlappen (Pfeile) (B 1/2). In der Verlaufskontrolle nach 5 Monaten zeigt sich eine ablaufende Resorption sämtlicher Metastasen in der Leber (C 1/2).

vante Chemotherapie im Rahmen der ONK-USZ-001-Studie mit Gemzar 1000 mg/m², Tag 1/8/15, Wiederholung Tag 28, vom 1.10.2009 bis 15.3.2010. Unter Chemotherapie rascher Anstieg des Tumormarkers CA 19-9. SIRT mit 1,4 GBq Y-90-Harzspähren am 11.5.2010. Nach erfolgter Therapie rascher Abfall des CA 19-9 um über Faktor 20 (Abb. 5, 6 ).

Patientenbeispiel 2

65-jährige Patientin mit nichtresektablen intrahepatischen Metastasen eines operierten neuroendokrinen Tumors des terminalen Ileums. Die Patientin entscheidet sich zur SIRT, welche am 17.2.2010 mit 1,2 GBq durchgeführt wird. Die Abbildungen 7 A–C  zeigen den postinterventionellen Bremsstrahlen-Scan und den radiologischen Verlauf.

Korrespondenz:

Dr. med. Niklaus G. Schäfer
Medizinische Onkologie
Departement Innere Medizin
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
niklaus.schaef@usz.ch

Literatur

- 1 E. Van Cutsem, B. Nordlinger, A. Cervantes and On behalf of the ESMO. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Annals of Oncology* Volume 21, Issue suppl 5 Pp. v93–v97.
- 2 Rühl R, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres as a salvage treatment for refractory liverdominant colorectal metastases: a matched-pair analysis. *ECCO 15/34th ESMO Ann Oncol.* 2009;20(Suppl 8):Abs. 6071.
- 3 Hendlisch A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; ePub doi:10.1200/JCO.2010.28.5643.
- 4 Sharma R, van Hazel G, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:1099–106.
- 5 van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88:78–85.
- 6 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90.
- 7 Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. European multicenter evaluation of survival for patients with HCC treated by radioembolization [RE] with 90Y-labelled resin microspheres. *ASCO Annual Meeting.* *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl 7s):Abs. 4027.
- 8 Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1920–8.
- 9 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656–63.
- 10 Kennedy AS, Dezarn W, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol.* 2008; 31:271–9.
- 11 Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:683–90.
- 12 Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol.* 2010;17: 484–91.
- 13 Kennedy AS, et al. *Cancer Invest.* 2009;27:682–90.