

Interventionelle und chirurgische Therapie non-kolorektaler Lebermetastasen



Autoren

Daniela Kniepeiss¹, Emina Talakić², Peter Schemmer³

Institute

- 1 Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie an der Universitätsklinik für Chirurgie; Universitätsklinikum Graz, Österreich
- 2 Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 3 Fachbereich für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Graz an der Universitätsklinik für Chirurgie; Medizinische Universität Graz, Österreich

Bibliografie

TumorDiagn u Ther 2021; 42: 585–597

DOI 10.1055/a-1557-7043

ISSN 0722-219X

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Allgemein- und
Viszeralchirurgie up2date 2020; 14: 379–395;
doi:10.1055/a-1030-8254

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter Schemmer, MBA, FACS
Fachbereich für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Graz
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 29,
A-8036 Graz, Österreich
peter.schemmer@medunigraz.at

ZUSAMMENFASSUNG

In der Vergangenheit wurden Resektionen oder Transplantationen wegen non-kolorektaler Lebermetastasen durch die Abwägung von geringem Überlebensvorteil und Komplikationsrate eher zurückhaltend indiziert. Mittlerweile zählt die Leberchirurgie jedoch zu den komplikationsarmen Standardverfahren in der Tumorthherapie, die unter Einbettung in multimodale Therapiekonzepte zu einer deutlichen Steigerung des Patientenüberlebens führen.

Einleitung

ABKÜRZUNGEN

CT	Computertomografie
cTACE	konventionelle transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-eluting Bead-transarterielle Chemoembolisation
ET	endovaskuläre Techniken
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IR	interventionelle Radiologie
IRE	irreversible Elektroporation
LK	Lymphknoten
LM	Lebermetastasen
LT	Lebertransplantation

NET	neuroendokriner Tumor
MRT	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization

Lebermetastasen (LM) treten in bis zu 90 % entweder bereits gleichzeitig mit der Diagnose des Primärtumors oder zu einem späteren Zeitpunkt auf. Während die Resektion von kolorektalen, aber auch die Resektion oder Transplantation wegen neuroendokriner Leber-

metastasen mit einer signifikanten Verbesserung des 5-Jahres-Patientenüberlebens von bis zu 80 % zur Standardtherapie gehört [1–3], wird eine Resektion von non-kolorektalen und non-neuroendokrinen LM noch immer aufgrund der unterschiedlichen zugrunde liegenden Tumoren kontrovers diskutiert. Ursächlich ist hierfür der unter Berücksichtigung aller infrage kommenden Tumorentitäten deutlich geringere Überlebensvorteil in Abhängigkeit von der biologischen Aggressivität des Tumors [4]. Randomisierte kontrollierte Studien, die zur Entscheidungsfindung hinsichtlich Leberchirurgie als Therapieoption dienlich wären, fehlen. Reviews von Fallserien mit ≥ 100 Leberresektionen wegen LM von non-kolorektalen Karzinomen und non-neuroendokrinen Tumoren stehen jedoch zur Verfügung [4]. Sie zeigen ein 5-Jahres-Patientenüberleben von bis zu 42 %, mit einer medianen Überlebenszeit von bis zu 49 Monaten. Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate war bis zu 29 %, das mediane rezidivfreie Überleben bis zu 21 Monate. Ohne Behandlung liegt das 5-Jahres-Überleben jedoch bei nur $< 5\%$ [5]. Risikofaktoren für ein schlechtes Überleben waren unter anderem:

- die Art des Primärtumors,
- ein kurzes Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und Leberresektion,
- extrahepatische Manifestation des Tumors,
- Anzahl und Größe der LM,
- Ausmaß der Leberresektion.

Insgesamt konnte in der letzten Zeit gezeigt werden, dass eine gute Patientenselektion, die technischen Fortschritte in der chirurgischen Therapie und die Anwendung eines Risikoscores zur Prognoseabschätzung zu einem deutlich besseren Outcome führten [6–9], sodass es zukünftig nicht mehr gerechtfertigt ist, Patienten mit non-kolorektalen, non-endokrinen Metastasen eine Leberresektion vorzuenthalten. Die besten Ergebnisse konnten mit multidisziplinären und multimodalen Ansätzen erzielt werden, wobei Therapiekonzepte ohne Chirurgie ein Überleben von nur wenigen Monaten gewährleisteten [10].

Eine Lebertransplantation (LT) stellt unter Einhaltung definierter Kriterien [11] ein etabliertes Verfahren für die Therapie von LM neuroendokriner Tumoren dar. Ein Überlebensvorteil konnte in den letzten Jahren auch für kolorektale LM gezeigt werden [12], andere Indikationen kommen nur als vereinzelte Fallbeschreibungen vor und haben keine Evidenz [13, 14].

Lokoregionäre Behandlungsmethoden sind hinsichtlich ihrer therapeutischen Bedeutung limitiert und alleingegenommen eher von palliativer Bedeutung bei der Behandlung von LM. Die Indikation für eine lokale Behandlung wird individuell für jeden Patienten in Betrachtung der Biologie, der Lokalisation und Krankheitslast der LM bestimmt [15].

Da die moderne Therapie von LM häufig multimodal ist, wird der optimale Therapieansatz individuell durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus Viszeralchirurgen, Onkologen, interventionellen Radiologen und Strahlentherapeuten im Rahmen eines Tumorboards getroffen.

Der vorliegende Beitrag stellt einen Überblick von interventioneller und chirurgischer Therapie bei non-kolorektalen LM dar.

ÜBERBLICK

Die Indikation zur chirurgischen und/oder interventionellen Therapie von non-kolorektalen LM ist von zahlreichen Faktoren wie der Art des Primärtumors, der Resektabilität, dem Tumor-Grading, der Anzahl und Größe der LM, dem Patientenalter, der Länge des Intervalls zwischen Resektion des Primärtumors und aufgetretener LM und der extrahepatischen Tumormanifestation abhängig und spielt für das Patientenüberleben eine große Rolle. Letztendlich wird das Therapiekonzept in chirurgisch geführten interdisziplinären Tumorboards patientenindividuell festgelegt.

Interventionelle Therapie

Basierend auf unterschiedlichen physikalischen Prinzipien stehen in der klinischen Anwendung verschiedene lokoregionäre Therapiemodalitäten zur Verfügung. Diese können perkutan, laparoskopisch oder im Rahmen offener chirurgischer Eingriffe durchgeführt werden. Der perkutane Ansatz stellt ein minimalinvasives Verfahren dar und wird bildgebend unterstützt mittels Ultraschall (US), Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt. Die Ablationstechniken sind jedoch bei in der Bildgebung eingeschränkter Sichtbarkeit des Tumors erschwerter [16].

Vor allem Tumorgöße, -anzahl und -lage sind bei lokalablativen Verfahren hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit entscheidend. Sie können isoliert bei Kontraindikationen zur Resektion/Transplantation, aber auch im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten indiziert sein [17].

Wertigkeit der interventionellen Therapie

Schnittbildtechniken (CT, MRT) ermöglichen dreidimensionale Behandlungsplanungen, welche insbesondere bei überlappenden Ablationszonen in größeren oder anatomisch komplexeren Tumorformationen wichtig sind. Insbesondere die Verwendung von stereotaktischen Navigationssystemen und Zielgeräten verbessern das Ergebnis von Ablationsverfahren. Die Ablationstechniken bieten eine parenchymchonende, sichere und praktikable Alternative zu den chirurgischen Eingriffen mit einer geringen Rate von Nebenwirkungen, außerdem gehen sie mit Reduktion von postinterventionellen Kosten einher. Die interventionellen Techniken sind bei schwer erkennbaren Tumoren, aber auch bei widersprüchlichem Tumorstadium aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsmodalitäten eingeschränkt anwendbar. Über die potenzielle Rolle der endovaskulären Techniken in der palliativen Behandlung von LM wurde lediglich in Fallberichten, Kurzberichten und retrospektiven Kohortenstudien berichtet. Bisher fehlen diesbezüglich langfristige Ergebnisse. Die ersten Ergebnisse der Radioembolisation/selektiven internen Radiotherapie (SIRT) bei Melanommetastasen sind vielversprechend und zeigten ein längeres Überleben in kleinen Patientenkohorten mit geringen Toxizitätsraten [16].

