

Situativ und befundadaptiertes, minimalinvasives Management einer akuten radiogenen Cholezystitis nach ^{90}Y -Radioembolisation intrahepatischer Metastasen

Finding-Specific Minimally Invasive Approach for Acute Radiation-Induced Cholecystitis after ^{90}Y -Radioembolisation of Intrahepatic Metastases

Einleitung

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) zählt zu den minimalinvasiven Therapien hepatischer Neoplasien und ist wichtiger Bestandteil heutiger onkologischer Therapiekonzepte. Das Prinzip besteht in der transarteriellen Applikation von Yttrium- ^{90}Y -beladenen Mikrosphären. ^{90}Y ist ein β -Strahlung-emittierendes Nuklid mit einer Halbwertszeit von ca. 64 Stunden, welches aufgrund des physikalischen Zerfallsmusters eine regional begrenzte Bestrahlung ermöglicht. Die mittlere Reichweite im Gewebe liegt bei etwa 2,5–3,5 mm. Hintergrund ist, dass intrahepatische Tumormanifestationen ab einer Mindestgröße von ca. 3 mm größtenteils über die Leberarterien nutritiv versorgt werden, während das gesunde Leberparenchym über Aufzweigungen der V. portae seine Versorgung erhält. Somit ermöglicht die selektive Injektion über die Leberarterien eine lokale Hochdosis-Bestrahlung mit bis zu 300 Gy. Aufgrund der geringen Größe der Mikrosphären kommt es nur über wenige Minuten zu einem verlangsamten Blutfluss und eine Embolisierung der Gefäße ist nur ein relativ unbedeutender Nebeneffekt [1]. Aus diesem Grund kann die Radioembolisation auch bei bestehender Pfortaderthrombose durchgeführt werden. Um extrahepatische Schäden durch Fehldeposition zu vermeiden, erfolgt vor der SIRT eine Evaluierung der arteriellen Leberanatomie und standardmäßig der Verschluss der A. gastroduodenalis und A. gastrica dextra sowie gegebenenfalls weiterer kleiner akzessorischer Arterien extrahepatischer Organe. Die anschließende Testinjektion von Technetium-markiertem, makroaggregiertem Albumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA) erlaubt die Vorhersage der geplanten therapeutischen Nuklidverteilung und wird mittels Bildfusion aus SPECT und MRT-/CT-Daten (Tc-MAA-

Szintigrafie) beurteilt. Im Falle einer regelrechten Test-Nuklidbelegung wird die SIRT durchgeführt und postinterventionell erneut die Verteilung der therapeutischen Mikrosphären durch eine Bremsstrahlenszintigrafie kontrolliert und dokumentiert. Ein Abstrom von Mikrosphären in extrahepatische Regionen mit konsekutiven lokalen, therapiepflichtigen postradiogenen Schäden ist eine seltene Komplikation [2–5].

Das Ziel der vorliegenden Kasuistik ist es, anhand eines eindrucksvollen, seltenen, aber durchaus repräsentativen klinischen Falles aus der radiotherapeutischen Praxis Befund (ungewöhnliche Komplikation einer akuten radiogenen, SIRT-induzierten gangränösen Cholezystitis), therapeutischen Ansatz (interdisziplinär abgestimmtes minimalinvasives, interventionell-radiologisches Vorgehen) und klinischen Verlauf mit „Outcome“ (Rekonvaleszenz) darzustellen und unter Reflexion selektiv eruiert Literaturangaben, insbesondere hinsichtlich einer etiopathogenetisch begünstigenden Faktor Betrachtung sowie befundspezifischen differenzialtherapeutischen Herangehens zu diskutieren.

