

**Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen**

Transarterielle Chemoembolisation bei hepatisch metastasierten Mamma- und kolorektalen Karzinomen ergänzend zur chirurgischen und systemischen Therapie
Ergebnisse, Einfluss der Leberreserve und Diskussion von Parallelen zu STATE-,
START- und ART-Score etabliert für das hepatozelluläre Karzinom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Sebastian Seidl
aus Hamm

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Attila Kovács
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2020
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.04.2020
Promotionskommission der Sektion Medizin

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	1
1.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
2	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	5
2.1	MAMMAKARZINOM.....	5
2.1.1	<i>Epidemiologie</i>	5
2.1.2	<i>Ätiologie</i>	5
2.1.3	<i>Diagnose/Histologie/Stadieneinteilung</i>	6
2.1.4	<i>Therapie</i>	8
2.2	KOLOREKTALES KARZINOM	9
2.2.1	<i>Epidemiologie</i>	9
2.2.2	<i>Ätiologie</i>	9
2.2.3	<i>Diagnose/Histologie/Stadieneinteilung</i>	10
2.2.4	<i>Therapie</i>	12
2.3	FORTGESCHRITTENE TUMORERKRANKUNG	13
2.3.1	<i>Epidemiologie/Prognose</i>	13
2.3.2	<i>Therapie</i>	13
2.4	LEBERMETASTASEN	14
2.4.1	<i>Epidemiologie/Prognose</i>	14
2.4.2	<i>Therapie</i>	15
	- <i>Radiofrequenzablation (RFA)</i>	15
	- <i>Mikrowellenablation (MWA)</i>	15
	- <i>Stereotaktische Body-Radiotherapie</i>	16
	- <i>Brachytherapie mit Afterloading</i>	16
	- <i>Transarterielle Chemoembolisation</i>	17
2.4.3	<i>STATE-Score, ART-Score und START-Therapie</i>	18
2.5	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	20
2.5.1	<i>Zielsetzung</i>	20
2.5.2	<i>Fragestellung</i>	20
3	MATERIAL UND METHODEN	21
3.1	DATENGRUNDLAGE	21
3.2	DATENERFASSUNG	21
3.3	PATIENTEN.....	22
3.4	PRIMARIUS.....	22
3.5	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	22
3.5.1	<i>Indikation für die Behandlung</i>	22
3.5.2	<i>Einschluss zur Analyse</i>	23
3.5.3	<i>Ausschluss von der Analyse</i>	23
3.6	TECHNIK	23
3.6.1	<i>Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Drug Eluting Beads (DEB)</i>	23
3.6.2	<i>Embolisate</i>	24
3.6.3	<i>Chemotherapeutika</i>	24
3.7	ABLAUF DER INTERVENTION	24
3.7.1	<i>Periinterventionelles Procedere</i>	24
3.7.2	<i>Prämedikation</i>	25
3.7.3	<i>Interventionelles Vorgehen</i>	25
3.8	POTENZIELLE KOMPLIKATIONEN	27
3.9	TECHNISCHER ERFOLG DER BEHANDLUNG	28

3.10 THERAPEUTISCHER ERFOLG DER BEHANDLUNG	28
3.11 ERMITTLUNG WEITERER DATEN ZUR ANALYSE.....	31
3.11.1 <i>Aufbereitung von MRT-Daten</i>	31
3.11.2 <i>Gesamtlebervolumen</i>	31
3.11.3 <i>Metastasen- und Nekrosenvolumen</i>	31
3.11.4 <i>Vergleichbarkeit der Daten (Tumorlast)</i>	32
3.11.5 <i>Auswertung der präinterventionell verabreichten Chemotherapeutika</i>	32
3.11.6 <i>Postinterventionelle Entwicklung der Patienten</i>	33
3.12 FEHLERBERECHNUNGEN DER BILDAUSWERTUNG.....	34
4 ERGEBNISSE	37
4.1 MAMMAKARZINOM.....	37
4.1.1 <i>Patienten</i>	37
4.1.2 <i>Primarius</i>	37
4.1.3 <i>Metastasen-, TACE- und Chemo-Last</i>	38
4.1.3.1 <i>Metastasen- und TACE-Last</i>	38
4.1.3.2 <i>Chemo-Last</i>	40
4.1.4 <i>Sphärische Embolisate</i>	41
4.1.5 <i>Postinterventionelle Entwicklung</i>	42
4.1.6 <i>Korrelations- und Regressionsanalyse</i>	45
4.1.7 <i>Mittleres Überleben</i>	46
4.1.8 <i>Medianes Gesamtüberleben</i>	46
4.1.9 <i>Mediales Gesamtüberleben als Determinante</i>	47
4.1.10 <i>Leberreserve</i>	48
4.1.11 <i>TACE-freie Intervalle</i>	49
4.2 KOLOREKTALES KARZINOM	50
4.2.1 <i>Patienten</i>	50
4.2.2 <i>Primarius</i>	50
4.2.3 <i>Metastasen-, TACE- und Chemo-Last</i>	51
4.2.3.1 <i>Metastasen- und TACE-Last</i>	51
4.2.3.2 <i>Chemo-Last</i>	53
4.2.4 <i>Sphärische Embolisate</i>	53
4.2.5 <i>Postinterventionelle Entwicklung</i>	54
4.2.6 <i>Korrelations- und Regressionsanalyse</i>	57
4.2.7 <i>Scoring-System</i>	59
4.2.8 <i>Mittleres Überleben</i>	62
4.2.9 <i>Medianes Gesamtüberleben</i>	62
4.2.10 <i>Mediales Gesamtüberleben als Determinante</i>	63
4.2.11 <i>Leberreserve</i>	64
4.2.12 <i>TACE-freie Intervalle</i>	65
5 DISKUSSION.....	66
5.1 POSTINTERVENTIONELLE ENTWICKLUNG	68
5.2 EINFLUSS DER LABORCHEMISCH, CHEMOTHERAPEUTISCH UND BILDMORPHOLOGISCH ERFASTEN LEBERRESERVE	70
5.3 MEDIANES GESAMTÜBERLEBEN.....	71
5.3.1 <i>Mammakarzinom</i>	71
5.3.2 <i>Kolorektales Karzinom</i>	71
5.4 SIND STATE- UND ART-SCORE SOWIE DIE START-THERAPIE DES HCC AUF SEKUNDÄRE LEBERMALIGNOME ÜBERTRAGBAR?	72
5.5 ANSATZ FÜR WEITERE STUDIEN.....	73
6 ZUSAMMENFASSUNG	75

7 LITERATURVERZEICHNIS	77
8 ANHANG	81
9 DANKSAGUNGEN	96
10 LEBENSLAUF	97
BERUFLICHER WERDEGANG	97

1.1 Abkürzungsverzeichnis

AP:	Alkalische Phosphatase
CA 19-9:	Carbohydrate-Antigen 19-9; als Tumormarker verwendetes Glykoprotein
CEA:	Karziñoembryonales Antigen; wird als Tumormarker verwendet
CRP:	C-reaktives Protein (Akut-Phase-Protein und Entzündungsparameter)
CT:	Computertomographie
DEB:	Drug Eluting Beads
DEB-TACE:	Transarterielle Chemoembolisation mit Drug Eluting Beads
DSA:	Digitale Subtraktionsangiographie
ER:	Östrogenrezeptor
Follow-up:	Kontroll-/Folgeuntersuchung
GGT:	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase (ALT)
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
Ki67:	Proliferationsmarker, der sich schnell teilende Zellpopulationen darstellt
KRAS:	Monomeres G-Protein mit zentraler Bedeutung in der Proliferation und Differenzierung maligner Zellen
LDH:	Laktat-Dehydrogenase
LITT:	Laserinduzierte Thermotherapie
mOS:	Medianes Overall-Survival
MRT:	Magnetresonanztomographie
NRAS:	Monomeres G-Protein mit zentraler Bedeutung in der Proliferation und Differenzierung maligner Zellen
PR:	Progesteronrezeptor
RAS:	Protoonkogen; für ein monomeres G-Protein
RKI:	Robert Koch Institut
TACE:	Transarterielle Chemoembolisation
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer

2 Einleitung und Fragestellung

Das Mamma- und das kolorektale Karzinom zählen mit Inzidenzen von weltweit 1,7 und 1,4 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (Globocan 2012/2016) und mit einer Mortalität von 14,9 % und 9,8 % zu den fünf häufigsten malignen Neoplasien unserer Zeit.¹ Allein in Deutschland sprechen wir nach aktuellen Zahlen des RKI (2012) von 70 170 bzw. 62 230 Neuerkrankungen pro Jahr². Bei Diagnosestellung finden sich in bis zu 7 %³ bzw. 35 %⁴ der Fälle bereits Metastasen in der Leber. Diese werden in 85–90 % aller Fälle als inoperabel eingestuft.

2.1 Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist im Jahr 2012 mit einer Prävalenz von 31,3 % aller Malignome die häufigste maligne Erkrankung der Frau.⁶ In Industrieländern besteht eine standardisierte Neuerkrankungsrate von 117,4 pro 100 000 Frauen. Hiervon erkranken fast 30 % vor dem 55. Lebensjahr.⁶ Trotz der rückläufigen Sterberate dank der Fortschritte auf dem Gebiet der Früherkennung (Mammographie-Screening) ist Brustkrebs mit noch 23,9 Fällen pro 100 000 Frauen die häufigste maligne Todesursache der Frau.⁶ Es lässt sich ein Anstieg der Inzidenz ab dem 20. bis zum 40. mit einem Gipfel zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr erkennen. Laut RKI liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 88 %.⁶

Allerdings erkranken auch Männer am Mammakarzinom. Hier lässt sich eine Verteilung von 1:100 nachweisen. Meist ist eine Mutation des BRCA2-Gens verantwortlich, die zu hochmalignen Karzinomen mit Manifestation bereits im jungen Lebensalter führt.⁶

2.1.2 Ätiologie

Die erhebliche Bedeutung für das Individuum und das Gesundheitssystem ist Anlass für viele Studien zur Identifikation prädisponierender Faktoren. Ziel ist es, Risikogruppen zu definieren und diese einem intensiveren Screening zuzuführen oder über beeinflussbare beziehungsweise vermeidbare Auslöser präventive Konzepte zu erstellen und zu erweitern.

Bisher lassen sich vier Gruppen von Risikofaktoren ausmachen:

1. Hormonelle Risikofaktoren: So ist bekannt, dass ein langer hormonell aktiver Zeitraum (also eine frühe Menarche und eine späte Menopause), ebenso wie keine oder wenige Schwangerschaften mit keinen oder kurzen Stillzeiten und die Einnahme von Hormonersatzpräparaten in der Menopause sowie Adipositas (aufgrund der

Östrogenproduktion in den Fettzellen)⁷ zu einem erhöhten Risiko führen, an einem Mammakarzinom zu erkranken.

2. Hereditäre Einflüsse sind gesichert nachgewiesen und tragen spätestens seit der Entdeckung der Gene BRCA-1 und BRCA-2 zur Identifikation von in höchstem Maße gefährdeten Patienten bei.
3. Brustkrebs kann auch auf dem Boden einer Risikoläsion (Vorschädigung) wie einem In-situ-Karzinom (die Basallamina ist hier intakt), Mastopathie, Fibroadenom oder Milchgangspapillom entstehen. Auch ein Karzinom auf der kontralateralen Seite erhöht die Wahrscheinlichkeit um das 5- bis 10-fache.
4. Darüber hinaus gibt es noch weitere Risikofaktoren. Hier sind neben dem Alter und der Strahlung besonders der übermäßige Konsum von Nikotin und Alkohol zu nennen.²²

2.1.3 Diagnose/Histologie/Stadieneinteilung

Beim Mammakarzinom werden zwei große Gruppen anhand des histologischen Ursprungs unterschieden. Das mit 70–80 % deutlich häufigere aus dem Epithel des Drüsenganges hervorgehende duktale Mammakarzinom (invasives Karzinom NST nach neuer Nomenklatur) sowie das mit 10–15 % seltenere lobuläre Mammakarzinom, welches in den Läppchen der Brustdrüse entsteht. Des Weiteren treten seltenere Formen wie tubuläre, muzinöse, medulläre und papilläre Mammakarzinome mit jeweils etwa 2 % Häufigkeit an der Gesamtzahl auf.

Detektiert wird ein großer Anteil der Mammakarzinome durch Selbstpalpation oder das Mammographie-Screening. Zur Diagnosesicherung hat sich zusätzlich zur konventionellen Mammographie der Einsatz einer Mamma-Sonographie als Goldstandard behauptet, wobei in Ausnahmefällen auch eine MRT angezeigt sein kann.⁹ Zur finalen Sicherung des Befundes wird unter sonographischer oder mammographischer Kontrolle eine Feinnadelbiopsie gewonnen und histologisch aufbereitet. Besonderes Interesse liegt hier neben dem Differenzierungsgrad (Grading) auch auf dem Rezeptorstatus der Zellen, der die Therapie der Patienten maßgeblich beeinflusst.

Eine erweiterte Diagnostik zum Ausschluss oder zur Erfassung von Metastasen wird bei Malignitätsverdacht obligat durchgeführt (Staging). Bewährt haben sich hier das Röntgen des Brustkorbes, eine Sonographie der Leber und eine Skelettszintigraphie. Bei Verdacht auf Metastasen sind diese weiter zu spezifizieren, beispielsweise durch computertomographische Bildgebung.

Nach entsprechender Diagnostik wird das Stadium der Erkrankung anhand der Stadieneinteilung durch die S3-Leitlinie (p)TNM und UICC (Union Internationale Contre le Cancer) eingestuft.^{5 10 11}

(Tabelle 2.1: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien (Stand 07/2012), umgezeichnet aus „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, Seite 369-374.)

T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1 mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser T1a größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser T1b größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a-T4d T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust T4c Vorliegen von T4a und T4b T4d Inflammatorisches Karzinom

N-Klassifikation	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

M-Klassifikation

- M0 keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

UICC-Stadien

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1 mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1 mic, T1	N1 mi	M0
Stadium II	A	T0, T1 mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1 mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

2.1.4 Therapie

Diagnostik und Therapie werden in der Regel in zertifizierten Brustkrebszentren durchgeführt. Hier wird in einer interdisziplinären Besprechung (dem Tumorboard) in Abhängigkeit von verschiedenen Entscheidungskriterien ein therapeutisches Vorgehen für den Einzelfall vorgeschlagen.

Wesentliche Entscheidungskriterien für die Behandlung sind das Tumorstadium, das Alter des Patienten bzw. der Patientin, der Rezeptorstatus (Hormonrezeptoren, HER2neu-Status [Human Epidermal Growth Factor Receptor]), der Gesundheitszustand und die bereits stattgefundenene Menopause.

In diversen Kombinationsmöglichkeiten können je nach Befund operative und chemotherapeutische Maßnahmen ebenso wie Hormon-, Radio- und lokale Therapiemethoden zur Anwendung kommen. Bei fehlender Metastasierung ist stets ein kurativer Ansatz mittels Operation anzustreben. Aufgrund der Ausdehnung des Tumors kann dies jedoch in einigen Fällen problematisch sein. Bei der Resektion sollte nach Möglichkeit ein Sicherheitsabstand von mikroskopisch 1 mm tumorfreiem Gewebe eingehalten werden. Diese Maßgabe kann allerdings je nach Topographie variieren. Kann dennoch ein kurativer Modus angestrebt werden, ist die brusterhaltende Therapie (BET), sofern möglich, der radikalen Mastektomie vorzuziehen, auch wenn dies eine adjuvante lokale Radiatio zur Verringerung des Risikos von Lokalrezidiven unverzichtbar macht. Außerdem sollte bei großen Tumoren (T3/4), einer unvollständigen Entfernung oder beim histologischen Befall von mehr als drei Lymphknoten postoperativ eine Radiatio durchgeführt werden.⁵ Eine Zytostatikatherapie wird nach der aktuellen S3-Leitlinie bei Rezeptor-negativen Tumoren, bei HER2/neu-positiven sowie bei hoch maligne entarteten Tumoren (G3) oder bei großem Rezidivrisiko empfohlen. Gängig sind dabei sechs Zyklen 5-Fluorouracil + Epirubicin oder Doxorubicin + Cyclophosphamid. Handelt es sich um Rezeptor-negative Karzinome, wird das 5-Fluorouracil durch Paclitaxel oder Docetaxel ersetzt.

Eine Antikörpertherapie wird empfohlen bei HER2/neu-Überexpression oder wenn der Tumor eine Größe von mindestens 1 cm erreicht hat. Das Mittel der Wahl ist hier Trastuzumab für ein Jahr.

2.2 Kolorektales Karzinom

2.2.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist mit einer Prävalenz von 19,3 % bei beiden Geschlechtern die vierthäufigste Tumorentität weltweit.¹ Das RKI beziffert in Deutschland die Inzidenz auf 46,95 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner, bei einer entsprechenden standardisierten Sterberate von 17,85 Fällen von 100 000.² Ein wesentlicher Auslöser ist das Alter. So werden etwa 90 % der Patienten nach dem 55. Lebensjahr diagnostiziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, unabhängig vom Metastasierungsstatus, wird mit 63 % angegeben.²

2.2.2 Ätiologie

Dank umfassender Studien können Risikofaktoren und -gruppen ausfindig gemacht, Vorsorgeuntersuchungen immer effektiver eingesetzt und Inzidenz sowie Prävalenz herabgesetzt werden.

Folgende drei Säulen der Krankheitsentstehung stehen im Fokus:

Zunächst spielen die genetische Prädisposition und ein familiär gehäuftes Auftreten von kolorektalen Karzinomen eine Rolle. Darüber hinaus gilt das Bestehen von Erkrankungen wie dem familiären Polyposis-Syndrom oder dem hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom-Syndrom als begünstigender Faktor.²²

Auch der Lebensstil ist relevant. So konnte gezeigt werden, dass Noxe wie Nikotin und Alkohol, aber auch Übergewicht und fett- beziehungsweise fleischreiche, ballaststoffarme Ernährung prädisponierende Faktoren darstellen.²²

Des Weiteren konnte eine Reihe von viszeralen Erkrankungen identifiziert werden, die das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms erhöhen oder bereits als fakultative Präkanzerosen (z. B. kolorektales Adenom) angesehen werden.²² Hierzu zählen chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die durch die beinahe ständige Reizung der Mukosa eine Entartung begünstigen.²²

Hinzu kommen diverse andere Malignitäten und Stoffwechselstörungen wie Diabetes Typ 2.²²

Der bedeutendste Faktor zur Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist jedoch das Alter.²²

2.2.3 Diagnose/Histologie/Stadieneinteilung

In 95 % der Fälle entstehen kolorektale Karzinome aus Adenomen, weshalb sie terminologisch als Adenokarzinome benannt werden. Es werden dabei drei Typen von Adenomen mit unterschiedlichen Entartungstendenzen differenziert. So lässt sich aus der Studie Nusko G. et al. ableiten, dass zwar 95 % der kolorektalen Karzinome aus Adenomen hervorgehen, aber nur 55 % aller Adenome auch zu Karzinomen werden.

Villöse Adenome machen zwar nur 4 % aus, entarten allerdings in 54 % der Fälle.²³

Das tubulovillöse Adenom stellt mit einer Häufigkeit von 22 % sowohl histologisch als auch statistisch eine Mischform dar, die auch in ihrem Malignitätsrisiko eine Mittelstellung mit 29 % an malignen Entartungen einnimmt.

Das tubulöse Adenom führt mit 28 % der Gesamthäufigkeit zwar die Inzidenz- und Prävalenzraten an, jedoch ist es mit einem Risiko von 10 % deutlich weniger entartungsfreudig.²³

Darüber hinaus haben Größe und Anzahl der Adenome Auswirkungen auf das Entartungsrisiko. Haben mehr als drei der Adenome einen Durchmesser von über 1 cm, ergibt sich daraus ein erhöhtes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Die übrigen 5 % der kolorektalen Karzinome setzen sich aus Sonderformen wie dem muzinösen Adenokarzinom, dem Siegelringkarzinom, dem kleinzelligen Karzinom und dem sehr seltenen adenosquamösen Karzinom zusammen.

Zur Diagnostik stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung. Das am wenigsten invasive ist der Haemocult-Test für die Suche nach okkultem Blut. Hier wird der Stuhl unter Verwendung von Filterpapier und Wasserstoffperoxid auf für das Auge nicht sichtbares Blut hin untersucht. Dies ist weder besonders sensitiv, da der Verzehr von rohem Fleisch ein falsch positives und die Einnahme von Antioxidantien wie Vitamin C ein falsch negatives Ergebnis erzeugen können, noch ist der Test besonders spezifisch, da auch alle anderen möglichen Blutungsquellen im Gastrointestinaltrakt eine positive Reaktion auslösen. Daher gilt dieser Test eher als wegweisend und sollte nicht als Diagnosesicherung betrachtet werden.²⁴

Mit der heute beim Arztbesuch mehr und mehr obligat werdenden digital-rektalen Untersuchung ist es bei minimalem technischem Aufwand und minimaler Invasivität möglich, bereits bis zu 10 % der kolorektalen Tumore sensitiv und spezifisch mittels Tastbefund bis zur Kohlrusch-Falte zu erfassen. Sie ermöglicht ebenfalls den Ausschluss von diversen Differenzialdiagnosen für blutigen Stuhl. Außerdem ist die Untersuchung einfach und günstig durchzuführen.²⁴

Da jedoch mit 90 % noch ein weites Feld an Tumorlokalisationen offen bleibt, ist die Koloskopie der Goldstandard der heutigen Diagnostik. Hier ist es dank immer besserer technischer Hilfsmittel und standardisierter Schulungen möglich, bei extrem niedriger Komplikationsrate den gesamten Kolonrahmen und das Rektum zu beurteilen und bereits während der Diagnostik Polypen zur histologischen Begutachtung abzutragen.

Aufgrund deutscher Registerdaten zeigen Brenner H. et al., dass eine von 28 Vorsorgekoloskopien in der Lage ist, Darmkrebs zu verhindern, und durch eine von 121 ein Karzinom im Frühstadium rechtzeitig erkannt und therapiert werden kann.^{24 25}

In der histologischen Aufarbeitung ist neben der Bestimmung des Typus entscheidend, ob eine Mutation im Gen für K- und/oder N-RAS existiert. Die Proteine verhindern in funktionstüchtigem Zustand eine unerwünschte Zellteilung. Demnach ist eine Mutation des Gens mit einer schlechteren Prognose für den Patienten verbunden. Wird histologisch oder morphologisch der Verdacht oder der Nachweis eines Karzinoms gestellt, muss die Diagnostik erweitert werden. Hier sollten Thorax, Abdomen und Becken zum Ausschluss von Metastasen mittels Ultraschall-, Röntgen- oder CT-Untersuchung durchleuchtet werden. Darüber hinaus kann endosonographisch, also durch Einbringen des Ultraschallkopfes an die vom Karzinom befallene Stelle im Darm, die Eindringtiefe (T-Stadium) des Tumors besser bestimmt werden. Ein starres Endoskop bietet bei Rektumkarzinomen den Vorteil, dass die Entfernung zum Schließmuskel bestimmt werden kann, was therapeutisch bedeutsam zur Planung einer kontinenserhaltenden Operation ist. Eine Bestimmung des CEA-Wertes (Carcinoembryonales Antigen) im Blut, der bei vielen Tumorerkrankungen – aber auch physiologisch – erhöht sein kann, ist zur Verlaufskontrolle vor Therapiebeginn indiziert. Bei erfolgreicher Therapie sollte der im Anschluss bestimmte CEA-Wert unter dem Ausgangswert liegen. Ein erneuter Anstieg weist auf Residuen, Rezidive oder Metastasen hin.²⁴

Parallel zum Mammakarzinom existiert auch hier eine anhand der entsprechenden Diagnostik und Histologie definierte Klassifikation nach TNM und UICC.

(Tabelle 2.2: TNM-Klassifikation und UICC-Stadien (Stand 07/2012), umgezeichnet aus „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“, S 89-256.)

T – Größe und Ausbreitung des Primärtumors

- T1 – Tumor nur in Submukosa
- T2 – bis Muscularis propria
- T3 – bis Subserosa
- T4 – Befall von Peritoneum, Invasion benachbarter Organe

N – Befall von Lymphknotenstationen

- N0 – keine Lymphknotenmetastasen
- N1 – 1-3 regionäre Lymphknoten befallen
- N2 – mehr als 4 befallene Lymphknoten

M – Metastasenbildung

- M0 – keine Fernmetastasen
- M1 – Fernmetastasen

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/ T2	N0	M0
Stadium II	T3/ T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/ T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/ T4	N1	M0
	T2/ T3	N2a	M0
	T1/ T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/ T4a	N2b	M0
	T4b	N1/ N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

2.2.4 Therapie

Zertifizierte Darmzentren sind auf Diagnostik und Therapie von kolorektalen Karzinomen spezialisiert. In interdisziplinären Tumorboards werden abhängig vom Alter des Patienten, seinem Allgemeinzustand, vorhandenen Komorbiditäten, dem Mutationsstatus und dem Tumorstadium Behandlungsempfehlungen ausgesprochen.

Es können je nach Befund in diversen Kombinationsmöglichkeiten operative oder chemotherapeutische Maßnahmen ebenso wie Antikörper-, Radio- und lokale Therapiemethoden zur Anwendung kommen.

Solange ein kurativer Ansatz möglich ist, also keine Metastasierung stattgefunden hat oder die Metastasen vollständig (R0) mit Sicherheitsabstand reseziert werden können, wird eine Operation in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie angestrebt. Der Umfang des zu entfernenden Gewebes ist im Wesentlichen von der Gefäßversorgung und von den Lymphabflusswegen abhängig. Nach UICC-Richtlinien sollten mindestens 12 Lymphknoten während der Operation entfernt werden, um zuverlässig den N-Status (Lymphknotenstatus) erheben zu können. Unter Inspektion und Palpation von Darm und Leber wird der Tumor en bloc, also im Ganzen entfernt, um die Gefahr der Tumorzellverschleppung zu minimieren.²⁶ Zum präoperativen Down-Staging, also zur Verkleinerung des Tumors oder operabler Metastasen vor der Operation (neoadjuvant) oder begleitend zur Operation (adjuvant) haben sich systemische Chemotherapien – zumindest für die UICC-Stadien II und III – bewährt.²⁴ Auf diese Weise reduziert sich das Risiko von Lokalrezidiven und Metastasen nach der Behandlung.

Gängig sind hier Kombinationstherapien aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan (FOLFOX-/FOLFIRI-Schema). Möglich sind auch Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX-Schema). Diese Regime können durch VEGF- oder EGF-Antikörper erweitert werden.

