

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Radioembolisation der Leber bei Patientinnen mit Mammakarzi-
nom: Explorative Analyse eines prognostischen Scores

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Monique Tschernig

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

*In Liebe und Dankbarkeit
meinen Eltern Ines und Ronald gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abstrakt	VII
Abstract	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Das Mammakarzinom der Frau.....	1
1.1.1 Klassifikationen	1
1.1.2 Metastasierung.....	2
1.1.3 Diagnostik.....	2
1.1.4 Therapie	3
1.2 Die Leber	5
1.2.1 Anatomie und Physiologie	5
1.2.2 Laborchemische Parameter zur hepatischen Stoffwechselleistung....	6
1.3 Radioembolisation.....	7
1.3.1 Physikalische Grundlagen	7
1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen	8
1.3.3 Durchführung.....	9
1.3.4 Beurteilung des Therapieerfolgs.....	12
1.4 Stand der Forschung und Zielsetzung der Arbeit	13
2 Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.1.2 Patientenkollektiv	14
2.1.3 Datenerhebung.....	15
2.1.4 Therapievorbereitung und -planung	16
2.1.5 Unerwünschte Ereignisse.....	18
2.1.6 Follow-Up	18
2.1.7 Radiologische Beurteilung nach RECIST	18
2.2 Statistische Auswertung.....	19

Inhaltsverzeichnis

3 Ergebnisse	21
3.1 Patienten- und Therapiecharakteristika.....	21
3.1.1 Prätherapeutischer klinischer Status	21
3.1.2 Vortherapien.....	22
3.1.3 Primärtumoreigenschaften	23
3.1.4 Leberevaluation.....	24
3.1.5 Therapiedurchführung und Toxizität.....	25
3.2 Therapieansprechen und Überleben.....	27
3.2.1 Gesamtüberleben.....	27
3.2.2 Follow-Up und progressionsfreies Überleben.....	28
3.2.3 Ansprechen nach RECIST	28
3.3 Prognostische Faktoren	30
3.4 Score.....	33
4 Diskussion	35
4.1 Limitationen.....	35
4.2 Hauptergebnisse	36
4.2.1 Therapiedurchführung und Toxizität.....	36
4.2.2 Therapieansprechen	39
4.2.3 Überleben.....	40
4.2.4 Prognostische Faktoren.....	41
4.2.5 Score	43
4.3 Offene Fragen und Forschungsbedarf	45
Literaturverzeichnis	46
Anhang	51
Eidesstattliche Versicherung	54
Lebenslauf	55
Danksagung	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterteilung der Leber in Segmente in ventraler Ansicht mit Pars dextra (violett) und Pars sinistra (gelb) (a); Projektion der Segmentgrenzen auf die Leberoberfläche in der Ansicht von ventral (b) und von kaudal (bII) ²³	5
Abbildung 2: Elektronenmikroskopbilder von SIR-Spheres® (A) und TheraSphere® (B) ²⁷	7
Abbildung 3: Angiographie der A. hepatica dextra mit diffus hypervaskularisierten Metastasen (Pfeile).....	10
Abbildung 4: Prozess des Einschusses von Patienten.....	15
Abbildung 5: Ausschnitt der Excel-Tabelle zur Berechnung der Therapieaktivität. Auf Grundlage der unter 1.3.3 beschriebenen Formeln wurde zunächst der BMI und die KOF aus Körpergewicht und –größe ermittelt. Anschließend wurde mithilfe des Leber- und Tumolvolumens sowie der KOF die Aktivität bestimmt. Bei einem Lungenschunt $\geq 10\%$ (Nr. 9 und Nr. 13) bzw. $\geq 15\%$ (Nr. 10) wurde die Dosis der Therapieaktivität um 20% bzw. 40% reduziert. Für Patienten, deren Leberlappen separat therapiert wurden, wurden zwei Aktivitäten berechnet (Nr. 14).	17
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (A) und das progressionsfreie Überleben (B)	27
Abbildung 7: MRT-Aufnahmen der Leber einer Patientin in T1-Wichtung zur Beurteilung des Therapieansprechens gemäß der RECIST 1.1 Kriterien anhand zweier Zielläsionen (Läsion 1: A+B, Läsion 2: C+D; jeweils grün markiert). Die Summe des maximalen Durchmessers jeder Zielläsion vor der RE (A+C) beträgt 41,8 mm, die Summe nach der RE (B+D) 23,1 mm. Es ergibt sich eine Abnahme um 45 % und folglich eine PR.	29
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der verschiedenen Patientengruppen mit keinem RF (grün), einem RF (blau) bzw. zwei RF (rot) bezogen auf den Score „ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l“	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen der RE	9
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 3: ECOG Performance Status (modifiziert) ⁴¹	16
Tabelle 4: RECIST-Kriterien der Version 1.1 ³³	19
Tabelle 5: Prätherapeutischer klinischer Status	22
Tabelle 6: Vortherapien	23
Tabelle 7: Primärtumoreigenschaften	24
Tabelle 8: Leberevaluation	25
Tabelle 9: Therapiedurchführung und Toxizität	26
Tabelle 10: Follow-Up und Therapieansprechen nach RECIST	28
Tabelle 11: Metrische Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse	30
Tabelle 12: Ordinale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse	31
Tabelle 13: Nominale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse	32
Tabelle 14: Nominale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse	33
Tabelle 15: Score	34

Abstrakt

Einleitung: Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit rund 70000 Neuerkrankungen pro Jahr der häufigste maligne Tumor der Frau. In der Palliativsituation kommen bei hepatischer Metastasierung bei Versagen der leitliniengerechten Standardtherapie lokoregionäre Behandlungsverfahren der Leber wie die Radioembolisation (RE) mit ^{90}Y -Mikrosphären zum Einsatz. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von patientenspezifischen Risikofaktoren (RF) einen prognostischen Score zu entwickeln, um prätherapeutisch Patienten zu identifizieren, die von einer RE der Leber profitieren.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Datenbankanalyse von 42 RE bei 39 Patientinnen mit leberdominanten Metastasen eines Mammakarzinoms aus den Jahren 2008 bis 2015 durchgeführt. Potenzielle Einflussfaktoren auf das OS wurden mittels univariabler Cox Regression evaluiert. Bei Signifikanz ($p \leq 0,05$) wurden die Faktoren mithilfe des Cut-Off-Finders binarisiert und schrittweise in einen Kombinationsscore eingeschlossen. Abschließend wurde die prädiktive Wertigkeit des Kombinationsscores mittels des Likelihood-Quotienten- χ^2 und des Harrells' C Index bewertet.

Ergebnisse: Alle Patientinnen (mittleres Alter 59,9 Jahre) erhielten prätherapeutisch eine Chemotherapie nach Versagen der leitliniengerechten Standardtherapie. Eine Tumorkontrollrate von 96,9% konnte bei den 32 Patientinnen im MRT Follow-Up nach 6 Wochen erreicht werden. Das OS betrug 6,5 Monate (95 %-KI=5,0-7,9). Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS in der univariablen Analyse zeigten eine vorherige Leberresektion ($p=0,005$; HR=10,246), ein ECOG ≥ 1 ($p=0,001$; HR=3,8), sowie eine Erhöhung der Leberenzyme ALAT ≥ 110 U/l ($p=0,019$; HR=1,009) und ASAT ≥ 140 U/l ($p=0,002$; HR=1,013). Ein Kombinationsscore aus ECOG ≥ 1 und ALAT ≥ 110 U/l zeigte die höchste prädiktive Wertigkeit auf das OS ($p=0,0003$). Das OS bei keinem RF betrug 17,3 Monate (95 %-KI=7,9-26,7), bei einem RF 5,6 Monate (95 %-KI=4,3-7,0) und bei zwei RF 2,2 Monate (95 %-KI=1,5-2,9) im Median.

Schlussfolgerung: Der dargestellte Kombinationsscore aus ECOG ≥ 1 und ALAT ≥ 110 U/l zeigt den höchsten Einfluss auf das Gesamtüberleben und ermöglicht somit zukünftig eine gezielte prätherapeutische Patientenauswahl. Zur weiteren klinischen Validierung ist eine größere Patientenkohorte notwendig.

Abstract

Introduction: With yearly 70,000 new cases, breast cancer continues to be the most common form of cancer among women in Germany. In the event of advanced illness, hepatic metastases and failure of the standard therapy according to current guidelines, locoregional therapy like radioembolization (RE) using Yttrium-90 microspheres are emerging. The aim of the current study is to discriminate a prognostic score based on patient-specific risk factors (RF) to identify patients who will most likely benefit from RE.

Methods: A retrospective analysis of 42 RE in 39 patients with breast cancer liver metastases between 2008 to 2015 was performed. Using univariable Cox regression, risk factors on overall survival (OS) were evaluated. Significant factors were then binarized using a cut-off finder and gradually included in a predictive scoring system. Finally, the predictive value using the likelihood quotient- χ^2 and Harrell's C index was classified.

Results: All patients (mean age 59.9 years) received chemotherapy pretherapeutically after failure of the guideline-compliant standard therapy. A tumor control rate of 96.9% was achieved in the 32 patients at the 6 weeks MRI follow-up. OS was 6.5 months (95% CI = 5.0-7.9). Previous liver resection ($p = 0.005$; HR = 10.246), ECOG ≥ 1 ($p = 0.001$; HR = 3.8), and increase in liver enzymes ALAT ≥ 110 U had a statistically significant influence on the OS in the univariable analysis / I ($p = 0.019$; HR = 1.009) and ASAT ≥ 140 U / I ($p = 0.002$; HR = 1.013). A combined score of ECOG ≥ 1 and ALAT ≥ 110 U / I showed the highest predictive value for OS ($p = 0.0003$). OS with no RF was 17.3 months (95% CI = 7.9-26.7), with one RF 5.6 months (95% CI = 4.3-7.0) and with two RF 2.2 months (95% CI = 1.5-2.9).

Conclusion: The presented scoring system using ECOG ≥ 1 and ALAT ≥ 110 U/l showed the greatest predictive value on overall survival and thus may facilitate a targeted pretherapeutic patient selection. Yet, a larger patient cohort is required for further clinical validation.

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom der Frau

Das Mammakarzinom ist mit etwa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen in Deutschland. Auch Männer erkranken an Brustkrebs, jedoch mit circa 600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland deutlich seltener. Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt bei circa 64 Jahren und das Lebenszeitrisiko beträgt etwa 12 %¹.

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unbekannt, dennoch lassen sich Risikofaktoren identifizieren, zu denen unter anderem hormonelle Einflüsse (langer hormonell aktiver Zeitraum, keine Gravidität, Adipositas, postmenopausale Hormonersatztherapie), hereditäre Faktoren (Keimbahnmutationen z.B. in den BRCA1- oder BRCA2-Genen, positive Familienanamnese für Ovarial- oder Mammakarzinom) sowie Umweltfaktoren (Strahlenexposition, Rauchen, hoher Alkoholkonsum) zählen. Auch ein hohes Lebensalter sowie ein kontralaterales Mammakarzinom erhöhen das Risiko für eine (erneute) Erkrankung.

1.1.1 Klassifikationen

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung mit einer Vielzahl tumorbiologischer Untergruppen, welche mit sehr unterschiedlichen Prognosen einhergehen und verschiedene Therapiemaßnahmen erfordern². Da die Einteilung des Mammakarzinoms nach der Histologie, den molekularen Subtypen sowie der Anatomie bei den vorliegenden Untersuchungen Anwendung fand, sollen verschiedene Klassifikationssysteme im Folgenden erläutert werden.

Histologisch werden Mammakarzinome nach der WHO-Klassifikation in nicht-invasive und invasive Karzinome des duktulolobulären Parenchyms unterteilt (der Bezug erfolgt zur alten Ausgabe von 2003, da diese aktuell zum Zeitpunkt der Datenerfassung war)³. Zu den nicht-invasiven Karzinomen der Brust gehören das duktales Carcinoma in situ (DCIS) der Milchgänge und das Carcinoma lobulare in situ (CLIS) der Lobuli. Beide Formen gelten als Präkanzerose, während das DCIS mit einer kürzeren Latenzzeit in ein invasives Karzinom übergeht. Des Weiteren unterscheidet man noch ca. 20 andere spezielle Subtypen der invasiven Mammakarzinome, wie papilläre oder muzinöse⁴.

1 Einleitung

Das TNM-System der Union internationale contre le cancer (UICC) klassifiziert und erlaubt prognostische Vorhersagen. Die Einstufung der invasiven Ausdehnung des Primärtumors wird mit dem Buchstaben T angegeben, N gibt Auskunft über das Vorhandensein bzw. Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen und der Buchstabe M steht für den Status der hämatogenen Fernmetastasierung^{5,6}.

1.1.2 Metastasierung

Die Metastasierung kann je nach biologischen und histomorphologischen Eigenschaften bereits früh erfolgen, wobei eine direkte Beziehung zwischen Größe des Primärtumors und der Geschwindigkeit seiner Streuung über Lymph- oder Blutbahnen besteht. Zunächst metastasiert das Mammakarzinom lymphogen in die regionären Lymphknoten (Axilla- und Supraklavikularregion). Bei Nachweis eines regionären Lymphknotenbefalls ist die Wahrscheinlichkeit jedoch hoch, dass bereits das Stadium der Generalisation eingetreten ist und eine hämatogene Metastasierung stattgefunden hat⁴. Diese tritt bei etwa 50 % der Mammakarzinompatienten ein und erfolgt in absteigender Häufigkeit bevorzugt in das Skelettsystem, die Lungen, die Leber, das Gehirn und die Ovarien⁷. Ein alleiniger Befall der Leber ist selten und tritt allgemein eher im Endstadium der Erkrankung ein.

1.1.3 Diagnostik

In frühen Stadien des Mammakarzinoms fehlen allgemeine Krankheitszeichen. Zu den lokalen Symptomen der Brust gehören derbe, unregelmäßige Knoten im Tastbefund sowie Hautveränderungen, die auch heute noch bei ca. 60 % der Mammakarzinomdiagnosen durch die Patienten zunächst selbst entdeckt werden⁶. Weitere Befunde sind Ekzeme oder (blutige) Sekretion aus der Mamille, vergrößerte axilläre und/oder supraklavikuläre Lymphknoten sowie eine veränderte Kontur und Asymmetrie der Brust. Später kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Bei fortgeschrittenen, metastasierten Stadien sind je nach Ausbreitungsort ein Lymphödem des Arms, Knochenschmerzen, Husten, Dyspnoe, Ikterus, Leberinsuffizienz sowie neurologische Symptome möglich⁸.

Bei Verdacht auf ein Mammakarzinom stehen verschiedene noninvasive (Inspektion, Palpation, Sonographie, Mammographie und MRT) und invasive (Biopsie, Labor) Untersuchungen zur Verfügung. In Deutschland werden für Frauen ab 30 Jahren eine jährliche

1 Einleitung

Inspektion und Palpation und seit 2005 auch die digitale Mammographie alle zwei Jahre für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Diagnose Mammakarzinom wird durch den histopathologischen Befund gesichert. Anschließend folgt eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik für Patientinnen mit Tumoren $\geq pT2 > pN0$ und bei klinischen Symptomen. Die typischen Metastasierungsorte werden hauptsächlich mithilfe der CT (Leber- und Lungenmetastasen), der MRT (ZNS-Metastasen) sowie der Skelettszintigraphie (Knochenmetastasen) untersucht.

Für das Staging bei Patienten mit prädominant hepatisch metastasiertem Mammakarzinom werden zusätzlich auch die Kontrastmittel-MRT sowie die PET-CT genutzt.

1.1.4 Therapie

Der Standard der Mammakarzinomtherapie ohne Fernmetastasierung ist seit Jahrzehnten die primäre operative Resektion mit kurativem Ansatz. Unter Berücksichtigung bestimmter histologischer und klinischer Parameter ist die brusterhaltende Therapie der Mastektomie vorzuziehen, da sie identische Überlebensraten erzielt⁹.

Die Möglichkeiten der Radiotherapie sind vielfältig und werden primär oder alleinig nur bei inoperablem Befund oder Ablehnung einer OP bzw. Chemotherapie durch den Patienten eingesetzt. Adjuvant werden je nach Lymphknotenbefall und Operationstechnik verschiedene Regionen des Thorax und der Brust bestrahlt.

