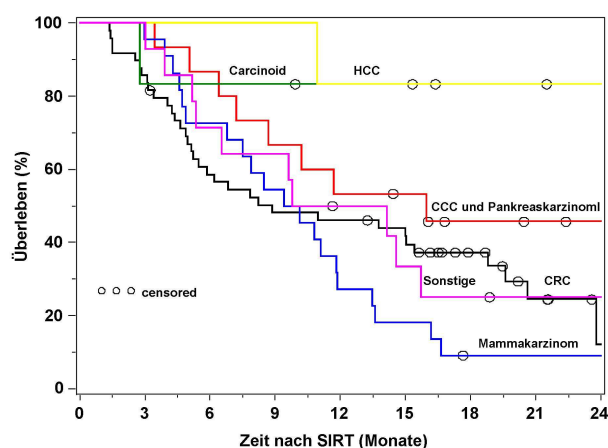


**Aus dem Institut für Klinische Chemie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**
Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel
Direktor: Prof. Dr. med. D. Teupser

**Prädiktive und prognostische Relevanz
zirkulierender Nukleosomen und onkologischer Biomarker bei
Patienten mit einer hepatisch metastasierten Tumorerkrankung
während einer Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT)**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin an der
medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

vorgelegt von

Yvonne Nadine Fahmüller, geb.Fehr

aus Dachau

2013

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Stefan Holdenrieder
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Stefan Böck Prof. Dr. med. Reinhold Tilling
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07. März 2013

**Meinen Eltern
gewidmet**

Vorveröffentlichungen:

Buchbeiträge:

Poppe S, Fehr Y

Die 50 wichtigsten Fälle Gynäkologie

Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage 2010

Orginalarbeiten:

Fehr Y, Holdenrieder S, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Nagel D, Stieber P.

Circulating nucleosomes in cancer patients with liver metastases undergoing selective internal radiation therapy using Yttrium-90 labelled microspheres.

In Gahan P. Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum, Springer 2011; 1st edition: 91-95.

Fahmueller Y, Nagel, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, Holdenrieder S.

Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and serum biomarkers in patients with metastasized colorectal cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy.

BMC Cancer 2012; 12: 5.

Fahmueller Y, Nagel, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, Holdenrieder S.

Immunogenic cell death biomarkers HMGB1, RAGE and DNase indicate response to Selective Internal Radiation Therapy in colorectal cancer patients.

Int J Cancer 2012, accepted.

Stoetzer OJ, Wittwer C, Lehner J, **Fahmueller Y**, Kohles N, Fersching D, Leszinski G, Roessner J, Holdenrieder S.

Circulating nucleosomes and biomarkers of immunogenic cell death as predictive and prognostic markers in cancer patients undergoing cytotoxic therapy.

Expert Opin Biol Ther. 2012 Jun;12 Suppl 1:S217-24.

Fahmueller Y, Nagel D, Hoffmann R, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, Holdenrieder S.

CA 15-3 is a predictive and prognostic biomarker in patients with metastasized breast cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy.

Int J Clin Pharmacol Ther 2012; accepted

Beiträge auf internationalen Kongressen:

- 10/2009** **37th Symposium of the International Society on Oncological BioMarkers (ISOBM), Amsterdam, Niederlande:**
Fehr Y, Holdenrieder S, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Nagel D, Stieber P.
Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and oncological biomarkers in patients undergoing selective internal radiation therapy using Yttrium 90.
ISOBM 2009 Abstract Book; S. 123. (Poster)
- 11/2009** **6th Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS-VI), Hong Kong, SAR, China**
Fehr Y, Holdenrieder S, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Nagel D, Stieber P.
Predictive and prognostic value of circulating nucleosomes and oncological biomarkers in patients undergoing selective internal radiation therapy using Yttrium 90.
CNAPS 2009 Abstract Book; S. 69. (Poster)
- 09/2010** **38th Symposium of the International Society on Oncological BioMarkers (ISOBM), München, Deutschland:**
Fehr Y, Holdenrieder S, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Nagel D, Stieber P.
New predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer patients with unresectable liver metastases undergoing selective internal radiation therapy.
Tumor Biol 2010; 31 (S1): S53-54. (Vortrag)

- 10/2010 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Mannheim, Deutschland:**
Fehr Y, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Nagel D, Stieber P, Holdenrieder S.
 New predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer patients with unresectable liver metastases undergoing selective internal radiation therapy.
Clin Chem Lab Med 2010; 48: A115. (Poster)
- 05/2011 15th Hamburg Symposium on Tumor Markers (HSTM), Hamburg, Deutschland:**
Fehr Y, Nagel, D, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, Holdenrieder S.
 Biomarkers of immunogenic cell death in hepatically metastasized colorectal cancer patients undergoing selective internal radiation therapy.
Anticancer Res 2011; 31: 1970. (Vortrag)
- 11/2011 7th Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS-VI), Madrid, Spanien**
Fehr Y, Nagel, D, Wittwer C, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, Holdenrieder S.
 Circulating nucleosomes and biomarkers of immunogenic cell death as predictive and prognostic markers in cancer patients undergoing local cytotoxic therapy.
J Nucleic Acids Invest 2011; 2 (S1): 41 (Poster)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	- 1 -
2	Hintergrund	- 5 -
2.1	Tumorerkrankungen mit Lebermetastasen.....	- 5 -
2.1.1	Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom.....	- 5 -
2.1.2	Lebermetastasen bei Mammakarzinom.....	- 6 -
2.1.3	Primäre Lebertumore	- 7 -
2.2	Therapieoptionen bei Lebermetastasen	- 9 -
2.2.1	Chirurgische Interventionen	- 9 -
2.2.2	Systemische Therapien	- 9 -
2.2.3	Lokoregionäre Verfahren.....	- 10 -
2.3	SIRT.....	- 14 -
2.3.1	Anatomische, physikalische und radiobiologische Grundlagen	- 14 -
2.3.2	Indikationen, Voruntersuchungen und Prognosefaktoren	- 18 -
2.3.2	Praktische Durchführung.....	- 24 -
2.3.3	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	- 30 -
2.3.4	Beurteilung des Therapieansprechens	- 34 -
2.4	Zelltodformen und Nukleosomen als zirkulierende Zelltodprodukte.....	- 36 -
2.4.1	Zelltodformen	- 36 -
2.4.2	Struktur und Physiologie der Nukleosomen.....	- 38 -
2.4.3	Zirkulierende Nukleosomen in der Onkologie	- 41 -
2.5	Therapiemonitoring durch zirkulierende Biomarker	- 44 -
3	Patienten und Methoden.....	- 50 -
3.1	Patienten.....	- 50 -
3.2	Studiendesign und Probengewinnung	- 53 -
3.3	Quantifizierung der biochemischen Parameter	- 55 -
3.4	Voruntersuchungen und SIR-Therapie	- 58 -
3.5	Klinische Bewertung der Therapieeffizienz.....	- 60 -
3.6	Statistische Auswertung.....	- 61 -
4	Ergebnisse	- 62 -
4.1	Übersicht über die Kinetik der Laborparameter im Gesamtkollektiv	- 62 -
4.1.1	Korrelation der Laborparameter im Zeitverlauf.....	- 67 -
4.1.2	Kinetik der Laborparameter in den einzelnen Diagnosegruppen.....	- 69 -

4.1.3 Überleben der Patienten nach Diagnosegruppen.....	73 -
4.1.4 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben in den einzelnen Diagnosegruppen.....	74 -
4.2 Laborparameter bei Patienten mit kolorektalem Karzinom	79 -
4.2.1 Korrelation der Laborparameter	85 -
4.2.2 Korrelation zwischen Laborparametern und Therapieansprechen.....	87 -
4.2.3 Korrelation des bildgebenden Stagings mit dem Gesamtüberleben	91 -
4.2.4 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben	92 -
4.2.5 Korrelation der Laborparameter mit dem Gesamtüberleben.....	96 -
4.2.6 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben	100 -
4.3 Laborparameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom.....	102 -
4.3.1 Korrelation der Laborparameter mit dem Therapieansprechen	106 -
4.3.2 Korrelation des Therapieansprechens mit dem Überleben.....	109 -
4.3.3 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben	110 -
5 Diskussion.....	113 -
6 Zusammenfassung	129 -
7 Erklärung	131 -
8 Literaturverzeichnis.....	132 -
9 Anhang	147 -
9.1 Abkürzungsverzeichnis.....	147 -
9.2 Bestätigung Ethikkommission.....	149 -
9.3 Einzelverläufe	150 -
10 Danksagung.....	265 -

1 Einleitung und Fragestellung

Es wird geschätzt, dass weltweit circa 10,9 Millionen Menschen pro Jahr an Krebs erkranken und 6,7 Millionen pro Jahr daran versterben. Die häufigsten Entitäten sind dabei in absteigender Reihenfolge das Bronchial-, Mamma- und Kolorektalkarzinom, wobei auf Grund einer relativ günstigen Prognose das Mammakarzinom die höchste Prävalenz aufweist [Parkin 2005]. Vor allem seit Einführung von Vorsorgeprogrammen werden die Malignome häufiger im lokalisierten Stadium diagnostiziert und können dann kurativ therapiert werden. Werden jedoch bei der Primärdiagnose oder auch im weiteren Krankheitsverlauf Lebermetastasen diagnostiziert, ist von einem fortgeschrittenen Krankheitsgeschehen auszugehen, das mit Ausnahme von einigen speziellen Konstellationen beim metastasierten kolorektalen Karzinom nicht kurativ behandelt werden kann. Unter diesen Voraussetzungen wurden mehrere regionale Therapieverfahren entwickelt – u.a. die Selektive Interne Radio(embolisations)-Therapie (SIRT), die Trans-Arterielle Chemo-Embolisation (TACE) und die Radio-Frequenz-Ablation (RFA) –, die als Alternative oder in Kombination mit systemischen Chemotherapeutika verabreicht werden.

Bei der Selektiven Internen Radio(embolisations)-Therapie wird durch Applikation von radioaktiven Mikrosphären in die Arteria hepatica gezielt das Tumorgewebe geschädigt, während gesundes Lebergewebe geschont wird. Dies ist dadurch möglich, dass Neoplasien überwiegend von der Arteria hepatica versorgt werden, gesundes Lebergewebe jedoch hauptsächlich von der Vena portae. Obwohl erste Erfahrungen mit der SIRT bereits in den 1960er Jahren gemacht wurden [Ariel 1964] bedurfte es noch zahlreicher technischer Weiterentwicklungen bis die Therapie seit 2002 in der EU zur Behandlung von nicht resezierbaren Lebermetastasen zugelassen wurde [Cianni 2009].

Bis vor kurzem wurde die selektive interne Radiotherapie (SIRT) als letzte Therapieoption betrachtet, die nur eingesetzt wurde, wenn alle anderen Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft waren. Aber in den letzten Jahren wurden auch Studien veröffentlicht, die vielversprechende Ergebnisse bei einer Kombination von SIRT mit Chemotherapie zeigen [Van Hazel 2004] [Gray 2001]. 2006 wurde eine weltweite Multicenterstudie begonnen, die bei Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms die alleinige FOLFOX-Standardchemotherapie mit der Kombination von FOLFOX mit SIRT als Firstline-Therapie vergleicht [Cade 2010].

Somit hat man mit der Radioembolisation eine neue effektive Therapie bei Lebermetastasen, die zukünftig tendenziell zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eingesetzt wird. Vergleicht man jedoch den Therapieerfolg verschiedener Studien unter ähnlichen Voraussetzungen, erkennt man, dass nicht alle Patienten gleich von dieser Therapie profitieren [Cianni 2009]. Deshalb wäre es optimal, schon vor Therapiebeginn prognostische klinische und biochemische Marker für eine effiziente Patientenstratifikation zu haben, um gezielt Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maß von einer SIRT profitieren.

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie wird im Moment mit bildgebenden Verfahren wie PET-CT und MRT nachgewiesen. Diese aufwändigen diagnostischen Mittel lassen allerdings erst nach Wochen oder Monaten eine aussagekräftige Beurteilung des Therapieerfolgs zu [Riaz 2009]. Ziel für ein individuelles Patientenmanagement muss es jedoch sein, mittels sensitiver Indikatoren bereits innerhalb der ersten Tage und Wochen nach der SIRT-Applikation zuverlässige Hinweise auf das Therapieansprechen zu erhalten, um den Therapieplan je nach Behandlungserfolg gegebenenfalls modifizieren zu können. Dies kann vor allem durch biochemische Marker erzielt werden, die die Veränderung der Biologie und Aktivität des Tumors, die Schädigung durch die Therapie oder die körpereigene Immunantwort auf die Tumorerkrankung widerspiegeln.

Hierzu bieten sich insbesondere zirkulierende biochemische Marker im Blut an. Die Messmethoden sind relativ kostengünstig, robust und zuverlässig und ermöglichen eine schnelle, sensitive und qualitätskontrollierte Quantifizierung der Biomarkerkonzentration. Durch wenig invasive periphere Blutentnahmen ist das Untersuchungsmaterial leicht zu gewinnen, was letztendlich serielle Messungen und ein aufschlussreiches und lückenloses Therapiemonitoring erlaubt. Da einzelne biochemische Marker verschiedene pathophysiologische Veränderungen widerspiegeln, empfiehlt es sich, ein Panel verschiedener Parameter zur prätherapeutischen Prognoseeinschätzung und zur frühzeitigen Beurteilung des Therapieerfolgs einzusetzen. Für beide Fragestellungen liegen bei Patienten mit SIR-Therapie allerdings nur wenige aussagekräftigen Biomarker-Daten vor.

Deshalb war es Ziel dieser Arbeit, systematisch und umfassend die Rolle von im Blut zirkulierenden Biomarkern sowohl für die Prädiktion und Prognosebeurteilung wie auch für das Therapiemonitoring zu untersuchen. Die Auswahl der Marker erstreckte sich sowohl auf tumorassoziierte Antigene, wie auch auf Parameter, die die Prozesse des physiologischen und therapieinduzierten Zelltodgeschehens, der Inflammation, der direkten Leberschädigung und

von metabolischen Veränderungen abbilden. Hierbei wurden sowohl etablierte, als auch neue, noch nicht in der Routinediagnostik verfügbare Biomarker berücksichtigt.

Ein besonderer Schwerpunkt wurde dabei auf Zelltod-Biomarker wie zirkulierende Nukleosomen und Zytokeratinfragmente gelegt. Denn einerseits ist bei malignen Tumoren neben einer verstärkten Zellproliferation häufig ein entsprechend erhöhtes Zelltodvorkommen festzustellen. Andererseits ist während einer zelltoxischen Therapie mit zusätzlich vermehrtem Zelluntergang zu rechnen. So hat sich bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen der Verlauf der Serumkonzentration von Nukleosomen und Zytokeratinfragmenten – bereits in den ersten Tagen während einer Chemo- oder Radiotherapie – als aussagekräftig für das Ansprechen dieser Therapie oder für die Prognose der Patienten erwiesen. [Holdenrieder 2001 A] [Holdenrieder 2004 A] [Kuroi 2001] [Kremer 2006]

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb ein definiertes Studiensetting gewählt, welches bei allen Patienten eine sehr engmaschige Messung der verschiedenen Blutparameter vorsah. Am Behandlungstag selbst wurden drei Blutentnahmen vorgenommen: vor, sowie drei und sechs Stunden nach SIRT, gefolgt von weiteren täglichen Abnahmen während der nächsten drei Tage. Hierdurch sollte der unmittelbare Therapieeffekt auf die Biomarker-Veränderungen abgebildet und für die Interpretation nutzbar gemacht werden. Dabei galt es zu klären, ob die Freisetzung der Zelltodprodukte in Kombination mit anderen Laborparametern eine zuverlässige prätherapeutische Patientenstratifikation, sowie eine frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens oder der individuellen Prognose zulassen.

Dazu wurden 113 Patienten, die im Zeitraum von Mai 2006 bis Mai 2009 im Klinikum der Universität München-Großhadern eine SIR-Therapie erhielten, in eine unizentrische prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen, die sich durch das genannte definierte klinische Setting, ein standardisiertes Vorgehen in der präanalytischen und analytischen Behandlung der Proben, die studienkonforme Bewertung des radiologischen Therapieansprechens und die von der Datenerhebung unabhängige statistische Auswertung auszeichnet. An der Arbeit waren die Kliniken für Nuklearmedizin, das Institut für Klinische Radiologie sowie das Institut für Klinische Chemie beteiligt.

Im Einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

1. Werden Nukleosomen und weitere Zelltodparameter sowie onkologische und organbezogene Labormarker im Verlauf nach SIRT nach einem typischen Muster freigesetzt?
2. Unterscheiden sich die Wertlagen und die Kinetik der einzelnen Laborparameter bei verschiedenen Tumorentitäten?
3. Korrelieren die Nukleosomenwerte im Verlauf der Therapie mit anderen Biomarkern?
4. Korrelieren die verschiedenen Laborparameter mit dem Therapieansprechen in den bildgebenden Verfahren?
5. Haben die Nukleosomenkonzentrationen und die weiteren Laborparameter eine prognostische Bedeutung für das Überleben der Patienten?
6. Welches sind prätherapeutisch die aussagekräftigsten prognostischen Parameter in univariaten und multivariaten Analysen für eine mögliche Patientenstratifikation?
7. Verbessern posttherapeutisch gemessene Laborparameter die Aussagekraft des prätherapeutischen Panels?

2 Hintergrund

Zum besseren Verständnis dieser Arbeit geht dieses Kapitel einerseits auf die Tumorentitäten der untersuchten Patienten sowie andererseits auf die Therapieoptionen bei Lebermetastasen, insbesondere auf das hier untersuchte Verfahren der Selektiven Internen Radio-Therapie ein. Des weiteren werden die in dieser Arbeit untersuchten Biomarker – mit Schwerpunkt auf die bislang noch nicht in der Routinediagnostik verfügbaren Nukleosomen als Zelltodparameter – in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

2.1 Tumorerkrankungen mit Lebermetastasen

Die aktuelle Schätzung des Robert Koch-Instituts weist für das Jahr 2004 insgesamt 436.500 Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus (Männer 230.500, Frauen 206.000). Im selben Jahr verursachten Krebserkrankungen 208.824 Todesfälle (Männer 110.745, Frauen 98.079). Mit circa 73.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das kolorektale Karzinom die häufigste Entität dar, singulär bei den Frauen ist die häufigste maligne Neoplasie das Mammakarzinom mit 57.300 Neuerkrankungen pro Jahr. Es ist gleichzeitig führend in der Mortalitätsstatistik der Frauen und ist für knapp 18% der Krebssterbefälle verantwortlich. [Robert Koch 2008]

Lebermetastasen treten bei einer Vielzahl solider Tumoren, wie den schon genannten Kolorektal- und Mammakarzinomen, aber auch bei Pankreas- und Ovarialneoplasien sowie bei malignem Melanom und Carcinoiden auf. Sie stehen immer für einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und können mit Ausnahme von bestimmten Konstellationen bei metastasierten kolorektalen Karzinomen nicht kurativ behandelt werden. [Schlag 2002]

2.1.1 Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom

Bei Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms haben bereits 15-20% der Patienten Lebermetastasen. Weitere 20% werden sie im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln [Scheele 1990]. Bei über 50% der Patienten, die am kolorektalen Karzinom versterben, werden bei der Autopsie Lebermetastasen gefunden [Foster 1984]. Bei 20% dieser Patienten sind sie die einzige Tumormanifestation zum Zeitpunkt ihres Todes [Weiss 1986] und damit ursächlich verantwortlich für den Tod dieser Patienten. Obwohl zunehmend neue Therapien für metastasierte kolorektale Karzinome entwickelt werden, sinkt die Fünf-Jahresüberlebensrate von 90% im lokalisierten Stadium auf 11% im metastasierten Stadium [American cancer Society 2009].

Im Gegensatz zu den meisten anderen malignen Neoplasien der Leber kann bei kolorektalem Ursprung der Metastasen in einigen Fällen kurativ vorgegangen werden und bei Resektabilität eine Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 40% erreicht werden, sofern mikroskopisch freie Resektionsränder vorliegen und alle Läsionen entfernt werden konnten. Bei etwa 80% der Patienten werden nach Resektion allerdings wieder Metastasen auftreten [Choti 2002], wobei die Hälfte dieser Patienten wiederum Lebermetastasen entwickeln [Ruers 2002].

Bei der Erstdiagnose von Lebermetastasen kommen nur 10-15% der Patienten für eine Resektion in Frage, da bei allen anderen Patienten die Metastasen entweder in einem zu disseminiert Stadium vorliegen oder zu wenig gesundes Restlebertum vorliegt [Ruers 2002]. Alternativ zur systemischen Chemotherapie werden auch lokal-ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder Kryotherapie angewendet. Für beide Verfahren werden Rezidivraten zwischen 5 und 30% beobachtet [Ruers 2002], mit steigendem Risiko für Läsionen mit größerem Tumordurchmesser [Bilchik 2000].

Auch diese Therapien können jedoch nicht bei disseminiertem Befall angewandt werden. Dann kommen häufig systemische Chemotherapeutika wie Capecitabin oder Fluorouracil zum Einsatz. Eine neuere Option ist Cetuximab, ein Antikörper gegen den Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR), der allerdings nur wirksam ist, wenn keine Mutation des KRAS- oder BRAF-Gens im Tumorgewebe vorliegt, was allerdings nur auf etwa 50% der Patienten zutrifft [Wong 2008]. Unabhängig von Mutationsanalysen hingegen wirkt Bevacizumab, ein gegen den Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF) gerichteter Antikörper [Markowitz 2009].

Versagt jedoch die systemische Therapie oder der Patient leidet unter nicht tolerablen Nebenwirkungen, ist in der EU seit 2002 bei nicht resezierbaren Metastasen, entweder parallel zur Chemotherapie oder alternativ auch als Monotherapie, eine Radioembolisation zugelassen.

2.1.2 Lebermetastasen bei Mammakarzinom

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms konnte auf Grund von aufwändiger Forschung in den letzten Jahren und ein dadurch besseres Krankheitsverständnis viel erreicht werden. Die allgemeine Fünf-Jahresüberlebensrate ist von 63% in den frühen 1960er Jahren auf aktuell 89% angestiegen [American Cancer Society 2008]. Dabei sinkt allerdings das Fünf-Jahresüberleben von 98% bei lokalisiertem Befall auf 26,7% bei Vorliegen von Fernmetastasen [American Cancer Society 2008], wobei die Lokalisation der Metastasen eine entscheidende prognostische Rolle spielt. Bei isolierten Weichteil- und Knochenmetastasen

ist ein mittleres Überleben von 50 [Tampellini 1997] beziehungsweise 32 Monaten zu erwarten [Yavas 2007]. Bei Lebermetastasen, die bei 6- 25% der Patientinnen auftreten [Tampellini 1997], ist die Prognose schlechter; das mittlere Überleben beträgt dann zwischen einem und 14 Monaten [Wyld 2003]. Nur Gehirnmetastasen sind mit einem mittleren Überleben von drei bis sechs Monaten mit einer noch schlechteren Prognose assoziiert. [Mahmoud-Ahmed 2002].

Bei Rezidiven ist die Leber mit 15% das am häufigsten betroffene Organ [Pivot 2000]. Bei 55-75% der Patientinnen, die an Brustkrebs versterben, werden bei der Autopsie Lebermetastasen gefunden [Hoe 1991]. Nur 5% dieser Lebermetastasen treten allerdings isoliert auf [Pivot 2000], und die meisten Patientinnen werden deshalb mit systemischen Therapien behandelt. Sie umfassen ein weites Spektrum und reichen von typischen Zytostatika bis zur Hormontherapie und Trastuzumab, einem Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu, der angewandt werden kann, wenn eine Überexpression dieses Rezeptors im Tumorgewebe nachgewiesen wurde.

Die chirurgische Resektion ist, verglichen mit den Daten beim kolorektalen Karzinom, bei dieser Tumorentität weniger wirksam. Publikationen zeigen Fünf-Jahresüberlebensraten nach Leberteileresektion zwischen 22 und 33% [Selzner 2000] [Caralt 2008], abhängig vom initialen Tumorstadium und dem Zeitpunkt des Auftretens der Lebermetastasen im Krankheitsverlauf [Pocard 2000]. Immerhin weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass – obwohl Brustkrebs eine systemische Erkrankung ist – mit lokaler Tumorkontrolle eine beachtliche Überlebensverlängerung erreicht werden kann. Deshalb stellt die Radioembolisation bei disseminiertem Leberbefall ohne extrahepatische Metastasen eine sinnvolle Therapieoption beim Mammakarzinom dar.

2.1.3 Primäre Lebertumore

Eine gewisse Sonderstellung unter den Leberneoplasien nehmen das hepatozelluläre (HCC) und cholangiozelluläre (CCC) Karzinom ein, da es sich hierbei um primäre Lebertumore handelt. Das HCC ist dabei die häufigere Form und geht von Leberepithelzellen aus. Beim cholangiozellulären Karzinom entartet das Epithel der Gallengänge und man unterscheidet zwischen intra- und extrahepatischen Tumoren. Beide Neoplasien werden meist wegen weniger und unspezifischer Symptome wie Oberbauchschmerz, Leistungsknick und eventuell eines Ikterus erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so dass beim CCC nur circa 50%, beim HCC etwa 15% der Patienten für eine kurative Leberteileresektion oder

Lebertransplantation in Frage kommen. Ist der Tumor nicht resektabel, beträgt das mittlere Überleben sechs bis 12 Monate.

Beim HCC kann eine lokale Tumorkontrolle bei Herden, die kleiner als 4 cm sind, mittels Radiofrequenzablation (RFA) erreicht werden; bei disseminierte Befall kommen jedoch nur die transarterielle Chemoembolisation und die systemische Therapie mit Sorafenib in Betracht. Auch beim cholangiozellulären Karzinom kann bei den häufig nicht resektablen Befunden durch RFA eine lokale Tumorkontrolle erfolgen, bei disseminierte Befall sind aber bisher keine wirksamen Chemotherapie-Regime bekannt, so dass SIRT wegen guter Ansprechraten in manchen Zentren schon in die Standardtherapie dieser Tumorentität aufgenommen wurde. [Aljiffry 2009] [Jinsil 2009] [Hawkins 2006]

2.2 Therapieoptionen bei Lebermetastasen

2.2.1 Chirurgische Interventionen

Der Goldstandard in der kurativen Therapie von Lebermetastasen, gleich welchen Ursprungs, ist derzeit die operative Resektion. Dabei können atypische Resektionen vorgenommen werden, wenn die Läsionen sehr früh entdeckt werden, noch klein sind und peripher liegen. Anatomiegerechte Resektionen entlang der Segmentränder sind schonender, da die Durchblutung und der Galleabfluss der verbleibenden Leber nicht beeinträchtigt werden und der Blutverlust dementsprechend gering gehalten werden kann. Da eine gesunde Leber sehr regenerationsfähig ist, kann eine Resektion von bis zu 80% des Gewebes toleriert werden. Ist die Leber allerdings schon vorgeschädigt, ist die Entwicklung einer Leberinsuffizienz mit Ikterus, Abfall der Gerinnungsfaktoren und schlimmstenfalls der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie möglich.

So kommt die primäre chirurgische Resektion, obwohl sie den Goldstandard in der Behandlung von Lebermetastasen darstellt, nur für einen kleinen Teil der betroffenen Patienten in Betracht. In vielen Fällen sind die Patienten aufgrund von Komorbiditäten oder einer eingeschränkten Leberfunktion nicht für eine Operation geeignet. Noch häufiger allerdings sind die Metastasen zu groß, liegen anatomisch ungünstig, multinodulär oder gar diffus vor. Dann sind sie einer chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind oder es müsste zu viel gesundes Leberparenchym reseziert werden, wodurch der Patient postoperativ Gefahr liefe, eine Leberinsuffizienz zu entwickeln. [Keller, 2007]

2.2.2 Systemische Therapien

Ist eine Resektion nicht möglich, wird meist eine systemische Therapie durchgeführt. Die systemische Verabreichung birgt den Vorteil, dass auch eventuell vorhandene (Mikro-)Metastasen in anderen Organen miterfasst werden. Ist die systemische Therapie erfolgreich, kann damit eventuell auch eine spätere Resektabilität der Lebermetastasen erreicht werden und somit aus einer palliativen Situation ein kurativer Ansatz entstehen.

Bei den Zytostatika-Therapien sind neben den langen Therapiezyklen mit damit verbundenem hohem Stressfaktor für die Patienten auch die vielfältigen und zum Teil erheblichen Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Auch die ablative Hormontherapie, die oft jahrelang vor allem beim Mammakarzinom zum Einsatz kommt, ist nicht ohne Nebenwirkungen. Die Hormonentzugerscheinungen reichen von einfachen menopausalen Beschwerden bis zur manifesten Osteoporose.

Als neueste Entwicklung gelten in der systemischen Tumorthherapie die sogenannten biologischen Therapien. Darunter fallen vor allem monoklonale Antikörper, die meist gegen Wachstums-Rezeptoren gerichtet sind, die in den Tumorzellen überexprimiert sind. Doch auch diese Therapieform ist mit Nebenwirkungen verbunden, so dass andere nebenwirkungs-ärmere Alternativen bei isolierten Lebermetasten in Betracht gezogen werden sollten.

2.2.3 Lokoregionäre Verfahren

Im Vergleich zu einer Operation können lokoregionäre Verfahren meist während eines relativ kurzen Krankenhausaufenthalte oder sogar ambulant durchgeführt werden [Sato 2008]. Den lokalen Therapien gemeinsam ist eine geringere Morbidität und Mortalität in Relation zur Leberteilresektion [Vogl 2007]. Im Moment gibt es allerdings noch keine prospektiven randomisierten Studien, die lokoregionäre Therapien und chirurgische Resektion bezüglich rezidivfreiem Intervall und Gesamtüberlebenszeit vergleichen [Al-Asfoor 2008]. Hauptgrund hierfür ist, dass bisher die meisten lokalen Verfahren eher komplementär und nicht komparativ zur Chirurgie eingesetzt werden [Vogl 2007], da es bisher als ethisch nicht vertretbar galt, Patienten mit potentiell resektablen Metastasen mit keiner oder nur einer der lokalen Therapien zu behandeln [Al-Asfoor 2008].

Der Vorteil gegenüber der systemischen Chemotherapie liegt in der höheren Lebensqualität, da das Nebenwirkungsprofil der lokalen Verfahren im Allgemeinen wesentlich geringer ist. Aber auch in diesem Bereich ist es so, dass sich die verschiedenen Verfahren ergänzen und nicht unbedingt ausschließen.

Einen ersten Überblick über die verfügbaren lokalen Therapieoptionen gibt Tabelle 1.

lokale Therapie	Abkürzung	behandelbare Organe	Indikationen	Anmerkung
Laserinduzierte Thermotherapie	LITT	Leber	Metastasen und primäre Tumore	Thermische Koagulationsnekrose
Radio-Frequenz Ablation	RFA	Gehirn, Leber, Lunge, Niere, Knochen	Metastasen, benigne Veränderungen	Thermische Koagulationsnekrose
Kryoablation		Leber		Intraoperative Anwendung
High Intensity Focused Ultrasound	HIFU	Leber, Prostata	Metastasen und primäre Tumore	lange Therapiedauer
Tiefen- hyperthermie			Metastasen und primäre Tumore	Meist adjuvant zu Radio- oder Chemotherapie zur Schmerzreduktion
Hepatic Artery Chemotherapy	HAC	Leber	Metastasen und primäre Tumore	identische Verfahren
Hepatic Artery Infusion	HAI			
Trans-Arterielle Chemo- Embolisation	TACE	Leber	Vor allem primäre Lebertumore, Metastasen auch möglich	
Selective Internal Radiation Therapy	SIRT	Leber	Metastasen und primäre Tumore	
Trans-Arterielle Embolisation	TAE	Leber	Metastasen und primäre Tumore	

Tabelle 1: Lokale Therapieoptionen bei Lebermetastasen

Thermische Ablationsverfahren

Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und Radiofrequenzablation (RFA) erreichen eine lokale Tumordestruktion durch thermische Koagulation des Zielgewebes und können bei Lebermetastasen unabhängig vom Primarius eingesetzt werden. Die Sonden werden entweder perkutan unter Ultraschall-, CT- oder MRT-Kontrolle oder intraoperativ direkt in die Leber eingebracht. Bei RFA wird dort Energie in Form von Wechselstrom im Frequenzbereich zwischen 300 - 500kHz abgegeben. Bei LITT wird Energie durch Strahlen im Infrarotbereich

zwischen 800 - 950nm bei Halbleiter- und 1064nm bei ND:YAG-Laserverwendung appliziert. Beide Verfahren stellen bei solitären Lebermetastasen potenziell kurative Verfahren dar. [Vogel 2001] Die lokalen Drei- und Sechs-Monatsrezidivraten entsprechen bei LITT den chirurgischen Standardwerten nach Resektion [Vogel 2001]; bei RFA werden bei Lebermetastasen ausgehend von einem kolorektalen Karzinom Ein- und Zwei-Jahresüberlebensraten von 81% beziehungsweise 67% berichtet [de Baere 2000] [Solbiati 2001]. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung sind dabei ein Tumordurchmesser von unter 5 cm und Ausschluss von größeren Gefäße in Tumornähe, da anderenfalls die applizierte Energie abfließt und die gewünschte Temperatur von über 95°C nicht erreicht wird [Vogel 2001].

Die Kryoablation wird bisher hauptsächlich intraoperativ im Rahmen von Leberteileresektionen angewandt. Sie ist somit sehr gut steuerbar und eine Tumordestruktion kann bis zu einem Durchmesser von 9 cm erreicht werden [Seifert 1991]. Ist die Sonde im Zielgebiet platziert, wird sie von flüssigem Stickstoff durchflossen. Die Tumordestruktion beruht auf Schockgefrierung mit Membrandestruktion, Bildung von intrazellulären Eiskristallen und Entstehung von Mikrothrombosen [Ruers 2002]. Verglichen mit RFA, die eine Nebenwirkungsrate von unter 10% aufweist [Wood 2000], treten bei Kryoablation bei bis zu 20% der Patienten Komplikationen, hauptsächlich Blutungen, auf [Seifert 1998].

Die HIFU ist ein relativ neues Therapieverfahren für Lebertumore, da sie primär für die lokale Behandlung von Prostatakarzinomen entwickelt wurde. Bei diesem extrakorporalen Verfahren werden unter sonographischer Kontrolle Ultraschallwellen von 0,5 - 10 MHz in einem Brennpunkt gebündelt und so das Gewebe koaguliert. Nachteilig bei dieser nichtinvasiven Behandlung ist die lange Therapiedauer von mehreren Stunden, die daraus resultiert, dass jeder Zielpunkt einzeln anvisiert und abladiert werden muss. [Peters 2007] Studien zu klinischer Anwendung, rezidivfreien Intervallen und Überleben sind bisher aber noch nicht veröffentlicht [Dubinsky 2008].

Die aus der Naturheilkunde stammende lokale Tiefenhyperthermie wird meist unterstützend zu anderen Behandlungen eingesetzt. Die mit dieser Behandlung erreichten Temperaturen liegen mit 43°C weit unter denen, wie sie bei RFA und LITT erreicht werden. Die zugrunde liegende Theorie ist, dass sich über kapazitive Kopplung die durch Radiowellen von 13,56 MHz applizierte Energie durch unterschiedliches Impedanzverhalten von Tumor und gesundem Lebergewebe vor allem im Tumor sammelt. Dort führt sie einerseits zu einer

extrazellulären Temperaturerhöhung, die Stress auf die Membran ausübt und diese destabilisiert. Andererseits führt die Energie auch zum Umbau von chemischen Bindungen, so dass Proteine denaturiert und Radikale gebildet werden können. [Szasz 2007] Obwohl ein besseres Therapieansprechen bei adjuvanter Anwendung der Hyperthermie bei verschiedenen Tumorarten gezeigt werden konnte, existieren im Moment keine Studien, die einen Überlebensvorteil bei der Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen mit Tiefenhyperthermie belegen [van der Zee 2008].

Chemische lokoregionäre Verfahren

HAC (hepatic artery chemotherapy) und HAI (hepatic arterial infusion) sind Synonyme für ein Verfahren, bei dem vor allem bei kolorektalen Lebermetastasen über permanente oder kurzzeitig implantierte Kathetersysteme in die Arteria hepatica ähnliche Zytostatika wie bei systemischer Chemotherapie appliziert werden. Die bis zu 16-fach höhere Wirkstoffkonzentration in der Leber bei HAI könnte erklären, warum dieses Verfahren im Vergleich zur systemischen Therapie bessere Ansprechraten aufweist und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. [Vogl 2007]

TACE steht für transarterielle Chemoembolisation und wurde traditionell bei primären Leberkarzinomen wie dem hepatozellulären Karzinom angewandt; allerdings geht man in letzter Zeit dazu über, auch sekundäre Lebertumore damit zu behandeln. Ähnlich wie bei der HAC wird das Therapeutikum, in der Regel bestehend aus einem Zytostatikum gemischt mit einem Embolisat, in die Arteria hepatica eingebracht. Der therapeutische Effekt beruht einerseits auf der sofort einsetzenden Embolisation, andererseits auf der Langzeitwirkung des Chemotherapeutikums, dessen lokale Konzentration im Gegensatz zur HAC auf Grund der Blutstase wesentlich höher ist. Als Embolisate kommen entweder resorbierbare Schäume, wie beispielsweise Gelfoam, oder auch nicht abbaubare Stoffe wie Lipiodol zum Einsatz, das zusätzlich noch eine hohe Affinität zu hepatischen Tumorzellen aufweist und zudem elegant zur Therapieüberwachung genutzt werden kann, da es auch als Kontrastmittel fungiert.

Bei der SIRT (selective internal radiation therapy) wird nach einem ähnlichen Prinzip wie bei TACE vorgegangen. Im Unterschied zur TACE wurden von Anfang an alle Tumorentitäten behandelt, und es wird kein Chemotherapeutikum, sondern radioaktives embolisierendes Material in die Arteria hepatica eingebracht. Auf die SIR-Therapie wird in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen.

2.3 SIRT

2.3.1 Anatomische, physikalische und radiobiologische Grundlagen

Anatomische Voraussetzungen

Wie in Abbildung 1 zu sehen, besitzt die Leber das Privileg einer doppelten Blutversorgung, welche die Grundlage für die lokoregionären Therapien SIRT, TACE und HAI ist. Das gesunde Lebergewebe wird zu über 80% aus dem portalen Gefäßsystem versorgt, die Arteria hepatica trägt nur einen kleinen Teil dazu bei [Breedis 1954]. Bei Tumorwachstum dreht sich das Verhältnis um: 80 bis 100% der Versorgung stammen dabei aus der Arteria hepatica und nur wenige Gefäße aus dem portalen System erreichen die Neoplasie. Auffällig ist außerdem, dass das Tumorzentrum nur spärlich versorgt wird und die Gefäße sich vor allem in der Tumorperipherie befinden. Dort ist die Gefäßversorgung drei bis 20 mal so groß, wie im gesunden Leberparenchym. [Lien 19780]

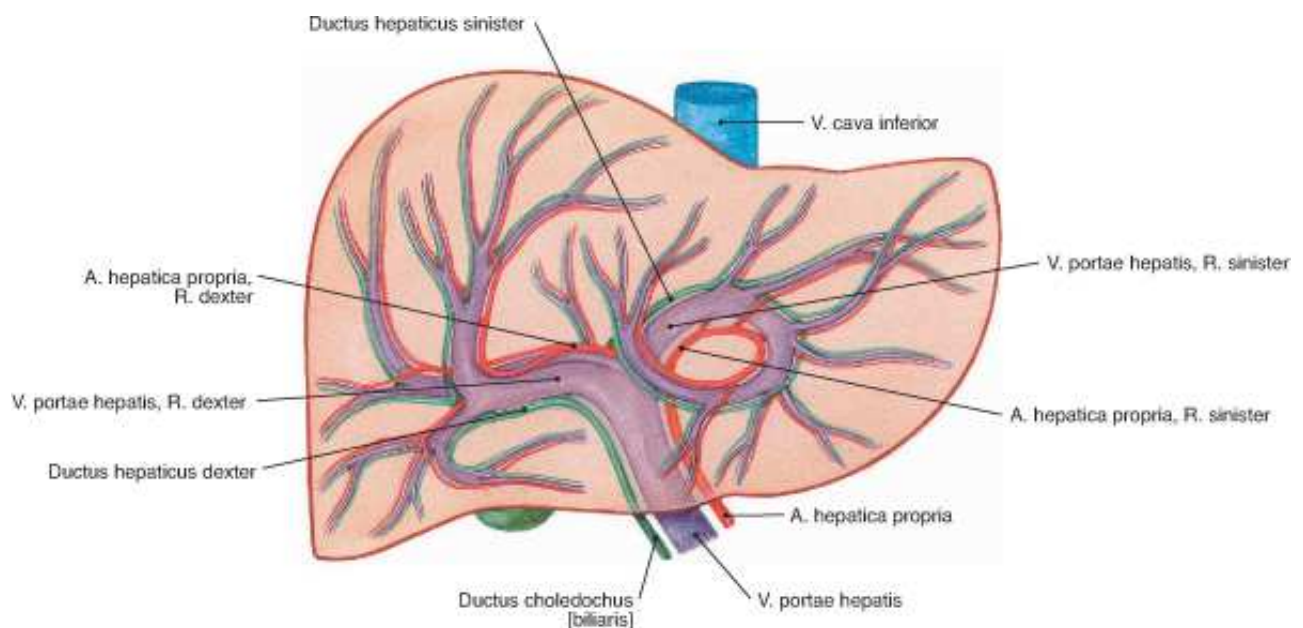


Abbildung 1: Gefäßanatomie der Leber [Putz 2000]

Doppelversorgung der Leber durch Vena portae und Arteria. hepatica

Ein Grund für diese Gefäßverteilung liegt in der Tumor-induzierten Neoangiogenese: Die Sauerstoff-Unterversorgung in dem schnell wachsenden Tumor ist über den Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktor 1 α und 2 α ein starker Stimulus für die Ausschüttung des Gefäßwachstumsfaktors VEGF [Semenza 2003]. Über parakrine Wirkmechanismen auf die VEGF-Rezeptoren, die vor allem in Endothelzellen des arteriellen Gefäßsystems exprimiert werden, kommt es in der Folge zur Neubildung von Gefäßen [Kerbel 2008].

Physikalische und radiobiologische Grundlagen

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Hauptstrahlungsarten: α -, β - und γ -Strahlung.

Beim α -Zerfall werden zweifach positive Heliumkerne frei, die im Gewebe eine relativ kurze Reichweite von 1 mm haben, dafür in dieser Strecke aber viel Energie abgeben. Zu therapeutischen Zwecken werden sie kaum genutzt.

Auch beim β -Kernzerfall werden Teilchen frei: bei Elementen mit Neutronenüberschuss negativ geladene Elektronen, auch β^- -Strahlung genannt, bei Protonenüberschuss positiv geladene Positronen, β^+ -Strahlung, und bei beiden Prozessen jeweils ein Neutrino. β -Strahlung hat im Gewebe eine Reichweite von ca. 3 mm und wird häufig in der klinischen Routine verwendet. So ist das Fluorid¹⁸ der Positronen-Emissions-Topographie ein β^+ -Strahler oder das SIRT-Radiopharmakon Yttrium⁹⁰ ein β^- -Strahler.

Bei γ -Strahlung werden Photonen freigesetzt, die keine elementare Strahlung darstellen, sondern nur aus Energie bestehen. Sie entsteht häufig als Nebenprodukt bei den anderen beiden Zerfallsarten. Die Reichweite der Photonen im Gewebe ist sehr viel größer als bei der korpuskularen α - und β -Strahlung. Zudem können die Photonen durch ihr hohes Energieniveau relativ leicht chemische Bindungen zerstören.

Die biologische Wirkung von Strahlung beruht vor allem auf Zerstörung des Erbguts. 75% des Schadens wird indirekt durch den hohen Wasseranteil in der Zelle vermittelt: Wenn ein Photon ein Wassermolekül streift, gibt es seine Energie an ein Elektron aus der äußeren Hülle ab. Dieses sekundäre Elektron verläßt sein Orbital, wodurch das Wassermolekül zu den freien Radikalen O^\cdot und OH^\cdot wird. Befinden sich diese Radikale in einem Radius von 4 nm um die DNS, greifen sie dort die intermolekularen Bindungen an, und es kann zu Strangbrüchen und Basenveränderungen kommen. Der seltenere direkte Schaden kommt durch die direkte Interaktion zwischen Sekundärelektronen und DNS-Strang zustande.

Allerdings sind Zellen nicht in allen Zellzyklusphasen gleich vulnerabel: In der Mitose- und G2-Phase sind sie am empfindlichsten, die S-Phase am resistantesten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass beispielsweise die Exzisionsreparatur nur stattfinden kann, wenn die Replikation noch nicht begonnen hat und die Schadensdichte am Matrizenstrang, der als Vorlage für die Reparatur dient, nicht zu hoch ist. Neben der Möglichkeit zur Reparatur gibt es noch weitere Faktoren, die Einfluss auf das endgültige Schadensausmaß der Strahlung haben.

Die Redistribution betrifft vor allem schnell proliferierende Zellen und beschreibt eine Verschiebung innerhalb des Zellzyklus hin zu den vulnerablen M- oder G2-Phasen. Dies ist

ein Effekt, den man sich vor allem bei fraktionierter Bestrahlung zunutze macht. Auch die Repopulation, also das Verlassen der Ruhephase von neuen Zellen und damit ein Eintreten in den Zellzyklus, nützt man bei der fraktionierten Bestrahlung aus. Der wichtigste Strahlungseffekt ist die Reoxygenierung: Durch die Anwesenheit von Sauerstoff werden gesetzte DNS-Schäden unter Bildung von Peroxidverbindungen stabilisiert und so die biologische Strahlenwirkung verdoppelt oder gar verdreifacht. In der Tumorthherapie kann das bedeuten, dass das oft hypoxische Tumorzentrum nicht genügend geschädigt wird und vor allem gesunde Zellen in der Tumorumgebung absterben. [Kauffmann 2006]

Radiobiologie der Leber

Lange Zeit galt Radiatio zur kurativen Behandlung von Lebertumoren als so gut wie unmöglich. Bei der externen Bestrahlung kann auch mit modernen Techniken das umliegende gesunde, aber sehr strahlensensible Lebergewebe nicht ganz geschont werden. Die Akut- und Langzeitnebenwirkungen sind schon lange bekannt [Ingold 1965] und erstrecken sich von transienten Anstiegen der Leberenzyme und Koagulopathien bis hin zu Entwicklung einer Fibrose und Leberversagen. Die am meisten gefürchtete Nebenwirkung ist die Strahlenhepatitis (radiation induced liver disease = RILD), die unter Umständen mit einer fatalen Venenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease = VOD) einhergehen kann. Diese Komplikationen treten bis zu drei Monate nach fraktionierter Bestrahlung von über 30 bis 35 Gy mit klinischen Symptomen eines Leberversagens wie Hepatomegalie, Aszites und Ikterus auf. [Lawrence 1995] Klinisch ähnelt es dem Budd-Chiari-Syndrom, doch histologisch unterscheiden sich die beiden Krankheitsbilder: RILD führt vor allem in den kleinen sublobularen Lebervenen zu Verschlüssen, während das Budd-Chiari-Syndrom definiert ist als eine Okklusion in den Venae hepaticae [Lawrence 1995]. Viele der Patienten erholen sich nach diesem Ereignis; jedoch sind auch schon Todesfälle, die nicht auf einen Tumorprogress zurückzuführen waren, aufgetreten [Bilbao 2008 S. 4].

Im Gegensatz zur gesunden Leber sind maligne Tumoren relativ strahlenresistent, und um eine ausreichende Tumordestruktion zu erreichen, sind Dosen von mindestens 120 Gy nötig [Ho 1997]. Diesen großen Dosisunterschied - resultierend aus der niedrigen Strahlentoleranz der gesunden Leber und Strahlenresistenz des Tumors - hat die Radiotherapie bei malignen Leberneoplasien lange auf die im unteren Dosisbereich liegende palliative Behandlung beschränkt [Campbell 2000]. Mit SIRT ist es nun möglich hohe Dosen in Tumornähe zu applizieren unter relativer Schonung des gesunden Leberparenchyms [Campbell 2000].

Verteilung und Wirkung der Mikrosphären

Die SIR-Therapie nimmt in der Gruppe der internen Strahlenbehandlungen eine Sonderstellung ein: Sie ist eine Mischung aus interstitieller Brachy- und flüssigkeitsgelöster radioaktiver Therapie [Bilbao 2008 S. 51]. Im Gegensatz zur Brachytherapie kann jedoch bei SIRT auf die Verteilung der Mikrosphären kein Einfluss genommen werden; auch kann man die Sphären in einer posttherapeutischen Bildgebung nicht direkt detektieren. Eine ungefähre Vorstellung der Mikrosphärenverteilung im Lebergewebe vermitteln mehrere zu diesem Zweck durchgeführte Studien.

Aus Untersuchungen an gesunden Schweinen, die Mikrosphären ohne Radioaktivität in die Leberarterie injiziert bekamen, weiß man, dass die Sphären sich in kleineren Gefäßen homogen verteilen und in großlumigeren Gefäßen Cluster bilden. Die Cluster induzieren eine moderate perivaskuläre Entzündung, im Gegensatz zu den solitären Sphären, die fast keine Reaktion hervorrufen. Zwei Monate nach der Applikation waren die Sphären in die Gefäßwand integriert und die Gefäße waren revaskularisiert. [Bilbao 2009]

An einem resezierten Leberlappen eines Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, der zuvor mit 3 GBq Kunstharzmikrosphären behandelt wurde, zeigte sich, dass sich die Mikrosphären inhomogen in Clustern an einer 6 mm dicken Tumor-Leber-Grenze sammelten. Mit Hilfe von Isodosenkurven wurden die zu erwartenden Strahlendosen bestimmt. Dabei wurde errechnet, dass das Tumorzentrum und das umgebende gesunde Leberparenchym mit ungefähr gleich viel Strahlung belastet wurden, und nur 1% des gesunden Gewebes mehr als 30 Gy ausgesetzt war. In der Tumorperipherie hingegen wurden 50- bis 70- fache Konzentrationen mit Spitzenwerten um 600 Gy errechnet. Da bei dieser Studie nur ein einzelner großvolumiger Knoten mit 8 cm Durchmesser untersucht wurde, bleibt jedoch ungeklärt, ob und inwieweit sich die Parzellierung des Tumors auf die Verteilung der Mikrosphären auswirkt. [Campbell 2000]

Kennedy et al. untersuchte vier Leberexplantate, die zuvor mit Mikrosphären behandelt wurden. Zwei Organe wurden Patienten mit primären Lebertumoren explantiert, die mit Glasmikrosphären therapiert wurden. Die zwei anderen Leberpräparate stammten von Kolorektalkarzinom-Patienten, die mit Kunstharzmikrosphären behandelt wurden. Ebenso wie Campbell kam er zu dem Schluss, dass die Mikrosphären sich vor allem in den Randzonen zwischen Tumor und Leber ablagern. Eine an einem Tumorknoten exemplarisch durchgeführte Aufarbeitung zeigte, dass der Tumor Dosen von 300 Gy ausgesetzt war und dass es innerhalb von 4 mm zu einem raschen Dosisabfall auf 100 Gy kam. Ein weiteres Ergebnis war, dass es bezüglich der Verteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen Glas- und Kunstharz-Mikrosphären gibt. [Kennedy 2004]

2.3.2 Indikationen, Voruntersuchungen und Prognosefaktoren

Indikationen

Grundsätzlich können mit SIRT alle primären und sekundären Lebertumoren behandelt werden. Erfahrungswerte bestehen beim hepatozellulären und choangiozellulären Karzinom [Ibrahim 2008] [Jakobs 2007 A], bei Lebermetastasen von Tumoren unbekannten Ursprungs (CUP) [Jakobs 2007 A], von kolorektalen Karzinomen [Nicolay 2009], von Mammakarzinomen [Jakobs 2008 A] und von malignen Melanomen [Jakobs 2007 A], sowie bei Carcinoiden [Kennedy 2008]. Damit stellt die SIRT bei vielen Tumorentitäten eine Behandlungsoption dar, wenn eine Resektion oder andere lokalablativ Verfahren wie RFA und LITT wegen eines zu ausgedehnten Befundes nicht mehr indiziert sind und gleichzeitig eine Chemotherapie wegen nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen oder Progress unter Therapie nicht mehr sinnvoll erscheint.

Da im Moment meistens ein palliatives Therapieziel im Vordergrund steht, ist es von Vorteil, dass die Lebensqualität der Patienten nur für kurze Zeit und im Normalfall in geringem Ausmaß beeinträchtigt wird und dass es nach SIRT häufig zu einer Therapiepause kommt [Jakobs 2007 A]. Beschränkt man sich nicht auf die Palliation, kann SIRT auch in Kombination mit anderen Therapien zum Einsatz kommen, die sich dann möglichst bald anschließen sollten. Eine zuvor nicht wirksame Zytostatikatherapie kann nach der Radioembolisation wieder positive Effekte haben, da die Chemosensibilität der Tumorzellen nach Bestrahlung wieder zunehmen kann [Jakobs 2007 B]. Postinterventionell kann es dann zu einem sogenannten „Downstaging“ des Befunds kommen, so dass eine Therapie durch Resektion oder mit RFA und LITT wieder indiziert erscheint [Nicolay 2009].

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Nicht für jeden Patienten mit Lebermetastasen ist SIRT eine sinnvolle Behandlungsoption. Es gibt eine Reihe von Kriterien, die erfüllt sein sollten, damit sich die Therapie möglichst positiv auf den Krankheitsprozess auswirkt.

Im Moment gilt die Radioembolisation noch als rein palliatives Verfahren, das heißt alle anderen schon etablierten Therapieoptionen, vor allem die als kurativ eingestufte Resektion, müssen bereits ausgeschöpft sein, bevor eine SIRT in Betracht kommt. Diese Entscheidung kann am besten in einem multidisziplinären Tumorboard mit Onkologen, Viszeralchirurgen, Radiologen und Nuklearmedizinern getroffen werden, damit jedem Patienten eine an seine individuellen Voraussetzungen adaptierte Therapie zuteil wird [Bilbao 2008 S. 13].

Eine systemische Chemotherapie sollte mindestens drei bis vier Wochen vor SIRT beendet werden, bei Capecitabine ist sogar ein Intervall bis zu zwei Monate ratsam [Jakobs 2007 A].

Einerseits ist dies zum jetzigen Zeitpunkt noch wichtig, um das Therapieansprechen von SIRT ohne die Einflüsse anderer Therapien gut beurteilen zu können. Viel entscheidender ist jedoch, dass manche Chemotherapeutika wie zum Beispiel Capecitabine und Gemcitabine eine radiosensibilisierende Wirkung haben und damit das Risiko für strahleninduzierte Nebenwirkungen wie beispielsweise Strahlenhepatitis steigt [Murthy 2005]. Das Risiko für eine Strahlenhepatitis steigt desweiteren bei schlechtem Allgemeinzustand und bei einer nicht ausreichender Leberreserve [Lewandowski 2005]. Diese wird vor allem über die Transaminasen, die Leber-abhängigen Gerinnungsparameter – hier durch die globalen Funktionsteste der partiellen Thrombinzeit (PTT und INR) – Albumin und Bilirubin abgeschätzt. Dies gilt vor allem bei der Behandlung der primären Leberkarzinome, da sich bei diesen gezeigt hat, dass ein erhöhter Bilirubinwert einen signifikanten Einfluss auf die Drei-Monatsmortalität hat [Goin 2005 A].

Da bei der Radioembolisation das Pharmakon direkt in die tumorversorgenden Gefäße appliziert wird und auch dort verbleibt, ist diese Therapie folglich nur in der Leber wirksam. Extrahepatische Metastasen und Lokalrezidive werden damit nicht beeinflusst. Sind diese vorhanden, ist eine systemische Therapie zu bevorzugen. Ausgenommen davon sind stationäre ossäre Metastasen beim Mammakarzinom, da diese normalerweise nur einen langsamen Progress aufweisen und im Gegensatz zu den Lebermetastasen nicht als lebensbegrenzend eingestuft werden. [Bilbao 2008 S. 13]

Neben diesen Einschlusskriterien gibt es noch drei Ausschlusskriterien: Das Vorliegen einer Portalvenenthrombose gilt bei TACE als relative Kontraindikation und auch die beiden Mikrosphärenhersteller SIRTEX-Medical und Theraspheres listen diese als Kontraindikation für die SIRT. Befürchtet wird eine Stase, beziehungsweise ein Reflux mit Verteilung der Mikrosphären in der gesunden Leber [Bilbao 2008 S. 54]. Allerdings gibt es Studien zu HCC-Patienten mit Portalvenenthrombose, die ein gutes Ansprechen bei einer geringen Nebenwirkungsrate gezeigt haben, so dass die Portalvenenthrombose für diese Patientengruppe nur eine relative Kontraindikation darstellen sollte [Sangro 2006] [Salem 2004].

Absolute Ausschlusskriterien sind hingegen ein Leber-Lungen-Shunt von über 13% [Leung 1995] und eine vorangegangene externe Strahlenbehandlung der Leber [Jakobs 2007 A], da dies ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Strahlenpneumonitis beziehungsweise einer Strahlenhepatitis darstellt.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Voraussetzungen, unter denen SIRT als Therapie in Frage kommt.

Voraussetzung	Bemerkung	Beispiele
Guter Allgemeinzustand	ECOC < 2 Karnofsky > 60%	
Erhaltene Leberfunktion	Bilirubin < 2 mg/dl	
	GOT und GPT < 5x Norm	
	normale Gerinnungsparameter	
	Albumin > 3 mg/dl	
andere Therapieoptionen ausgeschlossen	Resektion	Größe
		anatomische Lage
		inoperabler Patient
	Thermische lokalablativ Verfahren	RFA LITT
	Standardchemotherapie	wirkungslos
		nicht tolerable Nebenwirkungen
keine extrahepatischen aktiven Metastasen	Ausnahme: stationäre Knochenmetastasen bei Mammakarzinom	

Tabelle 2: Allgemeine Voraussetzung für SIRT [Modifiziert nach Bilbao 2008 S. 13]

Voruntersuchungen

Um eine fundierte Therapieentscheidung zu treffen, muss neben einer ausführlichen Anamnese bezüglich der bisherigen Befunde, Behandlungen und Operationen sowie einer körperlichen Untersuchung auch apparative Diagnostik eingesetzt werden, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

Wie oben beschrieben ist die Einschätzung der Leberfunktion von herausragender Bedeutung, weshalb alle laborchemisch verfügbaren Leberparameter bestimmt werden müssen. Daneben muss mit den bildgebenden Verfahren einerseits das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen ausgeschlossen, andererseits das Tumor- und Lebervolumen abgeschätzt werden. Diesen Aufgaben versucht man sowohl morphologisch mit Hilfe von CT und MRT, aber auch funktionell über ^{18}F -FDG-PET gerecht zu werden. Zusammen mit dem Ausmaß des Leber-Lungen-Shunts und der „tumor-to-normal-uptake-ratio“ (T/N) sind sie maßgeblich für die

Dosiskalkulation. Der Leber-Lungen-Shunts und die T/N werden mit Hilfe einer Szintigraphie gemessen, die nach Applikation von makroaggregiertem Albumin in die Arteria hepatica, das in etwa die gleiche Partikelgröße aufweist wie die therapeutischen Mikrosphären, durchgeführt wird [Pöpperl 2005]. Dieses Albumin simuliert die spätere Verteilung der Mikrosphären und ist mit dem metastabilen Tracer ^{99}Tc Technetium gekennzeichnet. Bei dessen Zerfall entstehende Photonen werden in einer single photon emission computer tomography (SPECT) detektiert und können somit einerseits den schon angesprochenen Leber-Lungen-Shunt und Abflüsse in andere Organe, andererseits die Aufnahme im Leber- und Tumorgewebe (tumor-to-normal-uptake-ratio; T/N) abbilden. Diese Simulation der geplanten Therapie liefert wichtige Zusatzinformationen zur einfachen Angiographie. Durch die ^{99}Tcm -MAA-SPECT-Schnittbilder können zentrale avaskuläre Strukturen diagnostiziert werden, die in dem summierten Aufbau der digitalen Subtraktionsangiographie verborgen geblieben wären. [Ho 1997] Allerdings ist es noch umstritten, ob die ^{99}Tcm -MAA-SPECT wirklich auch geeignet ist, um die Verteilung der Mikrosphären vorherzusagen [Bilbao 2008 S. 82].

Bei einer Angiographie in digitaler Subtraktionstechnik (DSA) werden vergleichbare Bilder mit und ohne Kontrastmittel digital voneinander abgezogen, so dass nur die kontrastierten Gefäße zur Darstellung kommen [Roche 2003]. Die DSA gibt Auskunft über technische Durchführbarkeit der geplanten Therapie, Vaskularisation der Tumorherde und aberrante Gefäße. Die Darstellung dieser Gefäße ist von besonderer Bedeutung, da durch ihren (künstlichen) Verschluss viele unerwünschte Nebenwirkungen wie Magen- und Duodenalulzera, sowie Pankreatitis und Cholezystitis aufgrund von fehlplatzierten Mikrosphären verhindert werden können. [Bilbao 2008 S. 62]

Untersuchung	Begründung
Labor	
Gerinnungsparameter	Leberfunktion
Bilirubin	
Albumin	
GOT und GPT	Leberschädigung
Blutbild (Thrombozytenanzahl)	Gefahr der Hämatombildung an der Punktionsstelle
Kreatinin und TSH	Kontrastmittelbelastung
Bildgebung	
¹⁸ F-FDG-PET-CT	Ausschluss extrahepatischer Metastasen, Abschätzung des vitalen Tumoranteils
MRT	Volumenbestimmung von Leber und Filiae Detektion von evtl. vorliegenden Gehirnmetastasen
⁹⁹ Tcm-MAA-SPECT	Bestimmung des Leber-Lungen-Shunts Tumor-Leber-Verhältnis (T/N)
Angiographie	Überprüfung auf technische Durchführbarkeit, Vaskularisation des Tumors

Tabelle 3: Erforderliche Voruntersuchungen vor SIRT

Prognosefaktoren

Ob SIRT eine lebensverlängernde Therapie ist, ist schwierig zu evaluieren. Zwar konnte an HCC-Patienten gezeigt werden, dass Patienten, die eine Radioembolisation als Primärtherapie erhielten, signifikant länger lebten, als Patienten, die mit herkömmlichen Therapien behandelt wurden [D'Avola 2009]; andererseits ist auch bekannt, dass nicht alle Patienten gleich stark von SIRT profitieren [Cianni 2009].

In mehreren Studien wurde deshalb eine Vielzahl von Faktoren auf prognostische Aussagekraft bezüglich des Überlebens beziehungsweise des Therapieansprechens untersucht.

Bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom konnte zum Beispiel festgestellt werden, dass ein schlechter Performancestatus (klassifiziert nach der Eastern Conference of Oncology Group; ECOG), weibliches Geschlecht, junges Alter unter 65 Jahren, portale Hypertension und multifokale Tumorausbreitung mit einem kürzeren Überleben assoziiert waren. Positiv hingegen wirkte sich ein hoher prätherapeutischer Albumin- beziehungsweise niedrige Bilirubin- und AFP-Werte sowie ein gutes Therapieansprechen in der morphologischen Bildgebung sechs Wochen nach SIRT aus. Keine Auswirkungen auf das Überleben hatten in

dieser Studie das Vorliegen einer Portalvenenthrombose oder extrahepatischer Metastasen sowie der Tumordurchmesser [Salem 2010]. Ähnliche Befunde wurden in einer anderen Studie erhoben, wo ebenfalls Faktoren, die auf einen aggressiven hepatozellulären Tumor hinweisen, wie beispielsweise ein hoher prätherapeutischer AFP-Spiegel, sowie viele Tumorherde und das Vorhandensein von Mikrometastasen, signifikant mit dem Überleben korrelierten [Iñarrairaegui 2010].

Auch bei Lebermetastasen unterschiedlichen Ursprungs konnten einige signifikante Faktoren für das Überleben identifiziert werden. So sind das Ansprechen in der Bildgebung (WHO-Kriterien) einen Monat nach SIRT, sowie ein posttherapeutischer Abfall der zirkulierenden Lymphozyten mit einem längeren Überleben assoziiert. Negative Faktoren waren hingegen wie bei den HCC-Patienten ein schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 0) und ein erhöhter prätherapeutischer Bilirubinspiegel. Des weiteren korrelierten eine Tumorlast von über 50% sowie ein Mammakarzinom als Primärtumor negativ mit der Überlebenszeit. Im Gegensatz zu den primären Lebertumoren wies in dieser Studie auch das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen zumindest in univariaten Analysen auf eine verkürzte Überlebenszeit hin. [Dunfee 2010]

Ein viel diskutierter Faktor für das Therapieansprechen ist die Vaskularität des Tumors. Hypothetisch müssten hypovaskularisierte Neoplasien mit weniger Mikrosphären und dementsprechend mit weniger Strahlung bei SIRT belastet werden. Dennoch konnte in einer Studie bei verschiedenen Tumorentitäten gezeigt werden, dass das Überleben des Patienten nach SIRT unabhängig von der Durchblutung der Neoplasie ist. [Sato 2009]

In einer weiteren Studie wurde bei metastasierten Kolorektalpatienten untersucht, ob die prätherapeutisch theoretisch errechnete Dosis im Zielgewebe mit dem Ansprechen nach SIRT-Therapie korreliert. Dazu wurde die in den Voruntersuchungen durchgeführte Tc^{99m} -MAA-SPECT als Grundlage für die Berechnung der Dosis im Gewebe genommen und das Therapieansprechen sechs Wochen nach SIRT mit der funktionellen Bildgebung PET-CT evaluiert. Mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 65% konnte damit das Therapieansprechen der einzelnen Tumorerläsionen prognostiziert werden. [Flamen 2008]

2.3.2 Praktische Durchführung

Dosiskalkulation

Jedes Therapeutikum muss in der Dosis individuell an den Patienten und seine speziellen Voraussetzungen angepasst werden. Je gravierender die Nebenwirkungen sind, umso fataler ist eine ungenaue Berechnung der Dosis. Im speziellen Fall von SIRT ist dies jedoch äußerst schwierig, da es bis zum heutigen Zeitpunkt weder prä- noch posttherapeutisch möglich ist, die Dosis, die vom Zielgewebe absorbiert wird, zu bestimmen [Bilbao 2008 S. 51].

Bei Brachytherapien kann ein postinterventionelles CT die mehrere Millimeter großen Seeds detektieren. Aus dieser Lokalisationsangabe kann zusammen mit Informationen über die Aktivität des einzelnen Partikels und seiner Reichweite im Gewebe mit Hilfe von computergestützten Verfahren die absorbierte Dosis berechnet werden [Bilbao 2008 S. 51].

Bei SIRT hingegen ist es unmöglich, den Implantationsort des einzelnen Radiopharmakonträgers zu bestimmen, da die Mikrosphären weit unter der Auflösungsgrenze der heutigen bildgebenden Verfahren liegen. Die posttherapeutisch durchgeführte Bremsstrahlen-SPECT ist für eine Dosisabsorptionsberechnung ebenfalls ungeeignet, da die vom β^- -Strahler Yttrium⁹⁰ sekundär produzierten Photonen je nach Bildungsort einer unbekannten Abschwächung durch das umliegende Gewebe unterliegen. [Bilbao 2008 S. 82]

Da nicht eruiert werden kann, welche Dosis im Gewebe letztlich ankommt, ist die sonst in der Strahlentherapie übliche Angabe von Gray als Einheit für absorbierte Strahlung nicht zweckmäßig. Als sinnvoller hat sich die Angabe der verabreichten Aktivität in Becquerel herausgestellt. [Bilbao 2008 S. 51]

Bisher sind zwei Radiopharmaka für die medizinische Anwendung beim Menschen zugelassen.

Zugelassene Radiopharmaka

Die beiden zugelassenen Radiopharmaka für die SIR- Therapie unterscheiden sich in vielen Aspekten, die charakteristischen Merkmale sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Gemeinsam ist ihnen, dass als radioaktives Material das künstlich hergestellte Yttrium⁹⁰ verwendet wird. In der Natur kommt es vor allem als Yttrium⁸⁹ im Verbund mit anderen Erdmineralien vor und wird meist mit Hilfe von Calcium in einer Reduktionsreaktion aus Yttriumfluorid gelöst. Unter Neutronenbeschuss wird Yttrium⁸⁹ zu dem gewünschten Yttrium⁹⁰, das ein reiner β^- -Strahler mit einer Halbwertszeit von 64,1 Stunden ist. Beim Zerfall zum stabilen Zirkonium⁹⁰ wird eine durchschnittliche Energie von 0,9337 MeV emittiert. Im Gewebe variiert die Reichweite zwischen 2,5 mm und 1,1 cm und eine Aktivität von 1 GBq resultiert bei homogener Verteilung in einer Dosis von 50 Gy/kg Gewebe. [Bilbao 2008 S. 54]

Obwohl die beiden Radiopharmaka Yttrium⁹⁰ enthalten, unterscheidet sich die Herstellung von Glas- und Kunstharzmikrosphären grundlegend: Während Glasmikrosphären schon ein Yttrium-Oxid enthalten, das durch Neutronenbeschuss zu Yttrium⁹⁰ umgewandelt wird, binden die fertigen Kunstharzmikrosphären mit Hilfe einer chemischen Reaktion das Yttrium auf ihrer Oberfläche. Beide Verbindungen sind so stark, dass ein Ablösen des Yttriums von seiner Matrix, gleich ob Kunstharz oder Glas, nicht zu erwarten ist. [Gulec 2007]

Obwohl die Mikrosphären aus Kunstharz im Gegensatz zu den Glasmikrosphären etwas größer sind und weniger Aktivität aufweisen, sind sie, soweit man das bisher beurteilen kann, bei den meisten Tumorentitäten gleich effektiv [Bilbao 2008 S. 6].

Parameter	Kunstharz	Glas
Handelsname	SIR-Spheres	Thera-Spheres
Hersteller	Sirtex Medical, Lane Cove, Australia	MDS Nordion, Kanada, Canada
Durchmesser	20- 60 µm	20- 30 µm
Spezifische Dichte	1,6 g/dl	3,6 g/dl
Aktivität pro Partikel	50 Bq	2500 Bq
Material	Yttrium an Kunstharz gebunden	Glas mit Yttrium in der Matrix

Tabelle 4: Eigenschaften der beiden für SIRT zugelassenen Radiopharmaka [modifiziert nach Bilbao 2008 S. 7]

Dosiskalkulation für Glasmikrosphären

Allgemeine Formel zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität:

$$A \text{ [GBq]} = \text{Zieldosis [Gy]} \times \text{Leberzielmasse [kg]} / 50 \times (1-F)$$

Grundlage für diese Formel ist die MIRD (Medical Internal Radiation Dose) -Konvention, die von einer gleichmäßigen Verteilung der Mikrosphären über das gesamte zu therapierende Volumen ausgeht. In diesem Fall beträgt die empfohlene Zieldosis 100-150 Gy für die gesamte Leber. Je nach Ausmaß des Leber-Lungen-Shunts muss die Dosis nach unten korrigiert werden. In oben genannter Formel wird der Aktivitätsanteil, der bei der ⁹⁹Tc_m-MAA-SPECT in die Lunge gelangte, durch F repräsentiert und sollte nicht größer als 0,61 GBq sein, da bei höherer Dosis die Gefahr einer Lungenschädigung besteht.

Therapievolumen und -masse werden über MRT- oder CT-Bilder berechnet, wobei ein Umrechnungsfaktor zwischen den beiden Werten von 1,03 g/cm³ gilt.

Obwohl diese Formel von einer homogenen Verteilung der Sphären ausgeht und es nach den histologischen Studien tatsächlich eher zur Clusterbildung um den Tumor kommt [Campbell

2000] [Kennedy 2004], gibt sie einen Anhalt für den Aktivitätsbereich. Nach einer individuellen Anpassung wurde sie schon bei mehreren Tausend Patienten erfolgreich angewendet [Bilbao 2008 S. 54].