Der Einsatz von Strahlentherapie ist im Rahmen des Kolonkarzinoms umstritten und bei kurativem Ansatz nicht indiziert, weshalb diese Therapieform in den aktuellen S3-Leitlinien keine Erwähnung findet. Allerdings wurde in diversen Studien zur Behandlung von Rektalkarzinomen ein Überlebensvorteil unter dem Einsatz von Strahlentherapien herausgearbeitet. Es wurde gezeigt, dass analog zur Chemotherapie ab dem UICC-Stadium II neoadjuvante und adjuvante Verfahren eine Verkleinerung des Primarius und eine Reduktion von Rezidiv- und Metastasierungsraten bewirken konnten.³¹

2.3 Fortgeschrittene Tumorerkrankung

2.3.1 Epidemiologie/Prognose

Ist der Primarius nur unvollständig resezierbar, bestehen Metastasen oder kommt es zu Rezidiven, spricht man von einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium.

Im Fall des Mammakarzinoms lassen sich bereits bei 30 % der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen nachweisen. Zudem konnte belegt werden, dass 50 % der Patienten im Laufe ihres Lebens Metastasen entwickeln.¹² Hierbei werden in absteigender Häufigkeit folgende Metastasierungsorte beobachtet: Lymphknoten, Knochen, Lunge, Leber und Gehirn. Mit dem Auffinden von nicht resezierbaren Metastasen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 25–30 % mit einer mittleren Lebenserwartung von eineinhalb bis zwei Jahren. Je nach Tumormorphologie und Metastasierungsgrad variieren diese Zahlen allerdings stark.¹³

Im Falle des kolorektalen Karzinoms bestehen trotz immer umfassenderer Vorsorgeuntersuchungen bereits in 35 % aller Fälle synchrone Lebermetastasen bei der Diagnosestellung. Etwa 50 % entwickeln bevorzugt in Leber, Peritoneum, Lunge, Knochen und Gehirn Metastasen.⁵⁷ Während beim kolorektalen Karzinom die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 25 und 45 % für resezierbare Metastasen schwankt, sinkt sie für nicht resezierbare Metastasen auf unter 5 %.⁵⁷

2.3.2 Therapie

Ein kurativer Ansatz bei fortgeschrittenem Tumorgeschehen der hier beschriebenen Tumorentitäten ist spätestens nach erfolglosem Versuch zum Down-Staging bzw. -Sizing kaum noch möglich.

Deshalb sind die meisten Therapieoptionen der Palliation zuzuordnen und damit dem Bestreben untergeordnet, das Überleben des Patienten zu verlängern, den Krankheitsfortschritt zu verlangsamen oder zum Stillstand zu bringen und (soweit möglich) eine Symptombefreiung zu erreichen.⁹ Hierbei handelt es sich um eine deutlich individualisierte und subjektivierte Therapie, da jeder Patient andere Symptome als einschränkend erlebt. Sofern es möglich ist, wird primär versucht, eine lokale Sanierung der Metastasen mit anschließender Komplettresektion des Primärtumors durchzuführen, da hierdurch ein Vorteil für das Gesamtüberleben der Patienten generiert werden kann.⁸ Eine Chemotherapie sollte erwogen werden, sofern die erwarteten Nebenwirkungen den voraussichtlichen Nutzen nicht übersteigen. Weiterhin empfiehlt die Leitlinie eine Behandlung mit Antikörpern für Hormonrezeptor-positive Tumore additiv oder ausschließlich. Dem liegen Studien zugrunde, die endokrinen Therapien das Verbessern der rezidivfreien bzw. der Gesamtüberlebensrate bescheinigen, sofern keine viszerale oder zerebrale Metastasierung stattgefunden hat.¹⁴ Strahlentherapeutisch kann eine Symptomlinderung bei ZNS- und Knochenmetastasen erreicht werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine systemische Therapie mit Bisphosphonaten sowohl durch Metastasen bedingte osteoporotische Veränderungen und Schmerzen reduziert als auch das Auftreten neuer Metastasen verzögern kann.⁹

2.4 Lebermetastasen

2.4.1 Epidemiologie/Prognose

Trotz des Lebenszeitrisikos von 50 %¹³, bei bestehendem Brustkrebs Metastasen zu entwickeln, finden sich nur etwa bei 7 % solitäre synchrone Lebermetastasen.⁴⁵ Allerdings zeigen Studien wie die von Sakamoto et al.¹⁵, dass in 18 Jahren von 11 000 Patienten nur 34 % resezierbar waren und damit kurativ behandelt werden konnten. Zudem ist der Befall der Leber für viele Patienten ein limitierender Faktor in der Lebenserwartung. So sinkt das mediane Überleben auf 6–8 Monate³ und etwa 20 % der Patienten versterben aufgrund des folgenden Leberversagens.³

Für das kolorektale Karzinom ist beschrieben, dass sich die Zahl der von Lebermetastasen betroffenen Patienten von 35 % bei Diagnosestellung auf etwa 70 % im Laufe des Lebens mit der Erkrankung verdoppelt.²⁸ In einer Studie von Nordlinger et al. konnte mittels perioperativer Chemotherapie das mediane Überleben auf 61,3 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 51,2 % gesteigert werden.⁵⁸ Sind die Metastasen inoperabel, sinkt das mediane Überleben auf 15,5 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0 %.³⁶ Mittels Mutationsanalyse des Tumors und humanisierter monoklonaler Antikörper kann die mediane Überlebensrate auch bei multifokaler Metastasierung nach Loupakis et al. auf bis zu 31 Monate (bei einem medianen Follow-up von 32,2 Monaten) verlängert werden.⁵⁹

2.4.2 Therapie

Die Therapie der Lebermetastasen orientiert sich sowohl am Primärtumor als auch an den Grundsätzen der Palliativmedizin. Diese werden durch Patientenwünsche und zunehmende Komorbiditäten ebenso wie durch Kontraindikationen im Patientenkollektiv eingeschränkt. Allerdings konnten in den letzten Jahren auch immer mehr lokale Therapieformen entwickelt und weiterentwickelt werden, um die Metastasen der Leber bildgesteuert zu nekrotisieren. Als Beispiele dienen u. a. die Thermoablation mittels Radiofrequenz und Mikrowelle (RFA und MWA), die stereotaktische Body-Radiotherapie (SBRT), die CT-gesteuerte interstitielle Brachytherapie und die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

- *Radiofrequenzablation (RFA)*

Bei der Radiofrequenzablation wird über eine Sonde perkutan unter bildgebender Kontrolle (in der Regel Ultraschall- oder CT-gesteuert) die Metastase von innen heraus mittels Hitze zerstört.⁸

Im Laufe der 10–15-minütigen Ablation kann der Erfolg der Therapie direkt mithilfe der Echogenität oder der Kontrastmittelcomputertomographie anhand bildmorphologischer Gewebeeigenschaften verifiziert werden.¹⁶ In Allgemein- oder Lokalanästhesie durchgeführt ist diese Therapie nahezu 100%ig effektiv und ergibt eine komplette Nekrose der Zielstruktur.

Allerdings gibt es limitierende Faktoren, die den Erfolg dieser Methode einschränken und damit als Kontraindikationen zu werten sind. So können Tumore von mehr als 5–7 cm im Durchmesser nicht zuverlässig erfasst werden. Zudem sorgen an die Metastase angrenzende Gefäße durch Ableitung der Wärmeenergie für Kühlung („heat sink effect“). Dazu kommt, dass Risikostrukturen wie große Gefäße, der Leberhilus und die Gallenblase geschont werden müssen, was die Einsetzbarkeit des Verfahrens weiter eingrenzt.

Nach Jakobs et al. ist die RFA als Bestandteil einer Stufentherapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens am wirkungsvollsten, wenn die extrahepatische Erkrankung kontrollierbar ist, also keine ossären Metastasen vorliegen.¹⁷ Überdies ist die RFA mit ihrem minimalinvasiven Charakter mit einem geringen Komplikationsrisiko verbunden.

- *Mikrowellenablation (MWA)*

Ähnlich wie bei der RFA wird für die Mikrowellenablation eine Sonde perkutan unter bildgebender Kontrolle (in der Regel Ultraschall- oder CT-gesteuert) in die Metastase eingelegt. Diese enthält eine oder mehrere Antennen, die ein elektromagnetisches Feld erzeugen und die Wassermoleküle im umliegenden Gewebe zum Schwingen bringen.

Auf diese Weise wird Hitze erzeugt, die zur Nekrotisierung der Zielstruktur führt. Dies lässt sich wiederum bildmorphologisch nachweisen. In Allgemein- oder Lokalanästhesie durchgeführt ist diese Therapie nahezu 100%ig effektiv und führt zu einer kompletten Nekrose der Zielstruktur.

Wesentlich sind die deutlich geringeren Einschränkungen der MWA im Vergleich zur RFA. So werden deutlich höhere Temperaturen (177° C statt 100° C bei der RFA) erreicht, was eine Ablation von größeren Tumoren in kürzerer Zeit möglich macht. Zudem kann ein geringerer „heat-sink effekt“ (3,5 % statt 26,2 % bei der RFA) beobachtet werden, da die Mikrowellen die Hitze in den Zellen des umliegenden Gewebes erzeugt und diese nicht wie bei der RFA per continuitatem von der Sonde ausgeht.⁴⁶ Darüber hinaus beschreiben Wrigth et al., dass durch sequenziellen Gebrauch oder durch Verwendung von Sonden mit mehreren Transmittern die Nekrosezone und damit das ablationsfähige Metastasenvolumen vergrößert werden kann. So ist beim simultanen Einsatz von drei Transmittern die Nekrosezone dreimal größer als bei sequentieller beziehungsweise sechsmal größer als bei einfacher Transmitter-Verwendung.⁴⁷

Als limitierende Faktoren der MWA sind zum einen die Notwendigkeit eines ausreichenden Abstands zu Risikostrukturen und zum anderen die maximale Anzahl an Metastasen, die in einer Sitzung behandelt werden können, zu nennen.

- *Stereotaktische Body-Radiotherapie*

Bei dieser Therapie werden die Metastasen perkutan bestrahlt. Ursprünglich vor allem bei kranialen Tumoren und Metastasen eingesetzt, kommt sie inzwischen zunehmend bei inoperablen Lungen- und Lebermetastasen zur Anwendung.¹⁸

Zur Schonung gesunden Gewebes werden bei atemverschieblichen Zielläsionen röntgendichte Marker angebracht und die so markierte Metastase mit hohen Strahlendosen hypofraktioniert bestrahlt.

Limitiert wird dieses Verfahren erneut durch die Größe der Metastasen, denn befriedigende Ergebnisse konnten bisher nur bei Durchmessern bis zu 3 cm erreicht werden.

- *Brachytherapie mit Afterloading*

Mit einem speziellen Afterloading-Katheter wird bei dieser minimalinvasiven Methode eine Strahlungsquelle (in der Regel Iridium-192) perkutan in die Metastase eingebracht. Die bei dem Zerfall freigesetzte Strahlung führt zur Denaturierung der Metastase und damit zur Nekrotisierung. Der Vorteil ist, dass im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Therapie durch Einbringen der Strahlenquelle die intensivste Strahlung im Inneren der Metastase zu finden ist und außerhalb dieser die Dosis sehr steil abfällt, sodass das umliegende Gewebe effektiver geschont werden kann.

Um den Katheter und später die Strahlenquelle sicher und punktgenau in der Metastase platzieren zu können, wird dieses Vorgehen unter CT- oder MRT-Kontrolle durchgeführt.

Studien konnten nachweisen, dass die zuvor beschriebenen einschränkenden Faktoren wie Größe, Lage, Anzahl oder Vaskularisation der Metastasen bei der Brachytherapie deutlich weniger einschränkend sind als bei der RFA oder LITT.¹⁹

- *Transarterielle Chemoembolisation*

Ursprünglich zur kurativen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und in Ausnahmefällen bei Lebermetastasen entwickelt, gewann die TACE aufgrund der minimalinvasiven Natur, der geringen Komplikationsrate, der Wiederholbarkeit und der signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten^{20 21} immer mehr Bedeutung für die Behandlung von Metastasen, auch in anderen Organsystemen. Bei der transarteriellen Chemoembolisation wird unter DSA-Kontrolle die arterielle Versorgung der Metastasen und damit deren Versorgungsgrundlage unterbrochen. Bei der DSA handelt es sich um ein radiologisches Verfahren zur genauen Darstellung von Gefäßen, bei dem computergestützt der Hintergrund subtrahiert werden kann. Zusätzlich kann die Effektivität in der Metastasenbekämpfung durch additiven Einsatz von Chemotherapeutika erweitert werden. Diese können entweder nach der Applikation des Embolisates hinzugegeben werden oder wie im Fall der DEB-TACE direkt in die Partikel geladen werden. Da die Embolisatpartikel die Chemotherapeutika lokal, also in der Metastase oder den zuführenden Gefäßen, freisetzen, führt dies zu einer gezielten, hochdosierten Applikation im Zielgewebe. Des Weiteren wird die Kontaktzeit zwischen Metastazenzelle und Zytostatikum deutlich erhöht, was die therapeutische Effektivität signifikant steigert und gleichzeitig die systemischen Nebenwirkungen deutlich reduziert (um ca. 60 %). Außerdem lassen sich Therapieerfolge bereits unter der Intervention bildmorphologisch nachweisen.

Die Wahl des Therapeutikums wird anhand der Sensibilität des Primarius festgelegt, überwiegend werden jedoch Doxorubicin, Irinotecan oder Mitomycin C verwendet.

Heute kommen in der endovaskulären Chemotherapie sekundärer Lebermalignome standardmäßig sphärische Partikel zum Einsatz. Hierdurch eignet sich die transarterielle Chemoembolisation hervorragend zur Behandlung von inoperablen Metastasen der Leber, aber auch anderer Organsysteme. Zwar wird sie in der Regel palliativ genutzt, unter bestimmten Umständen kann ein kurativer Einsatz jedoch auch Erfolg versprechen.

In der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung von Tumoren und Metastasen wird die TACE zur Konversionstherapie (Downsizing und Downstaging) in 20 % der Fälle analog zur systemischen Chemotherapie mit 22 % der Fälle eingesetzt.

2.4.3 STATE-Score, ART-Score und START-Therapie

Zur Behandlung der HCC sind bereits verschiedene Studien abgefasst worden, die prädiktive Faktoren für die Prognose der Patienten untersuchen und damit Subgruppen identifizieren, die besonders von einer TACE profitieren. Die zwei aussagekräftigsten Scoring-Systeme sind der STATE- und der ART-Score, die in eine START-Strategie münden können. Hier wird anhand der folgenden Parameter abgeschätzt, ob sich die Leber nach der Intervention mit der TACE erholt und damit ein Überlebensvorteil generiert werden kann.

Der STATE-Score (Selection for TransArterial chemoembolisation TrEatment) kann zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, um abzuschätzen, ob ein Patient mit HCC von einer ersten TACE profitieren würde. Hierbei wird der Serumalbuminspiegel (die Punkte entsprechen dem Laborwert), die „Up-to-seven“-Kriterien (7 als Summe aus den Diametern der größten Metastasen in cm und deren Anzahl) mit bis zu 12 Punkten sowie das CRP mit bis zu 12 Punkten angegeben, um zwei Gruppen voneinander zu unterscheiden.

(Tabelle 2.3: Kriterien des STATE-Score³².)

Variablen		STATE-Score Punkte
Up-to-seven	darunter	0
	darüber	bis 12
Albumin	g/L	Albumin Wert
CRP-Wert	< 1 mg/dl	0
	≥ 1 mg/dl	bis 12

Je weniger Punkte ein Patient erreicht, desto weniger würde er von einer TACE profitieren, wobei der Wendepunkt bei 18 Punkten liegt. Es konnte gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben in den Gruppen unter 18 und ab 18 Punkten bei 5,3 und 19,5 Monaten liegt, zudem lag die Mortalität nach der ersten TACE bei 39 % und 14 %.³²

Dem ART-Score (Assessment for Retreatment with TACE), zuerst nur zur Evaluation der Tauglichkeit von Patienten zur zweiten TACE entwickelt, wurde schnell auch die Eignung zur Re-Evaluation zur TACE-3 und -4 nachgewiesen.³⁴ Dabei teilt sich die Einstufung wiederum in zwei Gruppen: Hier führen eine Erhöhung des GOT (AST) um über 25 % (4 Punkte), eine Erhöhung des Child-Pugh-Scores um 1 oder 2 (1,5 oder 3 Punkte) vom Ausgangswert und das Fehlen eines bildmorphologischen Nachweises (1 Punkt) zum Erfolg der Therapie. Je mehr dieser Kriterien erfüllt werden, desto höher ist die Punktzahl, die der Patient erreicht und umso geringer ist dessen Profit von einer TACE.

(Tabelle 2.4: Kriterien des ART-Score³⁴.)

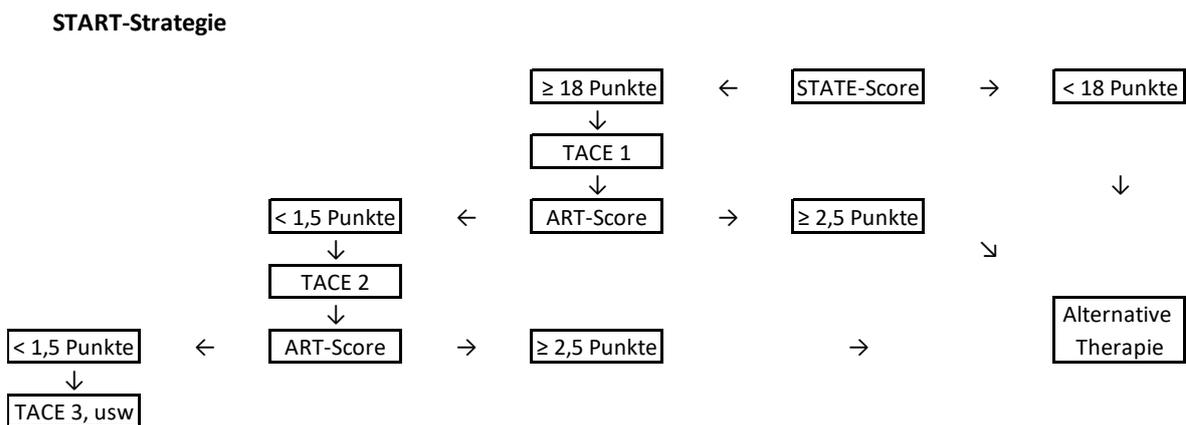
Variablen		ART-Score Punkte
Child-Pugh-Score Erhöhung (um X Punkte)	0	0
	1	1,5
	≥ 2	3
AST Erhöhung > 25%	nicht gegeben	0
	gegeben	4
Bildmorphologische Tumorreduktion	gegeben	0
	nicht gegeben	1

Zur ersten Gruppe gehören damit Patienten unter 1,5 Punkten, Patienten mit über 2,5 Punkten werden zur zweiten Gruppe gezählt. Erneut konnte ein medianes Gesamtüberleben von 23,7 gegenüber 6,6 Monaten aufgezeigt werden, mit deutlich höherer Komplikationsrate nach der zweiten TACE bei Patienten der zweiten Gruppe.³³

Der ART-Score zur Re-Evaluation der TACE-3 und -4 erfasst die gleichen Kriterien, wobei hier kein Wert mehr auf die Ausprägung der GOT gelegt wird, da diese keine Merkmalsdifferenzierung bei mehrmaliger TACE zulässt.³⁴

Dies führt zur START-Strategie: In der Erweiterung des STATE-Scores konnte gezeigt werden, dass ein wiederholter Einsatz von STATE- und ART-Score in Kombination eine sichere Identifikation von Patienten ermöglicht, die von mehrmaligen TACE-Anwendungen profitieren würden.³²

(Abbildung 2.1: Flussdiagramm der START-Strategie³².)



2.5 Zielsetzung und Fragestellung

2.5.1 Zielsetzung

Das Mamma- und das kolorektale Karzinom gehören zu den fünf häufigsten malignen Erkrankungen unserer Zeit. Obwohl die Möglichkeiten zur Vorsorge immer regelmäßiger eingesetzt werden, kommt eine Diagnose in vielen Fällen zu spät, da eine metastasierte Erkrankung dieser Entitäten für eine infauste Prognose spricht. Um diesen Patienten einen höchstmöglichen Grad an Tumorkontrolle bieten zu können, sind während des letzten Jahrzehnts viele innovative Ideen in die Tat umgesetzt worden. Doch obwohl ein Nutzen für die Patienten logisch abgeleitet werden kann, ist die Studienlage in vielen Bereichen der “neuen“ Therapieverfahren noch dürftig. Daher ist es Ziel dieser Arbeit, die Datenlage weiter zu verbessern und einen Zusammenhang zwischen bildmorphologischen und laborchemischen Daten zur Intervention mittels TACE zu untersuchen.

2.5.2 Fragestellung

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie wurden Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit hepatisch metastasiertem Mamma- und kolorektalen Karzinom im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 01.10.2015 in der Radiologie und Neuroradiologie der MediClin Robert JankerKlinik Bonn mittels systemisch-endovaskulärem lokoregionalem Therapiekonzept (TACE) unter folgender Fragestellung ausgewertet:

- Wie verhält sich das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zur rein systemischen Therapie?
- Besteht eine Korrelation zwischen dem Therapieergebnis und der bildmorphologischen sowie laborchemischen Leberreserve?
- Lassen sich STATE- und ART-Score sowie START-Therapie des HCC auf sekundäre Lebermalignome übertragen?

3 Material und Methoden

3.1 Datengrundlage

Diese Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck durchgeführt (siehe Anhang).

Die zugrunde liegenden Daten setzen sich aus prä- und postinterventionell erhobenen Werten und Bildern aus Patientenakten des Zentrums für ambulante Hämatologie und Onkologie (ZAHO) Bonn und der Radiologie und Neuroradiologie der MediClin Robert Janker Klinik Bonn zusammen. Die Datensammlung erfolgte unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. A. Kovács.

Im Einzelnen handelt es sich um personenbezogene und histologische Daten, von anderen Einrichtungen zugegangene Berichte über durchgeführte Behandlungen, Befunde bildgebender Untersuchungen, Protokolle zur Chemotherapeutikagabe und um Laborwerte. Diese wurden im Zuge der leitliniengerechten Behandlung archiviert und lassen so eine Betrachtung von Krankheitsverläufen zu. Überdies liegen dieser Arbeit die Aufzeichnungen der Radiologie und Neuroradiologie der MediClin Robert Janker Klinik Bonn zugrunde, die von Herrn PD Dr. med. A. Kovács geleitet wird. Diese umfassen prä- und postinterventionelle MRT-Aufnahmen und Laborwerte, Behandlungsprotokolle und Entlassungsbriefe zu den Interventionen sowie Chemotherapeutikaprotokolle.

3.2 Datenerfassung

Zur Erfassung der Daten wurde eine Excel-Tabelle (Excel 2010, Version 14, Microsoft Corporation) erstellt, die unter kontinuierlicher Anpassung an die zu erfassenden Daten optimiert wurde. Die sich daran anschließende Analyse wurde von der statistischen Software "Superior Performing Software System (SPSS) 23 für Windows" unterstützt.

Zur Bestimmung der Verteilungsform wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Die Korrelation der Werte wurde für nichtparametrische Variablen mittels Rangkorrelationskoeffizient Kendall-Tau-b bestimmt. Für parametrische Variablen wurde die Korrelation nach Pearson bestimmt.

Eine Regression der nichtparametrischen Daten konnte mit dem Wilcoxon-Test bestimmt werden.

Da zur Beurteilung des Nutzens für den Patienten aus den vorliegenden Laborwerten eine Krankheitsremission oder ein -progress abgeleitet wurde, bewegt sich diese abhängige Variable auf Ordinalskalenniveau, wodurch eine Regression der parametrischen Daten mit der Likelihood-Funktion getestet wurde. Diese ermöglicht eine Annäherung an gemeinsame Dichte- und Wahrscheinlichkeitsfunktionen.

3.3 Patienten

Von den ursprünglich 40 Patienten mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom konnten 18 Frauen im Alter von 31 bis 85 Jahren eingeschlossen werden. Bei den ursprünglich 37 Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom waren es 21 Patienten, davon 11 Männer und 10 Frauen im Alter von 35 bis 85 Jahren.

Diese unterzogen sich zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.10.2015 49 (Mammakarzinom) beziehungsweise 44 (kolorektales Karzinom) DEB-TACE-Behandlungen in der Radiologie und Neuroradiologie der MediClin Robert Janker Klinik Bonn.

3.4 Primarius

Die zur Verfügung stehenden Daten über den Primärtumor wurden ebenfalls erfasst. Hierzu zählen die Lokalisation, das Behandlungsregime, die TNM-Klassifikation und die histologische Aufbereitung inklusive des Mutations- oder Rezeptorstatus.

3.5 Ein- und Ausschlusskriterien

3.5.1 Indikation für die Behandlung

Obwohl eine TACE-Behandlung bei allen Lebermetastasen einsetzbar ist, ist das Feld der prognostischen Kriterien zur TACE bei Metastasen, im Gegensatz zu den STATE- und ART-Scores des hepatozellulären Karzinoms, noch sehr dünn. Da die Behandlung in der vorliegenden Studie jedoch palliativ eingesetzt wurde, handelte es sich entweder um Patienten mit nicht resezierbaren Metastasen oder mit Tumoren im T4-Stadium, deren weiteres Überleben von der Leberfunktion abhängig war. Daher wurde ein Karnofsky-Index um 60 % als limitierend erachtet, da Patienten mit einem niedrigeren Wert aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes die Therapie vermutlich nicht überstehen würden. Des Weiteren wurden eine schwere Herz- oder Leberinsuffizienz (NYHA III-IV/Child-Pugh-Score C), eine Kontrastmittelallergie und eine Gerinnungsstörung, die sich nicht durch die Gabe von koagulationsfördernden Medikamenten korrigieren lässt, als Kontraindikationen gewertet. Außerdem wurden Patienten mit manifester hepatischer Enzephalopathie oder kürzlich stattgehabter Varizenblutung ausgeschlossen. Sofern eine Kontraindikation für Cisplatin oder Doxorubicin bestand, kamen Betroffene ebenfalls nicht für die Intervention infrage.⁶¹

Die Patienten, die sich anhand dieser Kriterien für die Studie qualifizierten, wurden vom Zentrum für ambulante Hämatologie und Onkologie (ZAHO) Bonn in die MediClin Robert Janker Klinik überwiesen und mit zeitlichem Abstand zur Intervention aufgeklärt. Eine Einwilligung zur Behandlung und zur Verwendung der Daten für Studienzwecke wurde fristgerecht eingeholt.