Zum Therapiekonzept gehört außer bei Niedrigrisikopatienten eine ergänzende systemische endokrine Antikörper- oder Chemotherapie, welche sich nach der Biologie des Tumors richtet. Alle Patienten, die von höheren Stadien betroffen sind, sollten eine taxan- und anthrazyklinbasierte adjuvante Chemotherapie erhalten, ggf. unter Hinzunahme eines Platinderivats wie Cisplatin. Die Ergänzung mit einem HER2/neu-Antikörper wie Trastuzumab oder Pertuzumab ist für Patienten mit positiven Rezeptorstatus indiziert. Da hormonrezeptorpositive Tumoren auf Östrogene und Progesteron mit Wachstum reagieren, sollten betroffene Patienten endokrin systemisch z.B. mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren wie Tamoxifen oder Aromatasehemmern wie Letrozol, je nach Postmenopausenstatus, behandelt werden.

Eine vorausgehende neoadjuvante Chemotherapie ist bei lokal fortgeschrittenen oder inoperablen Tumoren sowie bei einem inflammatorischen Mammakarzinom indiziert, um

1 Einleitung

den Lokalbefund zu verkleinern. Dies ermöglicht eine Resektion im Gesunden bzw. erhöht die Rate an brusterhaltenen Operationen. Weiterhin bietet eine neoadjuvante Chemotherapie die Möglichkeit der In-vivo-Chemosensitivitätstestung. Anwendung finden hier dieselben Präparate wie bei der adjuvanten Chemotherapie¹⁰.

Während das Therapieziel bei lokalen Stadien die Heilung durch Tumorentfernung in der Brust mit neo-/adjuvanter Chemotherapie und gegebenenfalls lokaler Strahlentherapie ist, liegt bei Auftreten von Metastasen mit einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten eine palliative Situation vor¹¹. Das Ziel stellt dann eine Remission mit Symptomlinderung und eine Verzögerung des Tumorprogresses dar⁸. Für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Chemo- oder Hormontherapie erfolgen¹².

Bei einer leberdominanten Metastasierung ist die Prognose mit 0,5-6 Monaten medianer Überlebenszeit sehr schlecht¹³⁻¹⁷. Eine kurative Entfernung der Lebermetastasen durch chirurgische Resektion ist nur bei 10-20 % der Patienten möglich, da eine Lebermetastasierung häufig disseminiert auftritt^{18,19}. Obwohl durch die dann eingesetzten First-Line Chemotherapeutika Therapieerfolge verzeichnet werden können, kommt es bei den meisten Patienten letztendlich zu einem Progress der Krankheit²⁰.

Für diese Patienten mit irresektablen, chemotherapieresistenten Lebermetastasen konnten in den letzten Jahren vielversprechende Ergebnisse durch andere lokale Therapieverfahren erzielt werden. Dazu zählt die Brachytherapie, die laserinduzierte Thermotheapie (LITT) oder die Radiofrequenzablation (RFA), jedoch sind diese nur bei in Größe und Anzahl begrenzten Lebermetastasen anwendbar. Für disseminierte Metastasen kann eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die in dieser Studie untersuchte transarterielle Radioembolisation (TARE) erfolgen²¹.

Eine leitliniengerechte Nachsorge umfasst vierteljährliche körperliche Untersuchungen und Anamnese in den ersten drei Jahren, halbjährliche im vierten und fünften Jahr und jährliche ab dem sechsten Jahr nach lokaler Primärtherapie. Zusätzlich sollte eine Mammographie und –sonographie der betroffenen sowie der kontralateralen Brust einmal jährlich bis fünf Jahre nach der Primärtherapie durchgeführt werden. Laboruntersuchungen und weitere bildgebende Verfahren sind nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder Metastasen indiziert²².

1.2 Die Leber

1.2.1 Anatomie und Physiologie

Die Leber ist mit einer Größe von ca. 20 cm x 15 cm x 10 cm und einem Gewicht von 1,4-1,8 kg das größte Drüsenorgan des menschlichen Körpers. Sie besteht makroskopisch aus zwei großen Lappen (Lobus hepatis sinister und Lobus hepatis dexter) sowie zwei kleineren Lappen (Lobus caudatus und Lobus quadratus). Die schnittbildbasierte Erfassung der Lebergröße bzw. des Lebervolumens spielt eine entscheidende Rolle bei der Berechnung der Therapieaktivität einer Radioembolisation (RE).

Als zentrales Stoffwechselorgan wird die Leber durch ein Pfortadersystem von Venen der Milz, des Pankreas, des Magens und des Darms (mit Ausnahme des unteren Rektums) mit nährstoffreichem Blut versorgt. Die Vena portae hepatis tritt zusammen mit der Arteria hepatica propria in die Leberpforte ein, während lateral davon die Gallengänge austreten. Diese Strukturen der sogenannten portalen Trias laufen stets zusammen und können zur Unterscheidung der acht Lebersegmente herangezogen werden. Letztere sind einerseits für eine chirurgische Resektion der Leber von Bedeutung, da sie einzeln reseziert werden können, und dienen andererseits auch der radiologischen Orientierung in Schnittbildaufnahmen. So ist die Kenntnis der Gefäßversorgung für die Durchführung einer RE von großer Relevanz, um Metastasen segmentgerecht therapieren zu können. Eine Übersicht der Normvariante der Leberanatomie findet sich in Abbildung 1.

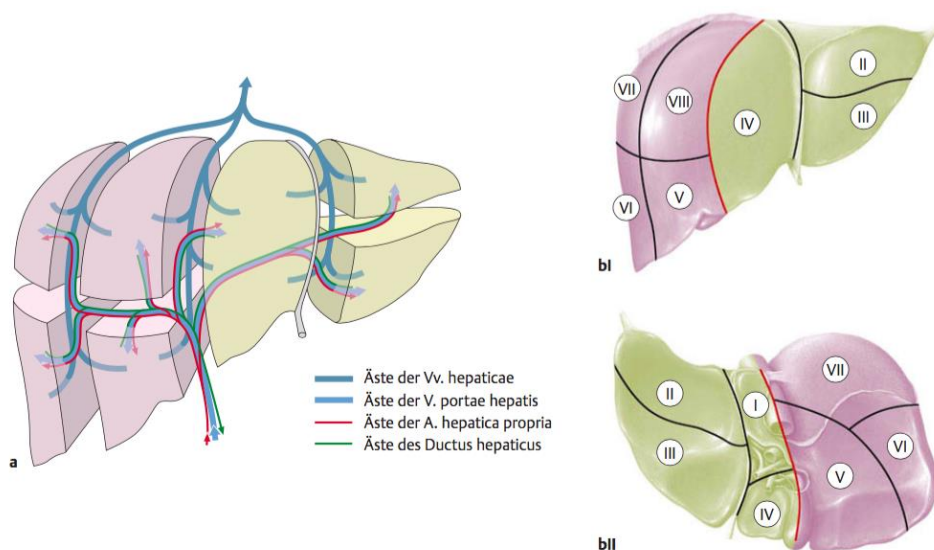


Abbildung 1: Unterteilung der Leber in Segmente in ventraler Ansicht mit Pars dextra (violett) und Pars sinistra (gelb) (a); Projektion der Segmentgrenzen auf die Leberoberfläche in der Ansicht von ventral (bI) und von kaudal (bII)²³

1 Einleitung

Die Leber übernimmt viele überlebenswichtige Aufgaben. So hat sie sowohl eine Synthese- als auch Regulations-, Speicher-, Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion. Zur Syntheseleistung der Leber zählen die Glukoneogenese und Ketogenese bei Hungerzuständen, die Synthese von Cholesterin und den hieraus abgeleiteten Gallensäuren zur Fettverdauung, die Fettsäuresynthese und die Herstellung verschiedenster Proteine (z.B. Albumin, Globuline, Gerinnungsfaktoren, Akute-Phase-Proteine). Weiterhin reguliert die Leber die Glukosehomöostase durch Speicherung von Glykogen sowie durch Glykolyse. Neben Kohlenhydraten speichert die Leber auch Fett in Form von Lipoproteinen, die Vitamine A, D, E und B₁₂ sowie Folsäure, Eisen und Kupfer. Sie spielt eine zentrale Rolle bei Entgiftung, Biotransformation und Abbau von körpereigenen und körperfremden Substanzen. Dazu gehören der Metabolismus von Xenobiotika, der Abbau alter Erythrozyten über Bilirubinkonjugation sowie die Umwandlung von toxischem Ammoniak zu Harnstoff.

1.2.2 Laborchemische Parameter zur hepatischen Stoffwechselleistung

Mithilfe von laborchemischen Parametern ist es möglich, die hepatische Stoffwechselleistung eines Patienten abschätzen zu können. Sie sind Bestandteil der Indikationen und Kontraindikationen für eine RE und werden zur Beurteilung der therapeutischen Toxizität herangezogen.

Die Labordiagnostik zur Einschätzung der Leberfunktion beruht größtenteils auf der Untersuchung der hepatischen Enzyme. Diese werden bei Organschädigung aus den Zellen in das Blutplasma freigesetzt. Die gemessene Enzymaktivität ist dabei proportional zur Zahl der betroffenen Zellen. Dazu zählen die Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALAT, früher GPT), welche überwiegend im Zytosol vorhanden ist, und Aspartat-Aminotransferase (ASAT, früher GOT), welche auch in den Mitochondrien vorkommt. Der sogenannte De-Ritis-Quotient (ASAT/ALAT) wird als Indikator für das Vorliegen einer Leberschädigung herangezogen. Werte > 1 gehen dabei mit einem akuten schweren Leberschaden einher. Weitere bestimmbare Enzyme sind die Glutamat-Dehydrogenase, die Lactat-Dehydrogenase und die Cholinesterase. Parameter, die eine Cholestase anzeigen, sind die alkalische Phosphatase (AP), das Bilirubin und die γ -Glutamyltransferase (GGT). Eine Einschätzung zur Synthese- und Abbauleistung der Leber ist durch die Bestimmung des Quick-Wertes, des Albumins und des Ammoniaks möglich²⁴.

1.3 Radioembolisation

Die RE ist eine lokoregionäre Therapie von nicht-resezierbaren Lebertumoren. Dabei werden Millionen radioaktiver Kügelchen in die Leberarterien injiziert, um sich im Kapillarbett der Metastasen anzureichern. Erstmals berichtete die Gruppe um Kim et al. im Jahr 1962 von einer Lebertumorthherapie mittels der Applikation von Radioisotopen²⁵. Nach weiterer Entwicklung gibt es heute ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären aus Glas (TheraSphere®) und Resin-Kunstharz (SIR-Spheres®) auf dem medizinischen Markt (Abbildung 2)²⁶. Allgemein eignet sich die RE vor allem für Patienten mit hepato- und cholangiozellulären Karzinomen und bei hepatischen Metastasen wie z.B. des Mamma- und Kolonkarzinoms.

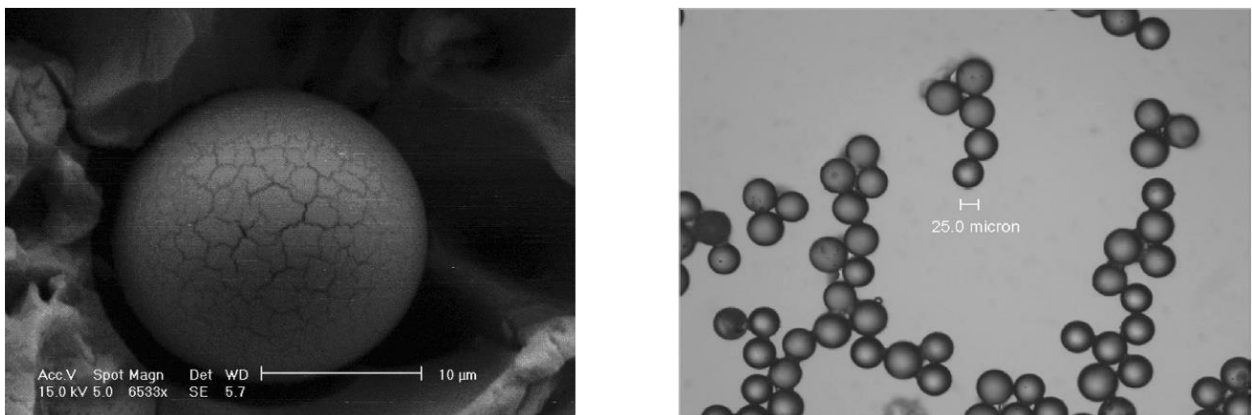


Abbildung 2: Elektronenmikroskopbilder von SIR-Spheres® (A) und TheraSphere® (B)²⁷

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Yttrium ist ein nicht elementar vorkommendes Übergangsmetall im Periodensystem der Elemente und hat die Ordnungszahl 39. Für eine klinische Nutzung muss es zunächst in ein Radioisotop umgewandelt werden, indem ⁸⁹Yttrium im Kernreaktor mit Protonen beschossen und somit in radioaktives ⁹⁰Yttrium überführt wird. Das entstandene ⁹⁰Yttrium ist ein reiner β -Strahler mit einer maximalen Energie der β -Teilchen von 2,27 MeV (Megaelektronenvolt) und einer mittleren Energie von 0,93 MeV. ⁹⁰Yttrium zerfällt nach einer physikalischen Halbwertszeit von 64,1 Stunden (2,67 Tage) in stabiles ⁹⁰Zirkonium. Verabreicht im Gewebe hat es eine mittlere Reichweite von 2,5 mm (maximal 11 mm). 1 Gigabecquerel (GBq) appliziertes ⁹⁰Yttrium setzt eine Absorptionsdosis von 50 Gy/kg

1 Einleitung

Körpergewebe frei. Dabei dauert es elf Tage bis 94 % der Strahlung vom Gewebe absorbiert werden. Das ⁹⁰Yttrium wird für den Einsatz bei einer RE an 20-60 µm große biokompatible Mikrokugeln, sogenannte Mikrosphären, gekoppelt²⁷.

1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen

Da die RE eine von vielen Möglichkeiten in der palliativen Therapie von nicht operablen Lebermetastasen darstellt, sollte die Indikationsstellung in einem interdisziplinären Tumorboard gegen Alternativen wie die Radiofrequenzablation, die transarterielle Chemoembolisation oder die laserinduzierte Thermotherapie abgewogen werden. Unter folgenden Gesichtspunkten in Anlehnung an die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin²⁸ sollte entschieden werden, ob eine RE indiziert ist:

1 Einleitung

Indikationen	Kontraindikation
<ul style="list-style-type: none">- Lebenserwartung ≥ 3 Monate- nicht resezierbare, chemotherapieresistente Lebermetastasen- leberdominante Metastasierung- mind. vier Wochen Abstand zu Chemotherapien oder anderen lokalen Therapien der Lebermetastasen- gute Leberfunktion mit einem Bilirubinwert $\leq 2,0$ mg/dl- ECOG ≤ 2	<p>Absolute:</p> <ul style="list-style-type: none">- extrahepatische Metastasen, welche lebenslimitierend sind- anhand von Angiographie oder Makroalbuminaggregatzintigraphie nicht korrigierbarer arterieller Blutfluss im Gastrointestinaltrakt- Lungenshunt > 20 % (mittels Szintigraphie diagnostiziert)- kompletter portalvenöser Verschluss- Tumolvolumen > 50 % des Gesamtlebervolumens- Schwangerschaft (Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeptiva)- Stillende Frauen <p>Relative:</p> <ul style="list-style-type: none">- Niereninsuffizienz- Leberversagen mit Aszites- Gallengangsobstruktion- Rechts-Links-Shunt zwischen Herz und Lunge- Pfortaderkompression- Strahlentherapie der Leber

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen der RE

1.3.3 Durchführung

Das Prinzip der RE beruht auf der Tatsache, dass lebereigene Tumoren bzw. Lebermetastasen fast ausschließlich aus der Arteria hepatica versorgt werden, während gesundes Lebergewebe seine Versorgung überwiegend durch die Portalvene erhält²⁹. So können durch die RE nach Injektion der ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären gezielt hepatische Metastasen bestrahlt werden, ohne dass gesundes Leber-, Lungen- oder Gastrointestinalgewebe stark geschädigt werden.