Kasuistik

Ein 62-jähriger Patient mit Rektumkarzinom und simultanem Magenkarzinom vor 27 Monaten (Z.n. Rektumexstirpation nach Quenu-Miles pT3a, N2 [8/19], M0, L1, V0, Stadium UICCIII C und simultan zur Rektum-OP Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie, pT1, pN0 [0/15], M0, R0, G2) zeigte im weiteren Verlauf keinen Hinweis auf ein jeweiliges Lokalrezidiv. Die im interdisziplinären Tumorboard entschiedene adjuvante Chemotherapie (FOLFOX 4-Protokoll) war nach 5 Zyklen aufgrund ausgeprägter, chronisch-persis-

tierender Neuropathie abgebrochen worden. Im Verlauf traten ca. 11 Monate postoperativ dringend als metachrone Lebermetastasen (initial n=8, bilobär verteilt bis max. 3,6 cm im Durchmesser; die histologische Zuordnung gelang auch trotz mehrfacher Biopsieversuche nicht) zu wertende, suspekthe hepatische Tumorknoten auf. Daraufhin erfolgte nach interdisziplinärer Befundbesprechung durch das Tumorboard sowie auf dringenden Wunsch des Patienten zur weiteren lokalen Tumorthherapie die Vorstellung des Patienten zur SIRT-Evaluierung. Bei Aufnahme bestand klinisch aufgrund der dringend suspekten Tumorremanifestation ein reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Ausweislich der Schnittbilddiagnostik fanden sich keine bekannten Gallenblasenkonkremente bzw. sonstiges Gallenblasenleiden/-wegserkrankung. Vor SIRT erfolgte standardgemäß eine interventionell-radiologische Coilembolisation der A. gastroduodenalis sowie im Rahmen einer anatomischen Gefäßvariante zweier Aa. cysticae (5F-Schleuse, Terumo, Eschborn, Deutschland; 5F-Cobra-katheter, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland; Gefäßcoils: Insgesamt 6 2,0-Hilal-Coils, Cook Medical, Vandergrift, USA und insgesamt 3 5/2-Tornado-Coils, Cook Medical, Vandergrift, USA; Mikrokathetersystem Microferret, Cook Medical, Vandergrift, USA). Die üblicherweise mitembolisierte A. gastrica dextra war bei Z.n. Gastrektomie nicht zu identifizieren. In der Kontroll-Tc-MAA-Szintigrafie zur Charakterisierung der arteriellen Blutstromverteilung im Vorfeld der SIRT zeigte sich eine homogene intrahepatische, metastasenbetonte Nuklidanreicherung ohne extrahepatische Ablagerungen und ohne relevantes Leber-Lungen-Shuntvolumen. Es bestanden von Seiten des Patienten nach den Embolisierungen keinerlei Beschwerden. Konsekutiv wurde 4 Tage später die rechtshepatoarterielle SIRT mit Applikation von 1,5 GBq ^{90}Y Mikrosphären analog zur Testinjektion und entsprechend der Dosisberechnung durchgeführt. Trotz regelrechter Ergebnisse der prä- und perinterventionellen Bildgebung zeigte sich ausweislich der posttherapeutischen digitalen Subtraktionsangiografie eine Kontrastmittelstase in der Gallenblasenwand (▶ **Abb. 1 a**) und eine korrelierende Nuklidanreicherung in der Bremsstrahlenszintigrafie (▶ **Abb. 1 b–d**).

Im Verlauf von etwa 24 h postinterventionell entwickelte der Patient starke rechtsseitige Oberbauchschmerzen bei laborchemisch vorliegender Leukozytose