3.5.2 Einschluss zur Analyse

Alle im beschriebenen Zeitraum behandelten Patienten mit Lebermetastasen der beiden Tumorentitäten, die im weiteren Verlauf vom Zentrum für ambulante Hämatologie und Onkologie (ZAHO) Bonn weiterbehandelt wurden, konnten in diese nicht randomisierte Studie eingeschlossen werden.

3.5.3 Ausschluss von der Analyse

Patienten, die nicht vom Zentrum für ambulante Hämatologie und Onkologie (ZAHO) Bonn weiterbehandelt wurden, konsiliarisch betreute Patienten mit fehlenden Follow-up-Daten sowie Patienten, bei denen Schlüsselinformationen fehlten, konnten nicht eingeschlossen werden (kolorektales Karzinom: n = 16, Mammakarzinom: n = 22).

3.6 Technik

3.6.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Drug Eluting Beads (DEB)

Die Grundlage zur TA(C)E bildete die Einführung von Lipiodol, das 1974 erstmals beschrieben als Trägerlösung zur Behandlung eines HCC eingesetzt wurde.³⁷ Mit dem Fortschritt der Technik stehen heute neue Generationen von präzise kalibrierten sphärischen Embolisaten sowie besser steuerbaren Mikrokathetern zur Verfügung, die die Effektivität der TACE weiter steigern. So ist es nun möglich, Embolisate mit Chemotherapeutika zu versetzen (DEBs), die das jeweilige Chemotherapeutikum verzögert abgeben.

Um die Metastasen zu bekämpfen, wird mithilfe eines Katheters das gewünschte Embolisat, das mit dem entsprechenden Zytostatikum beladen ist, in das spezifische versorgende Gefäß injiziert. Hierdurch entsteht eine Ischämie des Metastasengewebes, die zur Nekrotisierung führt. Das Chemotherapeutikum wird zudem langsam kontinuierlich (bis zu zwei Wochen) in das Gewebe abgegeben, sodass zusätzlich eine effektivere Sättigung der Tumorzellen mit dem Therapeutikum erzielt wird als es mit einem first-pass Effekt zu erzielen wäre.

3.6.2 Embolisate

Bei den behandelten Patienten kamen vier Embolisate standardmäßig zur Anwendung, die sich in ihrer Größe und der Verweildauer innerhalb des Gefäßes unterschieden.

Permanente Embolisate:

- DC Beads[®] (BTG) werden aus Polyvinylalkohol hergestellt und agieren als hydrogele Mikrosphären, die hydrophil und nicht resorbierbar sind, aber die körpereigene Abwehr nicht alarmieren. Die verwendeten Sphären maßen 75 µm im Durchmesser. Die mit Doxorubicin beladenen Sphären schrumpften um bis zu 20 %.
- HepaSphere[®]-Partikel (Merit) entsprechen im Wesentlichen den DC Beads[®] und sind in verschiedenen Größen erhältlich (100–800 µm hydriert). Verwendung fanden 100–300 µm messende sphärische Partikel.
- LifePearl[®]-Mikrosphären (Terumo) bestehen aus ebenfalls biologisch verträglichem Polyethylenglycol. Die Größenverteilung liegt hier bei 100–400 µm. Verwendet wurden 75 µm messende Sphären.

Temporäres Embolisat:

- Embocept S[®]-Embolisate (Amilomer DSM 50, Pharmacept) bestehen aus horizontal und vertikal vernetzter Stärke, weshalb die im Körper ubiquitär vorkommende α -Amylase die Sphären zersetzen, wodurch eine Halbwertszeit von etwa 35 Minuten zustande kommt. Der mittlere Durchmesser der Teilchen beträgt etwa 50 µm.

3.6.3 Chemotherapeutika

In den hier ausgewerteten Fällen wurden die Embolisate bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Irinotecan und bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom mit Doxorubicin beladen.

3.7 Ablauf der Intervention

3.7.1 Periinterventionelles Procedere

Zur Planung der TACE wurde neben einem aktuellen Labor bei jedem Patienten ein MRT mit Kontrastmittel Gadoteridol (279.3 mg/ml; ProHance 0,5 M Inj.-Lsg., Bracco Imaging Deutschland) durchgeführt. Das Labor ergänzte mitgebrachte Befunde um ein Blutbild mit Gerinnung, Leber- und Gallenparametern (AP, GGT, GPT, GOT, LDH und gegebenenfalls Bilirubin) sowie aktuellen Nierenwerten (Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyte). Orale Antikoagulantien wurden vor dem Eingriff abgesetzt und durch niedermolekulares Heparin ersetzt.

Avastin (Bevacizumab), ein Medikament zur Verhinderung der Gefäßneubildung, wurde sechs Wochen im Vorfeld abgesetzt.

Zur frühen postinterventionellen Verlaufskontrolle wurde am ersten Tag nach der TACE eine Laborkontrolle und am zweiten postinterventionellen Tag ein MRT der Leber durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen war eine weitere bildgebende Kontrolle erforderlich. Die Anschlussbehandlung wurde im Zentrum für ambulante Hämatologie und Onkologie (ZAHO) Bonn weitergeführt.

3.7.2 Prämedikation

Die Patienten erhielten vor dem Eingriff stationär 5 mg Morphin subkutan, was zur Entspannung beitragen, aber vor allem möglichen Leberkapselschmerzen unter der Intervention entgegenwirken sollte.

Während der Angiographie erhielten die Patienten zur Prophylaxe 4 mg Dexamethason und 8 mg Vomex intravenös. Diese Maßnahme sollte neben den möglicherweise akut auftretenden Beschwerden ein postembolisches Syndrom verhindern, das durch Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen etwa 72 Stunden nach der Intervention imponiert.

Ohne Sedierung waren die Patienten während der gesamten Prozedur orientiert und kontaktierbar.

3.7.3 Interventionelles Vorgehen

Unter sterilen Bedingungen wurde der Patient für den Eingriff auf dem Angiographietisch vom geschulten radiologisch-technischen Personal gelagert und das Punktionsgebiet (Regio inguinalis) vorbereitet. Hierzu zählten die großzügige Enthaarung, die Desinfektion und das Abdecken mit einem sterilen Lochtuch. Nach Lokalanästhesie mit Scandicain 2 % wurde die Arteria femoralis communis, sofern keine Kontraindikation bestand, rechts retrograd punktiert und ein 4F-Schleusensystem (dies entspricht einem Innendurchmesser von 1,3 mm) in das Gefäß eingebracht.

Das weitere Vorgehen wurde radiologisch mittels DSA-Technik überwacht. Nach Kontrolle der Lage erfolgte über einen Führungskatheter eine Zöliakographie, optional bei anatomischen Varianten eine Mesenterikographie. Abhängig vom Winkel des Abganges des Truncus coeliacus von der Aorta abdominalis wurden unterschiedliche Katheter verwendet, jeweils mit Cobra- oder Sidewinder-Konfiguration.

Für flache Abgänge wurde ein Cobra-Katheter verwendet, dessen Ende wie Kopf und Hals des namensgebenden Tieres gewunden ist. Für steilere und damit schwerer zu erreichende Abgänge wurde ein Sidewinder-Katheter verwendet. Dieser zeichnet sich durch eine in Gegenrichtung gebogene, mit der Spitze seitlich verlaufende Form aus.

Um diese Konfiguration herzustellen, musste der Katheter vor dem Einbringen in den Truncus coeliacus in einem großkalibrigen Gefäß, zum Beispiel der Aorta descendens, umgebogen werden.

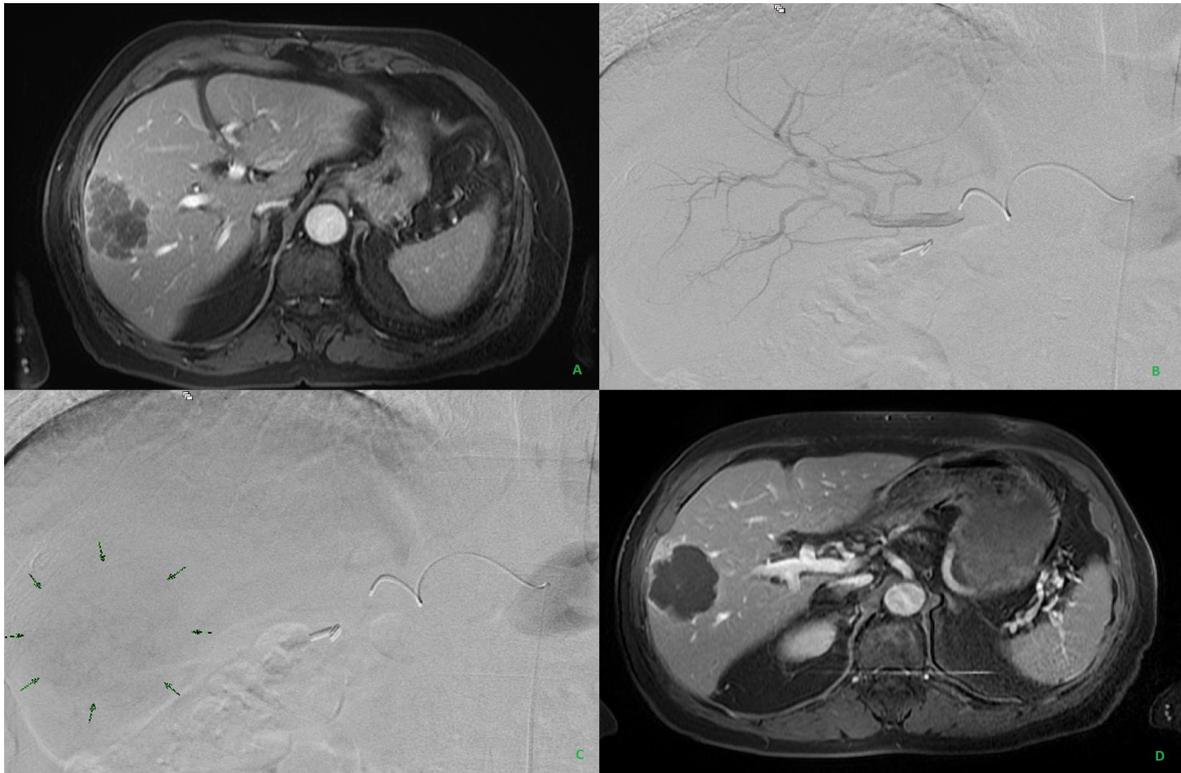
Die versorgenden Gefäße der Metastase wurden superselektiv mit einem speziellen filigranen und flexiblen Mikrokatheter mit einer Schwanenhals-Konfiguration inspiziert.

Bei der ersten Intervention wurde ein spezielles 3D-Modell mittels Rotation Röntgenröhre und des Detektors um den Patienten und mit exakt zeitgesteuerter Kontrastmittelgabe erstellt, um die Präzision dieses Eingriffes und weiterer Eingriffe zu erhöhen und die Planbarkeit zu verbessern (CBCT, Cone Beam CT).

In das der Metastase vorgeschaltete arterielle Gefäß wurde der besagte Mikrokatheter (z. B. Merit Maestro[®] 2.4F mit einem Innendurchmesser zwischen 0,52 und 0,68 mm) eingebracht. Die Embolisatphären wurden für das Mammakarzinom mit 75 mg Doxorubicin und für das kolorektale Karzinom mit 75 mg Irinotecan beladen. Anschließend wurden sie mit Kontrastmittel gemischt, langsam fraktioniert (ca. 1 ml/min) und pulssynchron injiziert, bis eine Stase in den jeweiligen Gefäßen erreicht wurde. Entscheidend war einen Rückstrom des Embolisates und eine ungewollte Embolisation von Nachbargefäßen zu vermeiden. Dieser Vorgang konnte je nach Größe und Ausdehnung für bis zu fünf Metastasen wiederholt werden.

Nach bildmorphologischer Sicherung einer vollen Stase in den entsprechenden Gefäßen folgte die Entfernung des Katheter- und Schleusenmaterials mit anschließender 15-minütiger manueller Kompression der Punktionsstelle. Nach Anlage eines sterilen Pflasterverbandes sowie eines Druckverbandes wurde der Patient unter der Auflage einer 24-stündigen Bettruhe auf die betreuende Station verlegt.

(Abbildung 3.1: A: MRT-Bild: Lebermetastase präinterventionell; B: DSA-Bild: interventionelle Gefäßdarstellung der Leber; C: DSA-Bild: Embolisat- mit Kontrastmittelanreicherung im Metastasen Gefäßbett; D: MRT-Bild: Postinterventionelle Kontrolle.)



3.8 Potenzielle Komplikationen

Um interventionelle Verfahren und deren Erfolg vergleichbarer zu machen und die Aussagekraft klinischer Studien zu verbessern, hat die Society of Interventional Radiology (SIR)²⁹ ein Klassifikationssystem geschaffen, das Komplikationen anhand der aus ihnen erwachsenden notwendigen zusätzlichen Therapien und der daraus resultierenden Folgen für den Patienten (dem Outcome) misst.

Geringe (Minor) Komplikationen bezogen auf das Outcome:

A: Keine Therapie notwendig, daher auch keine Folgen.

B: Moderate Therapie nötig, keine Folgen, eine Nacht Überwachung.

Größere (Major) Komplikationen bezogen auf das Outcome:

C: Therapie mit Krankenhausaufenthalt unter 48 Stunden notwendig.

D: Ausgedehnte Therapie notwendig, unvorhergesehene Intensivierung der Pflege, Krankenhausaufenthalt über 48 Stunden.

E: Permanente Schädigung des Patienten.

F: Tod des Patienten.

Abgesehen von postinterventionell zu erwartendem moderatem Leberkapselschmerz, der sich gut mit der zur Verfügung stehenden Bedarfsmedikation beherrschen ließ, waren die bei den Patienten beobachteten Nebenwirkungen überwiegend durch die eingesetzten Chemotherapeutika und die Verletzung durch die Punktion bedingt (leichte Nachblutung, Hämatome, Übelkeit, in seltenen Fällen Unverträglichkeiten usw.).

3.9 Technischer Erfolg der Behandlung

Zur Kontrolle des Therapieziels wurde am dritten Tag nach der Intervention vor der geplanten Entlassung der Patienten eine erneute MRT der Leber durchgeführt. Hier ließ sich das technisch erfolgreiche Vorgehen an der Okklusion der die Metastase versorgenden Gefäße erkennen. Eine Anreicherung des Kontrastmittels in der Metastase konnte somit nicht mehr beobachtet werden. Von besonderer Bedeutung war die Beurteilung der Randbereiche einer Metastase, da hier eine Versorgung durch kollaterale Blutgefäße nach Möglichkeit ausgeschlossen werden musste.

3.10 Therapeutischer Erfolg der Behandlung

Mittels RECIST³⁰ (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) wird der therapeutische Erfolg der Therapie anhand der Verringerung der addierten Längendurchmesser aller behandelten Metastasen bewertet.

Dementsprechend werden vier postinterventionelle Zustände definiert:

(Tabelle 3.1: RECIST Gruppen mit Erläuterung, umgezeichnet aus DRG⁶²)

RECIST	
Komplette Remission (CR)	alle Zielläsionen sind verschwunden
Partielle Remission (PR)	verkleinerter Durchmesser um > 30 %
Stabile Erkrankung (SD)	weder PR noch PD
Progressive Erkrankung (PD)	Wachstum um > 20 % oder neue Läsionen

Zudem werden zur Beurteilung des Gesamtansprechens nicht behandelte (Non-Target-)Läsionen betrachtet und in die Stadien CR, SD und PD eingeteilt sowie das Auftreten von neuen Läsionen dokumentiert. So ergibt sich die folgende Tabelle für das Gesamtansprechen nach RECIST:

(Tabelle 3.2: Gesamtansprechen nach RECIST, umgezeichnet aus DRG⁶².)

Target-Läsion	Non-Target-Läsion	Neue Läsion	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	Keine CR/kein PD	Nein	PR
CR	Nicht alle auswertbar	Nein	PR
PR	Kein PD/nicht alle auswertbar	Nein	PR
SD	Kein PD/nicht alle auswertbar	Nein	SD
Nicht alle auswertbar	Kein PD	Nein	Nicht auswertbar
PD	Alle	Ja/Nein	PD
Alle	PD	Ja/Nein	PD
Alle	Alle	Ja	PD

Da durch dieses System jedoch lediglich die Größenvariabilität beurteilt wird, ist es neuesten Studien zufolge für die Bewertung des Erfolges interventioneller Verfahren nur bedingt geeignet. Es kann beispielsweise die durch die Behandlung entstandene Nekrose genauso groß sein wie die Zielläsion oder die reaktiven Umbauprozesse im Anschluss an die Behandlung bewirken eine optische Zunahme des Volumens. Dennoch wird die Intervention nach diesem System als erfolgreich gewertet.⁵⁶

Um diesem Umstand gerecht zu werden, wurden zwei neue Klassifikationen eingeführt, die den Erfolg einer interventionellen Behandlung bewerten sollen.

Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL)⁵⁶:

Hier wird die Durchblutung der Zielläsion beziehungsweise die Anreicherung von Kontrastmittel in der Metastase beurteilt.

(Tabelle 3.3: EASL Bewertung des Therapieansprechens, umgezeichnet von Gonzalez-Guindalini⁵⁶.)

EASL	
CR	keine Kontrastmittelanreicherung in der Zielläsion
PR	> 50 % Reduktion der Summe der anreichernden Areale
SD	weder PR noch PD
PD	> 25 % Zunahme der anreichernden Areale oder neue Metastasen

Modified Response Evaluation Criteria of Solid Tumors (mRECIST)⁵⁷.

Im mRECIST werden die EASL-Kriterien mit den etablierten RECIST-Kriterien verschmolzen, sodass die Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung in der Systematik des RECIST aufgeht.

(Tabelle 3.4: mRECIST Klassifikation, umgezeichnet von Kindler, H. L.⁵⁷.)

mRECIST	
CR	keine Kontrastmittelanreicherung in Zielläsionen oder pathologische Lymphknoten
PR	Verkleinerung vitalen Metastasengewebes um >30 %, als Basis wird die Summe der Diameter verwendet
SD	weder PR noch PD
PD	Wachstum der Summe der Diameter um >20 %

3.11 Ermittlung weiterer Daten zur Analyse

3.11.1 Aufbereitung von MRT-Daten

Um aus den vorliegenden präinterventionellen MRT-Aufnahmen qualitativ vergleichbare Variablen zu generieren, wurden diese über das Maß der fachärztlichen Begutachtung hinaus bearbeitet. So ließen sich vier Parameter aus den Bildern ableiten: das Gesamtlebervolumen, das Metastasenvolumen, das Volumen von Nekrosen und das funktionelle Lebervolumen des jeweiligen Patienten.

Der erste Schritt war hier das Ausmessen der entsprechenden Volumina. Dies geschah an einem radiologischen Arbeitsplatz und unter Verwendung spezieller Bildbearbeitungssoftware (AW Volume Share 5 Software im Volumen Viewer, GE Healthcare), deren Hauptprotokolle die Möglichkeit zur Berechnung von markierten Volumen enthalten.

3.11.2 Gesamtlebervolumen

Je nach Beurteilbarkeit wurden die transversalen T1-gewichteten MRT-Bilder mit und/oder ohne Kontrastmittel (Tra T1w BH bzw. fs KM) zur Erarbeitung verwendet.

Für eine genauere und sicherere Abgrenzung des Leberparenchyms wurde der Schwellenwert der abgebildeten Graustufen auf 350–750 (im MRT einheitslos) je nach Intensität der Bilder erhöht. Hierbei musste darauf geachtet werden, dass je nach Signalintensität auf den vorliegenden Aufnahmen weder Leberparenchym noch Metastasen- oder Nekroseinhalte aus der Darstellung und somit aus der Berechnung ausgeschlossen wurden.

Daraufhin wurde unter Verwendung der Funktion „Schicht schneiden“ das Leberparenchym unter Aussparung von Leberkapsel, Gallenblase und der großen Gefäße des Hilus in allen Schichten markiert. Alle nicht markierten Strukturen konnten auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Die Berechnung des derzeit markierten Volumens ergab das Gesamtlebervolumen des jeweiligen Patienten.

3.11.3 Metastasen- und Nekrosevolumen

Im nächsten Schritt wurden die Markierungen der Leber entfernt und der äußerste Rand jeder Metastase und Nekrose wie zuvor beschrieben markiert.

Durch Entfernen des übrigen (gesunden) Leberparenchyms wurde so die Gesamtlast bestimmt. Im Anschluss daran konnte das Nekrosevolumen durch Subtraktion des Metastasenvolumens von der Gesamtlast bestimmt werden.

Durch Demarkierung der Metastasen in den unterschiedlichen Lebersegmenten konnte nun noch das Metastasenvolumen pro betroffenem Segment durch erneute Subtraktion vom vorangegangenen Volumen berechnet werden.

3.11.4 Vergleichbarkeit der Daten (Tumorlast)

Jedes der bestimmten Volumina musste in Abhängigkeit zum Gesamtvolumen beurteilt werden, um die Auswirkungen auf den jeweiligen Organismus abschätzen zu können.

Da von einem linearen Zusammenhang zwischen gesundem und funktionellem Leberparenchym ausgegangen wurde, war hier die Korrelation zwischen diesem und dem geschädigten Volumen der Schlüssel. Infolgedessen wurden, um eine qualitative, vergleichbare Aussage über den Leberbefall der Patienten treffen zu können, das Metastasen- und das Nekrosevolumen prozentuell zum Gesamtlebervolumen berechnet und angegeben.

In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der Tumorlast (der Leber) eingeführt. Die Tumorlast beschreibt den durch den Tumor angerichteten Schaden prozentuell zum Gesamtlebervolumen. Bei einem Patienten mit solitärer Metastase und zentraler Nekrose, welche in Kombination 3 % des Gesamtlebervolumens ausmachten, wurde dementsprechend eine Tumorlast von 3 % bestimmt. Bei multipler Metastasierung wurden alle Tumorlasten aufaddiert.

3.11.5 Auswertung der präinterventionell verabreichten Chemotherapeutika

Es ist bekannt, dass Chemotherapeutika nicht nur das Zielgewebe, also die Tumore und Metastasen, schädigen, sondern Einfluss auf jegliches sich teilendes Gewebe haben. Aufgrund der leitlinienkonformen Behandlung der Patienten bereits vor der Intervention musste damit von einer Veränderung des Lebergewebes durch die verabreichten Chemotherapeutika ausgegangen werden. Um dem Rechenhaft zu tragen, wurden die Chemotherapeutika in den Patientenunterlagen identifiziert, die bekannte leberschädigende (hepatotoxische) Nebenwirkungen aufweisen.

Gesucht wurde nach Gaben folgender Chemotherapeutika, wobei nur die ersten acht hier aufgelisteten den Patienten der vorliegenden Studie verabreicht wurden:

- Cyclophosphamid
- Capecitabin
- Paclitaxel (und Derivate)
- Doxorubicin
- MTX
- Irinotecan

- Carmustin
- Floxuridin
- Asparaginase
- Mithramycin
- Gemtuzumab
- Imatinib

Neben der verabreichten Menge an Chemotherapeutika (in mg) finden sich in den zugehörigen Protokollen die Größe und das zu der Zeit aktuelle Gewicht der Patienten, welche zur Dosisfindung verwendet wurden. Um hier wiederum eine qualitativ gute Basis für den Vergleich der Patienten und der verabreichten Dosen zu schaffen, wurde der ursprüngliche Prozess umgekehrt und mittels Dubois-Formel die mg/Körperoberfläche (m²) berechnet.

$$\frac{\text{mg}}{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]}} = 0.007184 \times \text{Körpergröße[cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht[kg]}^{0,425}$$

Die so gebildeten Einzeldosen wurden für jeden Patienten addiert, sodass die über jeden Zyklus bis zur TACE verabreichte Gesamtdosis des jeweiligen Chemotherapeutikums ersichtlich wurde.

Es kam vor, dass bei Patienten mit mehr als einer TACE in den Zeiträumen zwischen zwei Interventionen eine erneute Chemotherapie stattfand und sich damit innerhalb einer Patienten-Historie die Belastung vor der erneuten TACE änderte. Der Vergleich der Gesamtdosis pro Therapeutikum mit dem Mittelwert der Gesamtheit ermöglichte eine Einstufung der Patienten in zwei Gruppen. In der einen wurde das Chemotherapeutikum im Vergleich zu einem Mittelwert geringer und in der anderen höher dosiert und somit die Leber mehr oder weniger belastet.

Patienten, die keine, eine oder mehrere Gaben hepatotoxischer Chemotherapeutika in geringerer Menge vor der Intervention erhalten haben, bildeten die Gruppe A, während die Patienten, die ein oder mehrere hepatotoxische Chemotherapeutika in höherer Menge erhalten haben, der Gruppe B zugeordnet wurden.

3.11.6 Postinterventionelle Entwicklung der Patienten

Um nun die hepatische Regeneration nach der TACE zu beurteilen, musste neben der SIR-Klassifikation eine weitere Variable geschaffen werden. Dies war notwendig, da die Patienten mehrheitlich in Kategorie A einzustufen waren, wodurch keine Merkmalsunterscheidung vorlag.

Hierfür wurde definiert, dass die TACE, so minimalinvasiv und komplikationslos sie ist, trotzdem als Stressor für die Leber zu werten ist. Sie beeinträchtigt die Funktionalität der Leber und kann damit labortechnisch abgebildet werden.

Da es sich bei dem Patientenkollektiv jedoch per definitionem um lebergeschädigte Menschen handelte, ist der reine Vergleich der nach der TACE erhobenen Laborwerte mit den entsprechenden Referenzbereichen wenig aussagekräftig. Zudem kann eine Veränderung auch aufgrund einer Veränderung des Wachstumsverhaltens der Metastasen zustande kommen, ohne dass die TACE dafür ursächlich wäre.

Um dies zu berücksichtigen, wurde für jeden Patienten das in der Radiologie und Neuroradiologie der Robert Janker Klinik Bonn gewonnene präinterventionelle Labor als Referenzwert des jeweiligen Patienten gewertet. Die Werte wurden in dieser Patientengruppe mindestens einen, maximal aber 14 Tage vor der Intervention erfasst. Um der vorgeschädigten Leber Zeit zur Regeneration zu gewähren, aber eine Irreführung durch einen Krankheitsprogress möglichst klein zu halten, wurde die Zeit, in der das zur Auswertung kommende postinterventionelle Labor angefertigt worden sein musste, auf einen Monat nach der TACE beschränkt. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Teiltransplantate nach zwei Monaten ihr Ausgangsvolumen wieder erreichen können. Zur Auswertung wurden leberspezifische und leberassoziierte Werte bestimmt (AP, GGT, GPT, GOT, LDH).

