

## » Lokale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Lasertherapie vs. Gleichstrombehandlung im Rattenmodell

**Zusammenfassung. Ziel der Arbeit:** Vergleich der Wirksamkeit einer interstitiellen Lasertherapie und einer Gleichstromtherapie zur Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome im Rattenmodell. **Methode:** Bei 49 Ratten wurden Lebermetastasen durch subkapsuläre Injektion von Zellen einer kolorektalen Tumorzelllinie implantiert. Nach 3 Wochen wurden 41 Tumoren mittels Lasertherapie (2W) und 56 Tumoren mittels Gleichstromtherapie (80 C/cm<sup>3</sup>) behandelt. 17 Tumoren dienten der Gleichstromgruppe, 12 Tumoren der Lasertherapiegruppe als Kontrolle. Die Angehrate sowie der Größenverlauf der Tumoren 3 und 5 Wochen nach Therapie wurden mit einem 1,5-T-Ganzkörper-MR-System kontrolliert. **Ergebnisse:** MR-tomographisch ließ sich zeigen, dass aus 151 Tumorzellinjektionen nach 3 Wochen 133 Tumoren gewachsen waren (Angehrate 88%). Nach der Lasertherapie betrug die mittlere Größenzunahme des maximalen Tumordurchmessers 15% nach 3 Wochen und 18% nach 5 Wochen. Verglichen mit der Kontrollgruppe (230% und 280%) war das Größenwachstum signifikant geringer ( $p \leq 0,01$  und  $p \leq 0,001$ ). Nach Behandlung mit Gleichstrom betrug das Größenwachstum 40% bzw. 60% und war damit auch hier signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (210% bzw. 290%;  $p < 0,001$ ). **Schlussfolgerungen:** In dieser tierexperimentellen Studie konnte erstmals eine Verringerung des Wachstums von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durch die Applikation von Gleichstrom nachgewiesen werden. Im Vergleich hierzu war der tumorinhibierende Effekt der Laserapplikation jedoch ausgeprägter.

**Schlüsselwörter:** Lokale Tumorthherapie – Lasertherapie – Gleichstromtherapie – MRT – Rattenmodell

**Local Therapy of Colorectal Liver Metastases: Laser vs. Direct Current Therapy in a Rat Model. Purpose:** Evaluation of the efficacy of direct current and laser therapy in the treatment of colorectal liver metastases in a rat model. **Materials and Methods:** Liver metastases in 49 rats were induced by subcapsular injection of cells of a colorectal tumor cell line. 3 weeks after inoculation 41 tumors were treated by laser and 56 tumors by direct current therapy. 17 tumors served as a control in the direct current group, 12 in the laser therapy group. The inoculation rate and the tumor size 3 and 5 weeks after therapy were determined by MRI. **Results:** The MR-tomographically determined inoculation rate was 133 tumors after 151 tumor cell

D. Maintz<sup>1</sup>, R. Fischbach<sup>1</sup>, N. Schäfer<sup>2</sup>, A. Türler<sup>3</sup>, H. Kugel<sup>1</sup>, H. Schäfer<sup>2</sup>, K. Lackner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik

<sup>2</sup> Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie, Medizinische Einrichtungen der Universität zu Köln

<sup>3</sup> Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie, Medizinische Einrichtungen der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

injections (88%). Three and five weeks after laser therapy, tumor growth rates of 15% and 18% were documented (maximum tumor diameter). This represented a significant reduction in growth ( $p \leq 0.01$  and  $p \leq 0.001$ ) compared to the control group (growth rate 230% and 280%). In the direct current therapy group, growth rates were 40% after 3 and 60% after 5 weeks. Compared to the control group (210% and 290%), this also represented a significant reduction ( $p \leq 0.001$ ). **Conclusions:** This animal study is the first to demonstrate an antitumor effect of direct-current therapy on liver metastases of colorectal cancer in rats. Nevertheless, the laser therapy proved to be more effective.

**Key words:** Local tumor therapy – Laser therapy – Direct Current Therapy – MRI – rat model

### Einleitung

Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sind oftmals einer kurativen operativen Therapie bei Diagnosestellung nicht mehr zuführbar [1]. Zur Behandlung inoperabler Lebermetastasen steht neben der systemischen Chemotherapie eine zunehmend größer werdende Palette lokaler, palliativer Therapieverfahren zur Verfügung. Hierzu gehören die regionale Chemotherapie, die intraarterielle Chemoembolisation, die Kryotherapie und die Laserkoagulation [2–4]. Neben der bereits klinisch weitgehend etablierten endoskopisch durchgeführten Laserkoagulation zur Therapie inoperabler Magen-, Ösophagus-, Kolon- und Bronchialtumoren gewinnt die interstitielle Lasertherapie zunehmende Bedeutung in der Therapie von Lebertumoren. Detaillierte Studien über die biologischen Effekte der interstitiellen Lasertherapie in normalem Lebergewebe führten zu einer Optimierung der Behandlungsparameter und einer größtmöglichen Ausdehnung der Nekrosen [5,6]. In tierexperimentellen Studien zur Lasertherapie von Lebermetastasen konnten komplette Tumornekrosen in 25–75% der Fälle erreicht werden [7]. Erste klinische Studien zur Lasertherapie kolorektaler Lebermetastasen belegen zufriedenstellende Ergebnisse mit kompletten Tumornekrosen in 32–35% [5,8]. Neuere Langzeitstudien belegen mittlere Überlebenszeiten nach interstitieller Lasertherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome von über 3 Jahren [9].

Die Gleichstromtherapie ist eine weitere Methode zur lokalen Tumorthherapie, die klinisch bislang überwiegend in China Verbreitung gefunden hat. Tierexperimentell konnten Behandlungserfolge durch Gleichstromapplikation unter anderem bei

Weichteilsarkomen, Melanomen, primären Lebertumoren und Mammakarzinomen gezeigt werden [10 – 12].

Klinische Anwendungen zur Behandlung von Lungenmetastasen, Haut-, Mamma-, Lungen- und Lebertumoren [13,14] sind bei nicht randomisierten, teils sehr inhomogenen Kollektiven publiziert. Über die Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome liegen keine Berichte vor, jedoch wurde die tumorinhibierende Wirkung der Gleichstromtherapie in klinischen Studien an primären Lebertumoren [14,15] und in Tierexperimenten an subkutan induzierten Kolonkarzinomen beschrieben [12,16].