Dosiskalkulation bei Kunstharzmikrosphären

Da eine einzelne SIRSphere mit 50 Bq sehr viel weniger Aktivität als eine TheraSphere (2500 Bq) hat, ist für die gleiche Dosis eine viel größere Anzahl an Sphären nötig. Bei einer typischen Therapie mit 2 GBq werden vier bis sechs Millionen Partikel appliziert, die aufgrund der hohen Anzahl leichter als bei Verwendung von Glasmikrosphären zu Gefäßokklusionen führen. Daher berichten manche Patienten über Übelkeit, Schmerzen und subfebrile Temperaturen; Symptome des Postemboliesyndroms, das man in ausgeprägterer Form von der TACE-Therapie kennt. [Bilbao 2008 S. 54]

Auch die Berechnung der Aktivität bei Verwendung von SIRSpheres bezieht sich auf die MIRD-Konvention. In dieser wurde die Konstante 4,9 (49670) festgelegt, die die Energie beschreibt, die durchschnittlich beim Zerfallsprozess von einem Kilogramm (Gramm) Yttrium⁹⁰ frei wird.

Im Gegensatz zur Verwendung von Glasmikrosphären gibt es bei SIRSpheres drei verschiedene Berechnungsformeln, die sich jeweils auf verschiedene Größen beziehen und bei unterschiedlichen Indikationen angewandt werden.

Verteilungsberechnung - „Equation 3“

$$A \text{ [GBq]} = \text{absorbierende Dosis [Gy]} \times \text{Lebermasse [g]} / 49670$$

Diese Formel hat ihr Anwendungsgebiet vor allem bei klar abgegrenzten einzelnen Tumorknoten. Würde sie bei diffuser Metastasierung zur Dosiskalkulation herangezogen werden, würden potentiell letal hohe Dosen verabreicht. [Kennedy 2006]

Empirische Methode

Bei dieser Methode wird die Tumorlast anhand von CT-Bildern geschätzt und je nach Tumoranteil, wie in Tabelle 5 gezeigt, eine bestimmte Dosis verabreicht:

Tumoranteil	empfohlene Dosis
< 25%	2 GBq
25-50%	2,5 GBq
> 50%	3 GBq

Tabelle 5: Dosisempfehlung nach Tumoranteil

Grundlage für diese erste Entwicklung einer Methode waren intraoperative Aktivitätsberechnungen [Burton 1989 A] [Burton 1989 B]. Allerdings gibt es bedeutende Unterschiede zwischen dem damaligen Studienprotokoll von dem heutigen Standardprotokoll: Einerseits waren die Studienpatienten im Gegensatz zu dem heutigen Patientenkollektiv nicht mit Chemotherapeutika vorbehandelt, andererseits wurde zeitgleich mit den Mikrosphären Angiotensin II verabreicht, das eine Konstriktion der gesunden Lebergefäße bewirkt. Obwohl diese Maßnahme durchaus sinnvoll erscheint, wird sie in der heutigen Therapie nicht mehr angewandt, da dieses Medikament nur unter besonderen Umständen in Japan verfügbar ist. [Bilbao 2008 S. 56]

Bei empirischer Kalkulation der zu verabreichende Aktivität kommt es bei nach heutigen Standards durchgeführter SIRT in über 50% der Fälle während der Therapie zur Stase, so dass diese vorzeitig abgebrochen werden muss [Kennedy 2006] [Gulec 2006]. Daraus kann man schließen, dass diese Methode vor allem die maximale sichere Dosisobergrenze aufzeigt. Des weiteren weisen die meisten Patienten einen Tumoranteil von 5-23% auf und alle würden nach der empirischer Methode mit 2 GBq behandelt werden [Bilbao 2008 S. 56]. Offensichtlich muss in diesem weiten Feld eine individuellere Anpassung der Dosis vorgenommen werden. Ebenso wird es schwierig, im Falle einer singulären Leberlappenbehandlung mit der empirischen Methode zu arbeiten. Für diese Fälle wurde die genauere Formel, die BSA-Berechnung, entwickelt.

Body-Surface-Area (BSA) -Berechnungsformel

In diese Formel geht neben dem betroffenen Leberanteil auch über die Körperoberfläche die Körpergröße beziehungsweise das -gewicht mit ein. Mit dieser Formel werden im Vergleich zur empirischen Methode viel niedrigere Aktivitäten bei kleinen Patienten mit kleiner Leber und moderat höhere Aktivitäten bei kleinen Patienten mit großer Leber errechnet. [Bilbao 2008 S. 56]

$$A \text{ [GBq]} = (BSA - 0,2) + V_{\text{Tumor}} / V_{\text{Tumor}} + V_{\text{Leber}}$$

BSA Körperoberfläche errechnet aus Körpergröße und -gewicht

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl mit der BSA- als auch mit der empirischen Methode höhere Aktivitäten berechnen werden als die, die einem Patienten tatsächlich in der Praxis gegeben werden können [Kennedy 2006]. Deshalb wurde auch im Konsensusreport des Brachytherapieonkologiekonsortiums festgehalten, dass eine 20-25%ige Dosisreduktion für SIRSpheres im Gegensatz zu TheraSpheres nötig ist [Kennedy 2007].

Therapieverfahren

Nach Evaluierung der Ergebnisse der Voruntersuchungen und Ausschluss von Kontraindikationen durch ein interdisziplinäres Tumorboard kann der Patient zur Behandlung aufgenommen werden. In anderen Ländern, wie zum Beispiel den USA, kann die Therapie ambulant in einer Tagesklinik durchgeführt werden [Sato 2008], wenn sichergestellt ist, dass dem Patienten Nahestehende nicht mehr als 5mSV Strahlenbelastung ausgesetzt werden [Gulec 2007].

In Deutschland herrschen dagegen strengere Strahlenschutzrichtlinien, die unabhängig vom posttherapeutischen Verlauf einen Aufenthalt von 3 bis 4 Tagen auf einer geschlossenen nuklearmedizinischen Station vorschreiben. Nach Aufklärung über Therapiekomplicationen und Einwilligung des Patienten wird die rechte anteriore Oberschenkelseite desinfiziert und unter sterilen Bedingungen die Arteria femoralis ertastet. Nach subkutaner Gabe eines Lokalanästhetikums wird die Arterie vom behandelnden interventionellen Radiologen punktiert und in Seldinger-Technik ein Katheter eingebracht. Mittels Kontrastmittelgabe und gleichzeitiger Durchleuchtung in DSA-Technik wird dieser über Nachverfolgung der Arteria iliaca in die Aorta abdominalis und in den Truncus coeliacus vorgeschoben. Von dort werden die Arteria hepatica communis in ihren Aufteilungen dargestellt und eventuell die Behandlung gefährdende Gefäße wie die rechte Arteria gastrica, die Arteria gastroduodenalis oder abberante Abgänge in Richtung Duodenum, Magen und Pankreas mittels Coils verschlossen. Die Anatomie dieser Gefäße ist äußerst variabel und die komplikationslose Therapie hängt somit unter anderem maßgeblich von der präzisen Arbeit eines erfahrenen interventionellen Radiologen ab [Bilbao 2008 S. 49].

In Abbildung 2 wird das Therapieprinzip veranschaulicht, in Abbildung 3 ist eine praktische Durchführung zu sehen.

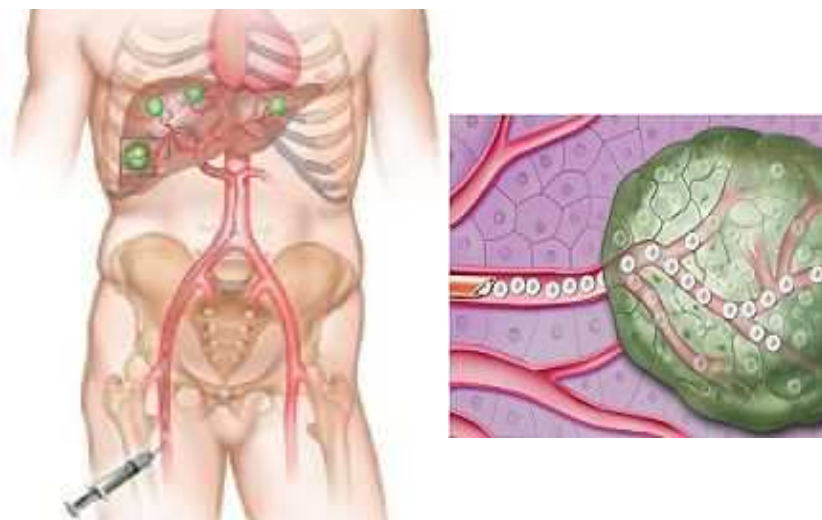


Abbildung 2: Prinzip der Radioembolisation [SIRTEX 2011]



Abbildung 3: Praktische Durchführung einer SIRT mit SIR-Spheres

Ist die Katheterspitze in derselben Position wie bei Durchführung der $^{99}\text{Tcm-MAA}$, das heißt im Regelfall hinter dem Abgang der Arteria cystica, können die Mikrosphären verabreicht werden. Nach Feststellung der Gesamtaktivität des gelieferten Radiopharmakons wird die berechnete Menge über einen Zeitraum von 35-40 Minuten gegeben. In dieser Zeitspanne wird der Katheter – bei Behandlung der gesamten Leber – einmal umpositioniert, da beide Leberlappen getrennt voneinander embolisiert werden. Somit ist eine Anpassung der Dosis an den Befall pro Leberlappen möglich. Bei gleichmäßiger diffuser Metastasierung wird die Aktivität in einem Verhältnis von 2:1 zugunsten des größeren rechten Leberlappens aufgeteilt. Zwischen den einzelnen Gaben erfolgen immer wieder Spülungen mit Kontrastmittel oder Kochsalzlösung, um eine Stase oder gar einen Reflux rechtzeitig zu erkennen. [Pöpperl 2005] Beim Auftreten einer Stase muss die Therapie abgebrochen werden, auch wenn noch nicht die gesamte kalkulierte Dosis gegeben wurde. Würde man in einer solchen Situation die Therapie fortführen, würde der Vorteil von SIRT, die selektive Behandlung des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes, verloren gehen und alle Teile der Leber wären homogen der gleichen Strahlung ausgesetzt. [Bilbao 2008 S. 54]

Da eine direkte Nachverfolgung der Mikrosphären während der Gabe nicht möglich ist, sollte im Anschluss an die Therapie eine SPECT oder eine planare Ganzkörperszintigraphie durchgeführt werden, um eventuell fehlplatzierte Mikrosphären zu entdecken und schnell eine Gegentherapie einleiten zu können [Bilbao 2008 S. 78]. Zur quantitativen Auswertung eignen sich diese Bilder allerdings nicht, da die in der SPECT gemessenen Photonen von dem reinen β^- -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$ nur indirekt als Bremsstrahlung erzeugt werden. So werden zentralere

Gebiete durch Abschwächung im umliegenden Gewebe weniger stark abgebildet, als diejenigen, die direkt unter der Haut liegen, wodurch die exakte Quantifizierung erschwert wird. [Bilbao 2008 S. 78]. Dies könnte einer der Gründe sein, warum es scheinbar nur teilweise eine Übereinstimmung in der Mikrosphärenverteilung in der postinterventionell durchgeführten SPECT im Vergleich mit der prätherapeutischen ^{99}Tcm -MAA-Szintigraphie gibt [Bilbao 2008 S. 82].

Eine adjuvante Medikation mit Protonenpumpenhemmern, Cortison, Analgetika, Antiemetika und einem Breitbandantibiotikum zur Verhinderung von Superinfektionen führt zu einer besseren Therapietoleranz und vermindert das Risiko für Komplikationen [Jakobs 2007 A].

2.3.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Obwohl bei SIRT als lokoregionärem Therapieverfahren mit sehr viel weniger Nebenwirkungen zu rechnen ist als bei systemischen onkologischen Behandlungen, gibt es doch typische Komplikationen. Allerdings können mit wachsender Erfahrung und Wissen über die Hintergründe sowie mit neuen technischen Möglichkeiten die Nebenwirkungen sowohl in ihrer Häufigkeit als auch in ihrer Ausprägung reduziert werden.

Die intrahepatischen Nebenwirkungen resultieren meist aus einer zu hohen Strahlendosis für das strahlensensible gesunde Leberparenchym, oder der Embolie von Gefäßen mit konsekutiver Ischämie der Leber. Diese macht sich bei den Patienten im Rahmen eines Postemboliesyndroms mit Oberbauchschmerzen, Fieber und Übelkeit bemerkbar [Jakobs 2007 A]. Das Postemboliesyndrom bei SIRT ist jedoch meist milder ausgeprägt als bei TACE [Bilbao 2008 S. 54], kann aber durchaus in seltenen Fällen bis zu sechs Wochen nach Therapie anhalten [Jakobs 2007 A].

Extrahepatische Komplikationen im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge werden von fehlplatzierte Mikrosphären verursacht. Diese führen neben den unerwünschten Effekten wie Ulzeration und Inflammation auch zu einer Verminderung der tumortoxischen Wirkung aufgrund einer geringeren Dosis im Zielgebiet. [Bilbao 2008 S. 62]

Extrahepatische Komplikationen

Strahlenpneumonitis

Die meisten Erfahrungen mit der Reaktion der Lunge auf Radioaktivität hat man im Rahmen von externen Bestrahlungen gesammelt. Bei einer Gesamtdosis von 20 Gy entsteht selten, ab 60 Gy jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Strahlenpneumonitis [Jennings 1962]. Radiologische Kennzeichen für das Vorliegen einer solchen Komplikation sind unscharfe Begrenzungen der Pulmonalarterien und streifige Verdichtungen im betroffenen Gebiet.

Mikroskopisch liegt eine interstitielle Pneumonie mit Ödem, Atelektasen und alveolären Fibrinexsudaten vor, die sich später zur Lungenfibrose entwickeln kann. [Bate 1957]

Im Rahmen von SIRT sind fehlplazierte Mikrosphären, die über arteriovenöse Shunts des Tumors in die Lunge gelangen und sich dort vor allem in den distalen Abschnitten der Lungenarterien verteilen für die Schäden verantwortlich. Durch diese inhomogene Verteilung stimmt auch hier, ähnlich den Verhältnissen in der Leber, die theoretisch errechnete Gewebedosis nicht mit der tatsächlichen Belastung überein. Eine Studie von Leung et al. hat gezeigt, dass ab einem Leber-Lungen-Shunt von 13% das Risiko für das Auftreten einer Strahlenpneumonitis exponentiell steigt und deshalb in einem solchen Falle eine andere Therapieoption gewählt werden sollte, da es bisher kein Verfahren gibt, welche das Shuntausmaß verringern könnte. Sollte es trotz Beachtung dieser Erkenntnisse ein bis sechs Monate nach einer SIRT zu trockenem Husten, Dyspnoe und einer restriktiv bedingten Hypoxie kommen, wird nach Ausschluss einer infektiösen Ursache eine Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen, obwohl diese nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer Symptomerleichterung führt [Leung 1995].

Komplikationen des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas

Die menschliche Gefäßanatomie im Bauchraum ist sehr variabel. Zum Ausdruck kommt dies in Michels Einteilung von 1966, die die zehn häufigsten Gefäßvariationen der Arteria hepatica klassifiziert. Bei Krebspatienten kommen zusätzlich zu dieser Vielfalt jene neugebildeten Gefäße, die den Tumor versorgen. So ist eine der größten Herausforderungen bei der Durchführung der Radioembolisation die korrekte Darstellung der Arteria hepatica und ihrer eventuell vorhandenen Kollateralarterien, da diese häufig eine Kommunikation mit extrahepatischen Organen aufweisen [Bilbao 2008 S. 140]. Diese Verbindungen müssen sondiert und artifiziell verschlossen werden, da sonst die Gefahr besteht, dass sich Mikrosphären in die Wand von Magen, Duodenum oder in den Pankreaskopf absetzen. Folge davon sind Pankreatitis, Strahlenulkus und als schlimmstes Szenario eine Perforation von Magen oder Duodenum mit möglicherweise fatalen Folgen [Yip 2004] [Roswith 1972]. In Studien an Hunden konnte gezeigt werden, dass vor allem die Radioaktivität für die Toxizität verantwortlich zu sein scheint, da Mikrosphären ohne Yttrium wesentlich weniger Schaden verursachten [Wollner 1987]. Doch auch der artifizielle Verschluss mittels Coils kann symptomatische Defekte an den Organen hervorrufen, ohne dass sich im Biopsat Mikrosphären nachweisen lassen [Andrews 1994].

Um dystope Abströme schon vor der Therapie darstellen zu können, eignet sich besonders die ⁹⁹Tcm-MAA-SPECT. Werden allerdings planare Aufnahmen verwendet, kann es zu einer

Überlagerung von nahe benachbarten Organen wie beispielsweise Magen und Leber kommen, so dass die fehlplatzierten Mikrosphären nicht zu detektieren sind. In Schichtaufnahmen, die im günstigsten Fall noch mit einer morphologischen Bildgebung fusioniert werden können, sind solche Feinheiten besser zu erkennen. [Bilbao 2008 S. 62]

Intrahepatische Komplikationen

Strahlenhepatitis oder RILD

Wie bei der Strahlenpneumonitis stammt auch bei der Strahlenhepatitis das Wissen um diese Art von Komplikation aus der externen Strahlentherapie. Ab einer Gesamtdosis von circa 30 Gy muss bis zu drei Monate nach der perkutanen Strahlenexposition mit dem Auftreten dieser Nebenwirkung gerechnet werden. An sich ist die Bezeichnung Strahlenhepatitis irreführend, da sich eine klassische Entzündung im eigentlichen Sinne mit Leukozytenmigration und Exsudation nicht beobachten lässt [Lawrence 1995]. Vielmehr kommt es durch die ionisierende Strahlung zur Schädigung des Endothels der Zentralvenen mit konsekutiver Phlebitis. Durch Fibrinablagerungen, die letztendlich in Kollagennetzwerke umgewandelt werden, führt dies zur progressiven Obliteration der Zentralvenen [Fajardo1980]. Eine bessere und aktuellere Bezeichnung für diese histopathologischen Veränderungen ist dementsprechend strahleninduzierte Leberkrankheit (radiation induced liver disease = RILD), wobei einige Autoren bezweifeln, dass es dabei noch einen Unterschied zu der Venenverschlusskrankheit ((fatal) veno-occlusive disease = VOD) gibt, die nicht nur nach Strahlenexposition, sondern auch bei chemischer Leberschädigung auftreten kann. [Lawrence 1995] [Fajardo1980]

Die klinischen Symptome einer strahleninduzierten Leberkrankheit ähneln denen des Budd-Chiari-Syndroms: rasche Gewichtszunahme und Vergrößerung des Bauchumfangs durch Aszites und Hepatomegalie sowie Ikterus [Lawrence 1995]. Laborchemische Hinweise sind erhöhte Leberenzyme und steigendes CA-125, sowie eine transiente Thrombozytopenie. Der sensitivste Marker scheint die Dynamik der alkalischen Phosphatase zu sein, die allerdings nicht sehr spezifisch ist, da sie auch bei posttherapeutischen Gallengangskomplikationen erhöht sein kann [Ingold 1965]. Da die Laborveränderungen im Vergleich zur klinischen Symptomatik geringfügig sind [Murthy 2005], muss die Diagnose immer durch eine Stanzbiopsie endgültig gesichert werden. Bis dato gibt es keine effektive Therapie, da, ähnlich wie bei der Strahlenpneumonitis, die traditionell verabreichten Glukokortikoide nur wenig wirksam sind [Bilbao 2008 S. 141]. Auch ein transhepatischer portalvenöser Shunt (TIPS) zur Entlastung der portalen Hypertension kann den meist progressiven und fatalen Verlauf nicht verhindern [Fried 1996].

Wegen des dramatischen Verlaufs ohne wirksame therapeutische Option ist es von entscheidender Bedeutung, RILD überhaupt nicht entstehen zu lassen. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine direkte Korrelation zwischen prätherapeutischen Gesamtbilirubinspiegel und dem Risiko für die Bildung einer strahleninduzierten Leberkrankheit besteht [Goin 2005 B]. Als ein weiterer prädispositionierender Faktor hat sich eine Gesamtstrahlendosis von über 150 Gy (in einer Einzelverabreichung) herausgestellt, wobei auch die Art der Gabe entscheidend zu sein scheint: bei subsegmentaler Applikation wird das gesunde Lebergewebe eher geschont, während es bei einer Gesamtlebertherapie zu einer höheren Exposition und Schädigung kommt [Goin 2005 B]. Auch eine begleitende strahlensensibilisierende Chemotherapie könnte die Entwicklung von RILD begünstigen [Jakobs 2007].

Strahlencholezystitis

Ähnlich den extrahepatischen Komplikationen ist die Strahlencholezystitis auf fehlplatzierte Mikrosphären zurückzuführen. Im Gegensatz zu Magen und Pankreas ist die Versorgung der Gallenblase etwas komplizierter: Die Arteria cystica kann variabel aus der rechten oder linken Arteria hepatica, der Arteria gastroduodenalis oder aus akzessorischen rechten Leberarterien entspringen [Covey 2002]. Zusätzlich kann die Gallenblase aus Gefäßen direkt aus dem Leberparenchym versorgt werden [Liu 2005], und umgekehrt kann die Arteria cystica Gefäße an das Tumorgewebe abgeben [Kim 2005].

Dementsprechend muss bei der Therapieplanung zwischen drei Optionen abgewogen werden: Einerseits kann die Applikation der Mikrosphären proximal des Abgangs der Arteria cystica vorgenommen werden. Ohne prophylaktischem Verschluss des Gefäßes steigt allerdings das Risiko für eine Strahlencholezystitis; mit Coiling hingegen ist die Möglichkeit für eine ischämische Cholezystitis gegeben. Andererseits kann die Gabe der Mikrosphären auch distal des Abgangs der Arteria cystica erfolgen, was allerdings wiederum die Wahrscheinlichkeit einer suboptimalen Mikrosphärenverteilung erhöht. [Bilbao S. 142]

Die Diagnose einer Strahlencholezystitis lässt sich relativ unkompliziert stellen, da klinische Symptome, die Befunde in der körperlichen Untersuchung und die Laborparameterkonstellation einer gewöhnlichen Gallenblasenentzündung entsprechen.

Auch ist meistens eine konservative Therapie erfolgreich, und nur selten im Falle einer Perforation ist ein chirurgisches Eingreifen im Sinne einer Cholezystektomie erforderlich.

2.3.4 Beurteilung des Therapieansprechens

Biochemische Parameter

Unter den biochemischen Parametern werden beim onkologischen Staging vor allem Tumor-assoziierte Antigene, häufig als „Tumormarker“ bezeichnet, herangezogen. Tumormarker sind Moleküle, die im Gewebe, im Blut, im Urin oder in anderen Körperflüssigkeiten bei Tumorpatienten in höheren Konzentrationen als bei der Normalbevölkerung vorkommen. Die wenigsten Tumormarker sind 100%ig spezifisch oder sensitiv für eine Tumorentität. Aber dadurch, dass sie im Blut messbar sind, sind sie leicht zugänglich und können in seriellen Messungen über einen längeren Zeitverlauf bestimmt werden. Durch die Beobachtung der Konzentrationsdynamik kann häufig schon ein Progress oder ein Rezidiv diagnostiziert werden, bevor dies in der Bildgebung erkennbar ist. [Sturgeon 2009]

So wurde in einer Studie der Verlauf der Tumormarker CEA und CA 19-9 mit den Ergebnissen in der Bildgebung bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs untersucht, die sich einer Resektion mit adjuvanter Chemotherapie unterzogen. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten, die präoperativ erhöhte Werte für die Tumormarker aufwiesen, mit dem Verlauf von CEA und CA 19-9 das Therapieansprechen genauso gut beurteilt werden konnte wie mittels Computertomographie. [de Haas 2010]

Bei SIRT handelt es sich um eine lokoregionäre Therapie, deren Wirkung auf die Leber beschränkt ist. Tumormarker spiegeln jedoch als systemische Parameter die allgemeine Krebsaktivität im Organismus wider. So kann bei einem Anstieg der Marker nicht nur ein Progress des Krankheitsprozesses in der Leber sondern auch beispielsweise neue extrahepatische Metastasen dafür verantwortlich sein. Aus diesem Grund gibt es nur wenige Daten, die den Therapieerfolg der Radioembolisation in der Bildgebung mit dem Ansprechen der Tumormarker vergleichen. Die meisten Studien zeigen jedoch eine Korrelation der Tumormarker mit dem Überleben: Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine postinterventionelle CEA-Reduktion um mehr als 30% mit einer höheren Überlebensrate verknüpft ist [Stubbs 2006]. In Übereinstimmung dazu wurde von Jakobs et al. ein längeres medianes Überleben (19,1 vs. 12,3 Monate) bei Patienten mit postinterventionellen CEA-Abfall berichtet [Jakobs 2008 B].

Bildgebende Verfahren

MRT und vor allem CT sind der aktuelle Standard für das Staging von Tumorpatienten. Für beide Schichtbildverfahren wurden mit WHO (World Health Organisation)- und RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Klassifikation Verfahren entwickelt, die es

erlauben, Bildbeobachtungen in ein quantifizierbares und der Statistik zugängliches System zu überführen. In die WHO-Klassifikation gehen die zwei größten Tumordurchmesser in zwei Ebenen in die Berechnung ein während bei den weiter entwickelten RECIST-Kriterien die Summe der größten Durchmesser beurteilt wird. [Therasse 2000] Eine Übersicht über die RECIST-Kriterien gibt Tabelle 6. Diese leicht anzuwendenden und pragmatischen Methoden sind jedoch bei lokoregionären Therapieverfahren mit Vorsicht einzusetzen, da Heterogenitäten wie beispielsweise eine zentrale Tumornekrose nicht mit berücksichtigt werden. Auch ein disseminierter Befall ist mit Hilfe dieser beiden Methoden schwer zu quantifizieren, da nur die größten Läsionen in die Berechnung mit eingehen, jedoch eine Zunahme der kleineren Knoten außen vor bleibt.

Therapieansprechen	Tumorgröße im Vergleich zur vorherigen Bildgebung
Complete Response (CR)	Kein Tumor mehr in der Bildgebung
Partial Response (PR)	Abfall der Größe $\geq 30\%$
Stable Disease (SD)	Kleine Veränderungen, die nicht unter PR und PD fallen
Progressive Disease (PD)	Anstieg der Größe um $\geq 20\%$ oder neue Tumorknoten

Tabelle 6: RECIST-Kriterien für solide Tumoren [Therasse 2000]

Aufgrund dieser Nachteile sollte auch eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Therapieevaluation herangezogen werden. In dieser funktionellen Bildgebung wird dem nüchternen Patienten mit ^{18}F -Fluorid markierte D-Glukose gespritzt. Das Glukosederivat wird vor allem von metabolisch aktiven Zellen aufgenommen und phosphoryliert. Dadurch wird es in der Zelle fixiert und die vom ^{18}F -Fluorid emittierte Positronen können extrakorporal detektiert werden. Allerdings ist die Auflösung dieser Bildgebung sehr niedrig, so dass PET-positive Bereiche oft nicht richtig lokalisiert werden können und eine genaue Quantifizierung der Größe nicht möglich ist [Bilbao 2008 S. 97]. Zusätzlich existiert für das PET auch noch kein anerkanntes Klassifikationssystem wie mit RECIST für CT und MRT; jedoch ist es für die Evaluation von lokoregionären Therapien trotzdem geeignet [Wong 2004, Wong 2005].

Eine Kombination der funktionellen und der morphologischen Schichtbildgebung bietet das PET-CT. Dabei werden die Ergebnisse beider Techniken in einem Bild fusioniert, so dass eine hochauflösende Bildgebung mit integrierten Informationen über die Aktivität der abgebildeten Region entsteht. Diese Modalität wird den Anforderungen der Evaluation des Ansprechens auf lokoregionäre Therapieverfahren gerecht, die Überlegenheit des PET-CTs gegenüber CT oder PET als solitären Evaluationsverfahren konnte in mehreren Studien gezeigt werden [Lardinois 2003] [Pelosi 2004].

2.4 Zelltodformen und Nukleosomen als zirkulierende Zelltodprodukte

2.4.1 Zelltodformen

Zelltod ist ein essentieller biologischer Prozess in mehrzelligen Organismen, sowohl während der Embryogenese, als auch später bei der Zelldifferenzierung und bei der Aufrechterhaltung der Zellhomöostase. Nach einer Klassifikation von Galluzzi et al. werden anhand von morphologischen Kriterien vier verschiedene Zelltodarten unterschieden: Apoptose, Autophagie, Nekrose und die mitotische Katastrophe [Galluzzi 2007]. Eine Übersicht über die verschiedenen Zelltodarten ist Abbildung 4 zu entnehmen.

Interessanterweise führt sowohl vermehrter Zelltod, wie zum Beispiel bei Lepra, aber auch die Dysregulation im Sinne eines verhinderten Zelltods zu Krankheiten. So ist die Fähigkeit von Zellen sich der Apoptose zu entziehen ein anerkanntes Kennzeichen für die Malignität eines Tumorgewebes [Hanahan 2000].

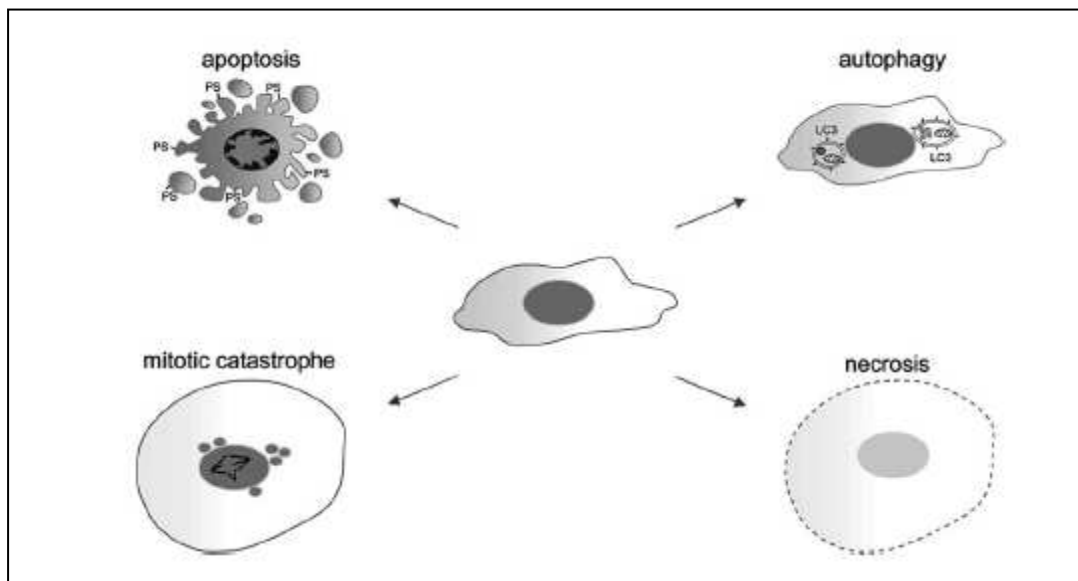


Abbildung 4: Morphologische Kennzeichen der vier verschiedenen Zelltodarten
Apoptose, Nekrose, Autophagie und mitotische Katastrophe [Bild nach de Bruin 2008]

Nicht apoptotischer Zelltod

Die bekannteste nicht apoptotische Zelltodform ist die Nekrose. Wie in Abbildung 4 zu erkennen, ist die Nekrose morphologisch gekennzeichnet durch Zellschwellung mit Vakuolenbildung des Zytoplasmas und Verlust der Membranintegrität. Nekrose tritt vor allem bei Infektionen und Ischämie auf und führt über Zytokine zu einer Stimulation des Immunsystems mit Inflammation. Aufgrund der Tatsache, dass Nekrose bei Noxeneinwirkung auftritt, wurde sie lange als unkontrollierter, das heißt nicht programmierter Zelltod bezeichnet, um sie von der streng regulierten Apoptose, die vom Organismus

induziert wird, abzugrenzen. [de Bruin 2008] Allerdings wurde festgestellt, dass Nekrose über den Tumornekrosefaktor α oder FAS-Ligandrezeptoren ebenfalls stimuliert werden kann [Vercammen 1998 A] [Vercammen 1998 B], so dass eine strenge Kategorisierung in „programmierten“ und „unprogrammierten“ Zelltod schwierig erscheint.

Für die mitotische Katastrophe gibt es keine einheitliche Definition: Morphologische mikroskopische Kennzeichen sind vergrößerte, multinukleare Zellen sowie Zeichen für einen mitotischen Defekt, wie inkomplette Zellkernkondensation und nicht korrekt zusammengelagerte Chromosomenpaare [de Bruin 2008]. Lange war man der Auffassung, dass dieser Zelltod eintritt, wenn eine Zelle verfrüht oder in einem instabilen Zustand in die Mitose eintritt, und dass er vor allem durch radioaktive Strahlung ausgelöst wird. Heute existieren mehrere Standpunkte zur Eingruppierung der mitotischen Katastrophe: als die schon beschriebene eigenständige Form des Zelltods, als spezielle Form der Apoptose, oder aber als Vorstufe von Nekrose und Apoptose. [Vakifahmetoglu 2008]

Die Autophagie, also die Selbstverdauung von Zellen, ist definiert als ein Prozess, in dem Zellorganellen von lysosomalen Proteasen abgebaut werden. Morphologisches Kennzeichen dieses Prozesses ist das Vorkommen von doppelmembranigen Vesikeln, die Zellorganelle enthalten. [de Bruin 2008] Diese Form des Zelltods wird beim Menschen vor allem bei Tumorbehandlungen beobachtet. Da die Autophagie jedoch nicht immer zum Absterben der Zelle führt, ist es im Moment noch unklar, ob es sich dabei um einen Weg der Tumorzellen handelt, sich der Apoptose zu entziehen, oder um einen therapeutischen Effekt der Tumorthherapie, der tatsächlich letztendlich zum Zelltod führt [Kondo 2006].

Apoptose

Die Apoptose wurde im Lauf der letzten 150 Jahre mehr als fünfmal unabhängig voneinander von verschiedenen Forschern beschrieben [Cotter 2009]. Der Erste war 1842 Carl Vogt, der diesen programmierten Zelltod bei der Embryonalentwicklung von Kröten beobachtete [Vogt 1842], eine erstaunliche Leistung, nachdem die Zelltheorie erst drei Jahre zuvor von Schleiden und Schwann aufgestellt wurde. Der Begriff Apoptose wurde allerdings erst 1972 von Kerr, Wyllie und Currie geprägt, nachdem sie Versuche an toxinbehandelten Leberzellen durchgeführt hatten [Kerr 1972]. Das Wort stammt aus dem Griechischen und beschreibt das Herabfallen von Blüten- oder Laubblättern und steht damit sinnbildlich für den programmierten Tod von Teilen eines Organismus, ohne den der Gesamtorganismus nicht überleben kann. So ist der streng regulierte Prozess der Apoptose nicht nur während der Embryonalentwicklung von entscheidender Bedeutung, sondern findet zu jedem Zeitpunkt auch im bereits vollentwickelten Organismus statt, um die Zellhomöostase aufrechtzuerhalten

und um nicht mehr funktionsfähige Zellen zu eliminieren. Jede kernhaltige Zelle enthält in ihren Genen die Information für die Proteine, die für die Apoptose nötig sind, welche auch beständig exprimiert werden [Weil 1996].

Es sind viele Auslöser für die Apoptose bekannt: Irreparable Gendefekte, die Behandlung mit Zytostatika und Radiatio, oder die Bindung von bestimmten Molekülen an Oberflächenrezeptoren, die zur Übergruppe der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren gehören. Über diese sogenannten „Todesrezeptoren“ wird der extrinsische Aktivierungsweg in Gang gesetzt, der sich vom intrinsischen Aktivierungsweg dadurch abgrenzt, dass hierbei durch intrazelluläre Signale eine Ruptur der inneren Membran der Mitochondrien zur Endstrecke des Apoptosesignalwegs führt. Beide Aktivierungswege enden immer in der gleichen Kaskade, die die typischen stereotypen morphologischen Kennzeichen der Apoptose, wie Chromatinkondensation, Zellschrumpfung und Budding, also das Ablösen von kleinen Zellkörperchen, hervorruft und verschiedene Caspasen involviert. [de Bruin 2008] Vor allem die Effektor-Caspase-3 spielt dabei eine Schlüsselrolle, da diese spezifisch die Endonuklease CAD aktiviert, die normalerweise durch eine Bindung an das Protein ICAD inhibiert wird. Nach Abspaltung von ICAD kann CAD in den Zellkern eindringen und dort das Chromatin in nukleosomale Fragmente abbauen [Sakahira 1998]. Caspase-3 initiiert weiterhin die Reorganisation des Zytoskeletts, was zur Zellschrumpfung führt, die Desintegration von Zellen sowie die Abschnürung von Apoptosekörperchen. Diese werden durch Makrophagen abgebaut, allerdings ohne Zeichen der Inflammation, was ein Hauptunterscheidungsmerkmal zur oben angesprochenen Nekrose darstellt [de Bruin 2008].

2.4.2 Struktur und Physiologie der Nukleosomen

Struktur

Da die DNS der menschlichen Zelle als lineares Makromolekül eine Länge von ungefähr 180 cm hat, ist sie aus Platzgründen in einem mehrstufigen Ordnungsprinzip organisiert – im Gegensatz zu der kleineren DNS der Prokaryonten und Mitochondrien, die in einer ungebundenen ringförmigen Struktur vorliegt. Die meiste Zeit ist die menschliche DNS maximal komprimiert und bildet das sogenannte Heterochromatin. Nur kleine Teile, die gerade Transkriptions-, Replikations- oder Reparaturprozessen unterliegen, sind in einem dekontensierten Zustand. [Kronberg 1999]

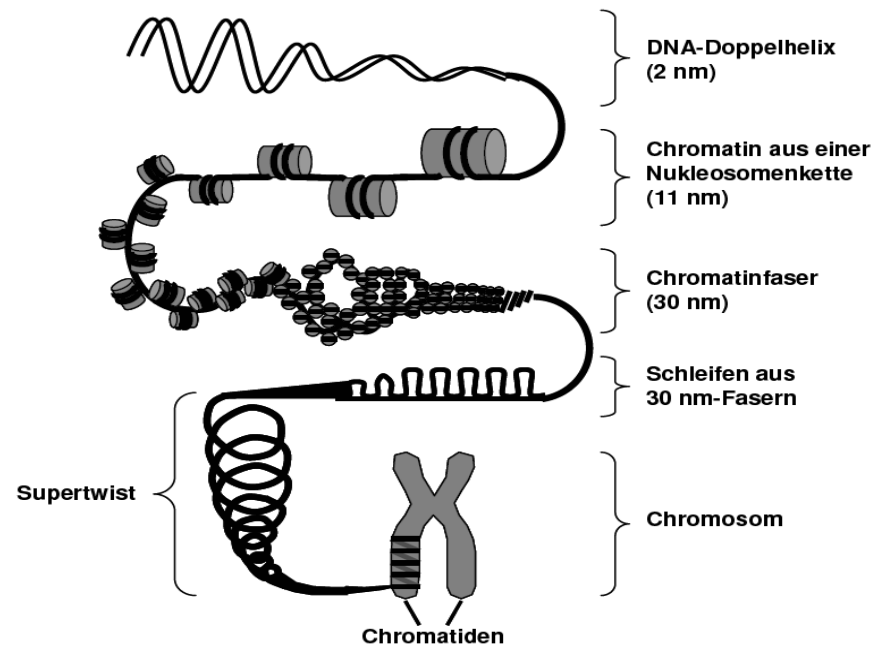


Abbildung 5: Aufbau des Chromatins [modifiziert nach Plattner 1997]

Wie in Abbildung 5 zu sehen, ist die kleinste Struktur im Organisationsprinzip das Nukleosom. Es besteht aus verschiedenen basischen Proteinen, sogenannten Histonen, und der DNS. Der Histonkern im Zentrum des Nukleosoms besitzt eine oktamere Struktur, die sich aus je zwei Histonen H2A, H2B, H3 und H4 zusammensetzt. Um die flache Außenseite des Histonproteinkomplexes winden sich 147 Basenpaare der DNS in 1,65 Umwindungen. Zwischen den einzelnen Nukleosomenkernen liegt eine 20-80 Basenpaare lange Linker-DNS, die von Histonen der Gruppe H1 stabilisiert wird. [Luger 1997]

Physiologie

Funktion

Nukleosomen haben mehrere Funktionen. Neben der Stabilisierung der DNS durch die dichte Kondensation sind sie an der Regulierung der Transkription beteiligt. Im kondensierten Stadium ist die DNS zwar gut vor Noxen geschützt, ist aber weder für Enzyme noch für Hormone oder Transkriptionsfaktoren zugänglich [Kronberg 1999] [Khorasanizadeh 2004]. Diese komplexe Funktion der Transkriptionsregulation wird vor allem von den Histonen im Nukleosomenkern gewährleistet, die wiederum durch Modifikationen an ihren Seitenketten beeinflusst werden. Diese Modifikationen umfassen Acetyl-, Methyl-, Phosphor-, Ubiquitin- und ADP-Ribosegruppen. [Kronberg 1999] [Strahl 2000] [Grunstein 1997] So werden beispielsweise durch Übertragung von Acetylgruppen die Bindungen sowohl zwischen den Histonen als auch zwischen den Histonen und der DNS gelockert. Da die Nukleosomen keine starren Verbindungen darstellen, kann sich durch diese Dekondensation des Chromatins das

Histonoktamer entlang der DNS-Doppelhelix verschieben, und ein DNS-Abschnitt wird für die Transkriptionsfaktoren zugänglich. Werden Histone hingegen deacetyliert, verdichtet sich die Kondensation wieder, und die Genabschnitte können nicht weiter abgelesen werden. [Kronberg 1999] [Strahl 2000] [Khorasanizadeh 2004].

Freisetzung, Metabolismus und Elimination der Nukleosomen

Im Zuge der Apoptose werden, wie im Kapitel Zelltodformen beschrieben, durch die Caspasen unter anderem DNAsen proteolytisch aktiviert, wodurch nukleosomalen DNS-Fragmente entstehen [Lichtenstein 2001] [Enari 1998] [Kanduc 2002]. Der überwiegende Teil dieser DNS-Fragmente wird wie die übrigen Zellabbauprodukte in apoptotische Körperchen verpackt und von Nachbarzellen und Makrophagen phagozytiert. [Lichtenstein 2001] [Hengartner 2001]. Ein kleiner Teil der Nukleosomen wird nach der Desintegration der Zellmembran allerdings in den extrazellulären Raum und schließlich in die Blutbahn abgegeben, so dass ab etwa 12 Stunden nach dem morphologischen Nachweis von Apoptose ein Anstieg der frei zirkulierenden Nukleosomen nachgewiesen werden kann [van Nieuwenhuijze 2003].

Die Halbwertszeit der zirkulierenden Nukleosomen beträgt in in vivo Versuchen vier Minuten [Rumore 1992], verlängert sich jedoch nach Erreichen eines bestimmten Schwellenwertes [Gauthier 1996], was auf ein sättigbares Abbausystem hinweist. Die Eliminationsgeschwindigkeit scheint aber nicht nur von der anfallenden Menge, sondern auch von der Zusammensetzung der DNS abzuhängen: Einzelstrang-DNS wird schneller abgebaut als Doppelstrang-DNS, vor allem, wenn diese noch mit Proteinen, wie beispielsweise den Histonen, assoziiert ist [Emlen 1984]. Des weiteren scheint der Nukleosomenabbau einer bestimmten Kinetik zu folgen: In einer ersten, schnellen Phase werden in etwa 90% der Nukleosomen abgebaut. Diese wird von einer zweiten, langsameren Phase gefolgt. [Burlingame 1996]

Die frei zirkulierende DNS wird auf verschiedenen Wegen eliminiert. Entweder wird die DNS durch Endonukleasen in der Blutbahn degradiert [Emlen 1988], oder sie wird von Makrophagen und anderen Mitgliedern des Retikuloendothelialensystems phagozytiert [Odaka 1999]. Ist der Abbau der DNS verzögert, kann sowohl die DNS an sich als auch der Nukleosomenkomplex antigenen Charakter annehmen und den Körper zur Antikörperproduktion anregen, was zu autoimmunen Erkrankungen wie Lupus erythematoses führt [Macanovic 1997] [Burlingame 1994] [Amoura 2000]. Über 70% der bereits abgebauten

nukleosomalen DNS wird in der Leber weiter prozessiert [Gauthier 1996]. Ein weitaus kleinerer Teil der zirkulierenden nukleosomalen DNS wird als Apoptosekörperchen in liposomaler Form über die Niere eliminiert [Lichtenstein 2001].

2.4.3 Zirkulierende Nukleosomen in der Onkologie

Im gesunden menschlichen Körper werden täglich etwa 10^{11} bis 10^{12} Zellen neu gebildet. Zur Erhaltung der Zellhomöostase muss dementsprechend eine ähnlich große Anzahl an Zellen abgebaut werden. Die Apoptose ist dabei der Haupteliminierungsmechanismus. Dadurch wird der größte Teil der beim gesunden Menschen messbaren zirkulierenden Nukleosomen produziert. [Lichtenstein 2001] Weitere Nukleosomenquellen sind Lymphozyten, die aktiv Nukleosomen sezernieren können, sowie die Freisetzung aus bestimmten Zelltypen nach deren Differenzierung, wie zum Beispiel den Erythroblasten, die im Laufe ihrer Entwicklung ihren Zellkern verlieren [Lichtenstein 2001] [Stroun 2000].

Diese Zellhomöostase ist bei verschiedenen Erkrankungen gestört. Bei degenerativen Erkrankungen kommt es beispielsweise zu überschüssigem Zellabbau und bei Tumorerkrankungen zu überschießendem Zellwachstum [Lichtenstein 2001] [Fadeel 1999] [Holdenrieder 2004 B]. Des weiteren ist bekannt, dass auch bei autoimmunen und inflammatorischen, sowie bei ischämischen Erkrankungen die Apoptose dereguliert ist [Lichtenstein 2001] [Fadeel 1999] [Holdenrieder 2004 B]. Deshalb wurde in den letzten Jahren von mehreren Forschungsgruppen untersucht, ob Nukleosomen in der klinischen Labordiagnostik zum Screening, zum Staging, zur Prognoseabschätzung und zur frühen Prädiktion eines Therapieansprechens bei benignen und malignen Erkrankungen eingesetzt werden können.

Obwohl Patienten mit soliden Tumoren höhere Nukleosomenwerte im Serum aufweisen als Gesunde oder Patienten mit Autoimmunerkrankungen [Holdenrieder 2001 B], lassen sich damit keine Screeninguntersuchungen durchführen. Hauptgrund dafür ist, dass die Nukleosomenkonzentrationen starken interindividuellen Unterschieden unterliegen. So werden zum Teil zwar signifikante Unterschiede zwischen Tumor- und Nicht-Tumorpatientengruppen gefunden. Durch die starke Überlappung der Wertlagen ist aber eine Zuordnung der Patienten im Einzelfall nicht möglich.[Holdenrieder 2001 C]. Die im Vergleich zum gesunden Kollektiv erhöhten Nukleosomenkonzentrationen konnten bei geringer Sensitivität auch in einer Reihe von Studien an spezifischen Tumorentitäten wie Prostatakarzinom [Ellinger 2008 A], Lungenkarzinom [Sozzi 2001] [Herrera 2005],

invasivem Harnblasenkarzinom [Ellinger 2008 B], Hodenkarzinom [Ellinger 2009] und Mammakarzinom [Kuroi 1999] bestätigt werden. In einer prospektiven Studie konnte sogar nachgewiesen werden, dass schwere Raucher mit erhöhten Nukleosomenwerten ein größeres Risiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms haben [Sozzi 2009]. Allerdings gab es auch bei diesen Studien zum Teil deutliche Überlappungen der Wertelagen in den untersuchten Gruppen, was den Einsatz von zirkulierenden Nukleosomen für diagnostische oder gar Screeninguntersuchungen von Tumorerkrankungen sehr limitiert.

Auch für Beurteilung der Tumorausbreitung eignen sich Nukleosomen nur bedingt. Es fanden sich zwar signifikant höhere Nukleosomenwerte in einigen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren [Leon 1977] [Maebo 1990] [Fournie 1995] [Holdenrieder 2001 B] [Holdenrieder 2005], die jedoch in andere Studien wiederum nicht bestätigt werden konnten; bei einzelnen Tumorentitäten waren bereits in frühen Stadien deutlich erhöhte Nukleosomenwerte zu messen [Kuroi 2001] [Holdenrieder 2001 A, B] [Sozzi 2001].

Auch bei der Frage nach der prognostischen Aussagekraft von Nukleosomen bei Tumorpatienten ist die Studienlage derzeit uneinheitlich: So wurden sowohl bei Patienten mit kolorektalem [Schwarzenbach 2008] und Mammakarzinom [Silva 2002] [Gal 2004] als auch bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom [Ren 2006] ein Zusammenhang von erhöhten Nukleosomenwerten mit einer schlechteren Prognose gefunden. Andere Studien beim Mammakarzinom [Kuroi 1999] und Lungenkarzinom [Sozzi 2001] hingegen fanden keine Assoziation mit der Prognose.

Die aussagekräftigsten Ergebnisse für zirkulierende Nukleosomen liegen derzeit für die frühzeitige Prädiktion eines Therapieansprechens bei Tumorpatienten vor. Diese ist von wesentlicher klinischer Bedeutung, da die Therapiekontrolle bei vielen systemischen und lokalen Therapien bisher erst mehrere Wochen nach Therapiebeginn durch bildgebende Verfahren erfolgen kann. Sollte die Therapie nicht ausreichend wirksam sein, verliert der Patient wichtige Lebenszeit und ist aufgrund der hohen Toxizität vieler Therapien häufig erheblichen Nebenwirkungen ausgesetzt. Könnte man das Therapieansprechen schon innerhalb der ersten Tage nach Behandlungsbeginn voraussagen, wäre es möglich dem Patienten früher wirksamere Therapiealternativen anzubieten. Neben den evidenten Vorteilen für den Patienten selbst, können durch eine frühere Umstellung auf eine effiziente Therapie auch insgesamt Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden.

Eine Reihe von Studien mit verschiedenen Karzinomen und Therapieverfahren zeigte in ähnlicher Weise das Potential von zirkulierenden Nukleosomen für die frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens:

Generell fand sich bei unterschiedlichen Tumorarten ein Anstieg der Nukleosomenkonzentration bereits innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn einer Chemo- und Radiotherapie. Ein anschließender Abfall unter die Hälfte des prätherapeutischen Wertes war dabei häufig bei Patienten mit einer Regression des Tumors zu sehen, wohingegen bei Patienten mit Progression häufig eine Zunahme um mehr als 50% zu beobachten war [Holdenrieder 2001 A]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom konnte ebenfalls anhand der Kinetik der gemessenen Nukleosomenkonzentrationen bereits während der ersten Therapiewoche das Nicht-Ansprechen der Behandlung sensitiv und spezifisch beurteilt werden. Wiederum kam es bei den meisten Patienten zu einem schnellen Anstieg der Nukleosomenwerte, gefolgt von einem raschen Abfall über die erste Woche nach Applikation der Therapie. Bei einem Therapieansprechen war im Gegensatz zur Tumorprogression ein weniger starker Anstieg und im Verlauf ein stärkerer Abfall der Nukleosomen zu sehen [Holdenrieder 2004 C]. Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse in einer weiteren Studie, die eine frühzeitige Aussage über das Therapieansprechen anhand von Nukleosomen und Cytokeratin-19 Fragmenten (CYFRA 21-1) bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III und IV unter Chemotherapie ermöglichte [Holdenrieder 2004 A]. Auch bei Rezidivpatienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konnte mit Hilfe von Nukleosomen und CYFRA 21-1 noch vor Beginn des zweiten Therapiezyklus eine Aussage zum Therapieerfolg gemacht werden [Holdenrieder 2009].

Auch bei Patienten mit einem Pankreas- oder einem kolorektalen Karzinom, die sich einer Radiochemotherapie unterzogen, konnte anhand des Nukleosomenverlaufs eine zuverlässige Aussage über den Therapieerfolg gemacht werden. Hierbei wiesen Patienten mit einer besseren Ansprechen bzw einer besseren Prognose eine kleinere Fläche unter der Kurve der Nukleosomenwerte innerhalb der ersten drei Therapietage auf [Kremer 2005] [Kremer 2006]. In einer weiteren Studie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie war der Erfolg der zytostatischen Therapie mit Hilfe der Nukleosomen innerhalb der ersten beiden Wochen frühzeitig zu prognostizieren. Dabei waren höhere Nukleosomenwerte im Verlauf der ersten beiden Wochen mit einem besseren Ansprechen assoziiert und wiesen auf eine anschließende komplette Remission hin [Mueller 2006].

2.5 Therapiemonitoring durch zirkulierende Biomarker

Neben den bereits im vorangegangenen Kapitel besprochenen Nukleosomen wurden innerhalb dieser Studie weitere Parameter als prädiktive und prognostische Biomarker im Rahmen einer Radioembolisation evaluiert, die in diesem Kapitel kurz erläutert werden.

Carcinogenes Embryonales Antigen (CEA)

CEA ist ein polyglykolysiertes einkettiges Peptid, welches 1965 im Adenokarzinom des Kolons entdeckt wurde [Gold 1965]. Es ist allerdings kein spezifischer Tumormarker, da sich mäßig erhöhte Werte auch bei Hepatitis, Leberzirrhose, Pankreatitis, Gastritis und bei Rauchern finden. Wie bei fast allen anderen Tumormarkern eignet es sich daher nicht als Screeningparameter, sondern dient nach chirurgischer Resektion als Verlaufsparemeter. [Pandha 1995], insbesondere beim kolorektalen Karzinom, bei dem – stadienabhängig – prätherapeutisch bis zu 90% der Patienten erhöhte Werte zeigen [Goldstein 2005]. Sowohl die amerikanischen als auch die europäischen Leitlinien sehen in ihm einen prognostischen Marker vor chirurgischer Primärtherapie und einen guten Verlaufsparemeter nach Resektion zur Rezidivdiagnostik und unter Chemotherapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zur Evaluation der Therapieeffektivität [Duffy 2007] [Sturgeon 2008]. Präoperativ erhöhte Werte, sowohl in der Primärtherapie als auch bei Metastasenresektion, sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Steigende CEA-Konzentrationen nach Primärtherapie zeigen ein Rezidiv an, wobei die höchsten Werte beim Auftreten von Lebermetastasen gemessen werden. [Goldstein 2005]

Für das Mammakarzinom sind die Empfehlungen nicht eindeutig: Während die europäischen Leitlinien CEA als Verlaufsparemeter für die Frühdiagnose von Rezidiven ausdrücklich empfehlen [Molina 2005], sind die amerikanischen ASCO-Guidelines von 2007 zurückhaltender [Harris 2007].

Carbohydrate Antigen CA 19-9

CA 19-9 entspricht dem sialysierten Lewis-Blutgruppenantigen [Pandha 1995]. Es ist der sensitivste Biomarker beim Pankreaskarzinom und kommt insbesondere für das Follow-up während und nach einer Therapie zur Anwendung [Boeck 2006] [Locker 2006].

Auch beim kolorektalen wird CA 19-9 als flankierender Marker zusätzlich zum CEA gemessen. Mehrere Studien bestätigten den hohen prognostischen Aussagewert von CA 19-9 bei Patienten mit Kolonkarzinom [Reiter 2000] [de Haas 2010]. Allerdings wird ein

allgemeiner Einsatz beim kolorektalen Karzinom derzeit nicht durch die aktuellen europäischen Leitlinien gestützt [Duffy 2007].

Carbohydrate Antigen CA 15-3

Ähnlich wie CA 19-9 ist das Mucin CA 15-3 ein transmembranöses Glykoprotein, das in fast allen menschlichen Zellen produziert wird. Physiologisch dient es der Zelladhäsion. Bei Tumorerkrankungen wird es überexprimiert und verändert glykolysiert, so dass es einerseits einen Teil seiner Funktion verliert und andererseits höhere Serumspiegel, vor allem bei metastasierten Krankheitsgeschehen, gemessen werden. So weisen etwa 20% der Patientinnen mit lokalem Mammakarzinom und 80% mit einem metastasiertem Mammakarzinom erhöhte CA 15-3 Werte auf. [Duffy 2000] Obwohl sich die Bestimmung von CA 15-3-Konzentrationen im klinischen Alltag in Europa beim Mammakarzinom zur präklinischen Rezidivdiagnostik und zum Therapiemonitoring durchgesetzt hat [Molina 2005], wird sie von den amerikanischen Leitlinien nur sehr zurückhaltend zum Therapiemonitoring bei fortgeschrittenen Tumorleiden zusätzlich zur Bildgebung empfohlen [Harris 2007]. Auch CA 15-3 eignet sich nicht zum Screening, da er gerade in frühen Tumorstadien zu wenig sensitiv und spezifisch ist. So werden auch bei anderen malignen Erkrankungen, wie Bronchial- und Uteruskarzinom, erhöhte CA 15-3 Werte gemessen [Pandha 1995], und bei weitem nicht alle Mammakarzinompatientinnen weisen erhöhte Werte auf [Molina 2005].

Alpha-Fetoprotein (AFP)

Physiologisch wird AFP von der fetalen Leber, dem Dottersack und dem Gastrointestinaltrakt produziert. So haben Schwangere vor allem im zweiten und dritten Trimenon stark erhöhte Werte, die dann innerhalb weniger Tage nach der Geburt abfallen. Werden beim erwachsenen, nicht schwangeren Patientinnen oder Patienten stark erhöhte AFP-Konzentrationen gemessen, weist dies auf ein malignes Geschehen z.B. auf einen Keimzelltumor oder ein hepatozelluläres Karzinom hin. [Pandha 1995] Die höchsten Werte werden beim primären Leberkarzinom gemessen, und ab einem Wert von 200 ng/ml kann von einem HCC ausgegangen werden, jedoch erreichen diese Größenordnung nur ungefähr ein Drittel der erkrankten Patienten [Verslype 2009]. Auch wurde festgestellt, dass HCC-Patienten mit Werten über 400 ng/ml ein niedrigeres medianes Überleben haben. Bei diesen hohen AFP-Werten sind die Tumorknoten größer, häufiger dissminiert in beiden Leberlappen und wachsen in die Portalvene ein [Grizzi 2007]. Allerdings können mäßig erhöhte Werte auch bei verschiedenen benignen Erkrankungen wie einer virale Hepatitis,

Leberzirrhose oder chronisch entzündliche Darmerkrankung sowie bei anderen Tumoren oder Lebermetastasen gefunden werden [Stieber 2008].

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

NSE ist eines von drei Isoenzymen des Dimers Enolase, das vor allem in neuronalen Geweben produziert wird und eine wichtige Rolle im Zuckerstoffwechsel spielt. Erhöhte Werte finden sich beim Neuroblastom, bei neuroendokrinen Tumoren, wie Medullarzellkarzinom der Schilddrüse, Phäochromozytom und Karzinoiden, sowie beim kleinzelligen und auch z.T. beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [Pandha 1995]. Als diagnostischer Tumormarker hat sich die NSE vor allem bei Karzinoiden und dem kleinzelligen Lungenkarzinom etabliert. [Oremek 2007] [de Herder 2007] [Stieber 2008]

Cytokeratin-19 Fragmente (CYFRA 21-1)

Die Cytokeratin-19 Fragmente sind Bruchstücke des Zytoskeletts mit einem Molekulargewicht von 40 kDa. Sie werden im Zytoplasma mehrerer epithelialer Tumore überexprimiert und dann bei apoptotischem und nekrotischem Zelltod in die Blutzirkulation freigesetzt. Mittels verschiedener immunologischer Methoden können diese Cytokeratin-Fragmente dann detektiert werden. [Buccheri 2001] Erhöhte Werte können nicht nur bei malignen Erkrankungen wie Mamma- und Lungenkarzinom gefunden werden, sondern auch bei Leberzirrhose und Nierenversagen. Allerdings sind die Werte bei den Tumorerkrankungen wesentlich höher, vor allem, wenn es sich um ein metastasiertes Geschehen handelt. [Molina 1994] So findet CYFRA 21-1 nicht nur als Zelltodparameter Anwendung, sondern hat sich als Tumormarker, vor allem beim Lungenkarzinom, etablieren können [Buccheri 2001][Stieber 2008].

Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase ist ein Enzym, das physiologisch gelöst im Zytoplasma in praktisch allen Zellen des menschlichen Körpers vorkommt und die Oxidation von Laktat zu Pyruvat mit der gleichzeitigen Reduktion von NAD^+ zu NADH/H^+ bzw. dessen Rückreaktion katalysiert. Da es ein streng intrazellulär vorkommendes Enzym ist, ist die Detektion von LDH im Blut über dem Normbereich immer auf Zellschädigung zurückzuführen. Es existieren fünf Isoenzyme, die jeweils in unterschiedlichen Organen vorkommen, weshalb die in der Routinediagnostik durchgeführte allgemeine Bestimmung ohne Aufschlüsselung der Isoenzyme relativ unspezifisch ist. Die LDH steht also als intrazelluläres Enzym, ähnlich wie die Nukleosomen, die physiologisch auch nur innerhalb von Zellen vorkommen, unspezifisch

für erhöhten Zelluntergang. [Renz-Polster 2004] Neuere Untersuchungen konnten zudem zeigen, dass Tumorzellen eine Überexpression von LDH aufweisen, so dass dies auch eine Erklärung für erhöhte LDH- Serumwerte in Patienten mit malignen Erkrankungen sein könnte [Feron 2009].

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört zur Familie der Pentraxine, ist also ein zyklisches Pentamer mit kalziumabhängiger Ligandenbindung. Es ist ein typischer Vertreter der Akutphase-Proteine, welches während der akuten Phase der Inflammation um mehr als 25% des Ausgangswerts ansteigt. Nach Stimulation durch Zytokine, insbesondere IL-6, wird es innerhalb von Stunden in der Leber synthetisiert. CRP steigt vor allem bei Erkrankungen entzündlicher Genese an, wobei eine bakterielle Infektion den stärksten Stimulus darstellt. Da aber auch rheumatische Erkrankungen und maligne Neoplasien mit Entzündung einhergehen, wird CRP auch dort als Verlaufsparmeter verwendet. Doch auch prognostischer Wert konnte in letzter Zeit für CRP für viele Erkrankungssituationen nachgewiesen werden: Leicht erhöhte CRP-Level sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischem Syndrom und Tumoren assoziiert. Die quantitative Bestimmung erfolgt mittels Nephelometrie, wobei sich der Referenzbereich bis 0,5 mg/dl erstreckt. [Wang 2009]

Glutamatoxalacetat-Transaminase (GOT) bzw Aspartat-Aminotransferase (AST) und Glutamatpyruvattransaminase (GPT) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT)

Die GOT (bzw. AST) und GPT (bzw. ALT) gehören zur Gruppe der Transaminasen, welche durch Desaminierung für den Ab- und Umbau von Aminosäuren verantwortlich sind. Die beiden Enzyme kommen nur in geringer Konzentration in extrahepatischen Organen vor, so dass sie vor allem in der Leberdiagnostik eingesetzt werden. Transaminasenanstiege finden sich vor allem bei Leberschädigung, wie sie bei akuter und chronischer Hepatitis, Alkohol- und Medikamentenabusus, sowie bei Infiltration der Leber durch Tumorzellen vorkommt. Zur Diagnostik von Lebermetastasen sind die beiden Enzyme jedoch nicht spezifisch genug und daher nicht dafür geeignet.

Da die GPT (ALT) vor allem im Zytoplasma zu finden ist, steigt sie bei akuter Leberschädigung schneller an als die GOT (AST), die auch in den Mitochondrien lokalisiert ist und vor allem bei schwererer Zellschädigung freigesetzt wird. Tritt hingegen ein isolierter GOT (AST)-Anstieg auf, ist dies eher auf eine Herz- oder Skelettmuskulatschädigung hinweisend, so dass die GOT (AST) vor Einführung des herzspezifischen Markers Troponin u.a. auch zur Diagnostik des Myokardinfarkts eingesetzt wurde. [Renz-Polster 2004]

Gammaglutamyltranspeptidase (GGT)

Auch die GGT kommt in mehreren Organen vor, hauptsächlich in Leber, Niere und Pankreas. Die GGT ist durch ihre Reaktion am Aminosäuretransport in die Zelle hinein beteiligt. Das Enzym gehört zu den sogenannten Ektoenzymen, es wird in der Leber gebildet und mit der Galle ausgeschieden. Die GGT ist an den Strukturen der Zellmembran angelagert und kann davon relativ leicht abgeschilfert werden. Schon bei leichter Störung der Zellintegrität steigt die GGT an. Indiziert ist dieser Laborparameter bei Leber- und Gallenwegserkrankungen, da hier durch die Cholestase die GGT von der Zelloberfläche abgelöst und nicht mehr ausgeschieden wird, so dass es zu einer Erhöhung der Enzymaktivität im Blut kommt. Auch bei chronischem Abusus von Alkohol und Medikamenten ist durch eine Induktion der Enzymsysteme eine erhöhte Aktivität im Serum nachweisbar. [Renz-Polster 2004]

Alkalische Phosphatase (AP)

Die AP ist ein Enzym, das Phosphorsäureester hydrolysiert und bei einer Vielzahl von Molekülen, wie Proteinen und Nukleotiden, die Phosphatgruppe entfernt. Es existieren verschiedene Isoenzyme, die in Darm, Knochen, Plazenta, Leber und Gallenwegen vorkommen. In der Leber gehört sie, genauso wie die GGT, zu den Ektoenzymen und steigt vor allem bei Cholestase an, aber auch bei Lebermetastasen und schwach bei Hepatitiden. Da in der Routine keine Differenzierung der Isoenzyme erfolgt, kann eine AP-Erhöhung auch auf Knochenerkrankungen hinweisen. Sehr hohe Werte treten vor allem bei malignen Knochentumoren wie beispielweise dem Osteosarkom, Knochenmetastasen oder Morbus Paget auf. [Renz-Polster 200]

Bilirubin

Bilirubin ist ein Abbauprodukt vor allem des Hämoglobins, aber auch des Myoglobins. Es entsteht zu 80% in der Milz und ist primär nicht hydrophil. Deshalb wird es an Albumin gebunden zur Leber transportiert, wo es dann glucuronidiert wird. Über die Gallenwege gelangt das jetzt wasserlösliche Bilirubin in den Darm, wo es im terminalen Ileum weiter zu Urobilirubin abgebaut wird. Nach weiteren Umbauprozessen wird der größte Teil über den Stuhl ausgeschieden. Kleinere Teile sowohl von Bilirubin als auch von Urobilirubin werden über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert und entweder erneut über die Galle ausgeschieden oder erscheinen erst in der Blutbahn, um dann über die Niere eliminiert zu werden. Beim Gesunden liegt deshalb das Gesamtbilirubin im Serum unter 1,2 mg/dl. Bei einer Hyperbilirubinämie kommt es zu einem Ikterus, wobei sich zunächst die Skleren und bei höheren Werten die Haut gelb verfärben. Beim Ikterus wird unterschieden zwischen dem

prähepatischem Ikterus, bei zu hohem Anfall von Bilirubin, dem intrahepatischen Ikterus, bei dem die Glucuronidierung gestört ist, und dem posthepatischen Ikterus, der bei einer extrahepatischen Cholestase entsteht. Zur weiteren Differenzierung der Hyperbilirubinämie wird zusätzlich zum Gesamtbilirubin das sogenannte direkte Bilirubin, das dem glucuronidierten hydrophilen Bilirubin entspricht, gemessen. [Renz-Polster 2004]

Cholinesterase (CHE)

Die CHE ist ein in der Leber synthetisiertes Enzym, dessen Funktion im Plasma unbekannt ist. Verminderte CHE-Werte im Serum oder Plasma sprechen für eine gestörte Proteinsynthese der Leber, wobei die Wertelage mit der Schwere der hepatischen Erkrankung korreliert. Allerdings liegen bei akuten Einschränkungen der Leberfunktion die CHE-Werte häufig im Referenzbereich, da die Cholinesterase eine relativ lange Halbwertszeit von zehn Tagen hat. Bedeutung gewinnt die CHE-Messung vor allem im Verlauf von chronischen Erkrankungen, wie Hepatitiden, Leberzirrhose und auch Lebermetastasen. Erniedrigte CHE-Werte können desweiteren bei Zytostatikatherapien und Einnahme von Kontrazeptiva auftreten. [Renz-Polster 2004]

Amylase und Lipase

Amylase und Lipase sind Enzyme des Pankreas, wobei die Amylase als zweites Isoenzym auch in den Speicheldrüsen zu finden ist und die Lipase als pankreasspezifisch gilt. Ihre Aufgaben bestehen in der Spaltung von Fetten beziehungsweise von Kohlehydraten. Bei einer akuten Pankreatitis oder einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis findet sich innerhalb von fünf bis sechs Stunden nach Erkrankungsbeginn eine fünf- bis zwanzigfache Erhöhung dieser Blutparameter. Allerdings kann die Amylase innerhalb von zwei Tagen wieder in den Referenzbereich abfallen, wohingegen die Lipase bis zu Wochen erhöht bleiben kann. [Renz-Polster 2004]

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Den Antrag zu dieser prospektiven Studie hat die Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität bewertet und genehmigt (siehe Anlage 9.2). Ausschließlich erwachsene Personen mit vollständiger Aufklärungs- und Zustimmungsfähigkeit wurden in diese Studie aufgenommen und vor Abnahme der ersten Blutproben von mir persönlich über Ablauf, Theorie und Nutzen umfassend informiert und aufgeklärt; eine unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung liegt für alle eingeschlossenen Patienten vor. Sämtliche Blutentnahmen zu den in der Studie definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von drei Jahren wurden nur durch mich persönlich durchgeführt.

Im Zeitraum von Mai 2006 bis Mai 2008 wurden insgesamt 113 Patienten, die alle auf Station K0 der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität München-Großhadern eine SIRT erhielten, in die Studie aufgenommen. Mit Ausnahme von zwei Patienten erhielten alle nur eine Therapie, die jeweils beide Leberlappen umfasste. Ein Patient mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms erhielt ein zweizeitiges Therapieverfahren selektiv in jeden Leberlappen. Bei diesem Patienten wurden bei beiden SIR-Therapien nach Protokoll Blut abgenommen und die Daten ausgewertet. Der zweite Patient litt an einem Carcinoid und erhielt ebenfalls zeitlich versetzt getrennte Therapien für die beiden Leberlappen. Bei diesem wurde jedoch nur die zweite Behandlung für die Auswertung erfasst.

Da es sich bei dieser Studiengruppe um ein Mischkollektiv gehandelt hat, wurden die Patienten nach Tumorentität gruppiert. Die größte Diagnosegruppe des Kollektivs waren das kolorektale Karzinom mit 49 Patienten, gefolgt vom Mammakarzinom mit 22 Patienten. Die weiteren Gruppen absteigend nach Größe waren Cholangiozelluläres- und Pankreaskarzinom, Carcinoide, HCC und eine Mischgruppe, die sich aus verschiedenen Karzinomen und einem Tumor unbekannten Ursprungs zusammengesetzt hat.

Eine Auflistung der Patienten nach Diagnosegruppe zeigt Tabelle 7.