3.12 Fehlerberechnungen der Bildauswertung

Bei der Bestimmung des funktionellen Leberparenchyms und damit der Metastasenlast, der TACE-Last und des Gesamtlebervolumens ergaben sich über die Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Laborwerte hinaus zwei Fehlerquellen.

Zum einen ist hier die Messungenauigkeit des Auswertenden zu nennen. Das Markieren des zu bestimmenden Volumens pro Schicht war abhängig von der Präzision des Bearbeiters und damit letztlich von seiner Routine. Um dem Rechenschaft zu tragen, wurden ein maximaler und ein minimaler Arbeitsfehler bestimmt. Hierzu wurde sowohl bei der ersten als auch bei der letzten begutachteten MRT-Untersuchung der Fälle das Gesamtlebervolumen sechsmal berechnet, um anschließend den mittleren Fehler (σ_z) über das arithmetische Mittel (\bar{z}) zu bestimmen.

Dabei ist n die Anzahl der Werte und z_i die Abweichung der einzelnen Messwerte.

$$\bar{z} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_i$$

$$\sigma_z = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}$$

So ergeben sich aus der Berechnung folgende Werte für die minimalen und maximalen Arbeitsfehler:

(Tabelle 3.5: Maximale und minimale Arbeitsfehler.)

	maximaler Fehler (cm ³)	minimaler Fehler (cm ³)
I	2499,8	1593,9
II	2400,0	1600,4
III	2418,8	1631,2
IV	2423,5	1624,0
V	2426,1	1622,9
VI	2421,9	1622,8
\bar{z}	2431,7	1615,9
σ_z	34,6	15,0

In Relation zu den insgesamt 86 ausgewerteten MRT-Untersuchungen der Fälle mit kolorektalem und Mammakarzinom mit einem Mindestvolumen von 1104,07 cm³, einem maximalen Volumen von 2983,45 cm³, einem Mittel von 1745,71 cm³ und einer Standardabweichung von 388,38 cm³ betragen damit der maximale Fehler 1,98 % und der minimale Fehler 0,86 % mit einem Mittel von 1,42 %.

Die zweite Fehlerquelle ergab sich aus dem Volumetrieprogramm. Dieses berechnet die Volumina eher zylindrisch von Schicht zu Schicht mit anschließender Aufsummierung zum Gesamtvolumen der markierten Struktur. Da sowohl die Leber als auch die Metastasen jedoch eher einer Kugel entsprechen (vor allem in ihrer Oberfläche), ergeben sich hieraus weitere Messungenauigkeiten.

Um eine angemessene Fehlerabschätzung vornehmen zu können, wurde ein definiertes Volumen benötigt, das durch die gleiche MRT-Sequenz, am besten mit Lebersignal, abgebildet wurde.

Konkret gestaltete sich folgender Aufbau als praktikabel:

Das Lebersignal wurde durch eine frische Schweineleber erzeugt, die bildmorphologisch der menschlichen Leber nahekam. Als definierte Volumina wurden drei Vertreter der Gattung *Solanum lycopersicum* (Rispentomaten) zwischen den Leberlappen positioniert und zur späteren Differenzierung voneinander mit Fischölkapseln markiert.

Die Definition der jeweiligen Volumina gelang durch Bestimmung der Massen (M) auf einer pharmazeutischen Waage und unter Verwendung der mittleren Dichte (ρ) von ~ 975 kg/m³ oder 0,975 g/cm³ und der folgenden Volumen-Formel:

$$V = \frac{M}{\rho}$$

(Tabelle 3.6: Massen und Volumen der Testobjekte.)

Tomaten	M (g)	V (cm ³)
I	30,83	31,62
II	34,04	34,91
III	46,10	47,28

Diese konnten mit folgenden durch das Volumetrieprogramm errechneten Werten verglichen werden:

(Tabelle 3.7: Differenz der Bildvolumetrie vom errechneten Volumen in %.)

Tomate	V (cm ³)	Differenz (%)
I	29,95	5,284
II	33,436	4,231
III	44,739	5,378

Hieraus ergaben sich ein minimaler Fehler von 4,231 % und ein maximaler Fehler von 5,378 % sowie ein durchschnittlicher Fehler von 4,964 %.

Unter Einbeziehung des im Vorfeld berechneten Fehlers durch die Messungenauigkeit des Auswertenden ergab sich für die Auswertung somit ein systemischer Fehler von 3,544 % am Gesamtvolumen.

4 Ergebnisse

4.1 Mammakarzinom

4.1.1 Patienten

Die 18 Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom im Alter von 31 bis 85 Jahren, mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einem mittleren Alter von rund 58 Jahren, wurden zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.10.2015 mit insgesamt 44 DEB-TACE-Behandlungen in der Radiologie und Neuroradiologie der Robert Janker Klinik Bonn versorgt.

4.1.2 Primarius

In der Mehrzahl der Fälle ($n = 10$; 55,5 %) handelte es sich bei dem Primärtumor um ein duktales Adenokarzinom der Brust. Des Weiteren wurden lobuläre Karzinome ($n = 5$; 27,7 %), ein in der Histologie nicht näher beschriebenes Adenokarzinom und zwei Mammakarzinome ohne Möglichkeit zur Differenzierung des Ursprungsgewebes identifiziert.

Bei zehn Patientinnen wurde eine Überexpression des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) nachgewiesen. Auch das Protein Ki-67, das als Proliferationsmarker dient, überstieg bei 55,5 % der Patientinnen bereits deutlich den Normwert, der bis zu 3 % erreichen kann.³⁵ In acht Fällen konnte dazu keine Aussage getroffen werden. Positive Bestimmungen für die Expression von Östrogenrezeptoren konnten in 55,5 % der Fälle und für Progesteronrezeptoren in 44,4 % der Fälle ($n = 8$) nachgewiesen werden.

Obwohl bei den meisten Patientinnen eine konstante Konstellation dieser Werte bestand, kam es in Einzelfällen bei der zweiten TACE, wie bei Patientin M16 zu sehen, zu unterschiedlichen Ergebnissen der Histologie im Vergleich zur ersten TACE.

(Tabelle 4.1: Charakteristika der Primarii vor Intervention.)

Patient	TACE I-V	Alter	Primarius	HER2/neu	Ki67 in %	Östrogenrezeptor in %	Progesteronrezeptor in %
M1 I		31	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	5	40
M1 II		31	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	5	40
M1 III		31	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	5	40
M1 IV		32	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	5	40
M1 V		32	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	5	40
M2 I		43	Adeno-Karzinom	exprimiert	30	8	12
M2 II		44	Adeno-Karzinom	exprimiert	30	8	12
M2 III		45	Adeno-Karzinom	exprimiert	30	8	12
M3 I		45	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	10	12	6
M3 II		45	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	10	12	6
M4 I		72	Keine Angabe	exprimiert	31	1	1
M4 II		72	Keine Angabe	exprimiert	31	1	1
M5 I		73	Lobuläres Karzinom	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M5 II		73	Lobuläres Karzinom	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M8 I		67	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	34	96 neg.	
M8 II		67	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	34	96 neg.	
M8 III		67	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	34	96 neg.	
M12 I		76	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	Keine Angabe	neg.
M12 II		76	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	Keine Angabe	Keine Angabe	neg.
M15 I		42	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	30	neg.	neg.
M16 I		53	Lobuläres Karzinom	exprimiert	20	2 neg.	
M16 II		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M17 I		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M17 II		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M17 III		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M17 IV		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M17 V		68	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	50	99	40
M18 I		84	Duktales Adeno-Karzinom	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M20 I		42	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M21 I		49	Lobuläres Karzinom	exprimiert	10	90	100
M25 I		63	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M25 II		63	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M25 III		65	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M25 IV		65	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M25 V		65	Duktales Adeno-Karzinom	neg.	Keine Angabe	neg.	neg.
M26 I		75	Lobuläres Karzinom	neg.	36	1	8
M26 II		75	Lobuläres Karzinom	neg.	36	1	8
M27 I		46	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M27 II		46	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M27 III		47	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
M33 I		58	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	33	74	17
M33 II		58	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	33	74	17
M33 III		58	Duktales Adeno-Karzinom	exprimiert	33	74	17
M40 I		76	Lobuläres Karzinom	neg.	Keine Angabe	Keine Angabe	neg.

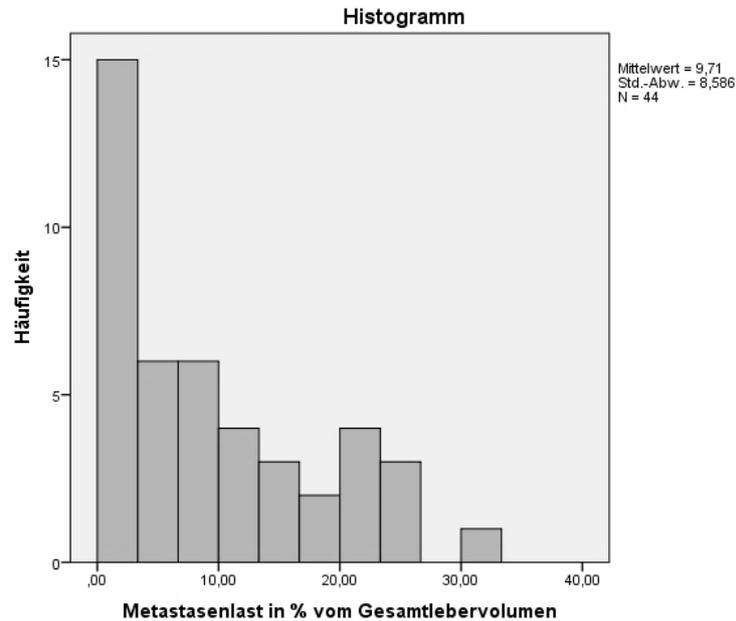
4.1.3 Metastasen-, TACE- und Chemo-Last

4.1.3.1 Metastasen- und TACE-Last

In der Übersicht der Metastasenlast zeichnete sich eine Gruppe von 44 Fällen ab, die sich mit einem Minimum von 0,56 % bis zu einem Maximum von 30,43 % präsentierte. Der Mittelwert betrug 9,71 % mit einer Standardabweichung von 8,59 %, während der Median bei 7,63 % lag.

Mit welcher Häufigkeit Metastasen gleicher Volumina gezählt wurden, ist in der folgenden Grafik dargestellt:

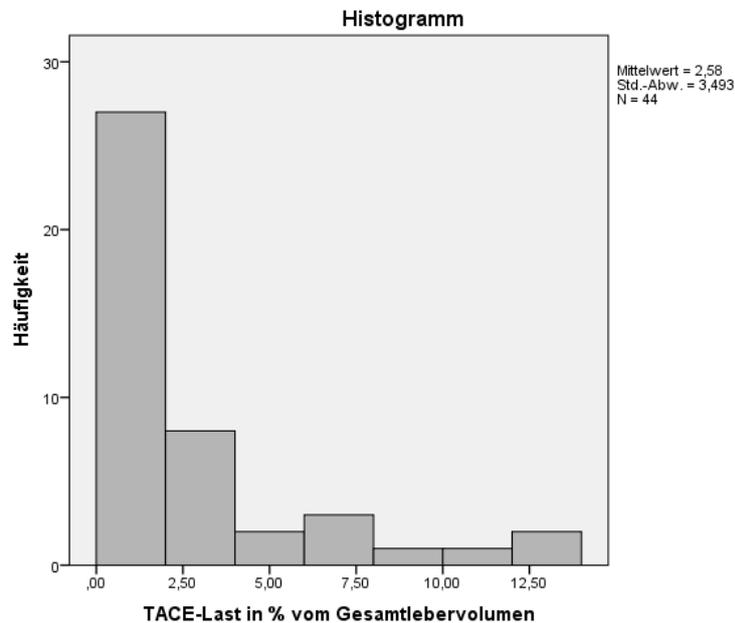
(Abbildung 4.1: Metastasenvolumen in Prozent vom Gesamtlebervolumen, in Abhängigkeit zur Häufigkeit ihres Auftretens.)



Für die TACE-Last (als Maß für die Vorschädigung des Leberparenchyms durch im Vorfeld durchgeführte TACE-Anwendungen) ergab sich ein Minimum von 0,41 % mit einem Maximum von 12,69 %. Allerdings wies keine der Patientinnen vor der ersten TACE eine TACE-Last auf, weshalb die tatsächlich kleinste TACE-Last, also 0 %, 18-mal im ersten Intervall der Häufigkeitsverteilung auftritt. Der Mittelwert betrug 2,58 % mit einer Standardabweichung von 3,49 % und einem Median von 1,12 %.

Im Folgenden wird die Häufigkeitsverteilung dieser Werte gezeigt:

(Abbildung 4.2: Volumen der, durch TACE verursachten, Nekrosen in Prozent vom Gesamtlebervolumen, in Abhängigkeit zur Häufigkeit ihres Auftretens.)



Die Inkongruenz dieser Werte ergab sich aus den zwischen den Behandlungen stetig anhaltenden physiologischen und pathologischen Umbauprozessen. So kam es zu einer Vermehrung des Metastasenvolumens trotz zuvor erfolgreicher TACE. Gründe dafür waren Neumetastasierungen oder eine Volumenzunahme von nicht mitbehandelten Metastasen.

Darüber hinaus kam es zu einer Verkleinerung der TACE-Last durch die Regeneration des Lebergewebes oder die schlicht resorptiv bedingte Verkleinerung der Nekrosezone.

4.1.3.2 Chemo-Last

Zur Kategorisierung der Chemo-Last, welche in der vorliegenden Studie zur Abschätzung des durch vorherige hepatotoxische Chemotherapeutika verursachten Parenchymschadens herangezogen wird, wurden alle vor der entsprechenden TACE verabreichten Einzeldosen eines Chemotherapeutikums addiert und im Anschluss durch die Gesamtzahl der TACE dividiert, um den Mittelwert für das Patientenkollektiv zu ermitteln. Dies wurde für alle angewendeten Therapeutika separat durchgeführt. Mit Hilfe der im Vorfeld für jeden Patienten berechneten Summendosis konnte jeder Fall (Patient vor entsprechender TACE) kategorisiert werden.

Die folgende Tabelle zeigt, in welchen Fällen welches Zytostatikum zum Einsatz kam und welche Dosis (beziehungsweise mg/m²) insgesamt verabreicht wurde. Zudem sind die Mittelwerte für dieses Kollektiv aufgeführt und in wie vielen Fällen Patienten Dosen über- (größer) oder unterhalb (kleiner) des Mittelwerts erhalten haben.

(Tabelle 4.2: Übersicht der verabreichten hepatotoxischen Zytostatika (Werte gerundet).)

n (Gesamt) = 44	Capecitabine (mg)	Paclitaxel (und Derivate) (mg/m ²)	Cyclophosphamid (mg/m ²)	MTX (mg/m ²)	Doxorubicin (mg/m ²)
Einsätze x von 44	25	34	19	5	28
Gesamtzahl	1455000	55828	27800	1110	4200
Mittelwert	33068	1269	632	25	95
n = größer	25	19	17	5	17
n = kleiner	0	15	2	0	11

Durch die Kombination von mehreren Chemotherapeutika in einer Patientenhistorie, aber auch durch den Einsatz von Zytostatika zwischen zwei TACE kam es vor, dass ein Patient bei den ersten Erhebungen unterhalb des Schwellenwertes lag, bei einer späteren TACE jedoch darüber (siehe Patientin M27).

Bei der Begutachtung der so erstellten Untergruppen lässt sich erkennen, dass für Paclitaxel (und Derivate) 44,12 %, für Cyclophosphamid 10,53 % und in der Gruppe für Doxorubicin 39,29 % der Fälle unter dem durchschnittlichen Gebrauch der jeweiligen Chemotherapeutika liegen. Durch die Überschneidung aller Untergruppen entsteht unter Anwendung der zuvor beschriebenen Regeln eine Gruppe mit "geringerer" Chemo-Last und eine Gruppe mit "höherer" Chemo-Last. So bleiben lediglich vier Fälle (9,1 %) übrig, die der ersten Gruppe zugeteilt werden können (siehe Tabelle 8.1). (Die Gabe von Doxorubicin in vorangegangenen TACE-Sitzungen wurde als normale Chemotherapeutikagabe berücksichtigt).

4.1.4 Sphärische Embolisate

Die Intervention wurde in allen vorliegenden Fällen mit Doxorubicin in einer Dosierung von 25–100 mg durchgeführt. Je nach Größe, Ausdehnung und Lage der Zielmetastase(n) wurden gezielt spezifische Embolisate, Mengen und Größen ausgewählt.

(Tabelle 4.3: Verwendete Embolisate, absolute und prozentuelle Zahlen.)

n = 44	Einsätze x von 44	% von Gesamt (gerundet)
DCB	25	56,82
Embocept	11	25
HepaSphere	8	18,18

4.1.5 Postinterventionelle Entwicklung

Zur Generierung einer Bewertung der postinterventionellen Entwicklung wurden die Laborwerte, die maximal zwei Wochen vor der TACE abgenommen wurden, mit denen verglichen, die maximal einen Monat nach der TACE bestimmt wurden. Wesentlich waren hier die leberspezifischen und laborassoziierten Werte wie AP, GGT, GPT, GOT und LDH.

Ziel war es, zwei Gruppen von Patienten zu unterscheiden: auf der einen Seite die Patienten, die von einer TACE zu diesem Zeitpunkt nicht profitieren, also exazerbieren würden, und auf der anderen Seite Patienten, die zu diesem Zeitpunkt von der Behandlung profitieren würden.

Letztere Gruppe zeichnete sich dadurch aus, dass die Laborwerte einen Monat nach der Intervention auf ihren Ausgangswert oder darunter zurückkehrten. Da die Patienten jedoch durch die TACE nicht von ihrer Grunderkrankung geheilt wurden, sondern diese zur mittelfristigen Aufrechterhaltung der Leberfunktion beiträgt, musste ein limitierter Toleranzbereich geschaffen werden, in dem eine Erhöhung über den Ausgangswert hinaus vertreten werden konnte.

In Annäherung an einen solchen Toleranzbereich und zur Evaluation der zugrunde liegenden Laborwerte wurden fünf Toleranzbereiche festgelegt und die einzelnen Laborwerte daraufhin ausgewertet.

Schnell wurde deutlich, dass GPT und GOT viele ungültige Werte aufwiesen (jeweils 47,73% aller Fälle), wodurch die Vergleichbarkeit erschwert wurde. Des Weiteren wurden innerhalb des Betrachtungshorizontes zwar 69,6 % beziehungsweise 73,9 % der Werte einbezogen, allerdings waren 43,5 % der Daten zur GPT und 39,1 % der Daten zur GOT bereits im ersten Toleranzbereich von 10 % inkludiert. Dies galt ebenfalls für die LDH, die zwar 93 % der Werte bis zu einem Toleranzbereich von 100 % abdeckte, allerdings bereits 58,1 % bis zu einem Toleranzbereich von 10 % vertrat.

Daher wurde hier bereits eine deutlich sensiblere und qualitativ sinnvollere Selektion nach AP und GGT festgehalten (siehe Tabelle 8.2 und 8.3). Um diese These zu stützen, wurde die Gruppe der zur Remission gezählten Patienten für zwei Fälle bestimmt.

Zum einen ist die Gruppe zu nennen, die für alle fünf Parameter gültige Werte aufwies und zum anderen die durch AP und GGT beschriebene Gruppe. Diese wurden miteinander verglichen.

In der folgenden Graphik sind beide Gruppen übereinandergelegt dargestellt. Die markierten Felder signalisieren, dass der entsprechende Fall ab dem angegebenen Toleranzbereich in die Remissions-Gruppe eingeordnet wurde. Die mit „X“ markierten Felder zeigen die Änderungen, die sich durch die alleinige Betrachtung von AP und GGT ergeben (fehlende Werte werden nicht berücksichtigt).

(Tabelle 4.4: Tabellarische Darstellung zur Gruppeneinteilung der Fälle bei unterschiedlichen Toleranzbereichen. Grau hinterlegte Felder zeigen eine Remission im entsprechenden Toleranzbereich an. Felder mit einem X werden bei alleiniger Betrachtung von AP und GGT zusätzlich als Remission gewertet.)

Patient TACE I-V	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
M1 I					X
M1 II					
M1 III					
M1 IV			X		
M1 V					
M2 I					
M2 II					
M2 III					
M3 I			X	X	
M3 II					
M4 I					
M4 II		X	X	X	
M5 I					
M5 II					
M8 I					
M8 II					
M8 III					
M12 I					
M12 II					
M15 I					
M16 I					
M16 II					
M17 I					
M17 II					
M17 III	X				
M17 IV					
M17 V					
M18 I					
M20 I					
M21 I					
M25 I					
M25 II		X			
M25 III					X
M25 IV					
M25 V			X		
M26 I					
M26 II					
M27 I					
M27 II					
M27 III					
M33 I	X	X	X	X	X
M33 II					
M33 III					
M40 I					

Beim Vergleich dieser Selektionsverfahren wurde im Wesentlichen eine Linksverschiebung beobachtet, wobei in sechs Fällen eine Remission bereits in einen kleineren Toleranzbereich fiel. Allerdings wurden auch drei Fälle als Remission gewertet, die zuvor durch GPT, GOT oder LDH herausgefiltert wurden. Hier war die GOT in allen drei Fällen deutlich über den 100 %-Toleranzbereich erhöht, die GPT in zwei Fällen und die LDH nur in einem der Fälle.

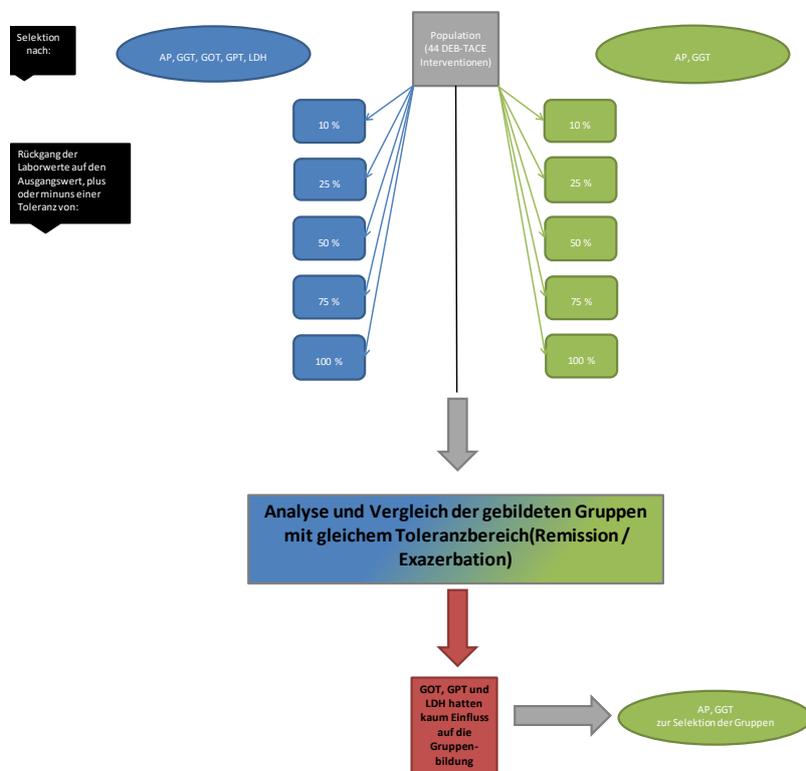
So wurde insgesamt eine sukzessive Erhöhung der Fallzahlen innerhalb der Toleranzbereiche generiert, die zunahm, je größer der Toleranzbereich definiert war. Es ergab sich für den Toleranzbereich von 10 % eine Steigerung von 4,5 % der gesamten Patientengruppe und eine Steigerung bis zu 11,4 % im 100 %-Toleranzbereich.

(Tabelle 4.5: prozentuelle Steigerung der als Remission gewerteten Fälle im Vergleich von AP, GGT, GPT, GOT und LDH gegenüber AP und GGT)

Toleranzbereich	Steigerung in %
10 %	4,5
25 %	4,5
50 %	6,8
75 %	9,1
100 %	11,4

Da die GPT-, GOT- und LDH-Werte vergleichsweise wenig Auswirkung auf die Bildung der Gruppen der Remission und damit auch der Exazerbation hatten, wurde im Weiteren für das Mammakarzinom mit der durch die Betrachtung von AP und GGT bestimmten Gruppe gearbeitet.

(Abbildung 4.3: Analyse und Vergleich der gebildeten Gruppen mit gleichem Toleranzbereich (Remission/Exazerbation).)



Zur allgemeinen Beschreibung der Gruppen:

(Tabelle 4.6: Entwicklung der Fallzahlen zur Remission über die Toleranzbereiche in Abhängigkeit zur Anzahl bereits durchgeführter TACE-Anwendungen.)

n = 44	Gesamt	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
I	18	2	3	4	6	8
II	13	2	4	6	8	9
III	7	1	1	2	3	4
IV	3	1	1	2	3	3
V	3	1	1	2	2	2

In dieser Tabelle wurde die Verteilung der Fälle, bei denen eine Remission festgestellt wurde, zusammengefasst. Dazu kam die Häufigkeitsverteilung innerhalb der unterschiedlichen Toleranzbereiche in Bezug zur Gesamtzahl der vorliegenden TACEs I – V. Die Zeile I bedeutet folglich, dass sich die erhobenen Werte auf die erste TACE eines Patienten beziehen, und V, dass sie sich auf die fünfte TACE beziehen.

Natürlich gaben diese Ergebnisse Raum zur Diskussion, jedoch ergab sich insgesamt die Tendenz, dass Patienten nach wiederholten TACE-Anwendungen eher profitierten und damit in Remission gingen. So zeigt beispielsweise der Toleranzbereich 75 %, dass “lediglich“ 33,3 % der Patienten nach der ersten TACE in Remission gingen. Dagegen waren es 61,5 % nach der zweiten TACE, 42,9 % nach der dritten, 100 % nach der vierten und 66,6 % der Patienten nach der fünften TACE.

4.1.6 Korrelations- und Regressionsanalyse

Im nächsten Schritt stellte sich die Frage, ob und wie sich die Toleranzbereiche auf die Bildung von Scoring-Systemen zur prädiktiven Betrachtung des Patientengutes auswirkten. Zur näheren Analyse wurde hierfür die Korrelation der bisher gebildeten und der darüber hinaus zur Verfügung stehenden Variablen in Bezug zu den gebildeten Gruppen der “postinterventionellen Entwicklung“ untersucht.