Lokal-ablative Verfahren

Minimalinvasive Verfahren basieren auf einer gezielten Gewebeschädigung durch:

- Erhitzen (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, laserinduzierte Thermoablation),
- Frieren (Kryotherapie),
- Bestrahlung (perkutane stereotaktische Radiatio, interstitielle Brachytherapie),
- elektrische Schädigung der Zellmembranen (irreversible Elektroporation).

Die ideale Läsionsgröße für eine Ablation ist kleiner als 3 cm, ausreichend entfernt von den vulnerablen Strukturen (Gallenblase, Ductus hepatocholedochus, Zwerchfell, Perikard). Es können mehrere Läsionen ablatiert werden. Jedoch werden aufgrund der eingeschränkten Leberparenchymreserve und des Zeitaufwands pro Sitzung üblicherweise maximal 3 Metastasen behandelt.

Tumoren, die größer als 3 cm sind, werden aufgrund des Risikos eines lokalen Wiederauftretens nach Radiofrequenzablation (RFA) routinemäßig mit anderen regionalen Therapien behandelt. Größere Tumoren können mittels vorausgehender Chemoembolisationen eventuell soweit an Größe abnehmen, dass eine Thermoablation möglich ist. Ansonsten erfordert die Thermoablation großer Tumoren eine gleichzeitige oder sequenzielle überlappende Positionierung von mehreren Ablationssonden, um das Verbleiben vom Resttumorgewebe zu vermeiden [18].

Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine weit verbreitete, ausführlich untersuchte und etablierte Behandlungsmethode. Sie basiert auf einer Proteindenaturierung mit thermischer Koagulation, die durch Elektroden verursacht wird, die direkt in das Zentrum des Tumors eingeführt werden. Hierfür wird ein hochfrequenter Wechselstrom (450–500 kHz) durch eine Elektrode (die Sonde, die in den Tumor eingeführt wird) geleitet. Dadurch wird die Reibungswärme erzeugt (50–105 °C), welche in die umgebenden Tumorzellen geleitet wird, was zu einer Koagulationsnekrose und zum Zelltod führt.

Die Limitation einer RFA ist der sogenannte „heat sink effect“ – der gewebeschädigende Effekt der Thermoablation ist durch den von größeren Blutgefäßen bewirkten Wärmeabtransport limitiert. Das bedeutet, dass die sich in unmittelbarer Nähe von Lebergefäßen befindlichen Tumorzellen unter Umständen nicht ausreichend geschädigt werden können. Dieser Effekt tritt bei Gefäßlumina von über 3 mm auf [18–20].

Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation (MWA) verwendet elektromagnetische Felder von 900 MHz bis 2,4 GHz, die zur Schwingung von Wassermolekülen im Gewebe führen, was zur Wärmeerzeugung und zum Zelltod führt. Die Mikrowellenablation (► **Abb. 1**) ist im Vergleich zur RFA weniger zeitaufwendig und ermöglicht eine hervorragende gleichmäßige Wärmeverteilung ohne „heat sink effect“ durch benachbarte Gefäße. Trotz der theoretischen Vorteile von MWA berichten die Studien über ähnliche Outcomes im Vergleich zu RFA [18].

Kryoablation

Die Kryoablation eignet sich gut zur Ablation von Tumoren, die sich in der Nähe lebenswichtiger Strukturen befinden, und bietet die Möglichkeit, die Behandlungszone in Echtzeit zu überwachen. Die Kryoablation ist limitiert durch das Risiko von Blutungen (<2 %) und Kryoschocks (2 %), insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegender Cirrhosis hepatis und Koagulopathie. Eine Kryosonde wird unter der Kontrolle des Ultraschalls in die Mitte der Läsion platziert. Die Spitze der Kryosonde enthält flüssigen Stickstoff, welcher bei –196 °C zirkuliert, das Gefrieren wird fortgesetzt, bis eine Abkühlung von bis zu –196 °C erreicht wird. Die extreme Abkühlung des Gewebes führt zum Gefrieren von intrazellulärem Wasser mit Ausbildung von Eiskristallen. Dadurch entsteht ein „Eisball“, welcher gut mit der Ablationsnekrose korreliert. Dann beginnt ein Auftauzyklus durch Zirkulieren von Stickstoff bei Raumtemperatur; an diesem Punkt kann die Sonde entfernt werden.

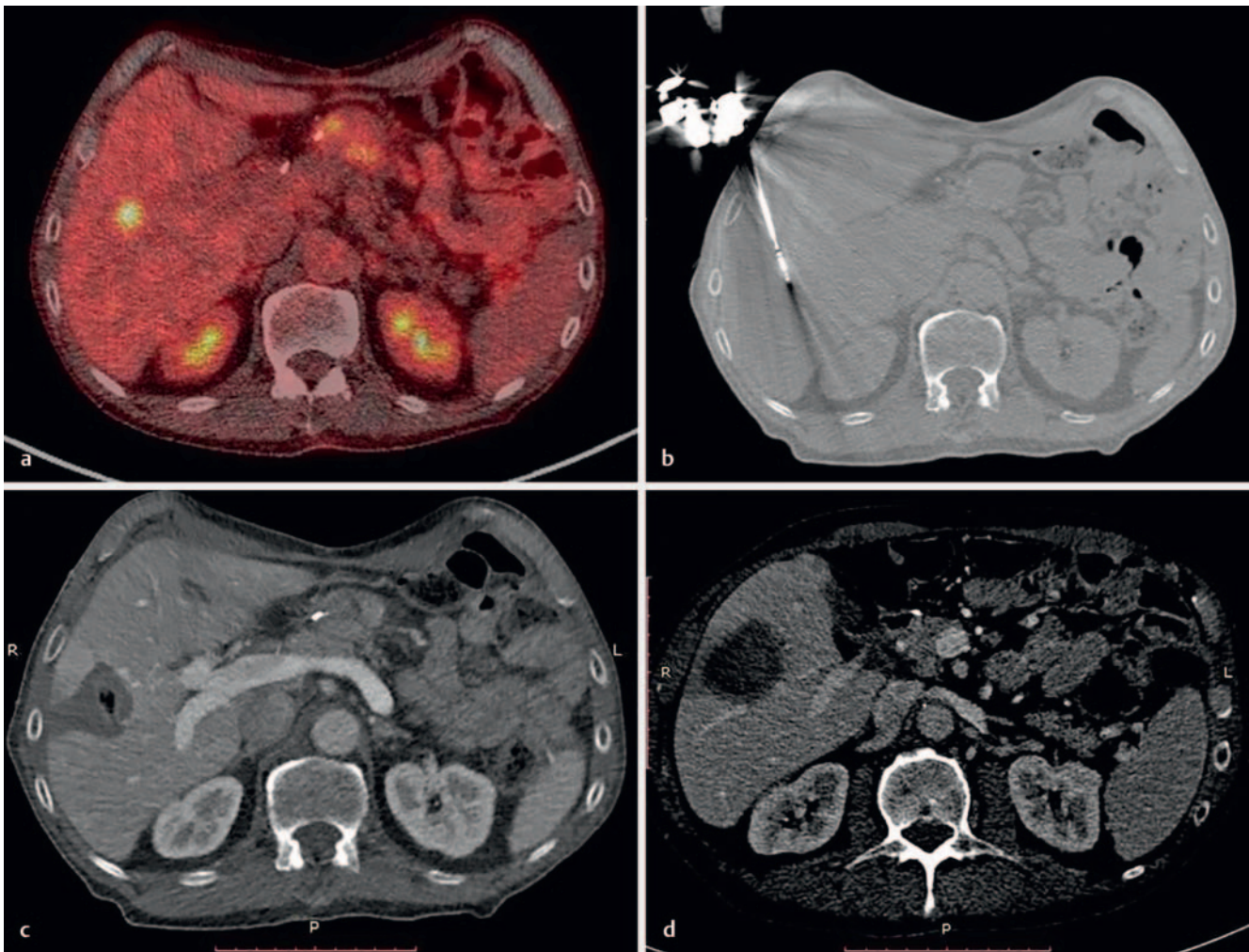
Ablative Therapien sind sicher, aber zu deren Risiken zählen Schmerzen (bei Läsionen in unmittelbarer Lage zum Zwerchfell oder zur Bauchdecke), Blutungen und Verletzungen benachbarter vulnerabler Strukturen wie des Gallensystems [18, 21].

