

Lebermetastasen – Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik und Therapie

Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer, Berlin

Zusammenfassung

Die Leber ist eine Prädispositionsstelle für Fernmetastasen bei malignen Erkrankungen. Lebermetastasen kommen wesentlich häufiger vor als primäre Lebermalignome. Kolorektale Karzinome stellen die häufigste Tumorentität hinsichtlich des Ursprungsortes von Lebermetastasen dar. Im Hinblick auf die Diagnostik, auf das therapeutische Management und auf die prognostische Einschätzung spielen die radiologischen Schnittbildverfahren in Form der Mehrschicht-Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) eine zentrale Rolle. Die Vorteile der kontrastmittelverstärkten CT liegen vor allem in der breiten Verfügbarkeit, der schnellen Bildakquisition und der Möglichkeit eines umfassenden Tumorstagings.

Die MRT bietet hingegen aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrastes die höchste Sensitivität für den Nachweis von Lebermetastasen. Dies gilt insbesondere für kleine metastatische Läsionen mit einem Durchmesser <1 cm sowie bei Vorliegen einer Fettleber. Die diagnostische Genauigkeit der MRT kann durch Verwendung diffusionsgewichteter Sequenzen und durch den Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel gesteigert werden. Für die Therapie von Lebermetastasen kommen chirurgische Resektion, Systemtherapie, Bestrahlung sowie lokal ablativ und vaskuläre Behandlungskonzepte zum Einsatz, jeweils einzeln oder kombiniert. Für eine optimale Behandlung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ das diagnostische Vorgehen bei malignitätsverdächtigen Leberläsionen,
- ✓ die wichtigsten Bildgebungsmodalitäten für die diagnostische Abklärung von Lebermetastasen und ihre jeweiligen Vorteile,
- ✓ typische radiologische Merkmale von Lebermetastasen,
- ✓ Grundzüge des multimodalen Therapiemanagements bei Lebermetastasen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Videovortrag bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Lebermetastasen sind die häufigsten malignen Leberläsionen [1]. Sie treten etwa 18- bis 40-mal häufiger auf als primäre Lebermalignome [2]. Die Leber wird vaskulär sowohl von der Leberarterie als auch von der Pfortader erreicht. In der Pfortader sammelt sich der venöse Abfluss aus der Bauchspeicheldrüse, der Milz und nahezu dem gesamten Gastrointestinaltrakt. Dies ermöglicht der Leber, aufgenommene Nährstoffe im First-Pass-Stoffwechsel zu metabolisieren. Aufgrund ihrer Gefäßversorgung ist die Leber allerdings auch Prädilektionsstelle für Fernmetastasen [3]. Zu den wichtigsten in die Leber metastasierenden Malignomen gehören entsprechend des portalvenösen Blutabflusses v. a. Karzinomerkrankungen von Darm, Pankreas, Ösophagus, Magen, Mamma, Lunge, Ovarien, Endometrium, Niere und Blase [1]. Des Weiteren finden sich in der Leber regelmäßig metastatische Absiedlungen von Melanomen, Sarkomen und neuroendokrinen Tumoren. Am häufigsten ist eine Lebermetastasierung infolge eines kolorektalen Karzinoms; ca. 40 % aller Lebermetastasen sind auf ein kolorektales Karzinom zurückzuführen [4]. Etwa 50 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Krankheitsverlauf Lebermetastasen. Diese finden sich in bis zu 20 % der Fälle bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [5]. Bei unbehandelter hepatisch metastasierter Tumorerkrankung beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate <5 %. Gleichwohl ist die Prognose unter Therapie heute wesentlich günstiger. Nach Behandlung beträgt die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom bis zu 50 % bzw. 35 %. Bei Mammakarzinom kann das 5-Jahres-Überleben unter adäquater Therapie >60 % erreichen [6]. Eine frühe bildgebende Detektion von Lebermetastasen ist v. a. beim kolorektalem Karzinom prognostisch entscheidend, da häufig trotz eines metastasierten Krankheitsbildes ein kurativer Therapieansatz noch möglich ist [6]. Der Radiologie kommt für die Behandlungsplanung, die interventionelle Therapie und die langfristige Betreuung der Patienten mit Lebermetastasen eine wichtige Rolle zu. In diesem Kurs wird das Management bei Lebermetastasen unter besonderer Berücksichtigung der diagnostischen und interventionellen Radiologie vorgestellt. Hierbei liegt der Schwerpunkt, aufgrund der besonderen epidemiologischen und therapeutischen Relevanz, auf Metastasen des kolorektalen Karzinoms.

DIAGNOSTIK

Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf hepatische Metastasierung kommt es auf ein interdisziplinäres Vorgehen an. Spezialisten aus den Bereichen Gastroenterologie/Hepatologie, Onkologie, Chirurgie sowie der diagnostischen und interventionellen Radiologie sollten involviert sein [7, 8]. Anamnese und körperliche Untersuchung können wegweisend für die Diagnosestellung sein. Es gibt kein spezifisches klinisches Symptom für eine hepatische Metastasierung. Mögliche Beschwerden sind u. a. Völlegefühl, ein frühes Sättigungsgefühl, abdominelle Schmerzen, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Hämatochezie, Gewichtsverlust, Enzephalopathie, Ikterus und Aszites. Im nächsten Schritt bietet sich die Abdomensonografie an. Sie ist, aufgrund der flächendeckenden Verfügbarkeit und der vergleichsweise geringen Kosten, die am häufigsten eingesetzte Screeningmethode. Die Sonografie weist hierbei jedoch nur eine Sensitivität von 43 bis 65 % auf [9]. Aufgrund dessen sollte zeitnah eine weiterführende Schnittbildgebung angeschlossen werden. Bei Verdacht auf Lebermetastasen muss die Abklärung immer die Suche nach dem Primärtumor miteinschließen. Aufgrund seiner Häufigkeit sollte hierbei stets an ein metastasierendes kolorektales Karzinom gedacht werden. Zur weiteren Abklärung sind rektale Untersuchung und Koloskopie angezeigt. Eine Koloskopie sollte insbesondere bei Risikoanamnese für Darmkrebs oder überfälliger Vorsorgekoloskopie erfolgen [3].