In der vorliegenden Studie sollte die Anwendbarkeit der Gleichstromtherapie und der Lasertherapie zur Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome im Tiermodell überprüft und deren Wirksamkeit miteinander verglichen werden.

## Material und Methoden

### Rattenmodell

Als Versuchstiere dienten insgesamt 49 isogene BDIX-Ratten (Fa. Charles River Deutschland GmbH, Sulzfeld, Deutschland) mit einem mittleren Alter von 51 Tagen ( $\pm 3$  Tage SD) und einem mittleren Gewicht zum Zeitpunkt der Implantation von 173 g ( $\pm 11$  g SD). Den Tieren wurden Zellen (DHD/K 12) eines in BDIX-Ratten mittels 1,2-dimethylhydrazin (DMH)-induzierten Kolonadenokarzinoms implantiert [17]. Die Kultivierung der Zellen erfolgte in einem mit Penicillin 1% und Streptomycin 1% abgedeckten Nährmedium (Dulbecco's MEM, Fa. Gibco, Rockville, Md, USA). Um eine Einzelzellsuspension zu erhalten, wurden die Tumorzellen kurz in 0,25% Trypsin-EDTA Lösung (Gibco) inkubiert. Die Vitalitätsbestimmung mittels Trypan-Blau ergab eine Vitalität der Zellen von über 90%. Unter Allgemeinnarkose (intraperitoneale Injektion von Rompun und Ketamin (Ketamin-ratiopharm, Ratiopharm, Ulm, Germany) im Verhältnis 1:4) wurde eine Oberbauchlaparotomie durchgeführt und die Leber exponiert.

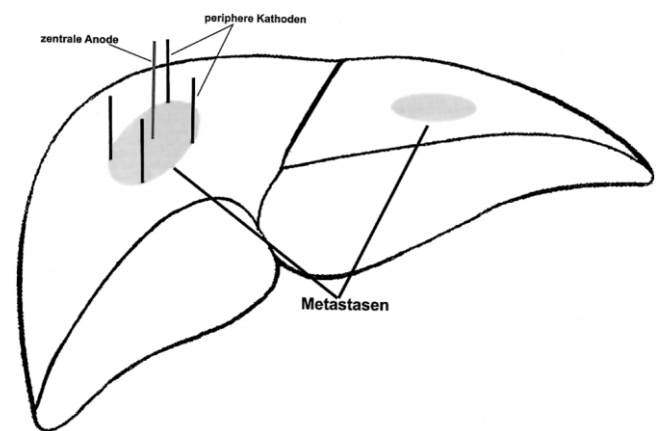
Je 0,1 ml der Tumorzellsuspension (Tumorzellkonzentration: 8 000 000 Zellen/ml) wurden subkapsulär an 2 bis 4 Lokalisationen in die drei oberflächlich erreichbaren Leberlappen injiziert. Mittels Lysotyp Kollagenschaum (Fa. B. Braun Melsungen, Germany) und Kompression mit Tupfern konnten Blutungen nach der Injektion schnell gestoppt und eine mechanische Tumorzellverschleppung weitgehend verhindert werden. Anschließend wurde die Bauchdecke durch eine fortlaufende Allschichtnaht verschlossen.

Die Ratten wurden randomisiert den verschiedenen Studiengruppen zugeteilt. In die Gleichstromtherapiegruppe wurden 17 Tiere, in die Gleichstromkontrollgruppe 6 Tiere, in die Lasertherapiegruppe 19 Tiere und in die Laserkontrollgruppe 4 Tiere randomisiert. Drei Wochen nach Tumorzellimplantation wurde eine Magnetresonanztomographie und 24 h später die Therapie durchgeführt. Insgesamt 56 Tumoren wurden dabei mittels Gleichstromapplikation, 41 Tumoren mittels Laserkoagulation behandelt. Insgesamt 29 Tumoren dienten als Kontrolle. Davon wurde mit 17 Tumoren wie in der Gleichstromtherapiegruppe, jedoch ohne Stromapplikation (Gleichstromkontrollgruppe) und mit 12 Tumoren wie in der

Lasertherapiegruppe, jedoch ohne Laserapplikation (Laserkontrollgruppe) verfahren. Zur Verlaufsbeobachtung des Tumorstadiums wurden magnetresonanztomographische Untersuchungen 3 und 5 Wochen nach Therapie durchgeführt. Nach der letzten MRT-Untersuchung wurden die Tiere getötet und die Lebern makroskopisch untersucht.

### Gleichstromtherapie

Zur Gleichstromerzeugung wurde ein herkömmliches Labornetzgerät (EA 7060-010-LCD; Fa. Elektro Automatik, Viersen, Deutschland) mit Spannungs- und Stromstärkeregelung verwendet. Die Gleichstromtherapie erfolgte nach Laparotomie in Allgemeinnarkose. Die Tumoren konnten als subkapsuläre, weißliche Raumforderungen gut vom Lebergewebe abgegrenzt werden und wurden vor Therapie vermessen. Zur Stromapplikation dienten Elektroden aus Platindraht, von denen eine Anode zentral in die Metastase und vier Kathoden in



**Abb. 1** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der Gleichstrombehandlung: Im Tumorzentrum ist die Anode (Platindraht), an den Tumorrändern sind die 4 Kathoden platziert.

die gesunde Leber am Tumorrand platziert wurden (s. Abb. 1). Die Elektroden wurden mittels isolierter Metallklammern mit dem Netzgerät verbunden. Die angelegte Stromstärke lag bei konstant 10 mA, die angelegte Spannung musste, entsprechend den während der Behandlung zunehmenden Gewebswiderständen, zwischen 5 und 25 Volt manuell nachgeregelt werden. Insgesamt wurde jeweils eine Ladung von 80 C/cm<sup>3</sup> appliziert.

### Lasertherapie

Verwendet wurde ein Neodymium-YAG-Laser, Modell MC 2100 Micro Control (Firma Limer Medical Technology). Der Laser arbeitete mit einer Wellenlänge von 1064-Nanometern (im nahen Infrarotspektrum) und einer variablen Austrittsleistung von 2 – 100 Watt im Dauerstrich-Modus. Als Pilotstrahl diente ein Helium-Neon-Laserstrahl mit einer Wellenlänge von 632,8 Nanometern. Als Laserfaser wurde eine „nackte“ Faser ohne Diffusor als Endstück (bare optical fiber, d.h. es erfolgte keine Kühlung) mit einem internen Faserdurchmesser von 600 pm (Firma Technomed International Laser) verwendet. Die Laserfaser verfügte über eine Ummantelung aus Plastik, und der externe Faserdurchmesser betrug 800 Nm. Die Lasertherapie erfolgte wiederum nach Laparotomie in Allgemeinnarkose.