Trotz initial nachgewiesener stark signifikanter Korrelationen und Regressionen erwiesen sich in der Begutachtung der absoluten Zahlen die Ergebnisse für das hepatisch metastasierte Mammakarzinom in diesem Schritt als klinisch unhaltbar. Da sich anhand der laborchemischen Veränderungen nach der TACE kein Benefit ableiten lässt, wird an dieser Stelle auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Es lässt sich festhalten, dass die bildmorphologischen Up-to-seven-Kriterien sowie das CRP als prädiktive Parameter des STATE-Scores, ebenso wie die GOT-Erhöhung um 25 % und die bildmorphologische Tumorreduktion als prognostische Parameter des ART-Scores zur Verwendung bei sekundären Malignomen der Leber durch Mamma- und kolorektale Karzinome ausgeschlossen werden können.

4.1.7 Mittleres Überleben

Um die Gruppen qualitativ voneinander zu unterscheiden, wurde der Zeitraum zwischen der jeweiligen TACE und dem Versterben oder dem letzten Follow-up des entsprechenden Patienten in Monaten bestimmt und das durchschnittliche Überleben in den Remissions- und Exazerbationsgruppen ermittelt.

(Tabelle 4.7: Diskriminierung der Toleranzbereiche anhand des mittleren Überlebens der Patienten durch Gegenüberstellung von Remission und Exazerbation.)

	Remission	Exazerbation
Fälle von 43	7	36
10 % OOS in M	21,00	16,78
Fälle von 43	10	33
25 % OOS in M	22,10	16,06
Fälle von 43	16	27
50 % OOS in M	20,56	15,63
Fälle von 43	23	20
75 % OOS in M	18,14	16,70
Fälle von 43	25	18
100 % OOS in M	18,16	16,50

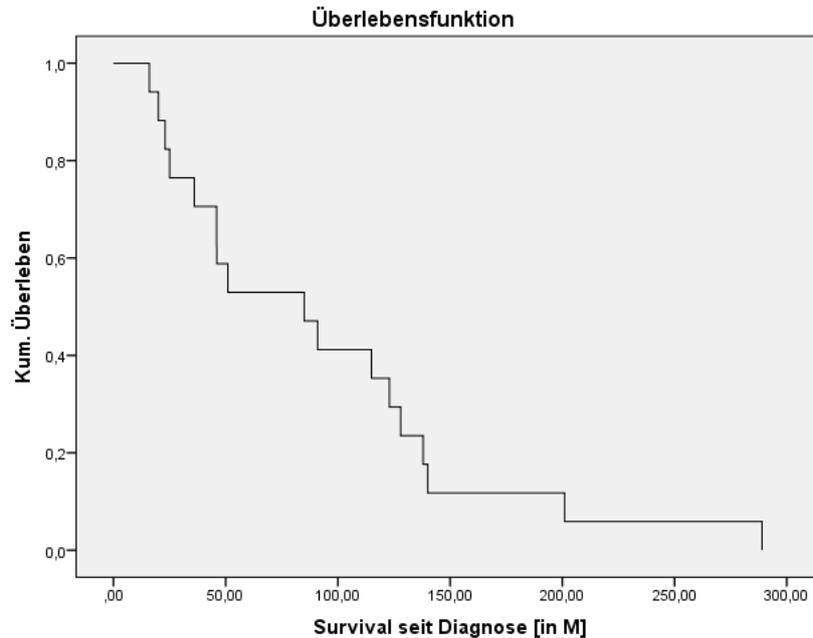
In dieser Tabelle zeigte sich ein deutlicher Ausschlag zugunsten des Toleranzbereiches von 25 % mit einem Benefit von 6,04 Monaten im durchschnittlichen Gesamtüberleben der Gruppe. Zum Zeitpunkt der Ausarbeitung (letzter Stand 13.04.2017) fehlte für diese Berechnung noch ein Fall (ein Patient).

4.1.8 Medianes Gesamtüberleben

Darüber hinaus wurde das Überleben des Patientenkollektivs im Ganzen untersucht. Für 15 der 18 Patientinnen konnte ein Todesdatum verifiziert und ausgewertet werden. Zwei Patientinnen lebten zum Zeitpunkt dieser Auswertung, sodass der letzte Stand als bisherige Überlebenszeit angesehen wurde. Eine Patientin konnte nicht ausfindig gemacht werden und fällt somit aus der Auswertung heraus (letzter Stand 13.04.2017).

Die Ergebnisse zeigen ein durch systemisch-endovaskuläres lokoregionales Therapiekonzept (TACE) erreichtes medianes Gesamtüberleben, welches vom Zeitpunkt des Auffindens von Metastasen 36 Monate und seit der ersten TACE 16 Monate beträgt (siehe Tabellen 8.4-8.5). Folgende Abbildung zeigt das kumulierte Überleben in Monaten seit Diagnosestellung.

(Abbildung 4.4: Kumuliertes Überleben.)



4.1.9 Mediales Gesamtüberleben als Determinante

Es schloss sich eine Begutachtung der Patienten an, wobei die 5 Patienten mit der längsten (Best Case) den 5 Patienten mit der kürzesten (Worst Case) postinterventionellen Überlebenszeit gegenübergestellt wurden.

Die im Weiteren analysierten Daten wiesen dabei nach Kolmogorov-Smirnov-Test (mit Korrektur nach Lilliefors) und Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung auf. Daher wurde eine Korrelationsanalyse unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten Kendall-Tau-b und eine Regressionsanalyse mittels Wilcoxon-Test durchgeführt.

Korrelation:

Mit einer Korrelation von $p < 0,05$ fand sich hier eine Signifikanz zwischen dem medialen Gesamtüberleben und den vor der Intervention bestimmten Werten der AP und LDH (Tabelle 8.6).

Regression:

Diese Korrelation wurde mit einer Signifikanz von $p = 0,005$ bestätigt (Tabelle 8.7-8). Darüber hinaus zeigten sich noch Zusammenhänge, die obwohl nicht signifikant doch auffällig waren und so als "scheinbare" Faktoren mit in die folgende Darstellung eingeflossen sind. Als Status wurde in diesem Zusammenhang das radiologisch gesicherte Wachstumsverhalten der Tumormasse vor der TACE zusammengefasst.

Durch die gewonnenen Daten konnten folgende in Tabelle 4.8 festgehaltene Faktoren isoliert werden, welche sich auf das mediale Gesamtüberleben auswirken. Zudem zeigen die Daten, welche Befundkonstellationen eine Remission nach TACE begünstigen und welche nicht. Hier fielen neben den in der Korrelations- und Regressions-Analyse gefundenen Daten noch andere (nicht signifikante; "scheinbare") Parameter auf, welche ebenfalls mit aufgeführt wurden.

(Tabelle 4.8: Übersicht zur Gegenüberstellung der Best Case und Worst Case-Gruppen mit signifikanten und scheinbar prognostisch günstigen Faktoren.)

Mamma-CA		
Best Case mOS: 32,2 M.		Worst Case mOS: 4,2 M.
Signifikant		
AP:	< 100 U/l	> 100 U/l
LDH:	< 300 U/l	> 300 U/l
Scheinbar (wenn exprimiert)		
Ki67:	> 30 %	< 30 %
ER:	> 10 %	< 10%
PR:	> 10 %	< 10 %
Status:	variabel	Progress

4.1.10 Leberreserve

Aus den Daten geht hervor, dass die Leberfunktion bei hepatisch metastasierten Tumoren oft der Faktor ist, der das Überleben der Patienten bestimmt.

Aufgrund der enormen Plastizität und Regenerationsfähigkeit der Leber ist es jedoch auch heute kaum möglich, lediglich anhand der leberspezifischen und leberassoziierten Laborwerte deren Status abzuwägen.

Anhand der im vorigen Absatz definierten Patientengruppen wurde im Weiteren untersucht, wie Metastasen- und Chemo-Last verteilt sind und ob sich eine Aussage zur jeweiligen Reserve, also einem von der Leber in der Regel tolerierten Umfang, treffen lässt.

Korrelation:

Es ergab sich aus der verabreichten Menge von Paclitaxel und seinen Derivaten eine signifikante Korrelation von $p < 0,05$ (Tabelle 8.9). Anhand der Betrachtung der Mittelwerte von Metastasen- und Chemo-Last wurde die Leberreserve anhand eines Ampelschemas eingeschätzt, wobei Werte unterhalb des Mittels der Best Case-Gruppe als Reserve (grün), der Bereich zwischen den Gruppen als mögliche Reserve (gelb) und Daten über dem Worst Case-Wert als keine Reserve (rot) eingestuft wurden (Tabellen 8.10-11). Zudem fiel auf, dass in der Best Case-Gruppe maximal 2 hepatotoxische Chemotherapeutika gegeben wurden, wohingegen es in der Worst Case-Gruppe 3–4 dieser Substanzen waren.

So ergaben sich die in Tabelle 4.9 zusammengefassten Werte:

(Tabelle 4.9: Leberreserve im Hinblick auf Metastasen-/Tumorlast und Chemo-Last.)

Mamma CA		Reserve	Best \emptyset	Worst \emptyset
Metastasen-Last:		< 9 %	9%	14%
Chemo-Last:	unterschiedliche hepatotoxische Chemotherapeutika	≤ 2	max. 2	min. 3
	Paclitaxel	$\leq 980 \text{ mg/m}^2$	983 mg/m^2	3839 mg/m^2

4.1.11 TACE-freie Intervalle

Abschließend wurde geprüft, in welchem Abstand zueinander die Interventionen durchgeführt wurden. Für das hepatisch metastasierte Mammakarzinom ergab sich im Durchschnitt ein freies Intervall zwischen der Diagnose von hepatischen Metastasen und TACE I von etwa 14 Monaten ($n = 18$), TACE I und II lagen durchschnittlich 1 Monat auseinander ($n = 14$), TACE II und III 5 Monate ($n = 7$), TACE III und IV 4 Monate ($n = 3$) und TACE IV und V 1 Monat ($n = 3$).

4.2 Kolorektales Karzinom

4.2.1 Patienten

Die 21 Patienten (10 Frauen und 11 Männer) mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom wurden zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.10.2015 mit insgesamt 49 DEB-TACE-Behandlungen in der Radiologie und Neuroradiologie der MediClin Robert Janker Klinik Bonn versorgt. Sie befanden sich zwischen dem 35. und 85. Lebensjahr, mit einem medianen Alter von 68 Jahren und einem mittleren Alter von rund 62 Jahren.

4.2.2 Primarius

Es handelte sich in allen nachvollziehbaren Fällen um ein Adenokarzinom, wovon 13 Fälle mittelgradig (61,9 %) und 5 gering differenziert waren. Lediglich von 2 Patienten konnte das Ursprungsgewebe nicht ermittelt werden und in einem Fall wurde der Differenzierungsgrad nicht aufgeführt. RAS-Mutationen wurden in 7 (33 %) Tumoren nachgewiesen, dabei konnten 2 N- und K-RAS und 5 K-RAS mutierte Tumore identifiziert werden. 7 Fälle wiesen keine RAS-Mutation auf und bei weiteren 7 Patienten konnte ein Mutationsstatus nicht verifiziert werden.

(Tabelle 4.10: Charakteristik der Primarii mit Differenzierungsgrad und Mutationsstatus.)

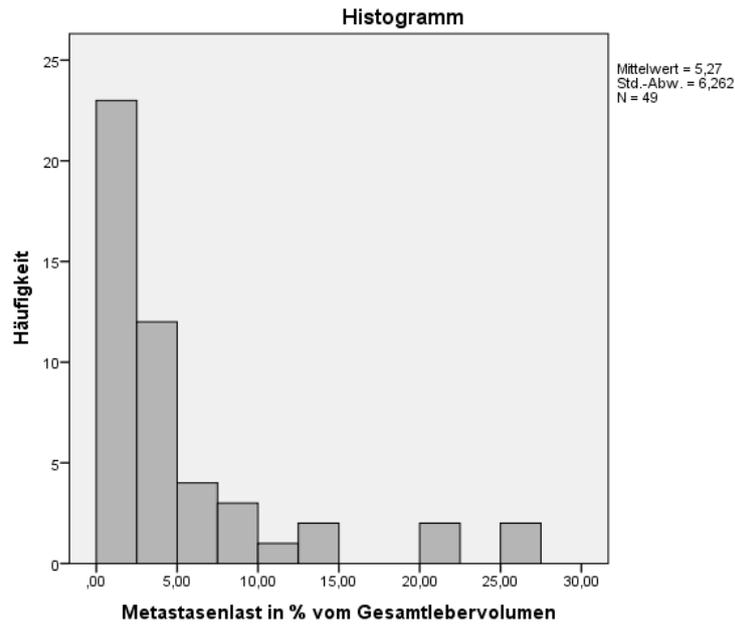
Patient	TACE I-V	Geschlecht	Alter	Primarius	Differenzierungsgrad	RAS-Mutation
CR1 I		Mann	69	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR1 II		Mann	69	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR1 III		Mann	69	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR1 IV		Mann	69	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR2 I		Mann	55	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR2 II		Mann	55	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR6 I		Frau	53	Adenokarzinom	gering	keine
CR6 II		Frau	53	Adenokarzinom	gering	keine
CR7 I		Mann	74	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR7 II		Mann	74	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR9 I		Mann	83	Adenokarzinom	gering	-
CR9 II		Mann	84	Adenokarzinom	gering	-
CR9 III		Mann	84	Adenokarzinom	gering	-
CR12 I		Mann	69	Adenokarzinom	gering	N und K-RAS
CR12 II		Mann	69	Adenokarzinom	gering	N und K-RAS
CR13 I		Frau	46	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR13 II		Frau	46	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR14 I		Frau	68	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR14 II		Frau	69	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR16 I		Frau	74	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR16 II		Frau	74	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR16 III		Frau	74	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR16 IV		Frau	75	Adenokarzinom	mittelgradig	-
CR17 I		Frau	75	Adenokarzinom	mittelgradig	K-RAS
CR20 I		Frau	35	Adenokarzinom	mittelgradig	N und K-RAS
CR20 II		Frau	35	Adenokarzinom	mittelgradig	N und K-RAS
CR20 III		Frau	36	Adenokarzinom	mittelgradig	N und K-RAS
CR21 I		Frau	84	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR21 II		Frau	84	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR21 III		Frau	84	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR21 IV		Frau	85	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR21 V		Frau	85	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR22 I		Frau	55	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR22 II		Frau	56	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR22 III		Frau	56	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR23 I		Frau	84	Adenokarzinom	mittelgradig	K-RAS
CR24 I		Mann	38	Keine Angabe	Keine Angabe	-
CR24 II		Mann	38	Keine Angabe	Keine Angabe	-
CR24 III		Mann	38	Keine Angabe	Keine Angabe	-
CR24 IV		Mann	38	Keine Angabe	Keine Angabe	-
CR24 V		Mann	38	Keine Angabe	Keine Angabe	-
CR26 I		Mann	40	Keine Angabe	Keine Angabe	keine
CR27 I		Mann	59	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR27 II		Mann	60	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR30 I		Mann	70	Adenokarzinom	gering	K-RAS
CR34 I		Mann	59	Adenokarzinom	Keine Angabe	K-RAS
CR35 I		Mann	50	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR35 II		Mann	50	Adenokarzinom	mittelgradig	keine
CR37 I		Frau	56	Adenokarzinom	gering	K-RAS

4.2.3 Metastasen-, TACE- und Chemo-Last

4.2.3.1 Metastasen- und TACE-Last

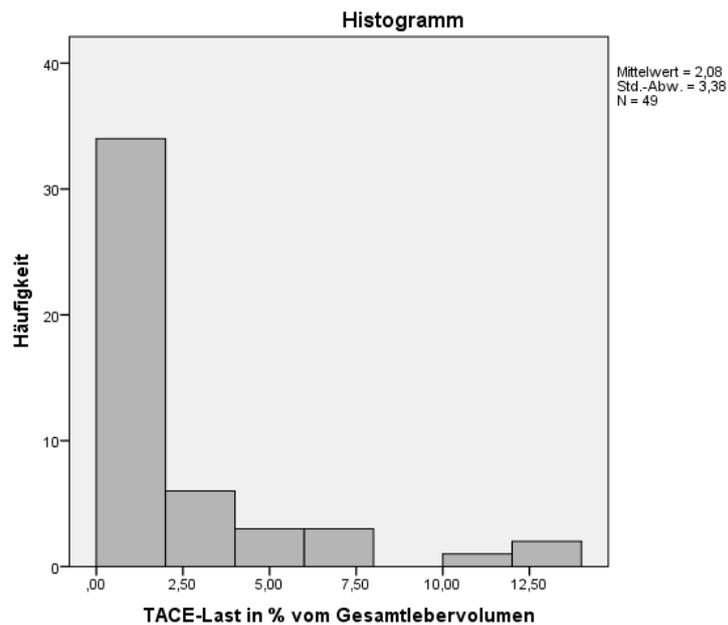
Die statistischen Werte der Metastasenlast aus der Gruppe von 49 Fällen bewegten sich zwischen einem Minimum von 0,23 % und einem Maximum von 26,1 %. Weiterhin ließ sich ein Mittelwert von 5,27 % mit einer Standardabweichung von 6,26 % sowie einem Median von 2,89 % errechnen:

(Abbildung 4.5: Metastasenvolumen in Prozent vom Gesamtlebervolumen, in Abhängigkeit zur Häufigkeit ihres Auftretens.)



Für die TACE-Last konnte ein Minimum von 0,11 % mit einem Maximum von 13,51 % bestimmt werden (wobei die 21 Patienten auch hier vor ihrer ersten Behandlung keine TACE-Last aufwiesen, weshalb faktisch 0 % die minimalste TACE-Last war). Der Mittelwert betrug 2,08 % mit einer Standardabweichung von 3,38 % und einem Median von 2,08 %. Folgende Häufigkeitsverteilung ergibt sich für die Werte der TACE-Last (inklusive 0 %):

(Abbildung 4.6: Volumen der durch die TACE verursachten Nekrosen in Prozent vom Gesamtlebervolumen, in Abhängigkeit zur Häufigkeit ihres Auftretens.)



Auch hier konnten durch physiologische und pathologische Umbauprozesse, die zwischen zwei TACE-Behandlungen stattfanden, erwartete und unerwartete Volumenänderungen erklärt werden.

4.2.3.2 Chemo-Last

Die folgende Tabelle zeigt, in wie vielen der Fälle welches Zytostatikum zum Einsatz kam und welche Dosis (mg/m²) insgesamt verabreicht wurde. Zudem wurden die Mittelwerte für dieses Kollektiv berechnet und in wie vielen Fällen Patienten Dosen über- (größer) oder unterhalb (kleiner) des Mittelwerts erhalten haben.

(Tabelle 4.11: Übersicht zu den verabreichten hepatotoxischen Zytostatika Werte gerundet.)

n (Gesamt) = 49	Capecitabine (mg)	Irinotecan (mg/m ²)	Doxorubicin (mg/m ²)
Einsätze x von 49	16	33	3
Gesamtzahl	3599000	24007	225
Mittelwert	73449	490	5
n = größer	5	14	3
n = kleiner	11	19	0

In den Gruppen mit der Capecitabin- und Irinotecan-Gabe zeigte sich, dass 68,8 % beziehungsweise 57,6 % der Fälle weniger als die durchschnittliche Menge des jeweiligen Chemotherapeutikums erhielten (bezogen auf das hier vorliegende Kollektiv).

Nach Berücksichtigung der Überschneidungen zwischen den verschiedenen Chemotherapeutika konnte eine Gruppe mit „geringer“ Chemo-Last mit einer Größe von 13 Fällen (26,5 %) ermittelt werden (siehe Tabelle 8.12). (Hier wurde die Gabe von Irinotecan während vorangegangener TACE-Sitzungen als normale Chemotherapeutikagabe gewertet.)

4.2.4 Sphärische Embolisate

Je nach Größe, Ausdehnung und Lage der Zielmetastase(n) wurden verschiedene sphärische Embolisate verwendet. Diese wurden, wie für kolorektale Karzinome indiziert, für die Intervention mit Irinotecan in einer Dosierung bis zu 100 mg beladen.

(Tabelle 4.12: Einsatz der verschiedenen Embolisate, absolut und prozentuell.)

n = 49	Einsätze x von 49	% von Gesamt (gerundet)
DCB	30	61,2
Embocept	11	22,4
HepaSphere	5	10,2
LifePearl	2	4,1
keine Angabe	1	2,0

4.2.5 Postinterventionelle Entwicklung

Für die Beurteilung der postinterventionellen Entwicklung musste die fehlende Verwertbarkeit von GPT und GOT durch das Fehlen einiger Laborwerte akzeptiert werden. Zudem lagen die übrigen Werte mit 55,6 % im Toleranzbereich von 10 % und mit 100 % im Toleranzbereich von 75 %, wodurch hier keine Filterfunktion mehr ausgeübt wurde.

Die LDH wies ähnliche Werte auf wie beim Mammakarzinom mit einer in der initialen Hürde abgebildeten Mehrheit von 53,5 % und einer bis zum Toleranzbereich von 100 % eingeschlossenen Fallzahl von 95,3 %. Allerdings war die Verteilung hier deutlich asymmetrischer, sodass der LDH in dieser Patientengruppe eine deutliche Filterfunktion zukam. Aus diesem Grund wurde der LDH-Wert für die Patienten mit kolorektalem Karzinom im Weiteren neben AP und GGT zur Erfassung der postinterventionellen Entwicklung einbezogen (siehe Tabellen 8.13 und 8.14).

Um die Auswirkung auf die Gruppenbildung zu demonstrieren, wurden alle drei Gruppen (Gruppe I wurde durch alle Laborwerte selektiert, Gruppe II durch AP, GGT und LDH, Gruppe III durch AP und GGT) berücksichtigt und verglichen (fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt).

Graphisch wurden die Remissionen in der entsprechenden Ausprägung des Toleranzbereiches gekennzeichnet. Um alle drei Gruppen auf einen Blick unterscheiden zu können, wurde die Gruppenbestimmung durch alle Laborwerte als Basis abgebildet.

Die Änderungen durch Limitation der selektiven Parameter wurde wie folgt kenntlich gemacht: Die Markierung „O“ steht für die Veränderung der Gruppe, die durch AP, GGT und LDH bestimmt wurde und „X“ stellt die Änderung der Gruppe dar, die durch Selektion mit AP und GGT hervorgerufen wurde. Zudem wurden sechs Fälle aussortiert, die durch das Fehlen von Werten nicht eingeteilt werden konnten (rot markiert).

(Tabelle 4.13: Tabellarische Darstellung zur Gruppeneinteilung der Fälle bei unterschiedlichen Toleranzbereichen. Grau hinterlegte Felder zeigen eine Remission im entsprechenden Toleranzbereich an. Wird AP, GGT und LDH zur Selektion der Fälle genutzt, sind die mit O gekennzeichneten Felder, bei AP und GGT die mit X gekennzeichneten Felder zusätzlich als Remission zu werten.)

Patient TACI	10%	25%	50%	75%	100%
CR1 I					
CR1 II					
CR1 III	X				
CR1 IV					
CR2 I					
CR2 II					
CR6 I					
CR6 II	X				
CR7 I	X	X			
CR7 II					
CR9 I					
CR9 II	X	X	X		
CR9 III					
CR12 I					
CR12 II					
CR13 I					
CR13 II					
CR14 I					
CR14 II					
CR16 I					
CR16 II					
CR16 III		X			
CR16 IV					
CR17 I					
CR20 I	O/X	O/X			
CR20 II					
CR20 III					
CR21 I	O/X	O/X			
CR21 II					
CR21 III	O/X	O/X			
CR21 IV					
CR21 V	X	X	X	X	
CR22 I					
CR22 II	X				
CR22 III					
CR23 I					
CR24 I					
CR24 II					
CR24 III	X				
CR24 IV		X			
CR24 V					
CR26 I					
CR27 I					
CR27 II					
CR30 I					
CR34 I					
CR35 I					
CR35 II					
CR37 I					

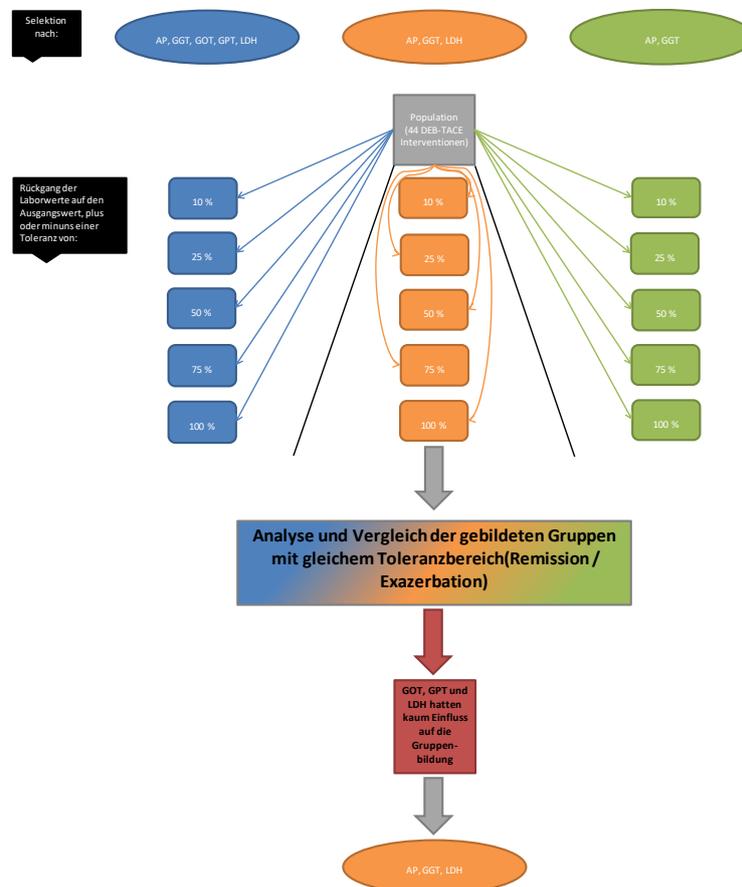
Im direkten Vergleich der Gruppen wurde der durch die LDH aufgebaute Selektionsdruck deutlich, der die allein durch AP und GGT veränderten Toleranzbereiche von zwölf Fällen auf drei veränderte Fälle reduzierte. Durch die dominierende Linksverschiebung zeigte sich eine deutlich stärkere Veränderung im Bereich der Toleranz von 10 % und 25 %. Diese wurde mit steigendem Toleranzbereich immer geringer, wobei sich die Fälle in Toleranzbereichen von 100 % nicht mehr veränderten.

(Tabelle 4.14: Prozentuelle Steigerung der als Remission gewerteten Fälle. Verglichen wird hier die Selektion durch AP, GGT, GPT, GOT und LDH bzw. AP, GGT und LDH und letztlich AP und GGT.)