Bildgebende Modalitäten

Die Genauigkeit der radiologischen Bildgebung ist in den letzten Jahrzehnten durch technische Entwicklungen kontinuierlich verbessert worden. Für die Leberdiagnostik sind v. a. die Einführung von zeitlich und räumlich hoch aufgelösten Sequenzen in der Computertomografie (CT) sowie die Etablierung der Diffusionsbildgebung (DWI) und der Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel in der Magnetresonanztomografie (MRT) bedeutsam. Diese Techniken erhöhen einerseits die diagnostische Aussagekraft, stellen jedoch gleichzeitig auch eine größere Anforderung an die Radiologen dar [10]. Die radiologische Bildgebung hat hinsichtlich maligner Leberläsionen insbesondere die folgenden Aufgaben:

- Detektion (synchroner) hepatischer Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für die Einordnung des Ausbreitungsgrades (Staging)
- Bestimmung der chirurgischen Resektabilität (entscheidend für die Prognose)
- Verlaufsbeurteilung unter laufender Therapie
- Kontrolle auf (metachrone) hepatische Metastasierung im Rahmen der Tumornachsorge

Aufgrund der hohen Prävalenz benigner Leberläsionen ist die präzise Charakterisierung von Herdbefunden von kritischer Bedeutung. Maligne und benigne Raumforderungen können in der Leber gleichzeitig vorliegen, was das Staging erschweren kann. Die Abgrenzung benigner von malignen Läsionen ist in solchen Szenarien entscheidend für die Therapieplanung und somit prognosebestimmend (■ **Tab. 1**) [11].

	Benigne Raumforderungen	Maligne Raumforderungen
Raumforderungen epithelialen Ursprunges (hepatozellulär und cholangiozellulär)	Fokal noduläre Hyperplasie Hepatozelluläre Adenome Regeneratorknoten Gallengang- und biliäre Zystadenome Intraduktal papillär muzinöse Neoplasien	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Fibrolamelläres Karzinom Hepatoblastom Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) Biliäres Zystadenokarzinom
Raumforderungen mesenchymalen Ursprunges	Zysten Hämangiome Angiomyolipome	Sarkome Primäre Lymphome
Sekundäre, sich in der Leber manifestierende Läsionen	Parasitäre Infektionen Abszesse <i>Cholangitiden</i> Vernarbungen Hämatome	Metastasen Sekundäre Lymphome
Sog. „Mischtumoren“ („mixed tumors“)	Hamartome Teratome	HCC/CCC
Pseudoläsionen und -tumoren	Steatose Peliose	-

Tabelle 1

Benigne und maligne Differenzialdiagnosen fokaler Leberläsionen; die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Abkürzungen

HCC = hepatozelluläres Karzinom (englisch: hepatocellular carcinoma)
CCC = cholangiozelluläres Karzinom (englisch: cholangiocellular carcinoma)

CT-Diagnostik

Die CT gilt aufgrund der guten Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig breiter Verfügbarkeit und der relativ geringen Kosten als Standardverfahren der onkologischen Bildgebung [10]. Sie findet häufig Einsatz für die Diagnostik, das Staging und die Verlaufsbeurteilung bei Tumorerkrankungen. Hinsichtlich der Anzahl der Kontrastmittelphasen für die Untersuchung auf hepatische Metastasierung gibt es bislang keinen allgemein akzeptierten Standard. Die Bildakquisition in der portalvenösen Phase, etwa 60 bis 70 Sec nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels (KM), gilt in den meisten Fällen als ausreichend. Dafür werden z. B. 80 ml Iomeprol 400 gefolgt von 40 ml NaCl über eine Vene am Unterarm mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/Sec appliziert. Zusätzliche Nativaufnahmen erleichtern die Detektion verkalkter Läsionen. Einige Autoren befürworten zusätzlich routinemäßige Aufnahmen in den arteriellen und spätvenösen Phasen. Es ist jedoch noch unklar, ob diese Praktik einen Zusatznutzen bringt [12]. Die Techniken der multiplanaren Reformationen (MPR), der axialen und koronaren Maximumintensitätsprojektionen (MIP) sowie die 3-D-Volumen-Rendering-Darstellungen (VR) erleichtern die anatomische Zuordnung, wovon v. a. die präoperative Planung profitiert [10].

MRT-Diagnostik

Die MRT gilt als Goldstandard für den Nachweis und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen [13]. Vorteile der MRT sind hauptsächlich der inhärent hohe Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenbelastung sowie die immer breitere Verfügbarkeit hoch entwickelter Sequenzen. Insbesondere bei kleinen Leberläsionen <1 cm Durchmesser und bei Vorliegen einer Fettleber ist die MRT der CT diagnostisch überlegen [14]. Nachteile der MRT sind die weiterhin unzureichende Verfügbarkeit und die relativ hohen Kosten. MRT-Untersuchungen sollten mit einem 1,5- oder 3-Tesla-MRT-Gerät durchgeführt werden. Das Protokoll zur Abklärung von Lebermetastasen beinhaltet native T1- und T2-gewichtete Aufnahmen, T1-gewichtete Gradientenecho-(GRE-)Sequenzen („in-phase“ und „opposed-phase“) mit oder ohne Dixon-basierten Fett- und Wasserbildrekonstruktionen zur Beurteilung des intrahepatischen bzw. intraläsionalen Fettsignals sowie eine Reihe dynamischer T1-gewichteter Sequenzen mit Fettsuppression nach Injektion eines extrazellulären (unspezifischen) oder leberspezifischen KM. Bei Verwendung des leberspezifischen KM Gd-EOB-DTPA (Primovist®) werden zusätzlich Aufnahmen in der hepatobiliären Phase, etwa 15 bis 20 Minuten nach Injektion, generiert. Die DWI mit mindestens zwei b-Werten (z. B. 50 und 500 Sec/mm²) kann die Detektion, die Prognoseabschätzung und das Therapiemonitoring wesentlich verbessern [10]. Bei Verdacht auf Gallenwegbeteiligung sollte zusätzlich eine Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie-(MRCP-)Sequenz angefertigt werden [9].