Nach der Exposition und makroskopischen Inspektion der gesamten Leber wurden die einzelnen Tumoren aufgesucht und mit einer Schieblehre vermessen. Zum Schutz der anderen Organe und der nicht an der Therapie beteiligten übrigen Leberanteile wurde der betroffene Leberlappen mit einem Plastikscheibchen unterlegt und gestützt. Anschließend erfolgte die Platzierung der Thermonadeln im Tumorzentrum, am Tumorrand, in 2,5 mm Entfernung und in 5 mm Entfernung. Die Laseraustrittsleistung wurde auf die erforderliche Austrittsleistung ( $W$ ) kalibriert. Danach wurde die Laserfaser über die halbe Tumortiefe in das Tumorzentrum eingestochen und die Therapie begonnen. Die Temperatur wurde am Anfang und am Ende der Behandlung gemessen (Temperaturmessnadeln aus einer NiCr-Ni-Legierung; Digitalthermometer GTH1150, Fa. Greisinger Elektronik). Die Tumoren wurden mit einer Laseraustrittsleistung von 2 W behandelt. Die insgesamt applizierte Dosis ( $J/cm^3$ ) ergab sich aus der Laseraustrittsleistung ( $W$ )  $\times$  Therapiezeit ( $s$ ) = Energie ( $J$ ) pro Tumorumfang ( $cm^3$ ). Die Behandlung wurde so lange durchgeführt, bis eine Metastase makroskopisch als vaporisiert oder deutlich nekrotisch alteriert erschien. Nach Therapieende wurde die Faser aus dem behandelten Areal entfernt und teilweise auftretende Blutungen wurden durch Kompression mit kleinen Zellstofftupfern gestillt. Die Laserfaser wurde anschließend um den von der Verkohlungs- und durch die Carbonisation zerstörten Anteil gekürzt (2–5 mm) und für die nächste Therapie neu kalibriert. Nachdem alle Behandlungen beendet waren, wurde die Bauchhöhle mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült und die Bauchdecke zweischichtig verschlossen.

### MR-Bildgebung

Zur Bestimmung der Angehrate und der Größe der Tumoren wurden MR-tomographische Untersuchungen drei Wochen nach Tumorimplantation sowie drei und fünf Wochen nach Gleichstrom- bzw. Lasertherapie durchgeführt. Die Ratten wurden in Allgemeinnarkose mit intraperitonealer Injektion von 0,15 ml/100 g Körpergewicht eines Rompun/Ketamin-Gemischs untersucht. Die MRT erfolgte an einem 1,5-T-Ganzkörper-MR-System (Gyrosan ACS-NT, Philips) unter Verwendung einer zirkulären Oberflächenspule mit 9,5 cm Innendurchmesser. Die Ratte wurde jeweils in Rückenlage bei fixierten Extremitäten zentral im Magneten positioniert, das Zentrum der Spule lag dabei über dem Oberbauch des Tieres. Zur Darstellung der Leber wurde eine in Voruntersuchungen optimierte T2-gewichtete Turbospinecho-Sequenz (TR: 1800 ms, TE: 80 ms; Echozuglänge: 10) in transversaler Schichtrichtung verwendet. Die Schichtdicke betrug 3 mm, der Bildausschnitt betrug 110 mm bei einer Matrix von  $256 \times 196$ . Die Scanzeit lag bei 3 : 10 min. Anzahl und Lokalisation der gewachsenen Tumoren wurden dokumentiert. Zur Bestimmung der Tumorgöße wurden in der Schicht mit der

optisch größten Tumorausdehnung zwei senkrecht aufeinander stehende maximale Durchmesser am Monitor unter Verwendung der standardmäßig vorhandenen Auswertewerkzeuge gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Als Berechnungsgrundlage für das Tumorumfang wurde die Gleichung zur Berechnung des Inhaltes einer Kugel ( $V = 4 / 3 \times \pi \times r^3$ ) herangezogen, die bei den überwiegend rundlich gewachsenen Tumoren die optimale Annäherung an das tatsächliche Tumorumfang erlaubte.

### Statistik

Zur Berechnung des Signifikanzniveaus der Therapieeffekte wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Vergleich der mittleren Tumordurchmesser erfolgte mittels Student t-Test für unverbundene Stichproben.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 49 Ratten 151 Tumorzellinjektionen durchgeführt. Nach 3 Wochen ließen sich MR-tomographisch 133 gewachsene Tumoren nachweisen. Das entspricht einer Angehrate von 88%.

### Gleichstromtherapiestudie

Insgesamt wurden mittels Gleichstromtherapie 56 Tumoren behandelt, von denen 48 im Verlauf ausgewertet werden konnten. Der mittlere MR-tomographisch bestimmte Tumordurchmesser betrug zum Zeitpunkt der Gleichstrombehandlung 0,48 cm ( $\pm 0,12$  cm SD) und das mittlere Tumorumfang 0,069  $cm^3$  ( $\pm 0,043$   $cm^3$  SD).