Diagnosegruppe	Anzahl	Diagnose	Anzahl
Kolorektale Karzinome	49	Kolonkarzinom	11
		Sigmakarzinom	22
		Rektumkarzinom	16
Mammakarzinom	22		
Cholangiozelluläres- und Pankreaskarzinom	15	Cholangiozelluläres Karzinom	12
		Pankreaskarzinom	3
Carcinoid	7		
Hepatozelluläres Karzinom	6		
Sonstige	14	Malignes Melanom	4
		Ovarialkarzinom	3
		Magenkarzinom	2
		Leiomyosarkom	1
		Angiosarkom	1
		Urothelkarzinom	1
		Nebennierenkarzinom	1
		CUP	1

Tabelle 7: Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs nach Diagnosegruppen bezogen auf den Primärtumor

Von den 113 in der Studie untersuchten Patienten waren 54 Patienten weiblich und 59 Patienten männlich, das Alter der Patienten erstreckte sich von 35 bis 80 Jahre. Bei allen Gruppen waren zum Teil schon bei Primärdiagnose Fernmetastasen vorhanden, jedoch wurde SIRT nur bei Patienten mit Pankreas-, Gallengangs- und hepatozelluläres Karzinom als Primärtherapie eingesetzt. Die längste Zeit von Erstdiagnose bis zur SIRT war bei den Patientinnen mit Mammakarzinom zu beobachten; das heisst, dass insbesondere beim Mammakarzinom die SIRT nur als ultima ratio und sehr spät im Krankheitsverlauf eingesetzt wurde. Einen Überblick darüber gibt Tabelle 8.

Diagnose- gruppe	Anzahl			Alter [Jahre]		ED bis M ₁ [Monate]		ED bis SIRT [Monate]	
	alle	Frauen	Männer	Median	Range	Median	Range	Median	Range
CRC	49	16	33	62,6	35,3-77,9	0	0-127	25,1	6-140
Pankreas/CCC	15	5	10	67,8	54,9-76,5	3,9	0-145	12	0-153
Mamma CA	22	22	0	63,9	43,1-72,7	43,5	0-294	103,1	11-336
Carcinoid	7	3	4	58,6	43,5-70,8	0	0-75	23,9	10-163
HCC	6	1	5	69,7	60,0-77,9	22,3	0-34	26,3	0-52
Sonstige	14	7	7	55,4	35,9-80,1	13,6	0-54	41,4	11-175

Tabelle 8: Patientenübersicht aufgeschlüsselt nach Diagnosegruppen der verschiedenen Tumorentitäten (Abkürzungen: ED = Erstdiagnose, M₁ = Lebermetastasen, CA = Karzinom)

Die Patientencharakteristika und der weitere Krankheitsverlauf für die beiden größten Kollektive, die Kolorektal- und Mammakarzinome, werden aufgrund ihrer gesonderten Auswertung in den Tabellen 9 und 10 extra dargestellt. Der weitere Krankheitsverlauf aller Patienten wurden über ein Jahr nach SIRT nachverfolgt, nur im Kollektiv der Kolorektalkarzinome konnten die Daten eines Patienten nicht erhoben werden.

Kolorektalkarzinomkollektiv	Anzahl	Prozent (%)
Patienten	49	100
Geschlecht		
Weiblich	16	32.7
Männlich	33	67.3
Lokalisation des Primärtumors		
Kolon	11	22.5
Sigma	22	44.0
Rektum	16	32.5
Chemotherapien vor SIRT		
FOLFOX	42	85.7
FOLFIRI	47	95.9
SIR-Therapien	50	
Therapieansprechen		
REM	9	18
SD	5	10
PD	36	72
Progression aufgrund von		
Lebermetastasen	20	55.6
Extrahepatische Manifestation	6	16.6
Verstorben	10	27.8
Einjahresüberleben		
ja	22	45.8
nein	26	54.2

Tabelle 9: Patientencharakteristika im Kollektiv der Kolorektalkarzinome

Mammakarzinomkollektiv	Anzahl	Prozent (%)
Patienten und SIR-Therapien	22	100
Therapieansprechen		
REM	3	13,3
SD	2	9,1
PD	16	72,7
Kein Staging	1	4,5
Progression aufgrund von		
Lebermetastasen	6	37,5
Extrahepatische Manifestation	6	37,5
Verstorben	4	25
Einjahresüberleben		
ja	6	27,3
nein	16	72,7

Tabelle 10: Patientencharakteristika im Kollektiv der Mammakarzinome

SIRT kam nur zum Einsatz, wenn alle anderen möglichen Therapieoptionen ausgeschöpft oder wirkungslos waren. Weitere Ausschlusskriterien waren ein schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 1), vorangegangene externe Strahlenbehandlung der Leber, unzureichende Leberfunktion (Bilirubin > 2 mg/dl, GOT/ GPT > 150 U/l, Albumin < 3 mg/dl) und Hinweise auf Tumoraktivität außerhalb der Leber mit Ausnahmen von stabile Knochenmetastasen bei Mammakarzinompatientinnen. Als Kontraindikationen wurden ein Leber-Lungen-Shunt von über 20%, eine Leberventhrombose und eine Thrombozytenzahl unter 50.000/μl angesehen.

3.2 Studiendesign und Probengewinnung

Studiendesign

Die Ziele dieser Arbeit lassen sich durch zwei Fragen definieren, die noch einmal in Abbildung 6 optisch dargestellt sind:

1. Können Biomarker bereits prätherapeutisch Hinweise auf das Therapieansprechen und Überleben eines Patienten geben und so eine Patientenstratifikation ermöglichen?
2. Lassen Laborparameter innerhalb der ersten zwei Tage nach SIRT frühzeitig Rückschlüsse auf das Therapieansprechen bzw. auf das Überleben der Patienten zu?

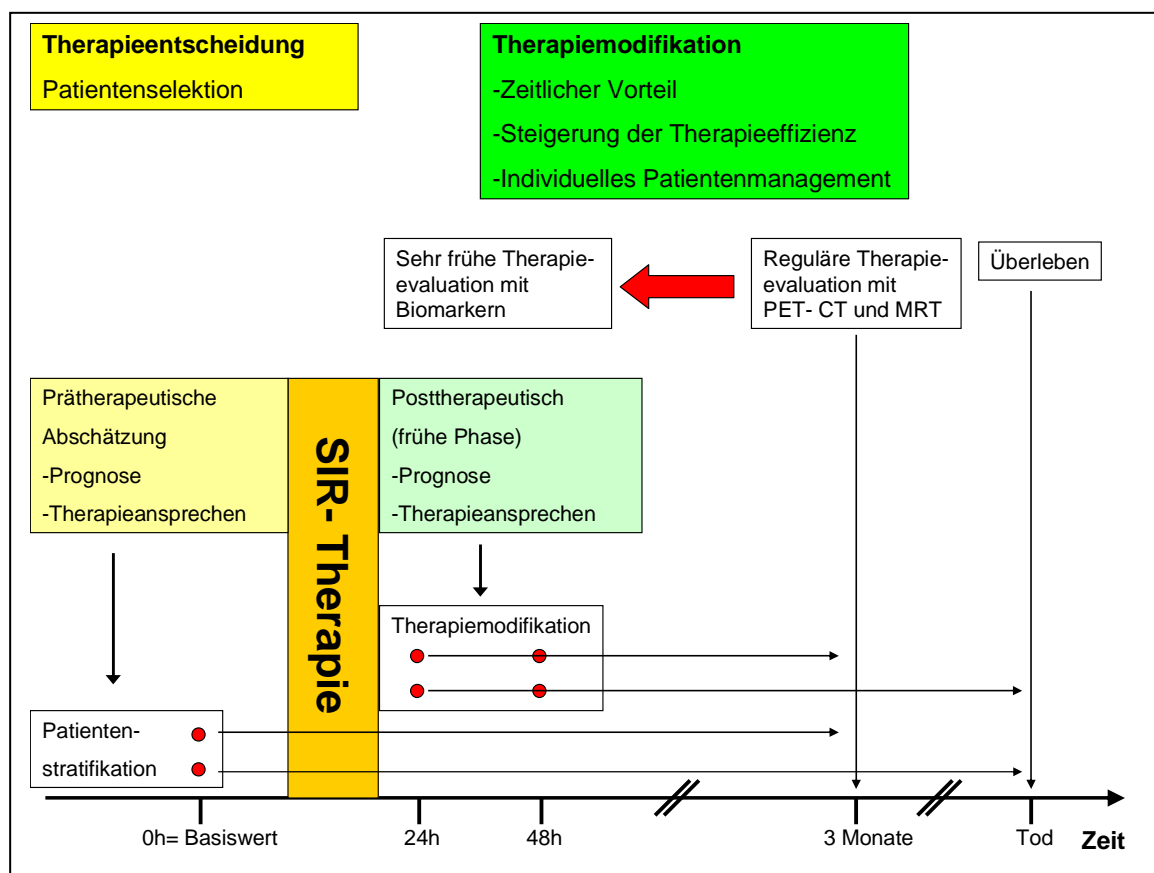


Abbildung 6: Studiendesign

Um diese Ziele zu erreichen wurde im Vorfeld ein standardisiertes Vorgehen definiert. Alle in diese prospektive Studie aufgenommenen Patienten wurden engmaschig und lückenlos durch Blutabnahmen vor der Therapie sowie drei, sechs, 24 und 48 Stunden nach Therapie gemonitort. Die Zeitpunkte der Blutabnahmen wurden so gewählt, dass einerseits auch die Dynamik der Parameter mit kurzer Halbwertszeit erfasst wurde, und dass sie sich andererseits gut in den klinischen Ablauf integrieren ließen und möglichst oft mit Routineabnahmen zusammen fielen.

Das Panel der gemessenen Laborparameter wurde nach folgenden Kriterien zusammengestellt: Um die Tumoraktivität zu beurteilen wurden für jede Entität die jeweils anerkannten Tumormarker bestimmt. Da bei SIRT sowohl mit der Strahlung als auch mit der Embolisation zytotoxische Noxen gesetzt werden, die Nekrose und Apoptose induzieren, wurden die Zelltodparameter Nukleosomen, LDH und CYFRA 21-1 zusätzlich gemessen. Die Leberenzyme GOT (AST) und GPT (ALT), sowie die weiteren Leberparameter GGT, AP und Bilirubin wurden bestimmt, um den durch die Therapie induzierten Leberschaden zu überwachen. Wegen der in Studien beschriebenen Inflammation nach SIRT [Bilbao 2009] wurde CRP gemonitort. Die Pankreasenzyme Amylase und Lipase wurden zur Objektivierung der beschriebenen milden Pankreatitiden als Nebenwirkung der Radioembolisation [Pöpperl 2005] bestimmt.

Probengewinnung und Vorbehandlung

Vor jeder ersten Blutentnahme lag das Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an dieser Studie vor. Das Blut wurde, wenn möglich, am Tag vor der Therapie oder am Morgen des Therapietages sowie drei und sechs Stunden nach Therapiebeginn eigenhändig von mir abgenommen. Die Abnahmen für den 24- und 48-Stundenwert wurden in der Regel von den ärztlichen Kollegen auf den Stationen zusammen mit den Routinekontrollen abgenommen.

Das möglichst hämolysefreie Blut wurde in 9ml-Serum- und 4,7ml-Kalium-EDTA-Plasmaröhrchen der Firma Sarstedt (S-Monovette®) abgenommen und umgehend ins Institut für Klinische Chemie gebracht. Nach der von Holdenrieder et al. [Holdenrieder 2001] vorgeschlagenen Behandlung wurde das Blut spätestens eine, in Einzelfällen bis zwei Stunden nach Abnahme bei 3000 Umdrehungen/min für zehn Minuten zentrifugiert und vom Blutkuchen abgesert. 1000 µl des Serums wurden mit 100µl 100mM-EDTA-Lösung (Ethylendiamin-Tetraacetat) versetzt. Jeweils zwei Aliquots dieser Mischung, des nativen Serums und des abpipettierten Plasmas wurden in ca. 500µl-Portionen in 2ml-Röhrchen der Firma Greiner mit Schraubverschluss abgefüllt und bei -80 °C gelagert, um später gesammelt der Messungen zugeführt zu werden. Das restliche Serum und Plasma wurden in jeweils 3 weitere Aliquots abgefüllt und ohne weitere Vorbehandlung bei -80 °C tiefgefroren.

3.3 Quantifizierung der biochemischen Parameter

Alle Proben eines Patienten wurden in den Immunoassays immer im gleichen Testlauf bestimmt, um den Einfluss von methodischen Unterschieden zwischen verschiedenen Testläufen zu minimieren. Die Testläufe fanden alle in einem engen Zeitraum nach Beendigung der Probensammlung mit derselben Assay-Charge statt. Des weiteren wurden am Ende der Messungen Crosscheck-Tests durchgeführt, bei denen auf einer ELISA-Platte Proben aus allen vorhergehenden Platten nochmals gemessen wurden, um die methodischen Variationen zu kontrollieren und die Vergleichbarkeit der verschiedenen Testläufe sicherzustellen.

Innerhalb eines Jahres nach Abnahme wurde jeweils ein Aliquot mit EDTA-stabilisiertem Serum zur Messung der Konzentrationen der Nukleosomen aufgetaut. Diese Messungen wurden durch mich persönlich vorgenommen. Für die Bestimmung der Tumormarker wurde natives Serum verwendet. Die Nukleosomenbestimmung im Impact erfolgte aus unbehandeltem Serum und Plasma. Sowohl die Impactmessungen als auch die Tumormarkerbestimmungen wurden von Mitarbeiterinnen des Kompetenzzentrums „Onkologische Labordiagnostik“ des Instituts für Klinische Chemie unter Leitung von Fr. Dr. Stieber durchgeführt. Alle anderen in dieser Studie ausgewerteten Parameter stammen aus Routineuntersuchungen im Rahmen der Krankenversorgung, die ebenfalls im Institut für Klinische Chemie des Krankenhauses München Großhaderns vorgenommen wurden.

Quantifizierung der Nukleosomenkonzentration im ELISA

Die Messungen der Nukleosomenkonzentration wurden mit dem Cell Death Detection-ELISApplus (CDDE-Test) von Roche Diagnostics, Mannheim (Katalog-Nummer 1774425) durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen nicht-kompetitiven Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA), in dem die Nukleosomen spezifisch von zwei monoklonalen Maus-Antikörpern nach dem Sandwichprinzip gebunden werden: Die Festphasen-Antikörper besitzen eine spezifische Affinität für die Histone H2a, H2b, H3 und H4 und stammen aus dem Mausklon H-11-4. Der zweite Antikörper ist gegen die DNS (Einzel- und Doppelstrang) gerichtet und mit einer Peroxidase markiert, die das Substrat ABTS (2,2'-azino-di(3-ethylbenzthiazolin-sulfonat)) umsetzt, was dazu führt, dass es bei einer Bindung von beiden Nukleosomenkomponenten, also Histonen und DNS, zu einer Farbentwicklung kommt, die photometrisch gemessen werden kann. Diese ist proportional zur Nukleosomenanzahl und ermöglicht anhand einer Kalibrationskurve eine absolute Quantifizierung der Nukleosomen.

Die Kalibrationskurve wurde zusätzlich bei jeder Messung aus nukleosomenreichem Referenzmaterial hergestellt, um eine direkte Quantifizierung der Nukleosomen mit hoher Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Testläufen zu ermöglichen. Das Referenzmaterial wurde mit Inkubationspuffer verdünnt, so dass nach einer definierten Farbentwicklungszeit die niedrigste Verdünnungsstufe Extinktionswerte von etwa 2500 milli-Units (mU) optischer Dichte erreichte, die dem oberen Messbereich des Photometers entspricht. Diese Verdünnung (1:24) wurde weiter fortgesetzt (1:32, 1:48, 1:64, 1:96), so dass eine lineare Standardkurve entstand, die durch den Ursprung des Koordinatensystems läuft. Gemessen werden am Photometer Arbitrary Units (AU), die eine an der Standardkurve orientierte, relative Konzentrationsangabe der Nukleosomen ermöglichen. Durch die Bestimmung des DNS-Gehalts in einem definierten Standard konnte eine Umrechnung von Arbitrary Units auf Nanogramm pro Milliliter erfolgen. 1000 AU entsprechen dabei 572 ng/ml.

Nukleosomen im Impact

Beim Impact-Nukleosomen-Test handelt es sich um einen noch in der Entwicklung befindlichen automatisierten Multiparameter-Biochip der Firma Roche Diagnostics, Penzberg. Dieser ist prinzipiell mit den gleichen Antikörpern beladen wie der ELISA-Test, arbeitet jedoch mit anderen Puffern und Detektionsprinzipien. Auf methodische Einzelheiten kann aus patentrechtlichen Gründen nicht eingegangen werden.

Quantifizierung der weiteren Blutparameter

Die Quantifizierung der jeweiligen Tumormarker und von CYFRA 21-1 wurde an einem automatisierten, immunologischen Hochdurchsatzgerät, dem Elecsys 2010 der Firma Roche Diagnostics, durchgeführt.

Die Testverfahren zur Tumormarkerquantifizierung funktionieren ebenfalls nach dem Sandwichprinzip. Zur Bestimmung wurden die von mir persönlich eingefrorenen und nicht stabilisierten Serumproben der Patienten zu allen fünf Zeitpunkten verwendet. Nachdem das Serum eine Temperatur von circa 20 °C erreichte, wird es mit einem biotinylierten monoklonalen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen Antikörper inkubiert. Dieser Sandwich-Komplex wird durch Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. In einer Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung wiederum auf die Oberfläche einer Elektrode fixiert und ungebundene Substanzen werden mit Hilfe eines ProCell-Puffers entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird eine Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Die

Ergebnisse werden dann anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Im klinisch-chemischen Hauptlabor des Instituts für Klinische Chemie wurde die Quantifizierung der weiteren Blutparameter am High-End Analyser AU 2700 des Herstellers Olympus im Rahmen der Routine-Patientendiagnostik durchgeführt. Der AU 2700 ist ein vollautomatisches System für klinisch-chemische und immunologische Parameter sowie für Medikamentenspiegel.

Dieses Analysegerät vereint zwei Messprinzipien: einerseits die Elektrolytmessung mit Hilfe einer ionenselektiven Elektrode (ISE), die ein bestimmtes Ion selektiv erkennt und mit einer Referenzelektrode (REF) vergleicht, und andererseits die Photometrie, mit der anhand der Extinktion eines Reaktionsgemisches die Konzentration im Blut bestimmt wird. Für die Messungen wurden die Originalblutproben gleich nach Entnahme verwendet. Bestimmungszeitpunkte waren vor der Therapie sowie 24 und 48 Stunden nach SIRT.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Messmethoden der verschiedenen Laborparameter.

Parameter	Material	Bestimmungsmethode	Gerät/Test	Referenzbereich
Nukleosomen Handtest	Serum+ EDTA	ELISA	CDDE-Test, Roche	< 56 ng/ml
Nukleosomen Impact	Serum		Impact	
Nukleosomen Impact	Plasma		Impact	
CYFRA 21-1	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 2,2 ng/ml
CEA	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 3,4 ng/ml
CA 19-9	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 37 U/l
CA 15-3	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 28 U/l
AFP	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 15 ng/ml
NSE	Serum	ECLIA	Elecsys 2010, Roche	< 16,5 ng/ml
LDH	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 250 U/l
CRP	Serum	Immunturbidimetrie	AU 2700, Olympus	< 0,5 mg/dl
GOT	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 33 U/l
GPT	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 35 U/l
GGT	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 38 U/l
AP	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 135 U/L
CHE	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	5-13,3 kU/l
Amylase	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 100 U/l
Lipase	Serum	Enzym, Photometer	AU 2700, Olympus	< 60 U/l

Tabelle 11: Übersicht über Laborparameter mit Bestimmungsmethode und Referenzbereich

3.4 Voruntersuchungen und SIR-Therapie

Voruntersuchungen

Die Entscheidung, ob ein Patient für SIRT geeignet ist, wurde jeweils nach Komplettierung der Voruntersuchungen von einem interdisziplinären Tumorboard getroffen. Nach der Anamneseerhebung über vorangegangene Therapien und Krankheitsverlauf sowie einer körperlichen Untersuchung zählten zu diesen Voruntersuchungen neben den bildgebenden Verfahren PET-CT (Philips Gemini, Philips Medical Systems, Ohio, USA) und MRT (1,5 Tesla-Magnetom Avanto; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) eine Blutabnahme und eine Angiographie des Truncus-coeliacus-Versorgungsgebietes.

Dabei wurden die Gefäßversorgung des Tumors untersucht, eventuell vorhandene aberrante Gefäße zum Magen-Darm-Trakt identifiziert und zum Abschluss der Untersuchung makroaggregiertes Albumin mit metastabilem Technetium appliziert. In der folgenden Ganzkörperszintigraphie wurde dann nach fehlgeleiteter Aktivität in der Lunge und im Magen-Darm-Trakt gesucht.

SIR-Therapie

Die Angiographie, das Aufsuchen und Coiling aberranter Gefäße sowie die Katheterplatzierung wurden von Herrn PD Dr. med. Wiggershauser oder einem seiner Kollegen im Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München-Großhadern (Multistar TOP and Axiom Artis dTA, Siemens, München, Deutschland) durchgeführt. Die Verabreichung der radioaktiven Substanz erfolgte durch Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität München-Großhadern.

Der regelhafte Ablauf der SIR-Therapie war wie folgt:

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken der Leistenregion wurde unter Lokalanästhesie ein 4-French-Katheter nach Seldinger-Technik in die Arteria femoralis eingebracht. Nach Sondierung des Truncus coeliacus und seiner Abgänge erfolgte ein prophylaktischer Verschluss der Gastroduodenalarterie und, falls nötig, auch der rechten Arteria gastrica und anderer kleiner Viszeralgefäße. Der Katheter wurde dann distal des Abgangs der Arteria cystica an der gleichen Stelle wie bei Applikation des makroaggregierten Albumins während der Voruntersuchung platziert.

Mit Ausnahme von zwei Patienten, die zwei zeitlich voneinander getrennte Therapien der beiden Leberlappen erhielten, wurde bei allen Patienten in einer Sitzung die gesamte Leber behandelt. Alle Patienten wurden mit Kunstharzmikrosphären der Firma SIRTEx behandelt.

Die vorab nach der Körperoberflächenberechnung - wie im Kapitel 2.3.2 beschrieben - kalkulierte Dosis der SIR-Spheres wurde dann über einen Zeitraum von ca. 30-45 Minuten verabreicht. Bei gleichmäßigem Tumorbefall wurde dabei der größere rechte Leberlappen mit circa zwei Dritteln der Dosis behandelt. Um eine Stase oder gar einen retrograden Fluss mit konsekutiver ungezielter Embolisation zu verhindern, wurde alternierend mit sterilem Wasser oder Kontrastmittel gespült.

Nach Entfernen des Katheters und der Schleuse und anschließendem manuellen Abdrücken der rechten Leiste für fünf bis zehn Minuten wurde ein Druckverband angelegt. Dieser wurde für ungefähr 24 Stunden belassen, wobei vier Stunden lang strenge Bettruhe empfohlen wurde. Im Anschluss an die Therapie wurde nochmals eine Ganzkörperszintigraphie durchgeführt, um einerseits die Verteilung der Radioaktivität in der Leber zu dokumentieren und andererseits einen eventuell vorhandenen dystopen Abstrom in die Lunge zu detektieren.

3.5 Klinische Bewertung der Therapieeffizienz

Das Therapieansprechen nach SIRT wurde durch definierte Staginguntersuchungen, bestehend aus einem oder mehreren bildgebenden Verfahren, sowie der Bestimmung von Tumormarkern, nach etwa drei Monaten beurteilt. Im Rahmen dieser Studie fand dieses Staging im Median 94 Tage (Range 71-125 Tage) nach SIRT mittels PET-CT, MRT und Laborkontrollen statt.

Da im Moment noch keine anerkannten Auswertungskriterien für PET-CT-Bilder existieren [Weber 2009], erfolgte die Auswertung der Bildgebung, wie im klinischen Alltag üblich, anhand des Vergleichs der prätherapeutischen Bilder mit den Bildern zum Stagingzeitpunkt. Als Progression wurde dabei ein Versterben innerhalb der ersten drei Monate nach SIRT und, in Anlehnung an die RECIST-Kriterien von 2005, entweder eine Aktivitätssteigerung im PET-CT, eine Zunahme des Tumordurchmessers von über 20% oder das Auftreten neuer Metastasen innerhalb der Leber oder in anderen Organen gewertet. Bei diskordanten Befunden im MRT und PET-CT wurde im Allgemeinen das Ergebnis des PET-CTs als höherwertig angesehen und ist als solches in die statistische Auswertung eingegangen. Patienten mit Teilremission (Rückgang der Tumorläsionen um $\geq 30\%$) oder stabilem Krankheitsverlauf (weder Progression noch Remission) wurden zur statistischen Bewertung in eine Gruppe zusammengefasst.

Insgesamt wurden 114 SIR-Therapien bei 113 Patienten in dieser Studie evaluiert. Wie in Tabelle 12 zu sehen lagen bei 4 Patienten keine Stagingergebnisse vor, so dass 109 Therapien, von denen 22 eine Remission, 16 einen stabilen Befund und 71 Patienten eine Progression aufwiesen, in die Berechnungen eingingen.

Tumor- entität	Gesamtanzahl (kein Staging)	Therapieansprechen			1-Jahres- Überleben [%]	Überlebenszeit [Monate]	
		REM	SD	PD		Median	95% KI
CRC	49	8	5	36	45,8	8,8	5,1-18,8
Pan/CCC	15	5	3	7	53,3	16	6,4-
Mamma CA	21 (1)	3	2	16	27,3	9,8	4,9-11,9
Carcinoid	6 (1)	1	2	3	80		2,8-
HCC	6	2	3	1	83,3	26,9	10,9-26,5
Sonstige	12 (2)	3	1	8	46,2	12	5,2-15,7
Gesamt	109 (4)	22	16	71			

Tabelle 12: Therapieansprechen, Einjahresüberleben und Überlebenszeit bei den verschiedenen Tumorentitäten

3.6 Statistische Auswertung

Die absoluten Einzelwerte sowie die Kinetik der Werte wurden bei allen Parameter zu allen Zeitpunkten mit dem Therapieansprechen in der Bildgebung, dem Einjahresüberleben und dem Gesamtüberleben auf statistische Signifikanz überprüft.

Die Ergebnisse dieser Dissertation werden deskriptiv anhand von Diagrammen und Tabellen dargestellt, die in Microsoft Excel und Power Point, Microsoft Office XP 2003 erstellt wurden. Die Tabellen stellen die Messwerte in Form von Medianen, Minimal- und Maximalwerten, also der Bandbreite, dar. Bei den Diagrammen werden Dotplot-Grafiken, die alle Einzelwerte veranschaulichen, und Boxplot-Grafiken, die den Median, die erste und dritte Quartile, die fünfte und 95. Perzentile, sowie die Extremwerte darstellen, verwendet.

Differenzen der Wertelagen der Biomarker zwischen dem prätherapeutischen und späteren Zeitpunkten wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen auf Signifikanz geprüft. Für die statistische Auswertung des Therapieansprechens (Responder versus Non-Responder) und des Einjahresüberlebens wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Die Werte vor und 24 Stunden nach Therapie wurden in Quartilen unterteilt, die als Cut-offs in den Berechnungen dienten. Mit dem Logrank Test wurden die Überlebenskurven auf signifikante Unterschiede geprüft.

In der Gruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden aufgrund der höheren Patientenzahl neben univariaten auch multivariate Analysen bezüglich des Überlebens durchgeführt; hierfür wurden die in den univariaten Analysen signifikanten Parameter berücksichtigt. Die Werte wurden für die Berechnungen logarithmiert, um vergleichbare Bedingungen herzustellen. Einzelne fehlende Werte wurden durch den Median des Kollektivs ersetzt. Daraufhin durchgeführte Analysen mit und ohne ersetzte Werte ergaben keine wesentlichen Unterschiede.

Zunächst wurden alle Zweier- und Dreierkombinationen der relevanten prätherapeutischen Parameter (Modell 1) mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells untersucht. Dann wurden im gleichen Setting auch die 24h-Werte miteinbezogen (Modell 2). Anschließend wurde die Stärke aller relevanten und signifikanten prognostischen Modelle mit Hilfe des Akaike Information Criterion (AIC) verglichen.

Signifikanz wurde allgemein bei einer Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art unter 5% angenommen ($p < 0,05$). Alle statistischen Kalkulationen wurden mit der Software SAS durchgeführt (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht über die Kinetik der Laborparameter im Gesamtkollektiv

Insgesamt wurde bei 114 SIR-Therapien das Blut von 113 Patienten untersucht. Die Blutabnahmen erfolgten kurz vor der Therapie, drei und sechs Stunden nach der Therapie, sowie an den zwei folgenden Tagen nach SIRT. Zu allen Zeitpunkten wurden die Konzentrationen der Nukleosomen - einmal im Handtest und im Impact - sowie des CYFRA 21-1 gemessen. Die Konzentrationen von CRP, LDH, GOT und GPT, GGT, CHE, AP, des Bilirubins sowie der Pankreasenzyme Lipase und Amylase wurden nur als Ausgangswert vor SIRT und an den zwei folgenden Tagen bestimmt.

Die Nukleosomen im Handtest zeigen prätherapeutisch im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Wertlagen, die bereits 24 Stunden nach SIR-Therapie weiter stark und signifikant ansteigen. (Abbildung 7, und 8, Tabelle 14).

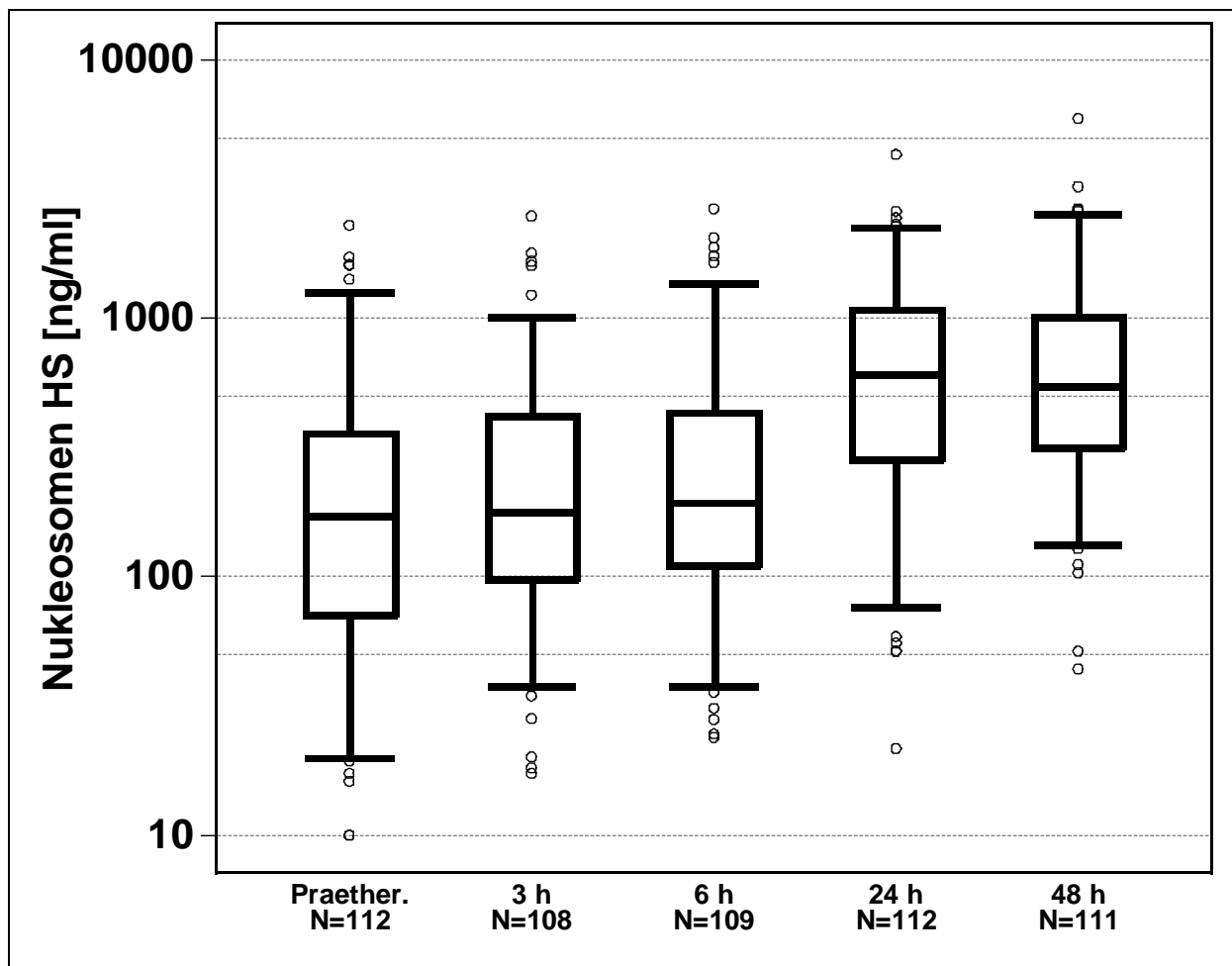


Abbildung 7: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Gesamtkollektiv

Auch ein Großteil der anderen untersuchten Parameter steigt im Verlauf nach SIRT an; die stärksten Zunahmen sind vor allem nach 24 und 48 Stunden zu erkennen (Tabelle 13). Eine Ausnahme bilden die Pankreasenzyme Amylase und Lipase, der Lebersyntheseparameter CHE und die AP, die abfallende Werte zeigen (Abbildungen 16, 18, 20, 21), sowie GGT, die über den beobachteten Zeitraum stabil bleibt (Abbildung 17). Die Nukleosomen im Impact Serum fallen von sehr hohen Ausgangswerten direkt nach Therapie zunächst signifikant ab, um dann in den folgenden Tagen wieder anzusteigen (Abbildung 9). Die Nukleosomen im Impact Plasma hingegen bleiben wie CYFRA 21-1 am ersten Tag relativ stabil und steigen erst nach 24 Stunden signifikant an (Abbildung 10, 11). Ebenfalls signifikant zunehmende Werte zeigen die Leberenzyme GOT und GPT, Bilirubin und LDH (Abbildungen 13, 14, 15, 19). Der Entzündungsparameter CRP steigt zwar ebenfalls an (Abbildung 12), wird aber erst nach 48 Stunden signifikant (Tabelle 14).

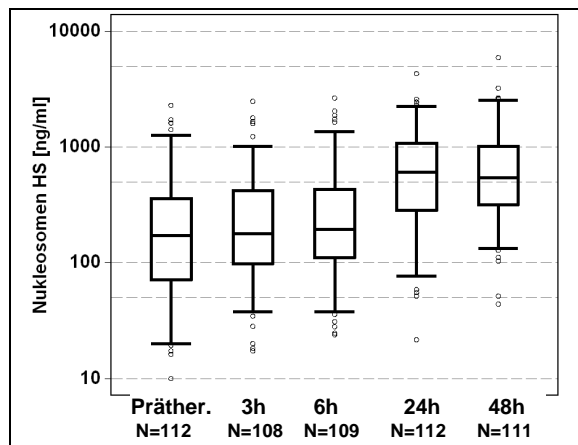


Abbildung 8: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Gesamtkollektiv

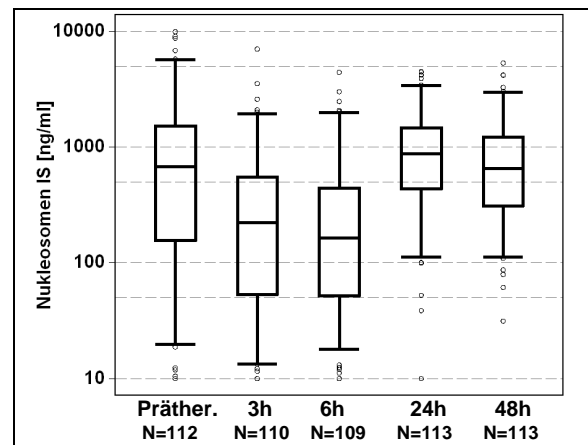


Abbildung 9: Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Gesamtkollektiv

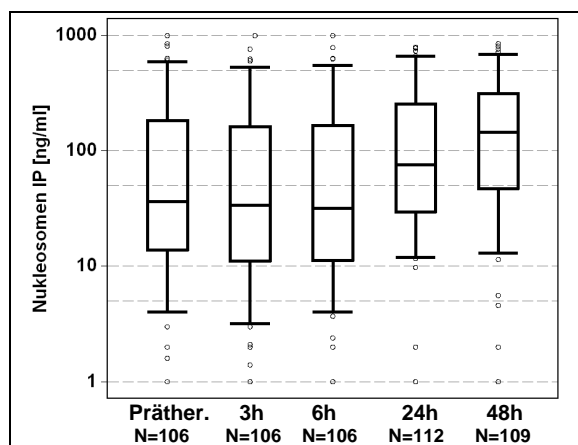


Abbildung 10: Kinetik der Nukleosomen (Impact Plasma) im Gesamtkollektiv.

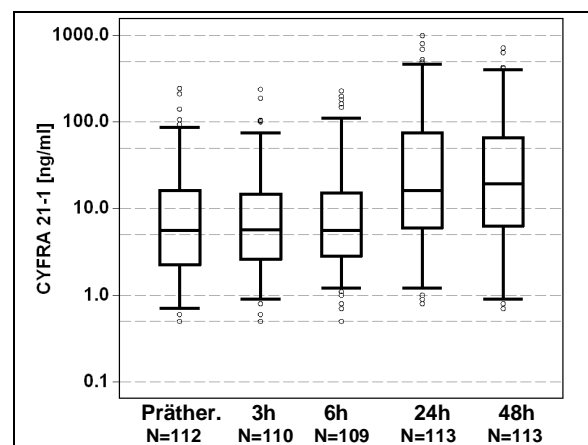


Abbildung 11: Kinetik von CYFRA 21-1 im Gesamtkollektiv.

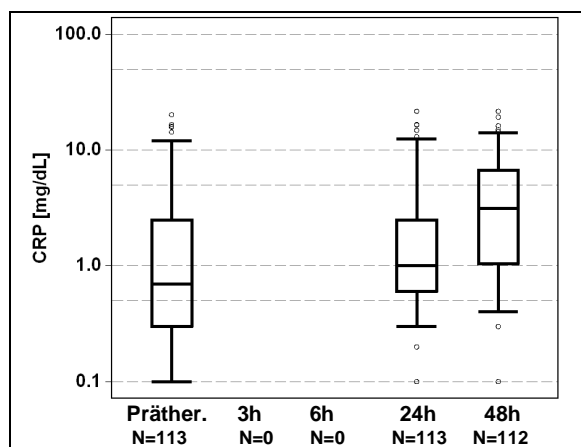


Abbildung 12: Kinetik der CRP-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

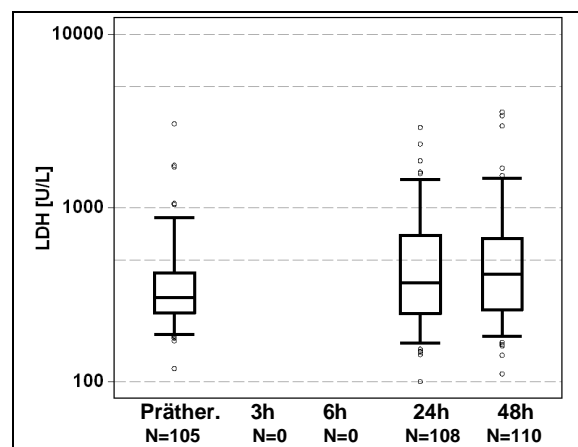


Abbildung 13: Kinetik der LDH-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

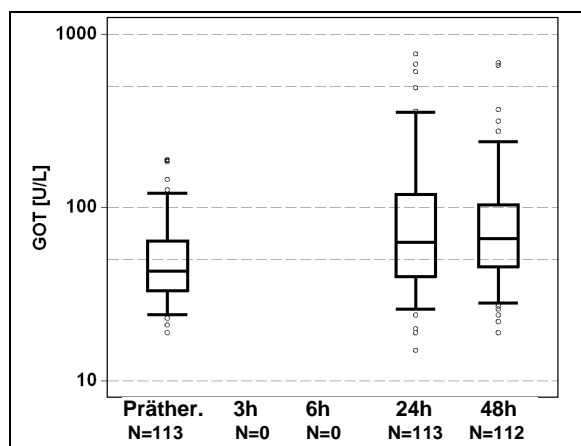


Abbildung 14: Kinetik der GOT-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

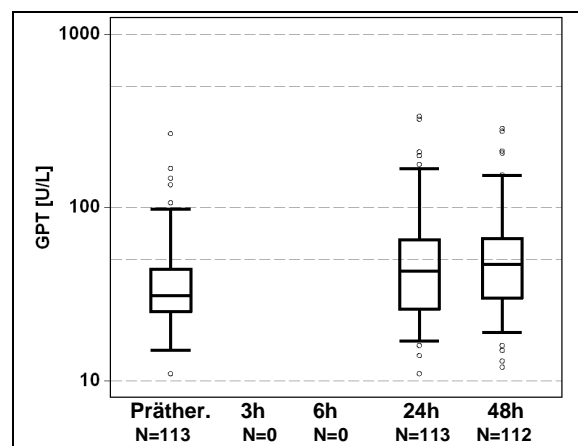


Abbildung 15: Kinetik der GPT-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

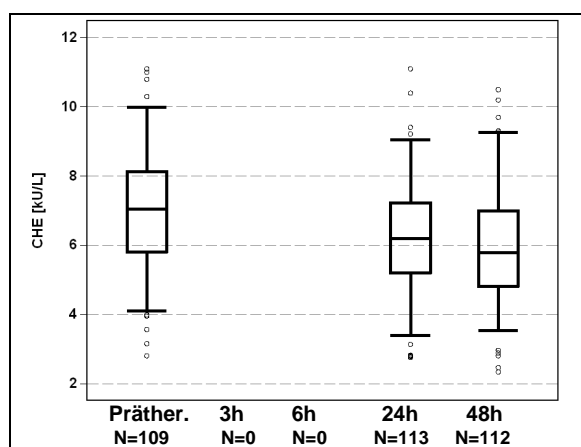


Abbildung 16: Kinetik der CHE-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

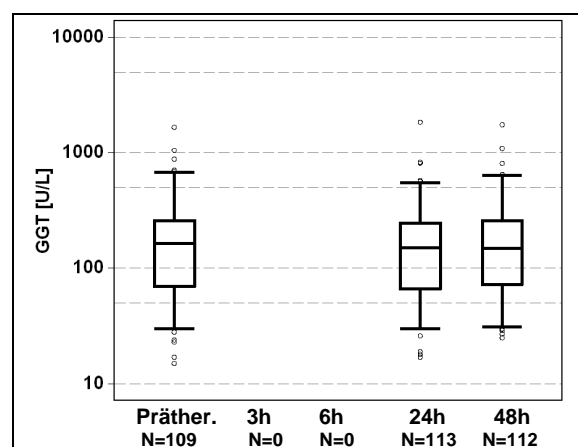


Abbildung 17: Kinetik der GGT-Konzentrationen im Gesamtkollektiv

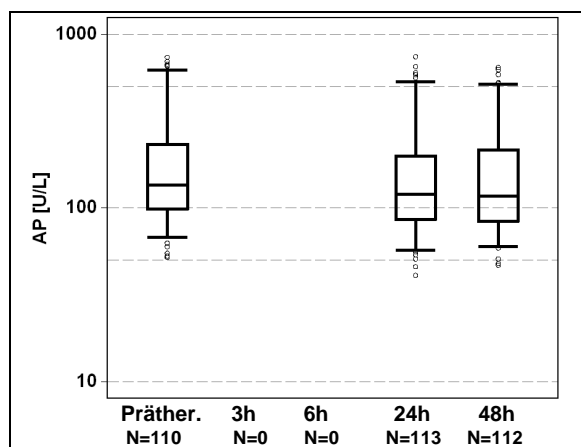


Abbildung 18: Kinetik der AP-Konzentrationen im Gesamtkollektiv.

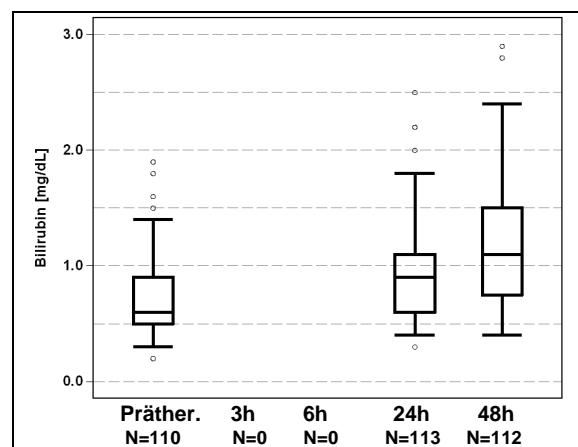


Abbildung 19: Kinetik der Bilirubin-Konzentrationen im Gesamtkollektiv.

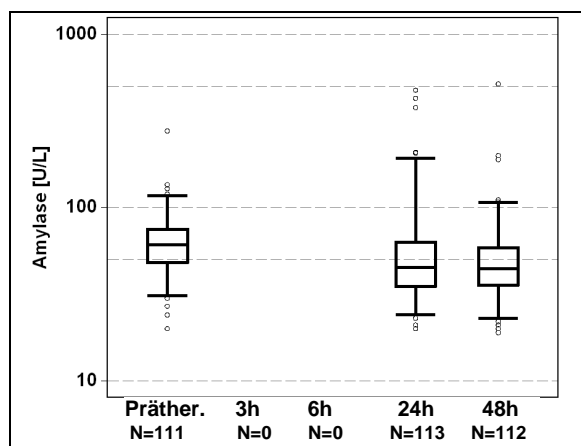


Abbildung 20: Kinetik der Amylase-Konzentrationen im Gesamtkollektiv.

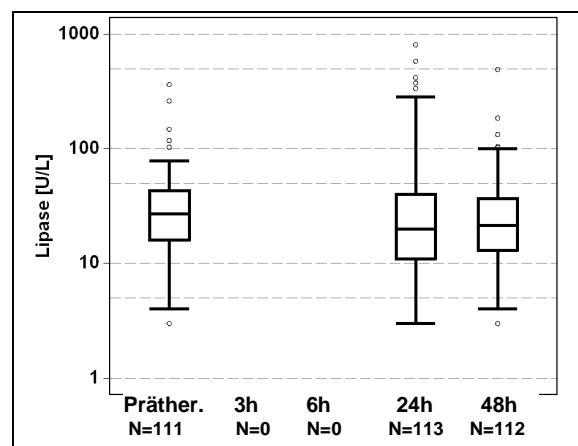


Abbildung 21: Kinetik der Lipase-Konzentrationen im Gesamtkollektiv.

Gesamtkollektiv	Referenz	0h	3h	6h	24h	48h
Nukleosomen-HS [ng/ml]	< 56	171,9 5,0 - 2308	178,5 17 - 2502	193,9 24 - 2671	610,0 22 - 4335	541,7 45 - 5973
Nukleosomen-IS [ng/ml]		676,5 4,5 - 10718	223,0 1,6 - 7076	165,0 7,5 - 4466	874,0 7,0 - 4515	654,0 31,5 - 5372
Nukleosomen-IP [ng/ml]		36,2 0,2 - 1086	33,8 0,0 - 1027	31,8 0,9 - 1047	75,9 0,0 - 796	145,0 0,6 - 1442
CYFRA 21-1 [ng/ml]	< 2,2	5,6 0,5 - 246	5,7 0,5 - 240	5,6 0,5 - 230	16,1 0,8 - 4100	19,4 0,7 - 6499
LDH [U/l]	< 250	306,0 119 - 3068			371,5 69 - 2923	416,5 111 - 3585
CRP [mg/dl]	< 0,5	0,7 0,1 - 21			1,0 0,1 - 22	3,2 0,1 - 22
GOT [U/l]	< 33	43,0 19 - 190			63,0 15 - 774	66,0 19 - 687
GPT [U/l]	< 35	31,0 11 - 268			43,0 11 - 338	47,0 12 - 287
CHE [kU/l]	5,0-13,3	7,1 2,8 - 11			6,2 2,8 - 11	5,8 2,3 - 10,5
GGT [U/l]	< 38	164,0 15 - 1671			151,0 17 - 1852	148,0 25 - 1758
AP [U/l]	< 135	135,5 52 - 742			120,0 41 - 747	117,5 47 - 647
Bilirubin [mg/dl]	< 1,0	0,6 0,2 - 1,9			0,9 0,3 - 2,5	1,1 0,4 - 2,9
Amylase [U/l]	< 100	61,0 20 - 278			45,0 20 - 478	44,5 19 - 519
Lipase [U/l]	< 60	27,0 3,0 - 365			20,0 3,0 - 813	21,5 3,0 - 495

Tabelle 13: Übersicht über alle Laborparameter im Gesamtkollektiv

Mediane und Schwankungsbereiche prätherapeutisch, 3, 6, 24 und 48 Stunden nach SIRT (HS=Handtest Serum, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

Variable	Zeit	p-Wert
Nukleosomen HS	3h-0	0,6555
Nukleosomen HS	6h-0	0,1145
Nukleosomen HS	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen HS	48h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	3h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	6h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	24h-0	0,6171
Nukleosomen IS	48h-0	0,6347
Nukleosomen IP	3h-0	0,0053
Nukleosomen IP	6h-0	0,0023
Nukleosomen IP	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen IP	48h-0	< 0,0001

Variable	Zeit	p-Wert
CYFRA 21-1	3h-0	0,1598
CYFRA 21-1	6h-0	0,7059
CYFRA 21-1	24h-0	< 0,0001
CYFRA 21-1	48h-0	< 0,0001
LDH	24h-0	0,0021
LDH	48h-0	< 0,0001
CRP	24h-0	0,4259
CRP	48h-0	< 0,0001
GOT	24h-0	< 0,0001
GOT	48h-0	< 0,0001
GPT	24h-0	0,0001
GPT	48h-0	< 0,0001

Variable	Zeit	p-Wert
CHE	24h-0	< 0,0001
CHE	48h-0	< 0,0001
GGT	24h-0	< 0,0001
GGT	48h-0	0,0013
AP	24h-0	< 0,0001
AP	48h-0	< 0,0001
Bilirubin	24h-0	< 0,0001
Bilirubin	48h-0	< 0,0001
Amylase	24h-0	< 0,0001
Amylase	48h-0	< 0,0001
Lipase	24h-0	0,0208
Lipase	48h-0	0,0002

Tabelle 14: Signifikanzen der Kinetik im Bezug zum prätherapeutischen Wert im Gesamtkollektiv
(p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt; HS=Handtest Serum, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

Die Einzelverläufe aller in der Studie untersuchten Patienten sind zusätzlich im Anhang zu dieser Arbeit dargestellt. Darin wird jeder gemessene Laborwert zu den verschiedenen Zeitpunkten (Basiswert vor SIRT, drei, sechs, 24 und 48 Stunden nach Therapie) für jeden Patienten auf einer Seite dargestellt. In der ersten Grafik oben links auf der Seite befinden sich jeweils die absoluten Wertelagen, oben rechts die relativen Wertelagen der drei verschiedenen Nukleosomenmessungen. Alle anderen folgenden Laborparameter wurden wegen der unterschiedlichen Größenordnungen in relativen Werten angegeben. Die Referenzwerte sind in jeder Grafik in der Legende integriert und beziehen sich auf den prätherapeutischen Wert, der jeweils als eins gesetzt wird.

Die linke, mittlere Grafik zeigt den Verlauf der jeweils tumorspezifischen Tumormarker, CEA, CYFRA 21-1 und CRP, die rechte, mittlere Grafik stellt den Verlauf der Parameter Bilirubin, GGT und AP dar. In der Grafik links unten werden die Leberwerte GOT, GPT sowie LDH und in der Grafik rechts unten die Parameter Amylase, Lipase und CHE gezeigt. Zusätzlich werden am Ende jeder Seite die Patienten mit Alter, Geschlecht, Diagnose, Therapieansprechen nach drei Monaten und Überlebenszeit charakterisiert.

4.1.1 Korrelation der Laborparameter im Zeitverlauf

Im Folgenden werden die Werte aller Laborparameter des Gesamtkollektivs auf ihre Korrelation untereinander untersucht. Dazu werden die R-Werte (Spearman-Korrelations-Koeffizient) für die Zeitpunkte vor Therapiebeginn sowie einen und zwei Tage nach SIRT miteinander verglichen. Auf die Zeitpunkte drei und sechs Stunden nach Therapie wird in dieser Auswertung verzichtet.

Die Nukleosomen im Handtest zeigen nur eine Korrelation mit CRP beim Ausgangswert vor Therapie und einen Tag nach SIRT sowie zu allen drei Zeitpunkten mit den Nukleosomen im Impact Serum. Diese hingegen korrelieren zusätzlich zu den Nukleosomen im Handtest noch mit den Ausgangswerten von LDH und CRP. Die Nukleosomen im Impact Plasma zeigen eine gute Korrelation mit den Leberwerten GOT und GPT sowie mit LDH und CYFRA 21-1 zu allen Zeitpunkten, zu den anderen Nukleosomenmessverfahren besteht allerdings kein Zusammenhang.

CRP, LDH und CYFRA 21-1 korrelieren untereinander und mit fast allen anderen gemessenen Parametern gut. Ausnahmen hierbei sind Bilirubin, Lipase und Amylase sowie CHE solitär bei LDH. Gute Korrelationen zu allen Zeitpunkten bestehen weiterhin zwischen den beiden Pankreasenzymen, den Leberwerten GOT und GPT sowie bei den Cholestaseparametern alkalische Phosphatase und GGT (Tabelle 15).

Gesamt-kollektiv	N-HS	N-IS	N-IP	CYFRA	CRP	LDH	AMY	LIP	CHE	GOT	GPT	GGT	Bilirubin	AP
AP	0,104	0,050	0,166	0,530	0,679	0,463	-0,355	-0,072	-0,386	0,537	0,281	0,778	0,204	1,00
	0,149	0,070	0,189	0,350	0,565	0,471	-0,336	-0,202	-0,316	0,382	0,261	0,718	0,078	1,00
	0,089	0,165	0,246	0,366	0,480	0,499	-0,233	-0,089	-0,213	0,450	0,274	0,723	0,029	1,00
Bilirubin	0,070	0,124	0,199	0,196	0,101	0,183	-0,002	-0,014	-0,112	0,265	0,165	0,250	1,00	
	0,000	0,061	0,099	0,048	-0,083	0,116	0,170	0,213	0,029	0,221	0,281	0,119	1,00	
	0,056	0,007	0,043	0,156	0,189	0,128	0,196	0,174	0,085	0,324	0,326	-0,001	1,00	
GGT	0,100	0,087	0,199	0,483	0,574	0,413	-0,251	0,062	-0,359	0,588	0,437	1,00		
	0,023	0,01	0,131	0,231	0,352	0,260	-0,220	-0,085	-0,299	0,190	0,210	1,00		
	0,038	0,106	0,177	0,333	0,306	0,298	-0,186	0,012	-0,231	0,26	0,177	1,00		
GPT	-0,003	0,079	0,163	0,249	0,129	0,272	-0,052	0,169	-0,085	0,646	1,00			
	-0,164	0,039	0,342	0,382	0,137	0,546	0,003	0,078	-0,019	0,802	1,00			
	0,008	0,061	0,331	0,255	0,28	0,415	-0,093	-0,051	0,015	0,753	1,00			
GOT	0,041	0,178	0,339	0,628	0,443	0,607	-0,168	0,055	-0,393	1,00				
	-0,014	0,085	0,471	0,656	0,326	0,811	-0,033	0,041	-0,093	1,00				
	-0,035	0,027	0,520	0,573	0,496	0,716	-0,108	-0,067	-0,174	1,00				
CHE	-0,075	-0,089	-0,279	-0,303	-0,363	-0,232	0,082	0,014	1,00					
	-0,177	-0,191	-0,194	-0,230	-0,273	-0,121	0,216	0,153	1,00					
	0,204	0,022	-0,238	-0,302	-0,13	-0,107	0,069	0,005	1,00					
Lipase	-0,041	0,029	-0,156	-0,160	-0,221	-0,156	0,368	1,00						
	-0,086	0,031	-0,137	-0,008	-0,239	-0,08	0,645	1,00						
	-0,078	0,053	-0,173	-0,064	-0,146	-0,187	0,551	1,00						
Amylase	0,066	0,072	-0,126	-0,306	-0,363	-0,109	1,00							
	-0,141	-0,036	-0,112	-0,083	-0,212	-0,057	1,00							
	-0,016	0,008	-0,226	-0,122	-0,145	-0,075	1,00							
LDH	0,122	0,303	0,230	0,57	0,502	1,00								
	0,112	0,093	0,441	0,679	0,478	1,00								
	0,103	0,107	0,494	0,588	0,636	1,00								
CRP	0,287	0,255	0,223	0,538	1,00									
	0,256	0,178	0,243	0,307	1,00									
	0,188	0,117	0,390	0,489	1,00									
CYFRA 21-1	0,074	0,112	0,212	1,00										
	-0,010	-0,031	0,380	1,00										
	-0,065	0,003	0,424	1,00										
Nukleosomen Impact Plasma	-0,030	0,238	1,00											
	0,098	0,205	1,00											
	0,006	0,084	1,00											
Nukleosomen Impact Serum	0,395	1,00												
	0,705	1,00												
	0,661	1,00												
Nukleosomen Handtest Serum	1,00													
	1,00													
	1,00													

Tabelle 15: Korrelationen aller Patienten und Marker

Spearman-Korrelationskoeffizienten beim Ausgangswert, 24-Stundenwert und 48-Stundenwert (R-Werte > 0,25 oder < -0,25 sind grau hinterlegt; N=Nukleosomen; HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.1.2 Kinetik der Laborparameter in den einzelnen Diagnosegruppen

Die Gesamtheit der 113 untersuchten Patienten stellt bezüglich ihrer Grunderkrankungen ein sehr heterogenes Kollektiv dar. Aufgrund dessen wurde das Kollektiv nach Art des Malignoms in verschiedenen Gruppen eingeteilt. Absteigend beginnend mit der zahlenmäßig größten Gruppe waren dies: Patienten mit kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom, Gallenwegs- und Pankreaskarzinom, Carcinoid, hepatozellulärem Karzinom und eine Mischgruppe mit malignem Melanom, Magenkarzinom, Sarkom, Ovarial- und Urothelkarzinom.

Die Nukleosomen im Handtest zeigen bei allen Diagnosen einen starken Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden. Auch am zweiten Tag nach Therapie (48h) bleiben sie im Vergleich zum prätherapeutischen Wert deutlich erhöht (Abbildung 22).

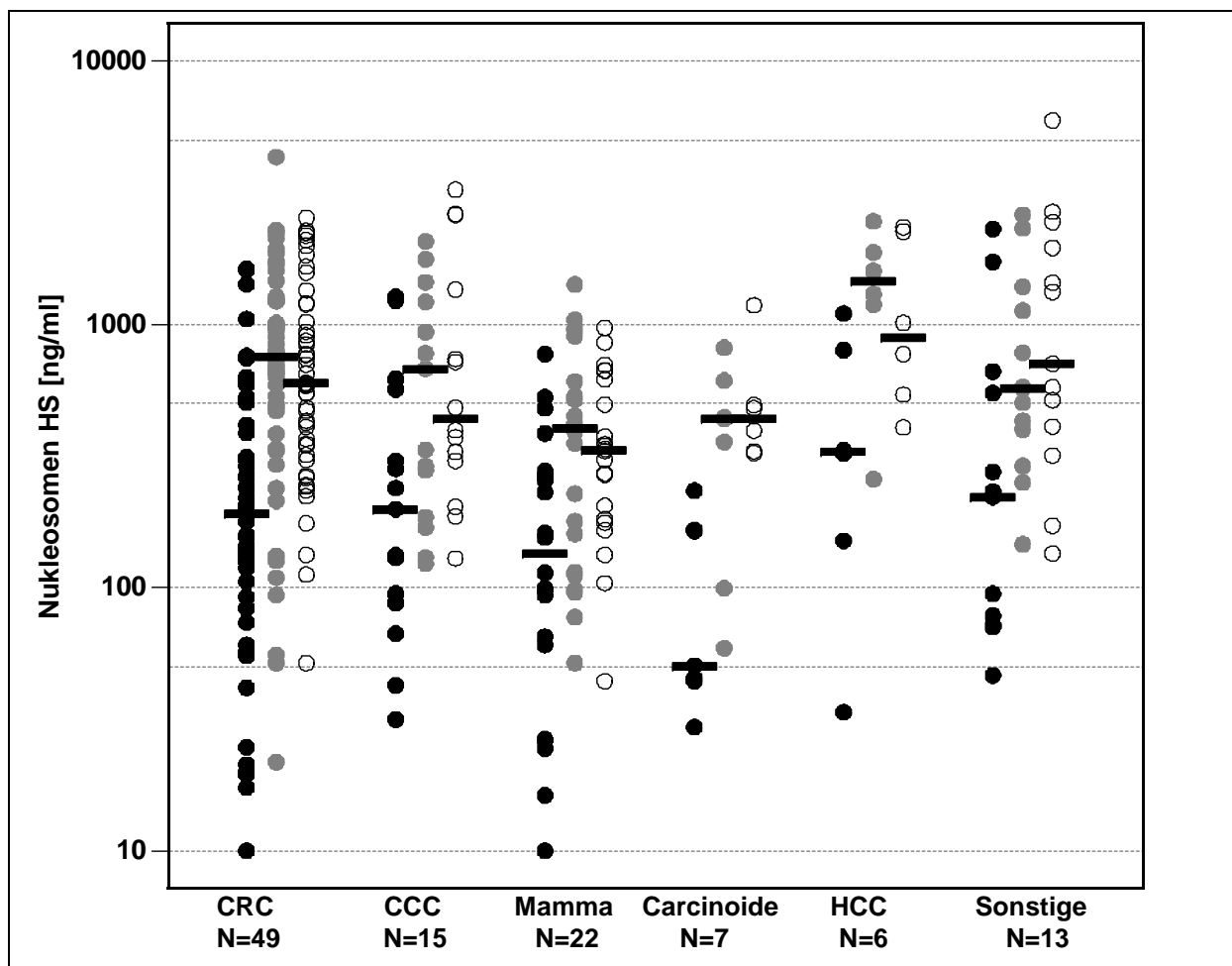


Abbildung 22: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) bei den verschiedenen untersuchten Tumorentitäten (Diagnosegruppen)

(Basiswert ●, 24 Stunden ● und 48 Stunden ○ nach SIRT)

Bei den Nukleosomen im Impact Serum ist der Anstieg nach 24h und 48h nicht so ausgeprägt, da die initialen Werte bereits höher sind (Abbildungen 23, 24). Bei Mischdiagnosen kommt es sogar zu einem Rückgang der Wertlagen. Das Bild der Nukleosomenfreisetzung im Plasma (Impact) ähnelt wieder jenem der Handtest-Messungen im Serum. Auch hier kommt es zu deutlichen Anstiegen einen Tag nach SIRT und meist zu einem weiteren nach 48h (Abbildung 25).

CYFRA 21-1 zeigt ebenfalls bereits 24h nach SIRT einen deutlichen Konzentrationsanstieg. Am ausgeprägtesten ist diese Kinetik bei den Mammakarzinom-Patientinnen (Abbildung 26). Auch das CRP steigt bei allen Gruppen postinterventionell an; insbesondere ist ein weiterer Anstieg der Serumkonzentration 48h nach SIRT zu verzeichnen. Ein Ausnahme bildet hierbei die Gruppe der HCC-Patienten (Abbildung 27). Bei LDH zeigt sich nur ein Anstieg der 24h und 48h-Werte bei den Gruppen der Patienten mit Kolon und Mammakarzinom sowie der Mischgruppe. Bei den anderen Entitäten sind keine eindeutigen Veränderungen zu sehen (Abbildung 28). Die Leberwerte GOT und GPT zeigen Anstiege der 24h-Werte bei allen Diagnosegruppen mit Ausnahme von Gallengangs- und Pankreaskarzinom und HCC, ebenso steigt Bilirubin nach 24h und 48h in allen Gruppen an (Abbildungen 29, 30, 34). Hingegen fallen die CHE-, Lipase- und Amylase-Werte bei fast allen Diagnosegruppen nach dem ersten und/oder zweiten Tag nach SIRT ab (Abbildungen 31, 35, 36). AP und GGT schließlich zeigen nur geringe oder uneinheitliche Veränderungen im Verlauf (Abbildungen 32, 33).