1 Einleitung

Um dies zu gewährleisten, wird vor jeder RE eine umfassende Bildgebung der Leber und derer Gefäße empfohlen: Nach Darstellung der Leber(metastasen) durch beispielweise eine Computertomographie wird zunächst ein Kontrastmittelangiogramm der abgehenden Äste der Aorta abdominalis (A. mesenterica superior, Truncus coeliacus, A. hepatica propria, A. hepatica dextra, A. hepatica sinistra) durchgeführt (Abbildung 3).



Abbildung 3: Angiographie der A. hepatica dextra mit diffus hypervaskularisierten Metastasen (Pfeile)

Da viele Normvarianten bei der Anatomie der Bauchgefäße existieren, werden eventuelle, störende gastrointestinale Kollateralen meist durch einen Coil verschlossen, um eine ektope Implantation der Mikrosphären in den Gastrointestinaltrakt zu vermeiden. Anschließend wird durch Applikation von ^{99m}Tc markiertem Albumin (^{99m}Tc MAA) als Scouttracer in die hepatischen Arterien eine Simulation der Therapie durchgeführt. Mittels einer planaren Szintigraphie in Kombination mit einer SPECT-CT kann die γ -Strahlung des sich im Körper verteilenden ^{99m}Tc MAA detektiert werden. Somit können einerseits der hepatopulmonale Shunt berechnet und andererseits extrahepatische abdominelle Fehlimplantationen ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden.

1 Einleitung

Ein hepatopulmonaler Shunt >10% hat Einfluss auf die anzuwendende Therapieaktivität, wobei Shunt-Volumina zwischen 10-20 % eine Dosisreduktion erfordern und >20 % eine Kontraindikation für eine RE darstellen (Tabelle 1).

Die früher angewandte empirische Berechnung der Therapieaktivität auf Grundlage der Tumorlast wird vom REBOC Consensus Panel nicht mehr empfohlen, da ein unverträglich hohes Risiko einer Schädigung des gesunden Lebergewebes beobachtet wurde. Die Bestimmung der Therapieaktivität für SIR-Spheres® erfolgt heute auf Grundlage der Körperoberfläche, der vorher bestimmten Tumorlast der Leber und des Lebervolumens³⁰.

Die geplante applizierte Aktivität der ⁹⁰Y-Mikrosphären in GBq berechnet sich wie folgt:

$$A_{Therapie} = (KOF - 0,2) + \frac{\textit{Tumolvolumen}}{\textit{totales Lebervolumen}}$$

Die Körperoberfläche (KOF) ist:

$$KOF [m^2] = 0,20247 \times \textit{Körpergröße}[m]^{0,725} \times \textit{Körpergewicht}[kg]^{0,425}$$

Bei einem Lungenshunt über 10 % wird die Therapieaktivität reduziert, das heißt bei

10 % ≤ Lungenshunt < 15 % auf 0,8 × A_{Therapie}

und bei

15 % ≤ Lungenshunt < 20 % auf 0,6 × A_{Therapie}.

Schließlich wird die errechnete Aktivität am Tag der RE analog zur Testembolisation verabreicht. Je nach Metastasierungsort wird in die A. hepatica dextra (rechter Lobus) oder die A. hepatica sinistra (linker Lobus), zum damaligen Zeitpunkt der hier untersuchten Interventionen selten auch in die A. hepatica propria (komplette Leber), injiziert. Dabei sind ein Reflux der Sphären, Gefäßspasmen und durch die Angiografie verursachte arterielle Dissektionen, Hämatome und Infektionen beobachtete Komplikationen. Weitere Folgen lassen sich auf den embolischen (Postembolisationssyndrom mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Fatigue etc.) sowie den strahlenden Effekt (auf die gesunden Leberanteile) der RE zurückführen.

Häufig kommt es dadurch zu einer direkten Erhöhung der Leberwerte, welche jedoch meist selbstlimitierend ist. Auch benachbarte Organe absorbieren in einem geringen Maße die Strahlung der Kügelchen. In seltenen Fällen resultieren bei Fehlapplikation dadurch beispielweise gastroduodenale Ulzera, Gastritiden oder auch Pneumonitiden.

1 Einleitung

Als späte Nebenwirkungen (30-90 Tage) sind Veränderungen der Leber (Fibrose, Zirrhose, Aszites, portale Hypertension, Varizenbildung, strahleninduziertes Leberversagen) beobachtet worden³⁰.

Eine weitere potenziell schwerwiegende unerwünschte Wirkung stellt die radioembolization-induced liver disease (REILD) dar, eine Verschlechterung der Leberfunktionen innerhalb von zwei Wochen bis vier Monaten nach der RE. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2017 schlägt eine fünfstufige Klassifikation vor, welche von asymptomatischer, selbstlimitierender Leberwerterhöhung bis zu therapiebedürftigem Leberversagen reicht³¹. In den 26 untersuchten Studien wurde eine symptomatische REILD bei 0-31 % der Patienten berichtet. Ebenfalls traten bei 0-5% therapieassoziierte Todesfälle auf. Dennoch gilt die RE als gut verträgliche Therapie, welche zwar häufige, aber meist nicht schwerwiegende Nebenwirkungen bei einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Schädigung der Leberfunktion aufweist.

1.3.4 Beurteilung des Therapieerfolgs

Zur objektiven Evaluation des Erfolges von Krebstherapien werden überwiegend standardisierte Beurteilungsverfahren zu Rate gezogen. Die beiden bekanntesten Verfahren sind dabei die WHO-Kriterien für solide Tumoren von 1979 und die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) aus dem Jahr 2000³², welche später zu RECIST 1.1 aktualisiert wurden³³. Dabei werden mithilfe von bildgebenden Verfahren wie der CT oder MRT unidimensionale Tumorgrößen vor und nach der Therapie verglichen.

Da auch in jüngster Zeit Untersuchungen durch die Positronen-Emissions-Tomographie in Verbindung mit der Computertomographie durchgeführt werden, wurden für diesen Zweck die PERCIST-Kriterien entwickelt³⁴. Hierbei wird ein Vergleich der Aktivität des Tumormetabolismus angestellt. Alle Kriterien unterscheiden in complete response („komplette Remission“, CR), partial response („partielle Remission“, PR), stable disease („stabile Erkrankung“, SD) und progressive disease („fortschreitende Krankheit“, PD). Relative Häufigkeiten eines Patientenkollektivs mit CR, PR und SD werden oft als Kontrollrate zusammengefasst. In Tabelle 4 des Abschnitts 2.1.7 finden sich die genauen Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs nach RECIST 1.1.

1.4 Stand der Forschung und Zielsetzung der Arbeit

Smits et al. beschäftigten sich 2013 in einer Übersichtsarbeit bereits mit der RE beim Mammakarzinom in sechs Studien, in der Kontrollraten zwischen 78 % und 96 %, jedoch auch mediane Überlebenszeiten mit einer großen Spanne von 10,8 bis 20,9 Monaten dargestellt sind. Dieses Review beschäftigte sich nicht mit möglichen Einflussfaktoren auf das Überleben nach RE. Es wird gefolgert, dass größere Studien sowie Studien mit Chemotheapiekombination für das hepatisch metastasierte Mammakarzinom (hmMCA) noch ausstehen³⁵.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist, die Ursachen und Gründe für die hohe Divergenz der Überlebenszeiten nach RE bei Patienten mit hmMCA zu untersuchen. Dabei sollen auch die bereits in anderen Studien durch univariable oder multivariable Analysen identifizierten Einflussfaktoren, wie z.B. die Erhöhung verschiedener Leberwerte, am vorliegenden Patientenkollektiv der Klinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin überprüft werden.

Daraus ergibt sich ein zweites primäres Ziel dieser Studie: Um zukünftig unnötige Therapiedurchführungen und Hospitalisierungen verhindern und das Therapieansprechen voraussagen zu können, erscheint es sinnvoll, einen klinischen Score aus prätherapeutisch eruierten Parametern zu entwickeln. Die auch durch mehrere Studien angegebenen Faktoren Tumor-Leber-Verhältnis und ECOG-Performancestatus sollen weiterführend evaluiert werden³⁶⁻³⁹. Das Tumor-Leber-Verhältnis hat schon analog beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom zur Entwicklung eines Scores beigetragen⁴⁰.

Um die Ergebnisse dieser Berechnungen in einen Kontext setzen zu können, sollen neben dem Gesamtüberleben und dem Therapieansprechen als sekundäre Ziele auch die Therapiedurchführung, die Toxizität sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) am vorliegenden Patientenkollektiv untersucht werden.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive, konsekutive, monozentrische und nicht verblindete Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission in der Klinik für Nuklearmedizin am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt (Kennziffer EA1/288/16). Die entsprechende Antragstellung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer. Die Fragestellung sowie die Entwicklung des Studienkonzeptes erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer und Frau Dr. med. Imke Schatka. Alle Patienten wurden bei sicherer Indikation im Vorfeld eingehend zu Voruntersuchungen und RE aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Durchführung.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Auswertung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit RE an der Charité Berlin - Alter > 18 Jahre - histologisch gesichertes Mammakarzinom - Lebermetastasen, ausschließlich hervorgerufen durch ein Mamma-Ca 	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlendes Follow-Up (Sterbedatum)

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.2 Patientenkollektiv

In den Jahren 2008 bis 2015 wurden 54 Patienten mit einem hmMCA für eine RE der Leber gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Indikationen und Kontraindikationen evaluiert. Insgesamt wurden 47 Interventionen bei 41 Patientinnen durchgeführt, welche mithilfe der in Tabelle 2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien auf Studieneinschluss untersucht wurden. Zwei der 41 behandelten Patientinnen konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eruiert

2 Methoden

werden konnte, ob sie am Leben oder bereits verstorben sind. Der Einschlussprozess bis zum finalen Patientenkollektiv ist in Abbildung 4 dargestellt.

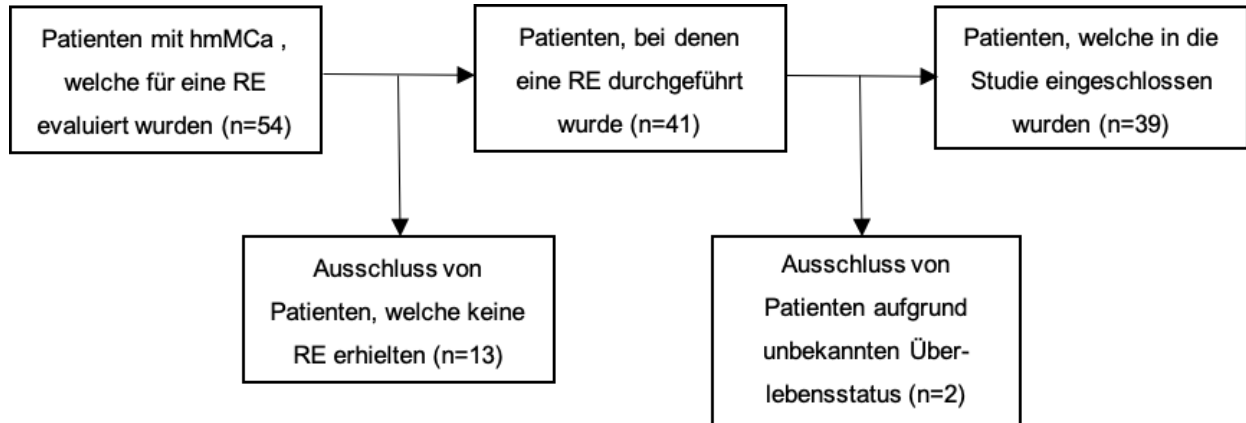


Abbildung 4: Prozess des Einschlusses von Patienten

2.1.3 Datenerhebung

Die vorliegende Untersuchung wurde als retrospektive Studie gestaltet. Dazu wurden zunächst in der Charité-internen Studiendatenbank asena (LoeScap Technology GmbH, Berlin, Deutschland) nach Patienten gesucht, welche bis zum 31.10.2016 (Beginn der Datenakquise) eine RE bei hmMCA erhielten. Diese lieferte Informationen zum Namen, Geschlecht, Geburtsdatum, überweisenden Arzt, Krankheitsverlauf, Tumorbiologie, Vortherapien, Datum der Evaluation, Datum der RE und dem Follow-Up (FU). Ergänzende Charité-interne Daten zur RE-Evaluation (Lebervolumen, Tumolvolumen, hepatopulmonaler Shunt), zum RE-Ablauf am Therapietag sowie zu den Laborwerten wurden dem Krankenhausinformationssystem SAP (SAP, Walldorf, Deutschland) entnommen. Prä- und posttherapeutische MRT- bzw. CT-Aufnahmen wurden mithilfe des Programms Centricity RIS-i 5.0.11.6 (GE General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) gesichtet und ausgewertet. Alle Daten wurden für jeden Patienten mit Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA) tabellarisch zusammengefasst. Da nicht alle gewünschten Informationen zu den Krankheitsverläufen und zum FU vorhanden waren, wurden mitbehandelnde Ärzte oder Krankenhäuser von einzelnen Patienten zunächst telefonisch kontaktiert und anschließend fehlende Informationen aus Datenschutzgründen über ein postalisches Anschreiben abgefragt. Der Fragebogen wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Imke Schatka erstellt und ist im Anhang 1 dargestellt. Die letzte Antwort erfolgte am 31.07.2018 (Ende des Beobachtungszeitraumes). Weiterhin fehlende Werte wurden zensiert. Schließlich wurde der endgültige Datensatz durch Nummerierung der Patienten

anonymisiert und in das Programm IBM SPSS Statistics (Version 22, SPSS Inc., Chicago, USA) überführt. Die für die unter 2.2 beschriebene Datenauswertung genutzten Variablen (nominale Variablen sind mit „?“ gekennzeichnet) sind im Anhang 2 einzusehen.

2.1.4 Therapievorbereitung und -planung

Alle Patienten, welche nach ausführlicher interdisziplinärer Einschätzung und Abwägung der in Tabelle 1 aufgeführten Indikationen und Kontraindikationen für eine RE in Frage kamen, wurden zunächst nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis hinsichtlich der Durchführbarkeit evaluiert. Es erfolgte eine CT-Untersuchung des Thorax, Abdomen und Becken unter Verabreichung von Kontrastmittel. Am darauffolgenden Tag wurde eine diagnostische Coeliaco- und Mesentericographie über die A. femoralis durchgeführt, um die individuelle Gefäßanatomie des Patienten darzustellen und eine geeignete Katheterposition für die spätere RE festzulegen. Dabei wurden auch gegebenenfalls akzessorische Versorgungen der Leber aus anderen Gefäßen außer der A. hepatica propria mittels eines Coils verschlossen, um eine extrahepatische Verteilung der Mikrosphären zu verhindern. Anschließend wurde ^{99m}Tc MAA als Scouttracer für eine Therapiesimulation in die hepatischen Arterien appliziert. Mittels statischer Ganzkörperszintigraphie mit SPECT-CT Fusionsbildgebung des Abdomens wurde die Anreicherung des Tracers in der Leber sowie mögliche extrahepatische abdominelle Traceranreicherungen nachgewiesen bzw. diese ausgeschlossen. Des Weiteren wurde die vaskulären Verbindungen zwischen Leber und Lunge dargestellt und der hepatopulmonale Shunt berechnet.

Für die finale Beurteilung der Therapiedurchführbarkeit wurde der Performance-Status ECOG (Tabelle 3) erhoben, Laborwerte bestimmt und ein Röntgen-Thorax erstellt.

Grad	Aktivitätsstatus
0	normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, jedoch gehfähig
2	gehfähig und Selbstversorgung möglich; kann > 50 % der Wachzeit aufstehen
3	nur begrenzte Selbstversorgung möglich; ≥ 50 % der Wachzeit an Bett gebunden
4	komplett pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich; völlig an Bett gebunden
5	Tod

Tabelle 3: ECOG Performance Status (modifiziert)⁴¹

2 Methoden

Eine MRT-Untersuchung mit Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (Primovist 0,25 mmol/ml, 0,2 ml/s, Bayer) wurde durchgeführt, um einen Ausgangsbefund für die Evaluation des morphologischen Tumoransprechens zu schaffen. Das Tumor- und das Lebervolumen wurde berechnet. Mithilfe dieser Daten konnte schließlich in Zusammenarbeit mit der Medizinphysik der Charité mit der Aktivitätsberechnung für die Therapie fortgefahren werden. Alle benötigten Informationen wurden tabellarisch in Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA) zusammengetragen. Ein Ausschnitt der Excel-Tabelle ist in Abbildung 5 dargestellt.