Irreversible Elektroporation

Die irreversible Elektroporation (IRE) führt zur dauerhaften Permeabilisierung der Zellmembran durch elektrische Felder und man geht davon aus, dass es mit einer Bildung von Defekten oder Poren im Nanoskala-Bereich in der Zellmembran verbunden ist, daraus wird der Begriff „-poration“ abgeleitet [21]. Die IRE ist ein nicht thermisches Ablationsverfahren, welches unter Vollnarkose, Muskelblockade und Synchronisation mit dem Herzschlag durchgeführt wird. Hierbei wird der Zelltod von Tumorzellen durch die Anwendung spezieller Elektroden mit kurzen elektrischen hochfrequenten Hochspannungsimpulsen induziert. Diese Technik ist gut geeignet zur Behandlung von Tumoren in der Nähe von Gefäßstrukturen oder zentralen Gallenwegen, da sie nicht durch „heat sink effekt“ limitiert ist [16, 20].

Endovaskuläre Techniken

Stark vaskularisierte Tumoren können endovaskulär durch die Gabe von embolisierenden und therapeutischen Substanzen in die Zielgefäße behandelt werden, was einerseits zur Tumorschämie und andererseits zur lokalen Wirkung angewandter Chemotherapeutika führt. Verwendet man Lipiodol (öliges Kontrastmittel) gemeinsam mit Chemotherapeutika, wird von einer konventionellen transarteriellen Chemoembolisation (cTACE) gesprochen; wenn mit Chemotherapeutika beladene Mikrosphären verwendet werden, wird von einer Drug-eluting Bead-(DEB-)TACE gesprochen. Als Chemotherapeutikum wird meist Doxorubicin oder Gemcitabin verwendet. Das Ansprechen auf eine Chemoembolisation hängt hauptsächlich von der Biologie des Primärtumors und der intrahepatischen Tumorausdehnung ab. Beim Vorliegen von nicht therapierbaren extrahepatischen Tumorabsiedelungen ist eine lokoregionäre Therapie von LM nicht zielführend [18].



► **Abb. 1** 66-jähriger Patient mit einer solitären Metastase eines Kardiakarzinoms. **a** Pathologischer Tracer-Uptake in der FDG-PET-CT. **b** Mikrowellenablation. **c** Postinterventionelle Ablationsnekrose. **d** 4 Wochen nach Mikrowellenablation initiale Größenzunahme des Ablationsareals.

Transarterielle Embolisation

Für die Durchführung einer transarteriellen Embolisation (TAE) werden verschiedene Partikel in einer Größe von 40–700 µm verwendet. Je kleiner die Partikelgröße ist, desto besser ist die Tumornekrose, aber desto höher ist das Risiko einer Gallengangsverletzung. Das Ziel des Verfahrens ist die hochselektive Katheterisierung segmentaler oder subsegmentaler Arterien, die den Tumor versorgen, um die Schädigung des normalen Leberparenchyms zu minimieren. Die Indikationen für die Therapie ähneln denen der Chemoembolisation. Der Hauptvorteil dieser Therapie gegenüber der Chemoembolisation ist das Fehlen von Nebenwirkungen, die mit der Chemotherapie zusammenhängen. Einige Studien deuten auf eine verminderte Wirksamkeit von TAE im Vergleich zu DEB-TACE hin, aber andere berichteten über keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse [18].

Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE kann bei arteriell hyperperfundierten Lebermetastasen, z. B. Nierenzellkarzinom oder neuroendokrinen Karzinomen, erfolgreich sein [17]. Sowohl die cTACE als auch die DEB-TACE

ermöglichen eine gezielte intraarterielle Verabreichung von Chemotherapeutika in den Tumor, wobei die systemische Toxizität und die Nebenwirkungen im Vergleich zur systemischen Chemotherapie verringert sind. Der Tumortod wird mit einer Chemotherapie in Verbindung mit der ischämischen Wirkung der Emboliermaterialien erreicht. Bei der cTACE werden Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Gemcitabin, Mitomycin C oder Cisplatin als Emulsion mit Lipiodol verabreicht. Der klinische Nutzen von cTACE wird durch klinische Studien belegt [18].

Drug-eluting Bead-TACE

Die DEB-TACE ist aufgrund der gleichmäßigen und anhaltenden intratumoralen Verabreichung der Chemotherapie der cTACE in Bezug auf die Wirksamkeit, die systemische Toxizität und die Verträglichkeit überlegen. Das hat Vorteile insbesondere bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion [18].

Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie

Die Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine minimalinvasive Technik, bei der intraarteriell Mikrosphären

► **Tab. 1** Übersicht über die lokal-ablativen Verfahren, deren Prinzip sowie deren Vorteile und Nachteile.

Method	Technik	Prinzip	Vorteile	Nachteile
RFA	hochfrequenter Wechselstrom 450–500 kHz	Reibungswärme 50–105 °C	gezielte Gewebeschädigung durch Erhitzen	„heat sink effect“
MWA	elektromagnetische Felder 900 MHz bis 2,4 GHz	Wärmeerzeugung durch Schwingung von Wassermolekülen	kein „heat sink effect“	ähnliches Outcome wie RFA
Kryoablation	Kryosonde + Ultraschall zur Platzierung	Kryosonde mit flüssigem Stickstoff, der bei –196 °C erreicht wird (Eisball)	für Tumoren, die sich in der Nähe lebenswichtiger Strukturen befinden	Blutungsrisiko, Kryoschock
IRE	Permeabilisierung der Zellmembran durch elektrische Felder (nicht thermisch)	Elektroden mit kurzen elektrischen hochfrequenten Hochspannungsimpulsen	kein „heat sink effect“ für Tumoren in der Nähe vaskulärer oder biliärer Strukturen	Vollnarkose, Muskelblockade
TAE	Partikel 40–700 µm	hochselektive Katheterisierung segmentaler und subsegmentaler Arterien	keine Nebenwirkungen verglichen mit Chemoembolisation	verminderte Wirksamkeit
TACE	Chemotherapeutika (Doxorubicin, Gemcitabin, Mitomycin C, Cisplatin) mit Lipiodol	gezielte intraarterielle Verabreichung von Chemotherapeutika	gezielte intraarterielle Verabreichung von Chemotherapeutikum	systemische Toxizität und die Nebenwirkungen (jedoch geringer im Vergleich zur systemischen Chemotherapie)
DEB-TACE	Drug-eluting Bead	intratumorale Verabreichung von Chemotherapie	systemische Toxizität	Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
SIRT	intraarterielle Mikrosphären ca. 30 µm Y-90-Betastrahler	Y-90-Betastrahler führt durch Brachytherapie zum Zelltod	zusätzliche Strahlenschutzmaßnahmen aufgrund hoher Radiotoxizität	minimalinvasiv

RFA: Radiofrequenzablation, MWA: Mikrowellenablation, IRE: irreversible Elektroporation, TAE: transarterielle Embolisation, TACE: transarterielle Chemoembolisation, DEB-TACE: Drug-eluting Bead-TACE, SIRT: Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie.

mit ca. 30 µm Durchmesser, welche die Y-90 einbetten, selektiv in der Tumormikrovaskulatur abgesetzt werden. Y-90 ist ein Betastrahler mit einer Halbwertszeit von 64 Stunden und einer durchschnittlichen Penetration von 2,5 mm und führt durch die Brachytherapie zum Tumorzelltod. Es gibt 2 im Handel erhältliche Y-90-Partikel:

- Harzmikrokugeln (SIR-Spheres; Sirtex Medical Limited, Nord-sydney, Australien),
- Glasmikrokugeln (TheraSpheres, MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada).