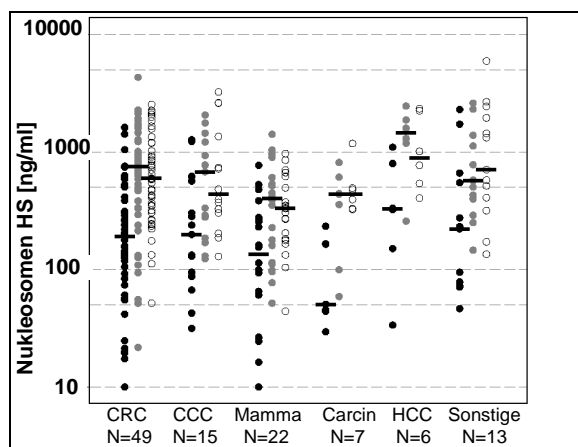


Abbildung 23: Nukleosomen (Handtest) in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

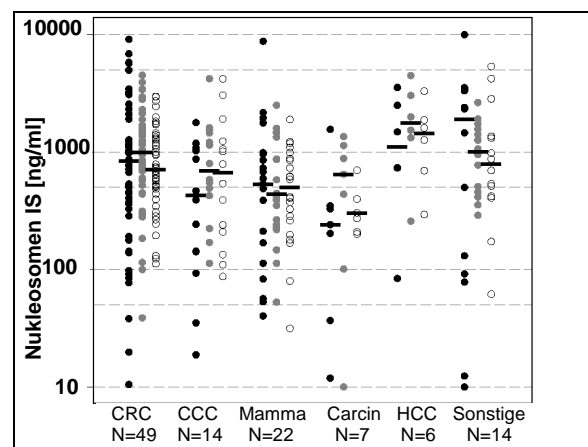


Abbildung 24: Nukleosomen (Impact Serum) in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

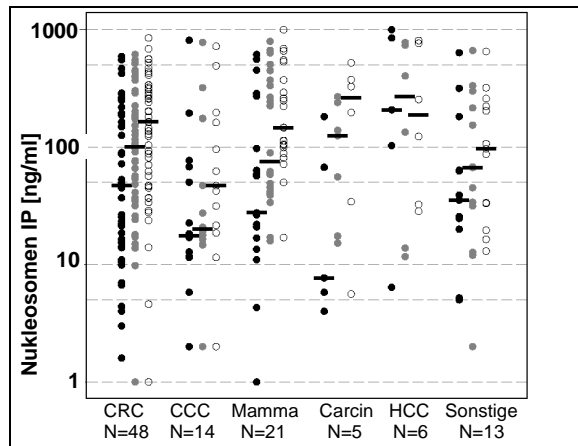


Abbildung 25: Nukleosomen (Impact Plasma) in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

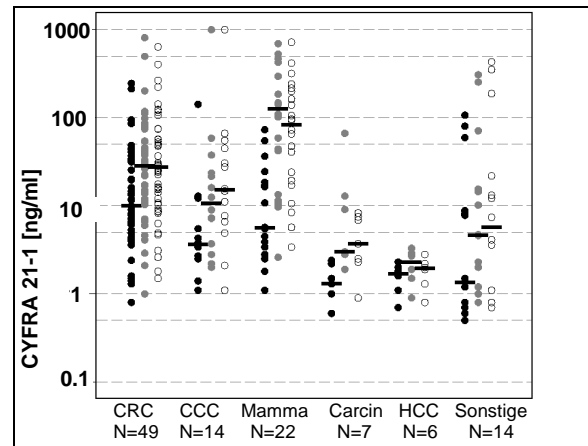


Abbildung 26: CYFRA 21-1 in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

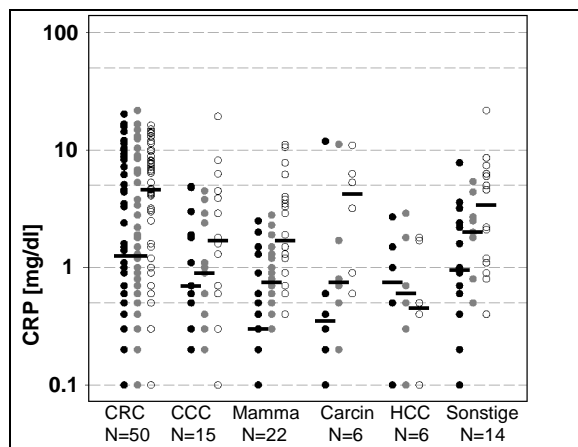


Abbildung 27: CRP in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

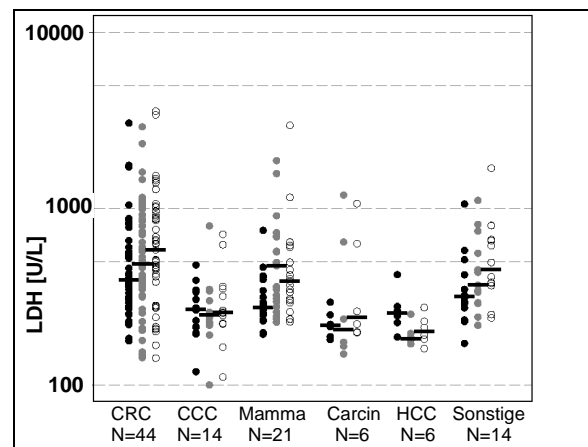


Abbildung 28: LDH in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

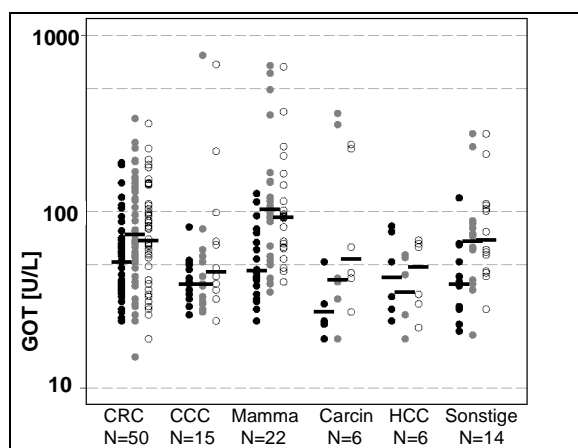


Abbildung 29: GOT in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

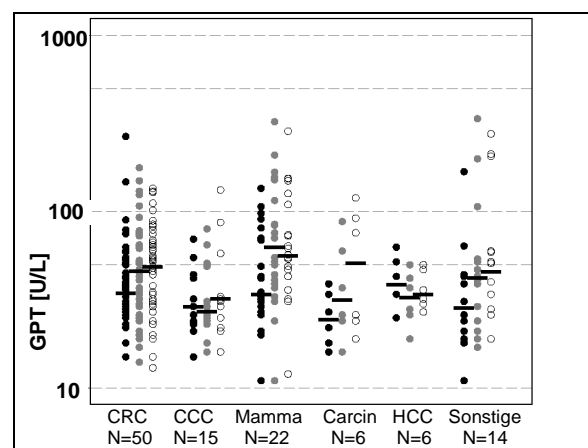


Abbildung 30: GPT in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

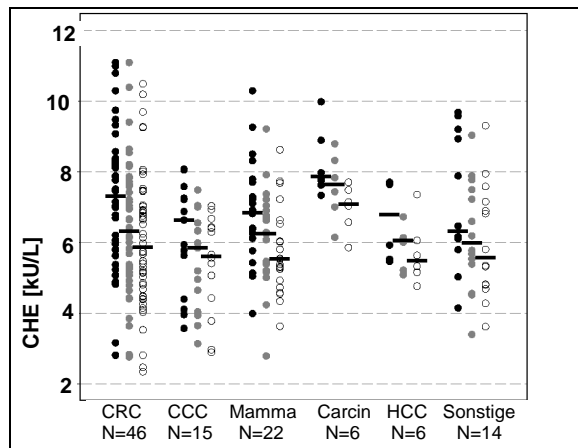


Abbildung 31: CHE in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

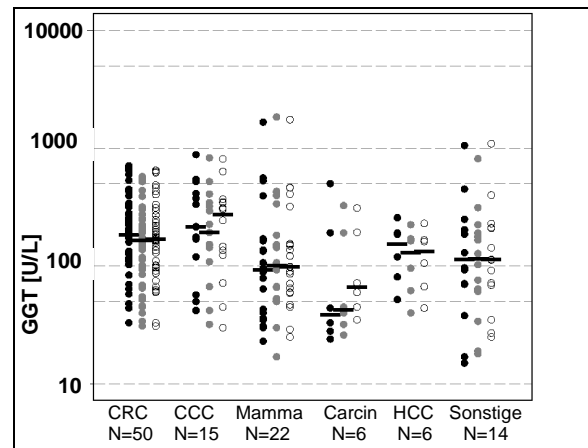


Abbildung 32: GGT in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

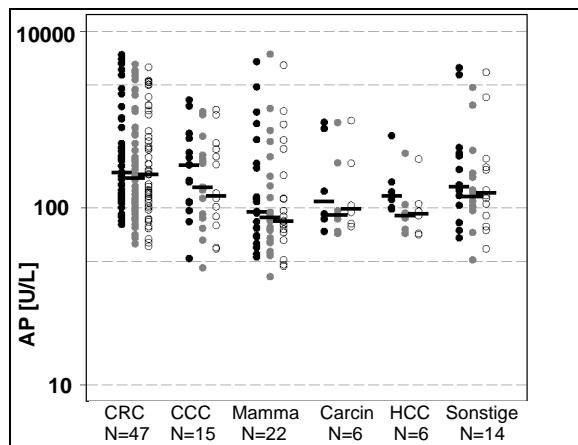


Abbildung 33: AP in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

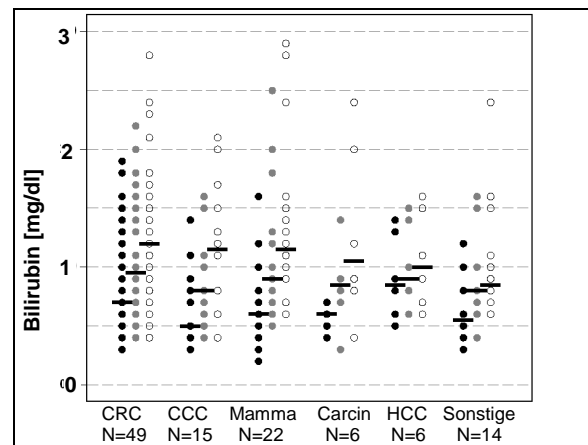


Abbildung 34: Bilirubin in den Diagnosegruppen als Basiswert ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

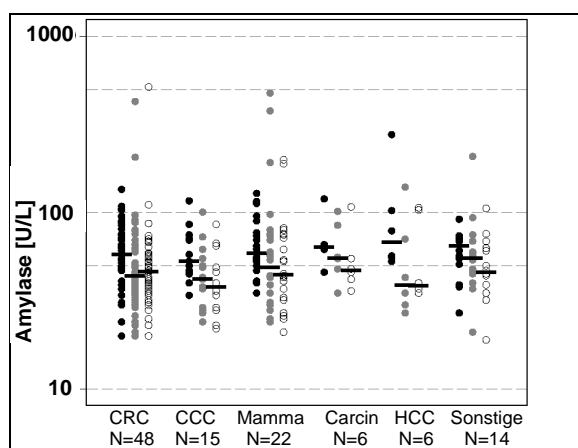


Abbildung 35: Amylase in den Diagnosegruppen als Basiswert vor Therapie ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

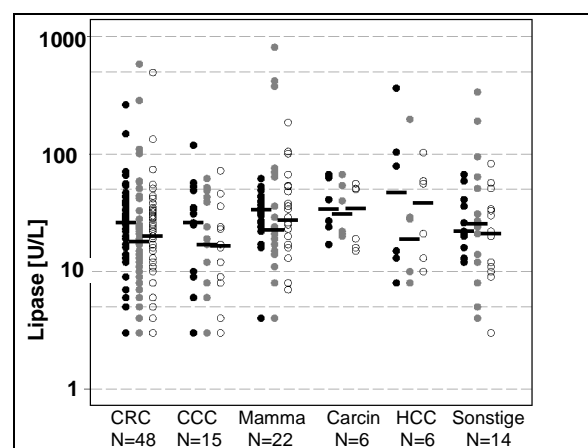
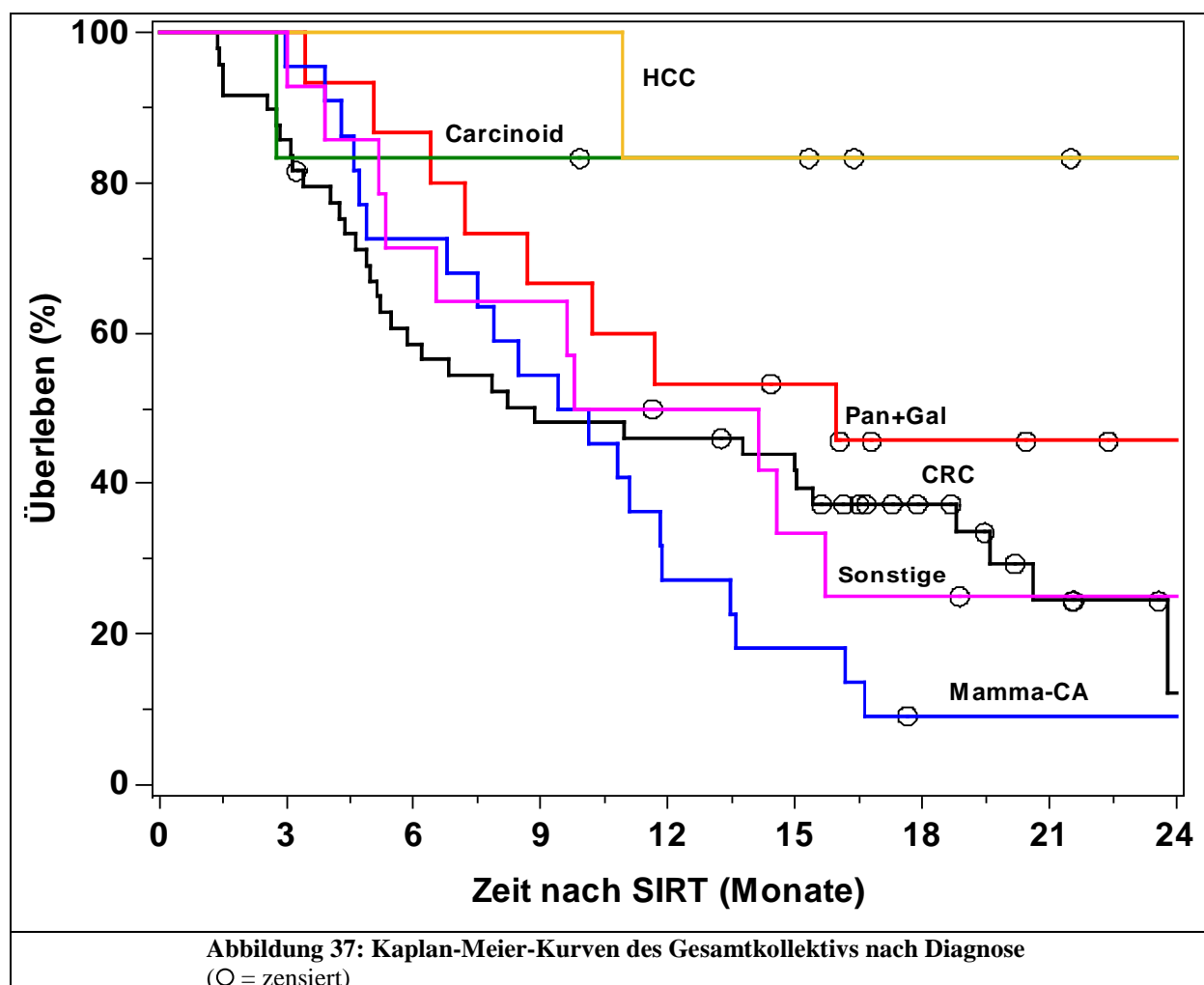


Abbildung 36: Lipase in den Diagnosegruppen als Basiswert vor Therapie ●, 24 ● und 48 Stunden ○ nach SIRT

4.1.3 Überleben der Patienten nach Diagnosegruppen

Im Folgenden werden die verschiedenen Diagnosegruppen anhand der Überlebensdauer verglichen. Wie in den unten stehenden Kaplan-Meier-Kurven zu sehen ist, haben die Mammakarzinom-Patientinnen insgesamt die ungünstigste Prognose. Eineinhalb Jahre nach SIRT lebten noch etwa 10% der untersuchten Patientinnen, das mediane Überleben betrug 9,8 Monate und ist damit wesentlich schlechter als bei Patienten mit Galle- und Pankreaskarzinom, die im Median 16 Monate nach Therapie verstarben. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom die SIRT nur noch die ultima ratio war und im Median erst über 100 Monate nach der Erstdiagnose eingesetzt wurde. Die besten Überlebensraten zeigte die Gruppe der hepatozellulären Karzinome, gefolgt von den Carcinoiden. Ein Jahr nach SIRT lebten in diesen beiden Gruppen noch über 80% der Patienten (Abbildung 37).



4.1.4 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben in den einzelnen Diagnosegruppen

Eine genaue Auswertung der Aussagekraft der verschiedenen Biomarker bezüglich des Einjahresüberlebens wird nur in den beiden größten Diagnosegruppen, dem Kollektiv der kolorektalen und Mammakarzinome in den folgenden Kapiteln analysiert. In den anderen Gruppen wurde aufgrund der geringen Fallzahl darauf verzichtet.

Bei den cholangiozellulären und Pankreaskarzinomen verstarben sieben der 15 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach SIRT. Bei dieser Gruppe differenzieren die Nukleosomenwerte im Handtest am zweiten Tag nach Therapie und der 24-Stundenwert von CYFRA 21-1, sowie Bilirubin an beiden Tagen nach SIRT signifikant nach dem Einjahresüberleben.

Von den sechs Patienten, die wegen eines Hepatozellulären Karzinoms mit SIRT behandelt wurden, verstarb nur einer im ersten Jahr nach der Therapie. Allerdings konnte keiner der gemessenen Parameter zu einem der untersuchten Zeitpunkte diesen Patienten signifikant identifizieren (Tabelle 16).

Sieben Patienten unterzogen sich SIRT wegen eines Carcinoids. Bei zwei konnten keine Daten über das Einjahresüberleben akquiriert werden. Von den fünf verbleibenden verstarb ein Patient innerhalb des ersten Jahres. Ähnlich wie bei den hepatozellulären Karzinomen ist auch in diesem kleinen Kollektiv keine Signifikanz zu erkennen.

Die Mischgruppe umfasst 14 Patienten. Von diesen gingen 13 in die Berechnung ein und fünf überlebten länger als ein Jahr. In dieser Gruppe kann bei CYFRA 21-1 zu allen drei betrachteten Zeitpunkten signifikant bezüglich des Einjahresüberlebens unterschieden werden. Weitere signifikante Werte sind wie bei den cholangiozellulären Karzinomen das Bilirubin in den ersten zwei Tagen nach SIRT, sowie die 48-Stundenwerte der Nukleosomen im Impact Serum und von CHE (Tabelle 17).

Einen Tag nach SIRT zeigen die Nukleosomen im Handtest ein heterogenes Bild: Bei den Mammakarzinom-, Gallenwegs- und Pankreaskarzinom-, sowie bei HCC-Patienten sind die Werte der Einjahresüberlebenden höher als bei den Verstorbenen; ein umgekehrtes Verhältnis zeigt sich für die kolorektalen Karzinome, Carcinome und in der Mischgruppe. Signifikant wird dieser Unterschied nur bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (Abbildung 39).

Bei den Nukleosomen im Handtest 48 Stunden nach SIRT sind durchgehend bei allen Tumorentitäten höhere Werte mit einem längeren Überleben assoziiert (Abbildung 38). Jedoch ist dieser Konzentrationsunterschied nur in der Mischgruppe signifikant.

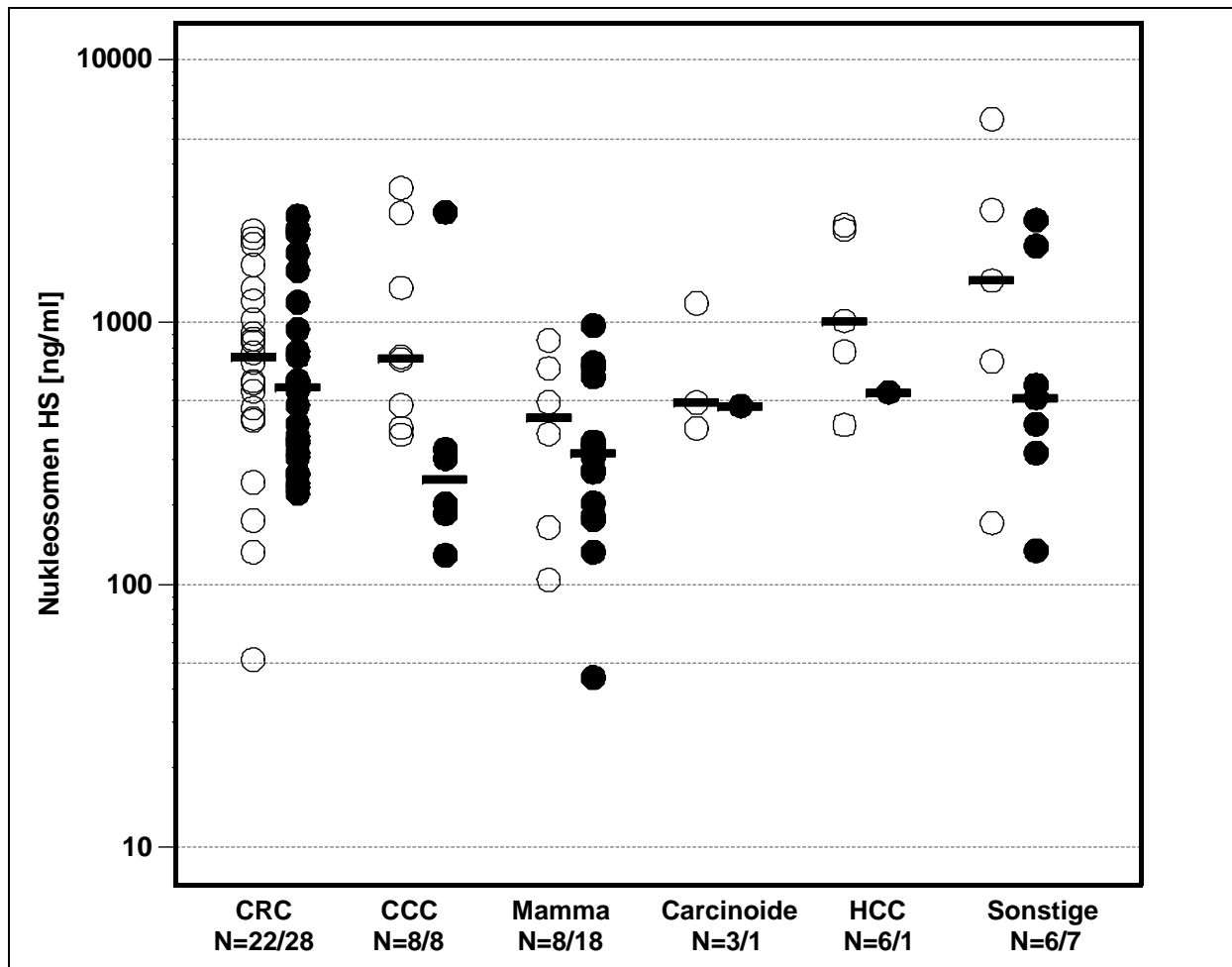


Abbildung 38: Vergleich der Nukleosomenkonzentrationen (Handtest) 48-Stunden nach SIRT bei den Tumorentitäten im Einjahresüberleben. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, lebend ○.

Die Nukleosomen im Impact Serum am zweiten Tag nach SIRT weisen mit Ausnahme des Mammakarzinom- und des Mischkollektivs, die eine umgekehrte Wertelage einnehmen, eine ähnliche Konstellation wie die Nukleosomen im Handtest auf. Signifikant ist dieser Unterschied jedoch nur im Mischkollektiv (Abbildung 40).

CYFRA 21-1 im 24-Stundenwert zeigt ein ähnlich heterogenes Bild wie die Nukleosomen. Beim Kolorektalkarzinom- und Mischkollektiv sind die Konzentrationen signifikant niedriger bei den Patienten, die länger als ein Jahr nach SIRT lebten. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich für die Mammakarzinomenpatientinnen, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant (Abbildung 41).

Beim CRP weisen niedrigere Werte 24 Stunden nach SIRT bei allen Gruppen auf einen Überlebensvorteil hin, allerdings wird zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz erreicht (Abbildungen 42), wohingegen beim GOT sich kein Trend abzeichnet (Abbildung 43).

Beim 24-Stundenwert des Bilirubins hingegen sind beim Mischkollektiv und den CCC-Patienten höhere Konzentrationen signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert (Abbildung 44).

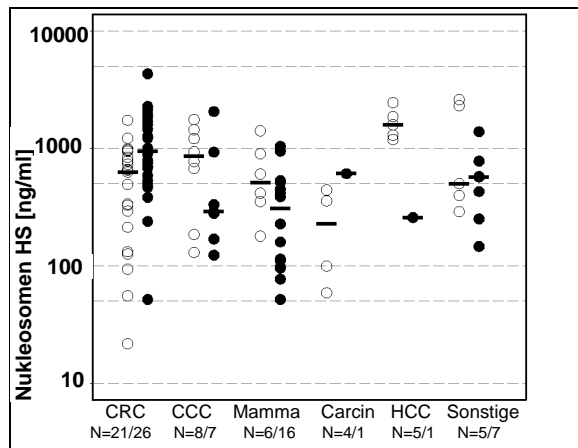


Abbildung 39: Einjahresüberleben der Gruppen nach Nukleosomen- (Handtest) -24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, überlebend ○.

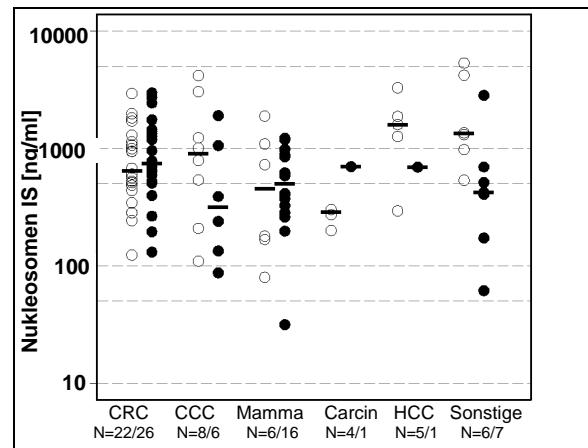


Abbildung 40: Einjahresüberleben der Gruppen nach Nukleosomen- (Impact Serum) -24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, überlebend ○.

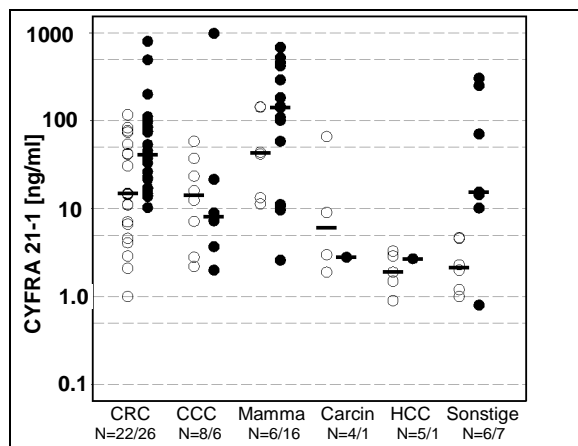


Abbildung 41: Einjahresüberleben der Gruppen nach CYFRA 21-1-24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, lebend ○.

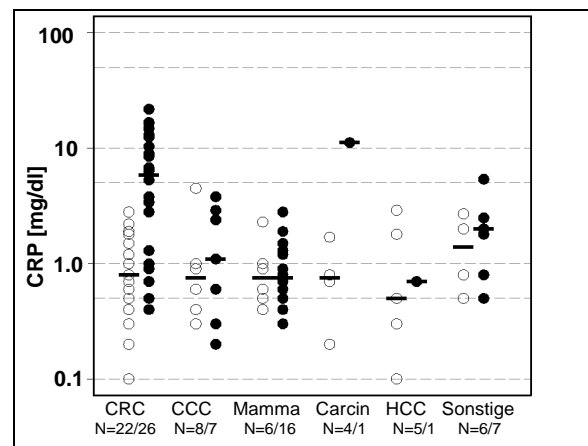


Abbildung 42: Einjahresüberleben der Gruppen nach CRP-24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, lebend ○.

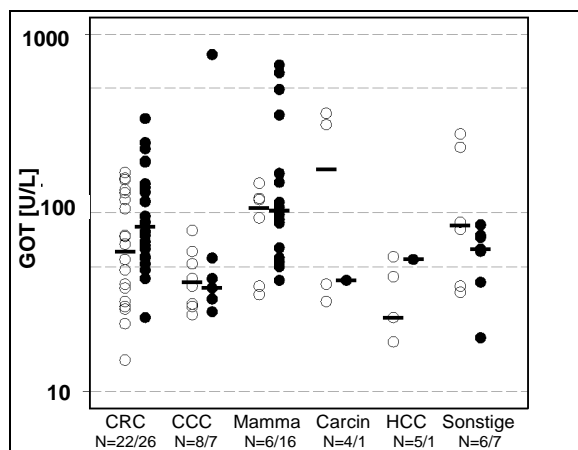


Abbildung 43: Einjahresüberleben der Gruppen nach GOT-24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, lebend ○.

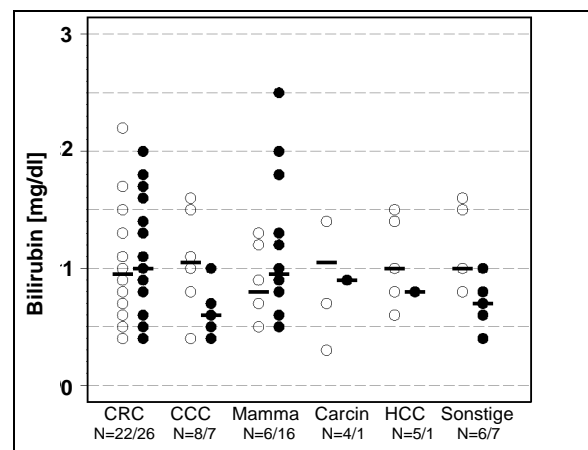


Abbildung 44: Einjahresüberleben der Gruppen nach Bilirubin-24-Stundenwerten. Innerhalb eines Jahres nach SIRT verstorben ●, lebend ○.

Gesamtkollektiv	Zeit [Stunden]	Median CCC/Pankreas		p-Wert	Median HCC		p-Wert
		Nicht verstorben	Verstorben		Nicht verstorben	Verstorben	
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	165,9	239,1	0,9539	332,3	151,0	0,5582
	24	858,6	289,4	0,3253	1599,9	258,5	0,2416
	48	730,2	253,1	0,0332	541,7	439,9	0,5582
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	243,0	1030,0	0,1599	1488,0	732,0	0,5582
	24	522,5	975,0	0,4777	1996,0	258,0	0,2416
	48	902,0	315,5	0,3329	1606,0	695,0	0,5582
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	18,3	17,0	0,6093	477,0	208,0	1,0000
	24	16,4	27,4	0,1252	404,0	134,0	1,0000
	48	62,4	44,7	0,6171	255,0	123,0	1,0000
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	3,5	3,8	0,2502	1,6	2,3	0,2416
	24	3,4	5,6	0,0447	1,9	2,7	1,0000
	48	14,3	8,2	0,7469	1,9	2,0	1,0000
LDH [U/l]	0	223,0	288,5	0,2725	264,0	247,0	1,0000
	24	250,0	249,0	0,3067	180,0	187,0	1,0000
	48	259,0	287,5	0,4320	212,0	182,0	0,5582
CRP [mg/dl]	0	0,7	1,8	0,4851	0,5	1,0	1,0000
	24	0,8	1,1	0,6844	0,5	0,7	1,0000
	48	3,4	1,3	0,2720	0,5	0,4	0,7664
GOT [U/l]	0	39,5	34,0	0,7280	33,0	77,0	0,5582
	24	41,0	38,0	1,0000	26,0	55,0	0,5525
	48	56,5	37,5	0,7956	34,0	63,0	1,0000
GPT [U/l]	0	30,5	24,0	0,2218	34,0	63,0	0,2348
	24	29,0	26,0	0,6428	28,0	50,0	0,2416
	48	32,0	28,0	0,3961	32,0	50,0	0,2416
GGT [U/l]	0	395,0	176,0	0,0933	120,0	258,0	0,2416
	24	335,0	153,0	0,1832	96,0	225,0	0,2416
	48	348,0	141,5	0,1066	106,0	231,0	0,2416
CHE [kU/l]	0	7,0	5,8	0,1321	7,7	5,5	0,2348
	24	6,2	5,0	0,2716	6,1	5,1	0,2416
	48	6,0	5,3	0,7469	5,6	4,8	0,2416
AP [U/l]	0	174,0	176,0	0,6854	112,0	258,0	0,2416
	24	147,0	132,0	0,9539	88,0	205,0	0,2416
	48	145,5	118,0	0,6052	91,0	190,0	0,2416
Bilirubin [mg/dl]	0	0,6	0,4	0,0974	0,9	0,6	0,5582
	24	1,1	0,6	0,0268	1,0	0,8	0,7664
	48	0,5	0,7	0,0365	1,1	0,7	0,5582
Amylase [U/l]	0	71,5	51,0	0,4867	57,0	79,0	1,0000
	24	42,5	42,0	0,7282	35,0	43,0	1,0000
	48	40,0	36,0	0,9484	37,0	40,0	1,0000
Lipase [U/l]	0	33,0	9,0	0,1176	15,0	79,0	1,0000
	24	21,5	3,0	0,2201	10,0	28,0	1,0000
	48	23,5	10,0	0,2190	21,0	56,0	1,0000

Tabelle 16: Mediane und Signifikanzen der Laborparameter im Einjahresüberleben bei Gallengangs-, Pankreaskarzinom- und HCC-Patienten

p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

Gesamt- kollektiv	Zeit [Stunden]	Median Carcinoide			Median Sonstige		
		Nicht verstorben	Verstorben	p-Wert	Nicht verstorben	Verstorben	p-Wert
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	44,7	164,2	0,7237	549,1	95,0	0,1222
	24	228,8	612,0	0,2888	503,9	572,6	0,6261
	48	493,0	480,0	1,0000	1442,6	515,9	0,2556
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	182,9	349,0	0,7237	980,5	2333,0	0,3531
	24	269,5	648,0	0,7237	1184,5	775,0	0,5203
	48	288,0	701,0	0,2765	1342,0	422,0	0,0268
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	7,7	182,0	0,3711	5,2	62,7	0,2548
	24	90,0	139,0	0,7237	45,1	154,0	0,5160
	48	375,0	197,0	1,0000	87,0	204,0	0,3299
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	1,3	2,2	0,7237	0,8	8,8	0,0378
	24	6,1	2,8	0,7237	2,2	15,5	0,0383
	48	5,0	3,7	0,7237	2,2	21,9	0,0119
LDH [U/l]	0	201,0	295,0	0,2888	285,5	323,0	0,2840
	24	411,5	234,0	1,0000	451,0	369,0	0,5160
	48	417,0	222,0	1,0000	514,5	496,0	0,8301
CRP [mg/dl]	0	0,4	11,9	0,2888	0,4	2,2	0,0535
	24	0,8	11,2	0,2888	1,4	2,0	0,5595
	48	4,3	6,3	0,7237	2,9	5,0	0,8303
GOT [U/l]	0	27,0	52,0	0,2765	28,5	52,0	0,0531
	24	176,5	42,0	1,0000	85,0	63,0	0,2840
	48	45,0	121,0	0,7237	93,0	57,0	0,4320
GPT [U/l]	0	28,0	27,0	1,0000	22,5	39,0	0,3901
	24	48,5	26,0	0,7237	42,0	39,0	0,5203
	48	84,0	24,0	0,2888	49,5	34,0	0,1973
GGT [U/l]	0	30,5	192,0	0,7237	81,5	187,0	0,1747
	24	36,0	192,0	0,7237	96,0	167,0	0,2840
	48	66,0	194,0	0,7237	102,5	143,0	0,2840
CHE [kU/l]	0	8,4	7,6	0,7237	9,1	6,2	0,1331
	24	8,1	7,4	0,7237	7,6	5,7	0,0538
	48	7,1	7,5	0,7237	7,2	4,7	0,0383
AP [U/l]	0	106,0	307,0	0,2888	133,0	166,0	0,5203
	24	92,0	306,0	0,2888	117,0	127,0	0,9430
	48	99,5	314,0	0,2888	146,0	114,0	0,7748
Bilirubin [mg/dl]	0	0,6	0,7	0,4682	0,6	0,5	0,2162
	24	1,1	0,9	1,0000	1,0	0,7	0,0168
	48	1,6	0,8	0,7237	1,1	0,7	0,0443
Amylase [U/l]	0	64,0	62,0	1,0000	56,0	69,0	0,8301
	24	55,5	35,0	0,2888	64,0	54,0	0,3531
	48	45,0	45,0	1,0000	53,5	47,0	0,3907
Lipase [U/l]	0	25,5	41,0	0,7237	21,5	26,0	0,7202
	24	38,0	20,0	0,2888	39,0	21,0	0,3531
	48	17,5	50,0	0,7237	40,5	20,0	0,1979

Tabelle 17: Mediane und Signifikanzen im Einjahresüberleben bei Carcinoiden und in der Mischgruppe
p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.2 Laborparameter bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Von den 113 Patienten der Studie wurden insgesamt 49 Patienten untersucht, die sich aufgrund eines hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms einer SIRT unterzogen, wobei ein Patient zwei Therapien erhielt und deshalb insgesamt 50 Therapien bewertet wurden. Blutabnahmen erfolgten bei allen Patienten vor Beginn der Therapie, drei und sechs Stunden nach der Therapie und an den zwei folgenden Tagen. Zusätzlich zu den beim Gesamtkollektiv gemessenen Parametern wurden in dieser Diagnosegruppe in allen Proben die Tumormarker CEA und CA 19-9 bestimmt.

Die Nukleosomen im Handtest bleiben über den ersten Tag (3h und 6h-Werte) relativ stabil, zeigen jedoch nach 24 Stunden den höchsten relativen Anstieg in diesem Kollektiv mit fast einer Vervierfachung des Ausgangswertes (Abbildung 56). Der 48-Stundenwert fällt im Verhältnis zum Vortag nur leicht ab, ist aber immer noch signifikant höher als der Ausgangswert vor Therapie (Abbildungen 45, 46).

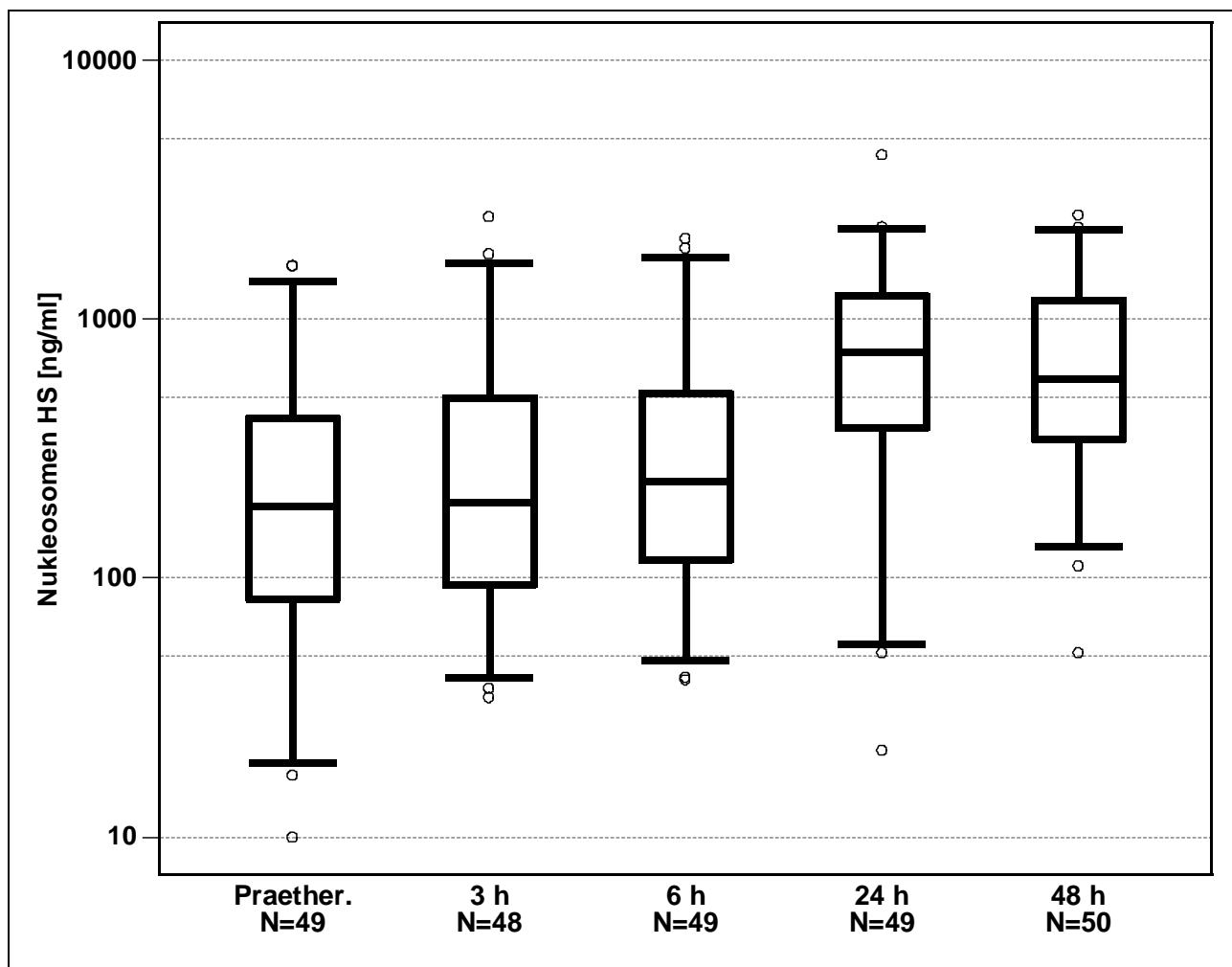


Abbildung 45: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) beim Kolorektalkarzinomkollektiv

Einen ähnlich hohen relativen Anstieg wie die Nukleosomen im Handtest zeigen nur noch CRP und die Nukleosomen im Impact (Plasma) im 48-Stundenwert (Abbildungen 48, 53, 57). CYFRA 21-1, die Nukleosomen im Handtest sowie im Impact Serum erreichen ihren Maximalwert bereits nach 24 Stunden; hingegen steigen die Nukleosomenwerte im Impact Plasma, CEA, CA 19-9, CRP, LDH, GOT, GPT und Bilirubin auch 48h nach SIRT noch weiter an (Abbildungen 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 58, Tabelle 18). Interessanterweise gibt es einen temporären signifikanten Abfall in den ersten Stunden nach SIRT sowohl bei den Nukleosomen im Impact (Plasma und Serum) als auch bei CYFRA 21-1 (Tabelle 19). Die Cholinesterase sinkt als einziger Parameter über die gesamte Zeit ab (Abbildungen 55, 57).

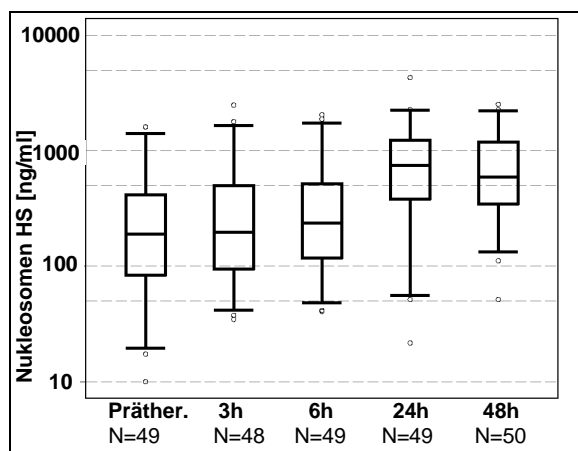


Abbildung 46: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

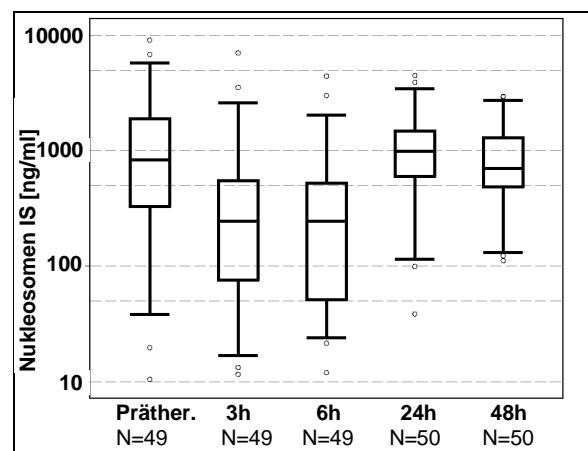


Abbildung 47: Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

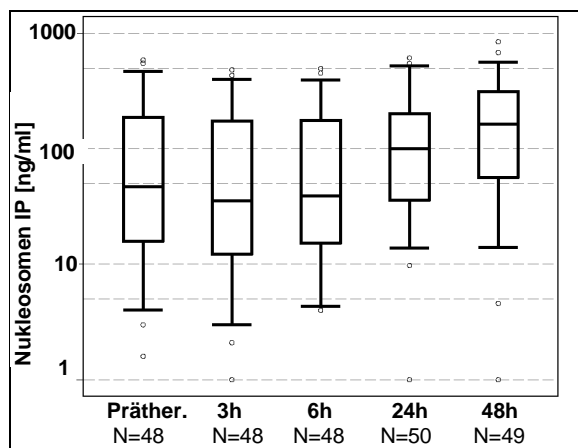


Abbildung 48: Kinetik der Nukleosomen (Impact Plasma) im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

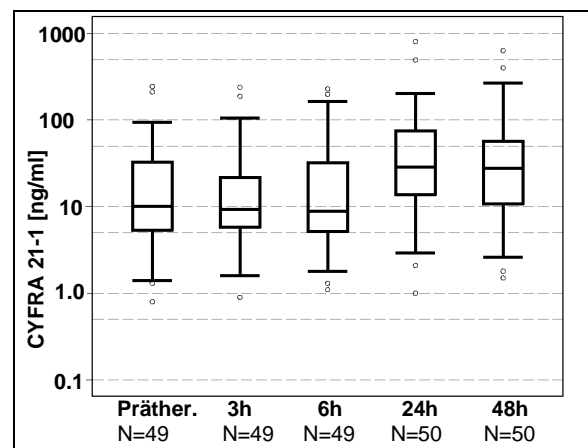


Abbildung 49: Kinetik des CYFRA 21-1 im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

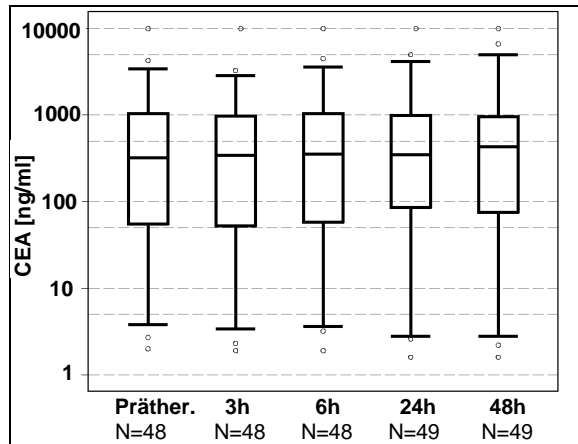


Abbildung 50: Kinetik des CEA im Kollektiv der kolorektalen Karzinome.

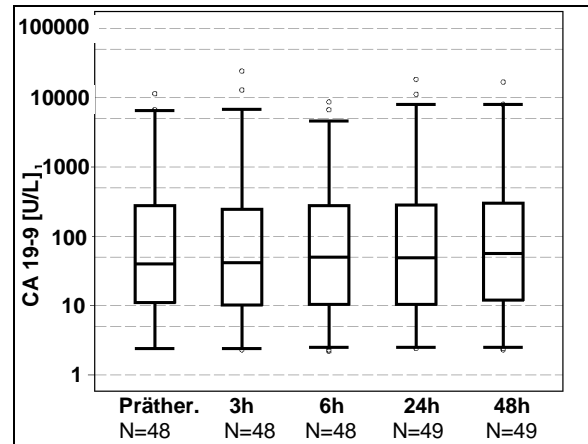


Abbildung 51: Kinetik des CA 19-9 im Kollektiv der kolorektalen Karzinome.

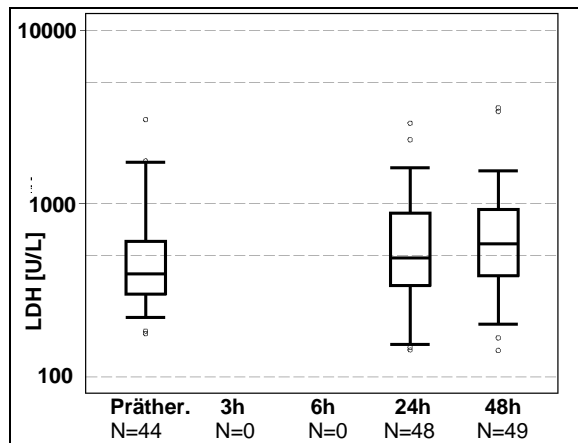


Abbildung 52: Kinetik des LDHs im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

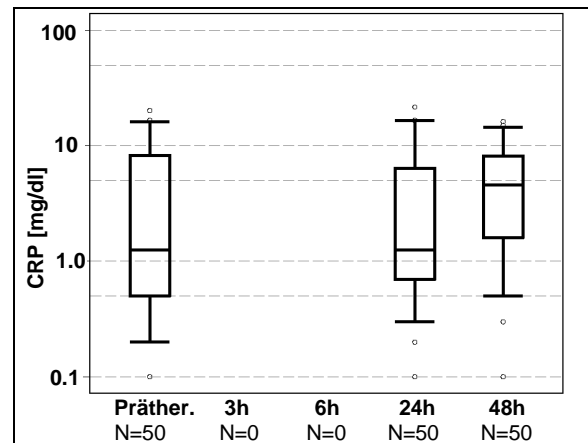


Abbildung 53: Kinetik des CRPs im Kollektiv der kolorektalen Karzinome.

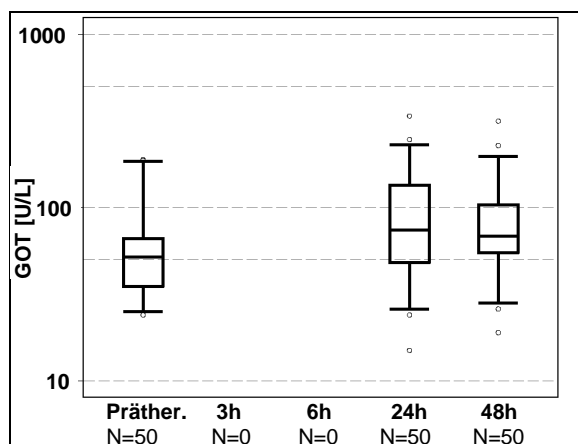


Abbildung 54: Kinetik des GOTs im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

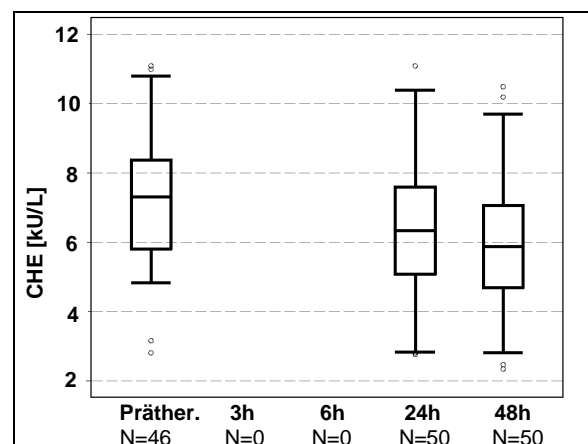


Abbildung 55: Kinetik des CHEs im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

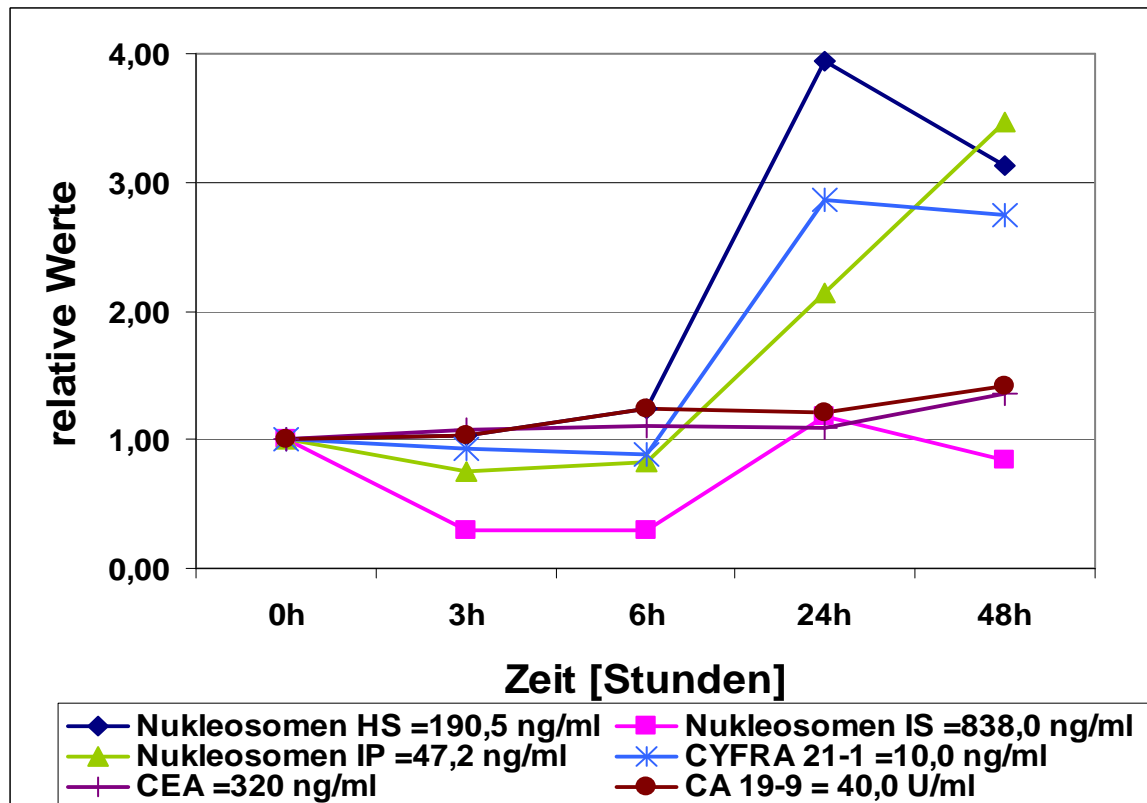


Abbildung 56: Relative Kinetik der Mediane der Nukleosomen und der Tumormarker im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

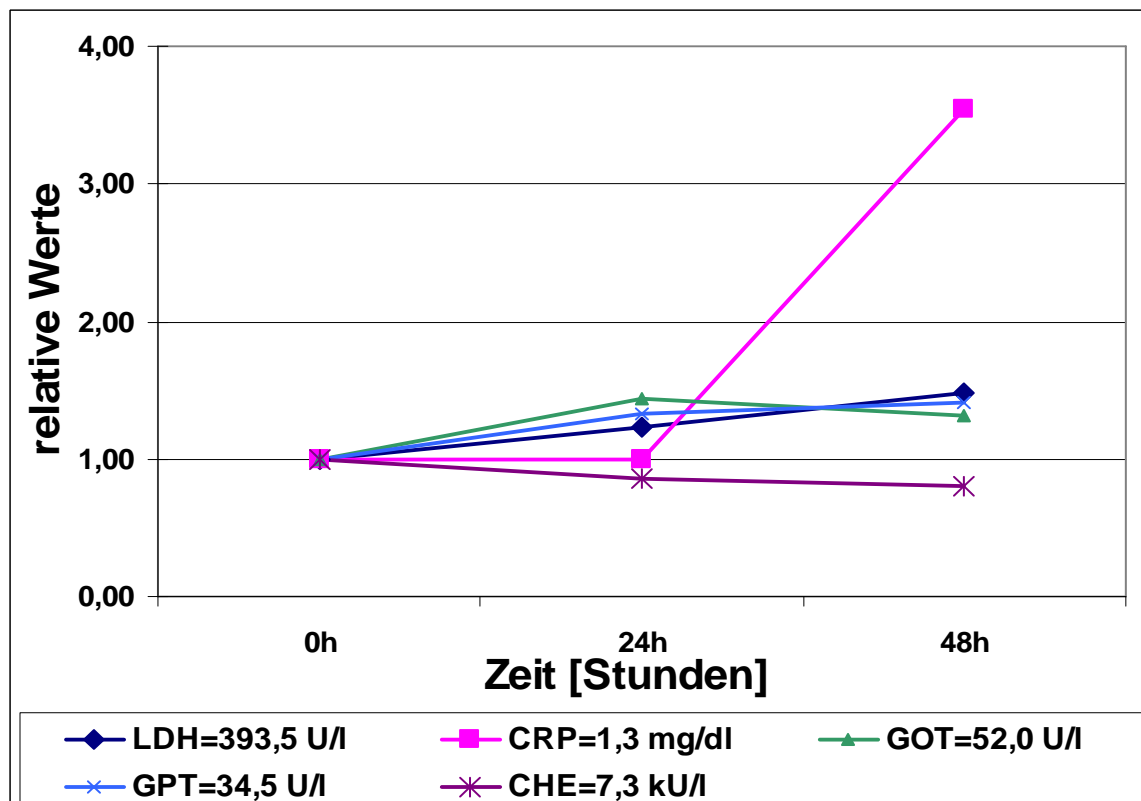


Abbildung 57: Relative Kinetik der Mediane von LDH, CRP, GOT, GPT und CHE im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

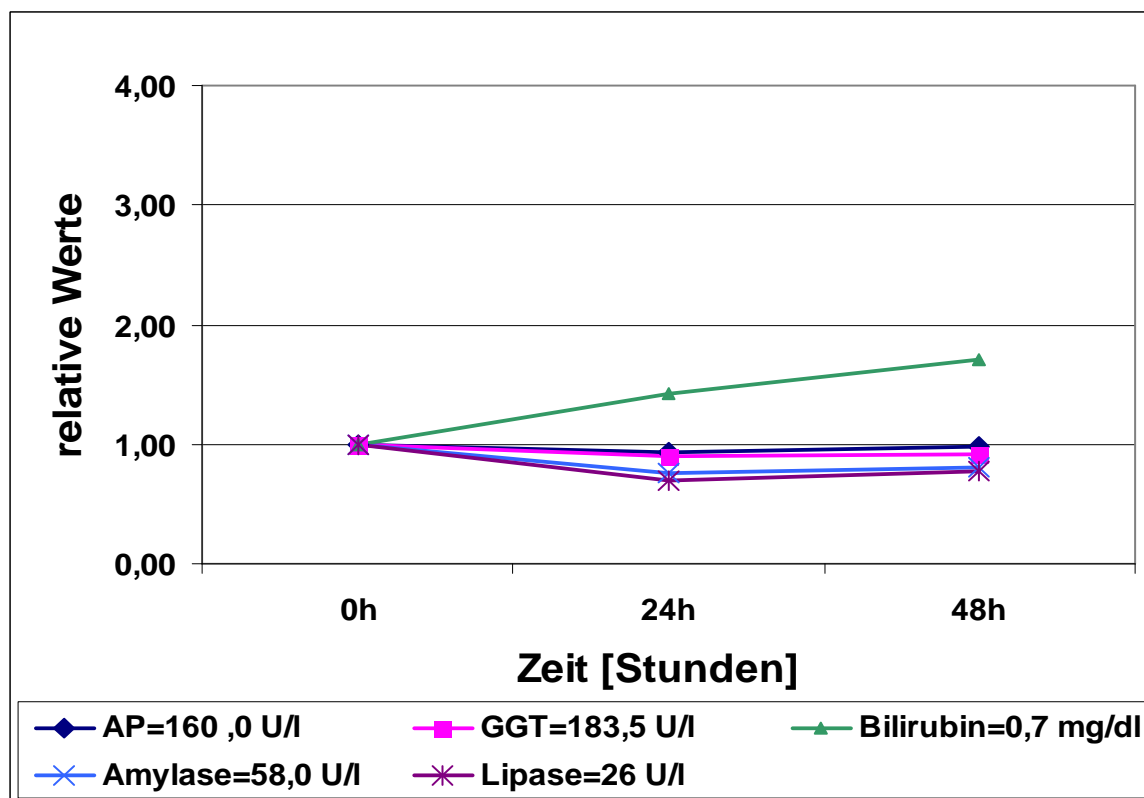


Abbildung 58: Relative Kinetik der Mediane der Cholestaseparameter und Pankreasenzyme im Kollektiv der kolorektalen Karzinome

CRC-Kollektiv	Referenz	0h	3h	6h	24h	48h
Nukleosomen HS [ng/ml]	<56	190,5 5,0 - 1625	197,6 35 - 2502	237,4 41 - 2065	751,6 22 - 4335	596,0 52 - 2547
Nukleosomen IS [ng/ml]		838,0 10,5 - 9144	245,0 11,6 - 7076	245,0 12,0 - 4466	992,5 39 - 4515	707,0 112 - 2984
Nukleosomen IP [ng/ml]		47,2 1,6 - 591	35,4 35,4 - 486	39,1 4,0 - 498	101,1 0,0 - 617	164,0 0,6 - 851
CYFRA 21-1 [ng/ml]	<2,2	10,0 0,8 - 246	9,3 0,9 - 240	8,8 1,1 - 230	28,6 1,0 - 811	27,5 1,5 - 638
CEA [ng/ml]	< 3,4	320,0 2,0 - 31620	343,5 1,9 - 33010	356,5 1,9 - 16980	351,0 1,6 - 36120	433,0 1,6 - 37550
CA 19-9 [U/ml]	< 37	40,0 2,4 - 11530	41,6 2,3 - 24400	49,7 2,2 - 8748	48,7 2,4 - 18550	56,4 2,3 - 1700
LDH [U/l]	< 250	393,5 178,0 - 3068			486,5 143,0 - 2923	585,0 142,0 - 3585
CRP [mg/dl]	< 0,5	1,3 0,1 - 20			1,3 1,3 - 22	4,6 0,1 - 16,3
GOT [U/l]	< 33	52,0 24,0 - 190			74,5 15,0 - 339	68,5 19,0 - 317
GPT [U/l]	< 35	34,5 15,0 - 268			46,0 14,0 - 178	48,5 13,0 - 136
CHE [kU/l]	5,0-13,3	7,3 2,8 - 11,1			6,3 2,8 - 11,1	5,9 5,9 - 10,5
GGT [U/l]	< 38	183,5 33 - 712			165,5 31 - 577	168,5 31 - 653
AP [U/l]	< 135	160,0 81 - 742			148,0 63 - 655	156,0 61,0 - 630
Bilirubin [mg/dl]	< 1,0	0,7 0,3 - 1,9			1,0 0,4 - 2,2	1,2 0,4 - 2,8
Amylase [U/l]	< 100	58,0 20 - 136			44,0 20 - 429	46,5 20 - 519
Lipase [U/l]	< 60	26,0 3,0 - 263			18,0 3,0 - 585	20,0 3,0 - 495

Tabelle 18: Mediane und Bandbreiten der Paramater im Kollektiv der kolorektalen Karzinome
(HS=Handtest, IS=Impact Serum; IP=Impact Plasma; h=Stunde)

Variable	Zeit	p-Wert	Variable	Zeit	p-Wert	Variable	Zeit	p-Wert
Nukleosomen HS	3h-0	0,4875	CEA	3h-0	0,7428	GPT	24h-0	0,0108
Nukleosomen HS	6h-0	0,1686	CEA	6h-0	0,4603	GPT	48h-0	0,0097
Nukleosomen HS	24h-0	< 0,0001	CEA	24h-0	0,0172	CHE	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen HS	48h-0	< 0,0001	CEA	48h-0	0,0509	CHE	48h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	3h-0	0,0001	CA 19-9	3h-0	0,0076	GGT	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	6h-0	< 0,0001	CA 19-9	6h-0	0,4756	GGT	48h-0	0,0001
Nukleosomen IS	24h-0	0,7205	CA 19-9	24h-0	0,0518	AP	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen IS	48h-0	0,3105	CA 19-9	48h-0	< 0,0001	AP	48h-0	< 0,0001
Nukleosomen IP	3h-0	0,0091	LDH	24h-0	0,0555	Bilirubin	24h-0	0,0001
Nukleosomen IP	6h-0	0,0127	LDH	48h-0	0,0001	Bilirubin	48h-0	< 0,0001
Nukleosomen IP	24h-0	0,0696	CRP	24h-0	0,1549	Amylase	24h-0	< 0,0001
Nukleosomen IP	48h-0	0,0016	CRP	48h-0	0,0167	Amylase	48h-0	< 0,0001
CYFRA 21-1	3h-0	0,1734	GOT	24h-0	0,0004	Lipase	24h-0	0,0122
CYFRA 21-1	6h-0	0,0477	GOT	48h-0	0,0001	Lipase	48h-0	0,0058
CYFRA 21-1	24h-0	< 0,0001						
CYFRA 21-1	48h-0	< 0,0001						

Tabelle 19: Signifikanzen der Kinetik im Bezug zum prätherapeutischen Wert im CRC-Kollektiv
(p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt; HS=Handtest Serum, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma; h=Stunde)

4.2.1 Korrelation der Laborparameter

Im Folgenden werden die Werte aller Laborparameter im Kollektiv der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom auf ihre Korrelation untereinander untersucht. Dazu werden die R-Werte (Spearman-Korrelations-Koeffizient) für die Zeitpunkte vor Therapiebeginn sowie einen und zwei Tage nach SIRT miteinander verglichen. Auf die Zeitpunkte drei und sechs Stunden nach Therapie wird verzichtet (Tabelle 20).

Die Nukleosomen im Handtest zeigen vor allem eine gute Korrelation mit den Nukleosomen im Impact Serum. Sonst korrelieren nur die 24-Stundenwerte von CEA, AP, CHE, CRP, LDH und CYFRA 21-1 mit den Nukleosomen im Handtest. Die Nukleosomen im Impact Serum korrelieren mit den 24-Stundenwerten von AP, CHE, CRP, CEA und zusätzlich mit den prätherapeutischen Werten von CEA und Bilirubin. Die Nukleosomen im Impact Plasma gemessen korrelieren mit den anderen Messarten der Nukleosomen nur mit den 24-Stundenwerten im Impact Serum. Mit Ausnahme von Lipase, GPT, Bilirubin und CA 19-9 zeigen jedoch alle anderen Parameter für die Nukleosomen im Impact Plasma gemessen eine gute Korrelation.

CRP, LDH und CYFRA 21-1 korrelieren untereinander sowie mit CA 19-9, CEA, AP und GOT zu allen Zeitpunkten. Gute Korrelationen zu allen betrachteten Zeitpunkten bestehen weiterhin zwischen den beiden Pankreasenzymen Amylase und Lipase, den Leberwerten AP, GOT, GPT und GGT und den Tumormarkern CEA und CA 19-9. CHE korreliert zu allen Zeitpunkten mit CEA, CRP, GGT und AP, GOT mit CA 19-9, CEA und AP.

CRC-Kollektiv	N-HS	N-IS	N-IP	CYF	CRP	LDH	AMY	LIP	CHE	GOT	GPT	GGT	BILI	AP	CEA	CA 19-9
CA 19-9	-0,083	0,109	0,218	0,493	0,341	0,468	-0,303	-0,172	-0,209	0,452	0,065	0,259	0,097	0,253	0,559	1,00
	0,191	0,122	0,243	0,426	0,273	0,356	-0,118	0,054	-0,212	0,289	0,066	0,204	0,005	0,288	0,526	1,00
	0,123	0,231	0,242	0,434	0,370	0,371	-0,110	0,083	-0,198	0,279	0,071	0,225	-0,021	0,309	0,525	1,00
CEA	0,133	0,306	0,390	0,616	0,564	0,657	-0,463	-0,169	-0,368	0,501	0,221	0,429	0,058	0,338	1,00	
	0,288	0,326	0,398	0,579	0,409	0,548	-0,397	-0,089	-0,334	0,441	0,158	0,399	0,038	0,433	1,00	
	0,044	0,060	0,390	0,628	0,493	0,500	-0,412	0,014	-0,355	0,401	0,119	0,429	-0,038	0,397	1,00	
AP	-0,128	-0,052	0,385	0,745	0,700	0,688	-0,435	-0,073	-0,550	0,711	0,266	0,659	0,343	1,00		
	0,298	0,265	0,404	0,631	0,696	0,609	-0,442	-0,254	-0,477	0,606	0,389	0,687	0,133	1,00		
	-0,021	0,064	0,542	0,676	0,592	0,622	-0,309	-0,076	-0,407	0,659	0,411	0,705	0,061	1,00		
Bilirubin	-0,047	0,287	0,308	0,277	0,160	0,276	-0,002	0,151	-0,330	0,362	0,191	0,390	1,00			
	-0,153	0,017	0,071	0,040	-0,093	0,058	0,232	0,332	-0,202	0,242	0,285	0,149	1,00			
	-0,136	-0,237	-0,074	0,130	0,047	0,066	0,187	0,242	0,037	0,240	0,206	0,046	1,00			
GGT	-0,126	0,032	0,450	0,592	0,504	0,571	-0,322	0,057	-0,280	0,728	0,550	1,00				
	0,018	0,176	0,289	0,360	0,463	0,322	-0,332	-0,114	-0,258	0,378	0,343	1,00				
	-0,019	0,029	0,403	0,554	0,419	0,422	-0,285	0,026	-0,187	0,468	0,353	1,00				
GPT	-0,050	0,132	0,122	0,188	0,202	0,278	-0,077	0,138	-0,002	0,576	1,00					
	-0,233	0,039	0,185	0,363	0,151	0,479	0,037	0,044	0,052	0,785	1,00					
	-0,087	-0,122	0,163	0,274	0,279	0,431	-0,085	-0,099	0,082	0,729	1,00					
GOT	-0,001	0,169	0,401	0,729	0,615	0,830	-0,349	-0,142	-0,427	1,00						
	0,086	0,168	0,464	0,746	0,438	0,810	-0,168	-0,101	-0,149	1,00						
	-0,047	-0,093	0,518	0,747	0,564	0,832	-0,174	-0,136	-0,207	1,00						
CHE	-0,034	-0,106	-0,372	-0,483	-0,527	-0,457	0,248	0,094	1,00							
	-0,432	-0,405	-0,359	-0,243	-0,504	-0,251	0,271	0,182	1,00							
	0,104	-0,103	-0,371	-0,291	-0,283	-0,237	0,064	-0,082	1,00							
Lipase	-0,026	0,151	-0,207	-0,313	-0,287	-0,352	0,388	1,00								
	-0,082	0,050	-0,192	-0,178	-0,314	-0,077	0,516	1,00								
	-0,096	0,069	-0,217	-0,141	-0,234	-0,167	0,459	1,00								
Amylase	-0,091	-0,099	-0,276	-0,480	-0,627	-0,482	1,00									
	-0,226	-0,164	-0,169	-0,266	-0,433	-0,206	1,00									
	-0,086	-0,017	-0,268	-0,265	-0,417	-0,281	1,00									
LDH	0,027	0,185	0,548	0,875	0,675	1,00										
	0,276	0,209	0,528	0,900	0,581	1,00										
	0,092	-0,018	0,660	0,853	0,679	1,00										
CRP	0,183	0,110	0,425	0,751	1,00											
	0,400	0,293	0,320	0,563	1,00											
	0,171	0,006	0,521	0,677	1,00											
CYFRA 21-1	0,049	0,056	0,478	1,00												
	0,239	0,204	0,479	1,00												
	0,098	0,010	0,610	1,00												
Nukleosomen	-0,034	0,210	1,00													
Impact Plasma	0,149	0,296	1,00													
	-0,007	-0,085	1,00													
Nukleosomen Impact Serum	0,336	1,00														
	0,615	1,00														
Nukleosomen Handtest Serum	0,587	1,00														
	1,00	1,00														
	1,00															

Tabelle 20: Korrelationen aller Marker im Kollektiv Kolorektalkarzinom

Spearman-Korrelationskoeffizienten beim Ausgangswert, 24-Stundenwert und 48-Stundenwert

(R-Werte > 0,25 oder < -0,25 sind grau hinterlegt; N=Nukleosomen; HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.2.2 Korrelation zwischen Laborparametern und Therapieansprechen

Circa drei Monaten nach SIRT wurde mittels bildgebender Verfahren das Ansprechen auf SIRT beurteilt und die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Als Progressive Disease (PD) wurden ein Fortschreiten der Metastasierung in der Leber beziehungsweise eine neu aufgetretene Organmanifestation oder das Versterben des Patienten gewertet. Die NON-PD-Gruppe zeigte keinen Hinweis auf eine Progression der Erkrankung oder eine Teilremission. Von den 50 untersuchten Therapien wurden 36 Patienten als progressiv klassifiziert. Bei zwei Patienten fand zwischen SIRT und Staging eine Therapie statt - sie erfüllten beide die Kriterien für eine Progression. Alle anderen Patienten erhielten zwischenzeitlich keine Therapie.

Bei den Nukleosomen im Handtest ist prätherapeutisch kein Unterschied zu sehen. Nach 3 und 6 Stunden zeichnet sich ein Trend zu höheren Werten in der Progressionsgruppe ab; nach 24 Stunden schließlich ist ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Respondergruppen vorhanden. (Abbildung 59, Tabelle 21).

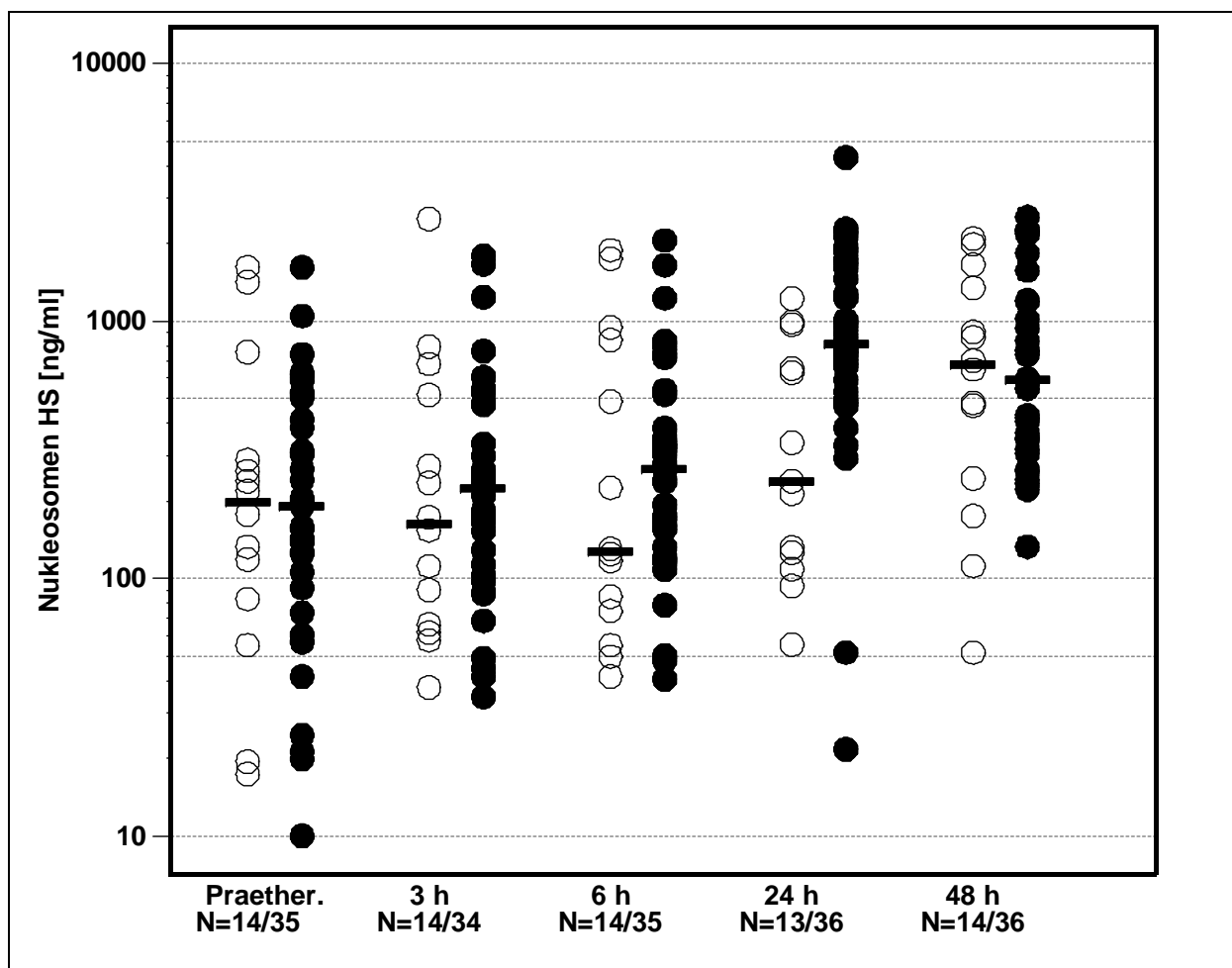


Abbildung 59: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinome (PD = ● ; NON-PD = ○)

Außerdem sind auch signifikante Unterschiede bezüglich des Therapieansprechens für die prätherapeutischen Werte von CYFRA 21-1, CEA, LDH und GOT zu sehen (Tabelle 21). Bei CA 19-9 und CHE sind sowohl die prätherapeutischen Basiswerte, als auch die 24- und 48-Stundenwerte bezüglich des Therapieansprechens signifikant unterschiedlich, wobei bei CA 19-9 hohe Werte und bei der CHE niedrige Werte mit einem ungünstigen Therapieansprechen einhergehen (Tabelle 21). Der 48-Stundenwert zeigt bei keinem der Parameter eine solitäre Signifikanz, wenn nicht auch schon der Ausgangs- und der 24-Stundenwert signifikant sind. Ähnlich den Nukleosomen im Handtest zeigen auch die Impactmessungen sowohl im Plasma, als auch im Serum einen Trend zu höheren Werten für Nonresponder (Abbildungen 60, 61, 62). Auch bei CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CRP und LDH haben Nonresponder über den beobachteten Zeitraum tendenziell höhere Werte (Abbildungen 63, 64, 65, 66, 67). Nur bei CHE und zum Teil bei der GOT zeigen sich umgekehrte Verhältnisse (Abbildungen 68, 69).