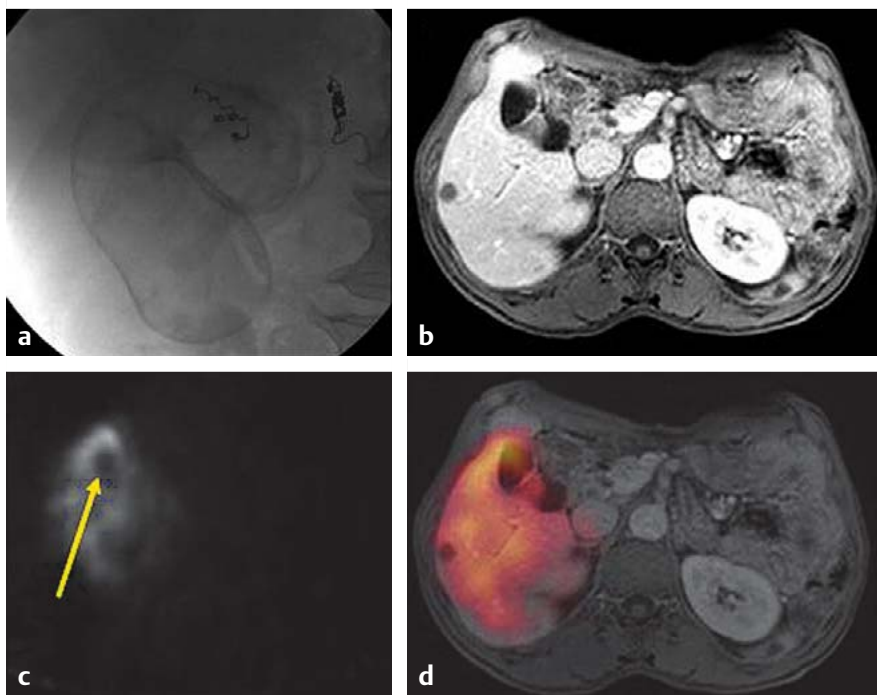


Abb. 1 a Posttherapeutische DSA: Kontrastmittelstase in der Gallenblasenwand. b–d Posttherapeutische Bremsstrahlenszintigrafie: Korrelierende Anreicherung in der Gallenblasenwand mit einem Speicherdefekt (Pfeil) durch das nicht nuklidanreichernde Gallenblasenlumen.

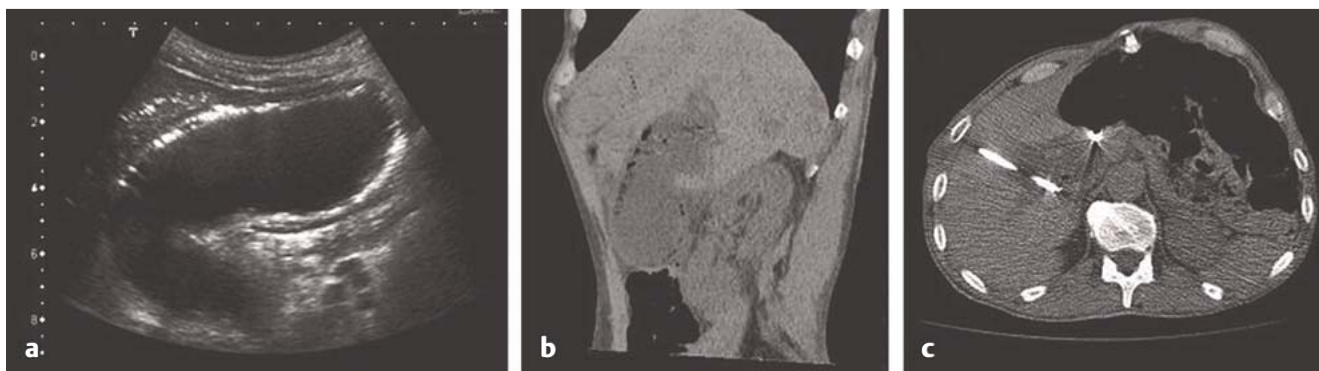


Abb. 2 Sonografie (a) und CT (b) am 1. postinterventionellen Tag: Gangränös veränderte Gallenblasenwand mit diffusen intramuralen Luftschlüssen. c CT-gestützte transhepatische Drainageanlage.

(12,2 Gpt/l) und CrP-Anstieg (241 mg/l). Sono- und computertomografisch zeigte sich bei insgesamt kaliberstarker Gallenblase eine Gallenblasenwandverdickung in Kombination mit intramuralen Luftschlüssen (▶ **Abb. 2 a, b**) im Sinne einer akuten am ehesten radiogen bedingten, SIRT-induzierten Cholezystitis. Nach interdisziplinärer Fallbesprechung sowie ausführlicher Aufklärung des Patienten unter sorgfältiger Abwägung der Risiko-Nutzen-Konstellation erfolgte eine CT-gestützte transkutan/-hepatische Gallenblasen-Drainage (▶ **Abb. 2 c**) unter periinterventionell initiiert und fortgesetzter i.v.-Antibiotikakombinationstherapie (Rocephin®; Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland, und Metronidazol®; Braun, Melsungen, Deutschland) mit bekannter