Nr.	Gewicht kg	Größe m	BMI kg/m ²	KOF m ²	Lungenshunt			Lebervolumen			Tumorvolumen			Aktivität		
					Shunt %	Dosisreduktion %	Dosis Gy	li ml	re ml	total ml	li ml	re ml	total ml	li GBq	re GBq	total GBq
9	67,0	1,57	27,18	1,71	12,5%	20,0%	9,7	156	1414	1570			56			1,55
10	56,0	1,50	24,89	1,53	19,0%	40,0%	14,3			2063			381			1,51
11	75,0	1,70	25,95	1,88	5,8%		4,9	919	414	1333			13			1,69
12	52,0	1,53	22,21	1,49	5,8%		4,0			1245			128			1,39
13	71,0	1,64	26,40	1,80	14,8%	20,0%	12,4			1239			97			1,68
14	68,0	1,64	25,28	1,76	5,6%		4,6	473	1402	1875	10	111	121	0,40	1,23	1,63
15	65,0	1,70	22,49	1,75	3,4%		2,6	389	986	1375			16			1,56

Abbildung 5: Ausschnitt der Excel-Tabelle zur Berechnung der Therapieaktivität. Auf Grundlage der unter 1.3.3 beschriebenen Formeln wurde zunächst der BMI und die KOF aus Körpergewicht und –größe ermittelt. Anschließend wurde mithilfe des Leber- und Tumorvolumens sowie der KOF die Aktivität bestimmt. Bei einem Lungenshunt $\geq 10\%$ (Nr. 9 und Nr. 13) bzw. $\geq 15\%$ (Nr. 10) wurde die Dosis der Therapieaktivität um 20% bzw. 40% reduziert. Für Patienten, deren Leberlappen separat therapiert wurden, wurden zwei Aktivitäten berechnet (Nr. 14).

Zur unmittelbaren Therapievorbereitung erhielten alle Patienten standardmäßig 1 g Novaminsulfon, 15 mg Dipidolor, 8 mg Zofran sowie 20 mg Fortecortin als intravenöse Prämedikation. Bestand eine Kontrastmittelallergie wurde ebenfalls jeweils eine Ampulle Fenistil und Ranitidin verabreicht. Anschließend wurde im angiographischen Katheterlabor abermals eine A. femoralis retrograd punktiert und eine meist 5F-Schleuse in Seldinger-Technik eingelegt. Es folgte die Sondierung des Truncus coeliacus durch einen Cobra- oder Sos Omni-Katheter mit anschließender Einlage eines 3F-Mikrokatheters analog zur Testembolisation, je nach therapiebedürftigem Leberlappen in die A. hepatica communis, dextra oder sinistra. Bei Auftreten von Gefäßspasmen wurde Nitroglycerin sowie Lidocain i.a. verabreicht. Schließlich wurde die geplante Aktivität der ⁹⁰Yttrium-Partikel (SIRTEX Medical, Sydney, Australien) intraarteriell appliziert.

2.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten wurden mindestens zwei Tage nach der Therapie stationär überwacht, um die Toxizität der RE zu beurteilen und mögliche unerwünschte Ereignisse rechtzeitig zu erkennen. Direkt nach der RE, an jedem Nachbeobachtungstag des stationären Aufenthaltes sowie bei allen Nachsorgeterminen wurden Befragungen über das allgemeine Wohlbefinden durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten körperlich und bei Auffälligkeiten gegebenenfalls laborchemisch oder bildgebend untersucht.

2.1.6 Follow-Up

Für das angestrebte FU-Schema wurden alle Patienten zur ersten rein bildgebenden MRT-Kontrolle nach sechs Wochen einbestellt. Der angestrebte Zeitraum für die erste Wiedervorstellung lag bei 6-9 Wochen. Einige Untersuchungen wurden, wegen eines bspw. weit entfernten Wohnortes, extern durchgeführt und anschließend per CD an die Charité übermittelt. Dort wurden sie in das interne Radiologieinformationssystem importiert. Weitere Bildgebungen erfolgten alle sechs bis zwölf Wochen bis sich die Patienten in einem terminalen palliativen Zustand befanden oder verstorben waren. Als Progress nach der RE wurden „Progressive Disease“ (siehe 2.1.7) in der radiologischen Beurteilung sowie das Versterben gewertet.

Die ambulante Nachbetreuung erfolgte durch die überweisenden Gynäkologen, Onkologen und Hausärzte, welche in regelmäßigen Abständen Informationen über den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten lieferten.

2.1.7 Radiologische Beurteilung nach RECIST

Das Tumoransprechen wurde radiologisch mithilfe des Programms Centricity RIS-i 5.0.11.6 (GE General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) gemäß der RECIST-Kriterien der Version 1.1³³ zur Beschreibung der Tumorlast beurteilt. Dabei wurden in den prätherapeutischen MRT-Aufnahmen maximal zwei Zielläsionen unter Berücksichtigung des zu behandelnden Lebergebietes festgelegt und deren maximale Durchmesser ausgemessen und summiert. In den Aufnahmen, welche in regelmäßigen Abständen nach der Therapie angefertigt wurden, wurden die Zielläsionen erneut vermessen sowie nach

2 Methoden

neu aufgetretenen Leberläsionen im Sinne eines Tumorprogresses gesucht. Die erhobenen Summen wurden jeweils in Bezug zum Ausgangswert (= "Baseline") vor der RE bzw. zum niedrigsten gemessenen Wert (= "Nadir") gesetzt.

Das Therapieansprechen des Tumors wurde wie folgt unterteilt:

Bezeichnung	Kriterien
Complete Response (CR)	Alle Zielläsionen sind verschwunden, ohne Auftreten neuer Läsionen.
Partial Response (PR)	Die Summe der Zielläsionen Σd ist um mind. 30 % verglichen zur Baseline gesunken, ohne Auftreten neuer Läsionen.
Stable Disease (SD)	Weder die Kriterien für CR, PR noch PD werden erfüllt.
Progressive Disease (PD)	Die Summe der Zielläsionen Σd ist um mind. 20 % verglichen zum Nadir gestiegen oder es haben sich neue Tumorkläsionen gebildet.

Tabelle 4: RECIST-Kriterien der Version 1.1³³

Patienten gelten als Responder, wenn eine Tumorreduktion im Sinne von CR oder PR verzeichnet werden konnte. Die Tumorkontrollrate ergibt sich aus der Summe der Patienten mit CR, PR und SD, da zumindest das Tumorstwachstum durch die Therapie aufgehalten werden konnte. Diese wurde zur Berechnung des progressionsfreien Überlebens genutzt.

2.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der Daten wurde die Software IBM SPSS Statistics (Version 22, SPSS Inc., Chicago, USA) und R: A Language and Environment for Statistical Computing (Version 3.5.1, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet. Die Auswertung erfolgte unter Anleitung von Herrn Dr. med. Julian Rogasch.

Metrische Variablen wurden anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Variablen wurden durch den Mittelwert und die Standardabweichung beschrieben, wohingegen nicht normalverteilte Variablen durch den Median sowie

2 Methoden

den Interquartilsabstand wiedergegeben wurden. Bei allen Variablen wurden die Spannweite und die absolute wie relative Häufigkeit für das Gesamtkollektiv sowie die Subgruppe angegeben, sofern nicht anders spezifiziert.

Die Schätzung des gleichzeitigen Einflusses dieser Variablen auf das Gesamtüberleben wurde mithilfe der univariablen Cox-Regressions-Analyse vorgenommen, wobei alle Laborparameter als kontinuierliche Variablen eingeschlossen wurden. Hierfür wurden die Hazard Ratios sowie die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

Anschließend erfolgte die Binarisierung der signifikanten metrischen und ordinalen Variablen für eine Gruppenzuordnung der Patienten durch die Identifikation des niedrigsten p-Werts im log-rank-Test mithilfe des Cut-Off-Finders⁴².

Alle Variablen mit einem $p \leq 0,05$ in der univariablen Cox-Regression wurden mithilfe des rms Package in R durch eine multivariable Analyse in verschiedene Kombinationsscores eingeschlossen. Diese wurden bezüglich ihrer Prognosegüte mithilfe des Somers' D bzw. Harrells' C Index ($C = (D + 1) / 2$) beurteilt, welcher als absolute Maßzahl zwischen 0 und 1 die Diskriminanz eines Cox-Modells bewertet. Der Kombinationsscore mit dem höchsten Harrells' C Index wurde mithilfe des Likelihood-Quotienten-Tests auf die Überlegenheit in der prädiktiven Genauigkeit gegenüber seinen einzelnen Variablen überprüft. Das Modell mit dem besten Beitrag zum Likelihood-Quotienten- χ^2 und Harrells' C Index wurde als finaler Kombinationsscore ausgewählt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientengruppen in Bezug auf die (binarisierten) Einzelvariablen und den finalen Kombinationsscore wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Patienten, welche der Nachbeobachtung verloren gegangen oder am Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht verstorben waren, wurden zensiert.

Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Therapiecharakteristika

Insgesamt wurden bei 39 ausschließlich weiblichen Patienten der Studie 42 RE-Behandlungen durchgeführt, da auch Leberlappen mit großem Abstand von zwei und drei Monaten sequenziell therapiert wurden (n=2) oder bei Progress nach 1,25 Jahren nach initial sehr gutem Ansprechen einer Ganzleberbehandlung nochmals eine RE durchgeführt wurde (n=1). Alle folgenden Berechnungen wurden daher mit 42 Behandlungsfällen durchgeführt, zur Vereinfachung wird folgend dennoch von „Patientinnen“ gesprochen.

3.1.1 Prätherapeutischer klinischer Status

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der RE lag bei 59,9 Jahren. Die jüngste Patientin war 38,7 Jahre alt, die Älteste 83,9.

Die Leberenzyme ALAT und ASAT betragen im Median 47,5 U/l und 64,5 U/l (IQR=46,25; min.-max.: 14-214 bzw. IQR=64; min.-max.: 19-196). Bei 32 Patientinnen war der ALAT-Wert erhöht (Normwert < 31 U/l) (76,2 % des Gesamtkollektivs), 36 Patientinnen wiesen ASAT-Werte im pathologischen Bereich (Normwert < 31 U/l) auf (85,7 % des Gesamtkollektivs).

Keine Patientin wies eine Erhöhung der Bilirubinwerte auf (Normwert < 1,2 mg/dl); im Median betragen diese 0,47 mg/dl (IQR=0,39; min.-max.: 0,2-1,17).

Bei 38 Patientinnen zeigten sich erhöhte GGT-Werte (Normwert < 36 U/l) (90,5 % des Gesamtkollektivs), welche im Median 162,5 U/l (IQR=409; min.-max.: 24-2041) betragen.

Die aktuellen Tumormarker CA15-3 und CEA waren von 32 bzw. 14 Patientinnen bekannt (76,2 % bzw. 33,3 % des Gesamtkollektivs) und beliefen sich auf 146,35 U/ml (IQR=604,75; min.-max.: 8,3-3000,0) und 12,5 ng/ml (IQR=43,1; min.-max.: 1,7-411,0) im Median. Alle Werte wurden aus externen Laboren mit verschiedenen Grenzwerten übermittelt, weshalb ein Bezug dazu hier entfällt.

Ein uneingeschränkter Performance Status mit einem ECOG von 0 konnte bei 17 Patientinnen festgestellt werden (40,5 % des Gesamtkollektivs). Die weiteren Patientinnen waren leicht eingeschränkt (ECOG=1) (14 von 42; 33,3 %) oder nicht mehr arbeitsfähig (ECOG=2) (11 von 42; 26,2 %).

3 Ergebnisse

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	
		Subgruppe	(Gesamtkollektiv)
Total	42	100	(100)
Alter	42	100	(100)
Mittelwert (\pm SD; range)	59,9	(±11,57; 38,7-83,9)	
ALAT	42	100	(100)
Median (IQR; range) [U/l]	47,5	(46,25; 14,0-214,0)	
ASAT	42	100	(100)
Median (IQR; range) [U/l]	64,5	(64,0; 19,0-196,0)	
Bilirubin	42	100	(100)
Median (IQR; range) [mg/dl]	0,47	(0,39; 0,2-1,17)	
GGT	42	100	(100)
Median (IQR; range) [U/l]	162,5	(409; 24,0-2041,0)	
CA15-3	32	100	(76,2)
Median (IQR; range) [U/ml]	146,35	(604,75; 8,3-3000,0)	
CEA	14	100	(33,3)
Median (IQR; range) [ng/ml]	12,5	(43,1; 1,7-411,0)	
ECOG	42	100	(100)
0	17	40,5	(40,5)
1	14	33,3	(33,3)
2	11	26,2	(26,2)

Tabelle 5: Prätherapeutischer klinischer Status

3.1.2 Vortherapien

Alle Patientinnen wurden vor der RE mit Chemotherapie behandelt und verzeichneten darunter einen Progress der Lebermetastasen. Eine antihormonelle Therapie erhielten 32 Patientinnen (76,2 % des Gesamtkollektivs). Eine operative Therapie der Leber erfolgte bei zwei Patientinnen (4,8 % des Gesamtkollektivs), bei elf weiteren Patientinnen (26,2 % des Gesamtkollektivs) fand eine andere lokale Vortherapie in Form einer Brachytherapie, LITT oder RFA statt. In drei Fällen wurden die Patientinnen schon vorher einmal radioembolisiert (7,1 % des Gesamtkollektivs).

3 Ergebnisse

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	(Gesamtkollektiv)
Vortherapie	42	100	(100)
Chemotherapie	42	100	(100)
antihormonelle Therapie	32	76,2	(76,2)
lokal	11	26,2	(26,2)
OP	2	4,8	(4,8)
RE	3	7,1	(7,1)

Tabelle 6: Vortherapien

3.1.3 Primärtumoreigenschaften

Von 37 Patientinnen war der histologische Typ des ursächlichen Mammakarzinoms bekannt (88,1 % des Gesamtkollektivs). Davon wiesen 30 Patientinnen ein invasiv duktales, fünf ein invasiv lobuläres und zwei ein invasiv papilläres Mammakarzinom auf (71,4 %, 11,9 % bzw. 4,8 % des Gesamtkollektivs).

Der Östrogenrezeptorstatus konnte für 41 Patientinnen erhoben werden (97,6 % des Gesamtkollektivs), wovon 34 Östrogenrezeptor positiv waren (81 % des Gesamtkollektivs). Angaben über den Progesteronrezeptorstatus ließen sich bei 40 Patientinnen finden (95,2 % des Gesamtkollektivs). Davon waren 24 Patientinnen positiv und 16 negativ (57,1 % bzw. 38,1 % des Gesamtkollektivs). Eine Expression des Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2/neu zeigten zwölf von 39 bekannten Patientinnen (28,6 % bzw. 92,9 % des Gesamtkollektivs).

Zum Zeitpunkt der RE lagen bei 27 Patientinnen extrahepatische Metastasen vor (64,3 % des Gesamtkollektivs).

3 Ergebnisse

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	(Gesamtkollektiv)
Histologie	37	100	(88,1)
Invasiv duktal	30	81,1	(71,4)
Invasiv lobulär	5	13,5	(11,9)
Invasiv papillär	2	5,4	(4,8)
Östrogenrezeptor	41	100	(97,6)
negativ	7	17,1	(16,6)
positiv	34	82,9	(81,0)
Progesteronrezeptor	40	100	(95,2)
negativ	16	40	(38,1)
positiv	24	60	(57,1)
HER2/neu	39	100	(92,9)
negativ	27	69,2	(64,3)
positiv	12	30,8	(28,6)
extrahepatische Metastasen	42	100	(100)
nein	15	35,7	(35,7)
ja	27	64,3	(64,3)

Tabelle 7: Primärtumoreigenschaften

3.1.4 Leberevaluation

Das gemessene mediane Lebervolumen der Patientinnen betrug 1497,0 ml (IQR=709,75; min.-max.: 1034,0-4563,0). Bei einer Patientin konnte aufgrund der starken Disseminierung der Lebermetastasen kein exaktes Tumolvolumen berechnet werden. Daraufhin wurde eine entsprechende Standarddosis gewählt. Das absolute Tumolvolumen der verbleibenden 41 Patientinnen (97,6 % des Gesamtkollektivs) betrug im Median 123,0 ml (IQR=312,5; min.-max.: 6,4-3350,0). Die daraus bestimmte Tumorlast entsprach im Median 8,8 % (IQR=13,7; min.-max.: 0,3-73,4).