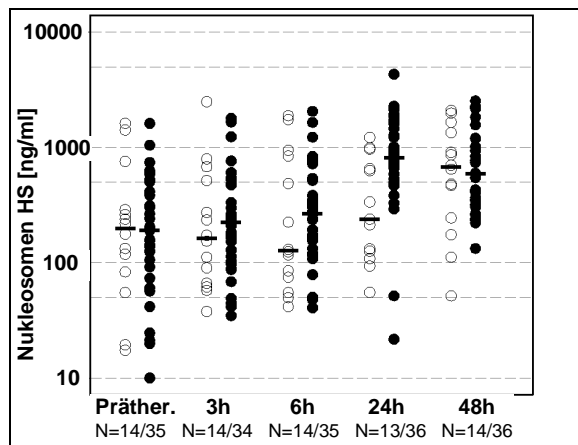


Abbildung 60: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Kollektiv Kolorektalkarzinome (PD = ●; NON-PD = ○)

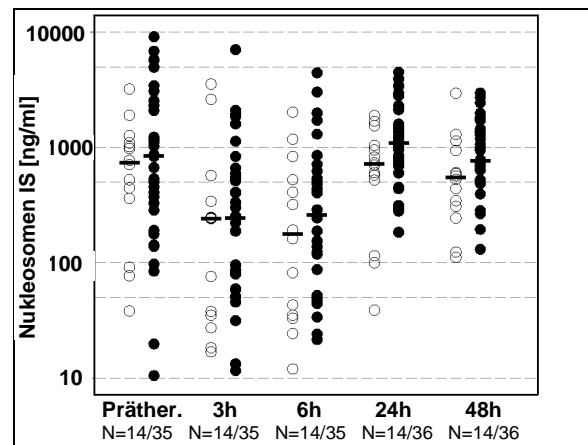


Abbildung 61: Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Kollektiv Kolorektalkarzinome (PD = ●; NON-PD = ○)

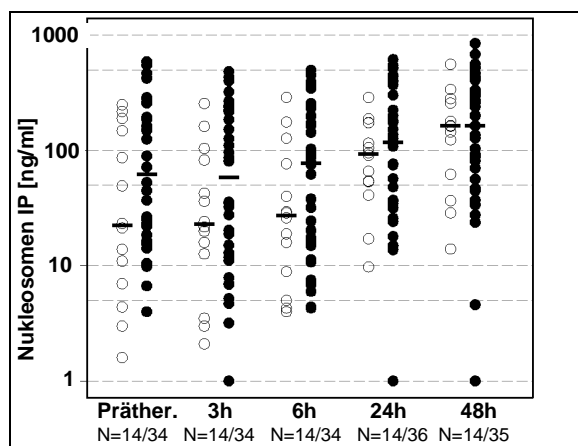


Abbildung 62: Kinetik der Nukleosomen (Impact Plasma) im Kollektiv Kolorektalkarzinome (PD = ●; NON-PD = ○)

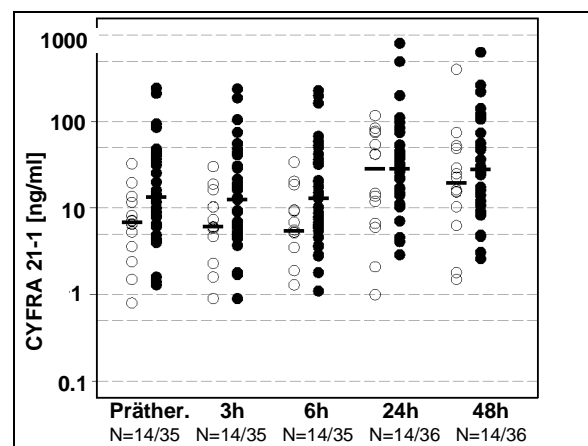


Abbildung 63: Kinetik von CYFRA 21-1 bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

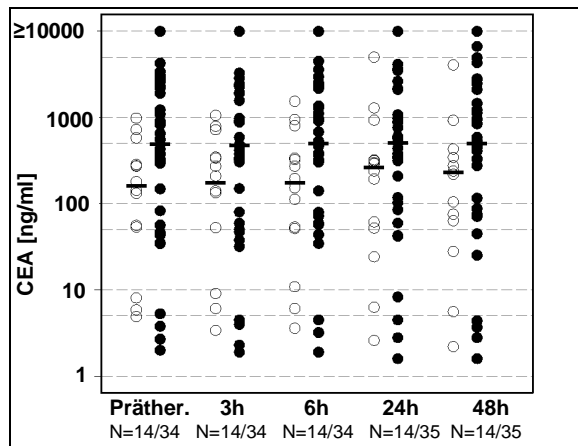


Abbildung 64: Kinetik von CEA bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

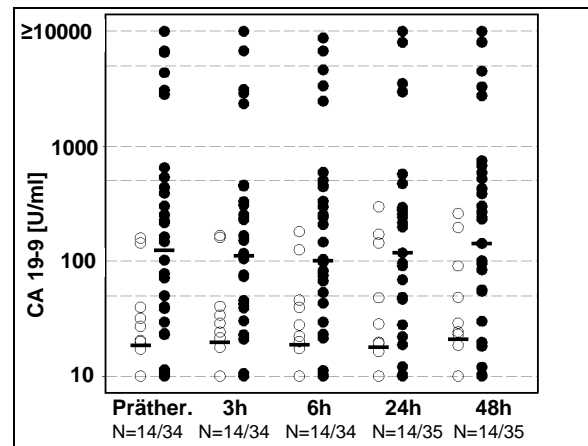


Abbildung 65: Kinetik von CA 19-9 bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

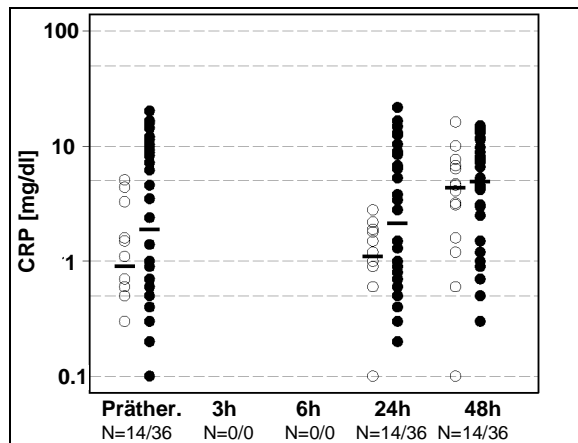


Abbildung 66: Kinetik des CRPs bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

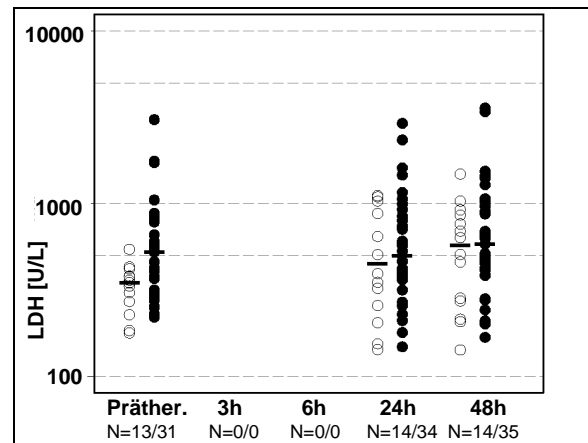


Abbildung 67: Kinetik des LDHs bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

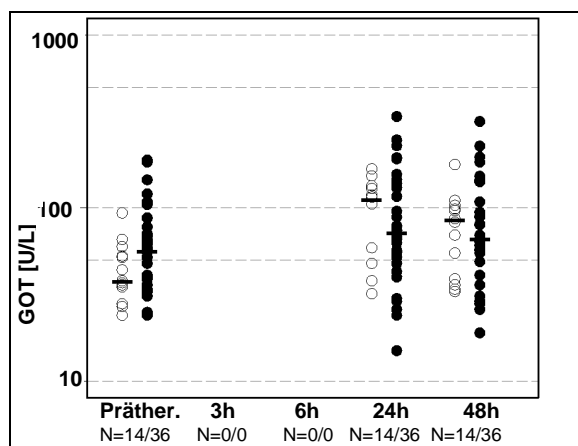


Abbildung 68: Kinetik des GOTs bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

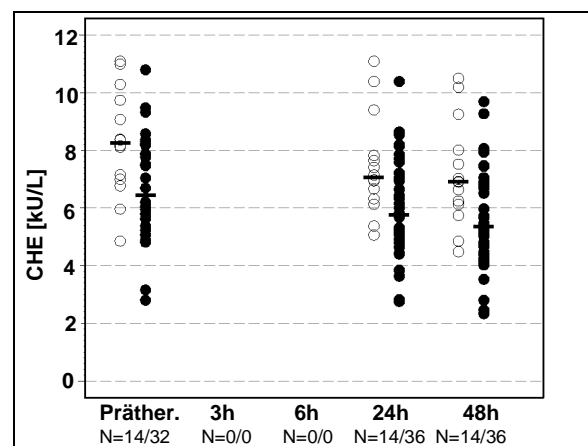


Abbildung 69: Kinetik des CHES bei den Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinom (PD = ●; NON-PD = ○)

Marker	Zeit [Stunden]	Median		p-Wert
		NON-PD	PD	
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	198,5	190,5	0,9559
	24	239,1	820,0	0,0034
	48	239,1	820,0	0,9054
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	743,0	847,0	0,4451
	24	722,0	1102,5	0,0518
	48	548,5	767,5	0,0587
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	22,4	62,5	0,0977
	24	93,6	118,0	0,5380
	48	163,5	165,0	0,6741
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	6,9	13,4	0,0309
	24	28,4	28,6	0,5030
	48	19,6	28,4	0,3047
CEA [ng/ml]	0	162,0	494,0	0,0472
	24	265,5	508,0	0,1086
	48	229,5	503,0	0,0804
CA 19-9 [U/l]	0	18,6	125,0	0,0012
	24	17,9	118,0	0,0079
	48	20,9	143,0	0,0048
LDH [U/l]	0	349,0	524,0	0,0145
	24	450,0	499,0	0,5328
	48	572,0	585,0	0,4720
CRP [mg/dl]	0	0,9	1,9	0,2939
	24	1,1	2,2	0,2136
	48	4,4	5,0	0,4892
GOT [U/l]	0	37,5	56,0	0,0492
	24	111,0	71,5	0,7705
	48	85,0	66,0	0,8798
GPT [U/l]	0	38,0	30,0	0,6112
	24	52,0	39,0	0,1121
	48	54,0	36,0	0,1027
GGT [U/l]	0	183,5	183,5	0,8883
	24	168,5	164,0	0,8627
	48	177,5	167,5	0,8037
AP [U/l]	0	153,0	192,0	0,6501
	24	156,0	142,0	0,7788
	48	156,0	150,5	0,7295
Bilirubin [mg/dl]	0	0,7	0,7	0,5116
	24	0,9	1,0	0,8962
	48	1,1	1,2	0,8709
CHE [kU/l]	0	8,3	6,5	0,0170
	24	7,1	5,8	0,0146
	48	6,9	5,4	0,0105
Amylase [U/l]	0	64,5	54,0	0,3463
	24	45,5	43,0	0,7870
	48	50,5	44,0	0,8968
Lipase [U/l]	0	27,0	25,0	0,7250
	24	17,5	18,0	0,6654
	48	16,5	21,0	0,4113

Tabelle 21: Mediane und Signifikanzen der Respondergruppen im CRC-Kollektiv
p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.2.3 Korrelation des bildgebenden Stagings mit dem Gesamtüberleben

In den beiden folgenden Kaplan-Meier-Kurven wurde das Überleben der Patienten dem Therapieansprechen im Staging drei Monate nach SIRT gegenübergestellt. In Abbildung 70 wird das Staging in drei Gruppen eingeteilt: Remission, Stable Disease und Progression. Zwischen diesen drei Gruppen kann jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens hergestellt werden. In Abbildung 71 wurden die Patienten mit Remission und Stable Disease zu einer Gruppe zusammengefasst: Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied vor allem ein Jahr nach SIR-Therapie; über den gesamten beobachteten Zeitraum wird allerdings das erforderliche Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p = 0,0660$).

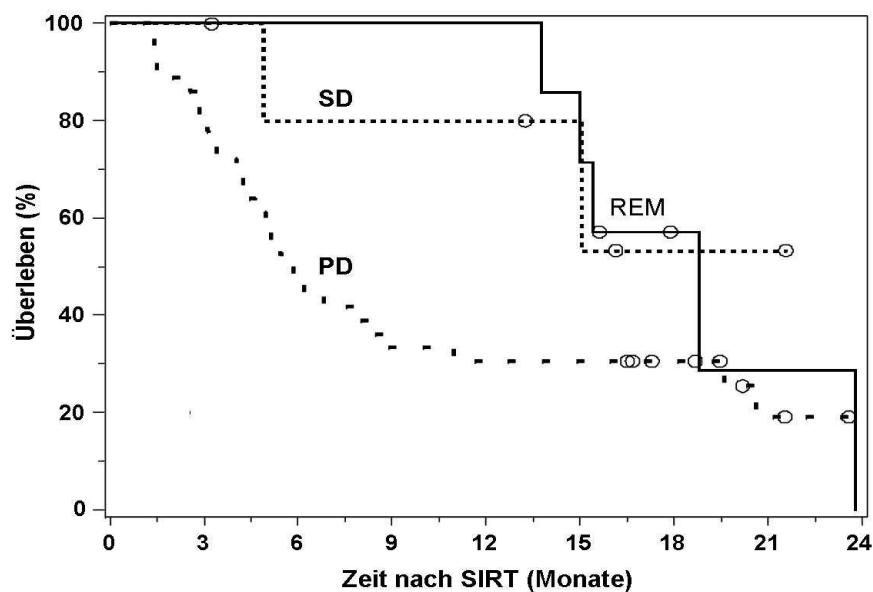


Abbildung 70: Überleben der Patienten nach drei Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinome (○ = zensiert)

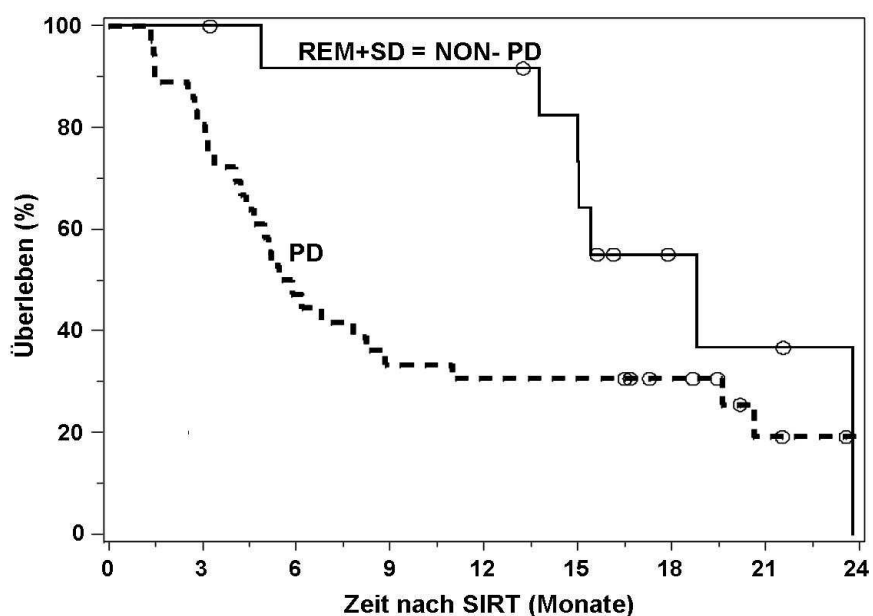


Abbildung 71: Überleben der Patienten nach zwei Respondergruppen im Kollektiv Kolorektalkarzinome (○ = zensiert)

4.2.4 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben

Bei den Nukleosomen im Handtest differenziert der 24-Stundenwert signifikant zwischen den Patienten, die länger beziehungsweise kürzer als ein Jahr nach SIRT leben. Hierbei sind höhere Nukleosomenwerte mit einer schlechten Prognose assoziiert. An den anderen untersuchten Zeitpunkten ist kein signifikanter Unterschied erkennbar (Abbildung 72, Tabelle 22).

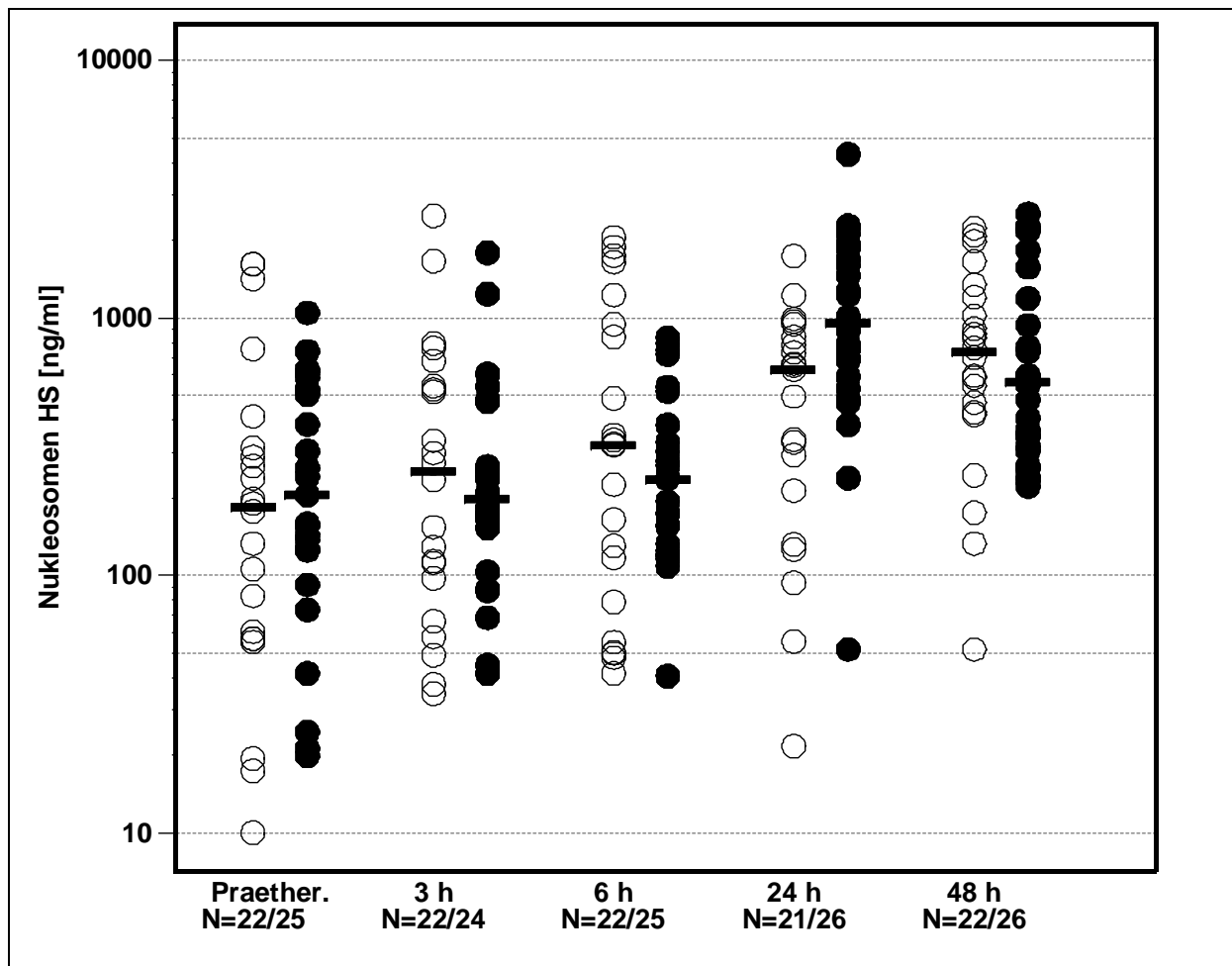


Abbildung 72: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Einjahresüberleben
im Kollektiv Kolorektalkarzinom (nach einem Jahre verstorben ●, lebend ○)

Neben den Nukleosomen im Handtest zeigen auch die Nukleosomen im Impact Serum und die Amylase einen Tag nach SIRT signifikant das Einjahresüberleben an. Bei den Nukleosomen im Impact Plasma hingegen ist nur der prätherapeutische Ausgangswert mit dem Einjahresüberleben assoziiert. Zu allen drei untersuchten Zeitpunkten konnten bei einer Vielzahl von Parametern Signifikanzen festgestellt werden, so für die Tumormarker CYFRA 21-1, CEA und CA 19-9, die Leberparameter GGT, AP, CHE und GOT, sowie CRP und LDH. Hingegen lassen die Parameter Lipase, Bilirubin und GPT zu keinem der untersuchten Abnahmezeitpunkte eine Aussage über das Einjahresüberleben zu (Tabelle 22).

Deutlicher als bei den Nukleosomen im Handtest und im Serum in der Impactmessung zeigen die Impactmessungen im Plasma erhöhte Werte bei Patienten, die im ersten Jahre nach SIRT verstarben (Abbildungen 73, 74, 75). Auch bei CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CRP, LDH und GOT sind erhöhte Werte mit einem kürzeren Überleben assoziiert (Abbildungen 76, 77, 78, 79, 80, 81). Lediglich die CHE zeigt eine umgekehrte Korrelation (Abbildung 82).

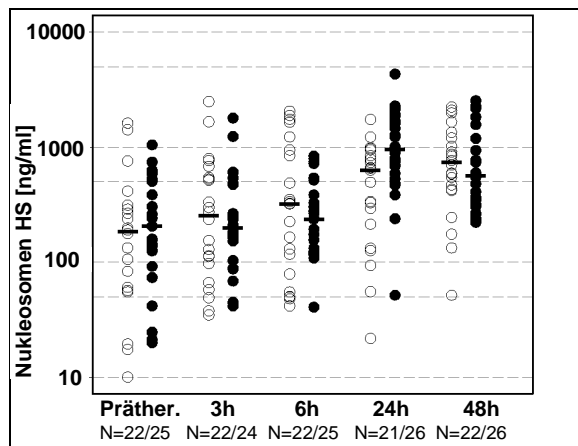


Abbildung 73: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○)

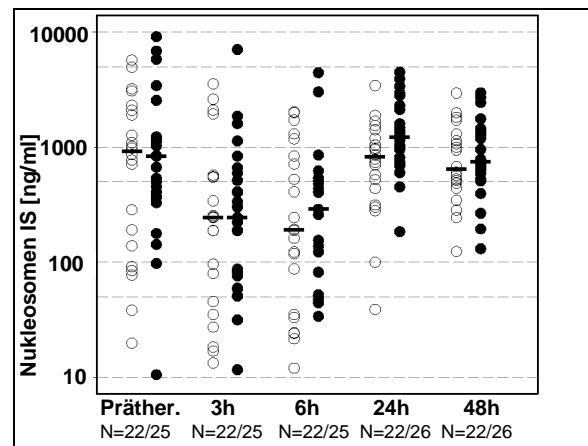


Abbildung 74: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○)

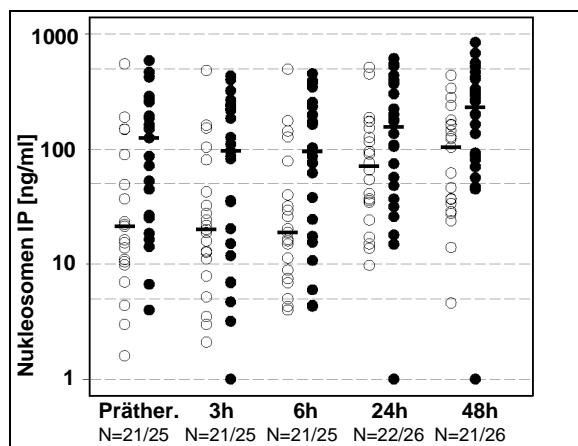


Abbildung 75: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

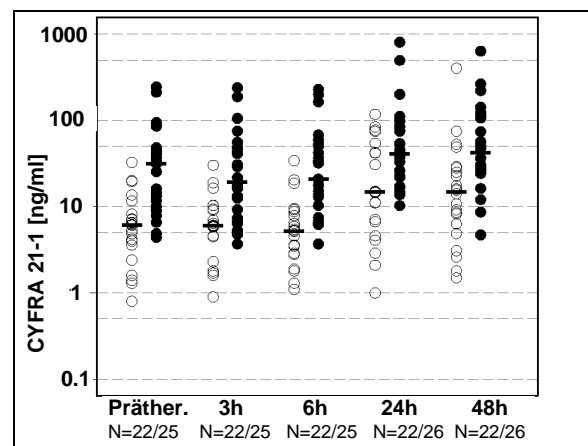


Abbildung 76: Vergleichende Kinetik des CYFRA 21-1 im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

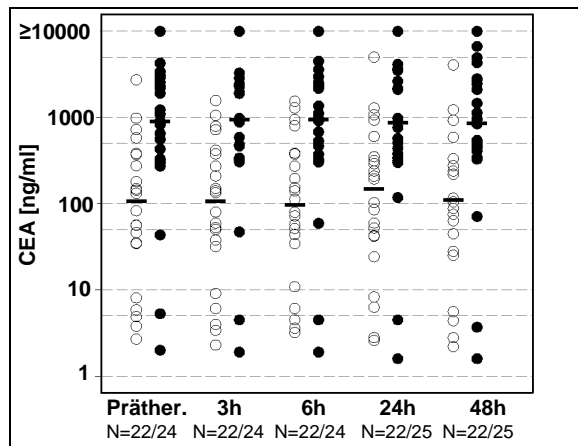


Abbildung 77: Vergleichende Kinetik des CEAs im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

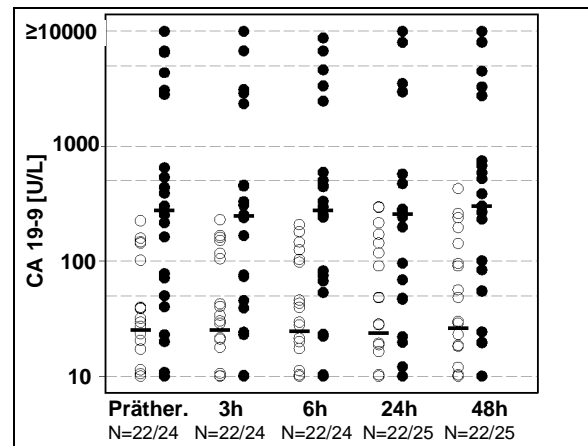


Abbildung 78: Vergleichende Kinetik des CA 19-9 im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

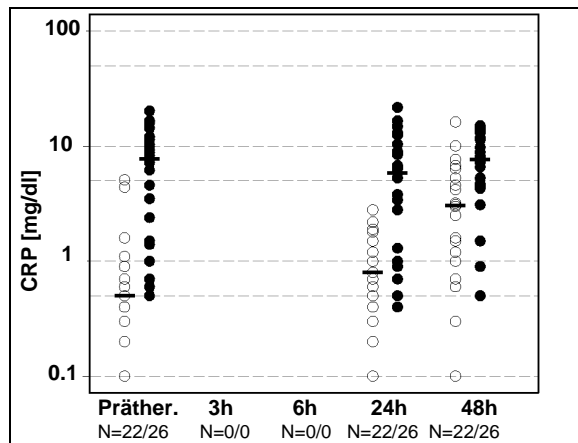


Abbildung 79: Vergleichende Kinetik des CRPs im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

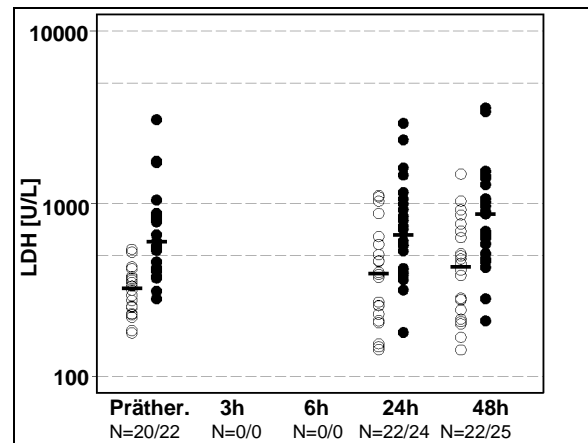


Abbildung 80: Vergleichende Kinetik des LDHs im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

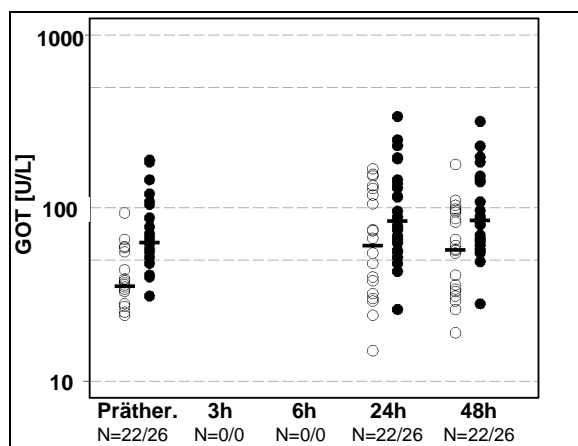


Abbildung 81: Vergleichende Kinetik des GOTs im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

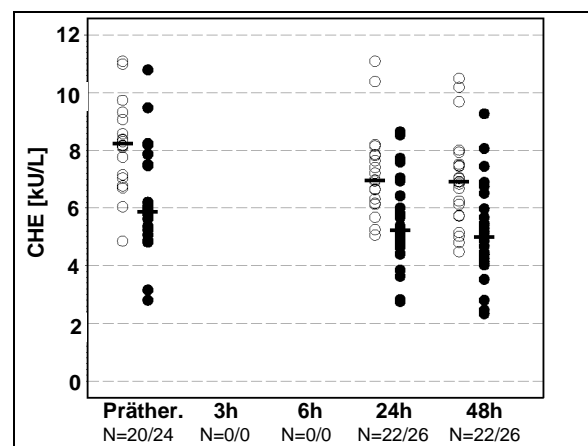


Abbildung 82: Vergleichende Kinetik des CHEs im Einjahresüberleben (verstorben ●, lebend ○) im Kolorektalkarzinomkollektiv

Marker	Zeit [Stunden]	Median		p-Wert
		Nicht verstorben	Verstorben	
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	190,5	205,9	0,5634
	24	564,3	955,0	0,0032
	48	704,1	567,4	0,8023
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	867,0	838,0	0,6647
	24	789,0	1226,0	0,0181
	48	606,0	745,0	0,2929
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	21,8	126,0	0,0122
	24	66,0	156,5	0,1046
	48	114,0	232,0	0,0142
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	6,2	31,5	0,0000
	24	14,8	41,2	0,0050
	48	15,4	42,3	0,0004
CEA [ng/ml]	0	83,0	902,0	0,0003
	24	103,0	878,0	0,0010
	48	105,0	859,0	0,0005
CA 19-9 [U/l]	0	23,5	277,5	0,0002
	24	19,4	256,0	0,0018
	48	23,1	300,0	0,0013
LDH [U/l]	0	316,0	604,5	0,0000
	24	389,0	659,5	0,0103
	48	451,0	873,0	0,0019
CRP [mg/dl]	0	0,5	7,8	0,0000
	24	0,8	5,9	0,0001
	48	3,1	7,7	0,0016
GOT [U/l]	0	36,0	63,5	0,0000
	24	59,0	84,0	0,0440
	48	58,0	85,0	0,0097
GPT [U/l]	0	33,0	37,0	0,3063
	24	45,0	4,0	0,6592
	48	52,0	42,0	0,7867
CHE [kU/l]	0	8,3	5,9	0,0004
	24	5,2	-0,9	0,0002
	48	6,9	5,0	0,0002
GGT [U/l]	0	131,0	252,5	0,0039
	24	119,0	229,0	0,0054
	48	136,0	216,0	0,0050
AP [U/l]	0	119,0	226,0	0,0006
	24	101,0	214,0	0,0003
	48	108,0	207,0	0,0007
Bilirubin [mg/dl]	0	0,6	0,8	0,1877
	24	0,9	1,0	0,9197
	48	1,1	1,2	0,7862
Amylase [U/l]	0	64,5	54,0	0,0919
	24	52,0	38,5	0,0289
	48	53,0	41,0	0,1353
Lipase [U/l]	0	25,5	26,0	0,8813
	24	19,0	14,0	0,3832
	48	19,0	21,0	0,6665

Tabelle 22: Mediane und Signifikanzen nach dem Einjahresüberleben im CRC-Kollektiv
p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.2.5 Korrelation der Laborparameter mit dem Gesamtüberleben

Im Folgenden wurde die Bandbreite der gemessenen Laborwerte vor und 24 Stunden nach Therapie in Quartile eingeteilt. In den Kaplan-Meier-Berechnungen wurden diese Quartile als Cut-offs verwendet, um Unterschiede im Überleben für Patienten mit hohen Werten im Gegensatz zu Patienten mit Werten im niedrigeren Bereich zu zeigen.

Bei den Nukleosomen im Handtest überleben die Patienten mit prätherapeutischen Werten in der dritten Quartile am längsten, aber dieser Unterschied ist nicht signifikant. Der 24-Stundenwert differenziert hingegen signifikant zwischen den Prognosegruppen; die Patienten mit den niedrigsten Werten (erste Quartile) leben am längsten während jene mit den höchsten Werten (vierte Quartile) am schnellsten versterben (Abbildungen 83, 84, 85, Tabelle 23).

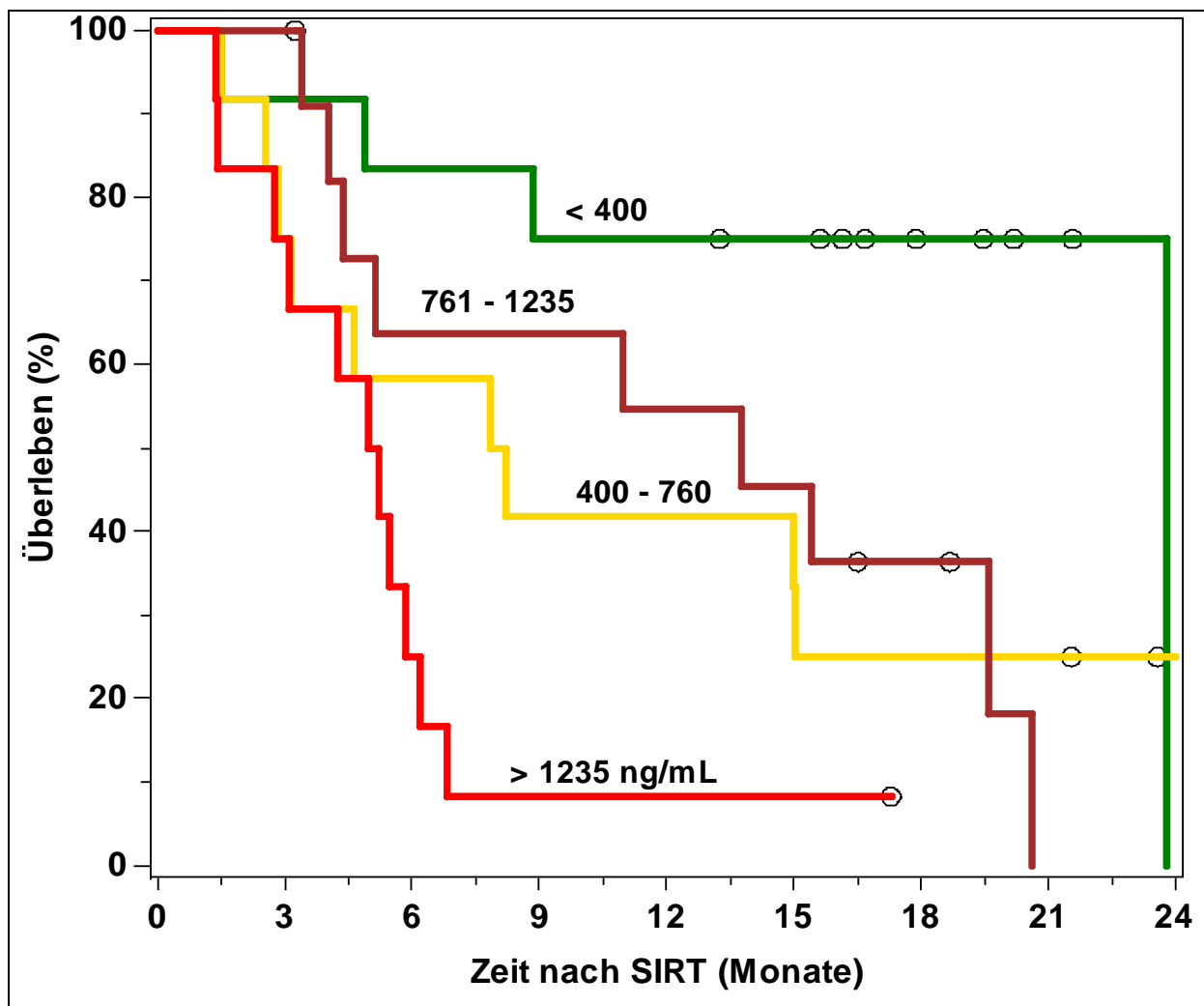


Abbildung 83: Überleben in Quartilen von Nukleosomen (Handtest) 24 Stunden nach SIRT im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

Auch bei den Nukleosomen im Impact Serum kann, wie bei den Nukleosomen im Handtest, der Wert einen Tag nach SIRT signifikant hinsichtlich des Überlebens differenzieren, der prätherapeutische Wert hat jedoch keine Aussagekraft. Die Nukleosomen im Impact Plasma hingegen zeigen, wie auch die Tumormarker CYFRA 21-1, CEA und CA 19-9 sowie CRP, LDH und die Leberparameter GOT, CHE, AP und GGT, sowohl prätherapeutisch als auch 24 Stunden nach SIRT signifikante Unterschiede in den Prognosegruppen. Keine Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens zu den beiden untersuchten Zeitpunkten zeigen GPT, Bilirubin und die Pankreasenzyme Amylase und Lipase (Tabelle 23).

In den Abbildungen 86 – 91 sind exemplarisch die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Parameter CYFRA 21-1, LDH, CEA, CA 19-9, CRP und GOT (jeweils die prätherapeutischen Werte) gezeigt.

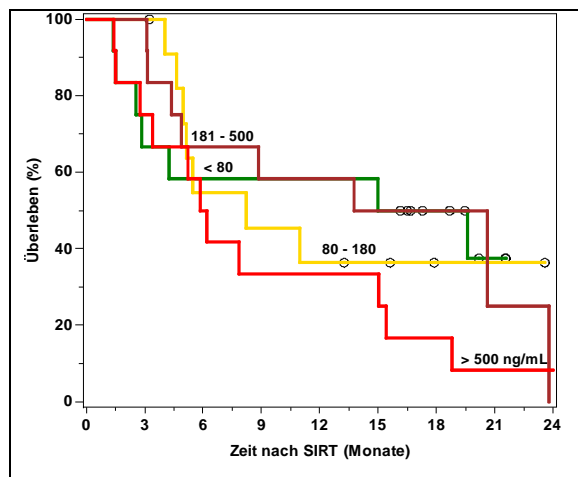


Abbildung 84: Überleben in Quartilen der Nukleosomen (Handtest) prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

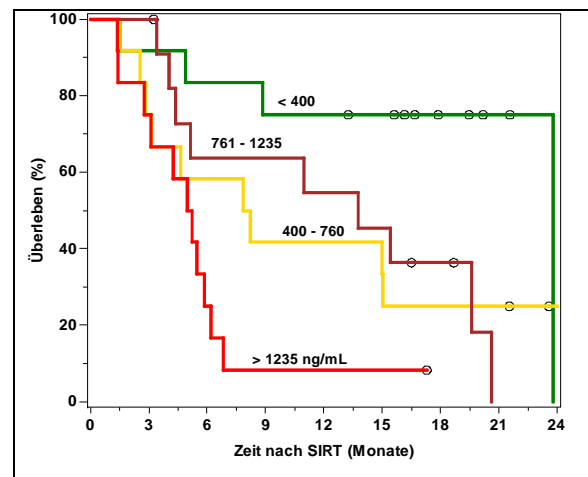


Abbildung 85: Überleben in Quartilen der Nukleosomen (Handtest) 24 Stunden nach SIRT im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

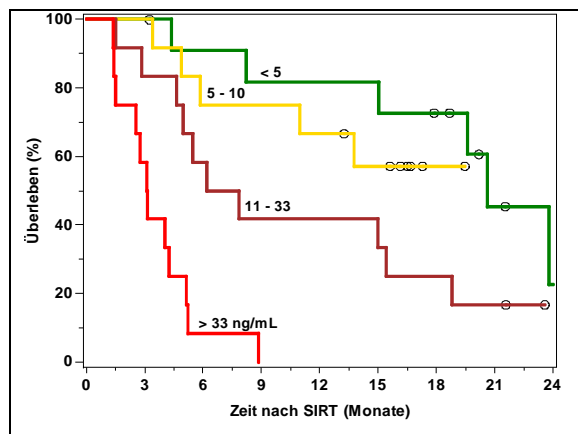


Abbildung 86: Überleben in Quartilen von CYFRA 21-1 prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

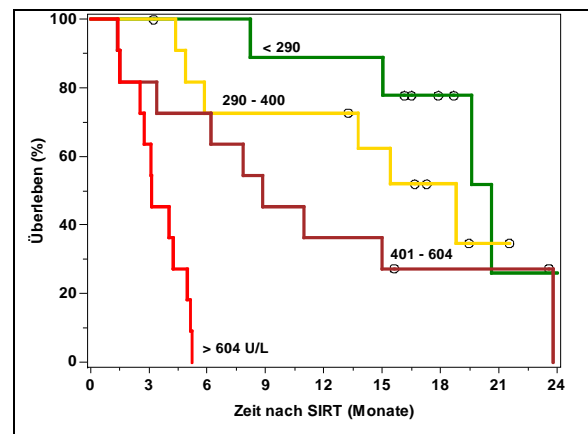


Abbildung 87: Überleben in Quartilen von LDH prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

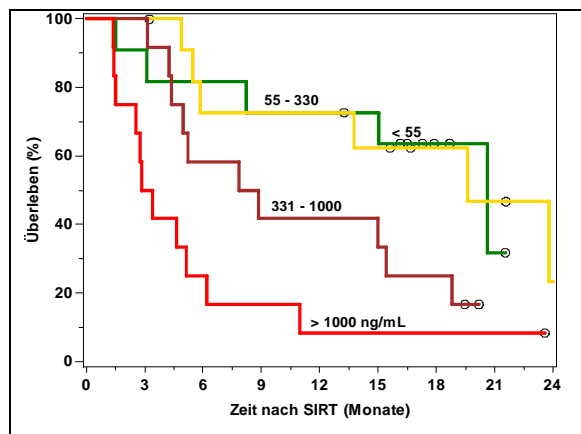


Abbildung 88: Überleben in Quartilen von CEA prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

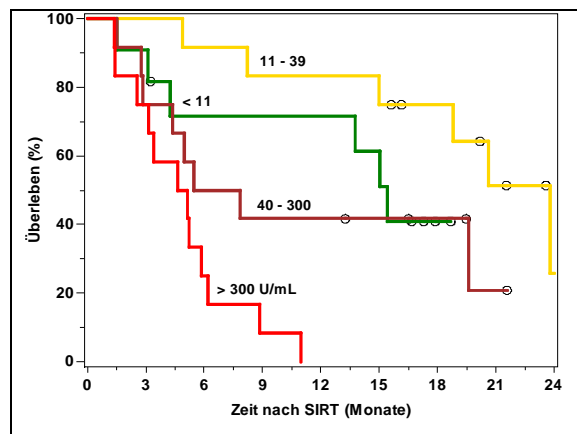


Abbildung 89: Überleben in Quartilen von CA 19-9 prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

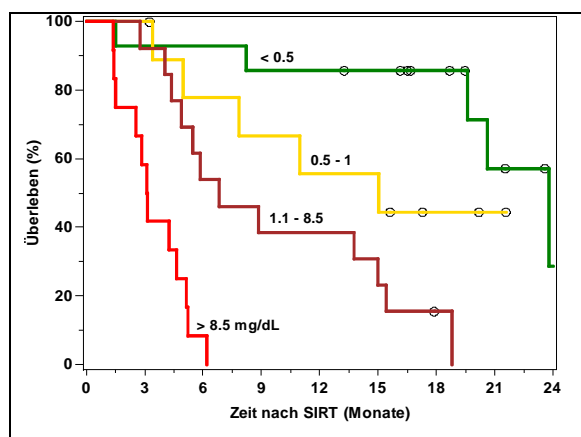


Abbildung 90: Überleben in Quartilen von CRP prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

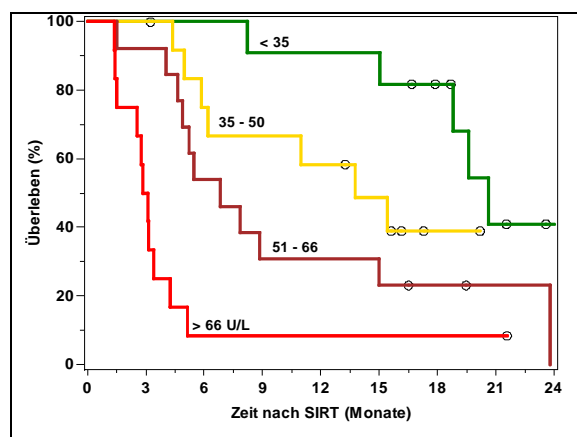


Abbildung 91: Überleben in Quartilen von GOT prätherapeutisch im Kollektiv kolorektale Karzinome (○ = zensiert)

Marker	Zeit	1. Quartil		2. Quartil		3. Quartil		4. Quartil		p-Wert
		Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Log-rank
		[Monate]		[Monate]		[Monate]		[Monate]		
N- HS [ng/ml]	0h	< 83 17,3	1,5 -	83 - 190 8,2	4,6 -	191 - 415 17,2	3,2 - 23,8	> 415 6,0	1,5 - 15,4	0,1315
	24h	< 384 23,8	4,9 - 23,8	384 - 751 8,0	2,5 -	752 - 1232 13,8	4,0 - 20,6	> 1232 5,1	1,4 - 6,1	0,0003
N- IS [ng/ml]	0h	< 156 19,6	4,0 -	156 - 676 4,9	2,8 - 8,8	677 - 1525 13,0	4,4 - 18,8	> 1525 15,8	1,5 -	0,4058
	24h	< 438 20,6	4,9 -	438 - 874 13,8	5,1 -	875 - 1461 6,2	3,2 - 23,8	> 1461 4,7	2,7 - 15,4	0,0061
N- IP [ng/ml]	0h	< 15 15,4	5,9 -	15 - 26 20,6	2,8 -	27 - 182 5,0	2,8 - 19,6	> 182 5,0	1,5 - 7,8	0,0155
	24h	< 29 13,0	4,4 -	29 - 71 19,6	2,4 - 23,8	72 - 256 7,8	4,6 - 19,6	> 256 3,7	1,4 - 5,1	0,018
CYFRA [ng/ml]	0h	< 5,3 20,6	8,2 -	5,3 - 10 4,9 -		11,0 - 32 7,0	2,8 - 18,8	> 32 3,1	1,4 - 5,1	<0,0001
	24h	< 13,8 20,6	8,2 - 23,8	13,8 - 28,6 7,3	3,4 -	28,7 - 74,4 6,2	3,1 -	> 74,4 4,6	1,4 - 15,0	0,0017
CEA [U/l]	0h	< 55 20,6	3,1 -	55 - 320 19,6	5,6 -	321 - 1041 8,3	4,2 - 18,8	> 1041 3,1	1,4 - 6,1	0,0002
	24h	< 85 22,2	8,2 - 23,8	85 - 351 19,6	4,2 -	352 - 982 5,5	2,5 - 8,8	> 982 4,9	1,5 - 15,0	0,0001
CA 19-9 [U/l]	0h	< 10 15,4	3,1 -	10,0 - 48 23,8	8,2 -	48 - 285 6,6	2,8 -	> 285 4,9	1,4 - 6,2	0,0005
	24h	< 10 15,4	3,1 -	10 - 48,7 17,8	4,2 - 23,8	49 - 285 6,6	2,8 -	> 285 5,5	1,4 - 11,0	0,0087
CRP [mg/dl]	0h	> 0,5 23,8	19,6 -	0,5 - 1,3 15,0	3,4 -	1,4 - 8,3 6,8	4,4 - 15,0	> 8,3 3,1	1,4 - 5,1	<0,0001
	24h	< 0,7 23,8	11 - 23,8	0,7 - 1,3 4,7 -		1,4 - 6,4 8,8	5,8 - 15,4	> 6,4 3,0	1,4 - 5,1	<,0001
LDH [U/l]	0h	< 299 20,6	8,2 -	299 - 393 18,8	4,7 -	394 - 604 8,8	1,5 - 23,8	> 604 3,2	1,5 - 5,0	<0,0001
	24h	< 336 23,8	8,2 -	336 - 486 11,0	4,4 -	486 - 878 6,8	4,6 - 16,8	> 878 2,8	1,4 - 15,0	0,0002
GOT [U/l]	0h	< 35 20,6	15,0 -	35 - 52 13,8	5,0 -	53 - 66 6,8	4,6 - 15,0	> 66 3,0	1,4 - 4,2	<0,0001
	24h	< 48 11,0 -		48 - 74 6,3	4,6 - 19,6	74 - 135 5,6	2,8 - 15,4	> 135 3,4	1,5 - 15,0	0,0006
GPT [U/l]	0h	< 26 18,8	5,2 -	26 - 34 7,8	3,1 -	35 - 50 13,8	5,1 - 15,4	> 50 3,8	1,5 - 23,8	0,0801
	24h	< 30,0 20,6	5,2 -	30,0 - 46,0 5,5	4,4 - 15,0	47 - 64 15,0	2,6 - 19,6	> 64 4,1	1,5 -	0,0849
CHE [kU/l]	0h	< 5,8 5,1	1,5 - 6,2	5,8 - 7,3 5,9	2,8 -	7,4 - 8,4 11,0	4,0 - 19,6	> 8,4 28,8	11,0 - 3,8	0,0005
	24h	< 5,1 4,7	1,4 - 6,8	5,1 - 6,3 5,4	2,5 - 20,6	6,4 - 7,6 23,8	4,4 -	> 7,6 18,8	8,2 -	0,0001

Marker	Zeit	1. Quartil		2. Quartil		3. Quartil		4. Quartil		p-Wert
		Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Med. ÜL	95% KI	Log-rank
		[Monate]		[Monate]		[Monate]		[Monate]		
GGT [U/l]	0h	< 110		110 - 183		184 - 282		> 282		0,0007
	24h	19,6	5,9 -	18,8	4,4 - 20,6	5,2	2,8 - 15,4	4,4	2,5 - 7,8	0,0036
AP [U/l]	0h	< 94		94 - 165		166 - 274		> 274		<0,0001
	24h	19,6	6,8 -	6,2	4,4 - 20,6	15,0	2,8 -	4,8	2,5 - 7,8	<0,0001
Bilirubin [mg/dl]	0h	< 114		114 - 160		161 - 321		> 321		0,1281
	24h	20,6	8,2 -	18,8	4,6 - 23,8	6,2	3,2 -	4,2	1,5 - 5,5	0,3848
Amylase [U/l]	0h	< 98		98 - 148		149 - 265		> 265		0,9908
	24h	23,8	8,2 -	16,7	4,6 - 19,6	7,8	3,4 - 18,8	3,7	4,1 - 6,2	0,9948
Lipase [U/l]	0h	< 0,5		0,5 - 0,7		0,8 - 1,2		> 1,2		0,6083
	24h	15,0	4,4 -	11,0	2,8 -	18,8	5,1 -	4,4	1,5 - 15,0	0,6391
Amylase [U/l]	0h	< 0,8		0,8 - 1,0		1,1 - 1,8		> 1,8		
	24h	10,3	4,0 - 19,6	11,0	4,6 -	6,8	2,5 -	8,2	1,5 - 23,8	
Amylase [U/l]	0h	< 44		44 - 58		59 - 75		> 75		
	24h	5,2	1,4 - 18,8	8,8	3,2 - 19,6	8,0	2,5 - 23,8		5,8 -	
Lipase [U/l]	0h	< 35		35 - 44		44 - 63		> 63		
	24h	5,2	3,2 - 15,4	7,0	3,1 -	13,8	2,8 -	20,6	1,5 -	
Lipase [U/l]	0h	< 13		13 - 26		27 - 38		> 38		
	24h	5,2	1,5 -	18,8	2,8 -	8,8	4,0 -	13,0	3,4 - 19,6	
Lipase [U/l]	0h	< 10		10 - 18,0		19 - 28,0		> 28		
	24h	5,2	3,2 - 18,8	5,0	2,8 -	15,4	5,5 - 23,8	11,0	1,5 - 20,6	

Tabelle 23: Medianes Überleben der Patienten im Kolorektalkarzinomkollektiv nach Quartilaufteilung der Parameter und zugehörige p- Werte

(p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt, N=Nukleosomen, HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.2.6 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben

Alle hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden zur Basis 2 logarithmiert, um dann als stetige Variable in die multivariate Berechnung einzufließen. Um gleiche Fallzahlen zu schaffen, und damit eine bessere Vergleichbarkeit, wurden fehlende Werte (prätherapeutisch: LDH 6 Werte, CHE 4 Werte, AP 3 Werte, CA 19-9 und CEA jeweils 2 Werte, Nukleosomen im Handtest 1 Wert; 24 Stunden nach Therapie: LDH 2 Werte, CA 19-9, CEA und Nukleosomen jeweils 1 Wert) durch den Median des Kollektivs ersetzt und jeweils Berechnungen mit und ohne Ersetzung durchgeführt. Da sich keine Unterschiede fanden, wurden die ersetzten Werte beibehalten.

In einem ersten Schritt wurden alle möglichen Zweier- und Dreierkombinationen der prätherapeutischen Werte kombiniert (Modell 1), um die Vielzahl der möglichen multivariaten Modelle darzustellen und keinen Parameter versehentlich zu früh zu übergehen. All jene Modelle, bei denen alle einzelnen Parameter sich als unabhängige prognostische

Faktoren erwiesen, wurden dann anhand des Akaike Information Criterion (AIC), ein Maß für die Stärke eines prognostischen Modells, miteinander verglichen.

Den niedrigsten AIC, und damit die beste prognostische Aussagekraft, wurde dabei in der Zweierkombination der prätherapeutischen CRP- und GOT-Werte errechnet, die damit besser waren als jede Dreierkombination. Ähnlich gute AIC-Werte erzielte auch die Kombination von CRP und LDH, welches als alternatives Modell ebenso geeignet wäre.

Ein einem weiteren Schritt wurden auch die 24-Stundenwerte in die Kaplan-Meier-Analysen einbezogen (Modell 2). Hier konnte die prognostische Aussagekraft durch die Hinzunahme der Nukleosomen im Handtest 24 Stunden nach Therapie zu den prätherapeutischen CRP- und GOT-Werten noch weiter gesteigert werden. (Tabelle 24).

	Parameter	Koeffizient	Hazard-Ratio	95%-Konfidenz-interval	Chi ²	p-Wert	AIC
Modell 1 Prätherapeutische Werte	CRP (0h)	0,501	1,6	1,3 - 2,1	18,7	< 0,0001	183,3
	GOT (0h)	0,930	2,5	1,5 - 4,4	11,1	0,0009	
Modell 2 Prätherapeutische + 24-Stunden-werte	CRP (0h)	0,355	1,4	1,9 - 1,8	7,2	0,0073	175,4
	GOT (0h)	1,323	3,8	2,0 - 7,3	15,7	< 0,0001	
	Nukleosomen HS (24h)	0,522	1,7	1,2 - 2,4	8,3	0,0039	

Tabelle 24: Multivariate Modelle mit AIC und Signifikanzen der einzelnen Parameter im Kolorektalkarzinomkollektiv
(p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt; HS=Handtest)

4.3 Laborparameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Unter den 113 der in die Studie untersuchten Patienten befanden sich 22 Patientinnen, die sich wegen Lebermetastasen eines Mammakarzinoms einer SIRT unterzogen. Die Blutabnahmen erfolgten bei allen Patienten vor Beginn der Therapie, drei und sechs Stunden nach der Therapie und an den zwei folgenden Tagen nach SIRT. Zusätzlich zu den beim Gesamtkollektiv gemessenen Parametern wurden in dieser Diagnosegruppe in allen Proben die Tumormarker CEA und CA 15-3 bestimmt.

Die Nukleosomen im Handtest zeigen bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom relativ zum prätherapeutischen Wert eine Verdreifachung der Wertlagen nach 24 Stunden. Dieser signifikante Anstieg bleibt auch noch am zweiten Tag nach SIRT erhalten (Abbildung 92, Tabellen 25, 26).

Auch bei den Nukleosomen im Impact Plasma sind die Anstiege am ersten und zweiten Tag nach SIRT signifikant. Hingegen starten die Nukleosomen im Impact Serum von hohen Ausgangswerten, fallen während des ersten Tages deutlich ab, um dann 24h und 48h nach der Therapie wieder etwa zum Ausgangswert anzusteigen.

Den mit Abstand größten Sprung zeigt CYFRA 21-1 mit einem über 20-fachen Anstieg 24 Stunden nach SIRT. Weitere signifikante Anstiege gibt es bei LDH, CRP, Bilirubin und den Leberenzymen GOT und GPT jeweils einen Tag nach Therapie. Fallende Werte hingegen sind bei den Cholestaseparametern CHE und AP, sowie bei der Amylase zu sehen. GGT und die Tumormarker CEA und CA 15-3 bleiben über den betrachteten Zeitraum stabil und zeigen keine signifikanten Veränderungen (Abbildungen 93 und 94).

Mamma-CA-Kollektiv	Referenzwert	0h	3h	6h	24h	48h
Nukleosomen HS [ng/ml]	< 56	134,4 8,9 - 771	114,4 20,1 - 1609	187,6 31 - 1325	404,1 52 - 1420	333,5 44 - 973
Nukleosomen IS [ng/ml]		534,5 40 - 8789	125,0 3,1 - 779	111,0 11,2 - 2086	440,0 53 - 2509	501,0 32 - 1895
Nukleosomen IP [ng/ml]		27,6 0,2 - 616	49,0 5,8 - 627	32,3 6,4 - 628	75,7 15,9 - 796	146,5 17,0 - 1442
CYFRA 21-1 [ng/ml]	< 2,2	5,6 1,1 - 73	5,7 13,0 - 73	11,0 2,5 - 183	126,0 2,6 - 695	83,4 3,4 - 722
CEA [ng/ml]	< 3,4	6,1 1,5 - 300	6,5 1,5 - 1812	5,9 1,4 - 167	5,7 1,1 - 293	5,8 1,5 - 296
CA 15-3 [U/ml]	< 28	227,0 21,9 - 2871	235,0 16,9 - 2859	175,0 23,1 - 3616	241,0 23,1 - 7427	227,5 20,1 - 10250
LDH [U/l]	< 250	276,0 194 - 755			475,0 227 - 1877	389,0 228 - 2979
CRP [mg/dl]	< 0,5	0,3 0,1 - 2,5			0,8 0,3 - 2,8	1,7 0,4 - 11,1
GOT [U/l]	< 33	46,5 24 - 127			103,0 35 - 677	93,5 40 - 666
GPT [U/l]	< 35	34,0 11,0 - 136			63,0 11,0 - 325	56,0 12,0 - 287
AP [U/l]	< 135	95,5 53 - 677			88,5 41,0 - 747,0	84,5 47,0 - 647,0
GGT [U/l]	< 38	92,5 23 - 1671			101,5 17,0 - 1852	98,5 25 - 1758
CHE [kU/l]	5,0-13,3	6,9 4,0 - 10,3			6,3 2,8 - 9,2	5,5 3,6 - 8,6
Bilirubin [mg/dl]	< 1,0	0,6 0,2 - 1,6			0,9 0,5 - 2,5	1,2 0,6 - 2,9
Amylase [U/l]	< 100	59,0 35 - 129			49,0 24 - 478	44,5 21,0 - 200
Lipase [U/l]	< 60	33,5 4,0 - 62			22,5 4,0 - 813	27,5 7,0 - 186

Tabelle 25: Mediane und Schwankungsbreiten im Kollektiv Mammakarzinom
(HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

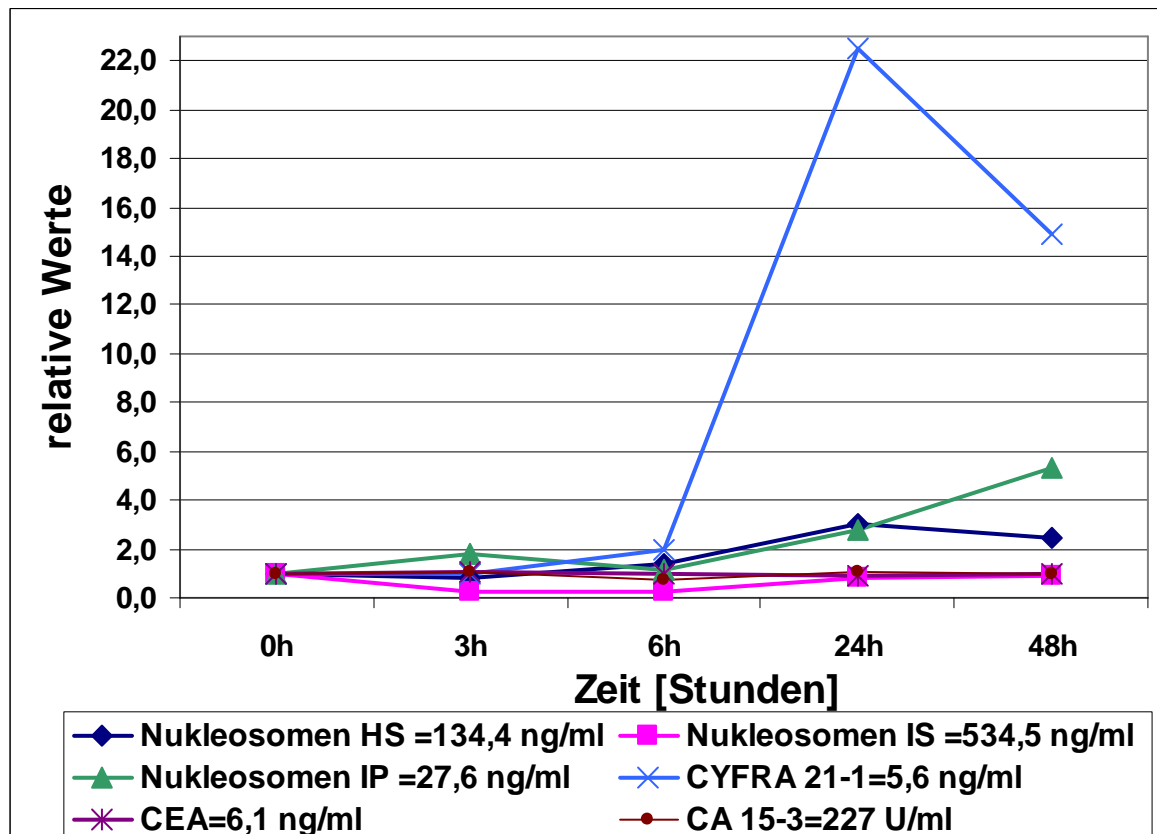


Abbildung 92: Relative Kinetik der Mediane der Nukleosomen und der Tumormarker im Mammakarzinomkollektiv (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

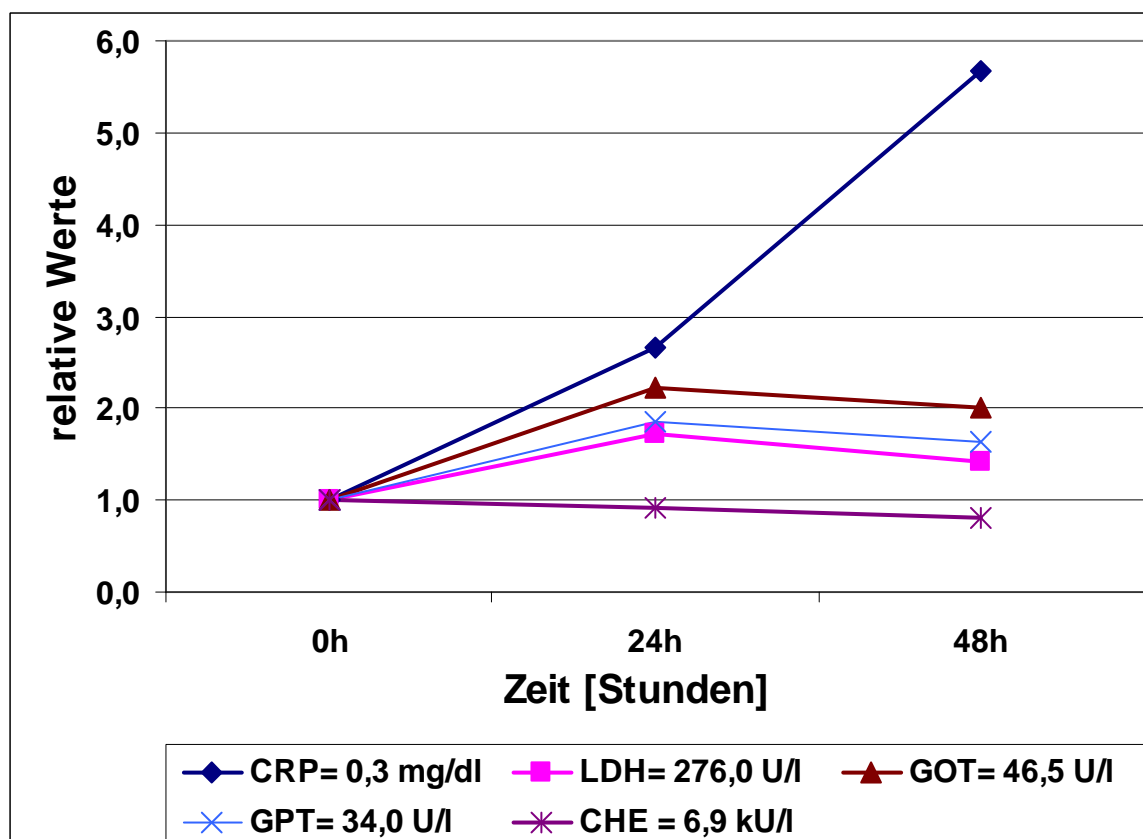


Abbildung 93: Relative Kinetik der Mediane von CRP, LDH, GOT, GPT und CHE im Mammakarzinomkollektiv

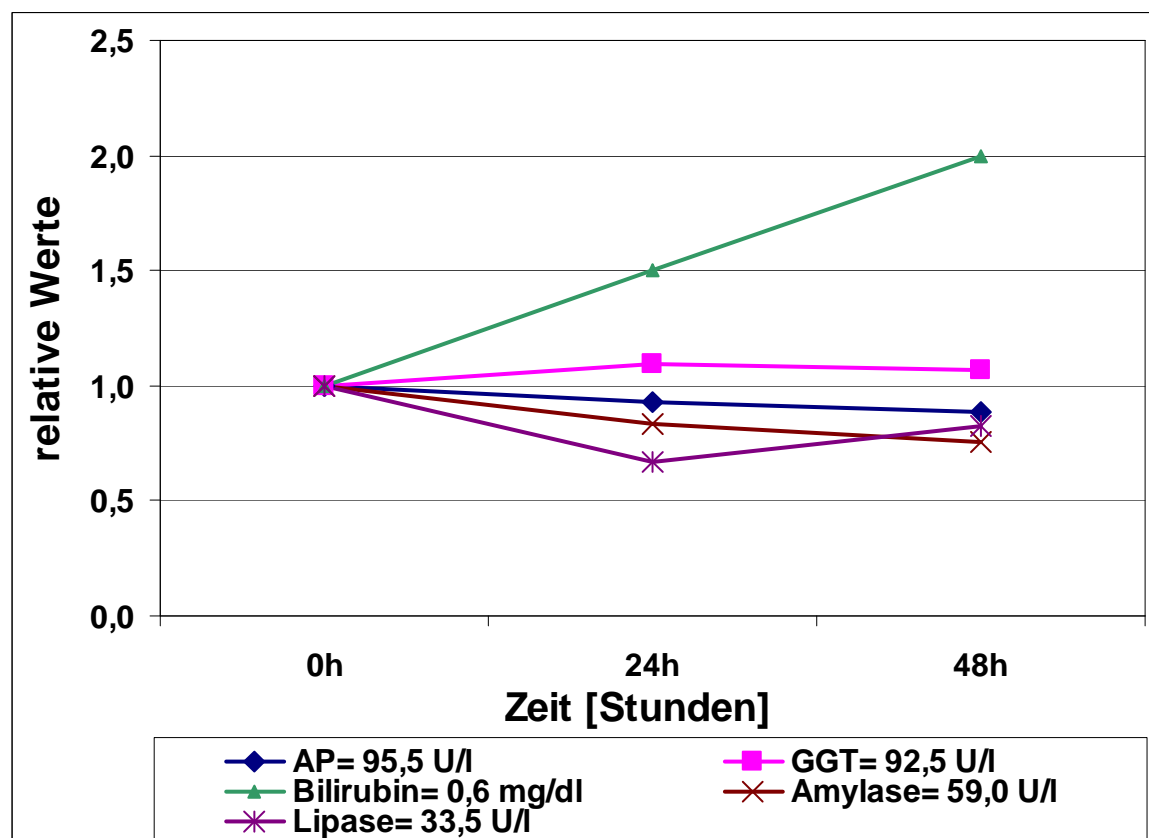


Abbildung 94: Relative Kinetik der Mediane von AP, GGT, Bilirubin und den Pankreasenzymen im Mammakarzinomkollektiv

Variable	Zeit	p-Wert
Nukleosomen HS	3h-0	0,8801
Nukleosomen HS	6h-0	0,4524
Nukleosomen HS	24h-0	0,0039
Nukleosomen HS	48h-0	0,0019
Nukleosomen IS	3h-0	0,0070
Nukleosomen IS	6h-0	0,0124
Nukleosomen IS	24h-0	0,9375
Nukleosomen IP	48h-0	0,4392
Nukleosomen IP	3h-0	0,7562
Nukleosomen IP	6h-0	1,0000
Nukleosomen IP	24h-0	0,0012
Nukleosomen IP	48h-0	0,0001
CYFRA 21-1	3h-0	0,6944
CYFRA 21-1	6h-0	0,2598
CYFRA 21-1	24h-0	<0,0001
CYFRA 21-1	48h-0	<0,0001

Variable	Zeit	p-Wert
LDH	24h-0	0,0001
LDH	48h-0	<0,0001
CRP	24h-0	0,0001
CRP	48h-0	<0,0001
CEA	3h-0	0,0595
CEA	6h-0	0,5367
CEA	24h-0	0,8014
CEA	48h-0	0,4578
CA 15-3	3h-0	0,3253
CA 15-3	6h-0	0,8210
CA 15-3	24h-0	0,4297
CA 15-3	48h-0	0,8140
GOT	24h-0	<0,0001
GOT	48h-0	<0,0001

Variable	Zeit	p-Wert
GPT	24h-0	0,0001
GPT	48h-0	0,0001
CHE	24h-0	<0,0001
CHE	48h-0	<0,0001
AP	24h-0	0,0078
AP	48h-0	0,0011
GGT	24h-0	0,3789
GGT	48h-0	0,7897
Bilirubin	24h-0	<0,0001
Bilirubin	48h-0	<0,0001
Amylase	24h-0	0,0915
Amylase	48h-0	0,0181
Lipase	24h-0	0,6830
Lipase	48h-0	0,7119

Tabelle 26: Signifikanzen der Parameter in Bezug zum prätherapeutischen Wert im Mammakarzinomkollektiv

(p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt; HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.3.1 Korrelation der Laborparameter mit dem Therapieansprechen

Circa drei Monaten nach der SIR-Therapie wurde mittels klinischer Untersuchung, PET-CT, MRT und Kontrolle der Laborwerte ein Staging durchgeführt und damit das Ansprechen auf die Therapie beurteilt. Alle Patientinnen erhielten zwischen SIRT und dem ersten Staging keine weitere Therapie. Von den 22 untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom wurden 16 im Staging als progressiv klassifiziert, bei fünf wurde von einem Therapieansprechen ausgegangen. Da bei einer Patientin keine Stagingergebnisse vorlagen, wurde diese aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Bei den Nukleosomen im Handtest können zu keinem Zeitpunkt signifikanten Unterschiede der Wertlagen hinsichtlich des Therapieansprechen gefunden werden (Abbildung 95, Tabelle 27).