Bildgebende Befunde

Hepatische Metastasen können sich morphologisch sehr variabel darstellen. Sie sind häufig multifokal in der Leber präsent. Metastasen des kolorektalen, Bronchial-, Mamma- und Analkarzinoms sowie des Lymphoms sind im Vergleich zum Leberparenchym meist hypovaskularisiert (■ **Abb. 1**) [9]. Die seltener vorkommenden hypervaskularisierten Absiedlungen stammen meist von neuroendokrinen Tumoren (NET), Schilddrüsenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen, malignen Melanomen und Inselzelltumoren (■ **Abb. 2**) [15]. Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms können einen variablen Anteil an Muzinen aufweisen (■ **Abb. 3**) [16]. Insbesondere bei sehr aggressiv wachsenden Tumoren können sich ausgedehnte Nekroseherde zeigen (■ **Abb. 4**). Primär zystische Lebermetastasen kommen relativ selten vor (<2 % der Metastasen); die Abgrenzung von benignen Leberzysten oder Abszessen kann schwierig sein [17]. Metastasen des kolorektalen Karzinoms weisen in bis zu 11 % der Fälle Verkalkungen auf [18]. In der CT kommen Metastasen des kolorektalen Karzinoms in der portalvenösen Phase typischerweise hypodens

im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym zur Darstellung (■ **Abb. 1**). Vor Therapie stellen sie sich zumeist unscharf berandet dar. Sie weisen eine höhere Dichte auf als seröse Flüssigkeiten, was bei der Abgrenzung von benignen zystischen Läsionen hilfreich sein kann. Bei Vorliegen einer Fettleber können sich Metastasen des kolorektalen Karzinoms allerdings auch isodens bis hyperdens darstellen [19]. In der arteriellen Phase kann infolge vaskulärer Proliferation und inflammatorischer Infiltration eine zarte ringförmige KM-Anreicherung abgrenzbar sein (■ **Abb. 1**) [19]. In der MRT erscheinen Metastasen kolorektaler Karzinome in der nativen T1-Wichtung meist hypointens (■ **Abb. 5**) und in der T2-Wichtung gering bis mäßig hyperintens. Zentrale Einschmelzungen können Ausdruck eines schnellen Wachstums sein. Aufgrund fehlender intakter Hepatozyten erscheinen Metastasen des kolorektalen Karzinoms in der hepatobiliären Phase mit Gd-EOB-DTPA normalerweise hypointens im Vergleich zum umliegenden intakten Leberparenchym [20]. Wichtige maligne Differenzialdiagnosen von Lebermetastasen sind primäre Lebermalignome, v. a. das hepatozelluläre Karzinom und das cholangiozelluläre Karzinom. Die bildgebenden Charakteristika dieser beiden Entitäten werden im Kurs „Von der radiologischen Diagnostik zur Therapie des HCC“ vorgestellt.



Abbildung 1

Die kontrastmittelverstärkte CT zeigt eine hypovaskuläre Metastase mit einem ringförmigen Rand-Enhancement in Lebersegment V; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer



Abbildung 2

Die kontrastmittelverstärkte CT-Aufnahme zeigt multiple hypervaskularisierte Lebermetastasen; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer

Abbildung 3

In der kontrastmittelverstärkten CT-Aufnahme kommt in Lebersegment V eine muzinöse Metastase eines schleimbildenden kolorektalen Karzinoms zur Darstellung; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer

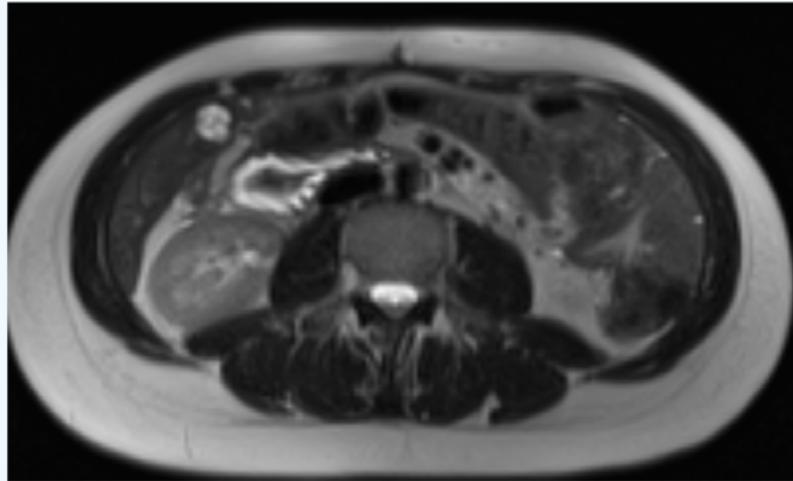


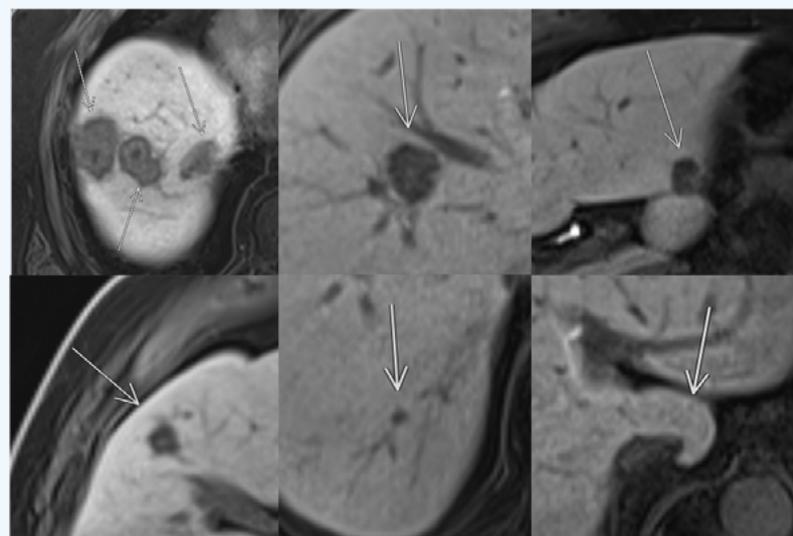
Abbildung 4

Die kontrastmittelverstärkte CT zeigt ausgedehnte Lebermetastasen im rechten Leberlappen mit verflüssigender (kolliquativer) Nekrose; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer



Abbildung 5

MRT-Aufnahme in hepatobiliärer Spätphase (fettgesättigte T1-Sequenz nach 20 Min), mehrere Lebermetastasen kommen hypointens zur Darstellung; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. med. Timo A. Auer