Gallenwegsgängigkeit, wie im konservativen Setting etabliert. Eine alleinige konservative Vorgehensweise wurde als nicht befundadäquat eingeschätzt. Bei Normalisierung der Entzündungsparameter und lokal rückläufigen Schmerzen wurde die Drainage am 7. Tag post-SIRT entfernt. Nach einem Monat stellte sich der nun beschwerdefreie Patient zur Verlaufskontrolle vor. In der durchgeführten Kontroll-MRT ergab sich kein Hinweis auf eine residuelle akute Inflammation bei noch postentzündlich-ödematös veränderter Gallenblasenwand (▶ **Abb. 3**). Der Patient befindet sich 1 Jahr später in regelhafter Nachsorge in 3-monatigen Abständen, die in der im Rahmen dessen durchgeführten MRT- und CT-Diagnostik bei aktuell sowohl intrahepatisch kontrollier-

tem Tumorgeschehen bisher keinerlei Tumornachweis thorakal und abdominal erbrachte.

Diskussion

▼ In den letzten Jahren hat sich die SIRT als fester Bestandteil multimodaler onkologischer Therapieansätze bei primären und sekundären Lebermalignomen, vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium oder als ultima ratio bei ausreichend stabilem klinischen Allgemeinzustand des Patienten etabliert. So wird sie bei sekundären Lebermalignomen in der Regel als „Salvage“-Therapie eingesetzt, d. h. bei Patienten ohne weitere chirurgische bzw. systemische Therapieoptionen. Damit spielt

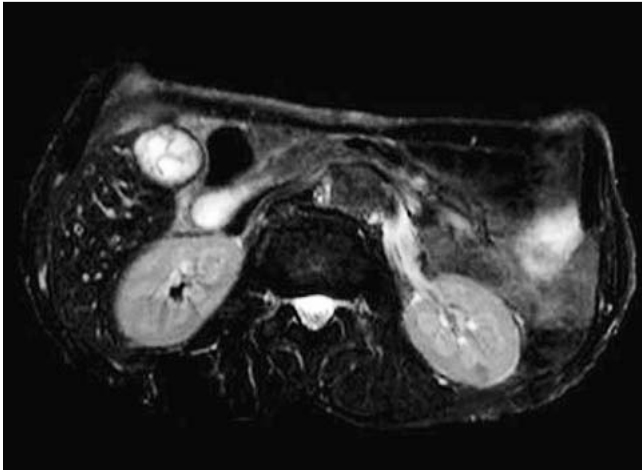


Abb. 3 MRT-Verlaufskontrolle (30. post-interventioneller Tag): Residuelle ödematös-postentzündliche Veränderungen der Gallenblasenwand.

sie vornehmlich bei fortgeschrittenem diffusen Leberbefall eine wichtige Rolle. Der Therapieerfolg ist abhängig von der Tumorentität sowie der lokoregionären Ausdehnung und beinhaltet neben einer Lebenszeitverlängerung auch eine Verbesserung der Lebensqualität [2, 3]. Des Weiteren ermöglicht die Verringerung der hepatischen Tumormasse in einzelnen Fällen den Zugang zu anderen lokalen Tumorthérapien (Resektion oder lokale Ablation) bzw. verschafft den Patienten die Möglichkeit einer Chemotherapiepause. Ob die SIRT darüber hinaus das Potenzial zur „First-line“-Therapie hat, ist aktuell Gegenstand intensiver klinischer Studien.

Schwerwiegende Komplikationen im Rahmen der SIRT sind vorteilhafterweise äußerst selten. Als Major-Komplikationen sind hier neben der strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD) Ulzera durch verschleppte Mikrosphären zu nennen, insbesondere bei Patienten nach extensiver Chemotherapie und Ganzleberembolisation in bis zu 20% [6]. Leichtgradige Komplikationen sind in der Regel selbstlimitierend, benötigen keine invasive Therapie und umfassen nach Häufigkeit gastrointestinale Ulzerationen (5–9%), gefolgt von Pankreatitiden (4%) und Cholezystitiden (5%) [7].