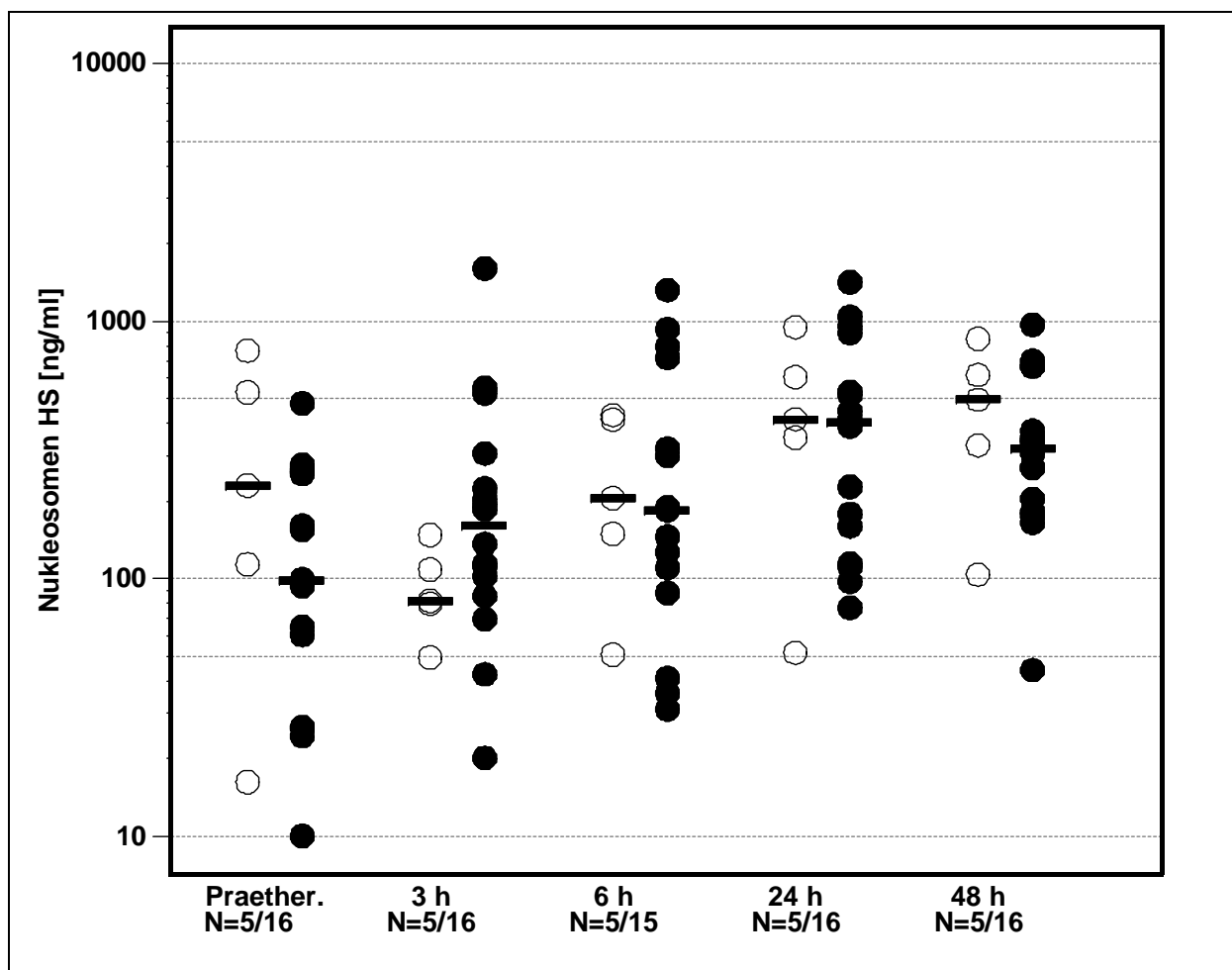


Abbildung 95: Kinetik der Nukleosomen (Handtest) bei den Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv (PD = ● ; NON-PD = ○)

Obwohl bei CYFRA 21-1 vor allem nach 24 Stunden ein starker Anstieg der Werte vorliegt, sind die absoluten Wertlagen bei Respondern und Nonrespondern vergleichbar und zeigen keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 97, Tabelle 27). Auch der über die Zeit relativ stabile Tumormarker CEA (Abbildung 98), sowie alle anderen evaluierten Parameter können die Patientengruppen nicht signifikant hinsichtlich des Therapieansprechens unterscheiden. Die einzige Ausnahme ist der Mammakarzinom-assoziierte Tumormarker CA 15-3 (Abbildung 99), der zu allen drei untersuchten Zeitpunkten signifikant höher ist bei Patienten mit einem ungünstigen Therapieansprechen (Tabelle 27).

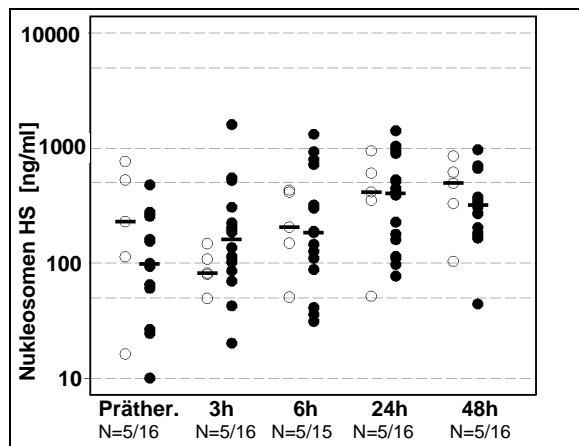


Abbildung 96: Kinetik der Nukleosomen HS (Handtest) bei den Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv
(PD=●; NON-PD = ○)

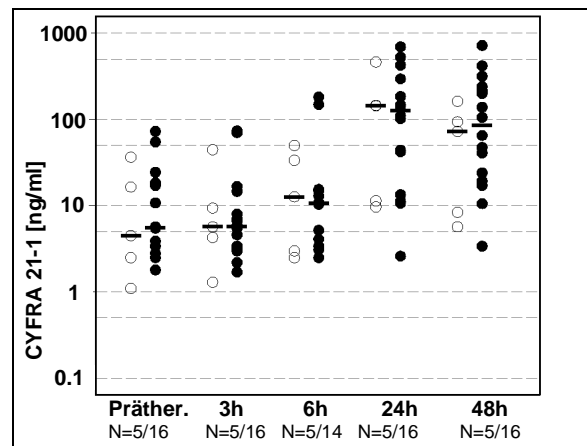


Abbildung 97: Kinetik des CYFRA 21-1 bei den Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv
(PD = ●; NON-PD = ○)

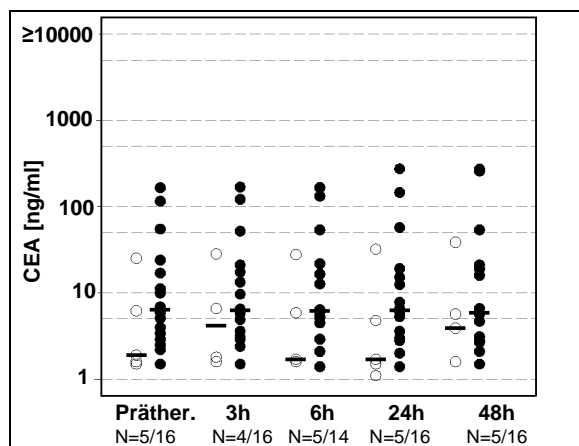


Abbildung 98: Kinetik des CEA bei den Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv
(PD = ●; NON-PD = ○)

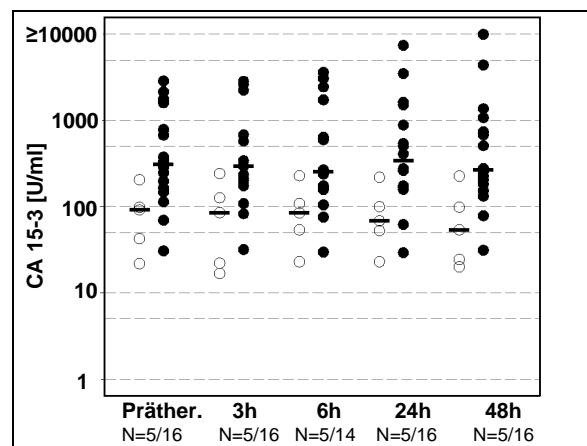


Abbildung 99: Kinetik des CA 15-3 bei den Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv
(PD = ●; NON-PD = ○)

Marker	Zeit [Stunden]	Median		p-Wert
		NON-PD	PD	
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	230,5	99,0	0,3020
	24	417,6	404,4	1,0000
	48	496,5	321,5	0,5357
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	597,0	510,0	0,9671
	24	1344,0	423,5	0,1731
	48	587,0	410,0	0,7726
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	21,0	27,6	0,7270
	24	45,4	75,7	0,3859
	48	106,0	146,5	0,6497
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	4,5	5,6	0,5629
	24	144,0	126,0	0,9014
	48	72,7	85,7	0,3423
CEA [ng/ml]	0	1,9	6,5	0,1863
	24	1,7	6,3	0,1265
	48	3,9	5,9	0,2828
CA 15-3 [U/l]	0	91,8	310,5	0,0186
	24	68,5	344,0	0,0186
	48	53,9	267,5	0,0118
LDH [U/l]	0	279,0	256,0	0,4319
	24	323,0	475,0	0,6625
	48	401,0	358,5	0,8043
CRP [mg/dl]	0	0,2	0,3	0,3789
	24	0,9	0,7	0,7087
	48	1,5	1,7	0,9340
GOT [U/l]	0	31,0	57,5	0,0630
	24	94,0	106,5	0,3859
	48	68,0	94,5	0,1731
GPT [U/l]	0	31,0	42,5	0,3018
	24	52,0	63,0	0,4572
	48	47,0	59,5	0,3420
GGT [U/l]	0	43,0	92,5	0,8688
	24	152,0	96,0	0,7098
	48	122,0	94,0	0,8365
CHE [kU/l]	0	6,9	6,7	0,6497
	24	6,6	6,3	0,9014
	48	5,6	5,7	0,9014
AP [U/l]	0	78,0	102,5	0,4328
	24	68,0	88,5	0,5087
	48	80,0	84,5	0,6795
Bilirubin [mg/dl]	0	0,5	0,6	0,7378
	24	0,7	1,0	0,2802
	48	1,0	1,3	0,1840
Amylase [U/l]	0	70,0	55,0	0,2003
	24	57,0	41,5	0,4325
	48	53,0	42,5	0,5087
Lipase [U/l]	0	31,0	36,0	0,8042
	24	19,0	25,0	0,8040
	48	25,0	27,5	0,5910

Tabelle 27: Mediane und Signifikanzen der Respondergruppen im Mammakarzinomkollektiv
p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

4.3.2 Korrelation des Therapieansprechens mit dem Überleben

Als nächstes wurden die Gruppen der Nonresponder und Responder im Mammakarzinomkollektiv hinsichtlich des Überlebens verglichen. Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen den signifikanten ($p = 0,0077$) Unterschied der Gruppen im Follow-up bis zu zwei Jahren mit einem deutlich besseren Überleben für jene Patienten, die gut auf die SIRT angesprochen hatten (Abbildung 100).

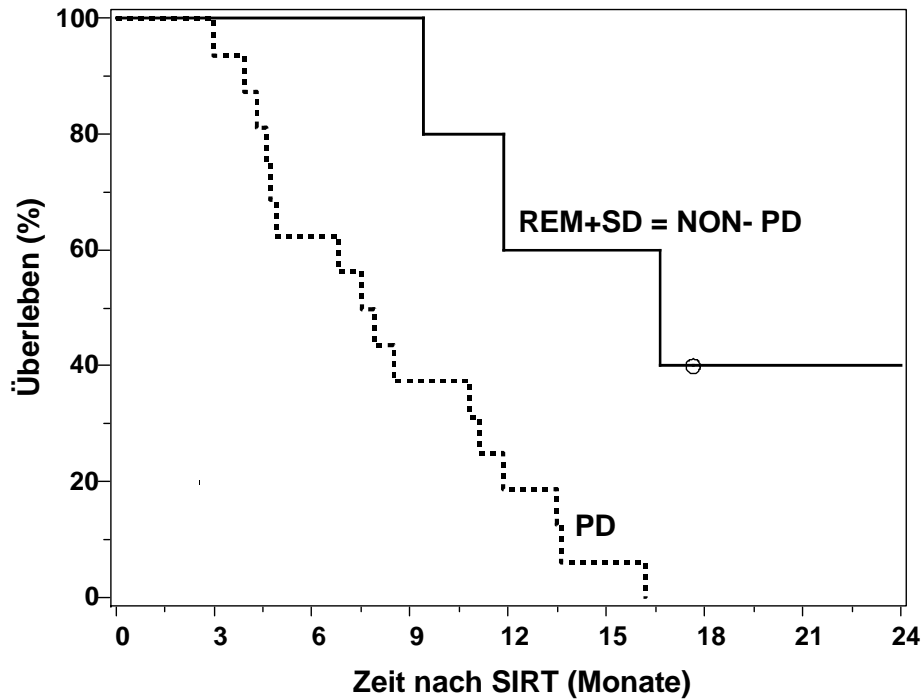


Abbildung 100: Überleben nach Therapieansprechen im Mammakarzinomkollektiv
(○ = zensiert)

4.3.3 Korrelation der Laborparameter mit dem Einjahresüberleben

16 der 22 untersuchten Patientinnen verstarben innerhalb des ersten Jahres nach SIRT.

Bei den Nukleosomen im Handtest gibt es mit Ausnahme der prätherapeutischen Werte eine leichte Tendenz zu höheren Wertlagen bei Patientinnen mit einem längeren Überleben. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Abbildung 101, Tabelle 28).

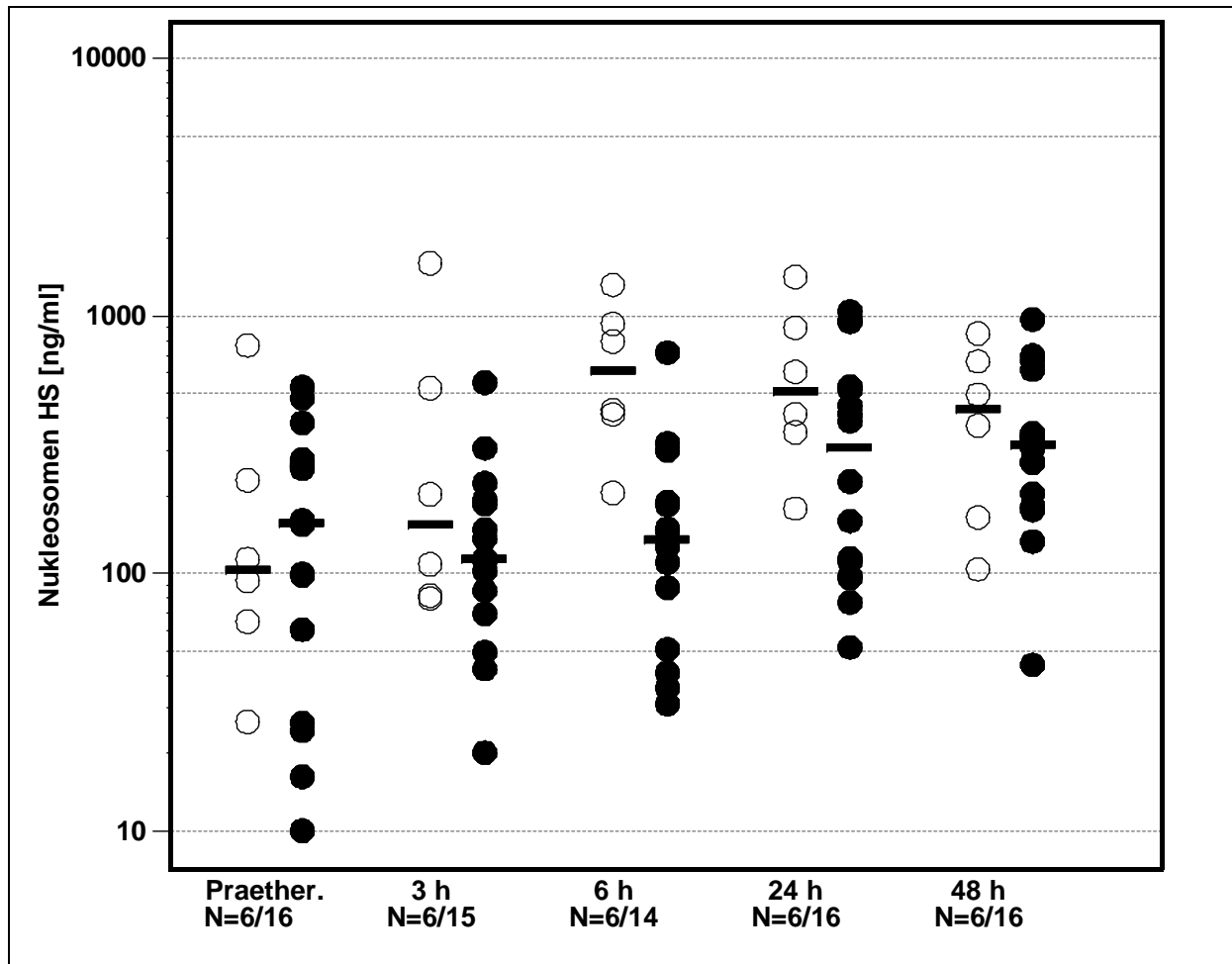


Abbildung 101: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Handtest) im Einjahresüberleben
im Mammakarzinomkollektiv (nach einem Jahre verstorben ●, lebend ○)

Die Nukleosomen im Impact Serum zeigen eine ähnliche Konstellation wie die Nukleosomen im Handtest. Hier findet sich sogar ein signifikanter Unterschied für den 24h-Wert, wobei hohe Werte prognostisch günstiger erscheinen (Abbildung 102, Tabelle 28). Ein umgekehrtes Verhältnis zeigt sich bei CYFRA 21-1, bei dem höhere Werte tendenziell auf eine schlechtere Prognose hindeuten (Abbildung 103). Keine unterschiedlichen Wertelagen in beiden Prognosegruppen finden sich hingegen beim Tumormarker CEA, der ungeachtet der Prognose durchgehend auf einem Niveau stabil bleibt (Abbildung 104). Allerdings korreliert wiederum CA 15-3 zu allen Zeitpunkten, d.h. sowohl prätherapeutisch als auch ein und zwei Tage nach SIRT, signifikant mit dem Einjahresüberleben. Hierbei sind hohe Werte mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Abbildung 105).

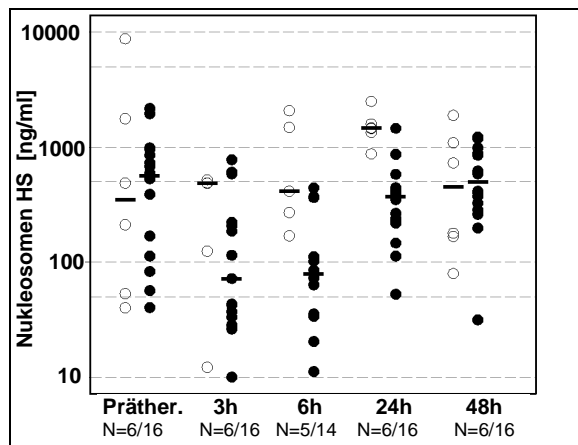


Abbildung 102: Vergleichende Kinetik der Nukleosomen (Impact Serum) im Einjahresüberleben (nach einem Jahr verstorben ●, lebend ○) im Mammakarzinomkollektiv

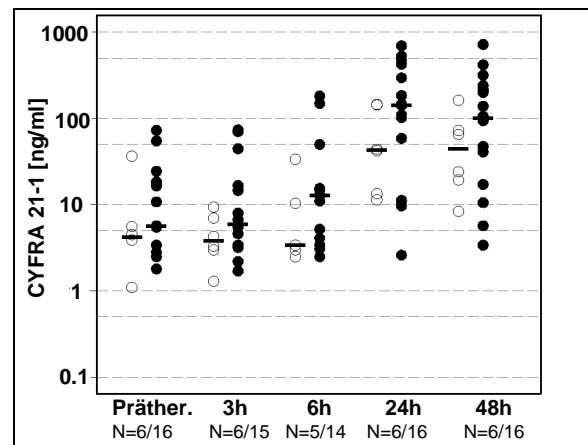


Abbildung 103: Vergleichende Kinetik von CYFRA 21-1 im Einjahresüberleben (nach einem Jahr verstorben ●, lebend ○) im Mammakarzinomkollektiv

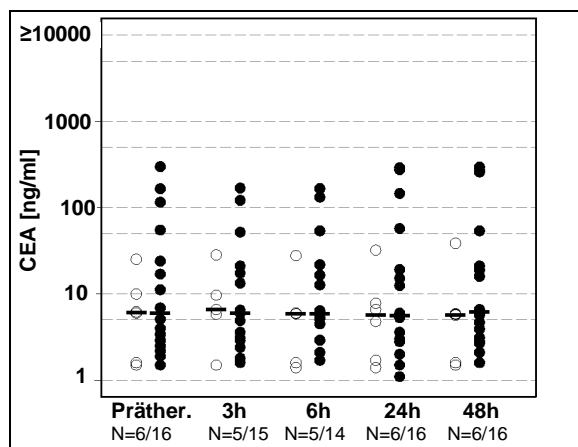


Abbildung 104: Vergleichende Kinetik von CEA im Einjahresüberleben (nach einem Jahr verstorben ●, lebend ○) im Mammakarzinomkollektiv

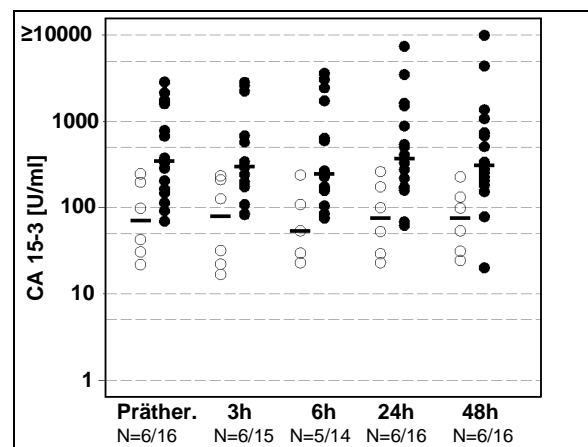


Abbildung 105: Vergleichende Kinetik von CA 15-3 im Einjahresüberleben (nach einem Jahr verstorben ●, lebend ○) im Mammakarzinomkollektiv

Marker	Zeit [Stunden]	Median		p-Wert
		Nicht verstorben	Verstorben	
Nukleosomen HS [ng/ml]	0	103,8	158,2	0,9119
	24	512,8	309,2	0,1970
	48	435,9	318,6	0,6318
Nukleosomen IS [ng/ml]	0	350,5	567,5	0,6851
	24	1469,0	370,5	0,0010
	48	455,0	501,0	0,7964
Nukleosomen IP [ng/ml]	0	42,7	27,6	0,9690
	24	135,2	75,7	0,4837
	48	164,5	146,5	0,5309
CYFRA 21-1 [ng/ml]	0	4,2	5,7	0,3958
	24	43,2	142,0	0,3195
	48	44,8	101,3	0,2532
CEA [ng/ml]	0	6,1	6,0	0,5069
	24	5,7	5,7	0,5802
	48	5,8	6,2	0,3962
CA 15-3 [U/l]	0	70,6	346,0	0,0110
	24	76,4	371,0	0,0110
	48	76,4	308,5	0,0110
LDH [U/l]	0	262,5	279,0	0,5333
	24	335,5	483,0	0,4596
	48	395,0	378,5	1,0000
CRP [mg/dl]	0	0,3	0,5	0,4330
	24	0,8	0,8	1,0000
	48	2,7	1,7	0,7119
GOT [U/l]	0	46,0	46,5	0,2848
	24	106,5	103,0	0,4389
	48	81,5	93,5	0,4837
GPT [U/l]	0	45,5	32,5	0,8537
	24	64,0	63,0	1,0000
	48	63,0	54,5	0,6850
GGT [U/l]	0	39,0	120,5	0,1725
	24	58,5	125,5	0,1501
	48	65,0	130,0	0,1130
AP [U/l]	0	86,5	104,5	0,4389
	24	76,5	93,5	0,3019
	48	82,5	91,0	0,5801
Bilirubin [mg/dl]	0	0,6	0,6	0,7084
	24	0,8	1,0	0,3738
	48	1,2	1,2	0,9704
CHE [kU/l]	0	7,3	6,6	0,4837
	24	6,2	6,3	0,9119
	48	5,3	5,5	0,7401
Amylase [U/l]	0	73,0	58,5	0,5550
	24	43,0	55,5	0,9119
	48	48,5	44,5	0,8249
Lipase [U/l]	0	30,5	36,0	0,9412
	24	20,5	25,0	0,7961
	48	25,5	31,5	0,8536

**Tabelle 28: Mediane und Signifikanzen nach dem Einjahresüberleben
im Mammakarzinomkollektiv**

p-Werte < 0,05 sind grau hinterlegt (HS=Handtest, IS=Impact Serum, IP=Impact Plasma)

5 Diskussion

Aktuellen Berichten zufolge sterben 25% der Deutschen an einer Neoplasie [Destatis 2009]. Schaut man sich nur den mittleren Altersbereich an, sind maligne Tumore sogar für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich [Karim-Kos 2008]. In Deutschland rangieren Malignome damit hinter den Herz-Kreislaufkrankungen an zweiter Stelle in der Todesursachenstatistik [Destatis 2009].

Kennzeichen für ein malignes Wachstum sind neben schnellem lokal-destruktiven Wachstum auch die Fähigkeit zur Metastasierung, das heißt Streuung in tumorferne Gewebe und Organe [Roche 2003]. Die Leber stellt aufgrund ihrer guten Durchblutung und Filterfunktion einen Hauptmanifestationsort für Fernmetastasen dar. Am häufigsten stammen die Lebermetastasen aus einem Tumor des Gastrointestinaltrakts, da das venöse Blut aus diesem Bereich über die Pfortader in die Leber geleitet wird. Aber auch Patienten mit Mamma- und Bronchialkarzinom sowie mit einer Vielzahl weiterer Malignome können Lebermetastasen entwickeln. Sehr viel seltener als Lebermetastasen sind die primären Lebertumoren wie das hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinom.

Entscheidend für die Prognose bei Lebermetastasen ist neben der Ausbreitung und Verteilung die Lokalisation und Histologie des Primärtumors. So kann beim kolorektalen Karzinom durch eine Operation noch ein kurativer Therapieansatz entstehen, und es werden Fünf-Jahresüberlebensraten von über 50% erreicht [Abdel-Misih 2009], im Gegensatz zu einem medianen Überleben von 14,2 Monaten, wenn die operablen Metastasen konservativ behandelt werden und 6,9 Monaten bei nicht resektablen Lebermetastasen [Scheele 1990]. Jedoch sind bei Diagnosestellung nur 10-20% der Patienten überhaupt für eine kurative Operation geeignet [Abdel-Misih 2009].

Die Lebermetastasenresektion des Mammakarzinoms nimmt im Gegensatz dazu nicht annähernd einen so hohen Stellenwert ein. Hauptgrund dafür ist, dass das mediane Überleben der streng selektierten operierten Patientinnen mit 14,5 bis 63 Monaten sehr eng an dem der konservativ behandelten Patientinnen [Pagani 2010] mit 25,3 Monaten liegt [Tampellini 1997].

Seit einigen Jahren bilden die lokoregionären Therapien neben den systemischen Therapien und der Chirurgie das dritte Standbein in der onkologischen Behandlung von

Lebermetastasen. Diese umfassen chemische lokalablativ Verfahren wie TACE, die thermischen Therapien wie RFA und Kryoablation und die radiotherapeutische SIRT.

Bei SIRT handelt es sich um ein relativ neues Therapieverfahren, das durch die doppelte Blutversorgung der Leber möglich ist und eine zielgerichtete Tumorschädigung unter Schonung des gesunden Lebergewebes erlaubt. Obwohl das Prinzip für die SIRT schon in den 1960er Jahren entwickelt wurde, steckt die SIRT als Therapieoption bei Lebermetastasen, was klinische Erfahrung und Wissen über die theoretischen Hintergründe anbelangt, noch in seinen Anfängen.

Zu Beginn wurde SIRT als Viertlinientherapie und palliatives Verfahren eingesetzt, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Inzwischen konnten vor allem bei Metastasen kolorektalen Ursprungs eine akzeptable Toxizität und vielversprechende Ansprechraten bei Kombination von systemischen Standard-Chemotherapieschemata und SIRT gezeigt werden [Sharma 2007] [Van Hazel 2004] [Gray2001], so dass diese Kombination in einer aktuellen Studie auch das erste Mal als Firstlinetherapie bei Lebermetastasen evaluiert wird [Cade 2010]. Sollte diese Studie zeigen, dass Patienten von dieser zusätzlichen lokalen Therapie profitieren, könnte SIRT in Zukunft schon in frühen Phasen des Therapiekonzeptes für Patienten mit kolorektalem Karzinom stehen.

Da bereits bekannt ist, dass nicht alle Patienten gleich stark auf die Therapie ansprechen [Cianni 2009], wäre es optimal, prädiktive und prognostische Parameter und Faktoren zu kennen, die das Therapieansprechen schon vor oder zumindest in den ersten Tagen nach Therapiebeginn anzeigen. Somit könnte bereits prätherapeutisch eine Patientenstratifikation stattfinden und so unnötige Kosten und Nebenwirkungen für den Patienten vermieden werden, beziehungsweise zeitnah posttherapeutisch eine Therapieplanmodifikation oder -intensivierung vorgenommen werden. Insgesamt sind diese Prognosefaktoren essentiell für das individuelle Patientenmanagement, das die Zukunft der modernen Medizin prägen wird

Studiensetting und Auswahl der untersuchten Biomarker

Serumbiomarker sind ideal, um diese Ziele zu erreichen, da sie kostengünstig und einfach im peripheren Blut zu bestimmen sind und es somit ermöglichen in posttherapeutischen Serienmessungen die systemischen Auswirkungen der SIR-Therapie zu monitoren.

In dieser Studie wurde ein Panel an Laborparametern untersucht, die jeweils unterschiedliche (patho-)physiologischen Aspekte der Tumorbilogie und der Therapieeffekte widerspiegeln.

Für die Bestimmung des Ausmaßes der Tumorerkrankung und die Tumoraktivität wurden die jeweils etablierten Tumormarker berücksichtigt, im Speziellen CEA und CA 19-9 beim kolorektalen Karzinom, CA 15-3 und CEA beim Mammakarzinom und AFP beim hepatozellulären Karzinom. Vor allem CEA zeigt bei Patienten mit Lebermetastasen stark erhöhte Werte [Goldstein 2005]. Die Zelltodparameter Nukleosomen, LDH und CYFRA 21-1 reflektieren sowohl die pathophysiologischen Prozesse in den hochproliferativen Karzinomen als auch die zellulären und immunologischen Prozesse der SIR-Therapie auf den Tumor und den Gesamtorganismus. Die Lebermarker GOT, GPT, GGT, CHE, AP und Bilirubin und die Pankreasenzyme Amylase und Lipase wurden eingeschlossen, um die organspezifischen Veränderungen und die potenziellen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die beschriebenen milden Pankreatitiden, zu überwachen [Pöpperl 2005]. CRP wurde als prognostischer Marker bei Tumorerkrankungen [Wang 2009] und anerkannter Inflamationsparameter ebenfalls in die Messungen aufgenommen.

In dieser Studie erfolgten die Blutentnahmen prätherapeutisch, drei und sechs sowie 24 und 48 Stunden nach der Therapie. Diese engmaschige Überwachung, die in der klinischen Routine sonst nur für pharmakokinetische Fragestellungen Verwendung findet, wurde gewählt, um die relevanten Zeitpunkte für die einzelnen Parameter herauszuarbeiten, ohne dass entscheidende Konzentrationsdynamiken verpasst werden. Die Abnahmen einen und zwei Tage nach Therapie wurden hinzugenommen, da aus früheren Studien bei Patienten unter Radiochemotherapie bekannt war, dass hier die stärksten Veränderungen v.a. für die Zelltodparameter zu erwarten sind, und die Marker zu diesen Zeitpunkten eine hohe prädiktive Aussagekraft besaßen [Kremer 2005] [Kremer 2006].

Besonderes Augenmerk wurde in dieser prospektiven Studie auf die Vollständigkeit der Blutabnahmen, sowie auf die strenge Einhaltung der vordefinierten Zeitpunkte gelegt. Durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Station und Labor wurden Verzögerungen und Möglichkeiten für Fehler in der Präanalytik verhindert und zu jedem Zeitpunkt kontrolliert. Die Bestimmung aller Biomarker wurde von wenigen, gut ausgebildeten Laborkräften und von mir selbst nach ausführlicher sachkundiger Anleitung durchgeführt. Alle Proben wurden mit den gleichen standardisierten Tests untersucht, und jeweils alle Proben eines Patienten wurden in einem Testlauf bestimmt, um Einflüsse von eventuell vorhandenen Unterschieden zwischen den Assays zu minimieren. Um die Varianz zwischen verschiedenen Testläufen zu kontrollieren, wurden regelmäßig Interassaykontrollen durchgeführt. Alle Proben aller primär

bereits eingeschlossenen Patienten wurden unabhängig von den klinischen Daten und den Untersuchungsergebnissen der statistischen Auswertung zugeführt.

Allgemeine Prognosefaktoren bei SIRT

Obwohl Prognosefaktoren unabdingbare Grundlage für ein individuelles Patientenmanagement darstellen, wurden dazu bisher zu SIRT nur wenige Studien veröffentlicht.

Zwei Studien bei primären Leberzellkarzinomen konnten zeigen, dass vor allem Parameter, die auf einen aggressiven Tumor hinweisen, wie multifokale Ausbreitung, portale Hypertension und hoher AFP-Spiegel sowie Marker, die auf eine unzureichende Leberfunktion schließen lassen, wie ein erniedrigter Albumin- oder erhöhter Bilirubinspiegel, mit einem kürzeren Überleben nach SIRT assoziiert sind. Als weitere negative Faktoren für das Überleben wurden ein schlechter Allgemeinzustand, demographische Daten wie junges Alter und weibliches Geschlecht, sowie ein mangelndes Therapieansprechen in der Bildgebung mehrere Wochen nach SIRT identifiziert. [Salem 2010] [Iñarrairaegui 2010]

Bildgebende Verfahren zur Erfassung makroskopischer Veränderungen der Tumorerläsionen, wie CT, MRT und Sonographie, können jedoch erst nach mehreren Wochen bis Monaten das Therapieansprechen korrekt anzeigen [Riaz 2009], so dass bei einem Therapieversagen wertvolle Zeit für eine eventuell notwendige Therapieintensivierung verloren geht.

Auch für sekundäre Lebertumoren gibt es eine Studie, in der ebenfalls das Therapieansprechen in der morphologischen Bildgebung und der Allgemeinzustand des Patienten, sowie der prätherapeutische Bilirubinspiegel als prognostische Faktoren erkannt wurden. Als zusätzliche negative Faktoren zeigten sich eine hohe Tumorlast, extrahepatische Metastasen und Mammakarzinom als Primärtumor. Mit einem längeren Überleben war hingegen ein posttherapeutischer Abfall der zirkulierenden Lymphozyten assoziiert. Allerdings fiel darunter jeder posttherapeutische Wert unter der Norm zu jedem Zeitpunkt nach der Therapie ohne Einbezug der prätherapeutischen Konzentration, so dass dies nur ein unspezifischer Wert für die frühe Therapieevaluation darstellt. [Dunfee 2010]

Zum Teil können die oben aufgeführten Ergebnisse in dieser Studie bestätigt werden. Das Mammakarzinom als Primarius der Lebermetastasen war auch in diesem Setting im Vergleich mit den anderen eingeschlossenen Tumorentitäten mit einem weit schlechteren Überleben

assoziiert. Ein Grund dafür könnte sein, dass sich die Tumorbilogie des Mammakarzinoms im metastasierten Stadium als systemische Erkrankungen stark von der anderer Tumorentitäten unterscheidet und SIRT als solitäre lokoregionäre Therapie zur Behandlung dieser Erkrankung nicht ausreicht, sondern eher einen relevanten Beitrag in Kombination mit anderen Therapien leisten kann [Jakobs 2008 C]. Überraschend ist vor allem, dass die Mammakarzinompatientinnen sogar eine schlechtere Prognose aufwiesen als die Patienten, die wegen eines inoperablen cholangiozellulären Karzinoms oder Metastasen eines Pankreaskarzinoms mit SIRT behandelt wurden und diese im Normalfall unter konservativer Therapie mit einer relativ kurzen Überlebenszeiten assoziiert sind. Ein Grund für diese Zahlenumkehr könnte sein, dass viele Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom SIRT als Primärtherapie erhielten, im Gegensatz zu den Mammakarzinompatientinnen, bei denen SIRT erst sehr spät als letzte Therapieoption nach mehreren systemischen Therapien – im Median nach mehr als 100 Monaten nach Erstdiagnose – erfolgte.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Dunfee et al. [Dunfee 2010] korreliert der prätherapeutische Bilirubinspiegel in der hier durchgeführten Studie bei keinem der Tumorentitäten signifikant mit dem Überleben. Grund hierfür könnte eine unterschiedliche statistische Auswertung der Studien sein: In beiden Studien waren Patienten mit einem Bilirubinspiegel von > 2 mg/dl ausgeschlossen, jedoch wurde bei Dunfee et al. ein Cut-off bei 1,3 mg/dl gesetzt, wohingegen in diesem Setting durch die Verwendung von mehreren Quartilen als Cutoffs die Werte als eine quasi-kontinuierliche Variable in die Auswertung eingingen.

Auch bezüglich der Korrelation des Therapieansprechens in der Bildgebung mit dem Überleben decken sich die Ergebnisse nur teilweise. In der hier durchgeführten Studie wurde nur bei den beiden größten Kollektiven, dem Mamma- und kolorektalen Karzinom, eine Auswertung bezüglich der Bildgebung und des Überlebens durchgeführt. Dort zeigte sich für das Kollektiv der Mammakarzinom-Patientinnen eine signifikante Korrelation während bei Kolorektalkarzinom-Patienten sich lediglich ein Trend ergab, da das Signifikanzniveau von $p > 0.05$ knapp verfehlt wurde. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in diesem Kollektiv Patienten zum Teil bei schlechtem Therapieansprechen in der bildgebenden Kontrolle bereits nach 3 Monaten erneute systemische Therapien erhielten, so dass die Ergebnisse bezüglich des Überlebenszeitraums etwas beeinflusst wurden. Ferner schieden in der Remissionsgruppe zwei Patienten bereits kurz nach dem Staging aus der Studie aus und es konnte kein weiterer Follow-up erhoben werden.

Bei Lebermetastasen von Kolorektalkarzinom-Patienten konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der prätherapeutischen Tc^{99m} -MAA-SPECT mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 65% das Therapieansprechen der einzelnen Tumorknoten im PET-CT sechs Wochen nach SIRT prognostiziert werden kann [Flamen 2008]. Allerdings ist dieses Verfahren bei diffuser Metastasierung, dem Hauptanwendungsgebiet der SIRT, sehr aufwändig, da für jeden Tumorknoten eine einzelne Berechnung durchgeführt werden muss. Der Nutzen in Bezug auf die Prädiktion des Therapieansprechens ist fraglich, da das Ansprechen der einzelnen Läsionen und nicht das Gesamtansprechen beurteilt wird. Im Gegensatz dazu war es Ziel der vorliegenden Studie, anhand von wenigen, prätherapeutisch einfach zu bestimmenden Laborparametern eine Vorhersage über das Gesamttherapieansprechen zu treffen. Somit würden teure und langwierige Berechnungen entfallen, und man könnte mit einer Blutentnahme bereits prätherapeutisch eine Aussage treffen.

Für die Verfeinerung der Dosiskalkulation können die Ergebnisse der Studie von Flamen et al. jedoch von großem Nutzen sein, da damit ein Weg gefunden wurde, die Dosis, die theoretisch jedem einzelnen Tumorknoten zuzuführen ist, zu berechnen und somit eventuell die nötige Gesamtaktivität besser prätherapeutisch kalkuliert werden kann.

Evaluation des Therapieansprechens durch bildgebende Verfahren

Mit der modernen Bildgebung ist nicht nur eine genauere Dosiskalkulation möglich, sondern vor allem auch eine Evaluation des Therapieansprechens. Allerdings gibt es zwischen den verschiedenen Verfahren große Unterschiede:

In dieser Studie wurde das Therapieansprechen nach aktuellem Standard mit PET-CT und MRT evaluiert. Die Untersuchungen fanden durchgehend mit nur wenigen Ausnahmen bei allen Patienten zwei bis drei Monate nach SIRT statt. Dieser Zeitabstand stellt den Mittelweg dar zwischen dem Wunsch, möglichst schnell Ergebnisse zu erhalten, und dem Wissen um die langsamen makroskopischen Veränderungen, wie sie in CT- und MRT-Bildern wiedergegeben werden. Neben der Trägheit besteht ein weiterer Nachteil der morphologischen Bildgebung darin, dass vitales oft nur unzureichend von avitalem Gewebe unterschieden werden kann und dass eine Größenzunahme durch posttherapeutische Blutungen und Ödembildung unter Umständen als Progression fehlgedeutet wird und nekrotische zentrale Anteile nur unzureichend in die Beurteilung eingehen [Cianni 2009].

Eine frühere und präzisere Evaluation des Therapieansprechens ist mit dem neuen Hybridverfahren PET-CT möglich, das die unscharfe, aber dafür funktionelle Darstellung des

PETs mit der morphologischen Genauigkeit des CTs verbindet und somit die ideale Bildgebung für die Evaluation des Therapieansprechens bei lokoregionären Therapien, wie beispielsweise SIRT, darstellt [Atassi 2008]. Deshalb wurde in dieser Studie, bei diskordanten Befunden im Staging zwischen MRT und PET-CT, das Ergebnis des PET-CTs stärker gewichtet und als Grundlage für die statistische Auswertung des Therapieansprechens verwendet.

Ein allgemeines Problem der bildgebenden Verfahren ist die Objektivierung und damit die Vergleichbarkeit der Bilder. Für die morphologischen Verfahren CT und MRT wurden deshalb die RECIST- und WHO-Kriterien entwickelt. Da es sich dabei um eine Erfassung der jeweils größten Durchmesser handelt, sind sie eher für die Beurteilung einzelner Tumorkläsionen und weniger für eine diffuse Metastasierung, wie sie häufig bei SIRT-Patienten vorliegt, geeignet. Ein weiterer Nachteil dieser Kriterien liegt darin, dass zentrale Nekrosen, die häufig durch SIRT entstehen, nicht zwingend durch eine Verkleinerung des Durchmessers in die Beurteilung eingehen und somit eine Fehlinterpretation möglich ist, wenn man sich strikt an diese Kriterien hält. Für das PET hingegen existieren bisher (noch) keine einheitlichen Bewertungsrichtlinien, so dass auch hier eine Objektivierung des Ergebnisses bisher nicht möglich ist. [Bilbao 2008 S. 95] In dieser Studie wurde deshalb, wie in der klinischen Routine üblich, das Ansprechen jeder einzelnen Therapie durch Vergleich der prätherapeutischen Bilder mit den Bildern des Stagings in Anlehnung an die RECIST-Kriterien bewertet, da man sich der Limitationen der bestehenden Bewertungskriterien in Zusammenhang mit diesem speziellen Patientenkollektiv bewusst war.

Obwohl SIRT eine lokoregionäre Therapie mit auf die Leber beschränkter Wirkung ist, wurde die Korrelation der Biomarker mit dem Gesamttherapieansprechen bewertet, indem auch das Entstehen neuer extrahepatischer Metastasen und das Versterben des Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach SIRT als Progress gewertet wurden. Das Gesamttherapieansprechen wurde dem fokussierten Blick auf den Krankheitsprozess in der Leber vorgezogen, da auch die meisten der in dieser Studie evaluierten Biomarker den systemischen Effekt der Therapie und den Allgemeinzustand des Patienten - eventuell vorbestehende Mikrometastasen, die in der Bildgebung noch nicht miterfasst wurden, mit eingeschlossen - widerspiegeln und nicht solitär für das Krankheitsgeschehen in der Leber stehen. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist jedoch, dass trotz dieses Settings auch hepatische Marker, wie Leberenzyme und Cholestaseparameter, prognostische Relevanz zeigten.

Kinetik der Biomarker im Therapieverlauf

Insgesamt konnte im Gesamtkollektiv beobachtet werden, dass alle Biomarker, mit Ausnahme der spezifischen Tumormarker, die nur in den Subkollektiven ausgewertet wurden, sich alle Parameter signifikant nach 24 und spätestens 48 Stunden nach SIRT in ihrer Konzentration veränderten: Die Zelltodparameter Nukleosomen und CYFRA 21-1 ebenso wie die Leberenzyme GOT und GPT sowie Bilirubin stiegen bereits 24 Stunden nach SIRT an, als Hinweis auf den gesetzten Zellschaden und die einsetzende Zytolyse. Etwas protrahiert kam es dann auch zu einem Anstieg von CRP, was am ehesten als Zeichen der posttherapeutischen Inflammation zu werten ist. Abfallende Konzentration zeigten erstaunlicherweise die Cholestasewerte AP und GGT sowie die Pankreasenzyme Lipase und Amylase. Vor allem bei Lipase und Amylase wurde eigentlich als Hinweis auf eine (milde) posttherapeutische Pankreatitis durch fehlplatzierte Mikrosphären ein Anstieg erwartet, der sich jedoch in unserem Setting nicht nachweisen ließ. Möglicherweise zeigt sich in diesen fallenden Werten bereits der positive therapeutische Effekt der SIRT mit verbessertem Galleabfluss und somit auch fallenden Cholestasewerten.

Da Nukleosomen Zelltodprodukte sind und Malignome sich durch einen hohen Zellumsatz mit sowohl exzessiver Proliferation als auch Zelltod auszeichnen, konnte schon in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Tumorpatienten erhöhte Nukleosomenwerte mit interindividuellen Schwankungen aufweisen [Holdenrieder 2001 B] [Ellinger 2008 A] [Kuroi 1999] [Schwarzenbach 2008]. Dabei wurden höhere Wertelagen bei fortgeschrittenen Tumorleiden und bei metastasierten Kolorektalkarzinomen beobachtet, was mit der zunehmenden Menge an dysfunktionalen Zellen zusammenhängen könnte [Holdenrieder 2008].

So zeigten sich die Nukleosomen auch in dieser Studie erwartungsgemäß prätherapeutisch sowohl im Gesamtkollektiv (Median 171,9 ng/ml) als auch bei den Kolorektal- (Median 190 ng/ml) und Mammakarzinompatienten (Median 134,4 ng/ml) auf einem sehr hohen Level, verglichen mit der 95. Perzentile eines gesunden Mischkollektivs (< 56 ng/ml) [Holdenrieder 2001 A]. Bereits sechs Stunden nach Therapie lassen sich steigende Tendenzen in allen Kollektiven nachweisen, die sich auch 24 Stunden nach SIRT noch weiter fortsetzen. Sowohl der 24-, als auch der 48-Stundenwert, der zwar eine leicht fallende Tendenz im Vergleich zum 24-Stundenwert zeigt, sind jeweils signifikant höher als der prätherapeutische Wert.

Diese posttherapeutische Kinetik der Nukleosomen mit initialem Anstieg und folgendem Abfall konnte ebenfalls schon in der Vergangenheit bei verschiedenen Tumorentitäten und Therapien gezeigt werden, wie etwa beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom unter Chemotherapie [Holdenrieder 2004 A] und bei Kolorektalpatienten unter Radiochemotherapie [Kremer 2006]. Im Unterschied zu diesen systemischen Behandlungen, die jeweils über mehrere Monate in mehrwöchigen Zyklen gegeben werden, handelt es sich bei SIRT um eine lokoregionäre Therapie, die einmalig als Gesamtdosis appliziert wird und deren Hauptwirkung sich aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von $^{90}\text{Yttrium}$ in den ersten Tagen nach SIRT entfaltet. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass sich die Kinetik, die sich in den anderen Studien über eine ganze Woche oder mehrere Wochen erstreckte, bei dieser Studie innerhalb der ersten zwei Tage nach Therapie bereits nachvollziehen lässt.

Beim Impact-Nukleosomentest handelt es sich auch um ein immunologisches Testverfahren ähnlich wie beim ELISA-Handtest. Es werden sogar dieselben Antikörper verwendet, allerdings in umgekehrter Reihenfolge und mit anderen Puffern, die die Bindung zu den Antigenen möglicherweise beeinflussen können. So war es durchaus erstaunlich, dass die Nukleosomen in der Impactmessung im Serum, das auch das Grundmaterial des ELISA- Test darstellt, sowohl im Gesamt-, als auch beim Kolorektalkarzinomkollektiv eine durchgehende (das heißt zu allen gemessenen Zeitpunkten) Korrelation mit den Nukleosomen im Handtest zeigen. Die Nukleosomen in der Impactanalyse im Plasma hingegen korrelieren zu keinem Zeitpunkt mit den Nukleosomen im Impact Serum oder im ELISA- Test, was frühere Erfahrungen bestätigt, dass sich Nukleosomen im Plasma anders verhalten als solche im Serum [Holdenrieder 2001 A].

Bezüglich des Therapieansprechens konnte weder im Kollektiv der kolorektalen Karzinome noch der Mammakarzinome durch die beiden neuen Parameter eine signifikante Aussage getroffen werden. Bei den univariaten Analysen bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit kolorektalem Karzinom waren sowohl die Nukleosomen in der Impactmessung im Serum als auch im Plasma signifikant, so dass sie in die multivariaten Berechnungen mit eingingen, doch hier konnte keine unabhängige signifikante Aussagekraft erkannt werden. Insgesamt handelt es sich bei den Nukleosomen in der Impactbestimmung um einen vielversprechenden neuen Ansatz, eine automatisierte Messmethode für einen bereits in mehreren Studien getesteten Parameter zu entwickeln. Die Differenzen der Ergebnisse zum Handtest legen allerdings nahe, dass noch weitere grundlegende und methodische

Untersuchungen nötig sind, um die Voraussetzung für einen Routinetest in der klinischen Labordiagnostik zu schaffen.

Bzgl. der Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Parametern zeigte sich in vielen Punkten ein zu erwartendes Bild: Die Cholestaseparameter AP und GGT sowie die Leberenzyme GOT und GPT, als auch die Pankreasenzyme Lipase und Amylase korrelierten stark untereinander zu allen untersuchten Zeitpunkten. Auch die unspezifischen Marker CRP und LDH zeigten wie erwartet zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Parametern zu verschiedensten Zeitpunkten Korrelationen. Nicht zu erwarten war jedoch, dass die Nukleosomen im ELISA nicht signifikant mit den anderen Zelltodparametern CYFRA 21-1 und LDH korrelierten, sondern lediglich mit den Nukleosomen der Impactmessung im Serum, was darauf schließen lässt, dass die Nukleosomen im ELISA einen eigenständigen unabhängigen Parameter darstellen.

Nukleosomen und Biomarker bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Die Gruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom stellte in dieser Studie die zahlenmäßig größte und auch von der Verteilung des Therapieansprechens die homogenste Gruppe dar, so dass eine genauere Auswertung in diesem Subkollektiv erfolgte.

Wie im Gesamtkollektiv zeigten alle untersuchten Parameter spätestens nach zwei Tagen signifikante Konzentrationsänderungen. Für die Biomarker mit hohem Umsatz und kurzer Halbwertszeit wie Nukleosomen und LDH war dies zu erwarten, im Gegensatz zu den Tumormarkern CEA und CA 19-9, die als relativ stabil gelten und deren Messung deshalb im Follow-up von Kolorektalkarzinompatienten von den Leitlinien auch nur in Dreimonatsabständen empfohlen wird [Sturgeon 2008].

Die erste Auswertung erfolgte bezüglich der Prädiktion, das heißt eine Voraussage über das Therapieansprechen schon vor Therapie, beziehungsweise in den ersten Tagen nach SIRT. Prätherapeutisch signifikante prädiktive Aussagen waren bei den Zelltodparametern CYFRA 21-1 und LDH sowie den Tumormarkern CEA und CA 19-9 und zusätzlich bei den Leberparametern GOT und CHE vorzufinden. Bezüglich der 24h-Werte fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Responsegruppen für Nukleosomen im ELISA- Test, CA 19-9 und ebenfalls wieder bei CHE, was auf eine potentielle Einsatzmöglichkeit dieser Marker für eine frühzeitige Therapiebeurteilung innerhalb der ersten 24 Stunden nach SIRT hinweist.

Da sich im Kollektiv jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen Therapieansprechen und Überleben zeigte, erfolgte in einem zweiten Schritt eine Auswertung bezüglich der Überlebensprognose, wo sich eine ähnliche Konstellation wie bei der Therapieprädiktion zeigte: CEA konnte als hochsensitiver Marker für Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs mit starker prognostischer Aussagekraft [Goldstein 2005] in dieser Studie bestätigt werden. Die prätherapeutische CEA-Konzentration zeigte sich nicht nur signifikant für das Therapieansprechen, sondern auch für das Überleben. Zusätzlich wiesen die CEA-Werte ein und zwei Tagen nach SIRT prognostische Aussagekraft auf.

Auch bei CA 19-9 waren nicht nur der prätherapeutische Wert, sondern auch die Konzentrationen 24 und 48 Stunden nach Therapie sowohl signifikant für das Therapieansprechen, als auch für das Überleben. Diese Befunde sind konsistent mit Ergebnissen anderer Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass CA 19-9, obwohl es nicht offiziell von den aktuellen europäischen Leitlinien für das Follow-up von Kolorektalkarzinom-Patienten empfohlen wird [Duffy 2007], vor primärer Resektion eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Überlebenszeit hat [Reiter 2000].

Bei CYFRA 21-1 handelt es sich ebenfalls um einen anerkannten Tumormarker, dessen Anwendungsgebiet sich aber vor allem auf das Bronchial- und Mammakarzinom erstreckt [Holdenrieder 2009] [Nakata 2000]. Jedoch sind die Zytokeratin-19 Fragmente vor allem Teil des Zellskeletts, und erhöhte Werte werden bei allen Patienten mit erhöhtem Zellumsatz gemessen [Bodenmüller 1992], wie beispielweise bei Tumorerkrankungen. Dabei werden bei metastasierten Leiden höhere Konzentrationen gefunden als im lokalisierten Stadium [Molina 1994]. Erwartungsgemäß wurden in diesem Patientenkollektiv bereits prätherapeutisch stark erhöhte Werte gefunden, die sich 24 Stunden nach Therapie mehr als verdoppelten und auch am zweiten Tag nach SIRT auf hohem Niveau blieben. Interessanterweise zeigte sich jedoch nur der prätherapeutische Wert signifikant für das Therapieansprechen, wohingegen für das Einjahresüberleben auch die Werte ein und zwei Tage nach SIRT relevant waren.

LDH korrelierte zu allen drei untersuchten Zeitpunkten stark mit CYFRA 21-1 ($R > 0,85$), was plausibel erscheint, da es ebenfalls ein Zelltodprodukt ist. Somit erklärt sich auch, dass es sowohl in seiner Kinetik als auch in seiner prognostischen Aussagekraft ähnliche Ergebnisse wie CYFRA 21-1 aufweist.

Obwohl die Nukleosomen ebenfalls zu den Zelltodprodukten gehören, korrelierten sie – mit dem Handtest gemessen – nur schwach und nur zu einem Zeitpunkt mit LDH und CYFRA 21-1. Bezüglich des Therapieansprechens sowie für das Einjahres- und Gesamtüberleben war vor allem der 24-Stundenwert der Nukleosomen aussagekräftig, wobei niedrigere Werte mit einem guten Therapieansprechen beziehungsweise mit einem längeren Überleben assoziiert waren. In früheren Studien bei Patienten mit Kolorektal- und Pankreaskarzinom unter Radiochemotherapie konnte für keinen Einzelwert eine signifikante Aussage bezüglich des Therapieansprechens getroffen werden, was vielleicht an der niedrigeren Fallzahl in diesen Studien lag. Allerdings hatten – ähnlich den Ergebnissen dieser Studie – ebenfalls Patienten mit einer Progression signifikant höhere Werte innerhalb der ersten drei Tage der Behandlung als Therapieresponder. [Kremer 2006] [Kremer 2005] Auch bei Lungenkarzinompatienten wies ein starker Anstieg der Nukleosomen während der ersten Chemotherapieperiode auf eine Progression hin [Holdenrieder 2001 B] [Holdenrieder 2004A].

Auf den ersten Blick scheinen diese Ergebnisse schwer nachvollziehbar. Eine Bestrahlung führt zu Zelltod. Je akuter und ausgedehnter die apoptotische Reaktion desto besser ist das Therapieansprechen [Meyn 1993], und umso höher sollten dementsprechend die Nukleosomenkonzentrationen sein. Es wurden jedoch unabhängig in mehreren Studien bei verschiedenen Tumorentitäten und Therapieformen [Kremer 2005] [Kremer 2006] [Holdenrieder 2001] [Holdenrieder 2004A] [Holdenrieder 2008] [Holdenrieder 2009] [Guleria 2010] gegenläufige Ergebnisse gefunden, das heißt dass niedrige posttherapeutische Werte mit einem Therapieansprechen beziehungsweise mit einem längeren Überleben assoziiert sind. Eine Hypothese wäre, dass aggressivere Tumoren über eine bessere Blutversorgung verfügen und es so bei maligneren Tumoren zu einem effektiveren Abtransport und somit zu einem stärkeren posttherapeutischen Anstieg kommt. Eine weitere Ursache ist wohl, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden, schlechterem Allgemeinzustand und supprimiertem Immunsystem wohl nur noch ineffektiv und langsam Nukleosomen abbauen können.

CRP ist seit langem bekannt als sensitiver, aber sehr unspezifischer Marker für Inflammation [Pepys 1981], der in der Leber durch Interleukinstimulation synthetisiert wird [Castell 1990]. In letzter Zeit entdeckt man aber neue Anwendungsgebiete. Es hat sich gezeigt, dass es ein starker prognostischer Marker einerseits für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten [Karakas 2009], andererseits für das Überleben operierter Patienten mit Kolorektalkarzinom darstellt [McMillan 2003]. So ist das Ergebnis dieser Studie, dass hohe CRP-Werte mit einem

verkürzten Überleben bei Kolorektalkarzinompatienten assoziiert sind, konsistent mit der allgemeinen Studienlage, im Gegensatz zu dem Marker GOT, der in diesem Setting eine sehr starke prognostische Aussagekraft hat und für den eine solche Korrelation bisher nicht beschrieben wurde.

Erhöhte postinterventionelle GOT-Konzentrationen können das Resultat eines Postemboliesyndroms sein, also einer Schädigung gesunden Lebergewebes durch Ischämie im Rahmen der Therapie. Die erhöhten prätherapeutischen Werte könnten jedoch für eine durch die Metastasierung bereits in ihrer Funktion eingeschränkte und geschädigte Leber stehen und deshalb prognostisch relevant sein. Für GPT und die anderen Leberparameter wie auch für die Pankreasenzyme wurden signifikante Konzentrationsunterschiede im Verlauf festgestellt, die prognostische Aussagekraft dieser Parameter war jedoch eher schwach.

Mit dem Ziel, ein Modell prognostisch unabhängiger Marker zu etablieren, das die bestmögliche prognostische Aussage liefert, wurden in einem nächsten Schritt alle univariat für das Überleben relevanten Marker in eine multivariate Analyse eingebracht. Durch die genau eingehaltenen, eng definierten Einschlusskriterien gingen die klinischen Parameter bei zu großer Ähnlichkeit nicht mit in die Analysen ein. Als Bezugspunkt der Berechnungen wurde aus zwei Gründen die Überlebenszeit und nicht das Therapieansprechen im Staging gewählt. Einerseits handelt es sich dabei um einen „harten Endpunkt“, das heißt, dass bei dieser Auswertung vom Untersucher abhängige Unterschiede in der Beurteilung von bildgebenden Ergebnissen vermieden werden können; andererseits ist die verbleibende Überlebenszeit für den Patienten relevanter als ein Stagingergebnis.

Um Cut-offs nicht willkürlich zu wählen und damit eine mögliche Optimierung beziehungsweise ein „Overfitting“ an die vorliegenden Daten zu vermeiden, wurden die Werteverteilungen eines jeden Parameters in Quartile unterteilt und erst in univariaten Analysen bewertet. Nur die Parameter, die dort eine prognostische Signifikanz aufwiesen, wurden logarithmiert zur Basis zwei, so dass sie in linearer Form in die Berechnungen eingehen konnten. Da es aber erhebliche Korrelationen zwischen den verschiedenen relevanten Parametern gab, wie beispielsweise zwischen GOT und LDH ($R = 0,830$), lag es auf der Hand, dass es mehrere mögliche Kombinationen mit ähnlicher prognostischer Stärke gab. Zur Vermeidung einer zufälligen Kombinationswahl wurden deshalb in einem ersten Schritt alle Kombinationsmodelle von jeweils zwei oder drei prätherapeutischen Werten anhand ihres AICs (Akaike Information Criterion) – ein Maß zur Beurteilung der prognostischen Stärke eines Modells – verglichen. In einem zweiten Schritt wurden die

gleichen Berechnungen angestellt, jedoch unter gleichzeitiger Berücksichtigung der 24-Stundenwerte. Hierbei stellte sich die Frage, ob durch die zusätzlichen Werte eine weitere Verbesserung der Aussagekraft zu erreichen war.

Durch dieses systematische Vorgehen wurde für die prätherapeutische Patientenstratifikation eine Kombination aus zwei prätherapeutischen Parametern (CRP und GOT) gefunden, deren individuelle prognostische Information durch die Bestimmung des 24-Stundenwertes der Nukleosomen noch weiter erhöht werden konnte. Dies zeigt, dass diese drei Werte unabhängig voneinander unterschiedliche pathologische Prozesse und Therapieeffekte abbilden und sich in ihrer prognostischen Aussagekraft durch Kombination noch weiter verstärken können. Diese prognostische Modelle, die natürlich einer weiteren Validierung in prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen bedürfen, können die Grundlage für einen klinischen Risikoscore bilden, der im Hinblick auf Einbindung der SIR-Therapie in die multimodale Therapieplanung bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom [Wasan 2011] von größter Wichtigkeit sein wird.

Nukleosomen und Biomarker bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Im Vergleich zum Kollektiv der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom verhalten sich die Marker bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Allgemeinen etwas träger. Zwar ist bei manchen Parametern, wie beispielsweise CYFRA 21-1 ein über 20-facher Anstieg nach 24 Stunden zu sehen und auch die Nukleosomen im ELISA-Handtest zeigen einen signifikanten, wenn auch nicht so starken Konzentrationsanstieg, aber einige Marker, wie die Nukleosomen im Impact im Serum gemessen, die Tumormarker CEA und CA 15-3, GGT und Lipase unterliegen überhaupt keiner signifikanten Veränderung über den beobachteten Zeitraum.

Insgesamt sind sowohl für das Therapieansprechen als auch für das Einjahresüberleben aus dem gesamten untersuchten Panel nur die Werte des Tumormarkers CA 15-3 signifikant, wohingegen bei den Patienten mit einem kolorektalen Karzinom sowohl für das Therapieansprechen als auch für die Prognose eine Vielzahl an Parametern zumindest zu einem Zeitpunkt signifikant waren. Zum Einen könnte dies an der insgesamt kleineren Kollektivgröße sowie an der geringen Anzahl von Patienten in den Response- und Überlebensgruppen mit der daraus resultierenden ungleichen Verteilung beruhen. Zum Anderen spielt sicher auch die sich stark unterscheidenden Tumorbiologie des Mammakarzinoms eine Rolle.

Dass CA 15-3 aber trotz dieser Umstände sowohl für das Therapieansprechen als auch für das Einjahresüberleben zu allen drei untersuchten Zeitpunkten als singulärer Wert und nicht nur in der dynamischen Betrachtung signifikante prädiktive und prognostische Aussagekraft besitzt, unterstützt seine Stellung als etablierter und aussagekräftiger Tumormarker beim Mammakarzinom [Duffy 2006] [Molina 2005] [Tampellini 1997]. CA 15-3 sollte deshalb in weiteren prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen weiter evaluiert werden.

Ausblicke

SIRT ist auf dem Weg, mit in das Standardtherapieschema von Lebermetastasen aufgenommen zu werden [Wasan 2011], so dass in Zukunft der Einfluss von Antikörpertherapien, die sich in den letzten Jahren zunehmend adjuvant neben den Chemotherapien etablieren konnten, auf das Ergebnis der Radioembolisation untersucht werden muss. Diese Fragestellung ist vor allem hinsichtlich des antiangiogenetischen Effekts der Biologika interessant, da sich damit die Blutversorgung der Metastasen und somit auch das Ansprechen auf SIRT grundlegend ändern könnten.

Einen ähnlichen Effekt könnte auch bei einer Vortherapie von HCC-Patienten mit einer Chemoembolisation auftreten, da hierbei zuführende Tumorgefäße embolisiert und damit verschlossen werden und somit die Mikrosphären den Tumor nicht erreichen können, so dass auch hier dringender Studienbedarf besteht.

Bisher ist SIRT nur als einmalige Therapie möglich, da bis dato die Dosis, mit der das gesunde Lebergewebe belastet wird, nicht kalkulierbar ist und so bei einer zweiten Anwendung das Risiko für eine Strahlenhepatitis sehr stark ansteigt. Könnte man Mikrosphären nach der Applikation in einem bildgebenden Verfahren direkt darstellen, so könnte die Dosis sowohl für das gesunde als auch für das Tumorgewebe errechnet werden. Im Moment liegen die Mikrosphären mit einer Größe im Mikrometerbereich noch weit unter der Auflösungsgrenze von CT und MRT. Jedoch wurde in einer aktuellen Studie die Entwicklung zweier neuer Radiopharmaka vorgestellt, die im Gegensatz zu den jetzigen Yttriumsphären, die reine β -Strahler sind, zusätzlich noch γ -Strahlung emittieren und somit direkt ohne Umwege durch Photonenkameras detektierbar sind. Damit ist in Zukunft eine genauere lokale Dosiseinschätzung möglich, wodurch dann eventuell auch eine Zweittherapie erwogen werden kann. Allerdings müssen auch dafür zuerst Studien zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der neuen Mikrosphären durchgeführt werden. [Bult 2009]

Alles in allem ist es jedoch in jedem Fall für das individuelle Patientenmanagement von größter Wichtigkeit, dass frühzeitig das Therapieansprechen beurteilt und die Überlebenschancen eingeschätzt werden können, um nachfolgende Therapieschritte zu planen. In dieser prospektiven und explorativen Single-Center-Studie wurden Hypothesen zur prädiktiven und prognostischen Aussagekraft verschiedener Biomarker sowie multivariate Modelle von relevanten Biomarker-Kombinationen generiert, die sowohl zur prätherapeutischen Patientenstratifikation, als auch für die frühe Beurteilung des Therapieeffektes genutzt werden können. Wenn diese Ergebnisse in weiteren, umfangreicheren prospektiven Therapiestudien bestätigt werden können, wäre der Einsatz der Blut-basierten Biomarker ein hilfreiches diagnostisches Werkzeug zur Verbesserung des individuellen Managements von Patienten, die sich einer SIR-Therapie unterziehen.

6 Zusammenfassung

Maligne Tumoren sind in Deutschland für etwa 25% der Todesursachen verantwortlich. Selten ist jedoch der Primarius lebenslimitierend, sondern das Auftreten von Metastasen, das je nach Tumorentität und Metastasenlokalisation einen kurativen Therapieansatz verhindert. Häufig manifestieren sich Metastasen in der Leber, bei denen sich neben der operativen Resektion und der systemischen zytostatischen Therapie in den letzten Jahren zunehmend lokale Therapieverfahren etablieren konnten. Eines davon ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT), die sich die doppelte Blutversorgung der Leber zunutze macht. Durch Applikation von β -Strahlung emittierenden Yttrium-Mikrosphären in die tumorversorgende Arteria hepatica wird selektiv das Tumorgewebe geschädigt, unter relativer Schonung des gesunden Lebergewebes, das überwiegend durch die Vena portae versorgt wird. Bis vor kurzem kam SIRT erst nach Ausschöpfung der Standardtherapieverfahren zur Anwendung. Jedoch aufgrund guter Ergebnisse, vor allem bei hepatischen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, wird SIRT nun auch zunehmend zu einem früheren Krankheitszeitpunkt verabreicht, wie eine prospektive Multicenterstudie über die Kombination aus SIRT und einer Chemotherapie nach FOLFOX-Schema als Erstlinien-Behandlung bei nicht resektablen Lebermetastasen zeigt.

Da jedoch SIRT nicht bei allen Patienten gleich wirksam ist und mit beträchtlicher Toxizität einhergehen kann, wäre es optimal schon vor Therapiebeginn prognostische Marker für eine effiziente Patientenstratifikation zu haben, um gezielt Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maß von einer SIRT profitieren. Des weiteren ist die Beurteilung des Therapieerfolgs durch bildgebende Untersuchungen erst nach mehreren Wochen aussagekräftig. Hier wären Verlaufsmarker von großer Bedeutung, anhand derer schon wenige Tage nach SIRT die Therapiewirksamkeit zuverlässig abgeschätzt werden kann, um zeitnah Therapiemodifikationen und -intensivierungen vornehmen zu können. Hierzu bieten sich insbesondere Biomarker an, die die Veränderung der Tumorbiologie und -aktivität, sowie die Tumorschädigung durch die Therapie, oder die körpereigene Immunantwort auf die Tumorerkrankung widerspiegeln. Vorteile der Biomarker sind einerseits die leichte Zugänglichkeit des Untersuchungsmaterials im peripheren Blut, wodurch auch serielle Messungen möglich sind, sowie andererseits die schnelle, sensitive, kostengünstige, zuverlässige und objektivierbare Quantifizierung der Biomarkerkonzentration.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Rolle von im Blut zirkulierenden Tumor-, Organ-, Inflammations- und Zelltod-assoziierten Biomarkern sowohl für die Prognosebeurteilung, wie auch für das Therapiemonitoring vergleichend zu untersuchen.

In diese unizentrische, prospektive Observationsstudie wurden insgesamt 113 Patienten mit hepatischen Metastasen aufgenommen, wobei Patienten mit einem kolorektalen (N=49) und einem Mammakarzinom (N=22) die größten Gruppen darstellten. Blutproben wurden zu definierten Zeitpunkten vor, drei, sechs, 24 und 48 Stunden nach der SIR-Therapie entnommen und nach strengen präanalytischen Standards weiter verarbeitet. Nach Abschluß der Rekrutierung wurden die Studienparameter gesammelt analysiert. Das Therapieansprechen wurde anhand von bildgebenden Untersuchungen (PET-CT und MRT) zwei bis drei Monate nach SIRT in Anlehnung an die RECIST-Kriterien ermittelt. Zudem gingen das Einjahres- und Gesamtüberleben in die Auswertungen ein.

Bei einer Vielzahl der untersuchten Biomarker wurde bereits 24 und 48 Stunden nach SIRT ein deutlicher Anstieg der Wertlagen festgestellt, bei nur wenigen kam es zu einem Werterückgang. Diese Beobachtung traf auf die Gesamtheit der Tumorpatienten, wie auch in unterschiedlicher Ausprägung auf die einzelnen Subgruppen zu.

Hinsichtlich des Therapieansprechens und der Prognoseabschätzung wurden die beiden größten Patientengruppen detailliert evaluiert. Im Kollektiv der kolorektalen Karzinome konnte eine Reihe von Markern, unter anderem CYFRA 21-1, LDH, GOT, CA 19-9 und CHE, bereits prätherapeutisch zwischen Patienten, die im Staging nach SIRT progredient waren, und jenen, die einen stabilen Krankheitszustand oder eine Teilremission hatten, unterscheiden. Zusätzlich diskriminierten die 24-Stundenwerte von CA 19-9, CHE und Nukleosomen zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichem Ansprechen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der prognostischen, univariaten Auswertung hinsichtlich des Einjahresüberleben erzielt. In den multivariaten Analysen bezüglich der Prognose des Gesamtüberlebens zeigte sich die Kombination von CRP und GOT allen anderen möglichen Markerkombinationen von zwei und drei prätherapeutischen Parametern (Modell 1) überlegen. Bei Hinzunahme der 24- Stundenwerte im Modell 2 wurde die prognostische Aussagekraft dieser beiden prätherapeutischen Parameter durch die Nukleosomen weiter gesteigert. Beim Mammakarzinom erwies sich CA 15-3 als hervorragender Marker sowohl für die Therapieprädiktion, wie auch für die Prognoseabschätzung.