Abgesehen vom Zulassungsstatus der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (FDA) (SIR-Spheres für kolorektale Metastasen in der Verbindung mit systemischer Chemotherapie und Thera-Spheres für hepatozelluläres Karzinom unter Ausnahmegenehmigung für humanitäre Produkte) scheint es kaum Unterschiede in der therapeutischen Wirkung und im Sicherheitsprofil zwischen den beiden Y-90-Partikeln zu geben in Behandlung von LM. Aufgrund der hohen Radiotoxizität der Betastrahler sind während der Y-90-Therapie zusätzliche Strahlenschutzmaßnahmen erforderlich. Ein Planungsangiogramm wird durchgeführt, um extrahepatische Äste der Leberarterie zu identifizieren und zu verschließen, die möglicherweise zu einer nicht zielgerichteten Y-90-Verteilung führen könnten. Zusätzlich werden Technitium-99m-markierte, makroaggregierte Albuminparti-

kel intraarteriell verabreicht, um die Partikelverteilung in der Leber zu bestimmen und den hepatopulmonalen Shunt zu berechnen, der aus der intratumoralen arteriovenösen Kommunikation resultiert. Anschließend wird die Y-90-Dosis basierend auf dem Tumor-Leber-Verhältnis und der Lungen-Shunt-Fraktion berechnet und in die Lappen- oder Segmentarterien verabreicht. Ein hohes Lungen-Shunting (das zu einer Strahlenpneumonie führen kann), eine ausgedehnte extrahepatische Metastasierung, eine schwere Leberfunktionsstörung und eine schwierige Anatomie mit nicht korrigierbarer Nichtzielverteilung schließen eine Y-90-Therapie aus [18].

Interventionelle Therapie als Unterstützung chirurgischer Resektion

Die chirurgische Resektion bietet Patienten mit definierten Tumoren die beste onkologische Behandlungsmöglichkeit. Das Risiko eines postoperativen Leberversagens schränkt die chirurgische Option jedoch ein. Eine präoperative Pfortaderembolisation bewirkt eine kompensatorische Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens, um bei Patienten mit geringem verbliebenem Leberrestvolumen (future liver remnant, FLR) die chirurgische Resektion doch noch zu ermöglichen [20].

Der Einsatz der einzelnen interventionellen Therapieverfahren (► **Tab. 1**) ist oft zentrumspezifisch oder auf den Patienten indivi-

► Tab. 2 Lebermetastasen von neuroendokrinen Karzinomen.

Autoren	n	Verfahren	Behandlungen	CR	PR	SD	PD	medianes Follow-up	mittlere Zeit zum Progress	GÜ 1 Jahr	GÜ 2 Jahre	GÜ 3 Jahre	Überlebensrate
Pelage JP et al. [22]	25	TACE (1,5 g Streptozocin + 10 ml Lipiodol) zusätzlich 300–500 µm Tris-Acryl-Mikrosphären	54	1 (4%)	12 (48%)	7 (28%)		36,1 Mon	18,8 Mon	100%	100%	92%	
De Baere T et al. [23]	20	TACE mit Drugeluting Beads (4 ml DEBs 500–700 µm + 100 mg Doxorubicin in 22 TACE) (1–3,5 ml DEBs 500–700 µm + 100 mg Doxorubicin in 12 TACE)	34		16 (80%) 3 Mon nach Therapie	3 (15%) 3 Mon nach Therapie	1 (5%) 3 Mon nach Therapie	15 Mon (6–24 Mon)	15 Mon				
Perälä et al. [24]	2	LITT				6–12 Mon							100%
Vogl et al. [25]	76	TACE + MR-gezielte LITT				8,6							Median 21,1 Mon

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease; GÜ: Gesamtüberleben, LITT: laserinduzierte Thermotherapie, Mon: Monat, TACE: transarterielle Chemoembolisation.

duell abgestimmt, da es keine klaren Behandlungsalgorithmen gibt. Die Forschungsschwerpunkte im Bereich der lokalen Therapie der nicht kolorektalen Karzinome haben in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen und die rezenten Studien konnten vielversprechende Ergebnisse nach lokalen Therapien von nicht kolorektalen Lebermetastasen bestätigen (► Tab. 2–5).

Chirurgische Therapie

Leberresektion

Die Gruppe der resektablen Patienten mit non-kolorektalen LM ist klein und zudem sehr heterogen. Bei einem Großteil dieser Patienten finden sich sogar schon teils bei Diagnosestellung multiple LM oder gar eine Metastasenleber mit extrahepatischer Tumormanifestation. Eine Resektion führt hierbei zu keinem Therapieerfolg. Abgesehen von den eindeutigen Kontraindikationen zur Leberresektion gibt es von Adam u. Mitarb. definierte Selektionskriterien [6], deren prognostische Bedeutung klar dargestellt und in einer multizentrischen Studie vor Kurzem validiert wurde [40]. Kriterien wie Art des Primärtumors (► Tab. 6), Ausmaß der Leberresektion, Radikalität oder rezidivfreies Intervall fließen in das Scoringssystem ein (► Tab. 7). Das sich hieraus ergebende 5-Jahres-Überleben (► Tab. 8) kann zur Entscheidungsfindung, die in einem spezialisierten, interdisziplinären Tumorboard erfolgen sollte, hilfreich sein. Die Wahrscheinlichkeit einer kompletten lokalen Resektion (R0) ist zudem bei der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abzuschätzen.

Merke

Der Risikoscore nach Adam ermöglicht eine Prognose hinsichtlich 5-Jahres-Überleben.

Aufgrund der großen Heterogenität der LM unterschiedlicher Tumoren und dadurch unterschiedlicher Therapiekonzepte und Prognosen werden die häufiger vorkommenden Karzinome im folgenden Teil getrennt dargestellt.

Gastrointestinale Karzinome

Magenkarzinom

Obwohl das Magenkarzinom der weltweit zweithäufigste maligne Tumor ist, ist die Anzahl von Patienten, die mit LM zur Resektion kommen, gering. Meistens ist zum Zeitpunkt der Metastasierung die Erkrankung durch gleichzeitige extrahepatische Metastasen, Peritonealkarzinose oder multiple LK-Metastasen bereits zu weit fortgeschritten. In den größten Studien mit über jeweils 40 Patienten wird ein 3- und 5-Jahres-Überleben von bis zu 51% und bis zu 42% beschrieben [41]. Patienten mit folgenden Risikofaktoren haben eine schlechte Prognose:

- multiple LM,
- synchrone LM,
- großer Durchmesser der LM,
- Serosa-Invasion des Primärtumors,
- nodal positiver LK-Status (n > 2) des Primärtumors.

► **Tab. 3** Lebermetastasen von Pankreaskarzinom: die Rolle von TACP und TACE [25].