Toleranzbereich	Steigerung in %		
	alle auf AP/GGT/LDH	alle auf AP/GGT	AP/GGT/LDH auf AP/GGT
10 %	7,0	23,3	16,3
25 %	7,0	18,6	11,6
50 %	0,0	4,7	4,7
75 %	0,0	2,3	2,3
100 %	0,0	0,0	0,0

Daher wurden im weiteren Verlauf GPT- und GOT-Werte nicht zur Bildung von Remissions- und Exazerbationsgruppen für das kolorektale Karzinom berücksichtigt.

(Abbildung 4.7: Analyse und Vergleich der gebildeten Gruppen mit gleichem Toleranzbereich (Remission/Exazerbation).)



Zur allgemeinen Beschreibung der Gruppen:

(Tabelle 4.15: Entwicklung der Fallzahlen zur Remission über die Toleranzbereiche in Abhängigkeit zur Anzahl bereits durchgeführter TACE Anwendungen.)

n = 44	gewertet	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
I	17	5	5	8	10	10
II	13	1	7	7	9	9
III	7	1	3	7	7	7
IV	4	1	1	3	3	3
V	2	0	0	0	0	1

Für diese Entität wurde durch die Verteilung der Fälle kein konkretes Muster sichtbar. Im Toleranzbereich von 10 % konnte bei 29,4 % der Patienten nach der ersten TACE eine Remission festgestellt werden. Dies änderte sich bereits im Bereich von 25 % durch einen Anstieg der Remissionen nach TACE II (53,8 %). Da ab einem Toleranzbereich von 50 % die Fraktion der Patienten nach TACE III in voller Stärke in Remission geht, überschattet dies die anderen. Jedoch ist auch hier eine kontinuierliche Zunahme der Fallzahlen zu verzeichnen.

4.2.6 Korrelations- und Regressionsanalyse

Die Betrachtung der postinterventionellen Entwicklung war Ausgangspunkt zur Evaluation prädiktiver Faktoren.

Test auf Normalverteilung

Es wurde sowohl mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test (mit Korrektur nach Lilliefors) als auch mit Shapiro-Wilk nach entsprechenden Variablen gesucht. So konnten vier Variablen identifiziert werden, die eine Normalverteilung aufwiesen.

Die AP-Werte erreichten nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test zwar nur eine Signifikanz von $p = 0,168$ auf Normalverteilung, bei der Gegenprobe nach Shapiro-Wilk konnte allerdings eine $p < 0,05$ nachgewiesen werden (siehe Tabelle 8.15). Die GPT und GOT wurden in beiden Tests mit einer $p < 0,05$ signifikant normalverteilt getestet (siehe Tabellen 8.16 und 8.17).

Die Kreatinin-Werte erreichten im Kolmogorov-Smirnov-Test einen $p = 0,001$, bei der Gegenprobe jedoch nur einen $p < 0,05$ (siehe Tabelle 8.18).

Test auf Korrelation und Regression

Mittels Korrelationskoeffizient Kendall-Tau-b wurde nach Korrelationen und mithilfe des Wilcoxon-Tests nach Regressionen zwischen der postinterventionellen Entwicklung und den einzelnen Variablen gesucht.

Toleranzbereich von 10 %:

Korrelation:

Mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ konnte hier eine Korrelation zum funktionellen Leberparenchym nachgewiesen werden (siehe Tabelle 8.19).

Regression:

Mit $p < 0,001$ konnte dieser Korrelation eine Regression zugeordnet werden (siehe Tabellen 8.20 und 8.21).

Toleranzbereich von 25 %:

Korrelation:

Das präinterventionelle Wachstumsverhalten wies hier eine mit $p < 0,05$ signifikante Korrelation auf (siehe Tabelle 8.22).

Regression:

Die Regressionsanalyse bestätigte diesen Zusammenhang mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (siehe Tabellen 8.23 und 8.24).

Toleranzbereich von 50 %:

Korrelation:

Hier konnten drei Korrelate gefunden werden. Mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ zeichneten sich das präinterventionelle Wachstumsverhalten und die CA 19-9-Werte aus. Des Weiteren konnte mit $p < 0,01$ eine Korrelation zu den CEA-Werten nachgewiesen werden (siehe Tabelle 8.25).

Regression:

In der Regressionsanalyse wurden das Wachstumsverhalten und die CEA-Werte mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ und die CA 19-9-Werte mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ positiv getestet (siehe Tabellen 8.26 und 8.27).

Toleranzbereich von 75 %:

Korrelation:

Hier konnte eine Korrelation zum CA 19-9 mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ festgestellt werden (siehe Tabelle 8.28).

Regression:

In der Regression konnte dies mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ bestätigt werden (siehe Tabellen 8.29 und 8.30).

Toleranzbereich von 100 %:

Korrelation:

Im Toleranzbereich von 100 % konnte keine Korrelation zwischen der postinterventionellen Entwicklung und den vorhandenen Variablen gefunden werden.

Demnach blieben zur Bildung eines Scores für die entsprechenden Toleranzbereiche folgende Parameter:

1. 10 %: Funktionelles Parenchym
2. 25 %: Wachstumsverhalten
3. 50 %: Wachstumsverhalten, CEA, CA 19-9
4. 75 %: CA 19-9
5. 100 %: Keine Korrelationen gefunden

Des Weiteren lässt sich festhalten, dass das bildmorphologische Up-to-seven-Kriterium und das CRP als prädiktive Parameter des STATE-Scores sowie die GOT-Erhöhung um 25 % und die bildmorphologische Tumorreduktion als prognostische Parameter des ART-Scores zur Verwendung bei sekundären Malignomen der Leber durch Mamma- und kolorektale Karzinome ausgeschlossen werden können.

4.2.7 Scoring-System

Für die Entität des kolorektalen Karzinoms gestaltete sich die Schaffung eines "Scoring Systems" schwierig, da letztlich nur im Toleranzbereich von 50 % eine hinreichende Anzahl von Variablen zur Verfügung stand.

Trotzdem ließen sich auch aus den anderen Toleranzbereichen Rückschlüsse ziehen.

Im Toleranzbereich von 10 % stellte sich im Vergleich zwischen der Remissionsgruppe, die 8 Fälle umfasste (mit einer Spannweite von 14,47 % und einem daraus hervorgehenden Minimum von 84,82 % sowie einem Maximum von 99,28 % bei einem Mittelwert von 96,54 % und einer Standardabweichung von 4,92 % [siehe Tabelle 8.31]), und der Exazerbationsgruppe, die 35 Fälle umfasste (mit einer Spannweite von 36,44 % und einem daraus hervorgehenden Minimum von 63,22 % sowie einem Maximum von 99,66 % bei einem Mittelwert von 91,36 % und einer Standardabweichung von 8,35 % [siehe Tabelle 8.31]), heraus, dass 62,5 % der Fälle in der Remissionsgruppe ein bildmorphologisch funktionelles Leberparenchym von über 98 % aufwiesen, wobei dies in der Exazerbationsgruppe nur bei 17,14 % der Fall war.

Im Toleranzbereich von 25 % war aufgrund des modularen Aufbaus der beiden zur Verfügung stehenden Variablen ebenfalls nur eine beschreibende Auswertung möglich. So verzeichnete die Gruppe der Remission 12,5 % in Remission befindliche und 37,5 % stabile Tumore, während es in der Exazerbationsgruppe lediglich je 7,4 % waren (siehe Tabelle 8.32).

Im Toleranzbereich von 50 % und 75 % ließ sich eine Systematik zur Separation der beiden Gruppen wie folgt feststellen: Unterschreitet die Summe der jeweiligen Punktwerte, die die Patienten durch entsprechende Labor- oder morphologische Werte erreichten, den angegebenen Cut-off-Wert, so musste davon ausgegangen werden, dass der Patient nach der Behandlung zur Exazerbation neigen würde.

Bei der Erarbeitung dieses Schemas fiel auf, dass viele CA 19-9-Werte der Patienten nicht zur Verfügung standen. Daher wurden zwei Cut-off-Werte angegeben. Der erste wurde unter Ausschluss der CA 19-9-Werte erstellt. Im zweiten Cut-off-Wert ist das CA 19-9 miteinbezogen.

In der folgenden Tabelle 4.16 wurden diese Ergebnisse zusammengeführt:

(Tabelle 4.16: Vorschlag für ein Scoring-System.)

Bereich	50 %		75 %	
Variablen	Wachstumsverhalten	CEA µg/l	CA 19-9 kU/l	CA 19-9 kU/l
Punkte- verteilung	Remission = 8P	0-9 = 10P	0-9 = 10P	0-9 = 10P
	Stabil = 4P	10-19 = 9P	10-19 = 9P	10-19 = 9P
	Progress = 1P	20-29 = 8P	20-29 = 8P	20-29 = 8P
		30-39 = 7P	30-39 = 7P	30-39 = 7P
		40-49 = 6P	40-49 = 6P	40-49 = 6P
		50-59 = 5P	50-59 = 5P	50-59 = 5P
		60-69 = 4P	60-69 = 4P	60-69 = 4P
		70-79 = 3P	70-79 = 3P	70-79 = 3P
		80-89 = 2P	80-89 = 2P	80-89 = 2P
		>90 = 1P	>90 = 1P	>90 = 1P
	Wachstum+CEA	alle 3 Ausprägungen		
Cut-off x<	11P	20P		8P

Anwendung:

Die gegebenen Fälle wurden unter Anwendung der ausgearbeiteten Regeln betrachtet und ausgewertet. Tabelle 4.17 zeigt die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Kategorien und deren prozentuelle Verteilung in Bezug zur Gesamtgruppe. Fehlten notwendige Werte, wurde der Fall als nicht auswertbar betrachtet und innerhalb der Gruppe (Remission oder Exazerbation) dargestellt:

(Tabelle 4.17: Darstellung, wie viel der Remissionen als Remissionen bzw. Exazerbationen als solche erkannt werden.)

n=43	50 % (ohne CA 19-9)			50 %			75 %		
gewertet=	% (gewertet)	% (Gruppe)		% (gewertet)	% (Gruppe)		% (gewertet)	% (Gruppe)	
gewertet=	23			13			11		
Remission (Gesamt)	25			25			29		
Remission (nicht gewertet)	14			19			22		
Remission = Remission	10	43,5	90,9	5	38,5	83,3	6	54,5	85,7
Remission => Exazerbation	1	4,3	9,1	1	7,7	16,7	1	9,1	14,3
Exazerbation (Gesamt)	18			18			14		
Exazerbation (nicht gewertet)	6			11			10		
Exazerbation = Exazerbation	9	39,1	75,0	6	46,2	85,7	3	27,3	75,0
Exazerbation => Remission	3	13,0	25,0	1	7,7	14,3	1	9,1	25,0

Auch hier stellte sich die Frage, wie groß der fälschlich der jeweils anderen Gruppe zugerechnete Teil des Fallkollektives war. Für die Fälle der TACE bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom unterschieden sich prozentuell die im Toleranzbereich von 50 % (unter Berücksichtigung aller drei Werte) und im Toleranzbereich von 75 % falsch positiven/negativen Werte um lediglich 1,4 %. Konkret bedeutet dies eine falsch positive/negative Rate von 7,7 % beziehungsweise 9,1 %.

Wurde im Toleranzbereich von 50 % auf das CA 19-9 verzichtet, konnte durch die strukturellen Veränderungen zwar eine kleinere falsch positive Rate von 4,3 % erreicht werden, jedoch stiegen die falsch negativen Fälle auf 13 % an.

4.2.8 Mittleres Überleben

Weiterhin wurde das durchschnittliche Überleben in den Gruppen bestimmt.

(Tabelle 4.18: Diskriminierung der Toleranzbereiche anhand des mittleren Überlebens der Patienten durch Gegenüberstellung von Remission und Exazerbation.)

	Remission	Exazerbation
Fälle von 37	11	26
10 % OOS in M	26,00	22,19
Fälle von 37	18	19
25 % OOS in M	23,72	22,95
Fälle von 37	24	13
50 % OOS in M	24,29	21,54
Fälle von 37	27	10
75 % OOS in M	24,37	20,50
Fälle von 37	28	9
100 % OOS in M	24,07	20,00

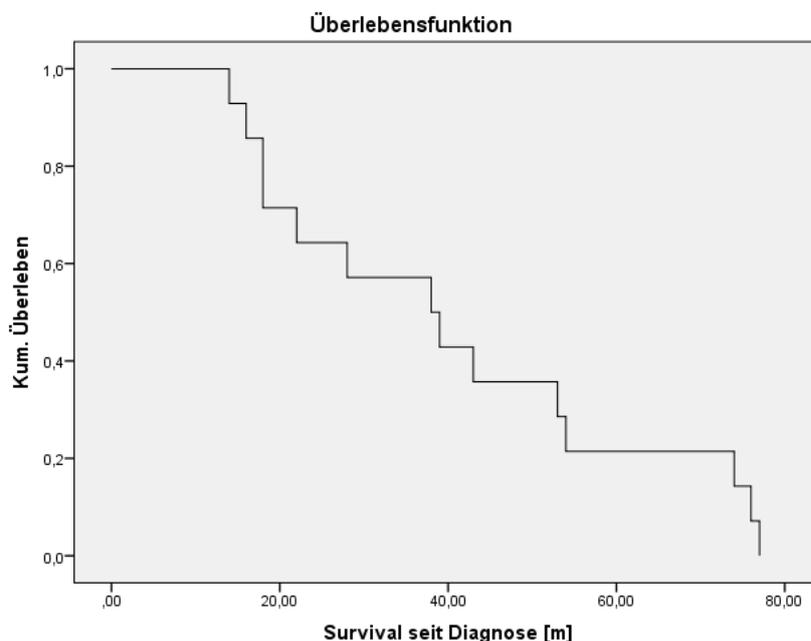
Trotz fehlender Daten (zum Zeitpunkt der Erstellung [letzter Stand 13.04.2017] fehlten in sechs Fällen [bei fünf Patienten] Daten) konnte ein Benefit im durchschnittlichen Überleben der Patienten in Toleranzbereich von 100 % in einer Größenordnung von 4,07 Monaten beobachtet werden.

4.2.9 Medianes Gesamtüberleben

Darüber hinaus wurde auch hier das Überleben des Patientenkollektives im Ganzen untersucht. Es konnte für 14 Patienten ein Todesdatum verifiziert und ausgewertet werden. 6 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung und zu 5 Patienten fehlten weitere Daten (letzter Stand 13.04.2017).

Die Untersuchung zeigt, dass für Patienten mit kolorektalem Karzinom durch ein systemisch-endovaskuläres lokoregionales Therapiekonzept (TACE) ein medianes Gesamtüberleben von 37 und 26 Monaten jeweils nach dem Auffinden von Metastasen und der ersten TACE erreicht werden konnte (siehe Tabellen 8.33–8.34). Folgende Grafik zeigt das kumulierte Überleben in Monaten seit Diagnosestellung.

(Abbildung 4.8: Kumuliertes Überleben.)



4.2.10 Mediales Gesamtüberleben als Determinante

Es schloss sich eine Begutachtung der Patienten zur ersten TACE an, wobei die 5 Patienten mit dem längsten (Best Case) den 5 Patienten mit dem kürzesten (Worst Case) postinterventionellen Überleben gegenübergestellt wurden. Die im Weiteren analysierten Daten wiesen dabei nach Kolmogorov-Smirnov- (mit Korrektur nach Lilliefors) und Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung auf. Aufgrunddessen wurde eine Korrelationsanalyse unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten Kendall-Tau-b und eine Regressionsanalyse mittels Wilcoxon-Test durchgeführt.

Korrelation:

Mit einer Korrelation von $p < 0,05$ fand sich hier eine Signifikanz zwischen dem medialen Gesamtüberleben und den vor der Intervention bestimmten Werten für GOT und funktionellem Parenchym (Tabelle 8.35).

Regression:

Diese Korrelation wurde mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ für die GOT und $p = 0,005$ für das funktionelle Parenchym bestätigt (Tabelle 8.36-37).

Durch die gewonnenen Daten konnten folgende, in Tabelle 4.19 festgehaltene, Faktoren isoliert werden, welche sich auf das mediale Gesamtüberleben auswirken. Zudem wurde festgelegt, welche Befundkonstellationen eine Remission nach TACE begünstigen und welche nicht. Hier fielen neben den in der Korrelations- und Regressions-Analyse gefundenen Daten noch andere (nicht signifikante; "scheinbare") Parameter auf, welche ebenfalls mit aufgeführt wurden.

(Tabelle 4.19: Übersicht zur Gegenüberstellung der Best Case- und Worst Case-Gruppen mit signifikanten und scheinbar prognostisch günstigen Faktoren.)

CRC		
5 Best Case mOS: 35,4 M.		5 Worst Case mOS: 9,5 M.
Signifikant		
GOT:	< 25 U/l	> 25 U/l
Funktionelles Parenchym	> 97 %	< 97 %
Scheinbar		
Chemo-Last:	Unterdurchschnittlich	Überdurchschnittlich
CA 19-9:	< 10 kU/l	> 10 kU/l

4.2.11 Leberreserve

Anhand der im vorigen Absatz definierten Patientengruppen wurde im Weiteren untersucht, wie Metastasen- und Chemo-Last verteilt sind und ob sich eine Aussage zur jeweiligen Reserve, also einem von der Leber in der Regel tolerierten Umfang, treffen ließ. Die untersuchten Variablen wurden erneut negativ auf Normalverteilung sowie auf einen Zusammenhang zur jeweiligen Gruppe getestet.

Korrelation:

Hierbei ergab sich aus der verabreichten Menge an Capecitabin eine signifikante Korrelation von $p = 0,01$ (Tabelle 8.38). Anhand der Betrachtung der Mittelwerte von Metastasen- und Chemo-Last ergab sich eine Beurteilung der Leberreserve anhand eines Ampelschemas, wobei Werte unterhalb des Mittels der Best Case-Gruppe als Reserve (grün), der Bereich zwischen den Gruppen als mögliche Reserve (gelb) und Daten über dem Worst Case-Wert als keine Reserve (rot), eingestuft wurden (Tabellen 8.39). Zudem fiel auf, dass die Patienten der Best Case-Gruppe eine unterdurchschnittliche Menge an Chemotherapeutika erhielten.

So ergaben sich die in Tabelle 4.20 zusammengefassten Werte:

(Tabelle 4.20: Leberreserve in Hinblick auf Metastasen-/Tumorlast und Chemo-Last.)

CRC		Reserve	Best \emptyset	Worst \emptyset
Tumorlast:		< 3 %	3%	11%
Chemolast:	Gruppe	Unterdurchschnittlich	Unterdurchschnittlich	Überdurchschnittlich
	Capecitabine	≤ 30000 mg	30000 mg	168000 mg
	Irinotecan	≤ 950 mg/m ²	950 mg/m ²	1285 mg/m ²

nicht signifikant

4.2.12 TACE-freie Intervalle

Abschließend wurde geprüft, in welchem Abstand zueinander die Interventionen durchgeführt wurden. Für das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom ergab sich im Durchschnitt ein freies Intervall zwischen der Diagnose von hepatischen Metastasen und TACE I (n = 19) von rund 10 Monaten, zwischen TACE I und II (n = 14) lagen etwa 2 Monate, zwischen TACE II und III (n = 7) 5 Monate, zwischen TACE III und IV (n = 4) 3 Monate und zwischen TACE IV und V (n = 2) etwa 2 Monate.

5 Diskussion

Die zahlenmäßig häufigsten malignen Prozesse der Leber sind Folge einer Metastasierung anderer Tumorentitäten.³⁸ Dies ist die Konsequenz aus der lebereigenen Filterfunktion. Daneben ist sie eines der, wenn nicht sogar das wesentlichste Stoffwechselorgan des Körpers, sodass ein destruierendes Wachsen von Tumoren, sei es infiltrativ oder verdrängend, nur begrenzt kompensiert werden kann. Dies führt unbehandelt zu einem medianen Überleben von 6–8 Monaten.^{3 39}

Eine Metastasierung in die Leber erfolgt in aller Regel hämatogen, woraus sich die Häufung von Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt leicht erklären lässt, da beinahe das gesamte venöse Blut aus diesem Bereich über die Vena portae der Leber zugeführt und hier gefiltert wird. Da der venöse Abfluss anderer Organe nicht direkt in die Leber mündet und freigesetzte Tumorzellen erst den Körperkreislauf passieren müssen, ist in diesem Falle eine Metastasierung in andere Organe deutlich wahrscheinlicher. Daher muss beim Auffinden von Lebermetastasen, die histologisch nicht aus dem GI-Trakt entstammen, bereits von einer systemischen Aussaat ausgegangen werden.

Demnach ist ein kuratives Therapiekonzept bei hepatisch metastasierten Tumoren zwar möglich, jedoch vor allem bei Entitäten wie dem kolorektalen Karzinom prognostisch günstig. Neben der Entfernung des Primarius müsste hierzu eine Lebersanierung in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden, um alle möglicherweise bisher noch nicht nachweisbaren Absiedlungen erreichen zu können.

Hieraus ergeben sich ein medianes Überleben von 28–46 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24–40 %. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass eine Reduktion der Tumorlast das Ansprechen auf Chemo- und Hormontherapie verbessert.^{40 41}

Dennoch sind viele Metastasen bereits bei der Diagnosestellung nicht resezierbar, es besteht eine bereits fortgeschrittene systemische Metastasierung oder der Zustand des Patienten macht diese kurative Therapie unmöglich.¹⁵ In diesen Fällen kann lediglich ein palliatives Therapiekonzept verfolgt werden, um die Symptome zu lindern, das Leben der Patienten zu verlängern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Hierzu werden neben Hormon- und Chemotherapien diverse Methoden zur Tumorverkleinerung eingesetzt. Aber auch die palliative Pflege ist ein wesentlicher Bestandteil dieses Konzepts.

In dem Bestreben, die Behandlung der Patienten weiter zu verbessern und das Spektrum der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu erweitern, wurden in den vergangenen Jahrzehnten viele minimalinvasive Verfahren zur Tumorzellreduktion weiterentwickelt und verbessert. Exemplarisch sind hier die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA) als thermale Ablationsmethoden genannt.

Trotz des minimalinvasiven Charakters handelt sich bei der Applikation von Wärme zur Zerstörung von Tumormaterial um eine extreme Methode mit hoher technischer Effektivitätsrate und Tumorkontrolle. Die Behandlung reduziert die Belastung des Patienten im Vergleich zu einer operativen Therapie bei einer vergleichbaren Zellreduktion von Primär- und Sekundärtumoren.⁴² Allerdings ist der Einsatz dieser Verfahren abhängig von Lage und Größe der Tumore. So konnten die positiven Resultate nicht wiederholt werden, wenn die Tumore in der Nähe von Risikostrukturen oder großen Gefäßen lagen, da Erstere die Anwendung über einen benötigten Sicherheitsabstand beschränkten und Letztere über das Abtransportieren der Wärme („Heat Sink Effect“) das Erreichen der benötigten Temperaturen verhinderten. Außerdem ließ sich diese Effektivität nur bei Metastasen bis 5 cm nachweisen.

Durch die Applikation von Mikrowellen kann dieser Effekt noch gesteigert werden, sodass in weniger Zeit deutlich höhere Temperaturen erreicht werden können. Zudem reduziert sich der „Heat Sink Effect“ um knapp 23 %, da die Hitze unmittelbar im Inneren der Zellen erzeugt wird.⁴⁶ Darüber hinaus lassen sich durch Modifikation der Applikationsantennen oder des Intervalls deutlich größere Ablationszonen generieren.⁴⁷ Die limitierenden Faktoren begrenzen sich somit auf einen ausreichenden Abstand zu Risikostrukturen und eine maximale Anzahl an pro Sitzung behandelbaren Metastasen.

Als weitere Behandlungsmöglichkeiten aus dem Bereich der Strahlenmedizin sind die stereotaktische Body-Radiotherapie (SBRT) und die Brachytherapie mit Afterloading zu nennen. Während zur stereotaktischen Body-Radiotherapie hohe Strahlendosen hypofraktioniert perkutan in die Metastasen appliziert werden, wird bei der Brachytherapie mit Afterloading die Strahlungsquelle (in der Regel Iridium¹⁹²) direkt in die Metastase eingebracht. Beide Verfahren zeichnen sich ebenfalls durch eine hohe technische Effektivität und Tumorkontrolle aus⁴³ und ermöglichen die Reduktion von Belastung und Komplikationsrisiko für den Patienten durch ihren minimalinvasiven Charakter. Weitestgehend unabhängig von der Lage der Zielläsionen zeigt die SBRT befriedigende Ergebnisse für Läsionen bis zu 3 cm Größe. Für die Brachytherapie mit Afterloading sind es sogar 12 cm.

Die TACE ist ein Verfahren, das aus der bereits in den frühen 1980er-Jahren zur Behandlung des HCC eingesetzten TAE (transarterielle Embolisation), bei der ursprünglich Lipiodol zum Einsatz kam³⁷, entwickelt wurde. Durch Weiterentwicklung der Embolisate wurden sukzessive neue Anwendungsgebiete erforscht und evaluiert. Derzeit wird die DEB-TACE zur Chemoembolisation von Metastasen, aber auch zur Behandlung von Primärtumoren, verwendet. Hierbei kann sie zur kurativen Therapie eines HCC eingesetzt werden.²¹

Über die bereits beschriebenen Vorteile der RFA/MWA und SBRT/BT hinaus ist es möglich, mit dem Verfahren der DEB-TACE eine multifokale Metastasierung in einer Sitzung und mit nur einem Zugang zu behandeln.⁶¹ Dadurch reduzieren sich bei deutlich komplexerem Krankheitsgeschehen die Belastung und die Komplikationsrate der Therapie für den Patienten.

Trotz vieler ausgewiesener Vorteile der Behandlungsmethode werden die Indikationen und die Eignung zur TACE heute noch an sehr unspezifischen Kriterien festgemacht. Als kontraindizierende Faktoren gelten ein Karnofsky-Index von unter 60 %, schwere Herz-/Leberinsuffizienz und Gerinnungsstörungen. Auch eine manifeste hepatische Enzephalopathie oder kürzlich stattgehabte Varizenblutung sowie eine Kontraindikation für Cisplatin bzw. Doxorubicin oder eine schwere Kontrastmittelallergie stellen Hindernisse für die Anwendung einer TACE dar.⁶¹ Dies unterscheidet sich nur marginal von der Voraussetzung zur Anästhesiefähigkeit und ist damit wenig spezifisch für das Verfahren und den Patienten.

Es existieren Scoring-Systeme in Form von STATE- und ART-Score mit START-Strategie zur individuellen Risikoabschätzung für Patienten, die an einem HCC leiden.^{32 33} Eine solche Risikoabschätzung ist jedoch für sekundäre Lebermalignome bisher nicht gelungen. In dieser Studie wurde der Effekt der TACE auf hepatische Metastasen zweier Tumorentitäten und die Auswirkungen auf die Patienten untersucht.