Bestätigen sich die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse, insbesondere die prognostischen Modelle, in weiteren, prospektive Studien mit größeren Fallzahlen, lassen sich auf diesen Grundlagen Biomarker-Scores zur prätherapeutischen Patientenstratifikation und zur frühzeitigen Beurteilung des Ansprechens einer SIR-Therapie entwickeln, die zu einer individualisierten und verbesserten Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen beitragen.

7 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Doktorarbeit, die anderen Quellen im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind durch Angaben der Herkunft kenntlich gemacht. Dies gilt auch für Zeichnungen, Skizzen, bildliche Darstellungen sowie für Quellen aus dem Internet. Diese Arbeit wurde ausschließlich an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin vorgelegt.

Eichenau, den 01.10.2012

8 Literaturverzeichnis

Abdel-Misih SR, Schmidt CR, Bloomston PM.

Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases.
World J Surg Oncol. 29;7:72 (2009)

Al-Asfoor A, Fedorowicz Z, Lodge M.

Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases
Cochrane Database Syst Rev. 16;(2):CD006039 (2008)

Aljiffry M., Walsh M., Molinar M

Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009
World J Gastroenterol 14; 15(34): 4240-4262 (2009)

Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B.

Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up.
J Nucl Med. Oct;35(10):1637-44 (1994)

American cancer Society

Cancer Facts and Figures (2009)

American Cancer Society

Breast Cancer: Facts & Figures 2007- (2008)

Amoura Z, Koutouzov S, Piette JC.

The role of nucleosomes in lupus.
Curr Opin Rheumatol 12: 369–373 (2000)

Ariel IM

Radioactive isotopes for adjuvant cancer therapy; animal experimentation and preliminary results in human application
Arch Surg 89:244-9 (1964)

Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, Pizzi G, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Mulcahy MF, Kulik L, Miller F, Yaghami V, Murthy R, Larson A, Omary RA, Salem R

Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay
Radiographics 28(1):81-99 (2008)

Bate D, Guttmann RJ.

Changes in lung and pleura following two-million-volt therapy for carcinoma of the breast.
Radiology. 69(3):372-83 (1957)

Bilbao JI, Reiser MF

Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres
Springer, 1. Auflage, ISBN 978-3-540-35421-5 (2008)

Bilbao JI, de Martino A, de Luis E, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, Martínez de la Cuesta A, Sangro B, García de Jalón JA.

Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings
Cardiovasc Intervent Radiol. 32(4):727-36 (2009)

Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, Ramming KP, Morton DL

Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm
Arch Surg. 135(6):657-62 (2000)

Bodenmüller H, Banauch D, Ofenloch B, et al

Technical evaluation of a new automated tumor marker assay: the Enzymun-Test CYFRA 21-1

Klapdor R, editor, Tumor Associated Antigens, Oncogens, Receptors, Cytokines in Tumor Diagnosis and Therapy at the Beginning of the 90th, Berlin: Springer-Verlag, 137–138 (1992)

Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V.

Prognostic and Therapeutic Significance of Carbohydrate Antigen 19-9 as Tumor marker in Patients with Pancreatic Cancer.

Oncology 70: 255-264 (2006)

Breedis C., Young G.

The blood supply of neoplasms in the liver

Am J Pathol. 30(5):969-77 (1954)

Buccheri G, Ferrigno D

Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview

Lung cancer 34: 65-69 (2001)

Bult W, Vente MA, Zonnenberg BA, Van Het Schip AD, Nijssen JF.

Microsphere radioembolization of liver malignancies: current developments.

Q J Nucl Med Mol Imaging 53(3): 325-35 (2009)

Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL.

The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus.

J Clin Invest. 94: 184–192 (1994)

Burlingame RW, Volzer MA, Harris J, Du Clos TW.

The effect of acute phase proteins on clearance of chromatin from the circulation of normal mice.

J Immunol. 156: 4783–4788 (1996)

Burton MA, Gray BN, Jones C, Coletti A.

Intraoperative dosimetry of ⁹⁰Y in liver tissue.

Int J Rad Appl Instrum B. 16(5):495-8 (1989 A)

Burton MA, Gray BN, Klemp PF, Kelleher DK, Hardy N.

Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver.

Eur J Cancer Clin Oncol. 25(10):1487-91 (1989 B)

Cade D

FOLFOX Plus SIR-SPHERES MICROSPHERES Versus FOLFOX Alone in Patients With Liver Mets From Primary Colorectal Cancer (SIRFLOX)

Clinical Trials Identifikationsnummer NCT00724503

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00724503?term=NCT00724503&rank=1> (Stand: 30.04.2010)

Campbell AM, Bailey IH, Burton MA.

Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy.

Phys Med Biol. 45(4):1023-33 (2000)

Caralt M, Bilbao I, Cortés J et al.

Hepatic resection for liver metastases as part of the “oncosurgical” treatment of metastatic breast cancer

Ann Surg Oncol. 15:2804-10 (2008)

Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC

Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6

Hepatology 12(5):1179-86 (1990)

Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL

Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases

Ann Surg. 2002 Jun;235(6):759-66

Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, Dornbusch T, Cortesi E
Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases
Cardiovasc Intervent Radiol 32(6):1179-86 (2009)

Cotter TG.
Apoptosis and cancer: the genesis of a research field.
Nat Rev Cancer. 9(7):501-7 (2009)

Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT.
Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients.
Radiology. 224(2):542-7 (2002)

D'Avola D, Lñarraiægui M, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Alegre F, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B
A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma.
Hepatogastroenterology. 56(96):1683-8 (2009)

de Baere T, Elias D, Dromain C, et al.
Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow up of more than 1 year. AM J Roentgenol 175, 1619-1625 (2000)

de Bruin EC, Medema JP.
Apoptosis and non-apoptotic deaths in cancer development and treatment response.
Cancer Treat Rev. 34(8):737-49 (2008)

de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Ducreux M, Lévi F, Paule B, Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, Adam R.
Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases.
Ann Surg Oncol. 17(4):1010-23 (2010)

de Herder WW.
Biochemistry of neuroendocrine tumours.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21(1):33-41 (2007)

Destatis- Statistisches Bundesamt Deutschland
Herz-Kreislauf-erkrankungen sind die häufigste Todesursache
Pressemitteilung Nr. 334 vom 15.09.2009 (2009)

Dubinsky T, Cuevas C., Dighe M.
High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications
AJR Am J Roentgenol. 190(1):191-9 (2008)

Duffy MJ, Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N.
CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer.
Int J Biol Markers. 15(4):330-3 (2000)

Duffy MJ
Tumor markers in breast cancer. Are they of clinical value?
Clin. Chem. 52(3): 345-351 (2006)

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomäki P, Sturgeon C, Topolcan O.
Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use.
Eur J Cancer. 43(9):1348-60 (2007)

Dunfee BL, Riaz A, Lewandowski RJ, Ibrahim S, Mulcahy MF, Ryu RK, Atassi B, Sato KT, Newman S, Omary RA, Benson A 3rd, Salem R.
Yttrium-90 radioembolization for liver malignancies: prognostic factors associated with survival.
J Vasc Interv Radiol. 21(1):90-5 (2010)

- Ellinger J**, Bastian PJ, Haan KI, Heukamp LC, Buettner R, Fimmers R, Mueller SC, von Ruecker A. Noncancerous PTGS2 DNA fragments of apoptotic origin in sera of prostate cancer patients qualify as diagnostic and prognostic indicators. *Int J Cancer*. 1;122(1): 138-143 (2008 A)
- Ellinger J**, Bastian PJ, Ellinger N, Kahl P, Perabo FG, Büttner R, Müller SC, Ruecker A. Apoptotic DNA fragments in serum of patients with muscle invasive bladder cancer: a prognostic entity. *Cancer Lett*. 264(2): 274-280 (2008 B)
- Ellinger J**, Wittkamp V, Albers P, Perabo FG, Mueller SC, von Ruecker A, Bastian PJ. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol*. 181(1): 363-371 (2009)
- Emlen W**, Mannik M. Effect of DNA size and strandedness on the in vivo clearance and organ localization of DNA. *Clin Exp Immunol* 56:185-92 (1984)
- Enari M**, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*. 391(6662): 43-50 (1998)
- Fadeel B**, Orrenius S, Zhivotovsky B. Apoptosis in human disease: a new skin for the old ceremony? *Biochem Biophys Res Commun*. 266: 699–717 (1999)
- Fajardo LF**, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med*. 104(11):584-8 (1980)
- Feron O**. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol*. 92(3):329-33 (2009)
- Flamen P**, Vanderlinden B, Delatte P, Ghanem G, Ameye L, Van Den Eynde M, Hendlisz. A Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol*. 21;53(22):6591-603 (2008)
- Foster JH**. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 4: 170-179 (1984)
- Fournie GJ**, Courtin JP, Laval F, Chale JJ, Pourrat JP, Pujazon MC, et al. Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patients suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours. *Cancer Lett*. 91: 221–227 (1995)
- Fried MW**, Connaghan DG, Sharma S, Martin LG, Devine S, Holland K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology* 24:588-591 (1996)
- Gal S**, Fidler C, Lo YM, Taylor M, Han C, Moore J, et al. Quantitation of circulating DNA in the serum of breast cancer patients by real-time PCR. *Br J Cancer*. 90: 1211–1215 (2004)
- Galluzzi L**, Maiuri MC, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, Kroemer G. Cell death modalities: classifications and pathophysiological implications. *Cell Death Differ* 14:1237-1243 (2007)
- Gauthier VJ**, Tyler LN, Mannik M. Blood clearance kinetics and liver uptake of mononucleosomes in mice. *J Immunol*. 156: 1151–1156 (1996)

- Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, Van Buskirk M, Thurston K.**
Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk-stratification analysis.
J Vasc Interv Radiol. 16(2 Pt 1):195-203 (2005 A)
- Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, Van Buskirk M, Thurston K.**
Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities.
J Vasc Interv Radiol. 16(2 Pt 1):205-13 (2005 B)
- Goldstein MJ, Mitchell EP.**
Carminoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest. 323(4): 338-51 (2005)
- Golf P., Freedman SO.**
Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J Exp Med 122: 467-81 (1965)
- Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, Gebiski V**
Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer
Ann Oncol 12(12):1711-20 (2001)
- Grizzi F, Franceschini B, Hamrick C, Frezza EE, Cobos E, Chiriva-Internati M.**
Usefulness of cancer-testis antigens as biomarkers for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.
J Transl Med. 23;5:3 (2007)
- Grunstein M**
Histone acetylation in chromatin structure and transcription.
Nature 389 (1997)
- Gulec Sa, Mesoloras G, Dezarn WA et al.**
Safety and efficacy evaluation of Y-90 microsphere treatment using medical internal radiation dosimetry (MIRD) in patients with liver malignancies
J Nucl Med 47:493P (2006)
- Gulec SA, Siegel JA.**
Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with 90Y-microspheres.
J Nucl Med. 48(12):2080-6 (2007)
- Guleria R, Kumar S, Singh V, Bharti AC**
Plasma nucleosome levels might predict response to therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.
Clin Lung Cancer. 2010 Jan;11(1):36-44.
- Hanahan D, Weinberg R.A.**
The hallmarks of cancer
Cell 100, 57-70 (2000)
- Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al.**
American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer
J Clin Onc 25 (2007)
- Hawkins M., Dawson L**
Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinom. From Palliation to Cure
Cancer 15;106(8):1653-63. Review (2006)
- Hengartner MO.**
Apoptosis: Corraling the corpses.
Cell. 104: 325–328 (2001)

- Herrera LJ**, Raja S, Gooding WE, El-Hefnawy T, Kelly L, Luketich JD, et al.
Quantitative analysis of circulating plasma DNA as a tumor marker in thoracic malignancies.
Clin Chem. 51: 113–118 (2005)
- Hoe Al**, Royle Gt, Taylor I
Breast liver metastases- incidence, diagnosis and outcome
J R Soc Med. 84: 714-6 (1991)
- Ho S**, Lau WY, Leung TW, Chan M, Chan KW, Lee WY, Johnson PJ, Li AK.
Tumour-to-normal uptake ratio of Y⁹⁰ microspheres in hepatic cancer assessed with Tc^{99m} macroaggregated albumin.
Br J Radiol. 70(836):823-8 (1997)
- Holdenrieder S**, Stieber P, Bodenmüller H, Busch M, Fertig G, Fürst H, Schalhorn A, Schmeller N, Untch M, Seidel D
Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases
Int J Cancer 20;95(2):114-20 (2001 A)
- Holdenrieder S**, Stieber P, Bodenmueller H, Busch M, von Pawel J, Schalhorn A, et al.
Circulating nucleosomes in serum.
Ann N Y Acad Sci. 945: 93–102 (2001 B).
- Holdenrieder S**, Stieber P, Bodenmüller H, Fertig G, Fürst H, Schmeller N, Untch M, Seidel D
Nucleosomes in serum as a marker for cell death.
Clin Chem Lab Med. 39(7):596-605 (2001 C)
- Holdenrieder S**, Stieber P, von Pawel J, Raith H, Nagel D, Feldmann K, Seidel D
Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer
Clin Cancer Res 15;10(18 Pt 1):5981-7 (2004 A)
- Holdenrieder S**, Stieber P.
Apoptotic markers in cancer.
Clin Biochem 37: 605–617 (2004 B)
- Holdenrieder S**, Stieber P.
Therapy control in oncology by circulating nucleosomes.
Ann N Y Acad Sci. 1022: 211-216 (2004 C)
- Holdenrieder S**, Holubec L Jr, Topolcan O, Finek J, Stieber P.
Circulating nucleosomes and cytokeratin 19-fragments in patients with colorectal cancer during chemotherapy.
Anticancer Res. 25(3A): 1795-1801 (2005)
- Holdenrieder S**, Nagel D, Schalhorn A, Heinemann V, Wilkowski R, von Pawel J, Raith H, Feldmann K, Kremer AE, Müller S, Geiger S, Hamann GF, Seidel D, Stieber P
Clinical relevance of circulating nucleosomes in cancer
Ann N Y Acad Sci, 1137:180-9 (2008)
- Holdenrieder S**, von Pawel J, Dankelmann E, Duell T, Faderl B, Markus A, Siakavara M, Wagner H, Feldmann K, Hoffmann H, Raith H, Nagel D, Stieber P.
Nucleosomes and CYFRA 21-1 indicate tumor response after one cycle of chemotherapy in recurrent non-small cell lung cancer.
Lung Cancer. 63(1): 128-35 (2009)
- Iñarrairaegui M**, Martinez-Cuesta A, Rodríguez M, Bilbao JJ, Arbizu J, Benito A, Alegre F, D'Avola D, Ignacio Herrero J, Quiroga J, Prieto J, Sangro B.
Analysis of Prognostic Factors After Yttrium-90 Radioembolization of Advanced Hepatocellular Carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. [Epub ahead of print] (2010)

Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, Tatsch K, Lubiensky A, Reiser MF, Helmberger T.

Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres.
Eur Radiol. 17(5):1320-30 (2007 A)

Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK

Entwicklung und Perspektiven radioablativer Verfahren
Radiologe. 47(12):1083-8. Review. (2007 B)

Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Reiser MF, Helmberger TK.

Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer.
J Vasc Interv Radiol. 19(5):683-90 (2008 A)

Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Helmberger TK, Reiser MF.

Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases.
J Vasc Interv Radiol. 19(8):1187-95 (2008 B)

Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K, Trumm C, Reiser MF

Therapieresponse von Lebertumoren nach selektiver interner Radiotherapie
Radiologie 48:839-849 (2008 C)

Jennings FL, Ardena A.

Development of radiation pneumonitis. Time and dose factors.
Arch Pathol. 74:351-60 (1962)

Jinsil Seong

Challenge and Hope in Radiotherapy of Hepatocellular Carcinoma
Yonsei Med J 50(5): 601-612 (2009)

Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, Ryu RK, Omary RA, Salem R.

Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review.
World J Gastroenterol. 21;14(11):1664-9. Review. (2008)

Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA.

Radiaion Hepatitis
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. ;93:200-8 (1965)

Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, Sinigaglia E, Sinha AA, Natale C, et al.

Cell death: apoptosis versus necrosis- a review.
Int J Oncol. 21: 165–170 (2002)

Karakas M, Koenig W

CRP in cardiovascular disease
Herz 34(8):607-13 (2009)

Kauffmann G, Moser E, Sauer R

Radiologie
Elsevier Verlag, 3. Auflage, ISBN 3437444158 (2006)

Keller R, Bruch H-P, Trentz O

Berchtold, Repetitorium Chirurgie
Elsevier, ISBN 978-3-437-42474-8, 1. Auflage (2007)

Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C.

Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1;60(5):1552-63 (2004)

Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al.

Dose selection of resin 90Y-microspheres for liver brachytherapy: a single center review
Brachytherapy 5:103-104 (2006)

Kennedy A, Nag S, Salem R et al.

Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: A consensus panel report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium (REBOC).
Int J Radiation Oncology Biol Phys 68: 13-23 (2007)

Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R.

Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients.
Am J Clin Oncol. 31(3):271-9 (2008)

Kerbel RS

Tumor angiogenesis
N Engl J Med. 8;358(19):2039-49. Review (2008)

Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR.

Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide- ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 4, 239-257 (1972)

Khorasanizadeh S.

The nucleosome: from genomic organization to genomic regulation.
Cell 116, 259-272 (2004)

Kim HC, Chung JW, Lee W, Jae HJ, Park JH.

Recognizing extrahepatic collateral vessels that supply hepatocellular carcinoma to avoid complications of transcatheter arterial chemoembolization.
Radiographics. 25 Suppl 1:S25-39 (2005)

Kondo Y, Kondo S.

Autophagy and cancer therapy.
Autophagy 2(2):85-90 (2006)

Karim-Kos H, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh J

Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s
Eur J Cancer. 44(10):1345-89 (2008)

Kremer A, Wilkowski R, Holdenrieder S, Nagel D, Stieber P, Seidel D.

Nucleosomes in pancreatic cancer patients during radiochemotherapy.
Tumour Biol. 26(1): 44-49 (2005)

Kremer A, Holdenrieder S, Stieber P, Wilkowski R, Nagel D, Seidel D.

Nucleosomes in colorectal cancer patients during radiochemotherapy
Tumour Biol. 27(5):235-42 (2006)

Kronberg RD, Lorch Y.

Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome.
Cell 98:285-94 (1999)

Kuroi K, Tanaka C, Toi M.

Plasma Nucleosome Levels in Node-Negative Breast Cancer Patients.
Breast Cancer. 6(4): 361-364 (1999)

Kuroi K, Tanaka C, Toi M.

Clinical significance of plasma nucleosome levels in cancer patients
Int J Oncol. 19(1):143-8 (2001)

Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC.

Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography.
N Engl J Med. 19;348(25):2500-7 (2003)

- Lawrence** TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF.
Hepatic toxicity resulting from cancer treatment
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 30;31(5):1237-48 (1995)
- Leon** SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ.
Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy.
Cancer Res. 37: 646–650 (1977)
- Leung** TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, Metreweli C, Johnson PJ, Li AK.
Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1;33(4):919-24 (1995)
- Lewandowski** RJ, Thurston KG, Goin JE, Wong CY, Gates VL, Van Buskirk M, Geschwind JF, Salem R.
90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging.
J Vasc Interv Radiol. 16(12):1641-51 (2005)
- Lichtenstein** AV, Melkonyan HS, Tomei LD, Umansky SR.
Circulating nucleic acids and apoptosis. Ann N Y Acad
Sci. 945: 239–249 (2001)
- Lien** WM, Ackerman NB.
The blood supply of experimental liver metastases II: a microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber
Surgery.68(2):334-40 (1970)
- Liu** DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z, Atassi B, Barrett K, Gowland P, Oman B, Lewandowski RJ, Gates VL, Thurston KG, Wong CY.
Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy.
J Vasc Interv Radiol. 16(7):911-35 (2005)
- Locker** GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO.
ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer.
J Clin Oncol.20;24(33):5313-27 (2006)
- Luger** K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ.
Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution
Nature 389:251-60 (1997)
- Macanovic** M, Lachmann PJ.
Measurement of deoxyribonuclease I (DNase) in the serum and urine of systemic lupus erythematosus (SLE)-prone NZB/NZW mice by a new radial enzyme diffusion assay.
Clin Exp Immunol. 108: 220–226 (1997)
- Maebo** A.
Plasma DNA level as a tumor marker in primary lung cancer.
Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 28: 1085–1091 (1990)
- Mahmoud-Ahmed** AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH
Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:810-817 (2002)
- Markowitz** SD, Bertagnolli MM.
Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer.
N Engl J Med. 17;361(25):2449-60 (2009)
- McMillan** DC, Canna K, McArdle CS
Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer
Br J Surg 90(2):215-9 (2003)

- Meyn RE**, Stephens LC, Ang KK, Hunter NR, Brock WA, Milas L, Peters LJ
Heterogeneity in the development of apoptosis in irradiated murine tumours of different histologies
Int J Radiat Biol. 64(5):583-91 (1993)
- Molina R**, Agusti C, Filella X, Jo J, Joseph J, Giménez N, Ballesta AM.
Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and nonmalignant diseases.
Tumour Biol.15(6):318-25 (1994)
- Molina R**, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P.
Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol.
26(6):281-93. Review (2005)
- Mueller S**, Holdenrieder S, Stieber P, Haferlach T, Schalhorn A, Braess J, Nagel D, Seidel D.
Early prediction of therapy response in patients with acute myeloid leukemia by nucleosomal DNA fragments.
BMC Cancer. 6: 143 (2006)
- Murthy R**, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Wallace MJ, Cohen A, Coldwell DM, Kennedy AS, Hicks ME.
Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications.
Radiographics. 25 Suppl 1:S41-55. Review. (2005)
- Nakata B**, Ogawa Y, Ishikawa T, Ikeda K, Kato Y, Nishino H, Hirakawa K
Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma
Cancer, 15;89(6):1285-90 (2000)
- Nicolay NH**, Berry DP, Sharma RA; Medscape.
Liver metastases from colorectal cancer: radioembolization with systemic therapy.
Nat Rev Clin Oncol. 6(12):687-97 (2009)
- Odaka C**, Mizuochi T.
Role of macrophage lysosomal enzymes in the degradation of nucleosomes of apoptotic cells
J Immunol 163:5346-52 (1999)
- Oremek GM**, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH.
Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer
Anticancer Res. 27(4A):1911-5 (2007)
- Pagani O**, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F; ESO-MBC Task Force.
International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?
J Natl Cancer Inst. 7;102(7):456-63 (2010)
- Pandha H.**, Waxman J.
Tumor markers.
Q J Med. 88: 233-241 (1995)
- Parkin D**, Bray F, Ferlay J, Pisani P
Global Cancer Statistics, 2002
CA Cancer J Clin 55:74-108 (2005)
- Pelosi E**, Messa C, Sironi S, Picchio M, Landoni C, Bettinardi V, Gianolli L, Del Maschio A, Gilardi MC
Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 31(7):932-9. (2004)
- Pepys MB**
C-reactive protein fifty years on
Lancet 1:653-7 (1981)
- Peters Kristina**
Experimentelle Untersuchung zur Gewebsablation bei HIFU
Dissertation (2007)

- Pivot X**, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A
A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence
Oncology 58(3):185-90 (2000)
- Plattner H**, Hentschel J.
Taschenlehrbuch Zellbiologie
1. Auflage Stuttgart, Thieme-Verlag, 1997
- Pocard M**, Pouillard P, Asselain B, Salmon RJ
Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors
Eur J Surg Oncol 26:155-9 (2000)
- Pöpperl G**, Helmberger T, Münzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K.
Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors.
Cancer Biother Radiopharm. 20(2):200-8 (2005)
- Putz R.**, Pabst R
Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen, Band II
Urban& Fischer, 21. Auflage, ISBN 3-437-41950-1 (2000)
- Reiter W**, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Warner U, Lamerz R.
Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer.
Anticancer Res.20:5195–5198 (2000)
- Ren N**, Ye QH, Qin LX, Zhang BH, Liu YK, Tang ZY.
Circulating DNA level is negatively associated with the long-term survival of hepatocellular carcinoma patients.
World J Gastroenterol. 12(24): 3911-3914 (2006)
- Renz- Polster H**, Krautzig S, Braun J.
Basislehrbuch Innere Medizin
Elsevier, 3. Auflage, ISBN 3-437-41052-0 (2004)
- Riaz A**, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, Abecassis M, Baker T, Gates V, Nayar R, Miller FH, Sato KT, Omary RA, Salem R
Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres
Hepatology; 49(4):1185-93 (2009)
- Robert Koch Institut**
Krebs in Deutschland 2003 – 2004, Häufigkeiten und Trends
Robert Koch-Institut u. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. Auflage (2008)
- Roche Lexikon Medizin**
Urban& Fischer, 5. Auflage (2003)
- Roswit B**, Malsky SJ, Reid CB.
Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 114(3):460-75 (1972)
- Ruers T**, Bleichrodt RP
Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results
Eur J Cancer. 38(7):1023-33 (2002)
- Rumore P**, Muralidhar B, Lin M, Lai C, Steinman CR.
Hemodialysis as a model for studying endogenous plasma DNA: oligonucleosome-like structure and clearance.
Clin Exp Immunol. 90: 56–62 (1992)
- Sakahira H**, Enari M, Nagata S.
Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis
Nature. 391(6662): 96-99 (1998)

- Salem R**, Lewandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, Courtney A.
Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis.
J Vasc Interv Radiol. 15(4):335-45 (2004)
- Salem R**, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L.
Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes.
Gastroenterology.138(1):52-64 (2010)
- Sangro B**, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, Panizo A, Gil B, Inarrairaegui M, Herrero I, Quiroga J, Prieto J.
Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1;66(3):792-800 (2006)
- Sato KT**, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al.
Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres-safety, efficacy, and survival
Radiology. 247(2):507-15 (2008)
- Sato KT**, Omary RA, Takehana C, Ibrahim S, Lewandowski RJ, Ryu RK, Salem R. The role of tumor vascularity in predicting survival after yttrium-90 radioembolization for liver metastases. J Vasc Interv Radiol.20(12):1564-9 (2009)
- Scheele J**, Stanl R, Altendorf-Hoffmann A
Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history
Br J Surg 77, 1241-1246 (1990)
- Schlag PM**, Benhidjeb T, Stroszczynski C.
Resection and local therapy for liver metastases
Best Pract Res Clin Gastroenterol 16:299-317 (2002)
- Schwarzenbach H**, Stoecklacher J, Pantel K, Goekkurt E.
Detection and monitoring of cell-free DNA in blood of patients with colorectal cancer.
Ann N Y Acad Sci. 1137: 190-196 (2008)
- Seifert KJ**, Morris DL.
Prognostic factors after cryosurgery in the treatment of liver tumors
Arch Surg 126, 1520-1524 (1991)
- Seifert Jk**, Junginger T, Morris DL
A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy
JR Coll Surg Edinb 43, 141-143 (1998)
- Selzner M**, Morse MA, Vredenburg J
Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection
Surgery 127:383-9 (2000)
- Semenza GL**
Targeting HIF-1 for cancer therapy
Nat Rev Cancer. 3(10):721-32. Review. (2003)
- Sharma RA**, Van Hazel GA, Morgan B et al.
Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium 90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin chemotherapy
J Clin Oncol 25:1099-1106 (2007)
- Silva JM**, Silva J, Sanchez A, Garcia JM, Dominguez G, Provencio M, et al.
Tumor DNA in plasma at diagnosis of breast cancer patients is a valuable predictor of disease free survival.
Clin Cancer Res. 8: 3761–3766 (2002)

Sirtex

<http://www.sirtex.com>, Stand 22.09.2011

Solbiati L, Ierace T, Tonolino M, et al.

Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases

Eur J Ultrasound 13, 149-158 (2001)

Sozzi G, Conte D, Mariani L, Lo Vullo S, Roz L, Lombardo C, et al.

Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients.

Cancer Res. 61: 4675-4678 (2001)

Sozzi G, Roz L, Conte D, Mariani L, Andriani F, Lo Vullo S, Verri C, Pastorino U.

Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study.

Am J Respir Crit Care Med. 179(1): 69-74 (2009)

Stieber P, Heinemann V.

Sensible use of tumor markers.

J Lab Med 32: 339-360 (2008).

Strahl BD, Allis CD.

The language of covalent histone modifications.

Nature 403, 41-45 (2000)

Stroun M, Maurice P, Vasioukhin V, Lyautey J, Lederrey C, Lefort F, et al.

The origin and mechanism of circulating DNA.

Ann N Y Acad Sci. 906: 161-168 (2000)

Stubbs Rs, O'Brien I, Correia MM

Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single- centre experience with 100 patients.

Aust. NZ J Surg 76(8):698-703

Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al.

National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers.

Clin Chem. 54(12):e11-79 (2008)

Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ

Serum tumor markers: how to order and interpret them

BMJ 339, 852-858 Review. (2009)

Szasz A.

Hyperthermia, a modality in the wings

J Cancer Res Ther. 3(1):56-66. Review (2007)

Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, Torta M, Gorzegno G, Faggiuolo R, Cannone R, Farris A, Destefanis M, Moro G, Deltetto F, Dogliotti L

Relationship between CA 15-3 serum levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease

Br J Cancer.75(5):698-702 (1997)

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG.

New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.

J Natl Cancer Inst. 2;92(3):205-16 (2000)

van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T.

The Kadota Fund International Forum 2004-clinical group consensus

Int J Hyperthermia. 24(2):111-22 (2008)

- Van Hazel**, G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B
Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer
J Surg Oncol 1;88(2):78-85 (2004)
- Van Nieuwenhuijze** AE, van Lopik T, Smeenk RJ, Aarden LA.
Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis. 62: 10–14 (2003)
- Vercammen** D, Beyaert R, Denecker G, et al.
Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor.
J Exp Med. 187:1477-85 (1998 A)
- Vercammen** D, Beyaert R, Denecker G, et al.
Dual signaling of the Fas receptor: initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways.
J Exp Med. 188: 919-30 (1998 B)
- Verslype** C, Van Cutsem E, Dicato M et al.
The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008.
Suppl 7:vii1-vii6 (2009)
- Vakifahmetoglu** H, Olsson M, Zhivotovsky B.
Death through a tragedy: mitotic catastrophe.
Cell Death Differ. 15(7):1153-62 (2008)
- Vogel** T, Mack M, Straub R.
Thermische Ablation von Lebermetastasen, aktueller Stand und Perspektiven
Radiologe 41, 49-55 (2001)
- Vogl** TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M.
Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update
Eur Radiol. 17(4):1025-34 (2007)
- Vogt** C.
Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkröte. (Alutes obstetricians)
130 Jent und Gassmann (1842)
- Wang** C, Sun C.
C-reaktive Protein and Malignancy: Clinico-pathological Association and Therapeutic Implication
Chang Gung Med J 32:471-82 (2009)
- Wasan** H, Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Salem R.
Integrating Radioembolization With Chemotherapy in the Treatment Paradigm for Unresectable Colorectal Liver Metastases.
Am J Clin Oncol. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
- Weil** M, Jacobson MD, Coles HS, Davies TJ, Gardner RL, Raff KD, Raff MC
Constitutive expression of the machinery for programmed cell death
J Cell Biol 133(5):1053-9 (1996)
- Weiss** L., Grundmann E., Torhorst J et al
Haematogenous metastases patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies
J Pathol 150: 195-203 (1986)
- Wong** CY, Salem R, Qing F, Wong KT, Barker D, Gates V, Lewandowski R, Hill EA, Dworkin HJ, Nagle C.
Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET.
J Nucl Med. 45(11):1892-7 (2004)

Wong CY, Qing F, Savin M, Campbell J, Gates VL, Sherpa KM, Lewandowski RJ, Nagle C, Salem R.
Reduction of metastatic load to liver after intraarterial hepatic yttrium-90 radioembolization as evaluated by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging.
J Vasc Interv Radiol. 16(8):1101-6 (2005)

Wong R, Cunningham D
Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies
J Clin Oncol 26: 5668-5670 (2008)

Wollner IS, Knutsen CA, Ullrich KA, Chrisp CE, Juni JE, Andrews JC, Tuscan MJ, Stetson PL, Ensminger WD.

Effects of hepatic arterial yttrium-90 microsphere administration alone and combined with regional bromodeoxyuridine infusion in dogs.

Cancer Res. 15;47(12):3285-90 (1987)

Wood TF, Rose DM, Chung M, et al.

Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors, indications, limitations, and complications
Ann Surg Oncol 7, 593-600 (2000)

Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, Robertson JF, Evans AJ
Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer.Br J Cancer. 21;89(2):284-90 (2003)

Yavas O, Hayran M, Ozisik Y

Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis

Tumori. 93(6):580-6 (2007)

Yip D, Allen R, Ashton C, Jain S.

Radiation-induced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium microspheres in the treatment of metastatic colon cancer.

J Gastroenterol Hepatol. 19(3):347-9 (2004)

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Aktivität
AIC	Akaike information criterion
AP	Alkalische Phosphatase
BSA	Body surface area (Körperoberfläche)
CA	Cancer-antigen
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinogenes embryonales Antigen
CHE	Cholinesterase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 19
DNS	Desoxyribonukleinsäure = Erbgut
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
eV	Elektronenvolt
GGT	Gammaglutamyltranspeptidase
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HAC	Hepatic artery chemotherapy
HAI	Hepatic artery infusion
HCC	Hepatozelluläres Karcinom
HIFU	High intensity focused ultrasound hochenergetisch fokussierter Ultraschall
INR	International normalized ratio
kDa	Kilodalton, atomare Masseneinheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LITT	Laser induced thermo therapy
M	Masse
MHz	Megahertz
MIRD	Medical internal radiation dose
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mikrosphären

N-HS	Nukleosomen im Handtest Serum, ELISA- Test
N-IS	Nukleosomen im Impact im Serum
N-IP	Nukleosomen im Impact im Plasma
NMR	Nuclear magnetic resonance
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTT	Partial thromboplastin time
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced liver disease
SIRT	Selective internal radiation therapy
SPECT	Singel photon emission computer tomography
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TIPS	Transhepatischer portosystemischer Shunt
T/N	tumor-to-normal-uptake-ratio
V	Volumen
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VOD	Veno-occlusive disease
WHO	World health organisation
5-FU	5-Floururacil (Chemotherapeutikum)
¹⁸ F-FDG	Flour18-Desoxyglucose

9.2 Bestätigung Ethikkommission

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität
Vorsitzender: Prof. Dr. Gustav Paumgartner

Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninstr. 15 81377 München

Frau
Dr. P. Stieber
Inst. f. Klinische Chemie
Klinikum Großhadern

- im Hause -

Ludwig—
Maximilians—
Universität—
München—

LMU

Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: (089) 7095 4609
Fax: (089) 7095 7609
e-mail: Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
02.02.2006

Projekt Nr. 093/02

Therapeutisches Monitoring anhand von Apoptose- Produkten im Serum

Sehr geehrte Frau Kollegin Stieber,
sehr geehrter Herr Kollege Holdenrieder,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 31.01.2006 mit einem Amendment (Wiederaufnahme der Studie ohne Änderungen zum ursprünglichen Protokoll) zu der o.g. Studie. Dabei lagen im Einzelnen zur Begutachtung vor:

- aktualisierte Patienteninformation und Einverständniserklärung.

Vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Amendment, so dass die schon ausgesprochene ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit weiter Gültigkeit hat.

Ich wünsche Ihrer Studie weiterhin einen guten Verlauf.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Paumgartner
Vorsitzender der Ethikkommission

P.S.: Für zukünftige Anträge an die EK siehe: Richtlinien für den Antrag an die Ethikkommission (Version 30.07.2005). Internetadresse: <http://www.med.uni-muenchen.de/Ethikkommission>

9.3 Einzelverläufe

Die Einzelverläufe aller in der Studie untersuchten Patienten sind im folgenden Kapitel dargestellt. Darin wird jeder gemessene Laborwert zu den verschiedenen Zeitpunkten (Basiswert vor SIRT, drei, sechs, 24 und 48 Stunden nach Therapie) für jeden Patienten auf einer Seite dargestellt.

In der ersten Grafik oben links auf der Seite befinden sich jeweils die absoluten Wertelagen, oben rechts die relativen Wertelagen der drei verschiedenen Nukleosomenmessungen.

Alle anderen folgenden Laborparameter wurden wegen der unterschiedlichen Größenordnungen in relativen Werten angegeben. Die Referenzwerte sind in jeder Grafik in der Legende integriert und beziehen sich auf den prätherapeutischen Wert, der jeweils als eingesetzt wird. Sollte kein prätherapeutischer Wert vorhanden sein, ist auch eine Darstellung der posttherapeutischen Daten somit nicht möglich.

Die linke, mittlere Grafik zeigt den Verlauf der jeweils tumorspezifischen Tumormarker, sowie CEA, CYFRA 21-1 und CRP, die rechte, mittlere Grafik stellt den Verlauf der Cholestaseparameter Bilirubin, GGT und AP dar. In der Grafik links unten werden die Leberwerte GOT, GPT sowie LDH und in der Grafik rechts unten die Parameter Amylase, Lipase und CHE gezeigt.

Zusätzlich wird am Steitenende der Patient mit Alter, Geschlecht, Diagnose, Therapieansprechen nach drei Monaten und Überlebenszeit charakterisiert.

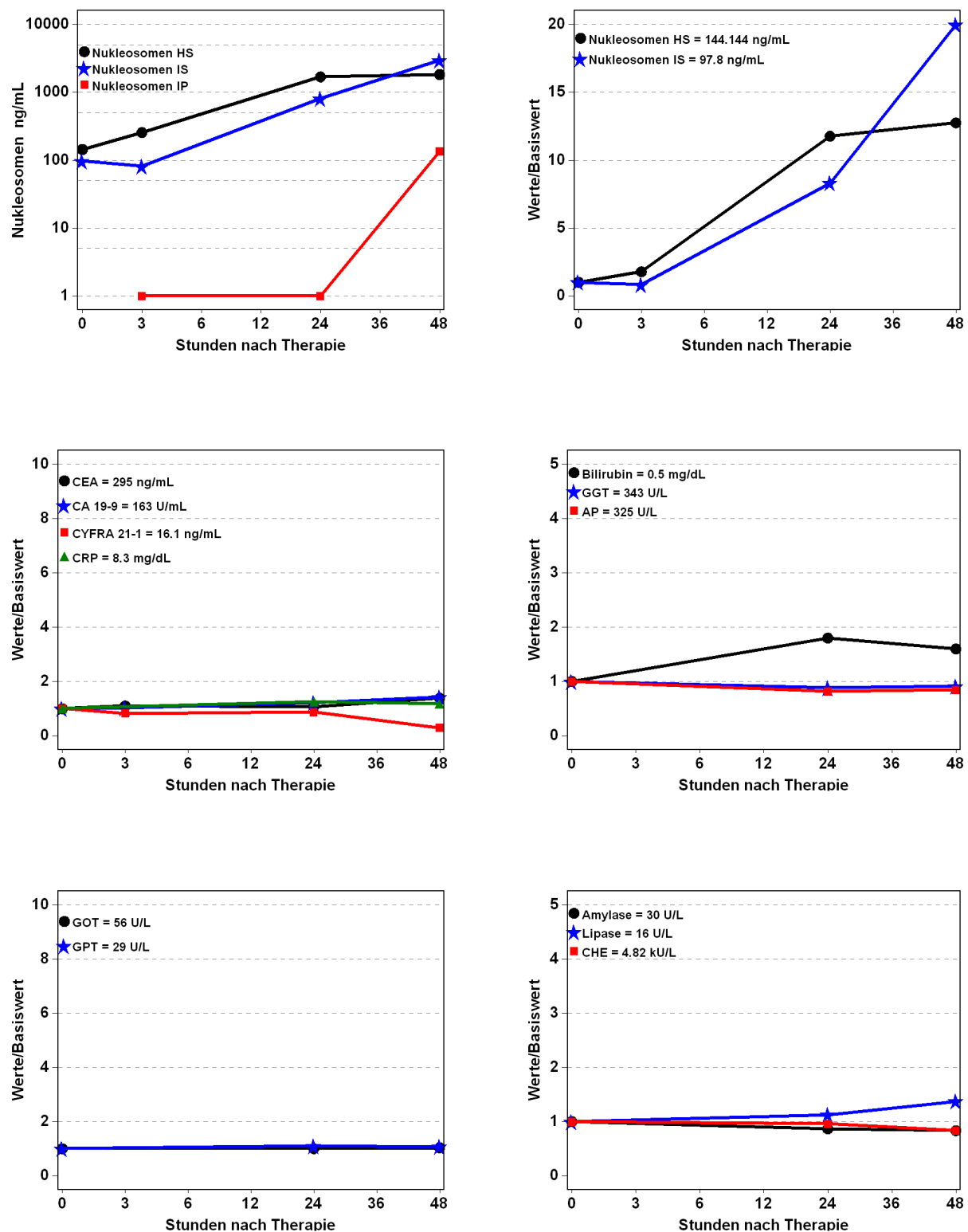


Abb. 106: Patient 61 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,5 Monate nach SIRT verstorben

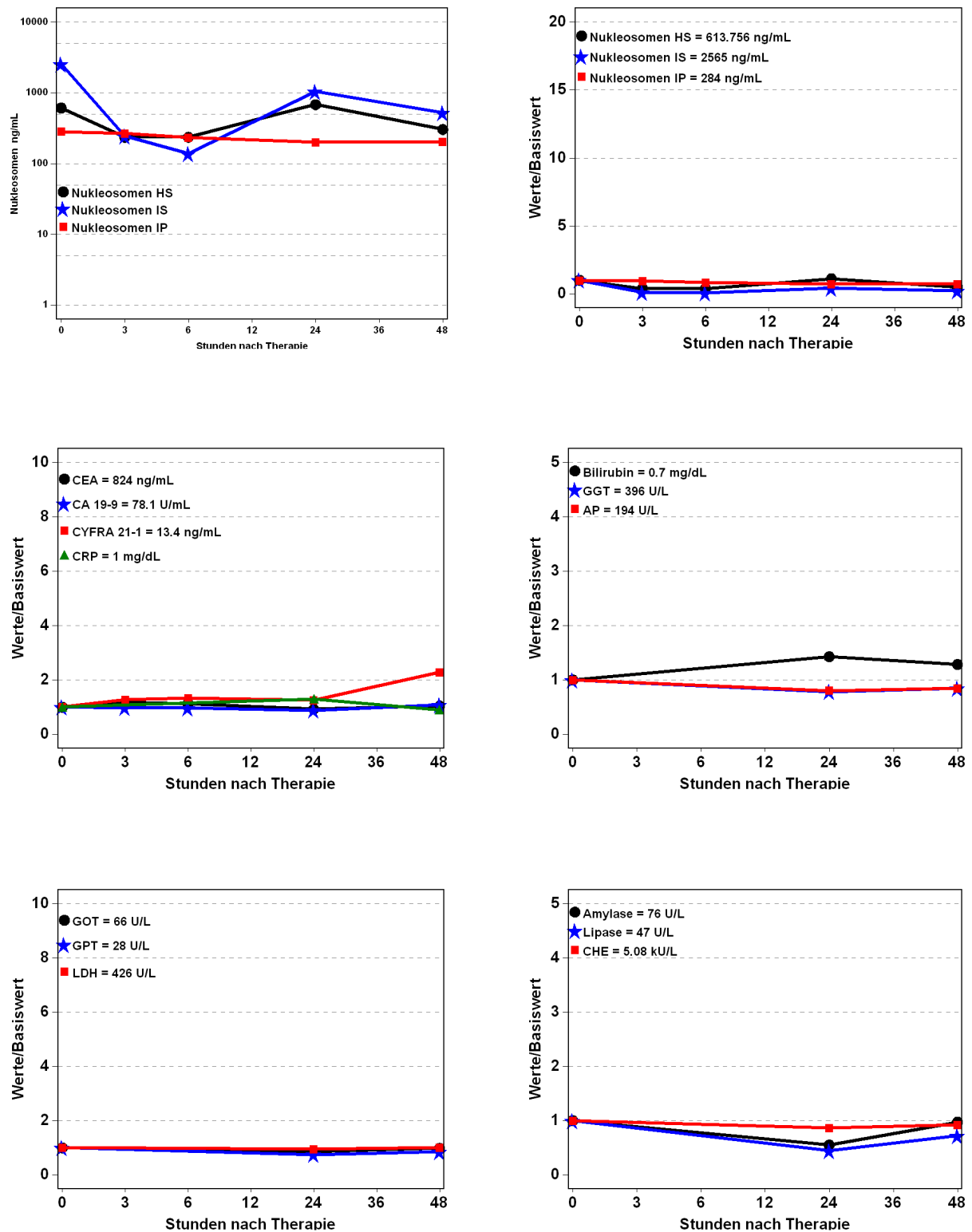


Abb. 107: Patient 58 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 7,8 Monate nach SIRT verstorben

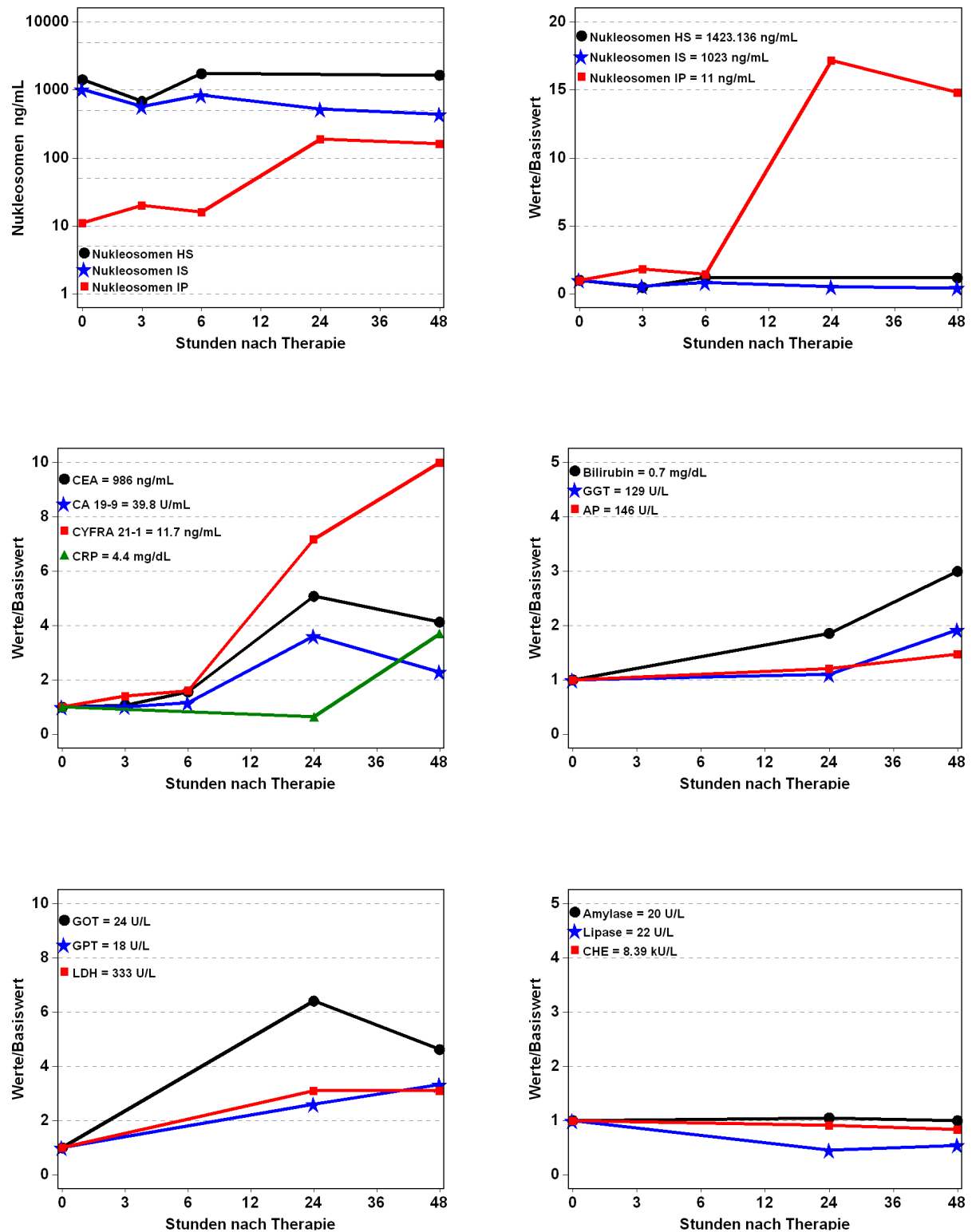


Abb. 108: Patient 69 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 18,8 Monate nach SIRT verstorben

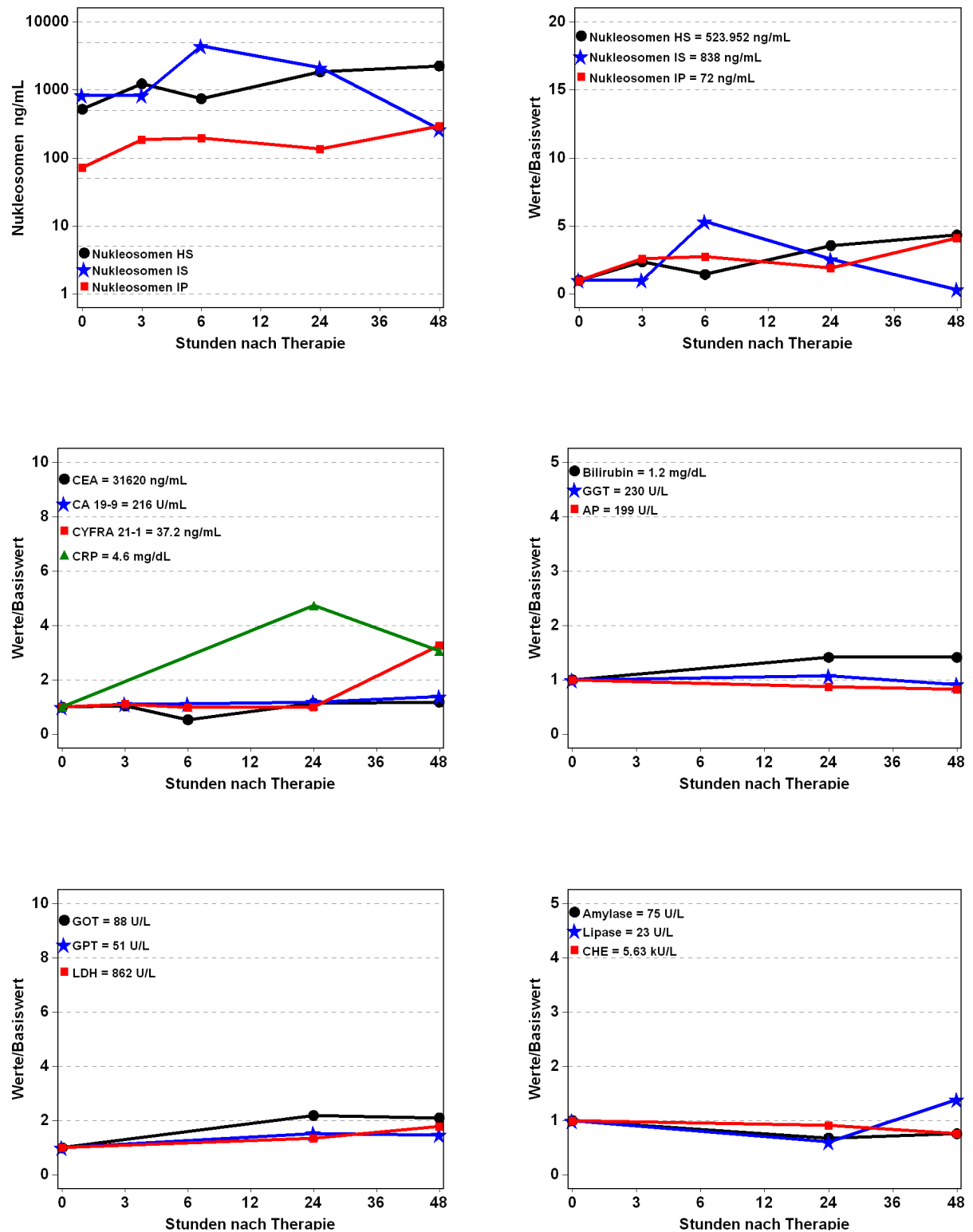


Abb. 109: Patient 72 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 2,8 Monate nach SIRT verstorben

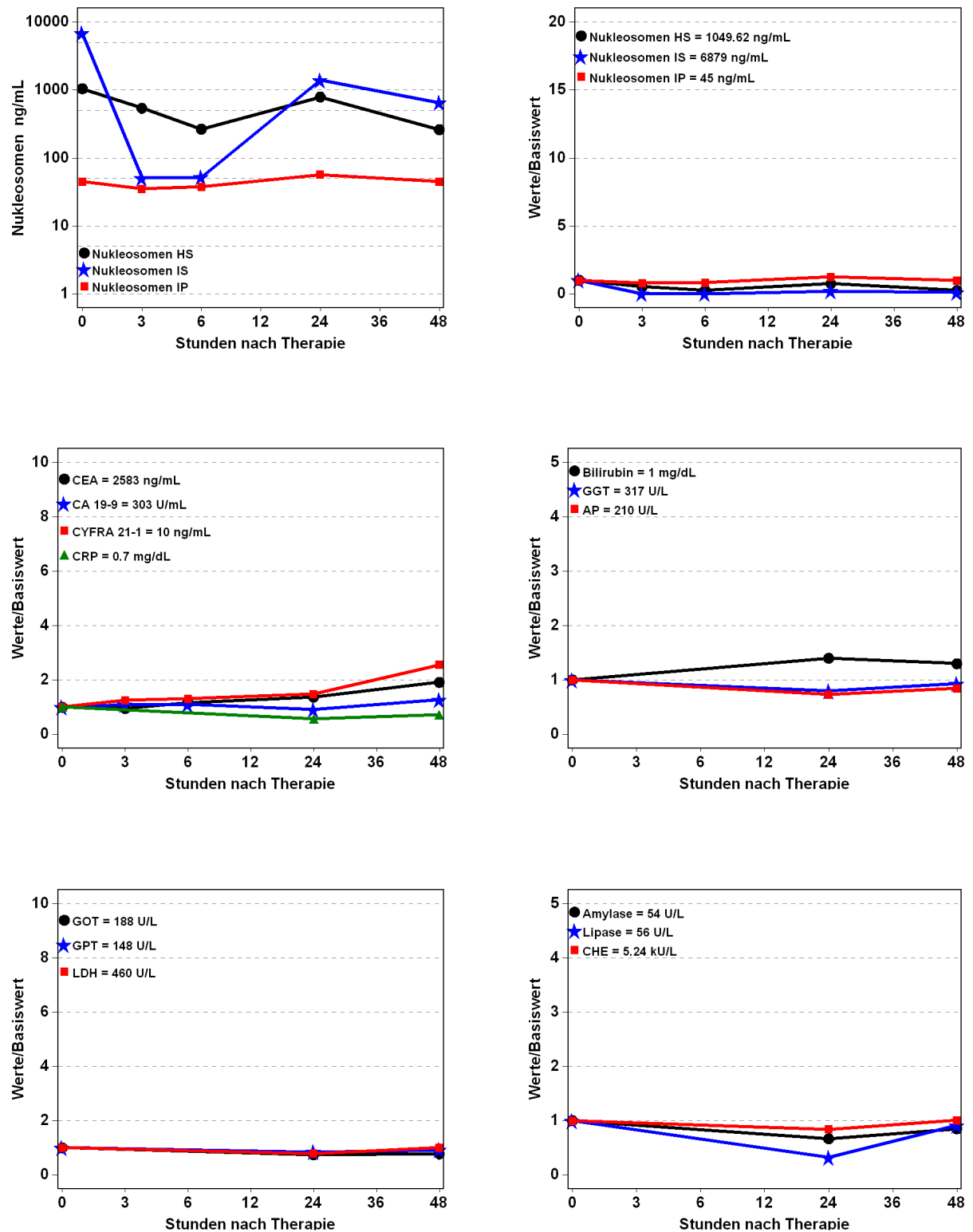


Abb. 110: Patient 64 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 3,4 Monate nach SIRT verstorben

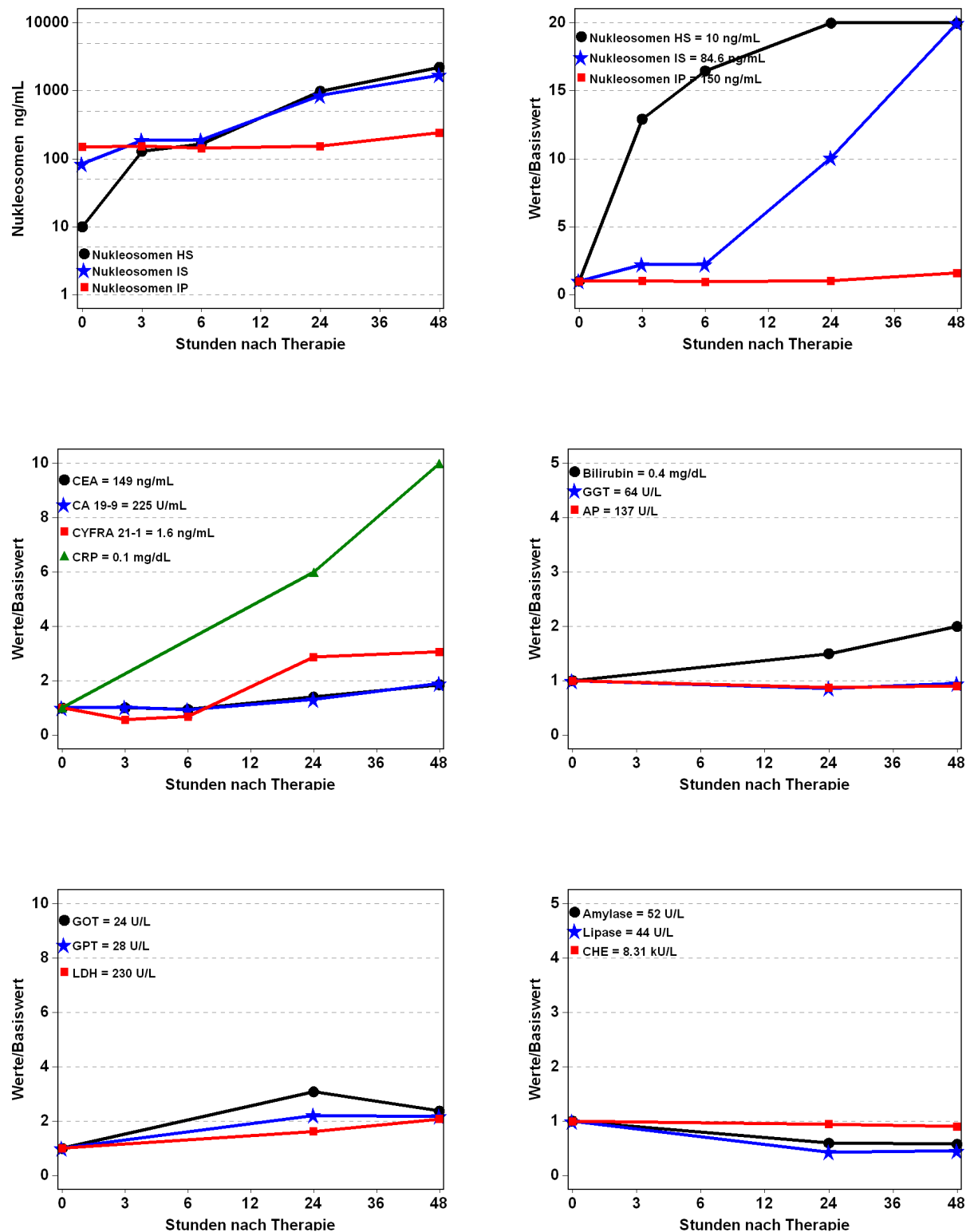


Abb. 111: Patient 50 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 19,6 Monate nach SIRT verstorben

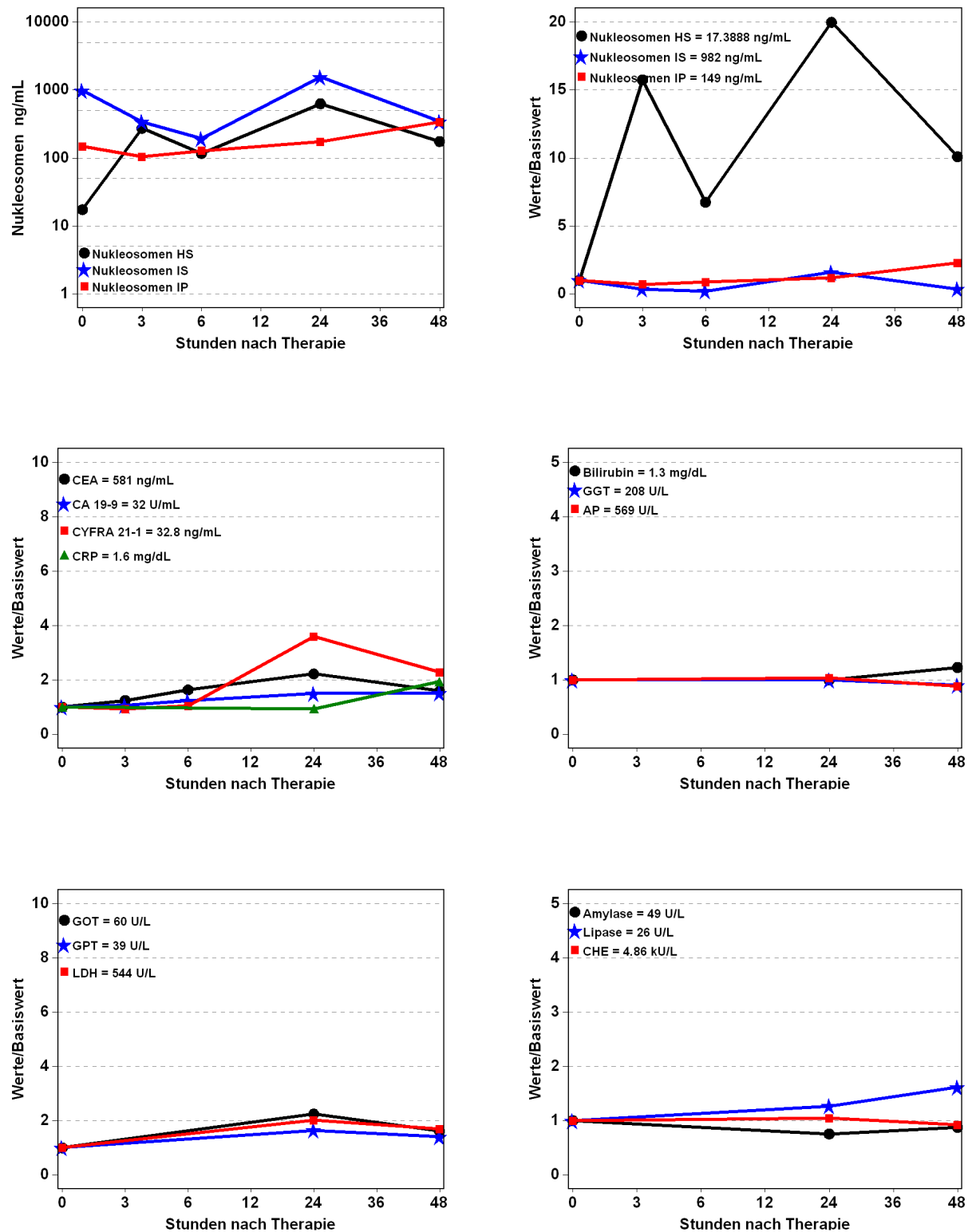


Abb. 112: Patient 67 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 15,0 Monate nach SIRT verstorben

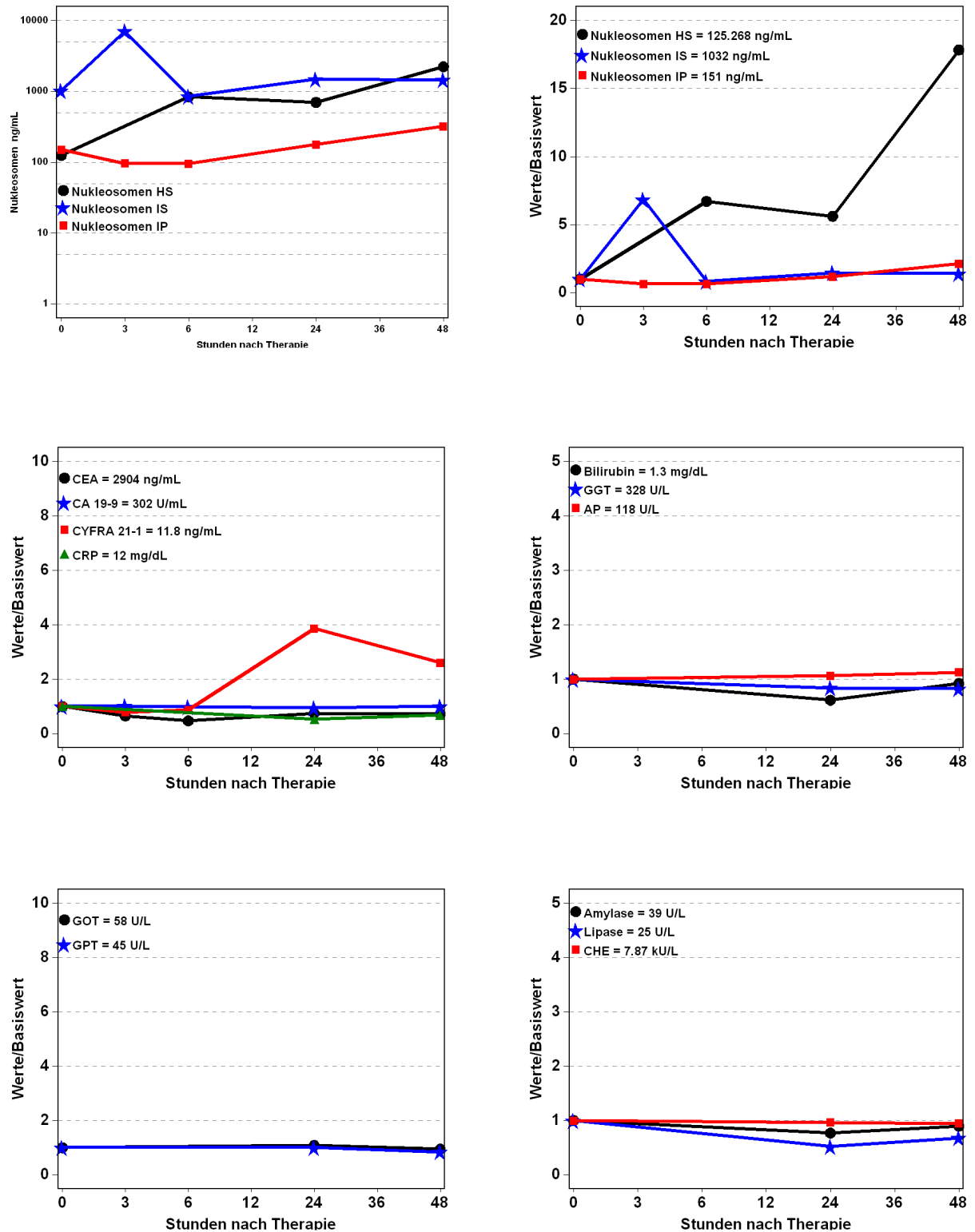


Abb. 113: Patient 69 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,6 Monate nach SIRT verstorben

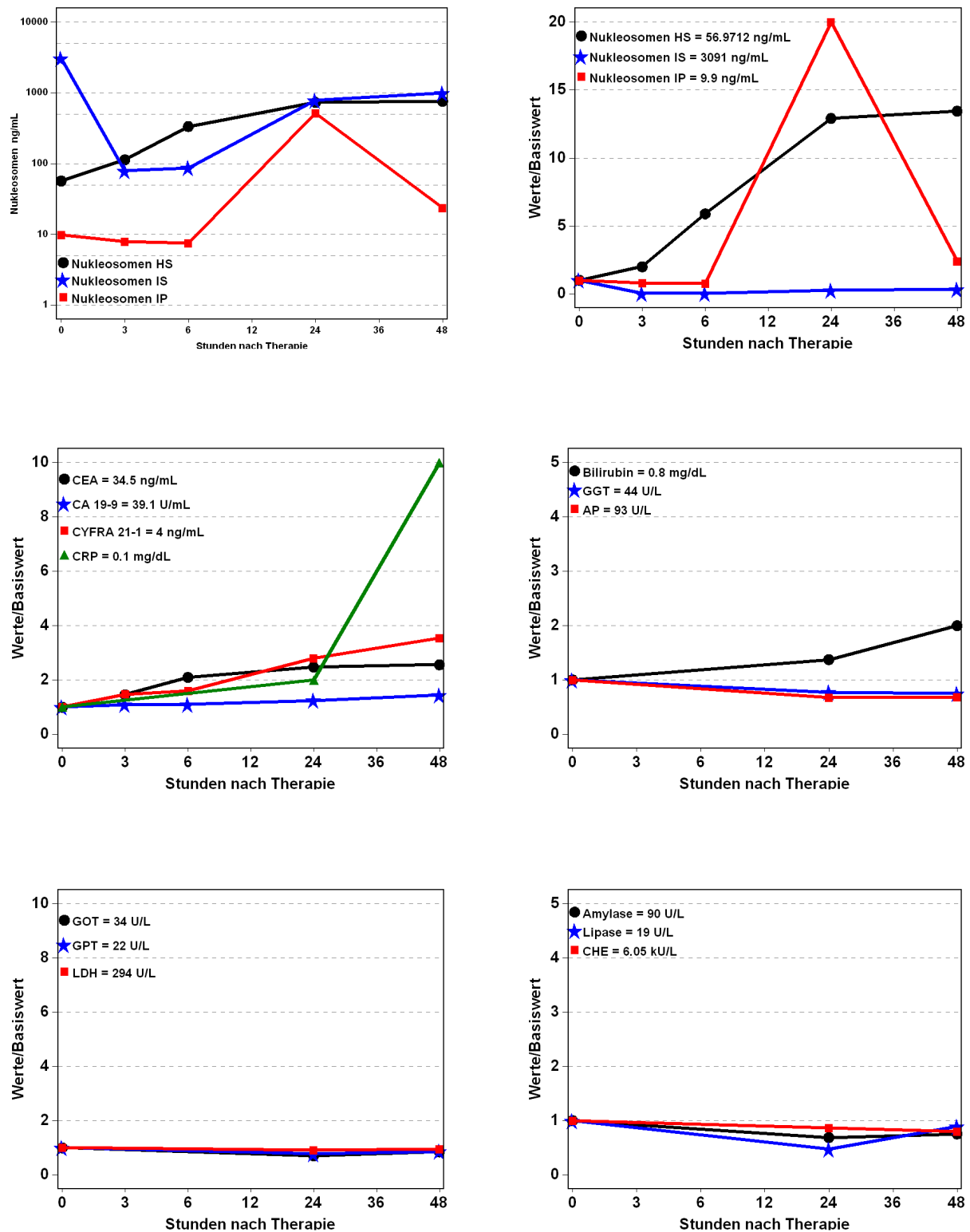


Abb. 114: Patient 47 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (21,5 Monate nach SIRT) nicht verstorben