Bildgebung in der Therapieplanung bei kolorektalem Karzinom

Entsprechend der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom soll die Abdomensonografie primär zur Abklärung von Lebermetastasen eingesetzt werden [21]. Die Sensitivität der sonografischen Untersuchung beträgt hierbei 63 bis 86 % und die Spezifität 98 %. Bei verdächtigen Befunden, unzureichender Beurteilbarkeit der Leber oder klinischem Verdacht auf Lebermetastasen (trotz eines unauffälligen Sonografiebefundes) ist eine Mehrzeilen-CT des Abdomens indiziert. Die Sensitivität und Spezifität der CT liegen hierfür bei 75 bis 83 % bzw. 95 bis 98 %. Die Mehrzeilen-CT ist besonders geeignet für die Zuordnung der metastatischen Läsionen zu den Lebervenen, den Hilusstrukturen und der Vena cava. Diese Zuordnung ist für die Einschätzung der Resektabilität und für die präoperative Planung von großer Bedeutung [21]. Das Ausmaß der Lebermetastasierung wird allerdings am besten durch die MRT erfasst. Sensitivität und Spezifität der MRT betragen hierbei 80 bis 88 % sowie 93 bis 97 %. Die MRT ist zudem für die Detektion von Läsionen ≤ 10 mm [22] und hinsichtlich Metastasennachweis bei Fettleber [14] vorteilhaft und der CT überlegen. Die diagnostische Genauigkeit der MRT kann durch den Einsatz der DWI und der Verwendung leberspezifischer KM erhöht werden [23]. Obgleich die S3-Leitlinie die kontrastmittelverstärkte Sonografie prinzipiell als der CT und MRT annähernd gleichwertig anerkennt, betont sie, dass ein optimales Untersuchungsergebnis einen hohen Qualitätsstandard hinsichtlich technischer Ausrüstung und Erfahrung des Untersuchers voraussetzt. Dazu kann die kontrastmittelverstärkte Sonografie aufgrund der körperlichen Konstitutionen schnell an ihre Grenze gelangen [21]. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/PET-CT hat aktuell keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms, da ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden konnte. Ob die ergänzende PET-CT-Untersuchung überflüssige Laparotomien (klinisch relevanter Endpunkt) verhindern kann, ist bisher nicht vollständig geklärt [24].

Bildgebende Verlaufskontrolle von kolorektalen Metastasen

Eine Größenreduktion ist das klassische radiologische Beurteilungskriterium für ein Therapieansprechen. Für eine standardisierte Beurteilung können hierfür die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“- (RECIST-)Kriterien angewandt werden [25]. Bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms kommt es nach systemischer Behandlung mit neueren Antikörpern wie Bevacizumab neben der Größenabnahme zu weiteren morphologischen Veränderungen. Im Fall eines Therapieansprechens können Metastasen des kolorektalen Karzinoms unter antiangiogenetischer Behandlung eine homogene Dichteminderung bis hin zu einem pseudozystischen Erscheinungsbild aufweisen. Gleichzeitig stellt sich die Begrenzung zum umgebenden Leberparenchym meist schärfer dar [16]. Das Ansprechen der einzelnen Metastasen kann bei einem multifokalen Befall einheitlich oder heterogen sein. Im Falle eines Rezidivs nimmt die intraläsionale Heterogenität von Lebermetastasen häufig wieder zu, und die Randbegrenzung zum umliegenden Parenchym wird unschärfer. Läsionen, die sich unter Therapie vermeintlich neu manifestieren, können hinsichtlich der Beurteilung des Therapieansprechens einen Fallstrick darstellen. Zum Teil können Metastasen in der initialen Bildgebung aufgrund eines zum umliegenden Leberparenchym isodensen Signals maskiert sein und sich erst infolge der Therapie demarkieren [26]. Im Rahmen einer neoadjuvanten systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms kann es zum sogenannten „Phänomen der verschwindenden Metastasen“ kommen, also einer vollständigen radiologischen Remission metastatischer Leberläsionen. Die Tatsache, dass die histologische Aufarbeitung dennoch in 11 bis 67 % solcher Fälle residuales metastatisches Gewebe nachweist, unterstreicht, wie anspruchsvoll die bildgebende Verlaufsbeurteilung sein kann [27]. Für die Nachsorge bei Zustand nach kolorektalem Karzinom wird ein routinemäßiger Einsatz der CT nicht empfohlen [21], da ein Überlebensvorteil für dieses Vorgehen nicht nachgewiesen werden konnte [28]. Empfohlen wird die CT im Rahmen der

Nachsorge weiterhin nur bei konkretem Verdacht auf metastatisches Rezidiv. Alternativ kann in einem solchen Szenario auch die MRT eingesetzt werden [21].

MULTIMODALE THERAPIE

Die Therapie einer hepatisch metastasierten Tumorerkrankung setzt eine multidisziplinäre Zusammenarbeit voraus (■ **Abb. 6**) [29]. Neben den systemischen, chirurgischen und interventionellen Therapieverfahren sind Psychoonkologie, Ernährungsberatung, Palliativmedizin und Physiotherapie wichtige Säulen der Behandlung.