Studien	Technik	n	Behandlungsdauer	Überlebensrate
Vogl et al. [27]	Gemcitabin (1,000 mg/m ²), Mitomycin C (8,5 mg/m ²)	40	1 Sitzung/Pat. alle 4 Wochen (insgesamt) ca. 6 Sitzungen pro Patient	median 16,4 Mon
Vogl et al. [28]	Mitomycin C (8,5 mg/m ²), Gemcitabin (500 mg/m ²)	16	5 Mon 25 % nach einem Jahr	
Akahori et al. [29]	Cisplatin-Pulver gemischt mit abbaubaren Stärke-Mikrokugeln (DSM)	5	24 TACE-Sitzungen	median 36 Mon
Azizi et al. [30]	Mitomycin C (8 mg/m ²), Cisplatin (40 mg/m ²), Gemcitabin (1000 mg/m ²), Lipiodol (15 ml/m ²), abbaubare Stärke-Mikrokugeln (200–450 mg)	32	2–4 Sitzungen pro Patient im 4–8-Wochen-Intervall	1,3 und 5 Jahre: 60 %, 25 % und 11 % jeweils
Jarzabek et al. [31]	HepaSphere 50–100 µm + 100 mg Doxorubicin	15	11 Patienten jeweils 1 Behandlung, 1 Patient 2 Behandlungen, 3 Patienten 3 Behandlungen	median 5,8 Mon
De Baere et al. [32]	TACE mit Drug-eluting Beads (500–700 µm) + Doxorubicin	20	13 Mon	zu kurzer Follow-up, keine Daten
Kress et al. [33]	TACE Octreotid und/oder α-Interferon, Lipiodol	26	insgesamt 62 Sitzungen (pro Patient 1–4)	5-Jahres-Überlebensrate von 48 %

TACE: transarterielle Chemoembolisation, TACP: transarterielle Chemoperfusion, Mon: Monat.

► **Tab. 4** Lebermetastasen vom Aderhautmelanom [25].

Studien	Technik	n	Behandlungsdauer	Überleben
Schuster et al. [34]	Fotemustin- oder Cisplatin-basierte TACE	25		medianes Gesamtüberleben war 6 Monate, 15 % der Patienten waren am Leben nach 1 Jahr
Huppert et al. [35]	100 mg/m ² Cisplatin oder Carboplatin 200 mg/m ² + Embolisation mit Polyvinyl-Alkoholpartikel	14	2,4 Behandlungen	medianes Überleben nach ersten TACE war 11,5 Monate
Fiorentini et al. [36]	TACE + DC Beads + Irinotecan	10	6,5 Mon (4–9 Mon)	zu kurzer Follow-up, keine Daten
Vogl et al. [37]	Mitomycin C, Lipiodol, resorbierbare Mikrosphären	12	durchschnittlich 4,6 Behandlungen (zw. 3–7)	mittleres Überleben nach 1. Behandlung 19,5 Monate
Patel et al. [38]	1,3-Bis(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea (BCNU) aufgelöst in ethiodisiertem Öl; Gelatine-Schwamm	30	1–10 Behandlungen (median 3)	21,9 Monate in Patienten mit CR oder PR; 8,7 Monate in Patienten mit SD und 3,2 Monate in Patienten mit PD

TACE: transarterielle Chemoembolisation.

Gastrointestinale Stromatumoren

Die Einführung der Tyrosin-Kinase-Inhibitortherapie (TKI) hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und Prognose der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) geführt. Das 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion von LM von GIST wurde mit bis zu 90 % und bis zu 76 % beschrieben [42]. Patienten mit folgenden Risikofaktoren haben eine schlechte Prognose:

- Positiver Resektionsrand (R1),
- nicht chirurgische Therapie,
- extrahepatische Manifestation,
- Fehlen von TKI,

- Progression unter TKI,
- männliches Geschlecht.

Die Rolle der chirurgischen Therapie wird noch kontrovers gesehen, allerdings haben neuere Daten gezeigt, dass die Kombination aus TKI und Chirurgie eine bessere Prognose hat als TKI-Monotherapie [43].

Sonstige gastrointestinale Primärtumoren

Ösophaguskarzinome und Adenokarzinome des Pankreas führen selten zu sinnvoll resektablen LM, zumal sie meistens synchron

► **Tab. 5** Lokale Behandlung von Lebermetastasen eines Mammakarzinoms [39]. Die Autoren haben 201 Studien identifiziert, davon wurden 157 exkludiert und insgesamt 46 Studien berücksichtigt (24 Studien berichteten über chirurgische Resektion, 9 über RFA, 1 über Kryoablation, 5 über Radioembolisation, 2 über TACE, 2 über Brachytherapie und 4 über SBRT).

Anzahl der inkludierten Studien	Behandlungstechnik	Stärke/Schwäche	n	Größe	EHM(%)	CR/RO (%)	Gesamtüberleben	DFS
8	RFA	niedrige Morbidität/Wiederholbarkeit/nicht ausreichende lokale Kontrolle bei großen Tumoren	203	2–2,5 (0,5–5)	40–83	5–88	11–60	8–24
1	CRA	niedrige Morbidität/keine Langzeitdaten, Einzelzentrum	17	3,5 (2–5)	NR	85	NR	NR
1	SRFA	niedrige Morbidität, gute lokale Kontrolle bei kleinen und großen Tumoren/Einzelzentrum	26	2 (0,4–8,5)	46	92	29,3	31,6
24	HR	gute lokale Tumorkontrolle bei kleinen und großen Tumoren/hohe Morbidität, eingeschränkte Wiederholbarkeit	1173	1,8–5,1 (0,4–19)	0–48	62–96	24–116	11–53
2	SBRT	niedrige Morbidität/hohe Rezidivrate, kurze Überlebenszeit	64	2,1/NR	32	88	22/NR	7,4/NR
1	BT	niedrige Morbidität/keine Langzeitdaten, einzelnes Zentrum	41	4,6 (1,5–11)	NR	93,5	NR	NR
7	SIRT	niedrige Morbidität/palliativ	380	NR	6–89	0–5	4–14	3,2/NR
2	TACE	niedrige Morbidität/palliativ	71	2,8 (1–8)/NR	40–49	2–7	10–28	3,3/NR

RFA: Radiofrequenzablation, CRA: Kryoablation, SRFA: stereotaktische Radiofrequenzablation, HR: Leberresektion, SBRT: stereotaktische Radiotherapie, BT: Brachytherapie, SIRT: Radioembolisation/ selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, NR: nicht berichtet, EHM: extrahepatische Metastasen, CR/RO: Complete Response/R0-Resektion, DFS: krankheitsfreies Überleben.

► **Tab. 6** 5-Jahres-Überleben nach Resektion non-kolorektaler Lebermetastasen in Abhängigkeit vom Primärtumor.

Tumorentität	5-Jahres Überleben	Therapie
Nebennierenkarzinom, Ovar, Dünndarm, periampullär, Mamma, Niere, CUP, Uterus*	> 30%	Leberresektion
gastrointestinales Adenokarzinom, Melanom, Duodenum*	15–30%	Leberresektion
gastroösophagealer Übergang, Ösophagus, Lunge, exokrines Pankreaskarzinom*	< 15%	Leberresektion
NET (Gastrointestinaltrakt, Pankreas)**	97,2%	Lebertransplantation

CUP: Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, NET: neuroendokriner Tumor.
 * modifiziert nach Adam et al. [6].
 ** 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation bei NET unter Einhaltung der Mazzaferro-Kriterien [3].

► **Tab. 7** Selektionskriterien und prognostischer Score [6].

Variable	Faktor	Punkte
extrahepatische Metastase	nein	0
	ja	1
Ausmaß der Leberresektion	> 2 Segmente	0
	≤ 2 Segmente	1
Radikalität	R0 / R1-Resektion	0
	R2-Resektion	1
Alter	< 30 Jahre	0
	30–60 Jahre	1
	> 60 Jahre	2
rezidivfreies Intervall	> 24 Monate	0
	12–24 Monate	1
	< 12 Monate	2
Primärtumor	Mammakarzinom	0
	Plattenepithelkarzinom	2
	Melanom	3
	alle anderen	1

► **Tab. 8** Nach Risikoscore geschätztes 5-Jahres-Überleben [6].