In einem heterogenen Patientenkollektiv (n=400) mit hepatischer Tumormanifestation berichten Salem et al. [5] lediglich von 2 Fällen (n=2/400; 0,5%) einer radiogenen, interventionsbedürftigen Cholezystitis nach SIRT. Bei 72 Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom trat keine Cholezystitis nach SIRT auf [3]. Ursächlich ist in der Regel eine ungewollte Akkumulation von Mikrosphären über kleinste, atypische Oberbauch-

arterien, welche einer prophylaktischen Embolisation aufgrund ihrer Größe und Konfiguration nicht zugänglich sind. Ein Embolisierungseffekt persistiert nur für Minuten nach Injektion der Mikrosphären und spielt daher keine Rolle. Symptombelastet sind exorbitante Dosisspitzen anzunehmen, die eine radiogene Cholezystitis bewirken können. Komorbiditäten wie z.B. eine vorliegende Cholezystolithiasis begünstigen ebenfalls das Auftreten von post-therapeutischen entzündlichen Reizuständen [7]. Aufgrund der postinterventionell nachgewiesenen Nuklidanreicherung in der Gallenblasenwand des Patienten und des zeitlichen Ablaufs muss in diesem Fall von einer SIRT-induzierten, radiogenen Cholezystitis hinsichtlich der zu benennenden Entität ausgegangen werden. Eine mögliche zusätzliche ischämische Komponente ist sicher nicht vollständig auszuschließen. Die Diskrepanz zwischen MAA-Szintigrafie und post-SIRT-Szintigrafie kann zum einen technisch bedingt durch die wenn auch geringen Unterschiede in Partikelgröße und -eigenschaften bedingt sein. Zum anderen können bei der Radioembolisation aufgrund der durchgeführten Coilapplikationen andere hämodynamische Verhältnisse vorliegen als bei der MAA-Applikation.

Der Nutzen der gezielten additiven prätherapeutischen Coilembolisation der funktionellen Endarterie A. cystica ist bisher unklar. Eigene, bisher unveröffentlichte Daten zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Durchführung bzw. Unterlassung einer prophylaktischen Coilembolisation der A. cystica hinsichtlich der Prävalenz einer posttherapeutischen Cholezystitis. Deshalb wird auf die selektive Coilembolisation der A. cystica in der

Regel verzichtet mit konsekutiv kürzeren Untersuchungszeiten und geringerer Strahlenexposition von Patient und Untersucher. Dieses Vorgehen hat sich insbesondere bei superselektiver Platzierung des Mikrokatheters in der rechten bzw. linken A. hepatica bewährt. In der Literatur wird alternativ zum persistierenden Verschluss mit Gefäßcoils auch die Embolisation der A. cystica z.B. mittels absorbierbaren Gelatineschwämmchen (Gelfoam „pledgets“, Pfizer, New York, USA) beschrieben. In etwa 40% der Patienten rekanalisierte sich der Fluss in der A. cystica innerhalb eines Monats nach einer solchen Embolisation wieder, in 54% unterblieb eine Rekanalisation und in 6% fand sich eine Kollateralisierung [8].

Im Falle der sehr seltenen, therapiebedürftigen Komplikation einer radiogenen Cholezystitis ist die minimalinvasive, bildgebend gesteuerte Dränageanlage vielversprechend. Eine Alternative stellt die Anlage einer nasobiliären Sonde unter endoskopischer Führung, ggf. auch als additive Maßnahme dar. Dies war im vorliegenden Fall jedoch mittels Endoskopie bei Nichterreichbarkeit der Papillenregion aufgrund der Vor-Operation (Rekonstruktion des oberen GI-Traktes nach Gastrektomie mittels hochgezogener Roux-Y-Schlinge für die Ösophagojejunostomie) nicht ohne Weiteres möglich. Alternativ ist hierbei die Enteroskopie-gestützte ERCP zu nennen, die die ERCP-Durchführung im Falle einer durch vorherige Oberbauchchirurgie veränderte gastrointestinale Anatomie herbeiführen hilft.