Nur eine Patientin wies zum Zeitpunkt der RE einen einseitigen Befall durch Lebermetastasen auf (2,4 % des Gesamtkollektivs), bei allen weiteren Patientinnen zeigten sich im CT sowohl im linken als auch im rechten Leberlappen Metastasen.

3 Ergebnisse

Der gemessene hepatopulmonale Shunt betrug im Median 6,7 % (IQR=5,4; min.-max.: 2,3-18,97).

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	
		Subgruppe	(Gesamtkollektiv)
Lebervolumen	42	100	(100)
Median (IQR; range) [ml]	1497,0	(709,75; 1034,0-4563,0)	
Tumorzvolumen	41	100	(97,6)
Median (IQR; range) [ml]	123,0	(312,5; 6,4-3350,0)	
Tumorlast gesamt	41	100	(97,6)
Median (IQR; range) [%]	8,8	(13,7; 0,3-73,4)	
Ausbreitung	42	100	(100)
unilobär	1	2,4	(2,4)
bilobär	41	97,6	(97,6)
hepatopulmonaler Shunt	42	100	(100)
Median (IQR; range) [%]	6,7	(5,4; 2,3-18,97)	

Tabelle 8: Leberevaluation

3.1.5 Therapiedurchführung und Toxizität

Von den 42 durchgeführten Behandlungen entfielen fünf auf den linken und 13 auf den rechten Leberlappen (11,9 % bzw. 31,0 % des Gesamtkollektivs). 24 RE therapierten beide Leberlappen gleichzeitig (57,1 % des Gesamtkollektivs). Zwei Patientinnen wurden sequenziell in zwei Sitzungen therapiert, wobei zunächst der Leberlappen mit der größeren Tumorlast behandelt wurde. Nach 15,4 Monaten erhielt eine Patientin nach initial sehr gutem Ansprechen bei bilobärer RE eine erneute RE.

Auf der therapierten Seite betrug die mediane Tumorlast 9,4 % (IQR=14,0; min.-max.: 0,3-78,0). Aus den Ergebnissen der Messung des hepatopulmonalen Shunts ergab sich, dass bei einem Drittel der Patientinnen eine Dosisreduktion vorgenommen werden musste. Dabei erhielten elf Patientinnen eine um 20 % reduzierte Dosis (26,2 % des Gesamtkollektivs) sowie drei Patientinnen eine um 40 % reduzierte Dosis (7,1 % des Gesamtkollektivs) der Therapieaktivität. So ergab sich eine mediane applizierte Aktivität von 1,42 GBq (IQR=0,9; min.-max.: 0,21-2,28).

3 Ergebnisse

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	
		Subgruppe	(Gesamtkollektiv)
therapierte Leberlappen	42	100	(100)
links	5	11,9	(11,9)
rechts	13	31,0	(31,0)
beide	24	57,1	(57,1)
Tumorlast therapierter Lappen	41	100	(100)
Median (IQR; range) [%]	9,4	(14,0; 0,3-78,0)	
Dosisreduktion	42	100	(100)
keine	28	66,7	(66,7)
20 %	11	26,2	(26,2)
40 %	3	7,1	(7,1)
applizierte Aktivität	42	100	(100)
Median (IQR; range) [GBq]	1,42	(0,9; 0,21-2,28)	
therapieassoziierte Ereignisse	42	100	(100)
Sphärenreflux	3	7,1	(7,1)
Gefäßspasmus	4	9,5	(9,5)
Komplikationen	42	100	(100)
Asystolie	1	2,4	(2,4)
posttherap. Nebenwirkungen	42	100	(100)
Übelkeit	3	7,1	(7,1)
Druckschmerz	2	4,8	(4,8)
Ikterus	1	2,4	(2,4)
Aszites	4	9,5	(9,5)

Tabelle 9: Therapiedurchführung und Toxizität

Während der angiographischen Intervention konnten ein Mikrosphärenreflux (3 von 42, 7,1 % des Gesamtkollektivs) und Gefäßspasmen (4 von 42, 9,5 % des Gesamtkollektivs) als therapieassoziierte Ereignisse beobachtet werden. Posttherapeutisch ließen sich bei allen Patientinnen mit Sphärenreflux keine Anreicherungen in extrahepatischen Geweben darstellen.

3 Ergebnisse

Eine Patientin erlitt während der RE eine Asystolie (2,4 % des Gesamtkollektivs), welche durch eine sofortige kardiopulmonale Reanimation wieder in einen Sinusrhythmus mit einer suffizienten linksventrikulären Funktion überführt werden konnte.

Direkt nach der RE sowie in den folgenden drei Tagen berichteten drei Patientinnen von Übelkeit, zwei Patientinnen litten unter Druckschmerz im Oberbauch (7,1 % bzw. 4,8 % des Gesamtkollektivs). Im posttherapeutischen Verlauf entwickelten vier Patientinnen Aszites und eine Patientin erlitt einen sichtbaren Ikterus infolge einer Hyperbilirubinämie (9,5 % bzw. 2,4 % des Gesamtkollektivs).

3.2 Therapieansprechen und Überleben

3.2.1 Gesamtüberleben

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren alle Patientinnen bereits verstorben. Das mediane Gesamtüberleben der vorliegenden Studie beträgt so 6,5 Monate (95 %-KI=5,0-7,9; min.-max.: 0,3-37,4) und wurde in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Eine Patientin verstarb innerhalb von 30 Tagen nach der RE außerhalb der Charité. Die Todesursache konnte retrospektiv nicht ermittelt werden. Innerhalb der ersten zwei Monate verstarben weitere zwei Patientinnen (7,1 % des Gesamtkollektivs).

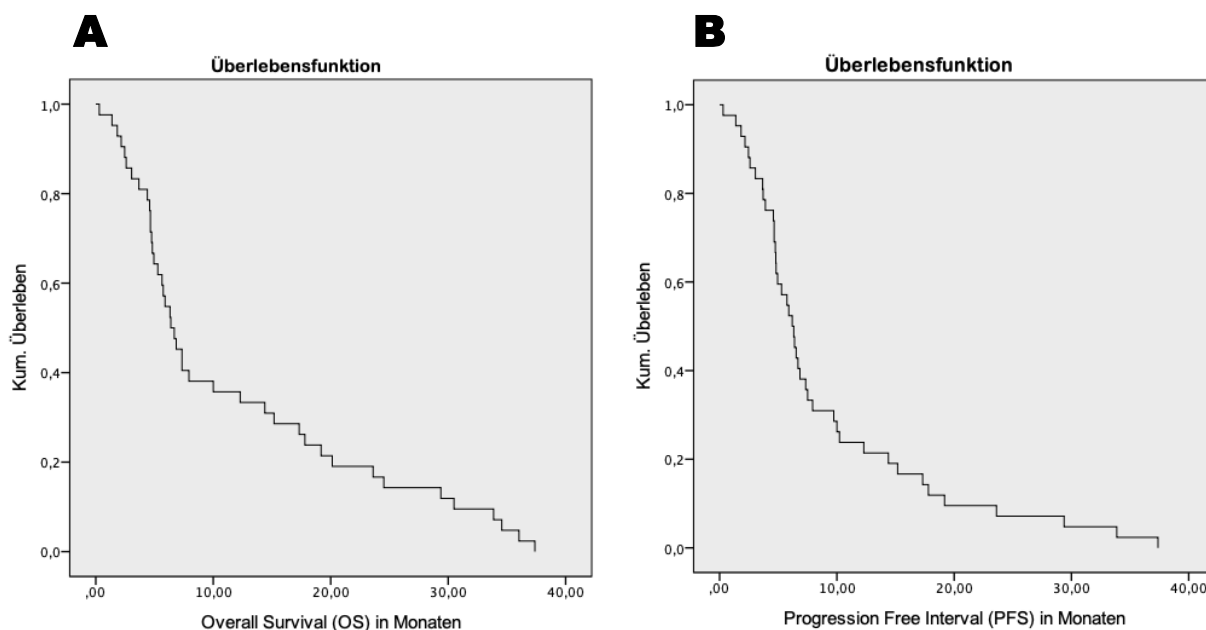


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (A) und das progressionsfreie Überleben (B)

3.2.2 Follow-Up und progressionsfreies Überleben

Ein bildgebendes FU war von 32 Patientinnen vorhanden (76,2 % des Gesamtkollektivs). Davon hielten 24 Patientinnen den angestrebten Zeitraum bis zur ersten Nachuntersuchung von sechs bis neun Wochen ein (57,1 % des Gesamtkollektivs). Insgesamt lag der mediane Zeitraum bis zum ersten FU bei 7,8 Wochen (IQR=4,9; min.-max.: 2,9-64,1). Das für alle Patientinnen berechnete PFS betrug 6,3 Monate (95 %-KI=6,6-11,9; min.-max.: 0,3-37,4) und ist ebenfalls in Abbildung 6 dargestellt. Eine Berechnung mit aussagekräftigem Ergebnis für das progressionsfreie Intervall war aufgrund der vielen Patientinnen, welche nach dem ersten FU der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, leider nicht möglich.

Parameter	Patientenzahl		
	absolut	relativ [%]	
		Subgruppe	(Gesamtkollektiv)
bildgebendes FU	32	100	(76,2)
nach 6-9 Wochen	24	75,0	(57,1)
nach > 9 Wochen	8	25,0	(19,1)
Zeit bis zum ersten FU	32	100	(76,2)
Median (IQR; range) [week]	7,8	(4,9; 2,9-64,1)	
RECIST	32	100	(100)
CR	0	0	(0)
PR	7	21,9	(16,7)
SD	24	75,0	(57,1)
PD	1	3,1	(2,4)

Tabelle 10: Follow-Up und Therapieansprechen nach RECIST

3.2.3 Ansprechen nach RECIST

Die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens konnte anhand der 32 vorhandenen MRT-Aufnahmen 24 Patientinnen mit stable disease und sieben Patientinnen mit partial response identifizieren (57,1 % bzw. 16,7 % des Gesamtkollektivs). Es ergibt sich somit eine 21,9%ige Ansprechrate und eine 96,9%ige Tumorkontrollrate unter allen untersuchten Patientinnen. Ein beispielhafter prä- und posttherapeutischer Vergleich der

3 Ergebnisse

MRT-Aufnahmen zweier Zielläsionen einer Patientin mit partial response ist in Abbildung 7 dargestellt.

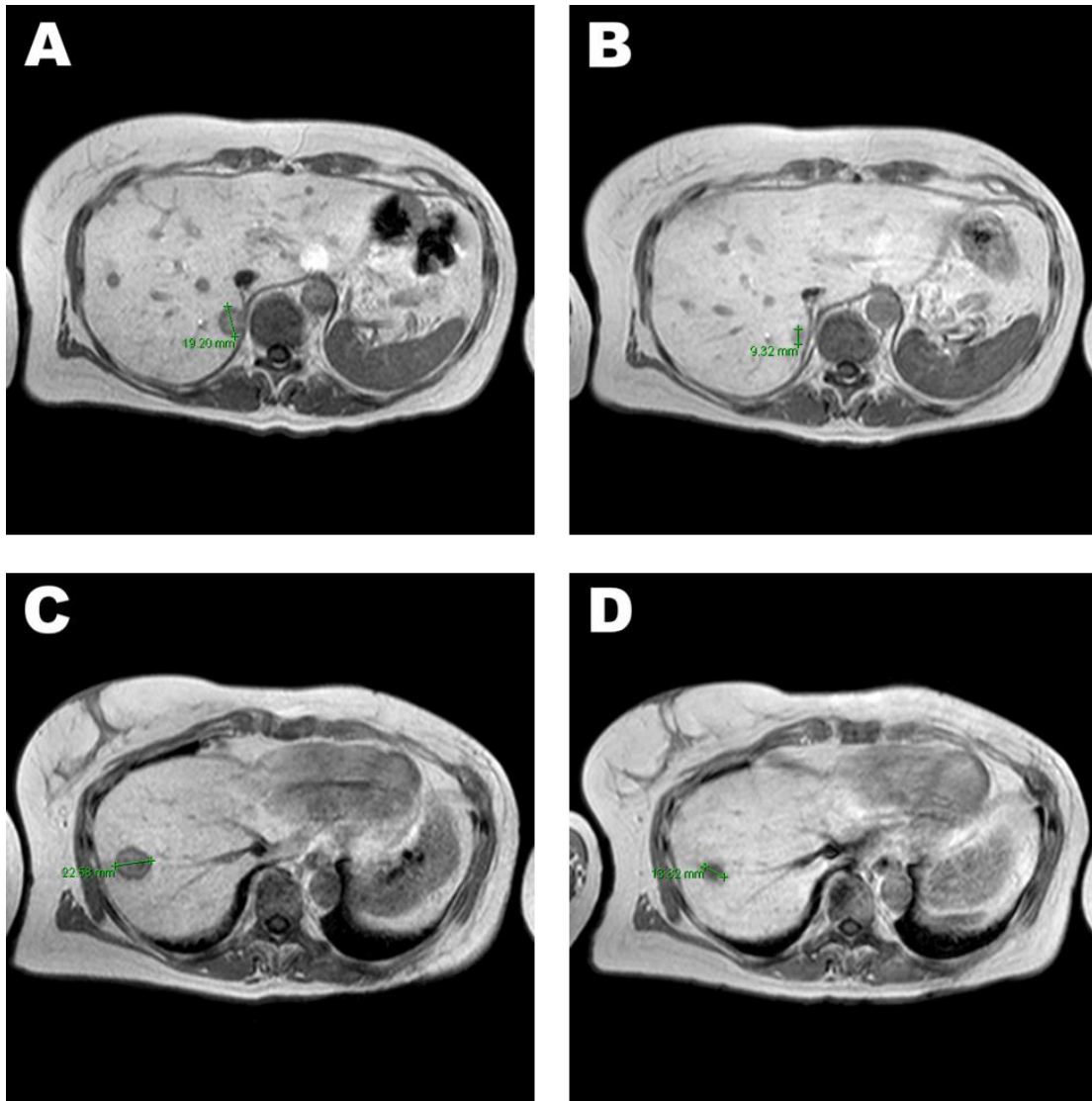


Abbildung 7: MRT-Aufnahmen der Leber einer Patientin in T1-Wichtung zur Beurteilung des Therapieansprechens gemäß der RECIST 1.1 Kriterien anhand zweier Zielläsionen (Läsion 1: A+B, Läsion 2: C+D; jeweils grün markiert). Die Summe des maximalen Durchmessers jeder Zielläsion vor der RE (A+C) beträgt 41,8 mm, die Summe nach der RE (B+D) 23,1 mm. Es ergibt sich eine Abnahme um 45 % und folglich eine PR.

3.3 Prognostische Faktoren

Bei den in die univariable Cox-Regressions-Analyse als kontinuierlich eingeschlossenen metrischen Variablen dieser Studie konnte der statistisch signifikante Unterschied festgestellt werden, dass mit steigenden prätherapeutischen Werte für ALAT ($p=0,019$; HR=1,009; 95 %-KI: 1,002-1,017) und ASAT ($p=0,002$; HR=1,013; 95 %-KI: 1,005-1,021) auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein verkürztes Überleben besteht. Der Unterschied im Ereignisrisiko für die Variablen Alter, Bilirubin, GGT, CA15-3, CEA, hepatopulmonaler Shunt, Tumorlast des therapierten Leberlappens sowie applizierte Aktivität erreichte jedoch nicht das vorgegebene Signifikanzniveau. Die genauen Werte sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Parameter	n	p-Wert	HR	95 %-KI für HR	
Alter	42	0,555	1,009	0,980	1,038
ALAT	42	0,019	1,009	1,002	1,017
ASAT	42	0,002	1,013	1,005	1,021
Bilirubin	42	0,678	1,333	0,343	5,174
GGT	42	0,155	1,001	1,0	1,002
CA15-3	42	0,978	1,0	0,999	1,001
CEA	42	0,912	1,0	0,995	1,004
Hepatopulmonaler Shunt	42	0,148	1,065	0,978	1,159
Tumorlast therapierter Lappen	41	0,863	1,173	0,191	7,182
Applizierte Aktivität	42	0,054	0,491	0,238	1,013

Tabelle 11: Metrische Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse

Die zwei ordinal untersuchten Variablen ECOG und Dosisreduktion zeigten beide eine statistische Signifikanz. Für Patientinnen mit steigendem ECOG liegt ein erhöhtes Sterberisiko vor, wobei sich der größte Unterschied mit einem $p=0,001$ zwischen den Patientinnen mit ECOG 0 und ECOG 1 zeigt (HR=3,8; 95 %-KI: 1,69-8,541).