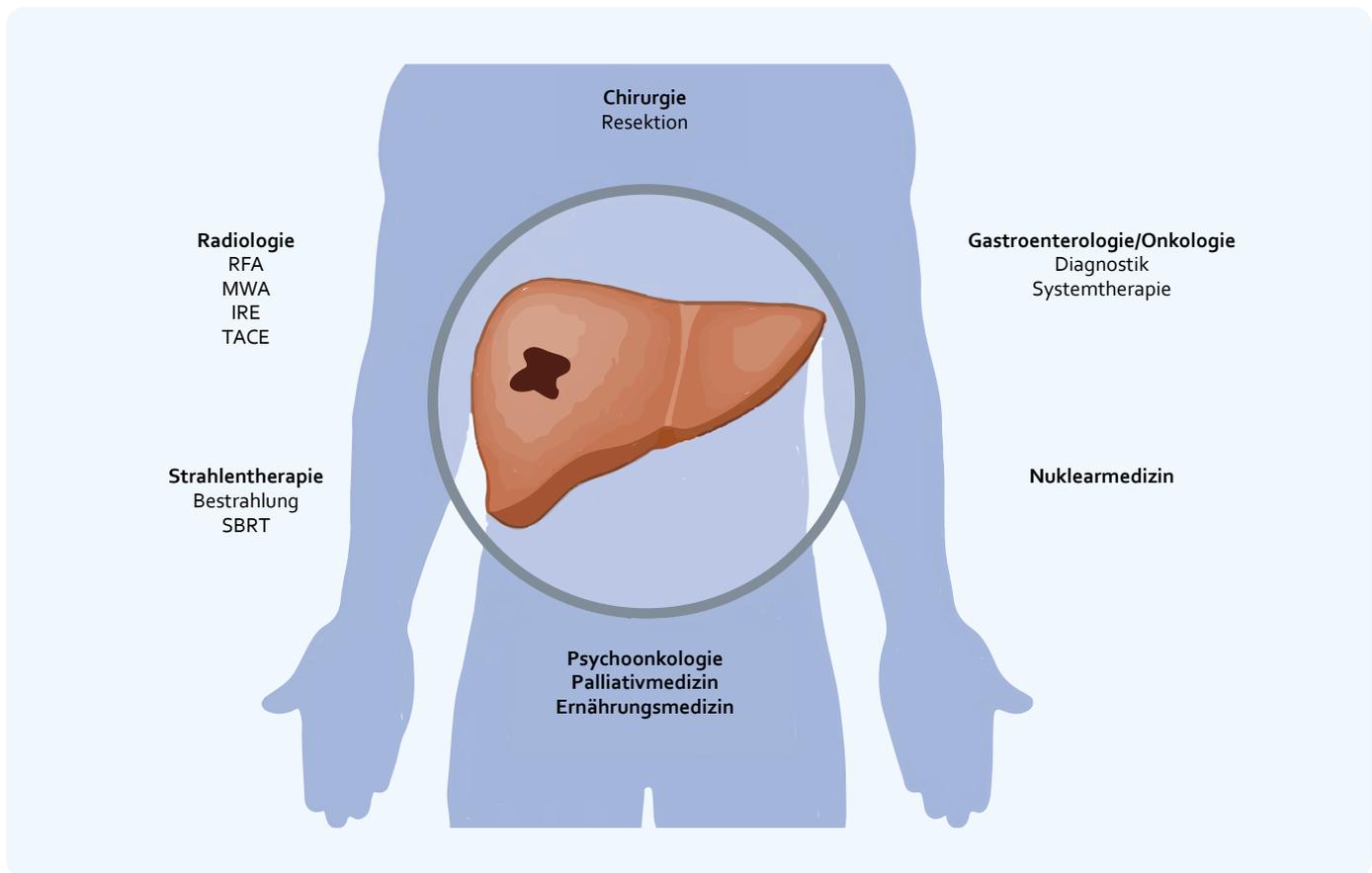


Abbildung 6

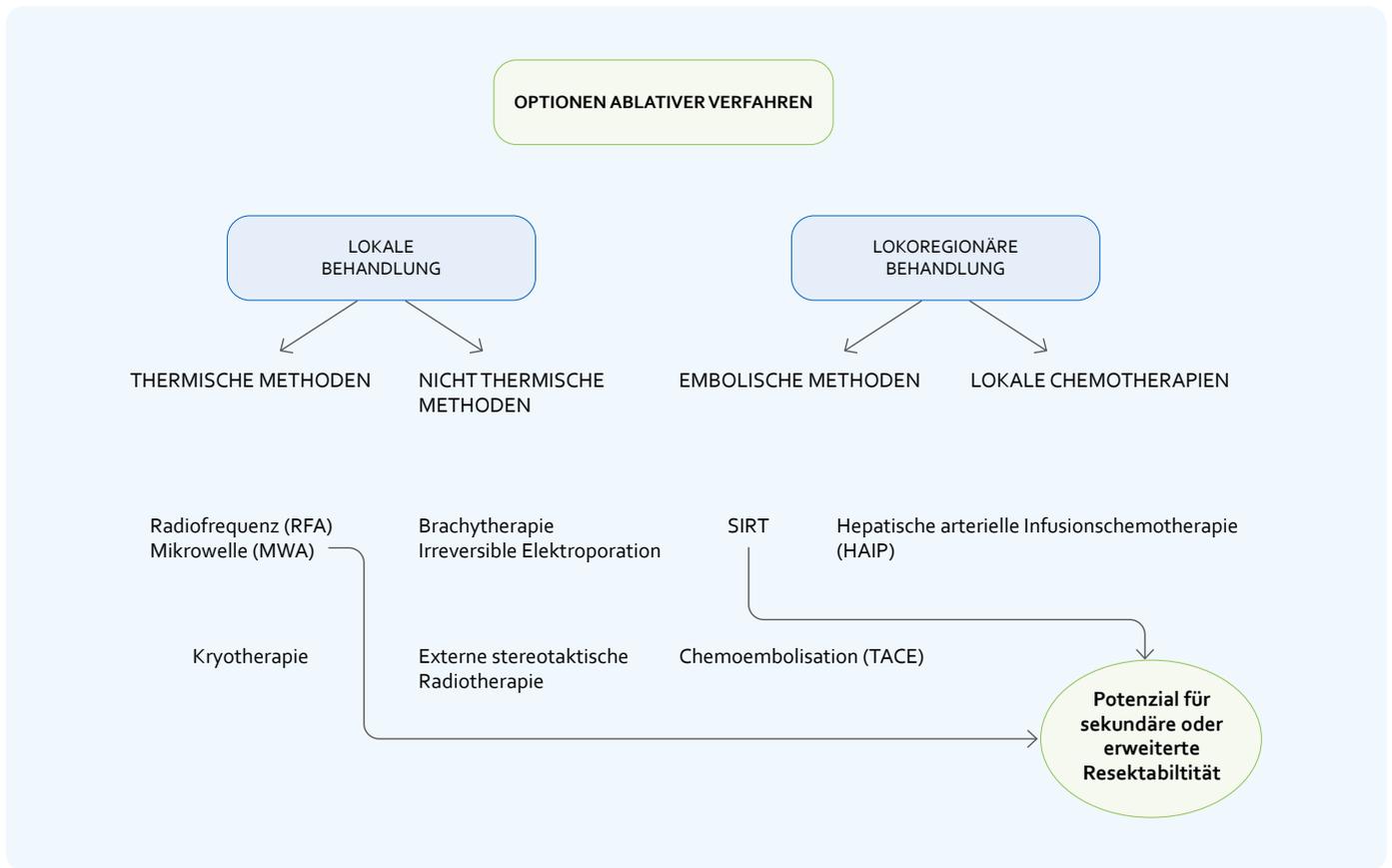
Übersicht zur interdisziplinären Behandlung von Lebermetastasen; modifiziert nach [29]