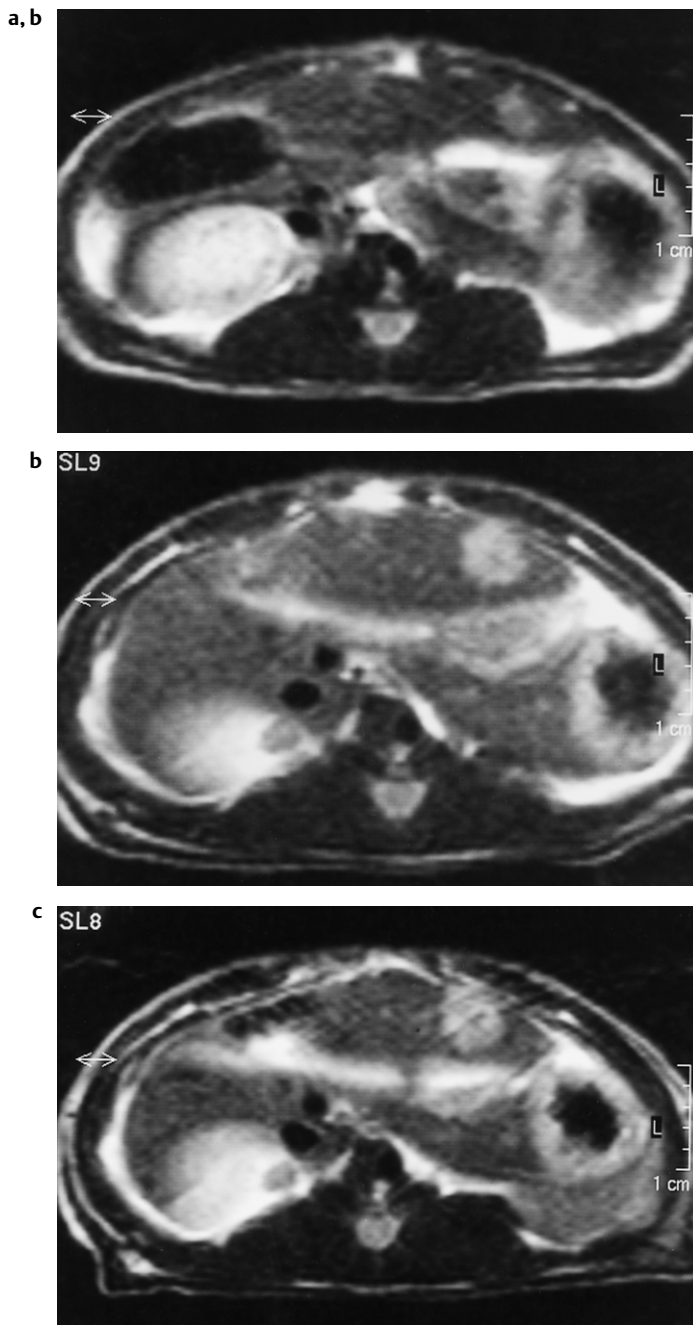
Bei einem Tier entwickelte sich an keiner der Implantationsstellen eine Metastase. Ein Tier verstarb während der ersten MR-Untersuchung durch die Narkose, ein Tier während der Therapie und ein weiteres Tier durch die Narkose vor der zweiten MR-Untersuchung. Insgesamt entwickelten sich bei 9 Ratten im Verlauf der Studie Lungenmetastasen, aufgrund dessen 6 Ratten zwischen der 3. und 5. Woche nach Therapie (2. – 3. MR-Untersuchung) verstarben.

Der MR-tomographisch bestimmte mittlere Tumordurchmesser zeigte eine relative Tumorgößenzunahme um 40% nach 3 Wochen bzw. um 60% nach 5 Wochen (s. Tab. 1). In der Kontrollgruppe (17 Tumoren) fand sich eine relative Tumorgößenzunahme um 210% nach 3 Wochen bzw. um 290% nach 5 Wochen.

Die mittlere Größenzunahme der Tumordurchmesser war für die Therapie- und Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ).

**Tab. 1** MR-tomographisch (T2 TSE-Sequenz, In-Plane-Auflösung  $0,43 \times 0,56$  mm) bestimmte Größenzunahme der Tumoren nach Gleichstromtherapie und Lasertherapie im Vergleich zu den Kontrollgruppen (mittlerer Durchmesser in cm):

	Vor Therapie	3 Wochen nach Therapie	5 Wochen nach Therapie
Gleichstromtherapie (n = 48)	0,48 ( $\pm 0,12$ SD)	0,66 ( $\pm 0,19$ SD)	0,78 ( $\pm 0,25$ SD)
Kontrolle Gleichstrom (n = 17)	0,43 ( $\pm 0,20$ SD)	0,90 ( $\pm 0,31$ SD)	1,23 ( $\pm 0,40$ SD)
Lasertherapie (n = 41)	0,40 ( $\pm 0,12$ SD)	0,46 ( $\pm 0,18$ SD)	0,47 ( $\pm 0,20$ SD)
Kontrolle Laser (n = 12)	0,49 ( $\pm 0,26$ SD)	1,10 ( $\pm 0,58$ SD)	1,38 ( $\pm 0,66$ SD)



**Abb. 2** Beispiel für die Größenentwicklung zweier subkapsulärer Lebertumoren nach Gleichstromtherapie in der Kernspintomographie (T2-Wichtung), (a) drei Wochen nach Inokulation, unmittelbar vor Therapie, (b) sechs Wochen nach Inokulation, drei Wochen nach Therapie, (c) acht Wochen nach Inokulation, fünf Wochen nach Therapie. Weitgehende Größenkonstanz der Läsionen im Verlauf.

#### Lasertherapiestudie

In der Lasertherapiegruppe wurden insgesamt 41 Tumoren behandelt und ausgewertet. Bei drei Tieren bildete sich an keiner der Implantationsstellen eine Metastase aus. Ein Tier verstarb während der Therapie und zwei Tiere bei der ersten MR-Untersuchung durch die Narkose. Insgesamt entwickelten

sich bei 6 Ratten im Verlauf der Studie Lungenmetastasen, an denen eine Ratte zwischen der 3. und 5. Woche nach Therapie verstarb.

Der mittlere Tumordurchmesser betrug unmittelbar vor Therapie 0,40 cm und nahm im Mittel um 15% nach 3 Wochen bzw. um 18% nach 5 Wochen zu (s. Tab. 1). In der Kontrollgruppe (12 Tumoren) betrug die relative mittlere Tumorgößenzunahme 230% nach 3 Wochen bzw. 280% nach 5 Wochen (s. Tab. 1). Die mittlere Differenz der Größenzunahme der Tumordurchmesser zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe war hinsichtlich des Therapieeffektes auf dem Niveau  $p \leq 0,01$  und  $p \leq 0,001$  signifikant.

Der Vergleich der Differenz in der Tumorprogression zwischen Laser- und Gleichstromtherapiegruppe zeigte im t-Test, dass der Therapieeffekt der Lasertherapie das Tumorwachstum zwischen der ersten und zweiten MR-Untersuchung auf dem Niveau  $p \leq 0,05$  und zwischen der ersten und dritten MR-Untersuchung auf dem Niveau  $p \leq 0,001$  signifikant besser limitierte.