Das erhöhte Sterberisiko zwischen Patientinnen ohne Dosisreduktion und denen, die aufgrund eines zu hohen Leber-Lungen-Shunts eine 40%ige Dosisreduktion erhielten, ist mit einem $p=0,004$ statistisch am signifikantesten (HR=8,078; 95 %-KI: 1,974-33,054). Da dies ein Parameter ist, der erst durch eine Testembolisation mit stationärem Aufenthalt

3 Ergebnisse

bestimmt werden kann, wird die Dosisreduktion ebenfalls nicht in die Berechnung des prätherapeutischen Scores einfließen. Die Unterschiede zwischen den weiteren Patientengruppen hinsichtlich der ordinalen Variablen finden sich in Tabelle 12.

Parameter	n	p-Wert	HR	95 %-KI für HR	
ECOG	42	0,005			
0 vs. 1		0,001	3,8	1,69	8,541
0 vs. 2		0,275	1,554	0,704	3,431
Dosisreduktion	42	0,012			
keine vs. 20 %		0,778	0,904	0,447	1,829
keine vs. 40 %		0,004	8,078	1,974	33,054

Tabelle 12: Ordinale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse

Die univariable Analyse der nominalen Variablen ergab, dass sowohl für die Hormontherapie, die lokale Vortherapie, die vorherige RE, den Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor sowie HER2/neu-Status, die extrahepatischen Metastasen, die Tumorlokalisierung als auch den Ort der RE kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu bestehen scheint. Jedoch konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass eine vorherige Resektion an der Leber einen negativen Einfluss auf das Überleben ausübt ($p=0,005$). Auffallend ist, dass für die Patientinnen dieser Studie hier das größte Sterberisiko mit einem $HR=10,246$ (95 %-KI: 2,043-51,39) vorliegt. Bei lediglich zwei Patientinnen (4,8 % des Gesamtkollektivs) erfolgte prätherapeutisch eine Leberresektion, weshalb dieser Einflussfaktor nicht in weitere Berechnungen zur Erstellung des Scores berücksichtigt wurde. Nichtsdestotrotz sollte die prätherapeutische Leberresektion aufgrund des hohen HR in dieser Studie an einem Patientenkollektiv mit mehr positiven Fällen untersucht werden.

Alle Ergebnisse der Analyse der nominalen Variablen finden sich in Tabelle 13.

3 Ergebnisse

Parameter	n	p-Wert	HR	95 %-KI für HR	
Hormontherapie	42	0,441			
nein			1,0		
ja			0,751	0,363	1,554
lokale Vortherapie	42	0,779			
nein			1,0		
ja			0,901	0,434	1,868
Resektion	42	0,005			
nein			1,0		
ja			10,246	2,043	51,39
vorherige RE	42	0,640			
nein			1,0		
ja			1,283	0,451	3,654
Östrogenrezeptor	41	0,309			
negativ			1,0		
positiv			0,649	0,282	1,493
Progesteronrezeptor	40	0,069			
negativ			1,0		
positiv			0,536	0,274	1,049
HER2/neu	39	0,875			
negativ			1,0		
positiv			0,946	0,474	1,889
extrahepatische Metastasen	42	0,324			
nein			1,0		
ja			1,384	0,726	2,638
Tumorlokalisation	42	0,798			
unilobar			1,0		
bilobar			0,77	0,104	5,724
RE Ganzleber	42	0,328			
nein			1,0		
ja			0,726	0,383	1,379

Tabelle 13: Nominale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse

3.4 Score

Für die explorative Analyse der Daten zur Bestimmung eines geeigneten Scoremodells wurden die in der univariablen Cox-Regressions-Analyse als statistisch signifikant identifizierten Faktoren zunächst binarisiert. Der im Cut-Off-Finder durchgeführte Log-Rank-Test identifizierte für die ALAT 110 U/l als besten Trennwert ($p=0,005$) und die ASAT 140 U/l ($p < 0,001$). Es ergeben sich nach Binarisierung anhand dieses besten Trennwertes der jeweiligen Variablen folgende Werte in der univariablen Cox-Regressions-Analyse: ALAT ≥ 110 U/l vs. ALAT < 110 U/l: HR=4,55 (95 %-KI: 1,79-11,6; $p=0,002$) und ASAT ≥ 140 U/l vs. ASAT < 140 U/l: HR=9,58 (95 %-KI: 3,04-30,14; $p<0,001$). Für den ECOG-Status erfolgte die Trennung in zwei Patientengruppen anhand des kleinsten p-Wertes in der Cox-Regressions-Analyse, folglich zwischen den Patientinnen mit ECOG 0 und ECOG ≥ 1 ($p=0,001$).

Bei der multivariablen Analyse zeigte sich im Vergleich der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten dieser Variablen ein kleinerer statistisch signifikanter p-Wert für „ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l“ ($p=0,0003$) als bei „ECOG ≥ 1 + ASAT ≥ 140 U/l“ ($p=0,0008$).

Der im letzten Schritt durchgeführte Likelihood-Quotienten-Test bestätigte, dass das Modell „ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l“ auch seinen Einzelfaktoren ALAT ≥ 110 U/l und ECOG ≥ 1 gegenüber signifikant überlegen ist ($-111,9 > -113,9$, $p=0,0448$ bzw. $-111,9 > -114,7$, $p=0,0168$).

Parameter	p-Wert	Somers' D	Harrels' C	Log-likelihood
ECOG ≥ 1 + ASAT ≥ 140 U/l	0,0008	0,338	0,669	
ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l	0,0003	0,382	0,691	
ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l vs. ALAT ≥ 110 U/l	0,0448			-111,9 -113,9
ECOG ≥ 1 + ALAT ≥ 110 U/l vs. ECOG ≥ 1	0,0168			-111,9 -114,7

Tabelle 14: Nominale Variablen als Einflussfaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach RE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse

3 Ergebnisse

Die kombinierten Parameter ECOG ≥ 1 und ALAT ≥ 110 U/l sind folglich die zwei Risikofaktoren (RF), für die bei Zutreffen jeweils ein Punkt im Score vergeben wird. Das Patientenkollektiv lässt sich nach Anwendung des Scores wie folgt einteilen: 16 Patientinnen wiesen keinen RF auf, sie überlebten im Median 17,3 Monate (95 %-KI=7,9-26,7; min.-max.: 2,5-36,0). Die größte Gruppe stellten die Patientinnen mit einem RF dar (n=21), ihr medianes OS betrug 5,6 Monate (95 %-KI=4,3-7,0; min.-max.: 1,4-37,4). 5 Patientinnen wiesen beide RF auf und überlebten im Median 2,2 Monate (95 %-KI=1,5-2,9; min.-max.: 0,3-7,3) nach der RE. Die Überlebenszeiten in den verschiedenen Gruppen sind in Abbildung 8 sowie in Tabelle 15 dargestellt.

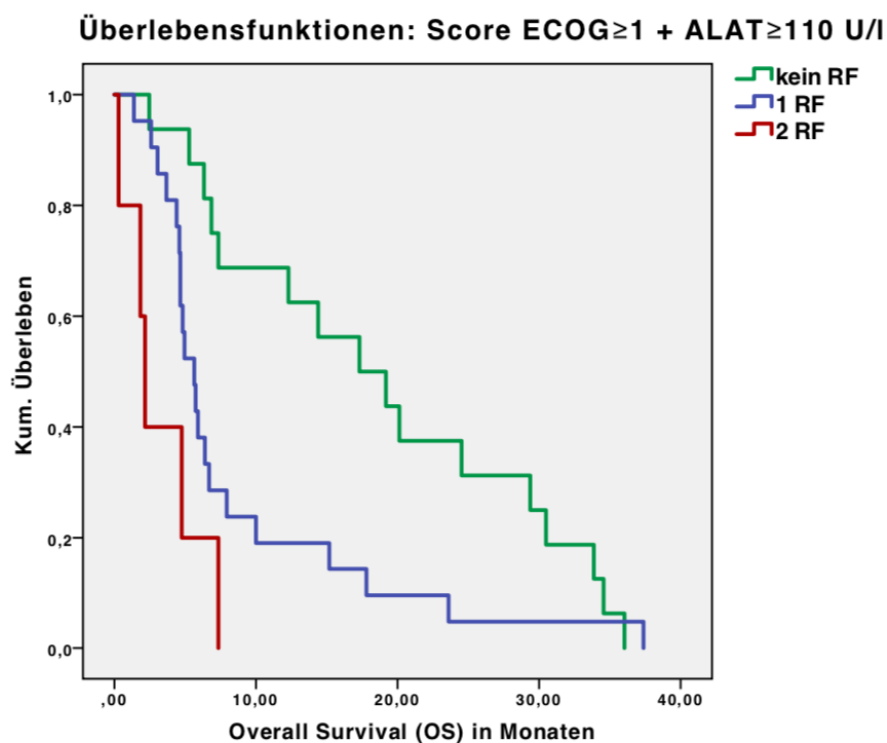


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der verschiedenen Patientengruppen mit keinem RF (grün), einem RF (blau) bzw. zwei RF (rot) bezogen auf den Score „ECOG \geq 1 + ALAT \geq 110 U/l“

Score-Wert	n	OS (Median)	95 %-KI	min.-max.
0	16	17,3	7,9-26,7	2,5-36,0
1	21	5,6	4,3-7,0	1,4-37,4
2	5	2,2	1,5-2,9	0,3-7,3

Tabelle 15: Score

4 Diskussion

Diese Studie evaluiert die klinische Relevanz und den therapeutischen Nutzen durch Betrachtung von Toxizität, Therapieansprechen, Gesamtüberleben sowie prognostischen Faktoren einer RE bei hmMCA. Dazu wurde basierend auf der Analyse laborchemischer, klinischer wie bildgebender Daten ein Score erstellt. Dieser soll zukünftig zur präziseren Indikationsstellung und der Detektion jener Patienten dienen, welchen diese palliative Therapie am wahrscheinlichsten einen Überlebensvorteil bieten wird.

Ein ergänzendes Literaturstudium bringt hervor, dass auch bis zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige weitere kleine, monozentrische, retrospektive und nur eine prospektive Studie mit ähnlicher Durchführung zur RE bei Patienten mit hmMCA existieren^{36-39,43-48}. Nur zwei dieser Veröffentlichungen wurden nach dem Zeitraum der Therapiedurchführungen dieser Studie (2008-2015), jedoch noch während der Studienplanung und Datenakquise im Jahr 2016, veröffentlicht^{38,39}. Die Ergebnisse dieser Studien werden folgend in Bezug zu den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung gesetzt.

4.1 Limitationen

Um die Ergebnisse dieser Studie in Kontext mit anderen wissenschaftlichen Untersuchungen zu setzen und Schlussfolgerungen für den zukünftigen klinischen Umgang mit der RE bei hmMCA korrekt interpretieren zu können, müssen einige Einschränkungen genannt werden.

Diese Studie ist retrospektiv und unizentrisch angelegt. Alle Daten, welche hier vorgestellt werden, wurden ausschließlich zu einem klinischen Zweck und ohne primäre Intention einer wissenschaftlichen Auswertung dokumentiert. So mussten einige Parameter, welche zum damaligen Zeitpunkt nicht zwingend für die Durchführung und posttherapeutische Begleitung der Patientinnen nach einer RE notwendig waren, auch durch Charité externe Quellen wie beispielweise niedergelassene Ärzte erhoben werden. Dies machte die Datenerhebung anfälliger für Fehler und Ungenauigkeiten.

Das FU der Studie ist in der Bildgebung unvollständig. Es besteht zusätzlich eine Wahrscheinlichkeit, dass unerwünschte Nebenwirkungen häufiger auftraten, da keine klinische Nachuntersuchung der Patientinnen Charité-intern angesetzt war und niedergelassene Ärzte keine Meldepflicht diesbezüglich gegenüber der Charité unterlagen.

4 Diskussion

Weiterhin kann die Studie nur eine geringe Anzahl von 42 analysierbaren Fällen vorweisen, welche nicht wie in prospektiven Studien mit einer Fallzahlanalyse festgesetzt werden konnten. Im Kontrast dazu wurde jedoch der Einfluss von 23 Faktoren explorativ auf das Überleben untersucht, wodurch eine aussagekräftige multivariable Analyse nicht möglich war und auf andere Methoden zurückgegriffen werden musste. Dadurch ist die Power der Studie eingeschränkt und es besteht eine erhöhte Gefahr für einen Fehler 1. Art. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass durch unentdeckte Einflussfaktoren bestimmten Patienten zukünftig eine Therapie vorenthalten wird.

Bezogen auf eine mögliche Anwendung des in dieser Studie erarbeiteten Scores bedeutete dies, dass bestimmten Patienten durch unentdeckte Einflussfaktoren auf das Überleben eine Therapie vorenthalten werden könnte. Daher sollte dieser als klinische Orientierungshilfe bei der Wahl der passendsten Therapie für Patienten mit hmMCA angesehen werden.

Aus den genannten Gründen wird ersichtlich, dass die vorliegende Arbeit vielmehr eine explorative Datenanalyse einer kleinen klinischen Stichprobe darstellt, welche vorhandene Unterschiede detektieren kann, aber nicht die Kraft besitzt, sichere Schlüsse bezogen auf die Grundgesamtheit zuzulassen. Sie kann weiterhin aus vorherigen Studien erkannte Zusammenhänge erneut überprüfen, den Blick auf klinische Relevanz sowie den therapeutischen Nutzen der RE bei hmMCA schärfen und eine Basis für zukünftige Studien mit klar definiertem Design bereitstellen.

4.2 Hauptergebnisse

4.2.1 Therapiedurchführung und Toxizität

Bei den 39 Patientinnen der Studie wurden insgesamt 42 RE, davon 18 unilobär und 24 bilobär, durchgeführt. Zwei Patientinnen wurden aufgrund der großen Tumorlast und folglich potenziell sehr hohen Dosen sequenziell therapiert. Bei einer Patientin konnte die Therapie nach initial sehr gutem Ansprechen bei bilobärer RE nach 15,4 Monaten wiederholt werden. Es wurden ausschließlich Resin-Mikrosphären verwendet.

Die Maxime, die Patienten mit einer so zielgerichteten Therapie wie möglich zu behandeln, kann auch in der Mehrzahl der Studien zum hmMCA beobachtet werden^{36-39,43-48}. Einzig die Arbeitsgruppen um Jakobs und Haug therapierten alle Patienten mit einer

4 Diskussion

Ganzlebersitzung^{36,43,44}. Fendler et al. untersuchten ihr Patientenkollektiv in zwei unterschiedlichen Gruppen, aufgeteilt nach Ganzleber- (GL) oder nach sequenzieller Einzellappentherapie (EL)³⁹. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der EL-Gruppe 15 % weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten als in der GL-Gruppe. Die darunter summierte REILD trat bei drei Patienten der GL-Gruppe auf, während in der EL kein REILD beobachtet werden konnte. Demgegenüber steht die im Vergleich kürzere Gesamtüberlebenszeit der EL-Gruppe (29 vs. 36 Monate), die im log-rank-Test jedoch keine statistische Signifikanz zeigte. Dennoch sollten zukünftig, wie auch in der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfohlen, alle Patienten nur im befallenen Leberlappen bzw. bei bilobärer großer Tumorlast sequenziell therapiert werden. Dies schont gesundes Lebergewebe und minimiert das Risiko einer REILD²⁸.

Die in dieser Studie mediane verabreichte Aktivität lag bei 1,42 GBq. In der Literatur wurde die Aktivität in drei weiteren Studien als Median angegeben und reicht hier von 1,6-2,1 GBq pro Therapiedurchlauf^{39,45,46}. Mittelwerte zwischen 1,35 und 2,05 wurden in sieben Studien aufgeführt, diese sind jedoch im Vergleich zum Median auch anfälliger für Ausreißer und nicht direkt miteinander vergleichbar^{36-38,43,44,47,48}. Dennoch kann geschlossen werden, dass die in dieser Studie verabreichte Aktivität eher im unteren Bereich liegt und mit der hohen Anzahl an Dosisreduktionen aufgrund eines Leber-Lungen-Shunts zusammenhängt. Diese musste bei 33,3 % des hier vorliegenden Patientenkollektivs vorgenommen werden, wovon elf Patientinnen eine 20 %ige- und drei Patienten eine 40 %ige Dosisreduktion erhielten.