Für die Entität des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms konnte eine Gruppe von 18 Frauen untersucht werden, die insgesamt 49 DEB-TACE-Therapien erhielten.

Für die Entität des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms konnte eine Gruppe von 21 Patienten untersucht werden, die insgesamt 44 DEB-TACE-Therapien erhielten.

5.1 Postinterventionelle Entwicklung

Ein zentraler Punkt dieser Arbeit ist die Differenzierung von prognostisch günstigen oder ungünstigen Faktoren, die retrospektiv ausgewertet eine prospektive Einschätzung der Patienten im Hinblick auf ihre postinterventionelle Entwicklung zulassen. Hierzu wurden primär gängige leberspezifische und leberassoziierte Laborparameter genutzt, um Patienten mit Benefit von Patienten ohne Ressourcen zu unterscheiden.

Hauptsächlich zählten zu diesen Laborwerten:

- Alkalische Phosphatase, die in verschiedenen Isoformen zwar in allen Geweben vorkommt, aber am häufigsten in absteigender Reihenfolge in Darmschleimhaut, Plazenta, Nieren, Knochenzellen und der Leber zu finden ist.²²

- Gamma-Glutamyltransferase 3 kommt in Niere, Leber, Pankreas, Magen, Plazenta und Lunge vor. Das Enzym ist an die Zellmembran gebunden, weshalb Werterhöhungen im Blut auf einen Untergang von Leberzellen oder in Kombination mit einer AP-Erhöhung auf eine Gallengangsproblematik hinweisen.²²
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase, die vor allem im Zytosol der Hepatozyten vorkommt.²²
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, die überwiegend in den Mitochondrien lokalisiert ist, findet sich in der Leber und in Herz- und Skelettmuskelgewebe.²²
- Laktatdehydrogenase kommt in allen Zellen des Körpers vor, ist jedoch besonders hoch in Herz- und Skelettmuskulatur, Leber, Erythrozyten und Thrombozyten konzentriert.²²

Daraus wird ersichtlich, dass diese Werte zwar auf einen Zellschaden der Leber hinweisen können, die Betrachtung eines einzelnen dieser Werte jedoch auch leicht einen Krankheitsprozess anderer Genese bedeuten kann. Beispielsweise kann ein alleiniger Anstieg der GGT beim Mammakarzinom Ausdruck eines Progresses von Lungenmetastasen oder ein alleiniger Anstieg des AP beim kolorektalen Karzinom ein Hinweis auf ein Rezidiv oder Knochenmetastasen sein.

Zwar kann die Möglichkeit der Schwangerschaft der Patientinnen in dieser Studie ausgeschlossen werden, jedoch geht mit fast jeder Tumorerkrankung auch ein hämolytisches Geschehen einher, ebenso wie die Möglichkeit von durch den Tumor bedingten Embolien und Ischämien der Muskulatur.

Um diese Effekte zu berücksichtigen, wurde von den als Norm definierten Parametern abgewichen. Für jeden Patienten wurden seine Werte vor der jeweiligen Behandlung als neue Ausgangswerte definiert. Im Hinblick auf die Variabilität der Laborwerte vor und nach der Therapie und unter Berücksichtigung eines Toleranzbereiches wurden die Fälle in zwei Gruppen eingeteilt.

Wurde mit etwas Abstand zur Therapie der Ausgangswert oder ein Wert innerhalb des Toleranzbereiches aller im speziellen Fall betrachteten Laborwerte wieder erreicht oder unterschritten, wurde der entsprechende Fall als Remission gewertet. Blieb einer der Laborwerte über dem Toleranzbereich, wurde der Fall als Exazerbation gewertet und der jeweiligen Gruppe zugeteilt. Ein Fall entspricht hier einer Intervention, sodass ein Patient, der beispielsweise drei DEB-TACEs erhielt, drei Fälle generierte, die jedes Mal neu bewertet wurden.

Für die Patienten mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom waren AP und GGT die Laborwerte, die in dieser Studie den stärksten Selektionsdruck auf die Gruppen ausübten. Jedoch wurde bei der anschließenden Betrachtung der absoluten Zahlen deutlich, dass ein klinischer Zusammenhang trotz signifikantem Nachweis von prognostischen Faktoren nicht gegeben war. Dies lag nach kritischer Reevaluation des Vorgehens im Auswahlverfahren selbst begründet.

So konnten bei Patienten mit präinterventionell normwertigem Labor deutlich häufiger Steigerungen von über 100 % im postinterventionellen Labor imponieren als bei Patienten, die bereits vor der Intervention deutlich erhöhte Werte aufwiesen.

Für die Fälle des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms konnte dieser Effekt zwar nicht gänzlich widerlegt werden, allerdings äußerte er sich deutlich schwächer, sodass eine Gruppenselektion durch AP, GGT und LDH gelang.

5.2 Einfluss der laborchemisch, chemotherapeutisch und bildmorphologisch erfassten Leberreserve

Neuere Studien bestimmen die Schädigung der Leber beziehungsweise deren verbliebene Funktion bildmorphologisch, wobei sich bisher der Indocyaningrün-Clearance-Test als sehr vielversprechend erweist (hierbei wird die Indikatorsubstanz in Abhängigkeit von der Leberleistung mit einer Halbwertszeit von 3–4 Minuten abgebaut).⁴⁴

In dieser Arbeit konnten verschiedene Werte generiert und zusammengeführt werden, die eine Abschätzung beziehungsweise einen Score zur Bestimmung des Risikopotentials der Patienten vor der Intervention zuließen. Die Auswertung zeigt, dass für Patienten mit dem längsten, gegenüber denen mit dem kürzesten Überleben nach erster TACE laborchemisch das Vorliegen einer AP unter 100 U/l und einer LDH kleiner als 300 U/L für das Mammakarzinom sowie eine GOT unter 25 U/l für das kolorektale Karzinom als prognostisch günstig gelten. Des Weiteren lässt sich in Bezug auf das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom sagen, dass unabhängig von der TACE-Zahl ein CA 19-9-Wert kleiner als 40 eine prognostisch günstige Ausgangslage bedeutet, wenn ein Anstieg der Laborwerte um 75 % toleriert werden kann.

Chemotherapeutisch konnte für das Mammakarzinom ein Zusammenhang zwischen dem medianen Gesamtüberleben und der Gabe von Paclitaxel und seinen Derivaten nachgewiesen werden. So wird eine Medikation von bis zu 980 mg/m² als mittlere Reserve betrachtet. Im Falle des kolorektalen Karzinoms kann eine entsprechende Korrelation für Capecitabin mit einer Reserve von bis zu 30 000 mg beobachtet werden. Bruns et al. schreiben der funktionellen Leberreserve vor Teilresektionen der Leber eine besondere Bedeutung zu. Zur Planung dieses Eingriffs sind Future Liver Remnants (FLR) von 25 % bei sonst Lebergesunden, 40 % bei durch Fibrose, Zytostatika, Lipomatose oder Diabetes vorgeschädigtem Parenchym und 50–60 % bei Patienten mit Child-A-Leberzirrhose zwingend zu erhalten.⁶⁰

Obwohl die in diesen Fällen durch die Metastasen verursachten morphologischen Schäden der Leber deutlich geringer sind, lässt sich nachweisen, dass eine maximale bildmorphologisch darstellbare Metastasenlast von bis zu 9 % im Falle des Mammakarzinoms und bis zu 3 % im Falle des kolorektalen Karzinoms vor der ersten TACE als prognostisch günstig gelten.

5.3 Medianes Gesamtüberleben

5.3.1 Mammakarzinom

Für das Kollektiv der Patienten mit Mammakarzinom ließ sich ein medianes Gesamtüberleben seit dem Auffinden von Metastasen von 36 Monaten und seit der ersten TACE von 16 Monaten nachweisen. Dies stellt eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als das 3–4-fache der 6–8 Monate³ bei ausschließlich systemischer Chemotherapie dar.

In der Studie von Meloni et al. konnte durch Behandlung von Lebermetastasen mittels RFA ein Überleben von jeweils 42 und 29 Monaten generiert werden.⁴⁸ Durch Mikrowellenablation konnte nach dem Review von Vogl et al. ein medianes Überleben von 41,8 Monaten nach der Diagnose hepatischer Metastasen erreicht werden.⁴⁹ Katz et al. zeigten für die SBRT, dass ein medianes Überleben von 18 Monaten nach Therapie erreicht werden kann.⁵⁰ Für die interstitielle Brachytherapie mit Afterload belegten Wieners et al., dass 18 Monate nach der Intervention noch 60 % der behandelten Patienten lebten.⁵¹

Somit lässt sich neben der Überlegenheit der DEB-TACE gegenüber der reinen systemischen Therapie eine Vergleichbarkeit der Daten zu anderen minimalinvasiven Verfahren zur Ablation von Lebermetastasen des Mammakarzinoms herstellen. Festzuhalten ist vor allem, dass die Patienten dieser Untersuchung knapp 50 % länger keine Lebermetastasen entwickelten, als in anderen interventionellen Studien.

5.3.2 Kolorektales Karzinom

Bei der Betrachtung des medianen Gesamtüberlebens der Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom konnten in dieser Studie jeweils nach dem Auffinden von Metastasen und nach der ersten TACE Zeiträume von 37 beziehungsweise 26 Monaten verzeichnet werden.

Im Vergleich dazu erreicht die rein systemische Therapie für das mittlere Überleben nach Diagnosestellung nur eine Zeitspanne von 15,5 Monaten. Von Nishiofuku et al. wurde gezeigt, dass das mittlere Überleben in der First-Line Therapie im FOLFOX-Regime bei 18,6–24,9 Monaten liegt. Versagt die First-Line -Therapie, kann die Second-Line-Therapie jedoch nur noch ein mittleres Überleben von 9 Monaten generieren.⁵² In einer Studie zum Einsatz von RFA bei hepatischen Metastasen kolorektaler Karzinome wiesen Abdalla et al. ein Überleben nach Therapie von 25 Monaten nach.⁵³ Das mediane Gesamtüberleben nach einer Behandlung mit MWA wurde von Martin et al. auf 36 Monate angegeben.⁵⁴ Für die SBRT konnte von Katz et al. ein Überleben nach Therapie von durchschnittlich 16 Monaten nachgewiesen werden.⁵⁰ Ricke et al. wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 56,2, 46,7 und 23,4 Monaten nach einem Einsatz der interstitiellen Brachytherapie mit Afterload nach.⁵⁵

Auch im Falle des kolorektalen Karzinoms lässt sich durch eine TACE-Behandlung eine deutliche Verlängerung der Lebenszeit im Vergleich zur rein systemischen Therapie nachweisen. Zudem scheint die TACE der stereotaktischen Body-Radiotherapie, welche lediglich 16 Monate medianes Gesamtüberleben verzeichnet, überlegen zu sein.

Die für das Mamma- sowie kolorektale Karzinom gefundenen Daten zum medianen Gesamtüberleben sind jedoch für die hier untersuchten Fallzahlen nur bedingt vergleichbar, da nur in den Studien von Rubino-, Katz- und Nishiofuku et al. (³, ⁵⁰ und ⁵²) vergleichbare Fallzahlen zugrunde lagen. Diese eher kleinen Fallzahlen sind statistisch schlecht gegen Ausreißer ins Positive wie Negative abzusichern.

Dagegen sind die übrigen Studien mit Fallzahlen von doppelt bis zehnmal so vielen Patienten durch ihre deutlich breitere Basis verlässlicher. Hierdurch ist bei einem Vergleich der Werte Vorsicht geboten. Der in dieser Studie vorgenommene Vergleich dient also eher der Orientierung in Bezug auf gängige Daten zum Gesamtüberleben und erhebt keinen Anspruch auf Reliabilität.

5.4 Sind STATE- und ART-Score sowie die START-Therapie des HCC auf sekundäre Lebermalignome übertragbar?

Die für Patienten mit HCC entwickelten STATE- und ART-Scores, sowie die START-Strategie sind derzeit die einzige Möglichkeit einer Nutzen-Risiko-Abwägung vor einer TACE. Da sie jedoch explizit für das HCC konzipiert wurden, ist eine Übertragbarkeit auf sekundäre Lebermalignome bisher nicht nachgewiesen. Für die DEB-TACE, die sich als fester Bestandteil einer multimodalen Therapie von hepatisch metastasierten Tumorerkrankungen etabliert hat, reichen diese Methoden nicht mehr aus.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Übertragbarkeit dieser bereits vorhandenen Scores auf die Tumorentitäten des Mamma- und des kolorektalen Karzinoms bei Lebermetastasierung zu prüfen.

Durch limitierte Fallzahlen und das retrospektive Design dieser Arbeit, konnten nur zwei von je drei Kriterien beider Scores hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit überprüft werden. Für den STATE-Score konnten bildmorphologisch das Up-to-Seven-Kriterium sowie durch multivariate Verfahren das CRP als prädiktive Parameter ausgeschlossen werden.

Da Albuminwerte im Serum als drittes Kriterium nicht in allen Fällen bestimmt wurden, konnten diese als prädiktive Werte in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Jedoch lässt sich schlussfolgern, dass Albumin allein mit einem Referenzbereich von 3,5–5,4 g/dl die Bedingungen für die Diskrimination der beiden durch den Score festgelegten Gruppen nicht liefern kann.

Ähnliche Ergebnisse können in Bezug auf den ART-Score festgehalten werden. So wurden die GOT-Erhöhung um 25 % und die bildmorphologische Tumorreduktion als prognostische Parameter ausgeschlossen. Als drittes Kriterium des ART-Scores ist der Child-Pugh-Score zu nennen. Eine Erhöhung des Scores um ≥ 2 Punkte gilt als prädiktiv ungünstiger Faktor. Jedoch kann der ART-Score nicht unbedingt auf sekundäre Lebermalignome von Mamma- und kolorektalen Karzinomen übertragen werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Arbeiten von Hucke et al. und Sieghart et al.³²⁻³⁴ sich nicht auf sekundäre Lebermalignome anwenden lassen.

Allerdings ließen sich bei der multifaktoriellen Analyse der Daten laborchemischen Parameter identifizieren, die einen prädiktiven Hinweis auf die postinterventionelle Entwicklung des Patienten zuließen. Hieraus ergibt sich ein Ansatz für ein auf die Praxis übertragbares Konzept zur Ab- und Einschätzung der postinterventionellen Entwicklung von Patienten im Hinblick auf die TACE von Lebermetastasen.

Analog zum STATE-Score konnten signifikante sowie scheinbare, rechnerisch nicht signifikante, aber augenscheinlich auffällige prädiktive Faktoren, identifiziert werden, die eine Einschätzung der patientenseitigen Ressourcen für die erste TACE möglich machen. So zeigte sich, dass Patienten mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom mit einer AP von weniger als 100 U/l, einer LDH unter 300 U/l, einer Metastasenlast der Leber mit weniger als 9 % sowie einer Chemo-Last durch maximal zwei hepatotoxische Zytostatika und die Gabe von weniger als 980 mg/m² Paclitaxel vor der Intervention deutlich länger überlebten als die übrigen Patienten.

Bei Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen galten GOT-Werte unter 25 U/l, eine Metastasenlast unterhalb von 3 % des Lebervolumens und ein unterdurchschnittlicher Gebrauch von hepatotoxischen Zytostatika (hier maximal 30 000 mg Capecitabin) als günstige Kriterien für eine Behandlung mittels DEB-TACE.

Abschließend lässt sich festhalten, dass parallel zum STATE-Score für Patienten mit HCC die oben genannten Parameter für sekundäre Malignome der Leber, die sich histologisch aus Mamma- und kolorektalen Karzinomen generieren, eine Patientenpopulation festlegen, die in erhöhtem Maße von einer ersten DEB-TACE profitieren würde.

5.5 Ansatz für weitere Studien

Es handelt sich hier um eine retrospektive Single-Center-Studie von leitlinien- und fachgerecht behandelten Patienten. In der Konsequenz bedeutet dies, dass die für die Behandlung relevanten Werte bestimmt wurden, sich für diese Studie jedoch stellenweise Lücken ergaben. Die Ergebnisse können allerdings als Orientierung für eine prospektive multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie gesehen werden, welche die Daten abschließend verifizieren sollte.

Zudem sollte, um Blendeffekte von Ausreißern auszuschließen, ein größeres Patientenkollektiv zugrunde gelegt werden. Des Weiteren könnten die Ergebnisse dieser Studie mit anderen gleichgearteten Untersuchungen verglichen werden, um Variationen in den Ergebnissen zielgerichtet analysieren und vergleichen zu können.

6 Zusammenfassung

Die vorgelegte Single-Center-Studie wertet die Ergebnisse der adjunktiv zur chirurgischen und systemischen Therapie durchgeführten TACE mit sphärischen Embolisaten bei hepatisch metastasierten Mamma- und kolorektalen Karzinomen inklusive ihrer Subgruppen retrospektiv aus. In der Studie wird der Einfluss der laborchemisch und bildmorphologisch erfassten Leberreserve ermittelt und Parallelen zu den für das HCC etablierten Scores (STATE, START und ART) diskutiert.

Das Patientenkollektiv umfasste 18 Patientinnen mit hepatisch metastasierten Mammakarzinomen, die zwischen dem 01.01.2013 und 01.10.2015 mit einer TACE behandelt wurden. Diese waren durchschnittlich 58 Jahre alt und unterzogen sich insgesamt 49 TACE-Behandlungen. Aus demselben Zeitraum wurden 21 Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom eingeschlossen, davon elf Männer und zehn Frauen. Diese waren im Durchschnitt 62 Jahre alt und unterzogen sich 44 TACE-Behandlungen. Die Nachsorge schloss mit dem 13.04.2017 ab.

Für die TACE wurden jeweils 75 mg Doxorubicin beim Mammakarzinom und 75 mg Irinotecan für das kolorektale Karzinom eingesetzt. Die verwendete Sphärenart (DC Beads [BTG], Embocept S [Amilomer DSM 50, Pharmacept], HepaSphere [Merit] oder LifePearl [Terumo]) wurde individuell der Metastasenlast, der Lokalisation sowie der Leberreserve angepasst. In Korrelation mit der interventionellen Bildgebung sowie der MRT-Nachsorge am 2. postinterventionellen Tag konnte eine technische Effektivität in allen Fällen nachgewiesen werden. Die weitere Nachsorge beinhaltete monatliche Laborkontrollen und MRT-Bildgebungen.

Die MR-tomographisch volumetrierte hepatische Metastasenlast betrug für das Mammakarzinom $9,71 \pm 8,59$ % (median 7,63 %) sowie $5,27 \pm 6,26$ % (median 2,89 %) für das kolorektale Karzinom.

Das mittlere Gesamtüberleben, berechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primarius, dem Auftreten von hepatischen Metastasen und der Durchführung der ersten DEB-TACE an, betrug für das Mammakarzinom 85, 36 und 16 Monate. Beim letzten Stand am 13.04.2017 lebten noch zwei Patientinnen. Das Befinden einer Patientin konnte nicht ermittelt werden.

Für das kolorektale Karzinom ergaben sich analog folgende Werte für das mittlere Überleben: 38, 37 und 26 Monate. Hier lebten beim letzten Stand am 13.04.2017 noch sechs Patienten. Der Verbleib von fünf Patienten konnte nicht geklärt werden.

Somit lässt sich eine deutliche Überlegenheit zur rein systemischen Therapie mit mittleren Überlebenszeiten von 6–8 Monaten³ für das Mammakarzinom und 18,6–24,9 Monaten (First Line Therapy) bzw. 9 Monaten (Second Line Therapy)⁷² für das kolorektale Karzinom nachweisen. Der Überlebensvorteil beträgt somit ca. 25 Monate für das Mammakarzinom und ca. 12 Monate für das kolorektale Karzinom.

Die multifaktorielle Analyse der vorliegenden Daten hat gezeigt, dass die aus der Behandlung des HCC bekannten Scores (STATE, ART) und die sich daraus ergebende Therapie (START) nicht auf sekundäre Lebertumore übertragbar sind.

Die Studienlage zu den Ergebnissen der früh eingesetzten TACE bei sekundären Lebermalignomen bei einer noch guten Leberreserve ist dürftig. Ebenso sind für Lebermetastasen keine prognostischen Risikofaktoren für den TACE-Einsatz etabliert.

Mit dieser Studie konnten neue Erkenntnisse und Ausgangspunkte für weitere Studien für die hepatisch oligometastasierte Situation des Mamma- und des kolorektalen Karzinoms geschaffen werden. Die Ergebnisse sollen weitere Forschungen auf dem Gebiet der früh eingesetzten TACE anregen und gegebenenfalls dabei helfen, die TACE optimaler in die bestehenden Therapieleitlinien zu integrieren.

7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation: GLOBACAN 2015 unter <http://gco.iarc.fr> (Stand 08/2016)
2. Robert Koch-Institut: Krebsregisterdaten unter <http://www.krebsdaten.de> (Stand 08/2016)
3. Rubino, A., Doci, R., Foteuh, J. C., Morengi, E., Fissi, S., Giorgetta, C., ... & Gennari, L. (2010). Hepatic metastases from breast cancer. *Updates in surgery*, 62(3-4), 143-148.
4. Pox, C. P., & Schmiegel, W. (2013). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(49), 2545-2545.
5. Kreienberg, R., Albert, U. S., Follmann, M., Kopp, I. B., Kühn, T., & Wöckel, A. (2013). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 10(03), 164-192.
6. Haberland, J., Wolf, U., Barnes, B., Bertz, J., Dahm, S., Laudi, A., & Kraywinkel, K. (2012). Kurzfristige Prognosen der Krebsmortalität in Deutschland bis 2015, 1-8.
7. Deglise, C., Bouchardy, C., Burri, M., Usel, M., Neyroud-Caspar, I., Vlastos, G., ... & Rapiti, E. (2010). Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 120(1), 185-193.
8. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 277-300.
9. Albert, U. S., Altland, H., Duda, V., Engel, J., Geraedts, M., Heywang-Köbrunner, S., ... & Kreienberg, R. (2009). 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 135(3), 339-354.
10. Arnone, P., Zurrida, S., Viale, G., Dellapasqua, S., Montagna, E., Arnaboldi, P., ... & Veronesi, U. (2010). The TNM classification of breast cancer: need for change. *Updates in surgery*, 62(2), 75-81.
11. Veronesi, U., Zurrida, S., Viale, G., Galimberti, V., Arnone, P., & Nolè, F. (2009). Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. *The breast journal*, 15(3), 291-295.
13. Gennari, A., Conte, P., Rosso, R., Orlandini, C., & Bruzzi, P. (2005). Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer*, 104(8), 1742-1750.
14. Dufresne, A., Pivot, X., Tournigand, C., Facchini, T., Alweeg, T., Chaigneau, L., & De Gramont, A. (2008). Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci*, 5(2), 100-105.
15. Sakamoto, Y., Yamamoto, J., Yoshimoto, M., Kasumi, F., Kosuge, T., Kokudo, N., & Makuuchi, M. (2005). Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World journal of surgery*, 29(4), 524-527.
16. Gunabushanam, G., Sharma, S., Thulkar, S., Srivastava, D. N., Rath, G. K., Julka, P. K., & Bhatnagar, S. (2007). Radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: results in 14 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 18(1), 67-72.
17. Jakobs, T. F., Hoffmann, R. T., Schrader, A., Stemmler, H. J., Trumm, C., Lubienski, A., ... & Reiser, M. F. (2009). CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovascular and interventional radiology*, 32(1), 38-46.
18. Kavanagh, B. D., Schefter, T. E., Cardenes, H. R., Stieber, V. W., Raben, D., Timmerman, R. D., ... & Gaspar, L. E. (2006). Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta oncologica*, 45(7), 848-855.

19. Colletini, F., Schnapauff, D., Poellinger, A., Denecke, T., Banzer, J., Golenia, M. J., ... & Gebauer, B. (2012). Percutaneous CT-guided high-dose brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of primary and metastatic lung tumors in nonsurgical candidates. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 184(4), 316-323.
20. Staunton, M., Dodd, J. D., McCormick, P. A., & Malone, D. E. (2005). Finding Evidence-based Answers to Practical Questions in Radiology: Which Patients with Inoperable Hepatocellular Carcinoma Will Survive Longer after Transarterial Chemoembolization? 1. *Radiology*, 237(2), 404-413.
21. Ji, S. K., Cho, Y. K., Ahn, Y. S., Kim, M. Y., Park, Y. O., Kim, J. K., & Kim, W. T. (2008). Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean journal of radiology*, 9(6), 534-540.
22. Gerd Herold et al., Innere Medizin, Gerd Herold (2013)
23. Nusko, G., Mansmann, U., Partzsch, U., Altendorf-Hofmann, A., Groitl, H., Wittekind, C., ... & Hahn, E. G. (1997). Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy*, 29(07), 626-631.
24. Pox, C., Aretz, S., Bischoff, S. C., Graeven, U., Hass, M., Heußner, P., ... & Kreis, M. (2013). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0–Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51(08), 753-854.
25. Brenner, H., Altenhofen, L., Stock, C., & Hoffmeister, M. (2015). Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 717-723.
26. J. R. Siewert, Chirurgie, Springer (2012 9. Auflage)
27. B. Klinke Brustzentrum Wesel: Chemotherapie-Manual unter <http://www.brustzentrum-wesel.de/pdf/Chemotherapie-Manual.pdf> (Stand 08/2016)
28. Fong, Y., Blumgart, L. H., & Cohen, A. M. (1995). Surgical treatment of colorectal metastases to the liver. *CA: a cancer journal for clinicians*, 45(1), 50-62.
29. Gervais, D. A., Goldberg, S. N., Brown, D. B., Soulen, M. C., Millward, S. F., & Rajan, D. K. (2009). Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(1), 3-8.
30. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., ... & Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(3), 205-216.
31. Sauer, R., Liersch, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hess, C., ... & Wittekind, C. (2012). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16), 1926-1933.
32. Hucke, F., Pinter, M., Graziadei, I., Bota, S., Vogel, W., Müller, C., ... & Sieghart, W. (2014). How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 61(6), 1287-1296.
33. Sieghart, W., Hucke, F., Pinter, M., Graziadei, I., Vogel, W., Müller, C., ... & Peck-Radosavljevic, M. (2013). The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 57(6), 2261-2273.