Abkürzungen

- IRE = irreversible Elektroporation
- MWA = Mikrowellenablation
- RFA = Radiofrequenzablation
- SBRT = stereotaktische Bestrahlung
- TACE = transarterielle Chemoembolisation

Chirurgische Therapie

Sowohl in der Therapie des Primärtumors als auch in der Behandlung von Lebermetastasen ist eine R0-Resektion prognosebestimmend [30]. Die sicherste Methode zur In-sano-Entfernung von Lebermetastasen ist die Leberteilresektion. Bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, die initial nicht resezierbar sind, kann durch neoadjuvante Chemotherapie und interventionelle Verfahren ein Downstaging und damit eine sekundäre Resezierbarkeit erreicht werden [31]. Lokal ablativ Verfahren stellen eine wichtige Ergänzung im multimodalen Behandlungsplan dar. Sie können entweder allein oder in Kombination mit der chirurgischen Therapie (intraoperativ oder sequenziell) eingesetzt werden (■ **Abb. 7**). So besteht z. B. die Möglichkeit der interventionellen portal-venösen Embolisation. Dabei wird versucht, das funktionsfähige Restlebertvolumen zu erhöhen, um eine unzureichende Leberfunktion auszugleichen und das Tumolvolumen präoperativ zu verkleinern. Hierfür erfolgt ultraschallgesteuert nach perkutaner transhepatischer Punktion eines Pfortaderastes eine Embolisation des zu resezierenden Lebergewebes mittels Mikrocoils oder Mikropartikeln. In Studien fanden sich ähnlich günstige Ergebnisse nach Embolisation und anschließender Resektion wie bei primärer Resektion von Lebermetastasen [32].



Lokal ablative Verfahren

Lokal ablative Therapieverfahren kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn die anatomische Ausbreitung von Lebermetastasen oder der Allgemeinzustand eine chirurgische Resektion nicht zulassen. In einer solchen Situation kommen v. a. die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) sowie die CT-Hochdosisbrachytherapie (CT-HDRBT – „high dose rate brachytherapy“), auch Afterloading genannt, zum Einsatz. Alle drei Methoden sind prinzipiell in der Lage, Lebermetastasen vollständig zu zerstören, und bieten somit ein potenziell kuratives Behandlungskonzept. Nach Intervention verbleibt in aller Regel eine Narbe. Der größtmögliche Tumordurchmesser, der auf diese Weise behandelt werden kann, variiert je nach Methode und auch je nach Studie. In der Praxis hat sich ein Metastasendurchmesser von 30 mm für die klassischen hyperthermischen Verfahren als Obergrenze durchgesetzt. Mithilfe der CT-HDRBT können auch teilweise größere Metastasen bis zu einer Größe von 10 cm behandelt werden [33]. Lokal ablative Verfahren können auch bei nicht resektablen Lebermetastasen eingesetzt werden. Kandidaten für ein lokal ablatives Konzept sind zudem Patienten, deren Allgemeinzustand einen chirurgischen Eingriff nicht zulässt oder die bereits zuvor eine Resektion ohne anhaltenden Erfolg erhalten haben [21]. Die erwähnten ablativen Verfahren können auch in Kombination mit der chirurgischen Resektion durchgeführt werden. Neuere Daten suggerieren, dass die primäre RFA bei solitären Lebermetastasen <3 cm ähnlich gute Ergebnisse erreicht wie die chirurgische Resektion [34, 35]; die Datenlage gilt allerdings bisher nicht als ausreichend für eine Empfehlung bei fehlender Kontraindikation für eine operative Therapie [21]. Die Bestrahlung der Leber war lange Zeit umstritten, v. a. aufgrund der Gefahr eines strahleninduzierten akuten Leberversagens. Durch moderne Bestrahlungsprotokolle ist es heute allerdings möglich, die effektive Dosis wesentlich präziser zu applizieren und die Therapie somit effektiver und verträglicher zu gestalten [36]. In einzelnen Studien konnte mithilfe der selektiven internen Radiotherapie (SIRT), die meist bei einem schon sehr fortgeschrittenen Metastasierungsstadium eingesetzt wird, ein

Abbildung 7

Optionen ablativer Verfahren von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms; adaptiert nach [31]

verlängertes medianes Überleben sowie ein verlängertes Intervall bis zur Progression von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erreicht werden. Die SIRT ist ein endovaskuläres Verfahren, bei dem relative unselektiv radioaktive Mikrosphären in den Tumor appliziert werden können. Eine abschließende Bewertung der SIRT für diese Indikation ist gegenwärtig allerdings noch nicht möglich [37].

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Ansatzpunkt für die vaskulären Verfahren ist die arterielle Gefäßversorgung maligner Leberläsionen, die hauptsächlich aus der Arteria hepatica erfolgt. Für die Therapie werden Embolisationsmittel und Chemotherapeutika supraselektiv in arterielle Tumorgefäße appliziert. Es wird einerseits eine lokale Tumorschämie induziert. Gleichzeitig werden höhere und länger anhaltende Konzentrationen des Chemotherapeutikums im Tumorgewebe erreicht. Zugleich wird durch Umgehung einer systemischen Gabe eine bessere Verträglichkeit erzielt [31]. Eingesetzt wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowohl für das Downstaging als auch in der palliativen Therapie. Durch Palliativtherapie mittels TACE kann bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom ein medianes Überleben von elf bis 14 Monaten erreicht werden [38]. Die TACE kann mit weiteren neoadjuvanten oder palliativen Therapieoptionen kombiniert werden. So lässt sich durch die Kombination aus „Drug-eluting bead“- (DEB-)TACE und Bevacizumab/FOLFOX (Folinsäure – FOL, 5-Fluorouracil – F, Oxaliplatin – OX) eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und eine höhere sekundäre Resektionsrate erreichen [39].