Zwischen den beiden Kontrollgruppen der Gleichstrom- und der Lasertherapiestudie zeigten sich hinsichtlich des Tumorwachstums keine signifikanten Unterschiede.

#### Diskussion

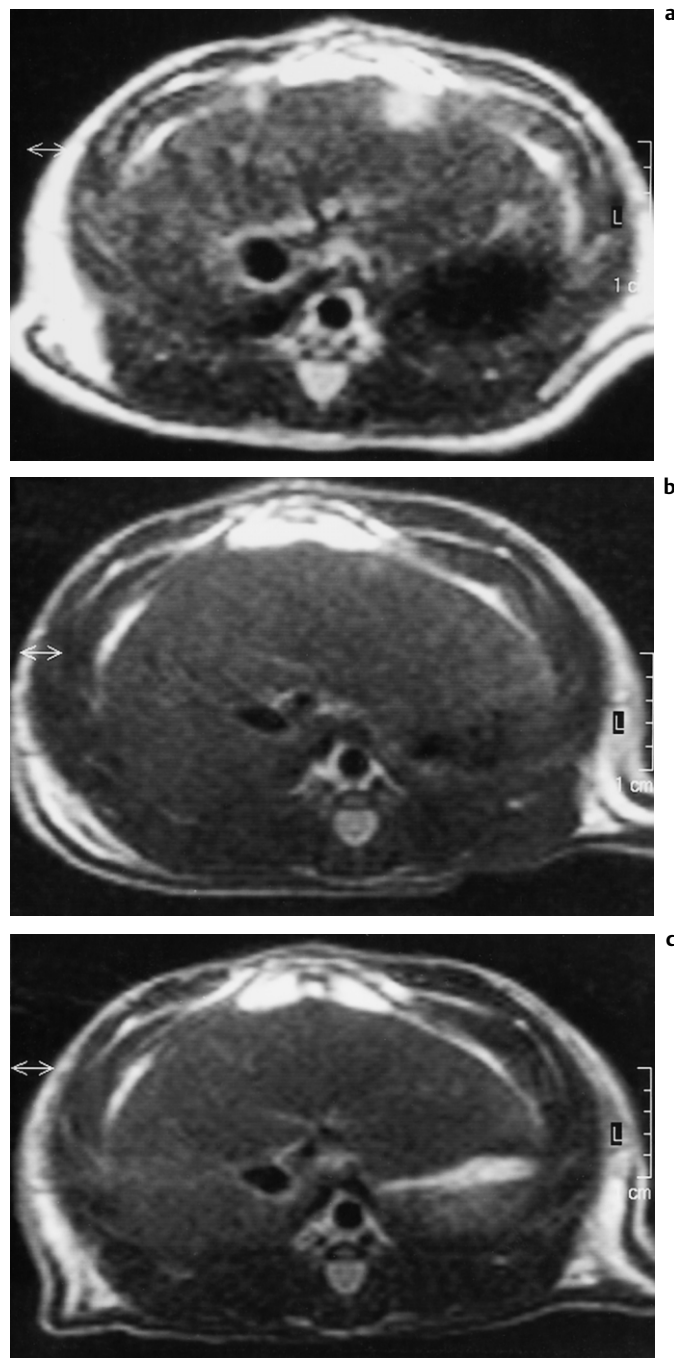
Der Effekt der Gleichstromtherapie in der Behandlung von Lungentumoren, Melanomen, Mammakarzinomen, Kaposi-Sarkomen und Ösophaguskarzinomen ist bisher im Wesentlichen durch empirische Daten belegt [11,18–20]. Zur Behandlung kolorektaler Lebermetastasen ist die Gleichstromtherapie nach unserem Kenntnisstand noch nicht eingesetzt worden. In der vorliegenden Studie konnte erstmals eine Verringerung des Größenzwachstums von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durch einmalige Applikation von Gleichstrom im Rattenmodell nachgewiesen werden.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch unklar. Theoretische Überlegungen zur Wirkung des Gleichstroms auf Tumorgewebe stammen vor allem von Nordenström [13,21]. Danach bilden das Blutplasma sowie die extrazelluläre Flüssigkeit des Interstitiums einen geschlossenen Stromkreislauf, über die ein Energie- und Ionentransport stattfinden kann. In der Umgebung der Elektroden tritt eine Dissoziation von Wasser mit Akkumulation von  $H^+$ -Ionen an der Kathode und  $OH^-$ -Ionen an der Anode unter hieraus resultierender Azidose bzw. Alkalose ein [22]. In Abhängigkeit von der Stärke des elektrischen Feldes, des Konzentrationsgradienten und der Pufferkapazität diffundieren zum anderen  $H^+$ -Ionen und  $Cl^-$  in das umgebende Gewebe und führen hier möglicherweise zu Beeinträchtigungen der strukturellen und funktionellen Zellintegrität. Ein weiterer möglicher Effekt besteht in der Erhöhung des Gewebeturgors, der, durch den elektroosmotischen Fluss bedingt, insbesondere an der Kathode zu einer Beeinträchtigung der Blutzirkulation durch Kompression führen könnte. An der Anode kommt es dagegen gehäuft zu thrombotischen kleiner tumorversorgender Blutgefäße aus ungeklärter Ursache [21]. Weiterhin wird eine Leukotaxie zur Anode aufgrund der negativ geladenen Leukozytenoberfläche beobachtet. Möglicherweise kommt es hierdurch zu einer Induktion des immunologischen Systems mit Aktivierung von Makrophagen. Ein durch die