34. Huccke, F., Sieghart, W., Pinter, M., Graziadei, I., Vogel, W., Müller, C., ... & Peck-Radosavljevic, M. (2014). The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *Journal of hepatology*, 60(1), 118-126.
35. Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M., & Ortmann, O. (2013). Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast cancer research and treatment*, 139(2), 539-552.
36. Giacchetti, S., Itzhaki, M., Gruia, G., Adam, R., Zidani, R., Kunstlinger, F., ... & Reynes, M. (1999). Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Annals of Oncology*, 10(6), 663-669.
37. Shin, S. W. (2009). The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean journal of radiology*, 10(5), 425-434.
38. Bläker, H., Hofmann, W. J., Theuer, D., & Otto, H. F. (2001). Pathohistologische Befunde bei Lebermetastasen. *Der Radiologe*, 41(1), 1-7.
39. Bengmark, S., & Hafström, L. (1969). The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 23(1), 198-202.
40. Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Rougier, P., Köhne, C. H., Ychou, M., Sobrero, A., ... & Giuliante, F. (2007). Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *European Journal of cancer*, 43(14), 2037-2045.
41. Yoon, S. S., & Tanabe, K. K. (1998). Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surgical oncology*, 7(3), 197-207.
42. Lencioni, R., Crocetti, L., Della Pina, M. C., & Cioni, D. (2009). Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of liver tumors. *Abdominal imaging*, 34(5), 547-556.
43. Ricke, J., Wust, P., Stohlmann, A., Beck, A., Cho, C. H., Pech, M., ... & Hänninen, E. L. (2004). CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I–II results of a novel technique. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(5), 1496-1505.
44. Motosugi, U., Ichikawa, T., Sou, H., Sano, K., Tominaga, L., Kitamura, T., & Araki, T. (2009). Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: Which biological markers of the liver function affect the enhancement?. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(5), 1042-1046.
45. Wingo PA, Tong T, Bolden S (1995) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 45(1):8–30.
46. Brace, C. L. (2009). Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences?. *Current problems in diagnostic radiology*, 38(3), 135-143.
47. Wright, A. S., Lee, F. T., & Mahvi, D. M. (2003). Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Annals of Surgical Oncology*, 10(3), 275-283.
48. Meloni, M. F., Andreano, A., Laeseke, P. F., Livraghi, T., Sironi, S., & Lee Jr, F. T. (2009). Breast Cancer Liver Metastases: US-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation—Intermediate and Long-term Survival Rates 1. *Radiology*, 253(3), 861-869.
49. Vogl, T. J., Farshid, P., Naguib, N. N., & Zangos, S. (2013). Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *European radiology*, 23(3), 797-804.

50. Katz, A. W., Carey-Sampson, M., Muhs, A. G., Milano, M. T., Schell, M. C., & Okunieff, P. (2007). Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(3), 793-798.
51. Wieners, G., Mohnike, K., Peters, N., Bischoff, J., Kleine-Tebbe, A., Seidensticker, R., ... & Ricke, J. (2011). Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy—a phase II-study. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), 314-319.
52. Nishiofuku, H., Tanaka, T., Matsuoka, M., Otsuji, T., Anai, H., Sueyoshi, S., ... & Kichikawa, K. (2013). Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: results of a phase I/II study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 24(1), 56-65.
53. Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., Ellis, L. M., Ellis, V., Pollock, R., Broglio, K. R., ... & Curley, S. A. (2004). Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*, 239(6), 818-827.
54. Martin, R. C., Scoggins, C. R., & McMasters, K. M. (2010). Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Annals of surgical oncology*, 17(1), 171-178.
55. Ricke, J., Mohnike, K., Pech, M., Seidensticker, M., Rühl, R., Wieners, G., ... & Wust, P. (2010). Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma by Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(2), 479-485.
56. Gonzalez-Guindalini, F. D., Botelho, M. P., Harmath, C. B., Sandrasegaran, K., Miller, F. H., Salem, R., & Yaghamai, V. (2013). Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics*, 33(6), 1781-1800.
57. Kindler, H. L., & Shulman, K. L. (2001). Metastatic colorectal cancer. *Current treatment options in oncology*, 2(6), 459-471.
58. Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G. J., Schlag, P. M., Rougier, P., ... & Jaeck, D. (2013). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 14(12), 1208-1215.
59. Loupakis, F., Cremolini, C., Masi, G., Lonardi, S., Zagonel, V., Salvatore, L., ... & Zaniboni, A. (2014). Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(17), 1609-1618.
60. Bruns, C. (2012). Lebermetastasen bei kolorektalen Tumoren—therapeutische Optionen. *Info Onkologie*, 15(5), 42-49.
61. Radeleff, B. A., Stampfl, U., Sommer, C. M., Bellemann, N., Hoffmann, K., Ganten, T., ... & Kauczor, H. U. (2012). Transvaskuläre Ablation des hepatozellulären Karzinoms. *Der Radiologe*, 52(1), 44-55.
62. DRG: RECIST 1.0 und RECIST 1.1 unter: <http://www.onkologische-bildgebung.drg.de/media/document/5580/kitteltaschenkarte-recist.pdf> (Stand: 2014)

8 Anhang

Mammakarzinom:

Verteilung der Daten zur Metastasen-/TACE- und Chemo-Last:

(Tabelle 8.1)

Patient	TACE I-V	Metastasenlast in %	TACE-Last in %	funktionelles Parenchym in %	Chemo-Last
M1 I		1,41	0	98,59	höher
M1 II		0,67	0,76	98,57	höher
M1 III		0,56	1,75	97,69	höher
M1 IV		3,12	6,43	90,45	höher
M1 V		1,23	5,65	93,12	höher
M2 I		1,49	0	98,51	höher
M2 II		1,8	0,5	97,7	höher
M2 III		3,42	1,58	95	höher
M3 I		7,15	0	92,85	höher
M3 II		2,69	0,87	96,44	höher
M4 I		15,62	0	84,38	höher
M4 II		14,98	5,2	79,82	höher
M5 I		2,71	0	97,29	höher
M5 II		1,64	2,88	95,48	höher
M8 I		8,75	0	91,25	höher
M8 II		10,11	3,49	86,4	höher
M8 III		2,5	10,57	86,93	höher
M12 I		8,19	0	91,81	höher
M12 II		1,76	2,55	95,69	höher
M15 I		1,22	0	98,78	höher
M16 I		6,3	0	93,7	höher
M16 II		8,12	3,89	87,99	höher
M17 I		21,55	0,41	78,04	höher
M17 II		13,69	1,6	84,71	höher
M17 III		8,72	2,53	88,75	höher
M17 IV		6,33	2,92	90,75	höher
M17 V		4,1	3,67	92,23	höher
M18 I		1,14	0	98,86	höher
M20 I		10,84	0	89,16	höher
M21 I		0,62	0	99,38	geringer
M25 I		11,04	0	88,96	höher
M25 II		5,7	7,69	86,61	höher
M25 III		6,41	1,11	92,48	höher
M25 IV		9,2	1,13	89,67	höher
M25 V		11,23	1,33	87,44	höher
M26 I		23,27	0	76,73	höher
M26 II		21,6	3,59	74,81	höher
M27 I		26,05	0	73,95	geringer
M27 II		20,26	8,85	70,89	geringer
M27 III		18,37	7,41	74,22	höher
M33 I		25,35	0	74,65	höher
M33 II		26,39	12,69	60,92	höher
M33 III		19,38	12,43	68,19	höher
M40 I		30,43	0	69,57	geringer

Durch die Variablen AP, GGT, GPT, GOT und LDH als Remission gewertete Fälle:

(Tabelle 8.2)

n=44	AP		GGT		
Toleranz	n =	% von Gesamt	% von gültigen	n =	% von Gesamt
ungültige	7	15,9		0	
10%	9	20,5	24,3	12	27,3
25%	13	29,5	35,1	14	31,8
50%	19	43,2	51,4	20	45,5
75%	27	61,4	73,0	23	52,3
100%	27	61,4	73,0	25	56,8

(Tabelle 8.3)

n=44	GPT		GOT		LDH	
Toleranz	n =	% von Gesamt	% von gültigen	n =	% von Gesamt	% von gültigen
ungültige	21	47,7		21	47,7	2,3
10%	10	22,7	43,5	9	20,5	39,1
25%	11	25,0	47,8	11	25,0	47,8
50%	13	29,5	56,5	15	34,1	65,2
75%	16	36,4	69,6	15	34,1	65,2
100%	16	36,4	69,6	17	38,6	73,9

Medianes Gesamtüberleben:

(Tabelle 8.4)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
	Standardfehler r	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler r	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
48,750	10,126	28,903	68,597	36,000	10,726	14,976	57,024

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

(Tabelle 8.5)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Schätzer	Mittelwert ^a			Median			
	Standardfehler r	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler r	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
17,412	2,982	11,568	23,256	16,000	4,802	6,588	25,412

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Best vs. Worst Case:

(Tabelle 8.6)

Korrelationen				
			AP maximal 2 Wochen vor TACE	LDH maximal 2 Wochen vor TACE
Kendall-Tau- b	Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	Korrelationskoeffizient	-,523*	,603*
		Sig. (2-seitig)	,038	,036
		N	10	10
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).				
*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).				

(Tabelle 8.7)

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
AP maximal 2 Wochen vor TACE - Patienten gestaffelt nach der Länge der	Negative Ränge	0 ^a	0,00	0,00
	Positive Ränge	10 ^b	5,50	55,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	10		
LDH maximal 2 Wochen vor TACE - Patienten gestaffelt nach der Länge der	Negative Ränge	0 ^d	0,00	0,00
	Positive Ränge	10 ^e	5,50	55,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	10		

a. AP maximal 2 Wochen vor TACE < Überlebenszeit in Monaten
b. AP maximal 2 Wochen vor TACE > Überlebenszeit in Monaten
c. AP maximal 2 Wochen vor TACE = Überlebenszeit in Monaten
d. LDH maximal 2 Wochen vor TACE < Patienten gestaffelt nach der
e. LDH maximal 2 Wochen vor TACE > Patienten gestaffelt nach der
f. LDH maximal 2 Wochen vor TACE = Patienten gestaffelt nach der

(Tabelle 8.8)

Statistik für Test ^a		
	AP maximal 2 Wochen vor TACE - Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	LDH maximal 2 Wochen vor TACE - Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie
Z	-2,803 ^b	-2,803 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,005

a. Wilcoxon-Test
b. Basiert auf negativen Rängen.

Leberreserve:

(Tabelle 8.9)

Korrelationen			
			Paclitaxel (mg/m ²)
Kendall-Tau-b	Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	Korrelationskoeffizient	,626*
		Sig. (2-seitig)	,028
		N	10

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

(Tabelle 8.10)

Deskriptive Statistik							
Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
Langes Überleben unter Therapie	Metastasenlast in % vom Gesamtlebervolumen	5	1,49	21,55	8,9948	8,03647	64,585
	Gültige Werte (Listenweise)	5					
Kurzes Überleben unter Therapie	Metastasenlast in % vom Gesamtlebervolumen	5	1,22	25,35	14,3510	10,48137	109,859
	Gültige Werte (Listenweise)	5					

(Tabelle 8.11)

Deskriptive Statistik						
Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Langes Überleben unter Therapie	Paclitaxel (mg/m ²)	4	450,00	1920,00	982,5000	644,53472
	Gültige Werte (Listenweise)	4				
Kurzes Überleben unter Therapie	Paclitaxel (mg/m ²)	5	1280,00	8200,00	3839,0000	2968,46004
	Gültige Werte (Listenweise)	5				

CRC-Karzinom:

Verteilung der Daten zur Metastasen-/TACE- und Chemo-Last:

(Tabelle 8.12)

Patient	TACE I-V	Metastasenlast in %	TACE-Last in %	funktionelles Parenchym in %	Chemo-Last
CR1 I		7,76	0	92,24	höher
CR1 II		2,33	5,15	92,53	höher
CR1 III		1,89	7,05	91,07	höher
CR1 IV		0,65	12,63	86,72	höher
CR2 I		3,97	0	96,03	höher
CR2 II		4,38	4,99	90,63	höher
CR6 I		5,14	0	94,86	höher
CR6 II		1,64	6,61	91,75	höher
CR7 I		10,57	0	89,44	geringer
CR7 II		2,3	3,25	94,46	geringer
CR9 I		20,59	0	79,41	höher
CR9 II		4,79	13,51	81,71	höher
CR9 III		25,39	11,39	63,22	höher
CR12 I		1,09	0	98,92	geringer
CR12 II		1,84	1,3	96,86	geringer
CR13 I		3,93	0	96,07	höher
CR13 II		3,48	1	95,52	höher
CR14 I		2,63	0	97,37	höher
CR14 II		2,2	0,94	96,86	höher
CR16 I		4,09	0	95,92	geringer
CR16 II		3,41	2,24	94,36	geringer
CR16 III		4,31	3,01	92,69	geringer
CR16 IV		8,34	6,84	84,82	geringer
CR17 I		6,95	0	93,05	höher
CR20 I		1,43	0	98,57	höher
CR20 II		0,69	0,19	99,12	höher
CR20 III		0,88	1,1	98,02	höher
CR21 I		1,1	0	98,9	geringer
CR21 II		0,23	0,11	99,66	geringer
CR21 III		0,6	0,11	99,28	geringer
CR21 IV		1,65	0,87	97,48	geringer
CR21 V		3,9	0,89	95,21	geringer
CR22 I		0,77	0	99,23	höher
CR22 II		1,06	0,47	98,48	höher
CR22 III		2,15	1,06	96,79	höher
CR23 I		20,23	0	79,77	höher
CR24 I		13,82	0	86,18	höher
CR24 II		5,72	3,23	91,05	höher
CR24 III		5,22	3,68	91,1	höher
CR24 IV		13,92	3,86	82,22	höher
CR24 V		26,1	5,01	68,89	höher
CR26 I		9,4	0	90,6	höher
CR27 I		1,81	0	98,2	höher
CR27 II		2,01	0,84	97,16	höher
CR30 I		2,12	0	97,88	höher
CR34 I		2,89	0	97,11	höher
CR35 I		2	0	98	höher
CR35 II		3,95	0,64	95,41	höher
CR37 I		1,02	0	98,98	höher

Durch die Variablen AP, GGT, GPT, GOT und LDH als Remission gewertete Fälle:

(Tabelle 8.13)

n=44	AP			GGT			LDH		
Toleranz	n=	% von Gesamt	% von gültigen	n=	% von Gesamt	% von gültigen	n=	% von Gesamt	% von gültigen
ungültige	21	42,9		7	14,3		6	12,2	
10%	12	24,5	42,9	16	32,7	38,1	23	46,9	53,5
25%	15	30,6	53,6	21	42,9	50	31	63,3	72,1
50%	22	44,9	78,6	26	53,1	61,9	37	75,5	86,0
75%	25	51,0	89,3	29	59,2	69,0	39	79,6	90,7
100%	26	53,1	92,9	30	61,2	71,4	41	83,7	95,3

(Tabelle 8.14)

n=44	GPT			GOT		
Toleranz	n=	% von Gesamt	% von gültigen	n=	% von Gesamt	% von gültigen
ungültige	40	81,6		40	81,6	
10%	5	10,2	55,6	5	10,2	55,6
25%	5	10,2	55,6	7	14,3	77,8
50%	8	16,3	88,9	9	18,4	100
75%	9	18,4	100	9	18,4	100
100%	9	18,4	100	9	18,4	100

Test auf Normalverteilung:

(Tabelle 8.15)

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
AP maximal 2 Wochen vor TACE	,130	33	,168	,916	33	,014

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

(Tabelle 8.16)

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GPT maximal 2 Wochen vor TACE	,240	15	,020	,833	15	,010

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

(Tabelle 8.17)

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GOT maximal 2 Wochen vor TACE	,248	15	,014	,849	15	,017

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

(Tabelle 8.18)

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Kreatinin maximal 2 Wochen vor TACE	,188	43	,001	,940	43	,027

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Toleranzbereich von 10 %

Korrelation:

(Tabelle 8.19)

Korrelationen			funktionelles Parenchym in %
Kendall-Tau- b	Post- interventionell e Entwicklung	Korrelations- koeffizient	-,314 ^a
		Sig. (2-seitig)	,014
		N	43

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

Regression:

Funktionelles Parenchym:

(Tabelle 8.20)

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
funktionelles Parenchym in % – postinterventioneller Verlauf	Negative Ränge	0 ^a	,00	,00
	Positive Ränge	43 ^b	22,00	946,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	43		

a. funktionelles Parenchym in % < postinterventioneller Verlauf

b. funktionelles Parenchym in % > postinterventioneller Verlauf

c. funktionelles Parenchym in % = postinterventioneller Verlauf

(Tabelle 8.21)

Statistik für Test ^a	
	funktionelles Parenchym in % – postinterventioneller Verlauf
Z	-5,711 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Toleranzbereich von 25 %

Korrelation:

(Tabelle 8.22)

Korrelationen			Wachstums- verhalten
Kendall-Tau- b	Post- interventionelle Entwicklung	Korrelations- koeffizient	,345 [*]
		Sig. (2-seitig)	,021
		N	43

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

Regression:

Wachstumsverhalten:

(Tabelle 8.23)

		Ränge		
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wachstumsverhalten –	Negative Ränge	2 ^a	16,00	32,00
Postinterventioneller Verlauf	Positive Ränge	37 ^b	20,22	748,00
	Bindungen	4 ^c		
	Gesamt	43		

a. Wachstumsverhalten < postinterventioneller Verlauf

b. Wachstumsverhalten > postinterventioneller Verlauf

c. Wachstumsverhalten = postinterventioneller Verlauf

(Tabelle 8.24)

Statistik für Test ^a	
	Wachstumsverhalten – postinterventioneller Verlauf
Z	-5,334 ^b
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,000

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Toleranzbereich von 50 %

Korrelation:

(Tabelle 8.25)

Korrelationen					
			Wachstums- verhalten	CEA maximal 2 Wochen vor TACE	CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE
Kendall-Tau- b	Post- interventionelle Entwicklung	Korrelations- koeffizient	,324*	,553**	,603*
		Sig. (2-seitig)	,031	,002	,036
		N	43	22	10

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**.. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Regression:

(Tabelle 8.26)

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wachstumsverhalten – postinterventioneller Verlauf	Negative Ränge	0 ^a	,00	,00
	Positive Ränge	37 ^b	19,00	703,00
	Bindungen	6 ^c		
	Gesamt	43		
CEA maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf	Negative Ränge	1 ^d	2,50	2,50
	Positive Ränge	21 ^e	11,93	250,50
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	22		
CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf	Negative Ränge	0 ^g	,00	,00
	Positive Ränge	10 ^h	5,50	55,00
	Bindungen	0 ⁱ		
	Gesamt	10		

a. Wachstumsverhalten < postinterventioneller Verlauf

b. Wachstumsverhalten > postinterventioneller Verlauf

c. Wachstumsverhalten = postinterventioneller Verlauf

d. CEA maximal 2 Wochen vor TACE < postinterventioneller Verlauf

e. CEA maximal 2 Wochen vor TACE > postinterventioneller Verlauf

f. CEA maximal 2 Wochen vor TACE = postinterventioneller Verlauf

g. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE < postinterventioneller Verlauf

h. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE > postinterventioneller Verlauf

i. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE = postinterventioneller Verlauf

(Tabelle 8.27)

Statistik für Test ^a			
	Wachstumsverhalten – postinterventioneller Verlauf	CEA maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf	CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf
Z	-5,488 ^b	-4,026 ^b	-2,803 ^b
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,000	,000	,005

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Toleranzbereich von 75 %

Korrelation:

(Tabelle 8.28)

Korrelationen			
			CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE
Kendall-Tau- b	Post- interventionell e Entwicklung	Korrelations- koeffizient	,585 [*]
		Sig. (2-seitig)	,042
		N	10

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant

Regression:

(Tabelle 8.29)

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf	Negative Ränge	0 ^a	,00	,00
	Positive Ränge	10 ^b	5,50	55,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	10		

a. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE < postinterventioneller Verlauf

b. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE > postinterventioneller Verlauf

c. CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE = postinterventioneller Verlauf

(Tabelle 8.30)

Statistik für Test ^a	
	CA 19-9 maximal 2 Wochen vor TACE – postinterventioneller Verlauf
Z	-2,803 ^b
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,005

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Scoring System

Toleranzbereich von 10 %

(Tabelle 8.31)

Statistiken			
funktionelles Parenchym in %			
,00	N	Gültig	6
		Fehlend	0
	Mittelwert		94,9993
	Median		96,4660
	Standardabweichung		4,41275
	Spannweite		11,83
	Minimum		86,18
Maximum		98,00	
Remission	N	Gültig	8
		Fehlend	0
	Mittelwert		96,5384
	Median		98,7370
	Standardabweichung		4,92051
	Spannweite		14,47
	Minimum		84,82
Maximum		99,28	
Exazerbation	N	Gültig	35
		Fehlend	0
	Mittelwert		91,3564
	Median		93,0530
	Standardabweichung		8,35436
	Spannweite		36,44
	Minimum		63,22
Maximum		99,66	

Toleranzbereich von 25 %

(Tabelle 8.32)

Wachstumsverhalten						
Postinterventioneller Verlauf			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
,00	Gültig	Stabil	1	16,7	16,7	16,7
		Progress	5	83,3	83,3	100,0
		Gesamt	6	100,0	100,0	
Remission	Gültig	Remission	2	12,5	12,5	12,5
		Stabil	6	37,5	37,5	50,0
		Progress	8	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	16	100,0	100,0	
Exazerbation	Gültig	Remission	2	7,4	7,4	7,4
		Stabil	2	7,4	7,4	14,8
		Progress	23	85,2	85,2	100,0
		Gesamt	27	100,0	100,0	

Medianes Gesamtüberleben:

(Tabelle 8.33)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
34,286	4,942	24,600	43,972	37,000	5,612	26,000	48,000

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

(Tabelle 8.34)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit							
Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
23,500	3,331	16,971	30,029	26,000	7,483	11,333	40,667

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Best vs. Worst Case:

(Tabelle 8.35)

Korrelationen				
			GOT maximal 2 Wochen vor TACE	funktionelles Parenchym in %
Kendall-Tau- b	Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	Korrelationskoeffizient	,802*	-,566*
		Sig. (2-seitig)	,046	,047
		N	6	10
**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).				
*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).				

(Tabelle 8.36)

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
GOT maximal 2 Wochen vor	Negative Ränge	0 ^d	0,00	0,00
	Positive Ränge	6 ^e	3,50	21,00
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	6		
funktionelles Parenchym in	Negative Ränge	0 ^g	0,00	0,00
	Positive Ränge	10 ^h	5,50	55,00
	Bindungen	0 ⁱ		
	Gesamt	10		

- a. Metastasenlast in % vom Gesamtlebervolumen < Patienten gestaffelt
 b. Metastasenlast in % vom Gesamtlebervolumen > Patienten gestaffelt
 c. Metastasenlast in % vom Gesamtlebervolumen = Patienten gestaffelt
 d. GOT maximal 2 Wochen vor TACE < Patienten gestaffelt nach der
 e. GOT maximal 2 Wochen vor TACE > Patienten gestaffelt nach der
 f. GOT maximal 2 Wochen vor TACE = Patienten gestaffelt nach der
 g. funktionelles Parenchym in % < Patienten gestaffelt nach der Länge der
 h. funktionelles Parenchym in % > Patienten gestaffelt nach der Länge der
 i. funktionelles Parenchym in % = Patienten gestaffelt nach der Länge der

(Tabelle 8.37)

Statistik für Test ^a		
	GOT maximal 2 Wochen vor TACE - Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	funktionelles Parenchym in % - Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie
Z	-2,214 ^b	-2,803 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,027	,005
a. Wilcoxon-Test		
b. Basiert auf negativen Rängen.		

Leberreserve:

(Tabelle 8.38)

Korrelationen				
			Capecitabine (mg)	Irinotecan (mg/m ²)
Kendall-Tau- b	Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie	Korrelationskoeffizient	1,000**	0,000
		Sig. (2-seitig)		1,000
		N	2	3

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

(Tabelle 3.39)

Deskriptive Statistik						
Patienten gestaffelt nach der Länge der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Langes Überleben unter Therapie	Capecitabine (mg)	1	30000,00	30000,00	30000,0000	
	Irinotecan (mg/m ²)	1	950,00	950,00	950,0000	
	Metastasenlast in % vom	5	,77	7,76	2,9598	3,00563
	Gültige Werte (Listenweise)	0				
Kurzes Überleben unter Therapie	Capecitabine (mg)	1	168000,00	168000,00	168000,0000	
	Irinotecan (mg/m ²)	2	890,00	1680,00	1285,0000	558,61436
	Metastasenlast in % vom Gesamtlebertumorenvolumen	5	3,97	20,23	10,7468	6,64645
	Gültige Werte	0				



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Attila Kovács
MediClin Robert Janker Klinik
Villenstraße 8

53129 Bonn-Dottendorf

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander
Katalinić
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine
Erdmann
Tel.: +49 451 500 46 39
Fax: +49 451 500 30 26
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-043A
Datum: 18. Februar 2016

**Ergebnisse der transarteriellen Chemoembolisation mit drug eluting beads bei
metastasiertem Mamma- und kolorektalen Karzinomen
Ihr Schreiben vom 11. Januar 2016, eingegangen am 15. Februar 2016**

Sehr geehrter Herr Dr. Kovács,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis.
Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Alexander Katalinić
Vorsitzender

9 Danksagungen

Für seinen ausdauernden Beistand, den höchst fachkundigen und wegweisenden Rat und die zeitnahe Korrektur meiner Arbeit möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. A. Kovács besonders danken.

Auch meinem zweiten Betreuer, Herrn Dr. med. M. Esser, möchte ich für die vielen kreativen Beiträge, die gewidmete Zeit und die Geduld herzlichst danken, mit der er mich immer wieder motivieren und meine Gedanken in neue Richtungen lenken konnte.

Insbesondere danke ich meiner Frau Katharina Seidl für ihren Beistand und die Unterstützung, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte verfassen können.

Und meiner Tochter Lilly Sophie, die mir Muse und Motivation zugleich war.

Außerdem danke ich allen, die dieser Arbeit den nötigen Schliff gaben.

Vielen Dank!

10 Lebenslauf

Name: Seidl,
Vorname: Sebastian

Geburtsdatum: 03. August 1983
Geburtsort: Hamm (NRW)
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Verheiratet,
1 Tochter

Kontakt: Goetheallee 8
53225 Bonn-Beuel

Tel: 0163-2394971
E-Mail: s_seidl@gmx.de



Beruflicher Werdegang

Seit Oktober 2012 Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Seit September 2008 Gesundheits- und Krankenpfleger im St. Marien Hospital, Bonn

| 2005–2008 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger im St. Marien Hospital, Bonn

2004–2005 Zivildienst im St. Marien Hospital, Bonn

2002–2004 Konrad-Adenauer-Gymnasium, Meckenheim
1994–2002 Gymnasium Hammonense, Hamm
1990–1994 Grundschule Geistschule, Hamm

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife
Fremdsprachen: Englisch (fließend)

Persönliche Interessen: Lesen, Leichtathletik, Yoga, Fotografieren