Wird eine unmittelbare, chirurgische Sanierung durch (auch hierbei primär zu verfolgende) laparoskopische Cholezystektomie im kurz- bis mittelfristigen Intervall („aufgeschobene Dringlichkeit“ vs. „frühelektiv“) angestrebt, nicht zuletzt zeitnah bei ungenügender Befundbesserung, muss die noch lokal vorhandene Radioaktivität entsprechend der Halbwertszeit berücksichtigt (CAVE: ^{90}Y ist ein β -Strahlung-emittierendes Nuklid mit einer Halbwertszeit von ca. 64 Stunden, siehe oben Kapitel „Einleitung“) und das Vorgehen während der OP entsprechend angepasst werden. Hierunter fällt insbesondere der Strahlenschutz für das OP- und anästhesiologische Team sowie ein adäquater Umgang mit dem Resektat, vor allem hinsichtlich des direkten Kontaktes bei Präparategewinnung, -überführung und -aufarbeitung bzw. -untersuchung. Eine elektive Cholezystektomie im „strahlenarmen/-freien“ Intervall ist in interdisziplinärer Abstimmung sowie unter

ausführlicher Patientenaufklärung, insbesondere vor dem Hintergrund einer effektiven Re-Entzündungsprophylaxe zu entscheiden.

Fazit

Nach sorgfältiger Indikationsstellung und Evaluation ist die SIRT eine wertvolle und sichere Therapieoption [1–3]. Das therapeutische Vorgehen bei sehr seltenen, therapiepflichtigen Komplikationen nach SIRT sollte interdisziplinär abgestimmt und an die individuelle Patientensituation angepasst werden. Die interventionell-radiologische (minimalinvasive) transkutane/-hepatische Dränplatzierung in die inflammatorisch veränderte, therapiebedürftige, nicht perforierte Gallenblase erscheint eine empfehlenswerte und befundadaptierte, da hinsichtlich der Invasivität angemessene Therapieoption, die unter konservativen Begleitmaßnahmen (Antibiotikagabe, lokale Kühlung, ggf. additive nasobiliäre Sonde) mit einem ansprechenden Effektpotenzial versehen ist. Im Sinne des Stufenschemas sollte dieses Potenzial primär ausgeschöpft werden, zumal somit die problematische, weit invasivere und wegen der lokalen Strahlenbelastung und assoziierenden Vorsichtsmaßnahmen nicht primär zu favorisierende Cholezystektomie (die eigentlich weitgehend als sicher auszuführende

Standardoperation unter elektiven Kaute-len bis auf wenige Ausnahmen anzusehen ist [9]) in hohem Prozentsatz umgangen werden kann.

Interessenkonflikt: Nein

O. Kosiek¹, K. Strach¹, M. Pech¹, H.-U. Schulz², H. Lippert², F. Meyer²

¹ Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland

² Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Magdeburg, Deutschland.

Literatur

- 1 Salem R, Thurston KG. Radioembolization with ⁹⁰Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies Part 1: Technical and Methodological Considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1251–1278
- 2 Cianni R, Urigo C, Notarianni E et al. Selective Internal Radiation Therapy with SIR-Spheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1179–1186
- 3 Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM et al. Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Yttrium-90 Microspheres. *Cancer* 2009; 115: 1849–1858
- 4 Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B et al. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Use of ⁹⁰Y Microspheres (Therasphere): Safety, Tumor Response, and Survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1627–1639

- 5 Salem R, Thurston KG. Radioembolization with ⁹⁰Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies Part 2: Special Topics. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1425–1439
- 6 Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J et al. Liver Disease induced by Radioembolization of Liver Tumors: Description and possible Risk Factors. *Cancer* 2008; 112: 1538–1546
- 7 Crowder CD, Grabowski C, Inampudi S et al. Selective Internal Radiation Therapy-induced Extrahepatic Injury. An Emerging Cause of Iatrogenic Organ Damage. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 963–975
- 8 McWilliams JP, Kee ST, Loh CT et al. Prophylactic Embolization of the Cystic Artery Before Radioembolization: Feasibility, Safety, and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 786–792
- 9 Kube R, Lippert H, Gastinger I. Wie sicher ist die laparoskopische Cholezystektomie? *Zentralbl Chir* 2009; 134: 155–158

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1283811>
 Online-Publikation 2. 3. 2012
Zentralbl Chir 2013; 138: 84–87
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
 ISSN 0044-409X

Korrespondenzadresse

Dr. Ortrud Kosiek
 Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. ·
 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
 Leipziger Str. 44
 39120 Magdeburg
 Deutschland
 Tel.: 03 91 / 6 71 30 30
 Fax: 03 91 / 6 71 30 99
 ortrud.kosiek@med.ovgu.de