Behandlung verursachter thermischer Effekt konnte bislang nicht nachgewiesen werden [16,20]. Prinzipiell wichtige Einflussgrößen auf die Wirkung des Gleichstroms stellen die Dosis des applizierten Stroms und die Polung der Elektroden dar. Unterschiedlich starke Wirkungen bei verschiedener Stromdosis konnten in Studien von Heiberg et al. an subkutan implantierten Kolonkarzinomen und von Krüger et al. an subkutan induzierten Mammakarzinomen nachgewiesen werden [11,16]. Das Ausmaß der Nekrosen scheint im Bereich der Anode größer zu sein als im Bereich der Kathode, wie Griffin an Ratten- und Hundelebern zeigte [23]. [13] Da zur Gleichstrombehandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome noch keine Literaturangaben vorliegen, wurden die Therapieparameter (zentrale Anode und Applikation von  $80\text{ C/cm}^3$ ) nach einer von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Pilotstudie gewählt. Unter verschiedenen Therapiekombinationen erwies sich hierbei die Kombination von zentraler Anode und Applikation einer Ladung von  $80\text{ C/cm}^3$  am wirkungsvollsten [24]. Eine Inhibition des Größenwachstums von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durch die Applikation von Gleichstrom konnte durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Nachfolgende Studien werden zeigen müssen, inwiefern sich die Wirksamkeit dieser Therapieform noch verbessern lässt. Eine Möglichkeit hierfür wäre die repetitive Anwendung der Therapie. Eine komplette Remission von Haut- und Mammakarzinomen nach dreimaliger Gleichstromapplikation wird von Yu-Ling berichtet [14]. Weiterhin bleibt die Fernwirkung des Gleichstroms in systematischen Studien zu überprüfen. Krueger et al. konnten zeigen, dass die Gleichstromtherapie von Mammakarzinomen einen antitumorösen Effekt auch auf nicht therapierte benachbarte Tumoren hat [11].

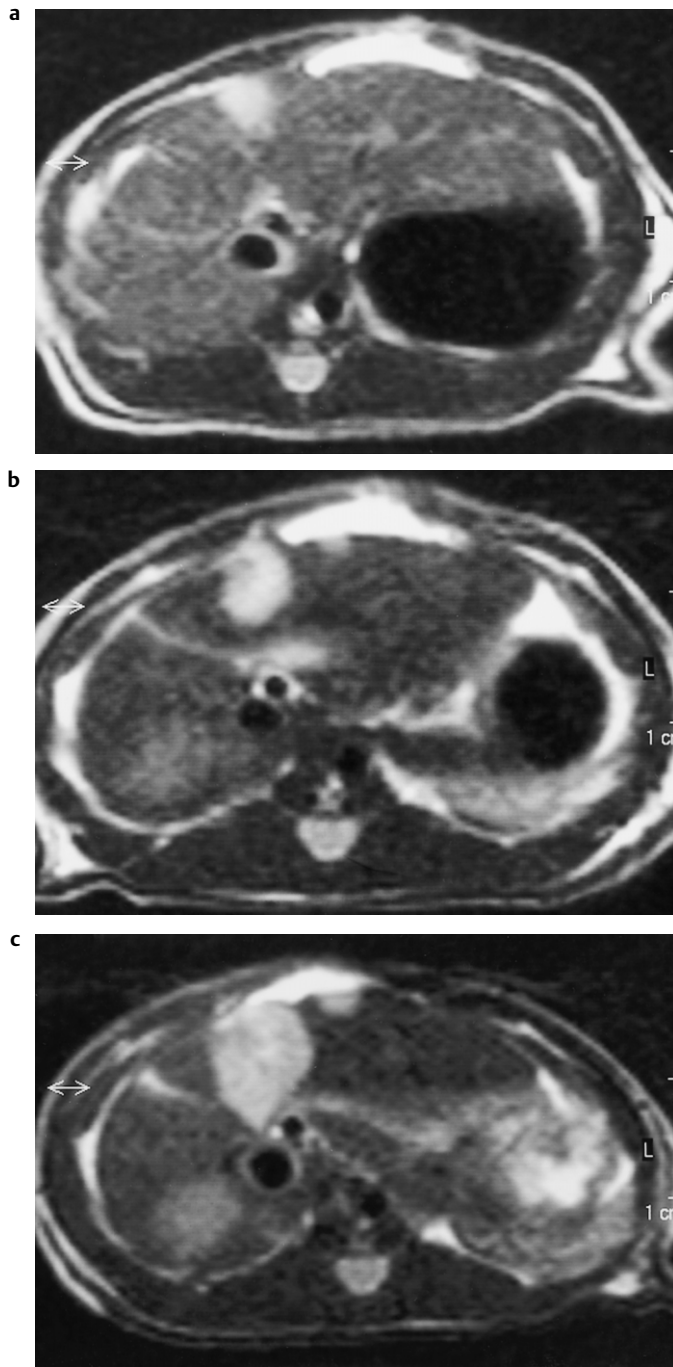
Im direkten Vergleich zur Gleichstromtherapie führten wir eine Lasertherapiestudie an einem vergleichbaren Kollektiv durch. Durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe konnte auch eine signifikante Inhibition des Wachstums von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome durch die Lasertherapie nachgewiesen werden. Der Vergleich der Differenz in der Tumorprogression zwischen Laser- und Gleichstromtherapiegruppe zeigte, dass mit der Lasertherapie ein deutlicherer Therapieeffekt nach 3 und nach 5 Wochen erzielt werden konnte. Unsere Lasertherapiestudie wurde mit einer Laseraustrittsleistung von 2 Watt durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher applizierter Energiedosierungen und unterschiedlich großer Tumordurchmesser und Lebergrößen ließ sich in der Literatur keine zu verwendende Standardapplikationsleistung identifizieren [5,7,8,25,26]. Die Austrittsleistung von 2 Watt stellte sich in einer zuvor von uns durchgeführten Pilotstudie im Vergleich zu Austrittsleistungen von 4, 6 und 10 Watt als überlegen heraus [27].

In tierexperimentellen Studien an der normalen Leber wurde durch Variation der verschiedenen Parameter versucht, die interstitielle Lasertherapie zu optimieren und die induzierte Nekrose größtmöglich auszudehnen. Die einzelnen Autoren benutzten Fasern mit unterschiedlichem Durchmesser (200–600  $\mu\text{m}$ ), variierten die Faserspitze (bare fiber, diffusing fiber, Fasern mit Saphir- oder Diamantenspitze, gekühlte oder nicht gekühlte Faserspitzen) und unterschieden mit Plastik oder Silikon umhüllte Fasern, benutzten Leistungen zwischen 1 und 80 Watt, applizierten Energien zwischen 100 und 3500 Joule und veränderten die Lokalisation der Faser während der



**Abb. 3** Beispiel für die Größenentwicklung zweier subkapsulärer Lebertumoren nach erfolgreicher Lasertherapie in der Kernspintomographie (T2-Wichtung), (d) drei Wochen nach Inokulation, unmittelbar vor Therapie, (e) sechs Wochen nach Inokulation, drei Wochen nach Therapie: partielle Remission der Tumoren (f) acht Wochen nach Inokulation, fünf Wochen nach Therapie: komplette Remission der Tumoren.