FAZIT

- Metastasen sind die häufigsten malignen Leberläsionen; sie liegen oftmals multifokal vor und weisen eine variable Morphologie auf.
- Die kontrastmittelverstärkte CT stellt die Standarduntersuchung zur Abklärung von Lebermetastasen dar.
- Die CT weist eine gute Sensitivität und Spezifität in der Leberbildgebung auf, ihre Aussagekraft ist jedoch v. a. bei Läsionen <1 cm und bei Vorliegen einer Fettleber begrenzt.
- Die MRT ist bei der Beurteilung von Leberläsionen anderen Verfahren überlegen.
- Mithilfe der MRT können auch Läsionen <1 cm zuverlässig erfasst und beurteilt werden, insbesondere unter Einsatz von hepatobiliärem KM und diffusionsgewichteten Sequenzen.
- Die chirurgische Resektion gilt weiterhin als das einzige kurative Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen.
- Die interventionelle Radiologie kann im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes für das Downstaging von Lebermetastasen eingesetzt werden, sodass diese in kurativer Intention sekundär reseziert werden können.
- Bei nicht resezierbaren Lebermetastasen können interventionelle radiologische Verfahren wie die TACE befriedigende palliative Ergebnisse erzielen.

LITERATUR

1. Steffani M et al. Lebermetastasen – interdisziplinäre Therapie. InFo Hämatologie + Onkologie 2020;23:49–58
2. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. Magn Reson Imaging Clin N Am 2000;8:741–756
3. Griscom JT, Wolf PS. Liver Metastasis [Letztes Update: 18. September 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021
4. Zech CJ et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. Br J Surg 2014;101:613–621
5. Abdalla EK et al. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1271–1280
6. Hoffmann K et al. Liver Resection for Multimodal Treatment of Breast Cancer Metastases: Identification of Prognostic Factors. Ann Surg Oncol 2010;17:1546–1554
7. Gallinger S et al. Liver Resection for Colorectal Cancer Metastases. Curr Oncol 2013;20:255–265
8. Maher B et al. The management of colorectal liver metastases. Clin Radiol 2017;72:617–625
9. Breitenseher J et al. Moderne Bildgebung der Lebermetastasen. Radiologe 2015;55:36–42
10. Pöhler GH, Ringe KI. Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie der Leber. Radiologe 2019;59:804–811
11. Ba-Ssalamah A et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. Eur Radiol 2009;19:342–357
12. Soyer P et al. Detection of Hypovascular Hepatic Metastases at Triple-Phase Helical CT: Sensitivity of Phases and Comparison with Surgical and Histopathologic Findings. Radiology 2004;231:413–420
13. Zech CJ et al. Bildgebende radiologische Diagnostik und Verlaufsbeurteilung beim HCC. Der Onkologe 2018;24:680–691
14. Berger-Kulemann V et al. Gadoteric acid-enhanced 3.0T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. Eur J Surg Oncol (EJSO) 2012;38:670–676
15. Danet I-M et al. Spectrum of MRI Appearances of Untreated Metastases of the Liver. Am J Roentgenol 2003;181:809–817
16. Boonsirikamchai P et al. CT Findings of Response and Recurrence, Independent of Change in Tumor Size, in Colorectal Liver Metastasis Treated With Bevacizumab. Am J Roentgenol 2011;197:W1060–6
17. Sugawara Y et al. Cystic liver metastases from colorectal cancer. J Surg Oncol 2000;74:148–152
18. Hale HL et al. CT of calcified liver metastases in colorectal carcinoma. Clin Radiol 1998;53:735–741
19. Kanematsu M et al. Imaging liver metastases: Review and update. Eur J Radiol 2006;58:217–228
20. Ringe KI et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver. Am J Roentgenol 2010;195:13–28
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF-Registrierungsnummer: 021/007OL. <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; aufgerufen im Januar 2023
22. Vreugdenburg TD et al. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2016;31:1739–1749
23. Vilgrain V et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoteric acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. Eur Radiol 2016;26:4595–4615
24. Ruers TJM et al. Improved Selection of Patients for Hepatic Surgery of Colorectal Liver Metastases with ¹⁸F-FDG PET: A Randomized Study. J Nucl Med 2009;50:1036–1041
25. Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228–247
26. Reiter MJ et al. Role of imaging for patients with colorectal hepatic metastases: what the radiologist needs to know. Abdom Imaging 2015;40:3029–3042
27. Jhaveri KS et al. Prospective comparison of gadoteric acid-enhanced liver MRI and contrast-enhanced CT with histopathological correlation for preoperative detection of colorectal liver metastases following chemotherapy and potential impact on surgical plan. HPB 2017;19:992–1000
28. Mäkelä JT. Five-Year Follow-up After Radical Surgery for Colorectal Cancer. Arch Surg 1995;130:1062
29. Luedde T et al. Interdisziplinäre Therapie kolorektaler Lebermetastasen. Der Gastroenterologe 2016;11:479–488
30. Hadden WJ et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. HPB 2016;18:209–220

31. Braunwarth E, Stättner S. Multimodales Management nichtresektabler Lebermetastasen – neue Therapieoptionen mit Ausblick auf sekundäre Resektion. *J Gastroenterol Hepatol Erkrank* 2021;19:10–17
32. Madoff DC et al. Portal Vein Embolization in Preparation for Major Hepatic Resection: Evolution of a New Standard of Care. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:779–790
33. Collettini F et al. Unresectable Colorectal Liver Metastases: Percutaneous Ablation Using CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy (CT-HDBRT). *RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2014;186:606–612
34. Kim KH et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 2011;81:25
35. Mulier S et al. Radiofrequency Ablation Versus Resection for Resectable Colorectal Liver Metastases: Time for a Randomized Trial? *Ann Surg Oncol* 2008;15:144–157
36. Petrelli F et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiother Oncol* 2018;129:427–434
37. Townsend A et al. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; online veröffentlicht am 7. Oktober 2009
38. Gruber-Rouh T et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer* 2014;134:1225–1231
39. Martin RCG et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121:3649–3658

Autor

PD Dr. med. Timo Alexander Auer
Klinik für Radiologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © RFBSIP – Adobe Stock

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage bezüglich Lebermetastasen ist richtig?