Ein weiterer Faktor, der im Vergleich der Therapiedurchführungen anderer Studien auffällt, ist die unterschiedliche Nutzung von Resin- und Glas-Mikrosphären. Diese unterscheiden sich beispielsweise in ihren physikalischen Eigenschaften. Während Glas-Mikrosphären eine Größe von 20-30 µm und eine jeweilige spezifische Aktivität von 2500 Bq pro Sphäre besitzen, sind Mikrosphären aus Resin mit 20-60 µm größer, bei einer deutlich geringeren spezifischen Aktivität von 50 Bq pro Sphäre⁴⁹. Daraus resultieren verschiedene Applikationsvolumina, wodurch sich beispielsweise in vivo Fließeigenschaften unterscheiden können.

In der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich Resin-Mikrosphären verwendet. Die Mehrzahl der vergleichbaren Studien hmMCA schließen sich dem an^{36,39,43-46,48}. Zwei Studien nutzten Glas-Mikrosphären^{37,47}, in nur einer Studie wurde Glas- und Resin-Mikrosphären verwendet³⁷.

4 Diskussion

Eine Überlegenheit von Glas- oder Resin-Mikrosphären für die Behandlung bei hepatischen Metastasen des Mammakarzinoms konnte bislang nicht gezeigt werden. Studien zum Einsatz beim HCC bzw. bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Während Biederman et al. ein verlängertes Überleben und eine geringere Toxizität bei Glas-Mikrosphären zeigen konnte, fanden van der Gucht et al. keinen signifikanten Unterschied bezogen auf das OS^{50,51}. In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2008 zur Radioembolisation bei hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Glas- und Resin-Mikrosphären hinsichtlich des radiologischen Therapieansprechens, der serologischen Toxizität oder des OS bewiesen werden. Jedoch zeigte sich, dass das Lebergewebe bei Verwendung von Glas-Mikrosphären eine signifikant höhere mediane Strahlendosis aufnahm als bei Resin-Mikrosphären⁵². Es sollten weitere Studien zu diesem Aspekt der RE, auch an einem Patientenkollektiv mit hmMCA, durchgeführt werden, um die Konsequenzen auf das Outcome der Patienten besser einschätzen zu können.

Zur Detektion extrahepatischer Depositionen und Abweichungen der therapeutischen Anreicherungsmuster, zum Beispiel infolge eines retrograden Abflusses der Sphären, sowie zum qualitativen Nachweis der erzielten Verteilung des Radioembolisats wird heutzutage eine intra- bzw. posttherapeutische Therapievalidierung durchgeführt.

Nebenwirkungen wurden in dieser Studie nur sehr selten berichtet. Zwei Patientinnen klagten während der RE über Übelkeit und Druckschmerz im Oberbauch. Bei diesen Patientinnen kam es auch zu Gefäßspasmen und Reflux der Sphären. Auch eine Asystolie, welche sofort behandelt werden konnte, trat bei einer Patientin während der RE auf. Die geplante Aktivität konnte dennoch appliziert werden und es wurden keine späteren Nebenwirkungen berichtet, so dass die Patientin weitere 6,9 Monate lebte. Eine Patientin verstarb bereits neun Tage nach der RE, wobei dieser Fall nicht direkt an die Charité gemeldet worden war und retrospektiv nicht die Ursache des Versterbens eruiert werden konnte. Im posttherapeutischen Verlauf bildete sich bei drei Patientinnen Aszites als alleinige mögliche Spätkomplikation aus. Eine Patientin entwickelte sowohl Aszites als auch einen Ikterus und verstarb nach 1,4 Monaten. Es kann nur gemutmaßt werden, dass es sich hierbei um eine direkte Folge der RE im Sinne einer REILD mit Leberversagen handelte.

Die überwiegende Mehrheit der anderen Studien zur RE bei hmMCA nutzten die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) des US-amerikanischen National

4 Diskussion

Cancer Institutes und hatten engmaschigere Kontrollen. Allgemein verzeichneten sie mehr unerwünschte Ereignisse als in dieser Studie und kamen dennoch zu dem Schluss, dass die RE eine gut verträgliche Therapie mit häufigen, aber meist nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ist^{37-39,43-45,47}. Coldwell et al. beispielweise berichtete, dass bei 100 % der Patienten ein mildes bis moderates Postembolisationssyndrom mit Übelkeit, Erbrechen, Fieber und leichten Schmerzen im rechten Oberbauch auftrat⁴⁵. Dennoch gaben auch Gordon et al. wie in dieser Studie eine 30-Tage-Mortalität von 4 % an³⁷. Allein eine Arbeitsgruppe nutzte auch den Terminus der REILD für die Beschreibung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse³⁹. Bezogen auf die vorliegende Studie kann geschlussfolgert werden, dass engmaschige und standardisierte posttherapeutische Kontrollen, laborchemisch wie klinisch, durchgeführt werden sollten, um die Therapieverträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil der RE sowie die (asymptomatischen) Stadien der REILD zu erfassen.

4.2.2 Therapieansprechen

In der vorliegenden Studie sprachen sieben der 32 Patientinnen (21,9 % bzw. 16,7 % des Gesamtkollektivs) mit FU MRT-Aufnahmen der Leber gemäß der RECIST 1.1 Kriterien direkt auf die Therapie an. Zusammen mit weiteren 24 Patientinnen (75,0 % bzw. 57,1 % des Gesamtkollektivs), welche einen stabilen Metastasenstatus zeigten, konnte eine rund 97 %ige Kontrollrate erreicht werden. Eine Patientin hatte einen Progress, ein komplettes Ansprechen wurde jedoch nicht erreicht.

Alle vergleichbaren Studien zur RE bei hmMCA weisen gute Tumorkontrollraten von bis zu 99 % auf, welche das palliative Therapieziel der Verzögerung eines Krankheitsfortschreitens unterstützen. Dennoch erleiden auch bis zu 29 % der Patienten trotz sorgfältiger Indikationsstellung kurze Zeit nach der RE einen hepatischen Progress.

Ein orientierender Blick zu den Arbeitsgruppen, welche die Vorgängerkriterien RECIST 1.0 verwendeten, zeigt, dass in zwei Studien ähnlich hohe Kontrollraten wie in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnten. Jakobs et al. und Gordon et al. erreichten 96 % (22 von 23 Patienten) und 98 % (67 von 68 Patienten) mit jeweils einem Therapieversager in der restlichen Kohorte^{37,43}. Nach wie vor sehr gute, jedoch etwas geringere Kontrollraten wurden bei Haug et al. (89 %, 38 von 43 Patienten) sowie Cianni et al. (90 %, 47 von 52 Patienten) gezeigt^{44,46}. In der Studie von Saxena et al. konnte nur bei etwas

mehr als einem Drittel der Patienten eine Tumorkontrolle erreicht werden (71 %, 27 von 38 Patienten)³⁶. Dem gegenüber zeigte sich bei zwei Patienten eine komplette Remission (5 % der Patienten), jedoch hatten elf Patienten auch einen Progress (29 % der Patienten). Die unterschiedlichen Kontrollraten können auf die unterschiedlichen Zeitintervalle bis zum ersten FU zurückgeführt werden.

4.2.3 Überleben

Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen in dieser Studie beträgt 6,5 Monate (95 %-KI=5,0-7,9; min.-max.: 0,3-37,4). Dieser Wert fügt sich in die Reihe von Ergebnissen anderer Studien ein: Gordon et al. zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 6,6 Monaten bei einem Kollektiv mit 75 Patienten und die Studie um Pieper et al. konnte ein medianes OS von 6,0 Monaten verzeichnen^{37,38}.

Demgegenüber stehen die Arbeiten von Cianni et al. und Saxena et al., welche deutlich längere mediane Gesamtüberlebenszeiten von 11,5 Monaten bzw. 13,6 Monaten erreichten^{36,46}. Auch Jakobs et al. zeigten 2008 bei 30 Patienten ein medianes OS von 11,7 Monaten⁴³. Dieses Patientenkollektiv wurde jedoch über die Jahre erweitert und noch zwei weitere Male ausgewertet. So sank das mediane OS mit zusätzlichen 18 Patienten in der Auswertung um Haug et al. im Jahr 2012 auf 47 Wochen, entsprechend 10,8 Monate⁴⁴. Fendler et al. konnte 2016 nur noch ein medianes Gesamtüberleben von 35 Wochen, entsprechend 8,0 Monaten, bei mittlerweile 81 Patienten nachweisen³⁹. Damit hat diese Studie das bis jetzt größte Patientenkollektiv mit RE bei hmMCA ausgewertet. Da die statistische Aussagekraft mit steigender Fallzahl zunimmt, könnte der Trend des sinkenden Gesamtüberlebens der drei genannten Studien mit demselben Patientenkollektiv ein Hinweis auf den wahren Zugewinn an Lebenszeit durch eine RE und damit vergleichbar mit dem Ergebnis dieser Studie sein. Ein weiterer Grund für die in der Literatur sehr unterschiedlich berichteten Gesamtüberlebenszeiten wäre, dass die Therapie nicht immer als „ultima ratio“ gewählt wurde und die Patientenselektion sehr variabel war.

Es lohnt auch ein Blick zu anderen lokoregionären Therapieverfahren bei disseminiert hmMCA wie die TACE. Die Arbeitsgruppe um Chang et al. verglich 2018 retrospektiv die Toxizität, das Therapieansprechen sowie das Gesamtüberleben der transarteriellen Radioembolisation mit der TACE bei diesem Patientenkollektiv⁵³. Die Gruppe, welche mit einer TACE behandelt wurde, lebte im Median weitere 4,6 Monate, während es bei der

4 Diskussion

TARE Gruppe 12,9 Monate waren. Dieses Ergebnis erreichte zwar keine Signifikanz ($p=0,2349$), dennoch wurde geschlussfolgert, dass der Trend zum längeren Überleben und der zusätzlich besseren Verträglichkeit der TARE im Gegensatz zur TACE weiter untersucht werden muss.

4.2.4 Prognostische Faktoren

Es zeigen sich in dieser Studie fünf Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss in der univariablen Analyse auf das Überleben. Dazu gehören folgende:

- prätherapeutisch gemessenes Leberenzym ALAT
- prätherapeutisch gemessenes Leberenzym ASAT
- Performancestatus ECOG
- prätherapeutische Leberteileresektion
- Dosisreduktion

Das primäre Vorhaben dieser Studie ist, bereits im Vorfeld einer RE einfacher und zielgerichteter die Patienten zu identifizieren, welchen diese Therapie einen höheren Behandlungserfolg verspricht. Daher liegt das Augenmerk auf prätherapeutisch eruierten Faktoren.

Nicht dazu gehört die Dosisreduktion, da die ausschlaggebende Entscheidung erst durch eine invasive und strahlenbehaftete Ermittlung des hepatopulmonalen Shunts durch bspw. eine ^{99m}Tc -MAA SPECT-CT getroffen werden kann. Nichtsdestotrotz sollten Überlegungen zu diesem Einflussfaktor angestellt werden. Immerhin wurde in dieser Studie bei einem Drittel der Patientinnen ein hepatopulmonaler Shunt zwischen 10 und 20 % ermittelt, wodurch eine Dosisreduktion vorgenommen werden musste. Da das Mammakarzinom sehr vielfältig in seiner Tumorbilologie ist, unterscheiden sich die Metastasen der Patienten auch hinsichtlich ihrer Aggressivität und ihrer angiogenen Potenz. Lebermetastasen beim Mammakarzinom sind überwiegend hypovaskulär, vereinzelt jedoch auch hypervaskulär⁵⁴. Ein Grund für die hohe Anzahl an Patienten mit einem großen hepatopulmonalen Shuntfraktion könnte also in der unterschiedlichen Fähigkeit der Neovaskularisation von Mammakarzinometastasen liegen.

Eine andere mögliche Ursache, auch hinsichtlich einer Gegenüberstellung mit anderen Studien, könnte die Art und Weise der Ermittlung des hepatopulmonalen Shunts darstellen. Ahmadzadehfar et al. belegten, dass die planare Szintigraphie zur Therapieplanung

4 Diskussion

einer RE sowohl der SPECT als auch der SPECT-CT hinsichtlich ihrer Sensitivität unterlegen ist⁵⁵. Dies führte zu einer Änderung des Therapieplans je nach Ergebnis der planaren Szintigraphie, der SPECT bzw. der SPECT-CT bei 7,8 %, 8,9 % bzw. 29 % der Patienten. Die hier vorliegende Untersuchung nutzte die SPECT-CT. In vergleichbaren Studien finden sich jedoch kaum Aussagen zur genauen Methodik der extrahepatischen Anreicherungsdarstellung (planare Szintigraphie vs. SPECT vs. SPECT-CT) oder durchgeführter Dosisreduktionen. Nur zwei Veröffentlichungen zur RE bei hmMCA sprechen explizit von der Anwendung der SPECT bzw. der SPECT-CT^{38,46}. Bei allen weiteren Studien muss von einer planaren Szintigraphie ausgegangen werden. Dies könnte die, wie bereits im Abschnitt 4.2.1 angesprochene, geringere mediane Aktivitätsverabreichung durch womöglich größeren Anteil an nachgewiesenen hohen Shuntvolumina dieser Studie im Gegensatz zu anderen Untersuchungen erklären. Logischerweise kann eine geringere Aktivitätsverabreichung weniger lokalen Effekt auf die Lebermetastasen ausüben, wodurch das Therapieansprechen sinkt und die Erkrankung schneller fortschreiten kann.

Ein weiterer Faktor, der in dieser Studie signifikant das Sterberisiko erhöht, ist die vorige chirurgische Resektion von Lebermetastasen. Da sich nur zwei Patientinnen einer Leberresektion unterzogen, besteht ein erhöhtes Risiko für einen falsch positiven Zusammenhang, wodurch der Faktor aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurde. Bis heute wurden sechs Studien veröffentlicht, welche auch prognostische Faktoren für eine verlängerte Überlebenszeit mittels univariabler und multivariabler Analyse bei der RE von Patienten mit hmMCA untersuchten^{36-39,44,48}. Insgesamt wurden dabei 31 verschiedene Variablen untersucht. In keiner der Studien zeigte sich jedoch eine Leberresektion als signifikant.

Während Saxena et al. sowie Gordon et al. keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit dem Performancestatus ECOG größer oder kleiner null finden konnten, ist dieser bei Pieper et al. mit $p < 0,001$ hochsignifikant³⁶⁻³⁸. Dies bestätigt die vorliegende Studie. Es verwundert nicht, dass sich Patienten, die sich klinisch durch ihr Tumorleiden schon in reduziertem Allgemeinzustand befinden, bereits in einer terminal palliativen Situation sind und auch eine RE ihnen keinen entscheidenden Lebensvorteil mehr bieten kann.

Wenig überraschend spricht auch die Erhöhung von Leberwerten für eine sehr weit fortgeschrittene Erkrankung, welche sich in der vorliegenden wie auch in drei weiteren Studien als signifikanter Einflussfaktor für ein kürzeres Überleben demarkierte. Pieper et al.

4 Diskussion

zeigten eine Signifikanz in der univariablen Analyse bei Erhöhung der ALAT, ASAT und GGT als prätherapeutisch bestimmbare prognostische Faktoren³⁸.

Weitere untersuchte Faktoren, welche nur in jeweils einer Studie einen signifikanten Unterschied in univariablen Analysen zeigten, waren der prätherapeutische Tumormarker CA15-3, die Tumervaskularität, ein extrahepatischer Progress, ein schlechtes radiologisches Therapieansprechen, eine Chemotherapie nach der RE, ein Anstieg der Total Lesion Glycolysis und eine Veränderung im Standardized Uptake Value in der Positronen-Emissions-Tomographie. Auch ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit invasiv duktalem und invasiv lobulärem Mammakarzinom konnte dargestellt werden. Letztere lebten kürzer. All diese genannten Faktoren scheinen aus aktueller Sicht keinen oder zumindest nur einen geringen Einfluss auf das Überleben zu haben. Dennoch wurden sie nicht von allen Studien eingeschlossen und widerlegt, weshalb eine Untersuchung in zukünftigen Studien erfolgen sollte.