Therapie. Es wurden Nekrosen mit einem mittleren Durchmesser von bis zu 27 mm erzeugt, wobei sich jedoch die histopathologischen Veränderungen sehr glichen [5,26,31]. Van Hillegersberg behandelte 1994 in Ratten experimentell erzeugte Lebermetastasen mit einem Durchmesser von 0,55 cm und erreichte einen Nekrosedurchmesser von



**Abb. 4** Beispiel für die Größenentwicklung zweier subkapsulärer Lebertumoren ohne Therapie in der Kernspintomographie (T2-Wichtung), (a) drei Wochen nach Inokulation, (b) sechs Wochen nach Inokulation, (c) acht Wochen nach Inokulation. Deutliche Größenprogression der Tumoren im Verlauf.

7–11 mm und in 25–75% der Fälle eine komplette Tumornekrose [7]. Über die Lasertherapie von kolorektalen Lebertumoren liegen inzwischen erste klinische Daten vor. Eine komplette Tumornekrose konnte in 32–35% und eine mindestens 50%ige Nekrose in 81–87% der Fälle erreicht werden [5, 8, 25, 26, 32]. Neuere Langzeitstudien belegen mittlere Überlebenszeiten nach interstitieller Lasertherapie von Lebertumoren kolorektaler Karzinome von über 3 Jahren [9].

Ob die vollständige Tumornekrose einer kurativen Behandlung gleichzusetzen ist, lässt sich anhand der vorhandenen Daten noch nicht abschätzen, daher ist die Laserbehandlung zunächst weiterhin als eine palliative Therapie anzusehen und muss mit alternativen palliativen Verfahren verglichen werden. Gegenüber der Kryotherapie, der Alkoholtherapie und der interstitiellen Radiotherapie weist die Lasertherapie Vorteile insbesondere in der Präzision und der Vorhersehbarkeit der gesetzten Läsionen auf. Nachteile bestehen in relativ hohen Kosten der Geräteausstattung und der Tatsache, dass nicht alle Leberanteile einer Therapie zugänglich sind [25]. Technische Weiterentwicklungen der Laserapplikationssysteme und temperatur- und lichtsensitives Monitoring lassen auf einen erweiterten Einsatzbereich und verbesserte Therapieergebnisse dieser Methode hoffen [8].

Zur Bestimmung der Angehrate und zur Größenbestimmung der Tumoren vor und nach Therapie im Verlauf eignet sich durch den hohen Weichteilkontrast des Verfahrens die Magnetresonanztomographie. Während die meisten mit Rattenmodellen arbeitenden Arbeitsgruppen für Tierversuche reservierte kleine Hochfeldmagnete verwendeten, wurden unsere Untersuchungen an einem klinisch eingesetzten 1,5 Tesla Ganzkörper MR-System durchgeführt. Die Metastasen waren in der T2-gewichteten Sequenz bis zu einer Größe von 1 mm mit hohem Kontrast zum umgebenden Lebergewebe darstellbar. Aufgrund der kleinen Größe einiger Tumoren wurden wegen der zu erwartenden Messfehler keine direkten MR-Volumetriemessungen durchgeführt, sondern die mittleren Tumordurchmesser bestimmt. Die Genauigkeit dieser Methode konnte im Vergleich mit morphometrischen Messungen gezeigt werden [33]. Die kurzen Scanzeiten erlaubten zudem Untersuchungen in verschiedenen Zeitintervallen mit vertretbarem Zeitaufwand.

Eine mögliche Limitation der hier berichteten MR-Messungen ist die Tatsache, daß nur T2-gewichtete Sequenzen verwendet wurden. Diese wurden gewählt, da sie die maximale Ausdehnung der Läsionen am sichersten zeigen und sich für eine rasche Verlaufskontrolle in dieser longitudinalen Beobachtung gut eignen. Möglicherweise könnte die Verwendung T1-gewichteter Sequenzen nach Gabe von i.v. Kontrastmittel weiteren Aufschluss darüber geben, ob es sich bei den nach Therapie festgestellten Veränderungen um ödematöse Operationsfolgen oder Resttumor handelt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in dieser Studie erstmals eine Verringerung des Wachstums von Lebertumoren kolorektaler Karzinome durch die Applikation von Gleichstrom nachgewiesen werden konnte. Im direkten Vergleich war der tumorinhibierende Effekt der Lasertherapie noch deutlicher. Die Tumorgöße und das Tumorstadium waren mittels MR-Tomographie mit einem 1,5-T-Ganzkörpersystem objektivierbar. Weitere systematische Studien werden notwendig sein, um die Therapieparameter beider Methoden zu optimieren und den Einfluß einer wiederholten Therapie zu evaluieren. Ein Vorteil der Gleichstromtherapie liegt in dem geringeren Kostenaufwand und der daraus resultierenden potenziell größeren Verfügbarkeit. Neben der Befundkontrolle scheint eine Elektrodenplatzierung bildgesteuert möglich und rechtfertigt damit weitere Bemühungen um diese beiden radiologisch-interventionellen Therapieverfahren.