Punkte	5-Jahres-Überleben
0	69%
1	54%
2	45%
3	36%
4	27%
5	19%
6	12%
7	7%
8	4%
9	1%
10	0%

und multipel auftreten. Die Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von bis zu 20 Monaten [44] sehr schlecht, ein Überlebensvorteil nach Resektion konnte nur selten gezeigt werden [45]. Durch die simultane Resektion von maximal 3 synchronen LM nebst Primarius eines duktales Adenokarzinom des Pankreas kann noch immer ein 10%iges Langzeitüberleben erreicht werden, was ein deutlicher Benefit gegenüber palliativen Therapiekonzepten darstellt [46].

Sonderfälle von Pankreastumoren, wie ein neuroendokriner Tumor (NET) [47], das Azinuszellkarzinom [48] oder der Frantz-Tumor [49] haben eine deutlich bessere Prognose, ebenso wie Tumoren des Duodenums [50] und des Dünndarms [6], wenn sie in die Leber metastasieren. Lebermetastasen dieser Tumoren sollten unter Einbeziehung von multimodalen Therapiekonzepten entsprechend der Empfehlung eines interdisziplinären Tumorboards behandelt werden.

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen und führt in über 50% der Patientinnen zu Fernmetastasen. Isolierte LM sind eher selten. Die in der Literatur beschriebenen 3- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von LM eines Mammakarzinoms liegen zwischen 49–68% und 27–53%. Die postoperative Letalität ist in High-Volume-Zentren mit < 5%, in einer Serie von 41 Patientinnen mit sogar 0% [51] beschrieben.

Prognostisch ungünstige Faktoren:

- kurzes Intervall zwischen Primärtumor und Auftreten der LM,
- negative Expression von Hormonrezeptoren,
- schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie vor Chirurgie,
- multiple LM,
- positiver Resektionsrand,
- keine Trastuzumab-Therapie (HER-2-negative Patientinnen).

Patientinnen ohne prognostisch ungünstige Faktoren können vor allem bei metachronen, solitären, resektablen LM einen deutlichen Überlebensvorteil nach einer Leberresektion haben. In Einzelfällen können auch bei extrahepatischen Metastasen im Rahmen eines

multimodalen Konzepts gute Ergebnisse erzielt werden, weshalb diese nicht als absolute Kontraindikation gesehen werden.

Malignes Melanom

In den 4 größten Studien mit jeweils mehr als 40 Patienten zeigten sich nach Leberresektion von LM eines malignen Melanoms sehr schlechte Ergebnisse mit einem 5-Jahres-Überleben von knapp 20% und einer medianen Überlebenszeit von bis zu 28 Monaten [52].

Prognostisch ungünstige Faktoren:

- kurzes Intervall zwischen Diagnose des Primarius und Auftreten der LM,
- positive Resektionsränder (R1) beim Primärtumor,
- $n > 4$ LM,
- kutanes Melanom,
- keine präoperative Chemotherapie.

Kutane Melanome metastasieren nur in 10–20% in die Leber und haben dann meist simultane Fernmetastasen in anderen Organen. Uvealmelanome metastasieren bis zu 80% in die Leber, haben aber meistens keine zusätzlichen Fernmetastasen. Die Leberresektion sollte als Teil eines multimodalen Ansatzes in Kombination mit Chemotherapie durchgeführt werden. Rezidive traten innerhalb des ersten Jahres nach Leberresektion auf, kutane Melanome rezidierten eher extrahepatisch, Uvealmelanome eher intrahepatisch. Durch das schlechte Ansprechen auf Chemotherapie und den oft simultanen extrahepatischen Metastasen ist die Prognose jedoch schlecht.

Sarkom

Nach der Resektion von LM eines Sarkoms können 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 46% erreicht werden. Risikofaktoren für eine schlechte Prognose sind:

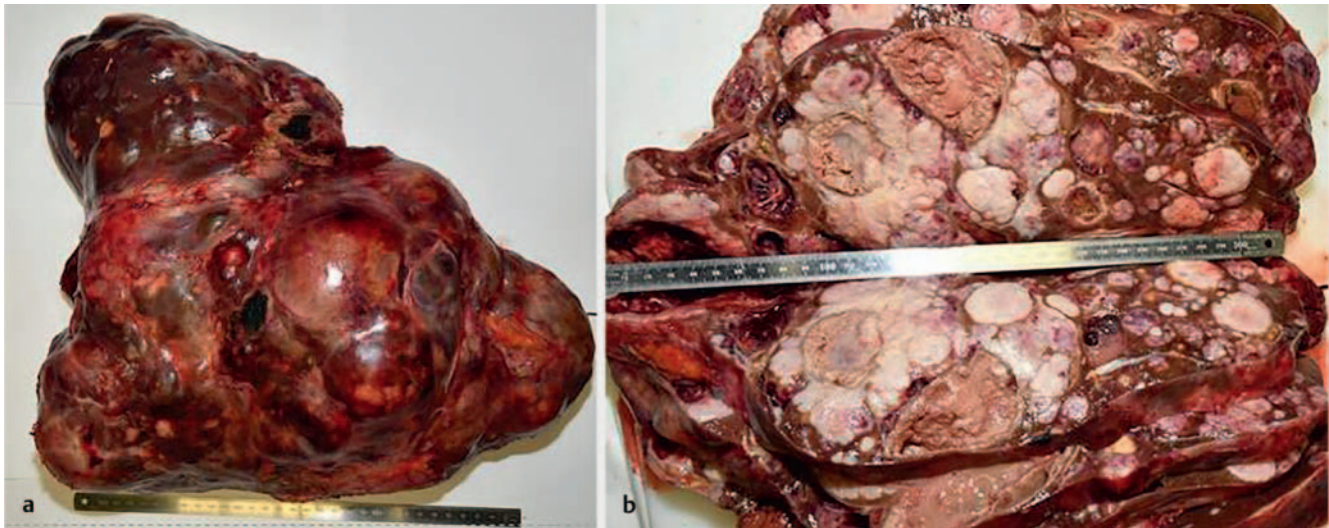
- ein Zeitintervall von weniger als 24 Monaten zwischen Auftreten des Primarius und der LM,
- Nicht-GIST-Leiomyosarkome,
- extrahepatische Manifestation,
- positive Resektionsränder beim Primarius [53].

Da das Risiko für intrahepatische Rezidive nach einer Radiofrequenzablation deutlich höher ist als nach einer Resektion (85 vs. 50%), sollte diese bei Patienten mit fehlenden negativen Risikofaktoren bevorzugt werden. Aufgrund der schlechten Sensitivität auf Chemotherapie gibt es keine Empfehlungen für ein multimodales Therapiekonzept.

Karzinome des Urogenitaltrakts

Lebermetastasen können in seltenen Fällen bei Nierenzellkarzinomen, Ovarialkarzinomen und Hodenkarzinomen auftreten. Nach Resektion von LM des Nierenzellkarzinoms wurden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 62% beschrieben. Prognostisch ungünstige Faktoren sind:

- positiver Resektionsrand (R1),
- nodal positive LK des Primärtumors,
- synchrone LM,
- kurzes erkrankungsfreies Intervall,
- extrahepatische Manifestation.



► **Abb. 2** Metastasenleber eines neuroendokrinen Karzinoms (NET). **a** Nach Empfängerhepatektomie. **b** Aufgeschnittene Leber mit NET-Lebermetastasen unterschiedlicher Differenzierung (siehe Fallbeispiel).

Durch eine Resektion von LM kann ein im Vergleich zu konservativen Ansätzen guter Therapieerfolg erzielt werden [54].

Das 5-Jahres-Überleben nach der Resektion von LM eines Karzinoms des Genitaltrakts ist mit bis zu 51 % etwas schlechter als beim Nierenzellkarzinom in gleicher Konstellation [6]. Beim Hodenkarzinom verbessert eine adjuvante Chemotherapie vor Leberresektion das 5-Jahres-Überleben von 26 % auf 48 % [55].

Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren sind selten und hinsichtlich Lokalisation, Dignität und Prognose sehr heterogen. Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht bei bis zu 95 % der Fälle bereits eine Lebermetastasierung. Das Risiko für die Entstehung von LM hängt vom Differenzierungsgrad, der Proliferationsrate, aber auch von der Lokalisation des Primärtumors ab. Das höchste Risiko dafür liegt bei Ösophagus-NET mit 49,4 %, das niedrigste bei NET der Appendix mit 2,8 % [56]. Die LM bei NET können in unterschiedlichen Ausprägungsmustern auftreten und beeinflussen damit die Therapiemöglichkeiten und das Outcome. Bei ca. 20–25 % der Fälle sind die Metastasen in nur einem Leberlappen, in 10–15 % ist ein Leberlappen primär befallen, aber es gibt bereits Satellitenherde im anderen Lappen und in 60–70 % treten die Metastasen diffus in der gesamten Leber auf (► **Abb. 2**) [57]. Je nach Ausmaß der LM können bei negativer Umfelddiagnostik eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation als kurative Behandlungskonzepte in Betracht gezogen werden.

Die Resektion mit kurativem Ansatz ist der Goldstandard für LM eines NETs mit einem 5-Jahres-Überleben von 60–80 % und einer niedrigen Letalität (0–5 %) und Morbidität (30 %) [58]. Patienten, deren LM nicht reseziert wurden, haben eine sehr schlechte Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von nur 30 % [59]. Die Voraussetzungen für eine Resektion mit kurativem Ansatz sind eingeschränkt und liegen bei nur 10–25 % der Patienten vor [58].

Selektionskriterien für eine Leberresektion:

- WHO-NET G1–2,
- Entfernung des Primärtumors (falls bekannt),

- solitäre Metastasen oder Beschränkung der Metastasen auf einen Leberlappen,
- Fehlen von extraabdominellen Metastasen oder Peritonealkarzinose.

Die Resektion von LM eines WHO-NET G3 wird nicht empfohlen, kann aber im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts unter palliativem Ansatz individuell in Betracht gezogen werden.

Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LT) ist derzeit eine Kontraindikation bei non-kolorektalen LM, ausgenommen bei Patienten mit NET unter Einhaltung definierter Selektionskriterien. Die ersten Ergebnisse waren nach LT wegen NET aufgrund einer unzureichenden Patientenselektion mit einem 5-Jahres-Überleben von 36–67 % enttäuschend schlecht [60]. Durch die Definition von Selektionskriterien wurde die LT als Standardtherapie mit deutlich verbessertem Überleben (5-Jahres-Überleben von 97,2 %) [3] (s. ► **Tab. 6**) etabliert. Die von Mazzaferro im Jahr 2007 veröffentlichten Selektionskriterien [11] für eine LT bei Patienten mit NET-LM haben seither noch immer empfehlenden Charakter.

Für eine LT günstige Prognosefaktoren:

- WHO-NET G1–2,
- Primärtumor drainiert in das Pfortadersystem und wurde kurativ entfernt,
- Tumorlast der Leber < 50 %,
- Stable Disease,
- Alter < 55 Jahre.

Für eine LT ungünstige Prognosefaktoren:

- WHO-NET G3,
- Primärtumoren, die nicht in das Pfortadersystem drainieren,
- Primärtumoren, die keine GEP-NET sind,
- andere medizinische oder chirurgische Kontraindikationen für eine LT.

Diese Kriterien erfüllt nur ein sehr kleiner Anteil der NET-Patienten (ca. 1%). Werden die o. a. Mazzaferro-Kriterien erfüllt, kann mit einem 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von 97,2% bzw. 86,9% gerechnet werden [3, 61]. Für Patienten, die die Selektionskriterien erfüllen, ist die LT damit ein kuratives Therapieverfahren. Patienten mit NET-LM müssen daher in einem hochspezialisierten Transplantationszentrum vorgestellt und hinsichtlich einer LT evaluiert werden.

FALLBEISPIEL

Lebermetastasen bei neuroendokrinem Tumor des Pankreas

42-jähriger Patient mit symptomatischem neuroendokrinen Tumor (NET) des Pankreas.

Symptome

Rezidivierende Schmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust, Durchfall, anfallsartige Hautrötungen (Flush).

Diagnostik

- Laborwerte:
 - Leberwerte leicht erhöht (AST 71 U/l, ALT 46 U/l, GGT 517 U/l, AP 389 U/l, Bilirubin 1,28 mg/dl),
 - neuronenspezifische Enolase (NSE) 145,5 ng/ml,
 - Chromogranin A 254 ng/ml,
 - Ki67 einstellig (8 %).
- Ultraschalluntersuchung der Leber:
 - V. a. Lebermetastasen,
 - Hepatomegalie.
- Biopsie (Lebermetastase):
 - NET G2.

Umfelddiagnostik

- Gastroskopie, Koloskopie, Dünndarm-MR und Kapselendoskopie unauffällig,
- CT Abdomen: kein Hinweis auf ein Primarius,
- PET-CT mit Gallium-68-DOTANOC: gesteigerter, pathologischer Tracer-Update in der Leber und eine fokale Akzentuierung paramedian linksseitig im Mittelbauch,
- Endosonografie: Raumforderung im Pankreaskopfbereich, welche biopsiert wurde (NET G1).

Diagnose

- Pankreas-NET (G1) mit multiplen Lebermetastasen (G2),
- kein Hinweis auf Fernmetastasen (FDG-PET-CT nach Entfernung des Primarius)

Therapie

- Radionuklidtherapie mit Lu-177-DOTA-Tate (4 Zyklen), Somatuline Autogel für 1 Jahr,
- Pankreatektomie im Juli 2019 (Histologie: G2 pT3 N1 [2/37] R0),
- erfolgreiche LT im November 2019.

KERNAUSSAGEN

- Die Entstehung von LM von kolorektalen Karzinomen erfolgt meist über den Pfortaderkreislauf oder über intestinale Lymphknotenbahnen. Daher sind diese im Vergleich zu non-kolorektalen LM, die über den Systemkreislauf entstehen, mit einer geringeren Tumorausbreitung assoziiert. Das ist ein möglicher Grund dafür, dass die Resektion kolorektaler LM einen deutlichen Vorteil für das Patientenüberleben bringt, die Ergebnisse bei Patienten mit non-kolorektalen LM aber deutlich schlechter sind (5-Jahres-Überleben 80 vs. 42 %).
- Karzinome, die über den Systemkreislauf in die Leber metastasieren, zeigen zudem häufig ein multilokuläres Metastasierungsmuster mit entsprechend schlechter Prognose.
- Ein standardisiertes Therapiekonzept von non-kolorektalen LM gibt es aufgrund ihrer Heterogenität nicht. Randomisierte kontrollierte Studien sind hierzu nicht vorhanden. Nicht chirurgische Konzepte bringen keine zufriedenstellenden Therapieerfolge mit einem Überleben von nur wenigen Monaten.
- Die Therapie von Tumorpatienten hat sich in den letzten Jahren durch zunehmendes Verständnis der Tumorbio-logie, aber auch durch die Entwicklung von multimodalen Therapiekonzepten mit adaptierten Chemotherapie-Regimen verbessert. Interventionelle Verfahren wurden aufgrund der Gerätetechnik verfeinert und tragen zu einer lokalen Kontrolle von LM bei.
- Sowohl die chirurgische Technik als auch die perioperative Versorgung haben die Morbidität und Letalität nach Leberresektion auf ca. 30 % bzw. <5 % gesenkt bzw. ein 5-Jahres-Überleben nach LT von >80 % ermöglicht, was die chirurgische Therapie von non-kolorektalen LM rechtfertigt [62].
- Selektionskriterien für eine Leberresektion oder LT beinhalten Prognosefaktoren, die nicht zuletzt vom ursprünglichen Tumor abhängig sind [63].
- Mit entsprechender Patientenselektion gilt die chirurgische Therapie, eingebettet in teils individuellen und multimodalen Konzepten, als Standardverfahren bei non-kolorektalen LM.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Mit großer anerkennender Wertschätzung für das Einbringen der inter-ventionell-radiologischen Expertise bedanken sich die Autoren herzlich bei Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rupert Portugaller, stellvertretender Leiter der Klinischen Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich.