Zusammenfassend rechtfertigen die dargestellten Ergebnisse die Aussage, dass die hier vorliegende Arbeit die aktuelle Studienlage untermauern kann. Ist die Erkrankung schon sehr weit fortgeschritten, worauf die Risikofaktoren erhöhte Leberwerte und reduzierter Allgemeinzustand Hinweise geben können, profitieren die Patienten weniger von einer RE im Sinne eines kürzeren OS.

4.2.5 Score

Dennoch gibt es einen großen Anteil an Patienten, welche eine bemerkenswerte Verlängerung des OS nach RE aufweisen. Diese Studie fand mittels verschiedener statistischer Tests zwei Risikofaktoren, die kombiniert in einem Scoring System den Einfluss auf das Überleben noch genauer vorhersagen können, als die jeweiligen Risikofaktoren unabhängig voneinander. Die Parameter ECOG ≥ 1 und ALAT ≥ 110 U/l können bereits durch eine Anamnese, körperliche Untersuchung sowie eine Blutprobenentnahme prätherapeutisch erhoben werden und somit zu einer einfachen, sicheren und gezielten klinischen Entscheidungshilfe beitragen.

Ein solches Scoringsystem zur Patientenselektion für eine RE beim hmMCA ist bisher nicht in der Literatur beschrieben. Bisher galten nur Indikationen und Kontraindikationen

4 Diskussion

der RE als Wegweiser für eine Therapieentscheidung, einen Anhaltspunkt für eine Prognose können diese jedoch nicht geben. Einzig vier Studien mit multivariablen Analysen fanden verschiedene unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Überleben³⁶⁻³⁹.

Pieper et al. konnten für ihr Patientenkollektiv eine Signifikanz für ECOG ($p < 0,0001$; HR für ECOG 0 vs. 1 =0,146) und GGT ($p=0,0146$; HR für niedrigeren Ausgangswert des GGT =0,999) als unabhängigen Prädiktor für das OS nachweisen³⁸. In der hier vorliegenden Arbeit erwies sich der Cholestaseparameter GGT als nicht signifikant. Betrachtet man diesen jedoch allgemein zugehörig zur Gruppe der laborchemisch bestimmbar Leberwerte, deckt sich das Ergebnis annähernd mit dieser Untersuchung. Auch die Münchener Arbeitsgruppe um Fendler et al. zeigten in der multivariablen Analyse für ihr Patientenkollektiv ein signifikant erhöhtes Sterberisiko bei einer prätherapeutischen Transaminasentoxizität Grad ≥ 2 ($p=0,009$; HR=2,15) bezogen auf die CTCAE Kriterien³⁹. Ein Bilirubin $> 1,1$ mg/dl erwies sich in der multivariablen Analyse der Arbeitsgruppe um Gordon et al. als signifikant ($p=0,005$; HR=1,38)³⁷. In beiden zuletzt genannten Studien konnte auch die Tumorlast als signifikanter Einflussfaktor auf das OS identifiziert werden (Fendler et al.: Tumorlast $\geq 50\%$ $p<0,001$; HR=5,67; Gordon et al.: Tumorlast $<25\%$ $p=0,001$; HR=0,39). Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden und lässt sich am ehesten auf ein zu kleines Patientenkollektiv zurückführen.

Während sich das mediane Gesamtüberleben aller Patientinnen dieser Studie auf 6,5 Monate beläuft, beträgt das OS der Patientinnen mit keinem RF bzw. einem Score Wert von 0 17,3 Monate im Median. Dies stellt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um wenigstens 11 Monate im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen 0,5-6 Monaten medianer Überlebenszeit bei hmMCA dar¹³⁻¹⁷.

Unter dem medianen Gesamtüberleben aller Patientinnen dieser Studie liegen sowohl die Patientinnen mit einem Score Wert von 1 (5,6 Monate) als auch von 2 (2,2 Monate). Dies reiht sich zu den eben genannten beschriebenen Überlebenszeiten in der Literatur ein. Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 8 fällt jedoch auch auf, dass jene Patientin, welcher am längsten überlebte, aus der Gruppe mit einem RF stammt und auch einige weitere Patientinnen dieser Gruppe lange überlebten. Keine Patientin mit zwei RF lebte jedoch länger als 8 Monate. Hier kann geschlussfolgert werden, dass bei Patienten mit zwei RF von einer RE abgesehen werden sollte, da sie keinen Überlebensvorteil bringt. Für die Patienten mit einem RF scheint es weitere negative Einflussfaktoren, eventuell sogar die Notwendigkeit einer Dosisreduktion, auf das Überleben

zu geben. Man sollte ihnen, genau wie den Patienten mit keinem RF, eine RE anbieten, da sie einen vielversprechenden Überlebensvorteil bieten kann.

4.3 Offene Fragen und Forschungsbedarf

Obwohl diese Studie ein geringes, dennoch mit anderen Untersuchungen vergleichbares, Gesamtüberleben von 6,5 Monaten aufweist, ist die Selektion der Patientenkohorte anhand des entwickelten Scoring Systems aussichtsreich und birgt ein großes Potenzial: Einerseits können Patienten vor einem unnötigem Therapieverfahren in der Palliativsituation geschützt werden und andererseits bestimmten Patienten eine effektive, gut verträgliche und lebensverlängernde Intervention angeboten werden. Unter dem Aspekt, dass vor allem diejenigen Patienten mit noch gutem Allgemeinzustand und geringer Beeinflussung der Leberleistung profitieren, sollte auch die frühere Einbindung der RE in die Therapie des hmMCa untersucht werden. Auch bedarf es an weiteren Studien, welche prospektiv und als größere Multicenterstudien durchgeführt werden. Der Score sollte so überprüft werden, vor allem auch im Hinblick auf mögliche unentdeckte Einflussfaktoren in dieser Studie.

Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C, Katalanic A. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: Robert Koch-Institut;2015.
2. Bauerfeind I, Tumorzentrum München. *Mammakarzinome*. 15., überarbeitete Auflage ed.
3. Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Stauber M, Weyerstahl T, Beham A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM ed2005.
5. Fachgesellschaften AdWM. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. Letzter Zugriff 08.11.2018.
6. Jonat W, Crohns C, Maass N. Maligne Tumoren der Mamma. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005:1-30.
7. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006;106(7):1624-1633.
8. Wörmann B, Aebi S, Decker T. Mammakarzinom der Frau. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-1232.
10. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(2):102-107.
11. Cheng YC, Ueno NT. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2012;19(3):191-199.
12. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3439-3460.
13. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med*. 1991;84(12):714-716.
14. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J*. 1988;81(9):1109-1112.
15. O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer*. 1990;26(5):574-577.

Literaturverzeichnis

16. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, Robertson JF, Evans AJ. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(2):284-290.
17. Bengmark S, Hafström L, Olsson A. The natural history of primary and secondary liver tumours. V. The prognosis for conventionally treated patients with liver metastases. *Digestion*. 1972;6(6):321-329.
18. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2282-2290.
19. Eichbaum MH, Kaltwasser M, Bruckner T, de Rossi TM, Schneeweiss A, Sohn C. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;96(1):53-62.
20. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P, Care S-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):253-281.
21. Mouli SK, Gupta R, Sheth N, Gordon AC, Lewandowski RJ. Locoregional Therapies for the Treatment of Hepatic Metastases from Breast and Gynecologic Cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):29-34.
22. Fachgesellschaften AdWM. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf. Letzter Zugriff 18.10.2018.
23. Aumüller G. *Anatomie*. 3., aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
24. Herdegen T, Böhm R. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014.
25. KIM YS, LAFAVE JW, MACLEAN LD. The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy. *Surgery*. 1962;52:220-231.
26. Gäbler B. Leberkarzinom: Interne Radioembolisation zerstört Krebszellen. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(11):588.
27. Murthy R, Habbu A, Salem R. Trans-arterial hepatic radioembolisation of yttrium-90 microspheres. *Biomed Imaging Interv J*. 2006;2(3):e43.
28. e.V. DGfN. Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren. 2014.
29. BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969-977.
30. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1):13-23.

Literaturverzeichnis

31. Braat MN, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MA, Lam MG. Radioembolization-induced liver disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):144-152.
32. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-216.
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
34. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:122S-150S.
35. Smits ML, Prince JF, Rosenbaum CE, van den Hoven AF, Nijsen JF, Zonnenberg BA, Seinstra BA, Lam MG, van den Bosch MA. Intra-arterial radioembolization of breast cancer liver metastases: a structured review. *Eur J Pharmacol*. 2013;709(1-3):37-42.
36. Saxena A, Kapoor J, Meteling B, Morris DL, Bester L. Yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemoresistant breast cancer liver metastases: a large single-center experience of 40 patients. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(4):1296-1303.
37. Gordon AC, Gradishar WJ, Kaklamani VG, Thuluvath AJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Salem R, Lewandowski RJ. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2014;25(10):1523-1532, 1532.e1521-1522.
38. Pieper CC, Sprinkart AM, Meyer C, Konig R, Schild HH, Kukuk GM, Murtz P. Evaluation of a Simplified Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Analysis of Diffusion-Weighted Imaging for Prediction of Tumor Size Changes and Imaging Response in Breast Cancer Liver Metastases Undergoing Radioembolization: A Retrospective Single Center Analysis. *Medicine*. 2016;95(14):e3275.
39. Fendler WP, Lechner H, Todica A, Paprottka KJ, Paprottka PM, Jakobs TF, Michl M, Bartenstein P, Lehner S, Haug AR. Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(4):517-523.
40. Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M, Garlipp B, Mohnike K, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastatic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. *BMC Cancer*. 2016;16:509.

Literaturverzeichnis

41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
42. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, Denkert C. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One*. 2012;7(12):e51862.
43. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Reiser MF, Helmberger TK. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008;19(5):683-690.
44. Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, Zech CJ, Michl M, Laubender RP, Uebleis C, Bartenstein P, Heinemann V, Hacker M. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(3):371-377.
45. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):800-804.
46. Cianni R, Pelle G, Notarianni E, Saltarelli A, Rabuffi P, Bagni O, Filippi L, Cortesi E. Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. *European radiology*. 2013;23(1):182-189.
47. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee TK, Yu M, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Gates VL, Newman S, Mandal R, Gradishar W, Omary RA, Salem R. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(5):621-628.
48. Bagni O, Filippi L, Pelle G, Cianni R, Schillaci O. Total Lesion Glycolysis and Sequential (90)Y-Selective Internal Radiation Therapy in Breast Cancer Liver Metastases: Preliminary Results. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2015;30(10):421-426.
49. 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 methodologic considerations. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2006;17(8):1251-1278.
50. Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A, Blanc-Durand P, Boubaker A, Pomoni A, Mitsakis P, Silva-Monteiro M, Gnesin S, Lalonde MN, Duran R, Prior JO, Schaefer N. Resin Versus Glass Microspheres for. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1334-1340.
51. Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, Pierobon ES, Alshebeeb K, Schwartz M, Facciuto ME, Gunasekaran G, Florman S, Fischman AM, Patel RS, Nowakowski FS, Kim E. Outcomes of Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: Resin versus Glass Microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(6):812-821.e812.
52. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, Mulcahy MF, Takahashi G, Hansen PD, Benson AB, Kennedy AS, Omary RA, Salem R. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg*. 2008;247(6):1029-1035.

Literaturverzeichnis

53. Chang J, Charalel R, Noda C, Ramaswamy R, Kim SK, Darcy M, Foltz G, Akinwande O. Liver-dominant Breast Cancer Metastasis: A Comparative Outcomes Study of Chemoembolization. *Anticancer Res.* 2018;38(5):3063-3068.
54. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging.* 2007;7:2-9.
55. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, Wilhelm K, Biersack HJ, Ezziddin S. The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med.* 2010;51(8):1206-1212.

Anhang

Anhang 1: Vorlage zur externen Datenerhebung

Frau Mustermann, Marianne, geb. XX.XX.XXXX

Folgende Daten (☒) werden benötigt:

Ist die Patientin verstorben? Woran? nein ja Sterbedatum: _____

Gab es einen Progress im Sinne einer fortschreitenden bzw. neu aufgetretenen Metastasierung in Leber, Knochen oder Gehirn? nein ja Progress und Datum:
1. _____
2. _____

Bitte übersenden Sie uns, wenn möglich, jeweils einen schriftlichen Befund der Bildgebung.

Tumormarker vom _____ CEA: _____ ng/ml Datum: _____
CA15-3: _____ U/ml Datum: _____

Tumormarker vom _____ CEA: _____ ng/ml Datum: _____
CA15-3: _____ U/ml Datum: _____

Histologie Mammakarzinom invasiv duktal
 invasiv lobulär
 tubulär
 muzinös
 medullär

Hormonrezeptorstatus ER positiv negativ
PR positiv negativ
HER2- positiv negativ
neu

Sollten Ihnen nicht alle Daten vorliegen: gibt es einen anderen (überweisenden) Arzt?

Name: _____

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
Bankinstitut | BLZ Bankleitzahl | Konto Kontonummer

Anhang 2: Zur statistischen Datenauswertung genutzte Variablen

Patientendaten:

Patientennummer; Geschlecht; Geburtsdatum; Alter zum Zeitpunkt der RE

Vortherapie:

Vortherapie Chemotherapie?; Vortherapie lokal?; Vortherapie RE?; Vortherapie Antihormontherapie?; Vortherapie Leberteilresektion?

Tumoreigenschaften:

Histologie?; Östrogenrezeptor positiv?; Progesteronrezeptor positiv?; HER2/neu positiv?; extrahepatische Metastasen?

Leberevaluation:

Lebervolumen links in ml; Lebervolumen rechts in ml, Lebervolumen gesamt in ml; Tumorvolumen links in ml; Tumorvolumen rechts in ml; Tumorvolumen gesamt in ml; Anteil Tumor links in Prozent; Anteil Tumor rechts in Prozent; Anteil Tumor gesamt; Tumor unilobar?; Datum der Voruntersuchung; hepatopulmonaler Shunt in Prozent

Klinischer Status und Laborwerte prätherapeutisch:

ECOG; Bilirubin gesamt in mg/dl; ALAT in U/l; ASAT in U/l; GGT in U/l, CEA in ng/ml; CA15-3 in U/ml

Therapiedurchführung:

Datum der RE; Zeitraum zwischen Evaluation und Therapie; wiederholte RE?; RE beider Leberlappen?; Seite des therapierten Leberlappens?; Dosisreduktion?; Dosis; Reflux der SIR-Spheres®; RE Aktivität in GBq; Asystolie während RE?; Druckschmerz während RE?; Übelkeit während RE?; Gefäßspasmus während RE?

Follow-Up:

Follow-Up Untersuchung vorhanden?; Datum der Follow-Up Untersuchung; Zeitraum zwischen Therapie und Follow-Ups; RECIST?; posttherapeutischer Ikterus?; posttherapeutische Aszites?; Follow-Up CEA in ng/ml;

Anhang

Follow-Up CA15-3 in U/ml; Progress der Grunderkrankung?; Datum des Progress der Grunderkrankung; Progress des nicht therapierten Leberlappens?; Datum des Progress des nicht therapierten Leberlappens; Progress des therapierten Leberlappens?; Datum des Progress des therapierten Leberlappens; Datum des letzten Follow-Ups; Patient verstorben?; Sterbedatum

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Monique Tschernig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Radioembolisation der Leber bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Explorative Analyse eines prognostischen Scores“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer möchte ich für die freundliche Überlassung des interessanten Dissertationsthemas, die konstruktiven Anregungen und die kritischen Ratschläge danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Imke Schatka. Jederzeit gewährte sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit äußerst wertvolle und erfahrene Unterstützung.

Herrn Dr. med. Julian Rogasch danke ich für die geduldige und uneingeschränkte Bereitschaft, seine Expertise in der Statistik in dieses Projekt einfließen zu lassen.

Ein großer Dank geht darüber hinaus an alle Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin der Charité Campus Virchow für die freundliche Aufnahme und Mithilfe bei der Datenakquise.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglichten und mich auch während der Anfertigung meiner Dissertation jederzeit aufopferungsbereit unterstützten.

Meinen lieben Freunden danke ich für ihren Zuspruch, den interdisziplinären wissenschaftlichen Austausch und die Durchsicht dieser Arbeit.