## Literatur

- <sup>1</sup> Rahusen F, Cuesta M, Borgstein P, Bleichrodt R, Barkhof F, Doesburg T, Meijer S. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 230 (1): 31–7
- <sup>2</sup> Weaver M, Ashton J, Zemel R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 163–170
- <sup>3</sup> Soulen M. Chemoembolization of hepatic malignancies. *Oncology* 1994; 8: 77–84
- <sup>4</sup> Kemeny N, Carr B, Civalleri D, Håkansson L, Lindberg B, Gunnarsson K, Nilsson B, Taguchi T, Khayat D, Aigner K-R. An update on regional treatment of liver tumours. The role of vascular occlusion. Wells Medical Kent 1995
- <sup>5</sup> Amin Z, Bown S, Lees W. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clin Radiol* 1993; 48: 166–171
- <sup>6</sup> Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan J, Norhtfield T, Bown S. Biological effects of intrahepatic neodymium: atrium-aluminium-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 93 (3): 550–557
- <sup>7</sup> Hillegersberg Van R, Staveren Van H, Kort W, Zondevan P, Terpstra O. Interstitial Nd: YAG Laser Coagulation With a Cylindrical Diffusing Fiber Tip in Experimental Liver Metastases. *Lasers Surg Med* 1994; 14: 124–138
- <sup>8</sup> Vogl T, Müller P, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack M, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Reiss H, Lemmens H, Felix R. Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging-guided Laser-induced Thermoablation: Technique and Prospective Results. *Radiology* 1995; 196: 257–265
- <sup>9</sup> Vogl T, Mack M, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Roggan A, Zangos S. Perkutane interstitielle Thermoablation malignen Lebertumoren. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 12–22
- <sup>10</sup> Humphrey C, Seal E. Biophysical approach toward tumor regression in mice. *Science* 1959; 130: 388–389
- <sup>11</sup> Krueger K, Heindel W, Fielder K, Gossmann A, Kugel H, Schäfer H, Raab M, Li B, Lackner K. DC Treatment of chemically induced mammary carcinomas in an animal model MR volumetric assessment of the influence of therapy. *Fortschr Röntgenstr* 1998; 169: 85–91
- <sup>12</sup> Samuelson L, Harnek J, Ewers S, Jonsson L. Electrochemical and megavolt treatment of rat tumor. *Eur J Surg Suppl* 1994; 574: 69–70
- <sup>13</sup> Nordenström B. Electrochemical treatment of cancer. I: Variable response to anodic and cathodic fields. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1989; 12: 530–536
- <sup>14</sup> Yu-Ling X. Advances in the treatment of malignant tumors by electrochemical therapy. *Eur J Surg Suppl* 1994; 574: 31–36
- <sup>15</sup> Yi-Hong L, Ting-Gui G, Xiang-Ling Z, Jian-Zhe Z, Ya-Wei H, Shu-Ming M, Xia F. Electrochemical therapy for intermediate and advanced liver cancer: A report of 50 cases. *Eur J Surg Suppl* 1994; 574: 51–53
- <sup>16</sup> Heiberg E, Nalesnik W, Janney C. Effects of varying potential and electrolytic dosage in direct current treatment of tumors. *Acta Radiol* 1991; 32: 174–177
- <sup>17</sup> Martin M, Martin F, Justrabo E. Lignées transplantables et cultures cellulaires obtenues à partir de carcinomes intestinaux chimio-induits chez le rat. *Biol Gastroenterol* 1976; 9: 186–192
- <sup>18</sup> Marino A, Morris D, Arnold T. Electrical treatment of Lewis Lung Carcinoma in mice. *J Surg Res* 1986; 41: 198–201
- <sup>19</sup> Morris D, AA M, Gonzalez E. Electrochemical modification of Tumor growth in mice. *J Surg Res* 1992; 53: 306–309
- <sup>20</sup> Taylor T, Engler P, Pullan B, S H. Ablation of neoplasia by direct current. *Br J Cancer* 1994; 70: 342–345
- <sup>21</sup> Nordenström B. Survey of mechanisms in electrochemical treatment (ECT) of cancer. *Eur J Surg Suppl* 1994; 574: 93–109
- <sup>22</sup> Berendson J, Simosson D. Electrochemical aspects of treatment of tissue with direct electrical current. *Eur J Surg Suppl* 1994; 574: 111–115
- <sup>23</sup> Griffin D, Dodd N, Zhao S, Pullan B, Moore J. Low-level direct current therapy for hepatic metastases: I. Preclinical studies on normal liver. *Brit J Cancer* 1995; 72: 31–34
- <sup>24</sup> Turler A, Schaefer H, Schaefer N, Wagner M, Maintz D, Qiao J, Hoelscher A. Experimental Low-Level Direct Current Therapy in Liver Metastases: Influence of Polarity and Current Dose. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 395–401
- <sup>25</sup> Masters A, Steger AC, Bown S. Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 518–523
- <sup>26</sup> Nolsoe C, Torp-Peterson S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen N, Olldag E, Andersen P, Karstrup S, Lorentzen T, Holm H. Interstitial Hyperthermia of Colorectal Liver Metastases with a US-guided Nd-YAG Laser with a Diffuser Tip: A Pilot Clinical Study. *Radiology* 1993; 187: 333–337
- <sup>27</sup> Schäfer N, Türler A, Qiao J, Fischbach R, Maintz D, Hirner A, Schäfer H. Optimierte interstitielle Lasertherapie bei kolorektalen Lebermetastasen im Tierexperiment. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 1092
- <sup>28</sup> Bown S. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983; 7: 700–709
- <sup>29</sup> Fleischer D. Laser therapy in gastrointestinal diseases. *Adv Intern Med* 1987; 32: 407–428
- <sup>30</sup> Hillegersberg Van R, Kort W, Vermeij M, Terpstra O. Treatment of Experimental Liver Metastases with a Noncontact Neodymium: YAG Laser. *J Surg Res* 1992; 53: 128–135
- <sup>31</sup> Godlewski G, Rouy S, Pignodel C, Ould-Said H, Eledjam J, Bourgeois J, Sambuc P. Deep Localized Neodymium (Nd)-YAG Laser Photocoagulation in Liver Using a New Water Cooled and Echoguided Handpiece. *Lasers Med Sci* 1988; 3: 111–117
- <sup>32</sup> Amin Z, Donald J, Masters A, Kant R, Steger A, Bown S, Lees W. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993; 187 (2): 339–347
- <sup>33</sup> Maintz D, Fischbach R, Schäfer N, Türler A, Heindel W, Lackner K. MRT zur Verlaufskontrolle des Größenwachstums kolorektaler Lebermetastasen in einem Rattenmodell. *Fortschr Roentgenstr Suppl* 1998; 168: 64

Dr. med. David Maintz

Institut für Klinische Radiologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48129 Münster

Tel. 0251-83-47802  
Fax 0251-83-47812  
E-mail: maintz@uni-muenster.de

**Erratum**

In Ausgabe 5/2001 der RÖFo (Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Bildgeb Verfahr 2001; 173 (5): 471 – 477) wurde in der Arbeit von Mainz et al: „Lokale Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome: Lasertherapie vs. Gleichstrombehandlung im Rattenmodell“ (Local Therapy of Colorectal Liver Metastases: Laser vs. Direct Current Therapy in a Rat Model) Herrn Dr. Matthias Wagner vom Institut für Pathologie, Universitätskliniken Köln nicht aufgeführt. Die Autorenliste müßte korrekt lauten: Mainz D, Fischbach R, Schafer N, Turler A, Kugel H, Schafer H, Wagner M, Lackner K.  
Wir bitten, diesen Fehler zu entschuldigen.