Literatur

- [1] De Jong MC, Pulitano C, Ribero D et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440–448
- [2] House MG, Ito H, Gonen M et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 744–752
- [3] Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transpl* 2016; 16: 2892–2902
- [4] Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 2017; 18: 242–251
- [5] Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G et al. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer* 2007; 1: 20–27
- [6] Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Hepatic resection for noncolorectal non-neuroendocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524–535
- [7] Lendoire J, Moro M, Andriani O et al. Liver resection for noncolorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 435–439
- [8] Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012; 14: 769–777
- [9] Hoffmann K, Bulut S, Tekbas A et al. Is hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases justified? *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl. 3): S1083–S1092
- [10] Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg* 2015; 24: 85–90
- [11] Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47: 460–466
- [12] Line PD, Hagness M, Berstad AE et al. A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept. *Ann Surg* 2015; 262: e5–e9
- [13] Wilson JM, Carder P, Downey S et al. Treatment of Metastatic Breast Cancer with Liver Transplantation. *Breast J* 2003; 9: 126–128
- [14] Husted TL, Neff G, Thomas MJ et al. Liver Transplantation for Primary or Metastatic Sarcoma to the Liver. *Am J Transplant* 2006; 6: 392–397
- [15] Gao Q, Ren Z, Fan J et al. Local and Systemic Therapies for Liver Metastases. *Clin Surg* 2016; 1: 1–7
- [16] Putzer D, Schullian P, Bale R. Locoregional ablative treatment of melanoma metastases. *Int J Hyperthermia* 2019; 36: 59–63
- [17] Andreou A, Denecke T, Seehofer D. Interventionelle und chirurgische Therapie nichtkolorektaler Lebermetastasen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2013; 7: 99–118
- [18] Chamarthy MR, Kalva SP. Liver-Directed Therapy for Hepatic Malignancies. *Am J Hematol/Oncol* 2016; 12: 14–22
- [19] Ghidini M, Petrillo A, Salati M et al. Surgery or Locoregional Approaches for Hepatic Oligometastatic Pancreatic Cancer: Myth, Hope, or Reality? *Cancers* 2019; 11: 1095 doi:10.3390/cancers11081095
- [20] Holzwanger DJ, Madoff DC. Role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma: current status. *Chin Clin Oncol* 2018; 7: 49
- [21] Wong J, Cooper A. Local Ablation for Solid Tumor Liver Metastases: Techniques and Treatment Efficacy. *Cancer Control* 2016; 23: 30–35
- [22] Pelage JP, Fohlen A, Mity E et al. Chemoembolization of neuroendocrine liver metastases using streptozocin and tris-acryl microspheres: Emboszar (EMBOsphere + ZAnosaR) study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 394–400
- [23] De Baere T, Deschamps F, Teriitheau C et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 855–861
- [24] Perälä J, Klemola R, Kallio R et al. MRI-guided laser ablation of neuroendocrine tumor hepatic metastases. *Acta Radiol Short Rep* 2014; 3: 2047981613499753
- [25] Vogl TJ, Emam A, Naguib NN et al. How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? *Viszeralmedizin* 2015; 31: 406–413
- [26] Vogl TJ, Zangos S, Scholtz JE et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusions of melphalan for hepatic metastases: experience from two European centers. *Rofo* 2014; 186: 937–944
- [27] Vogl TJ, Zangos S, Heller M et al. Transarterial chemoperfusion with gemcitabine and mitomycin C in pancreatic carcinoma: results in locally recurrent tumors and advanced tumor stages. *Rofo* 2007; 179: 1181–1188
- [28] Vogl TJ, Heller M, Zangos S et al. Transarterial chemoperfusion of inoperable pancreas carcinoma and local recurrence. *Rofo* 2003; 175: 695–704
- [29] Akahori T, Sho M, Tanaka T et al. Significant efficacy of new transcatheter arterial chemoembolization technique for hepatic metastases of pancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 2013; 33: 3355–3358
- [30] Azizi A, Naguib NN, Mbalisike E et al. Liver metastases of pancreatic cancer: role of repetitive transarterial chemoembolization (TACE) on tumor response and survival rate. *Pancreas* 2011; 40: 1271–1275
- [31] Jarzabek M, Jargietto T, Wolski A et al. Drug-eluting microspheres transarterial chemoembolization (DEM TACE) in patients with liver metastases. Pilot study. *Pol J Radiol* 2001; 76: 26–32
- [32] De Baere T, Deschamps F, Teriitheau C et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 855–861
- [33] Kress O, Wagner HJ, Wied M et al. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors – a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003; 68: 94–101
- [34] Schuster R, Lindner M, Wacker F et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Res* 2010; 20: 191–196
- [35] Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 2010; 74: e38–e44
- [36] Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2009; 23: 131–137
- [37] Vogl TJ, Eichler K, Zangos S et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 177–184
- [38] Patel K, Sullivan K, Berd D et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res* 2005; 15: 297–304
- [39] Bale R, Putzer D, Schullian P. Local Treatment of Breast Cancer Liver Metastasis. *Cancers* 2019; 11: 1–15

- [40] Sim DPY, Goh BKP, Lee SY et al. Preoperative Prognostic Factors After Liver Resection for Non-Colorectal, Non-Neuroendocrine Liver Metastases and Validation of the Adam Score in an Asian Population. *World J Surg* 2018; 42: 1073–1084
- [41] Oki E, Tokunaga S, Emi Y et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer. A retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016; 19: 968–976
- [42] Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer* 2012; 118: 3571–3578
- [43] Seesing MF, Tielen R, van Hillegersberg R et al. Resection of liver metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era. A nationwide retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1407–1413
- [44] Ichida H, Umamura H, Yoshimoto J et al. Pattern of postoperative recurrence and hepatic and/or pulmonary resection for liver and/or lung metastases from esophageal carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 398–407
- [45] Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 118–127
- [46] Hackert T, Niesen W, Hinz U et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 358–363
- [47] Mayo SC, De Jong MC, Pultano C et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3129–3136
- [48] Hartwig W, Denneberg M, Bergmann F et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: is resection justified even in limited metastatic disease? *Am J Surg* 2011; 202: 23–27
- [49] Seung Hoon C, Kim SM, Oh JT et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1992–1995
- [50] De Jong MC, Tsai S, Cameron JL et al. Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. *J Surg Oncol* 2010; 102: 256–263
- [51] Hoffmann K, Franz C, Hinz U et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1546–1554
- [52] Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years experience at the Institute Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1192–1197
- [53] Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK et al. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006; 141: 537–543
- [54] Staehler MD, Kruse J, Haseke N et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12 year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010; 28: 543–547
- [55] Hahn TL, Jacobson L, Einhorn LH et al. Hepatic resection of metastatic testicular carcinoma: a further update. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 640–644
- [56] Cai W, Tan Y, Ge W et al. Pattern and risk factors for distant metastases in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms: a population-based study. *Cancer Med* 2018; 7: 2699–2709
- [57] Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62
- [58] Elias D, Lasser P, Ducreux M et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well differentiated endocrine tumors: a 15-year single-center prospective study. *Surgery* 2003; 133: 375–382
- [59] Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776–783
- [60] Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* 1998; 66: 1307–1312
- [61] Sposito C, Droz Dit Busset M, Citterio D et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: Pros and cons. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 473–483
- [62] Schemmer P, Friess H, Hinz U et al. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World J Surg* 2006; 30: 419–430
- [63] Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P et al. Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 191–198
- [64] Schöllnast H, Monette S, Ezell PC et al. Acute and Subacute Effects of Irreversible Electroporation on Nerves: Experimental Study in a Pig Model. *Radiology* 2011; 260: 421–427