- Lebermetastasen kommen seltener vor als primäre Lebermalignome.
- Etwa 10 % der Lebermetastasen sind auf ein kolorektales Karzinom zurückzuführen.
- Lebermetastasen manifestieren sich im Krankheitsverlauf bei etwa 20 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom.
- Bereits bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms finden sich in etwa 20 % der Fälle Lebermetastasen.
- Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist der Therapieansatz grundsätzlich immer palliativ.

? Welche Aussage zur Computertomografie (CT) für die Abklärung von Lebermetastasen ist NICHT richtig?

- Die CT gilt heute als Standardverfahren der onkologischen Bildgebung.
- Die CT eignet sich für das Staging bei hepatisch metastasierter Tumorerkrankung.
- Für den Großteil aller Lebermetastasen ist die Bildakquisition in der portalvenösen Phase nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels am wichtigsten.
- Verkalkte Läsionen sind besonders in Nativaufnahmen sichtbar.
- Die CT gilt gegenüber der Magnetresonanztomografie (MRT) insbesondere bei Vorliegen einer Fettleber als überlegen.

? Welche Aussage bezüglich der Rolle der MRT in der Diagnostik von Lebermetastasen trifft zu?

- Die MRT gilt als Goldstandard für die diagnostische Abklärung fokaler Leberläsionen.
- Bei kleineren Läsionen von <1 cm Durchmesser ist die CT der MRT diagnostisch überlegen.
- Vorteil der MRT gegenüber der CT ist v. a. die im Vergleich schnellere Bildakquisition.
- Für die Leberdiagnostik werden allein T1-gewichtete Sequenzen genutzt.
- Der Einsatz von leberspezifischen Kontrastmitteln bringt keinen Zusatznutzen.

? Bei welchem Primärtumor stellen sich Lebermetastasen in Schnittbildverfahren typischerweise hypervaskularisiert dar?

- Kolorektales Karzinom
- Bronchialkarzinom
- Malignes Melanom
- Mammakarzinom
- Lymphom

? Welche Aussage zu den CT-grafischen Charakteristika von Lebermetastasen trifft NICHT zu?

- Lebermetastasen können morphologisch sehr variabel zur Darstellung kommen.
- Ein zystisches Erscheinungsbild schließt das Vorliegen von kolorektalen Metastasen aus.
- Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms können sich muzinös darstellen.
- Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zeigen sich in der portalvenösen Phase meist hypodens.
- Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms stellen sich vor Therapie zumeist unscharf berandet dar.

? Welche Aussage bezüglich der MRT zur Abklärung von Lebermetastasen trifft zu?

- In nativen T1-gewichteten Sequenzen erscheinen Metastasen des kolorektalen Karzinoms zumeist hyperintens.
- Metastasen des kolorektalen Karzinoms erscheinen in nativen T2-gewichteten Sequenzen zumeist hypointens.
- Bei Verdacht auf Gallenwegbeteiligung ist eine zusätzliche Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie (MRCP) sinnvoll.
- Metastasen des kolorektalen Karzinoms erscheinen in der hepatobiliären Phase mit Gd-EOB-DTPA normalerweise hyperintens.
- Für zusätzliche diffusionsgewichtete Sequenzen konnte kein Zusatznutzen für die Abklärung von Lebermetastasen nachgewiesen werden.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage bezüglich Bildgebung der Leber für die Therapieplanung bei kolorektalem Karzinom ist NICHT richtig?

- Bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms bietet sich zur initialen Abklärung die Abdomensonografie an.
- Die Abdomensonografie weist grundsätzlich eine Spezifität >95 % in der Detektion von Lebermetastasen auf.
- Die Mehrzeilen-CT ist geeignet für die präoperative Zuordnung der metastatischen Läsionen zu venösen und Hilusstrukturen.
- Das Ausmaß der Lebermetastasierung wird am besten durch die MRT erfasst.
- Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/PET-CT gilt für das Staging des kolorektalen Karzinoms als unverzichtbar.

? Welche Aussage zur radiologischen Bildgebung in der Verlaufskontrolle von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms ist NICHT richtig?

- Eine Größenreduktion ist das klassische radiologische Beurteilungskriterium für das Therapieansprechen.
- Im Falle eines Ansprechens auf systemische Therapien wird die Begrenzung zum umliegenden gesunden Leberparenchym meist unschärfer.
- Für eine standardisierte Beurteilung können hierfür die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“- (RECIST-)Kriterien angewandt werden.
- Unter antiangiogenetischer Behandlung können Metastasen des kolorektalen Karzinoms eine homogene Dichteminderung zeigen.
- Das Ansprechen der einzelnen Metastasen kann sich bei multifokalem Befall heterogen darstellen.

? Welche Aussage zur Therapie von Lebermetastasen trifft NICHT zu?

- Sowohl in der Therapie des Primärtumors als auch in der Behandlung von Lebermetastasen ist eine R0-Resektion prognosebestimmend.
- Die sicherste Methode zur In-sano-Entfernung von Lebermetastasen ist die Leberteileresektion.
- Bei primär nicht resezierbaren kolorektalen Metastasen sind neoadjuvante Chemotherapie und interventionelle Verfahren zum Ziel des Downstagings geeignet.
- Chirurgische und lokal ablativ Verfahren stellen Therapiealternativen dar und eignen sich nicht für eine Kombination.
- Durch eine portalvenöse Embolisation kann eine Vergrößerung des gesunden Leberrestvolumens und ein Downstaging von Tumormetastasen erreicht werden.

? Welche Aussage zu den lokal ablativen Therapieverfahren und der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei Lebermetastasen trifft zu?

- Mithilfe der Radiofrequenzablation (RFA) können Lebermetastasen bis zu einem Durchmesser von 70 mm vollständig zerstört werden.
- Bei solitären Lebermetastasen <3 cm soll die RFA bei körperlich fitten Patienten vor chirurgischer Resektion bevorzugt eingesetzt werden.
- Die TACE eignet sich für das Downstaging initial nicht resezierbarer Lebermetastasen.
- Die TACE kommt ausschließlich in palliativer Intention zum Einsatz.
- Die Palliativtherapie mittels TACE kann nur klinische Beschwerden, die infolge des lokalen Tumorwachstums entstehen, reduzieren; sie verlängert nicht das Überleben.