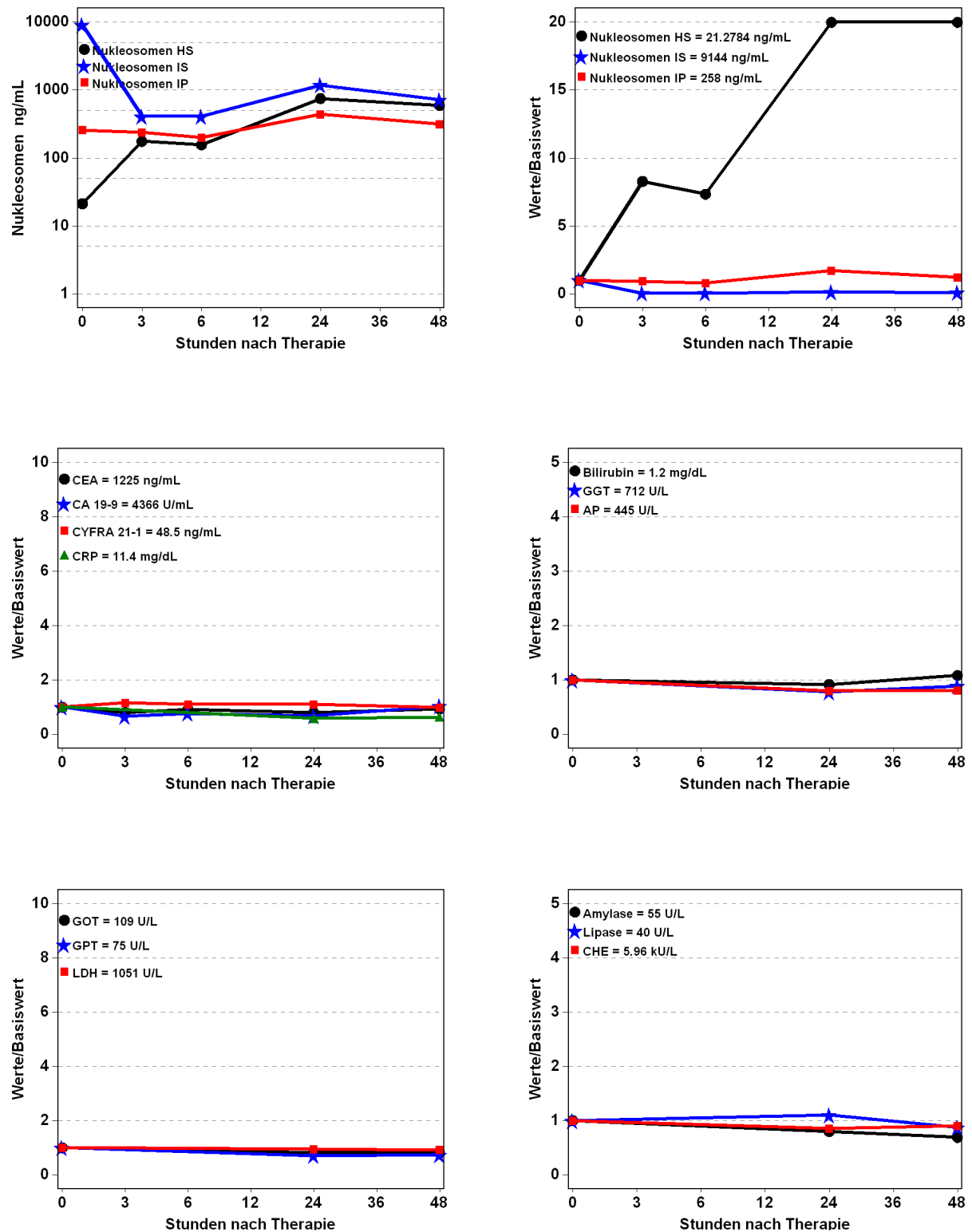


Abb. 115: Patient 49 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 2,5 Monate nach SIRT verstorben

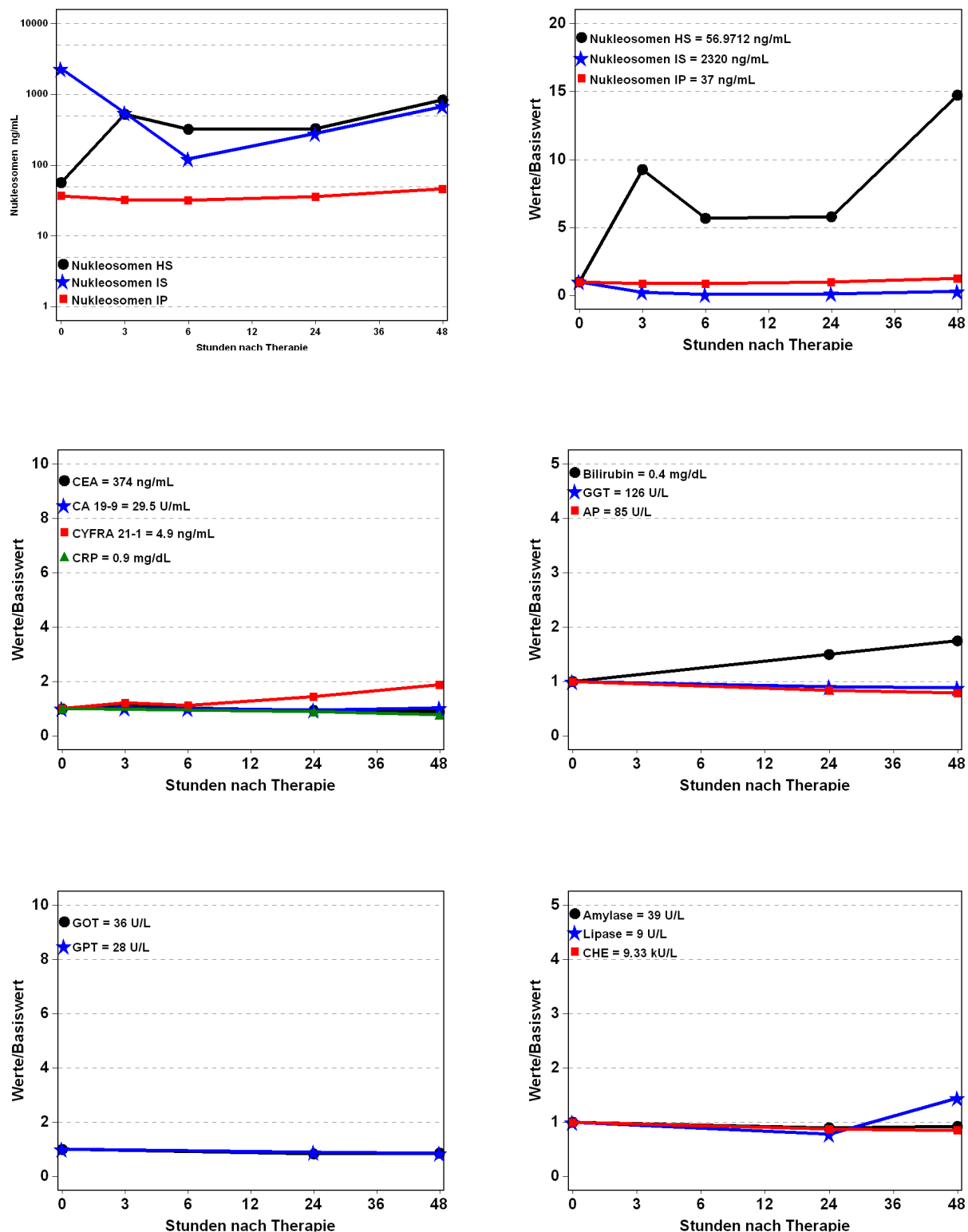


Abb. 116: Patient 57 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (20,1 Monate nach SIRT) nicht verstorben

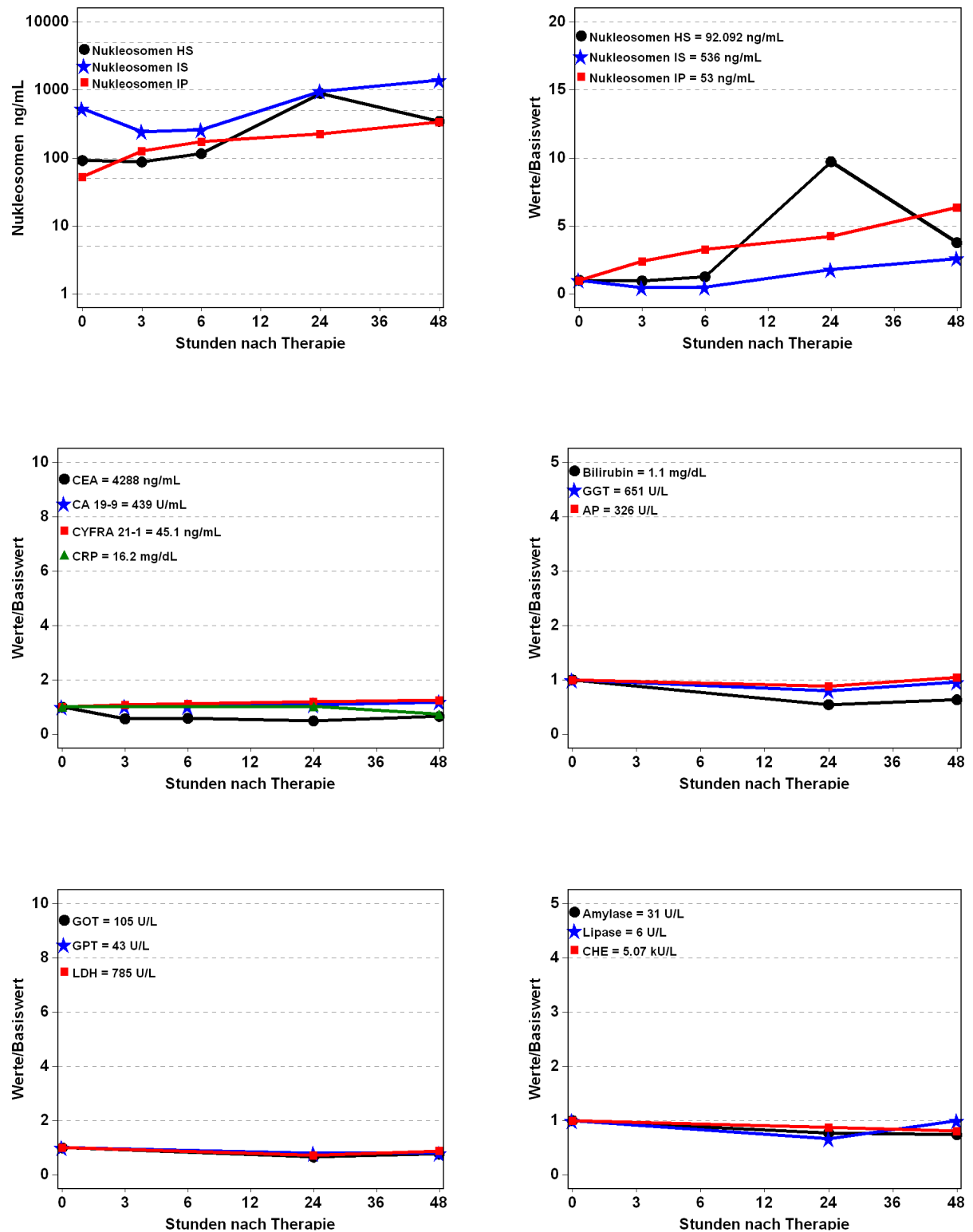


Abb. 117: Patient 62 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,1 Monate nach SIRT verstorben

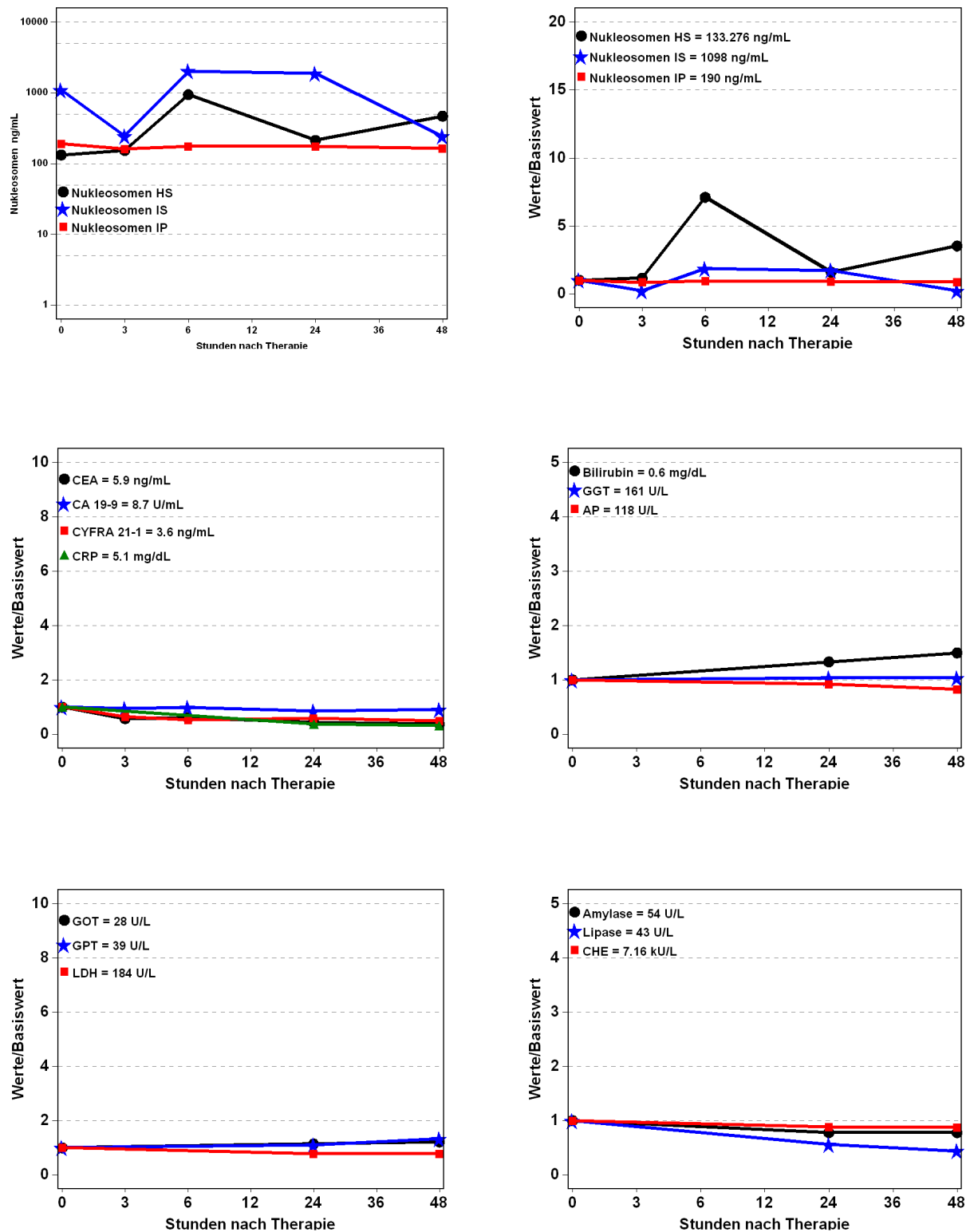


Abb. 118: Patient 68 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (17,9 Monate nach SIRT) nicht verstorben

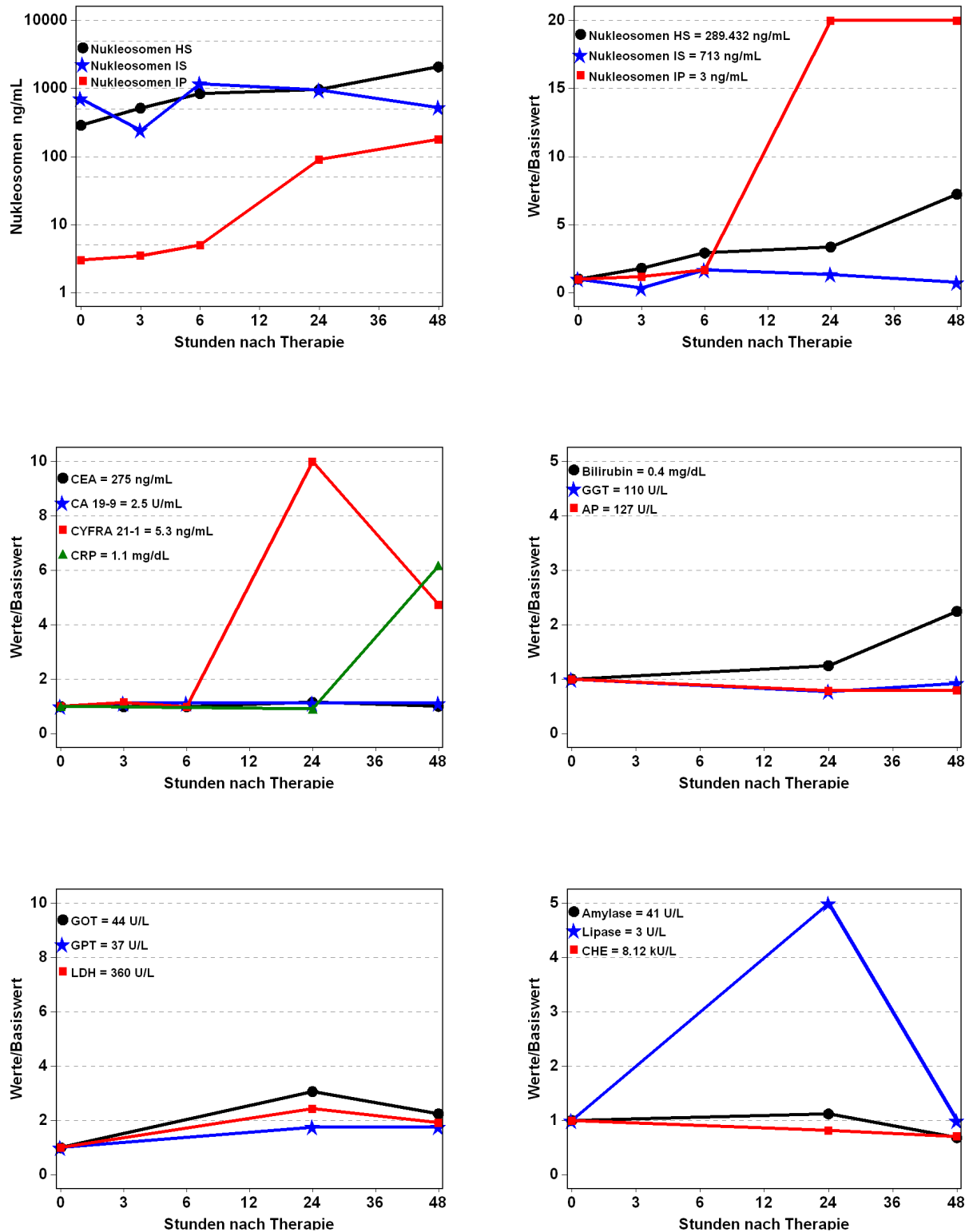


Abb. 119: Patient 68 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 17,9 Monate nach SIRT verstorben

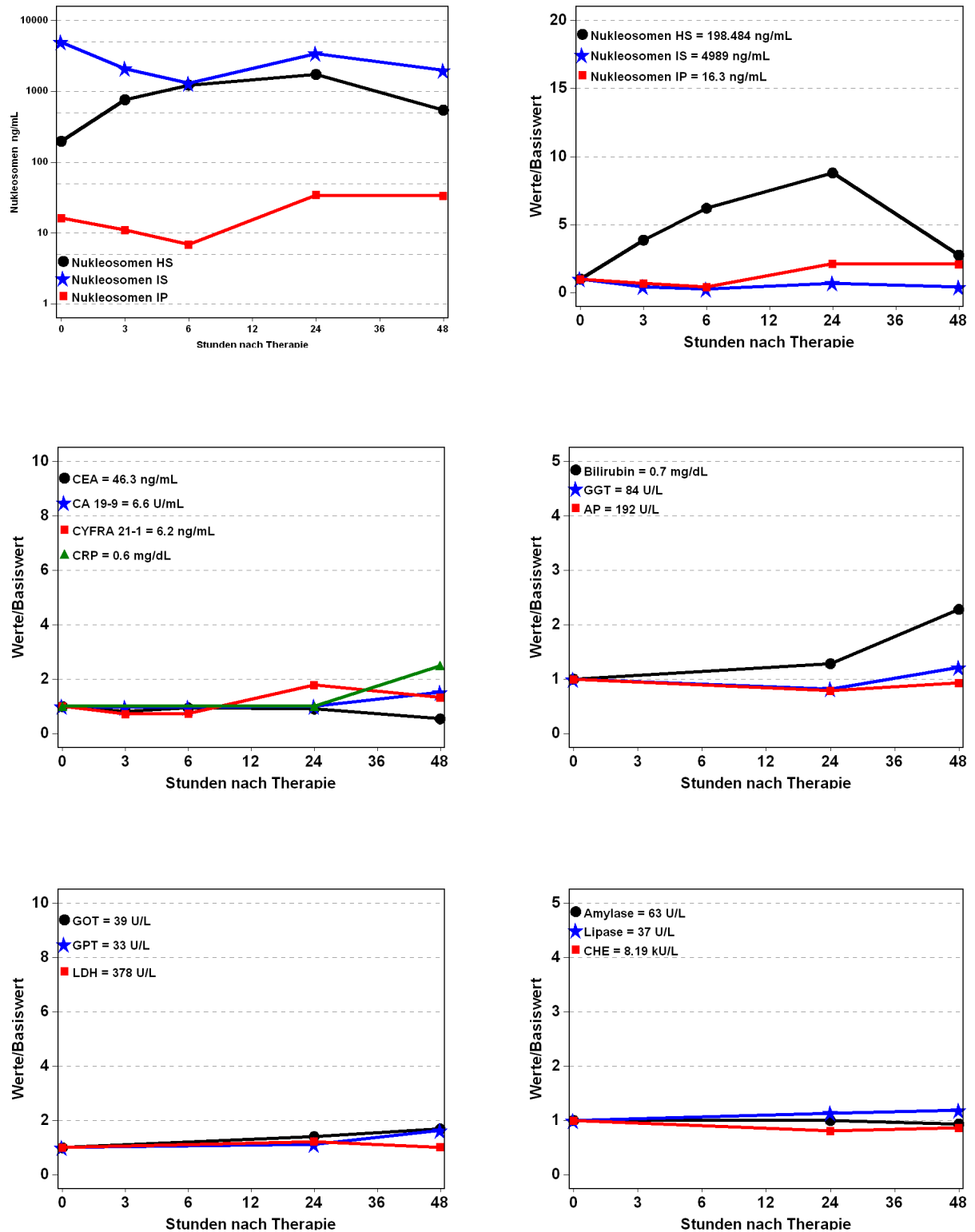


Abb. 120: Patient 66,4 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (17,3 Monate nach SIRT) nicht verstorben

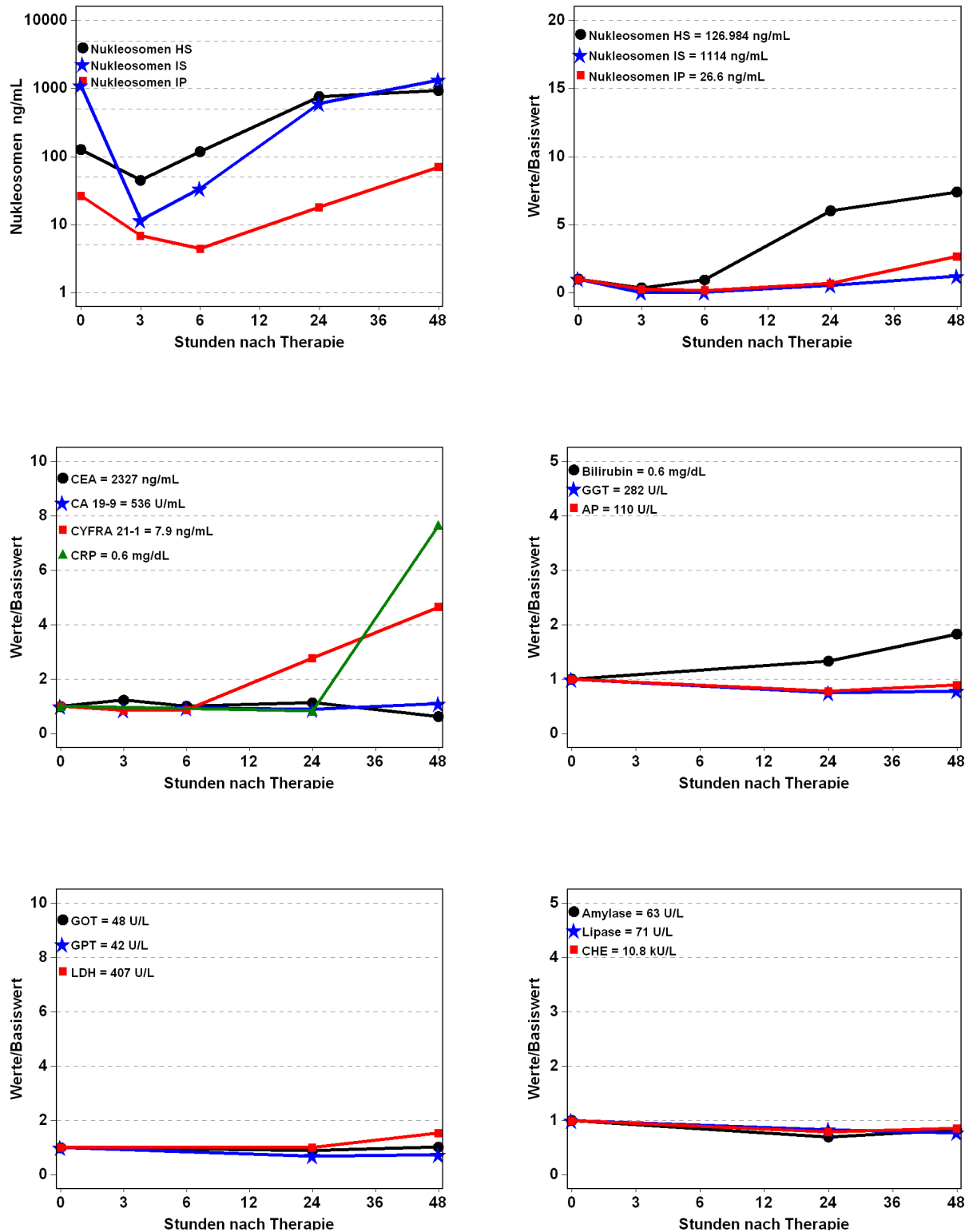


Abb. 121: Patient 51 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 11,0 Monate nach SIRT verstorben

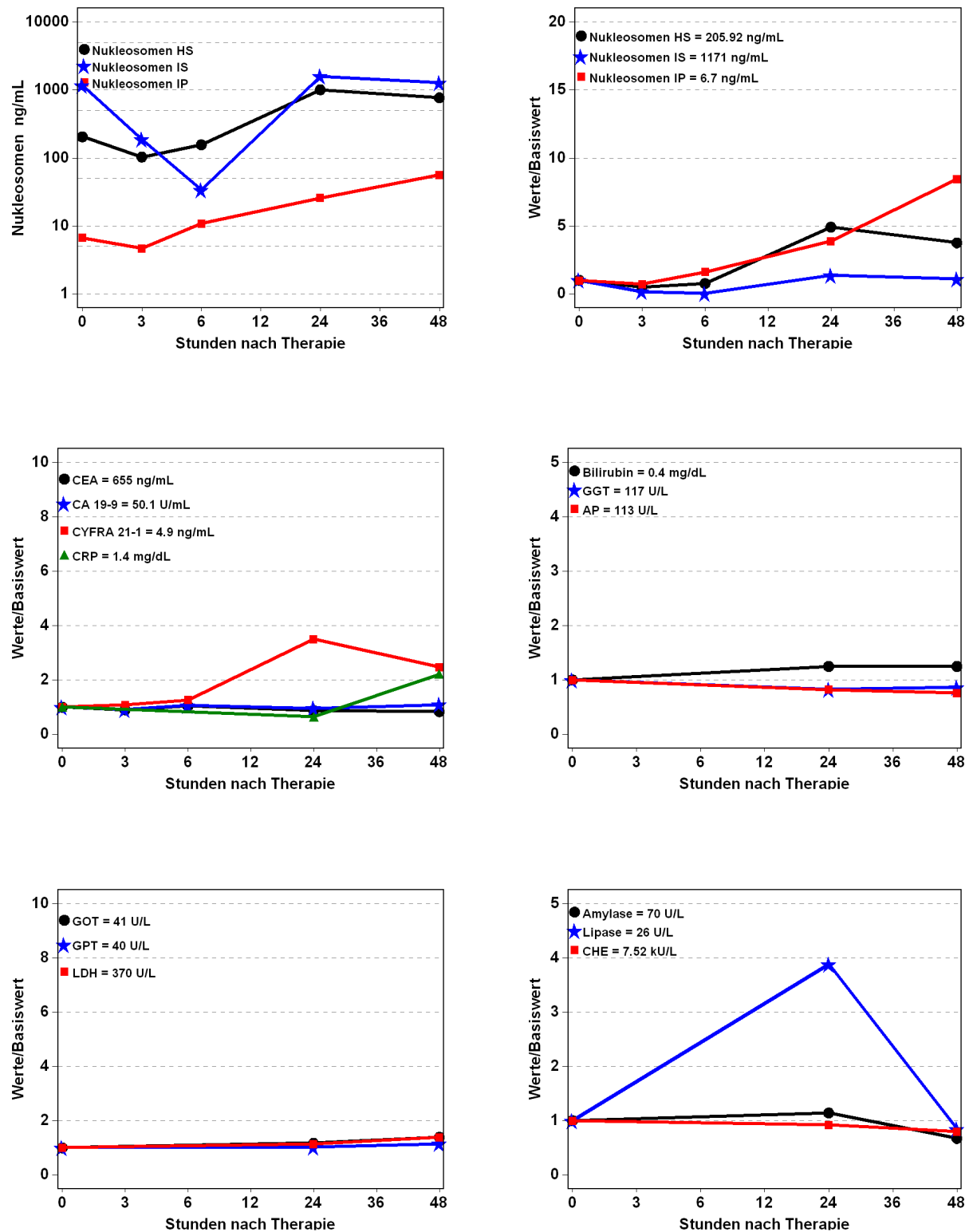


Abb. 122: Patient 66 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,4 Monate nach SIRT verstorben

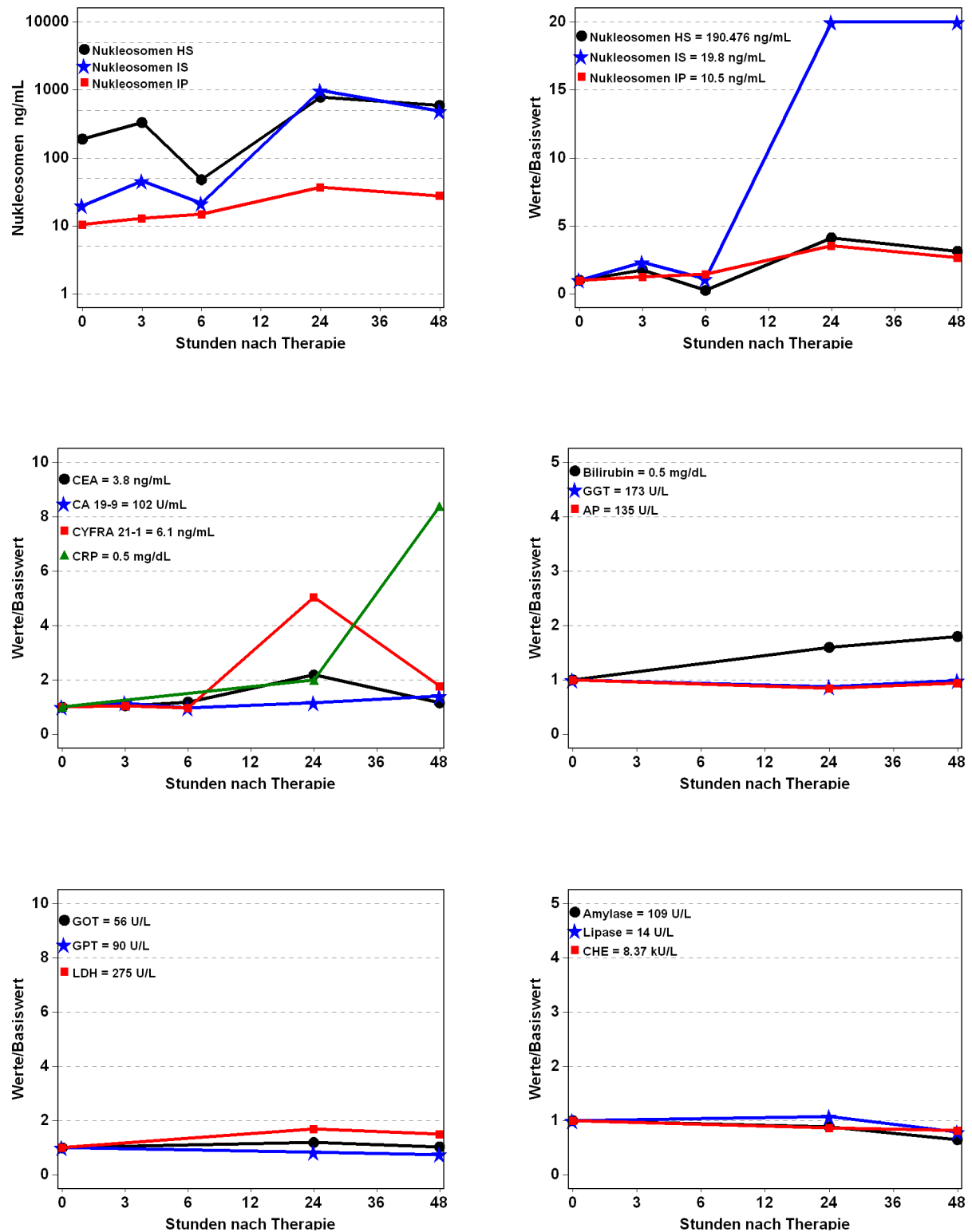


Abb. 123: Patient 57 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (16,5 Monate nach SIRT) nicht verstorben

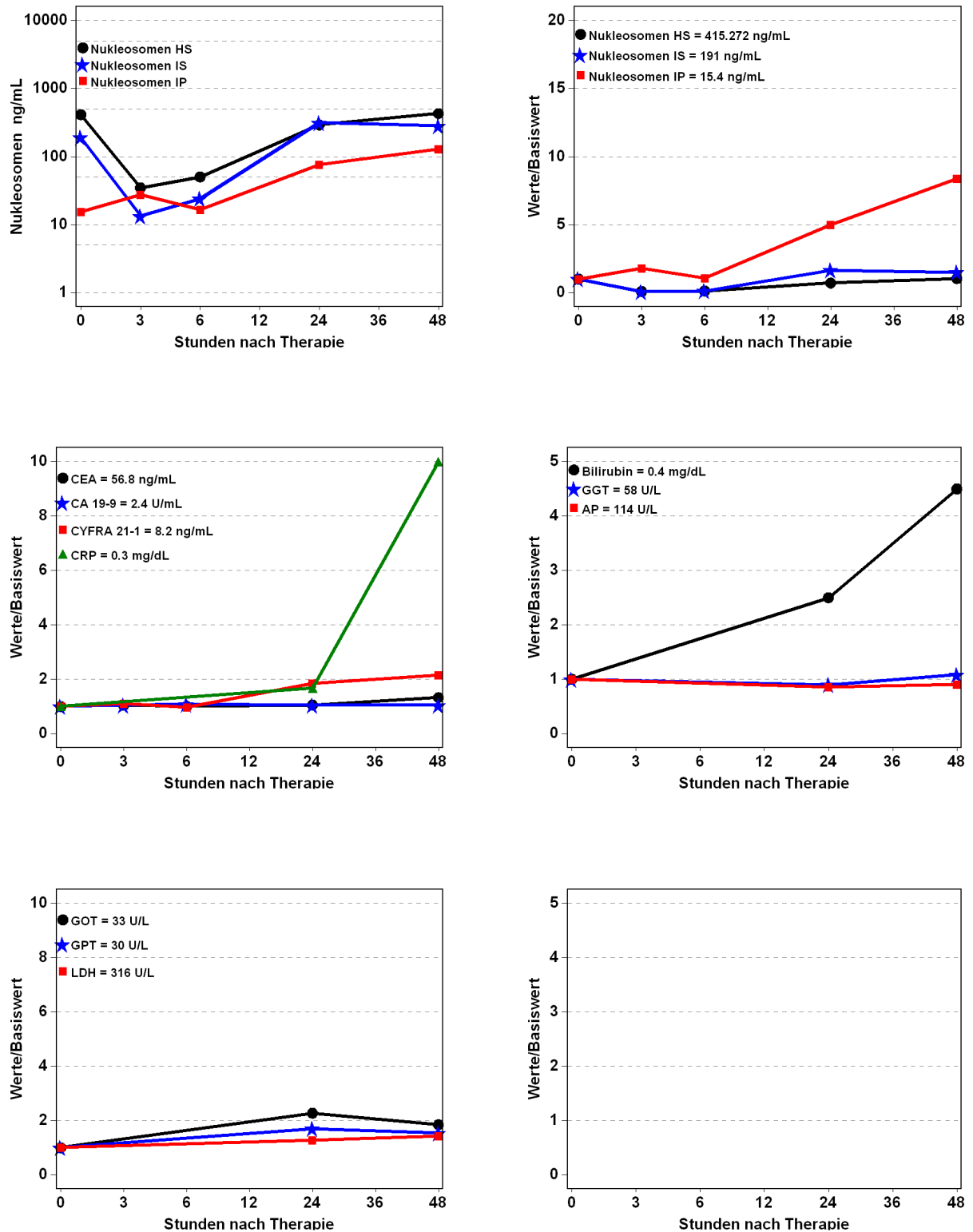


Abb. 124: Patient 63 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, nur linker Leberlappen, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (16,7 Monate nach SIRT) nicht verstorben

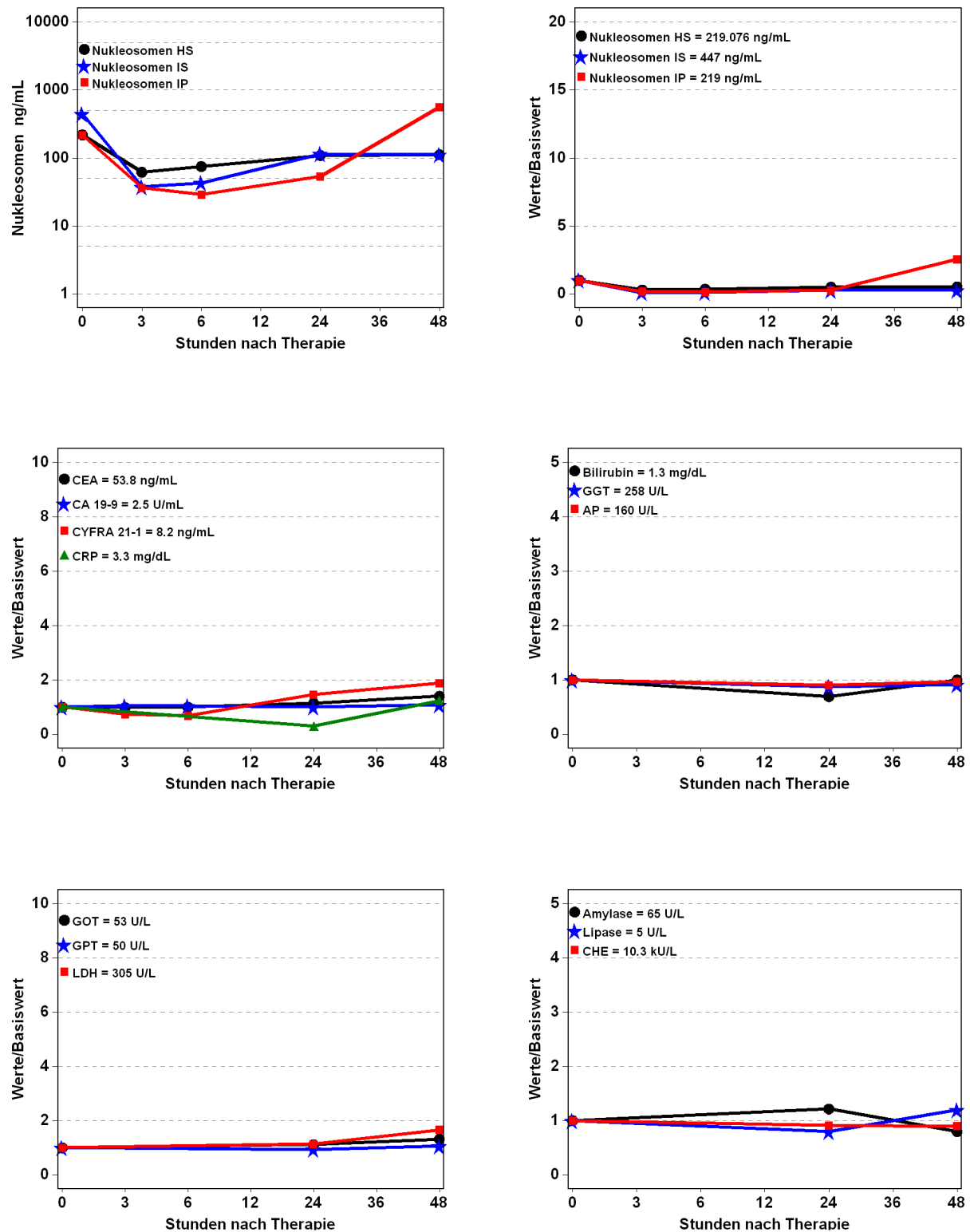


Abb. 125: Patient 63 Jahre, männlich, zweite SIRT bei CRC, nur Lebersegment 1, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (16,7 Monate nach erster SIRT) nicht verstorben

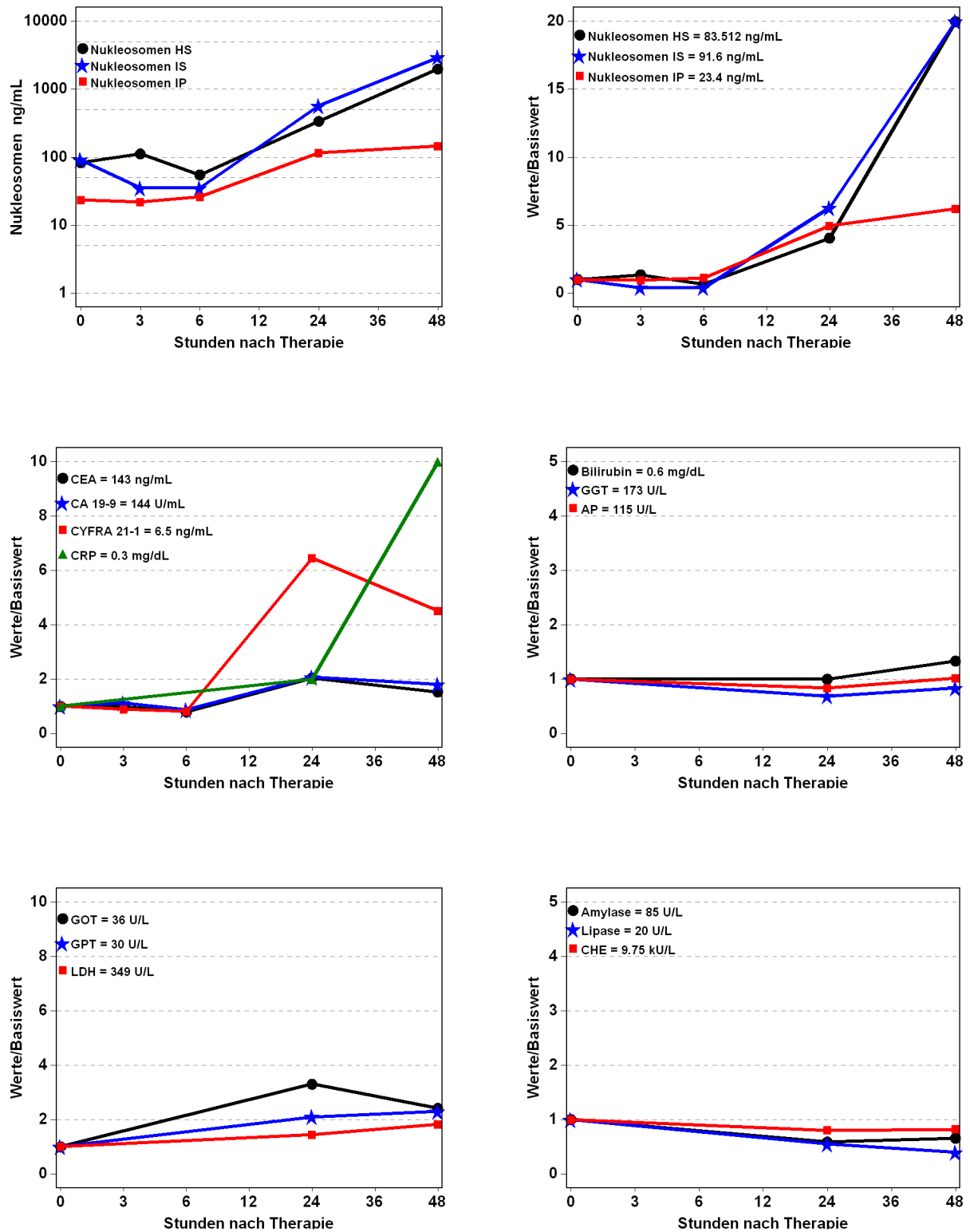


Abb. 126: Patient 61 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (13,3 Monate nach SIRT) nicht verstorben

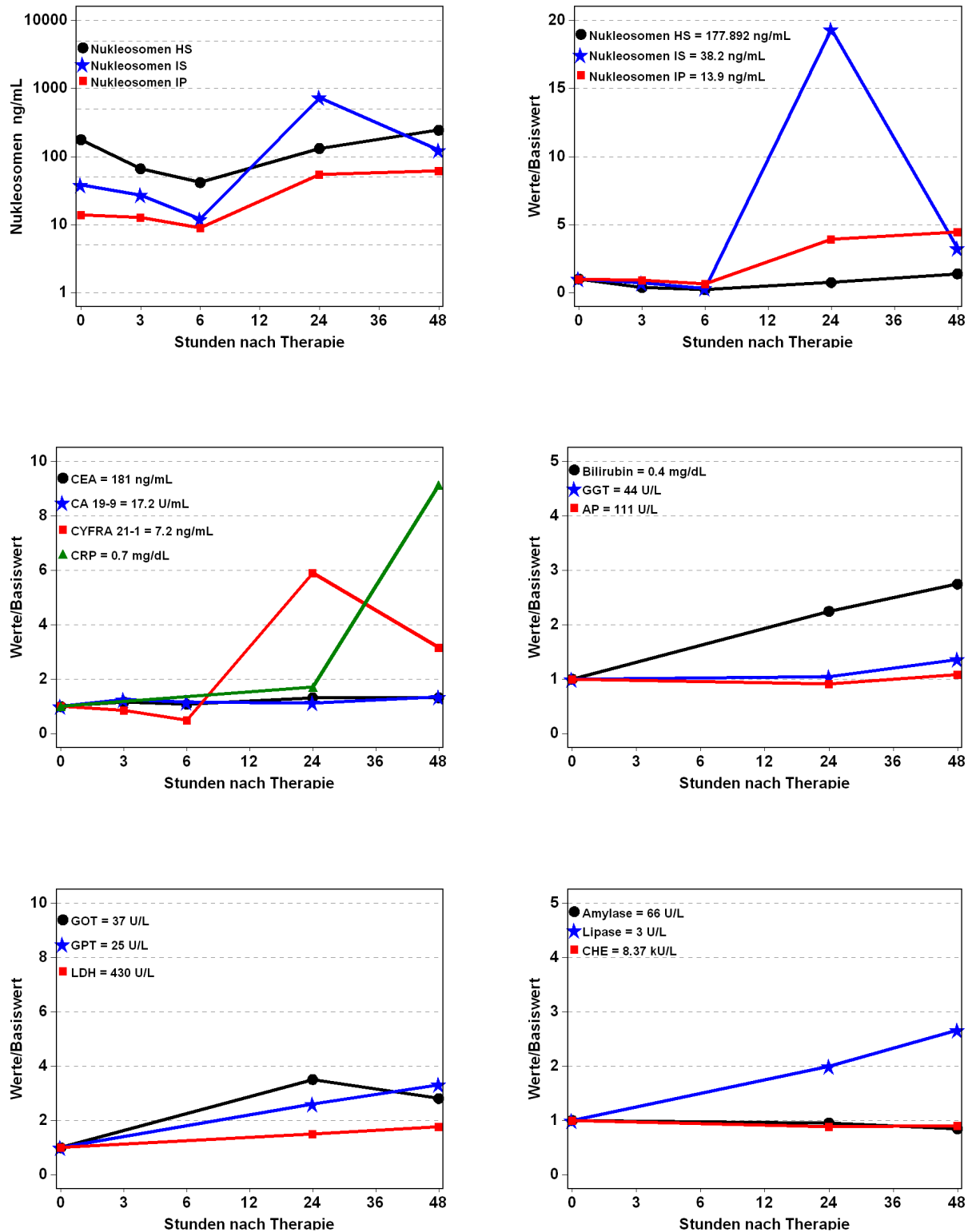


Abb. 127: Patient 51 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (15,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

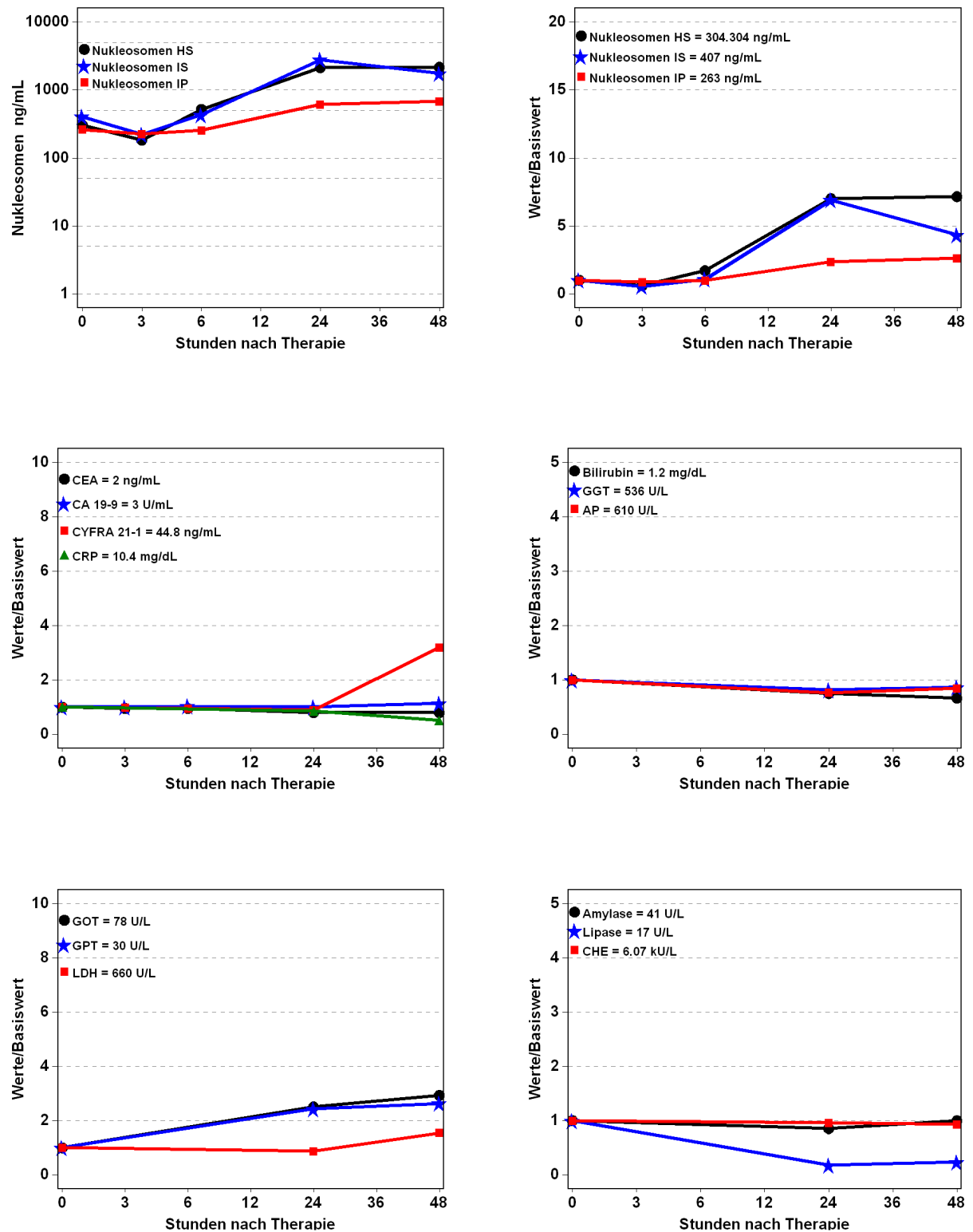


Abb. 128: Patient 77 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 3,1 Monate nach SIRT verstorben

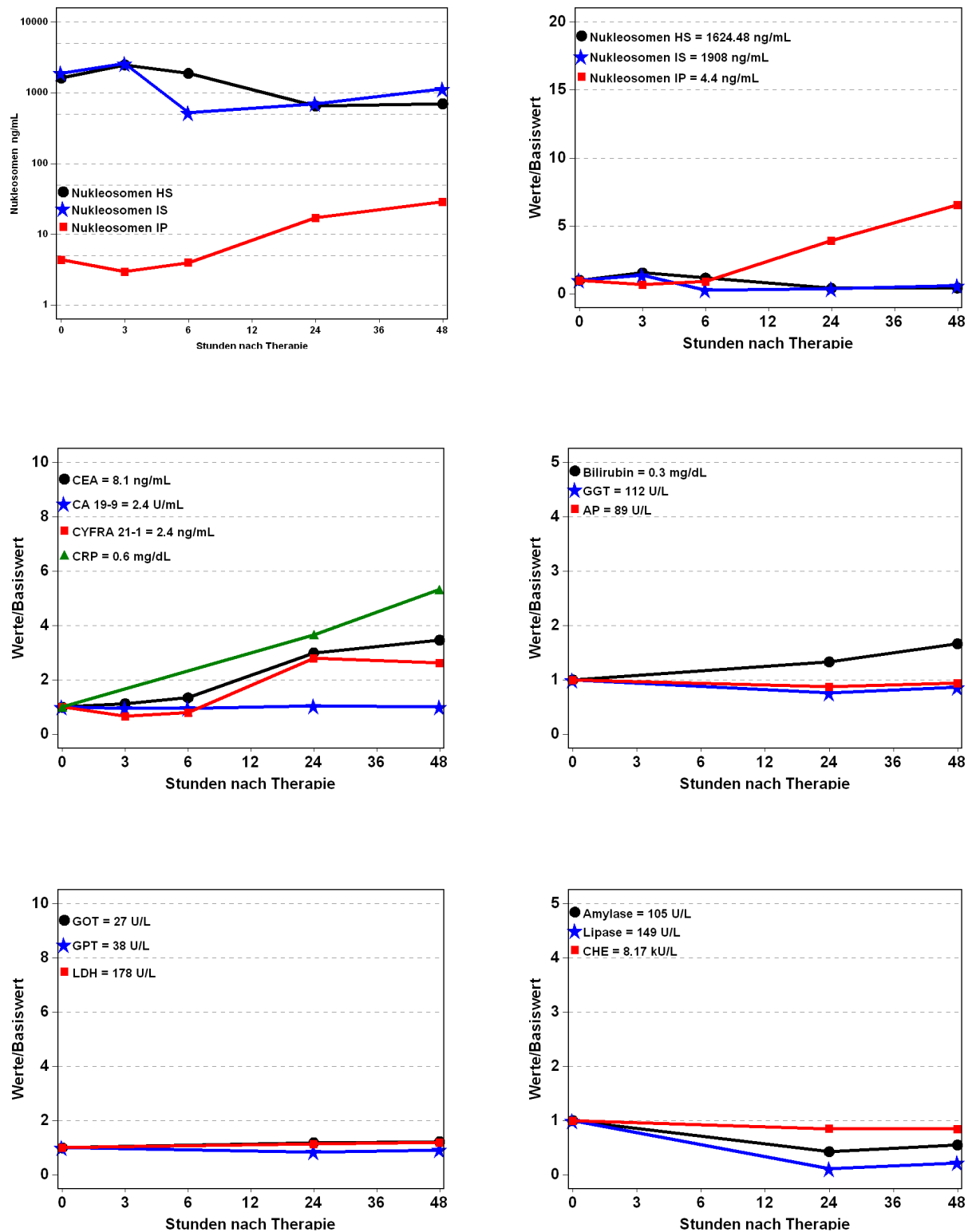


Abb. 129: Patient 61 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 15,0 Monate nach SIRT verstorben

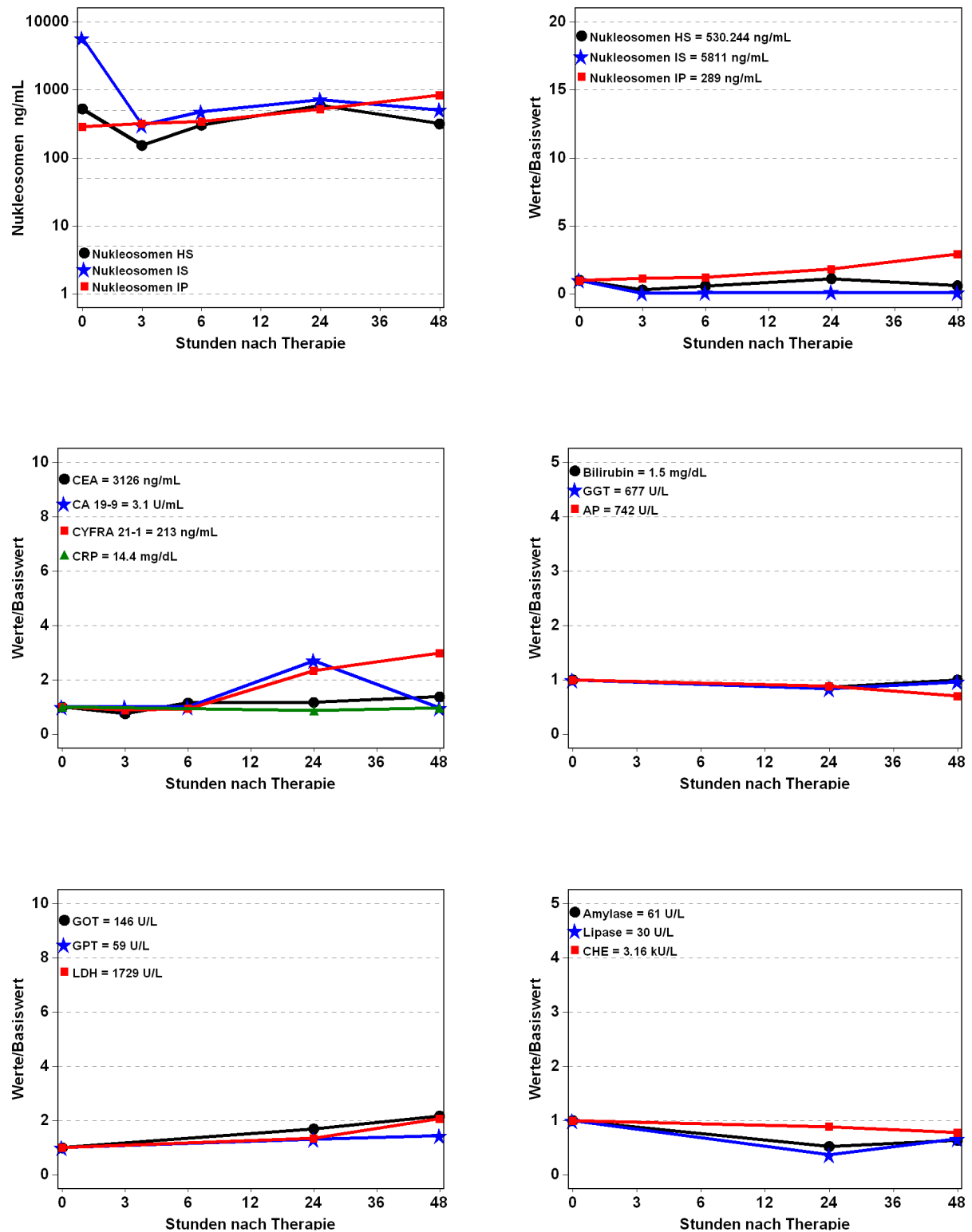


Abb. 130: Patient 64 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 1,5 Monate nach SIRT verstorben

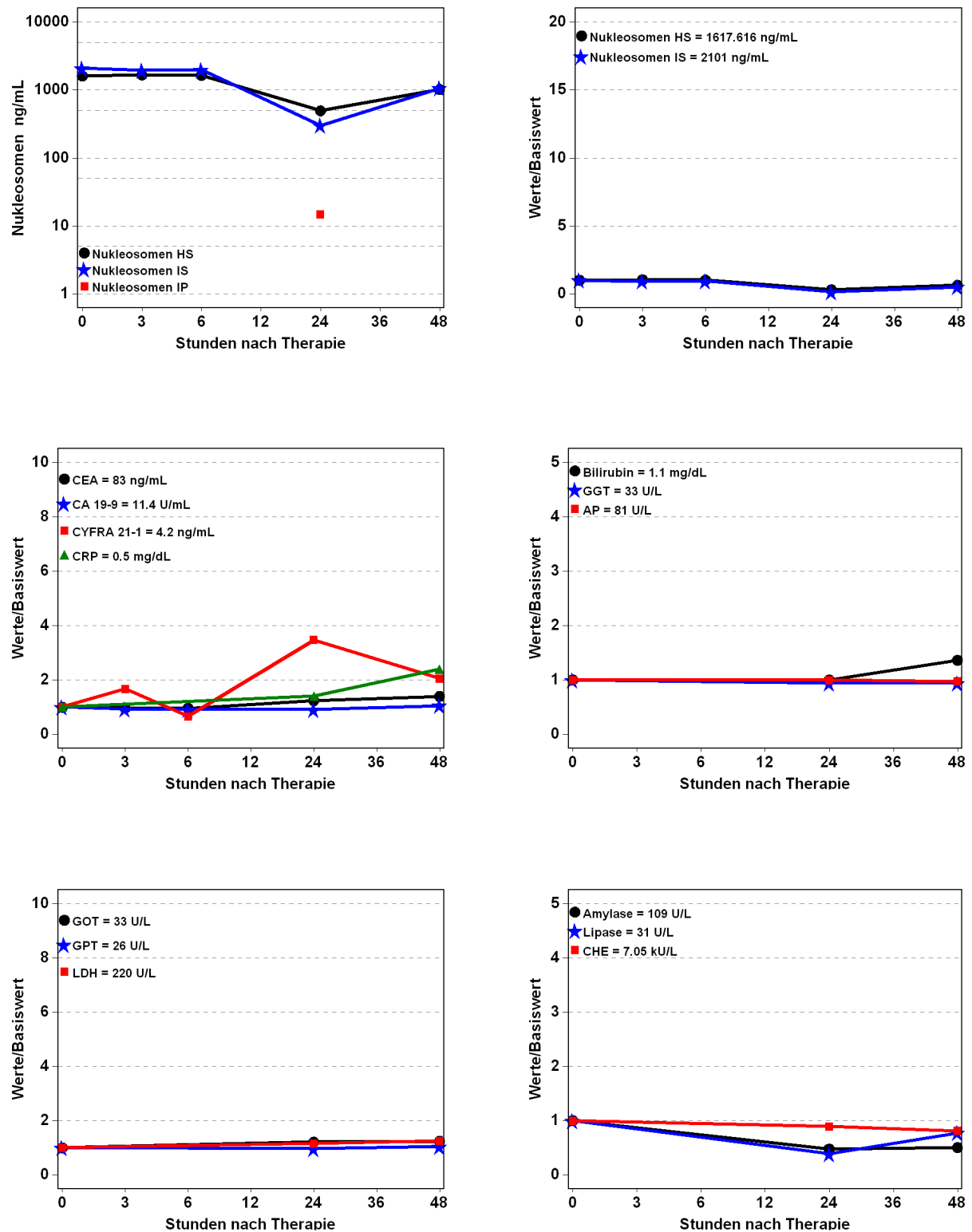


Abb. 131: Patient 76 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (26,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

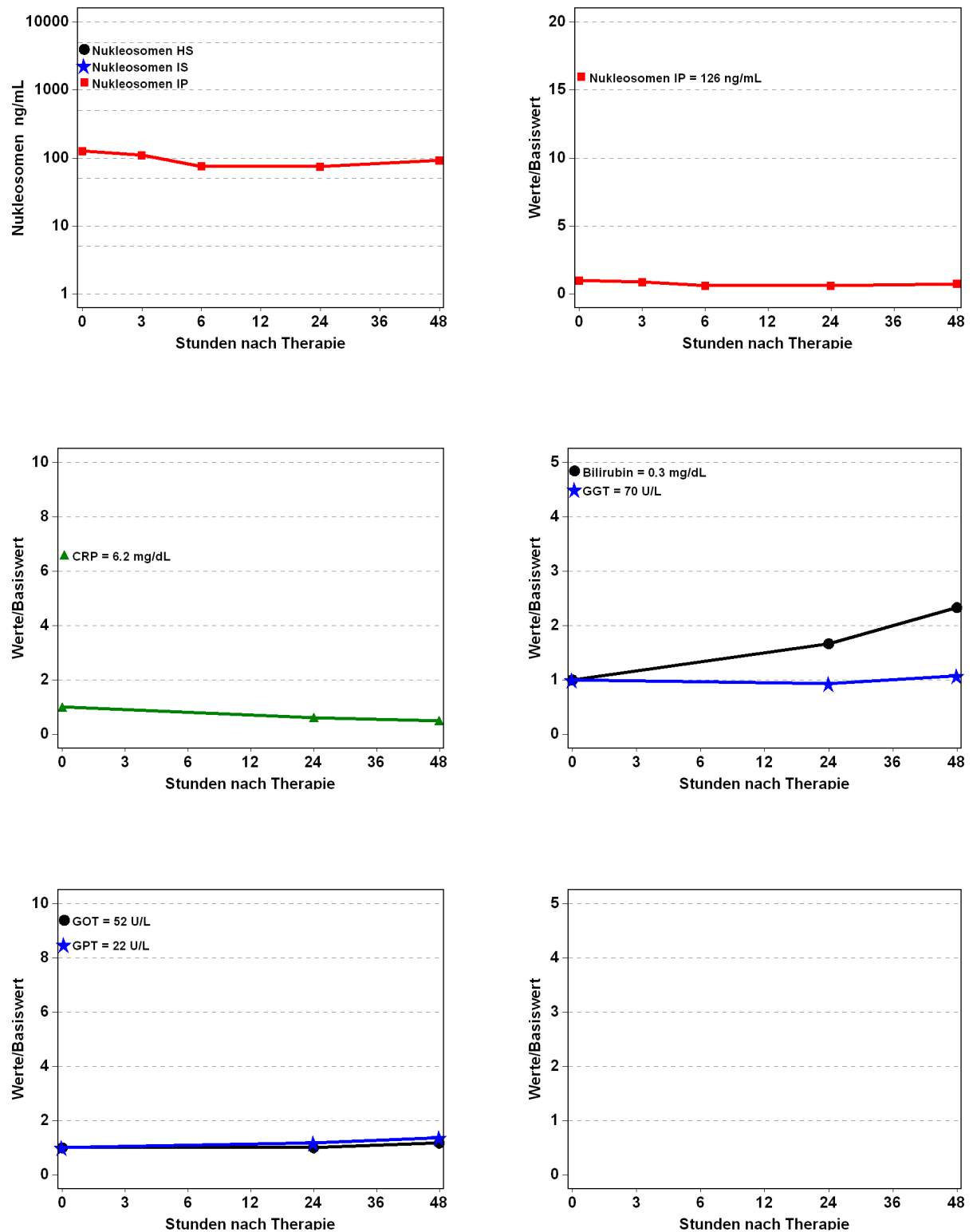


Abb. 132: Patient 60 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 6,8 Monate nach SIRT verstorben

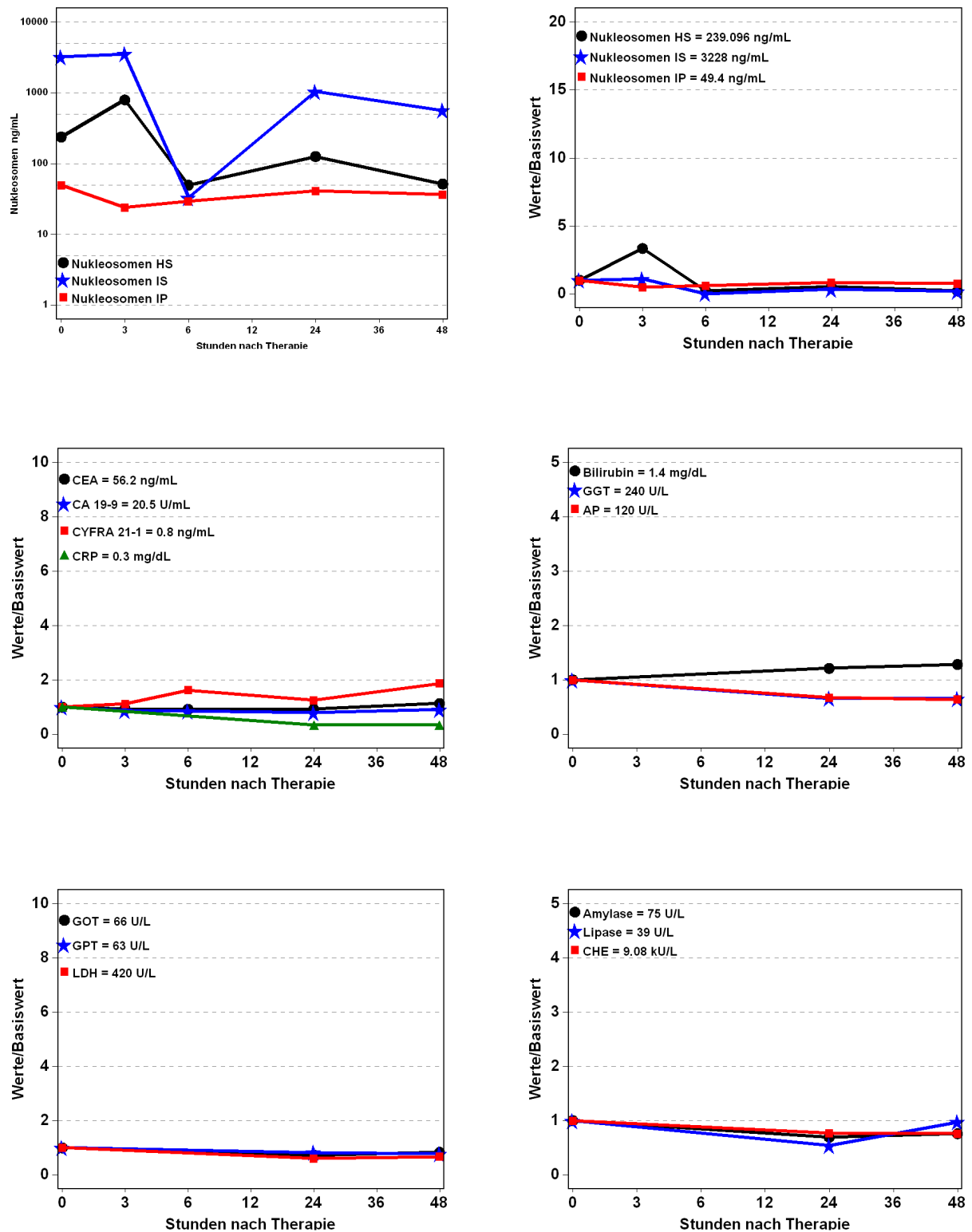


Abb. 133: Patient 61 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 23,8 Monate nach SIRT verstorben

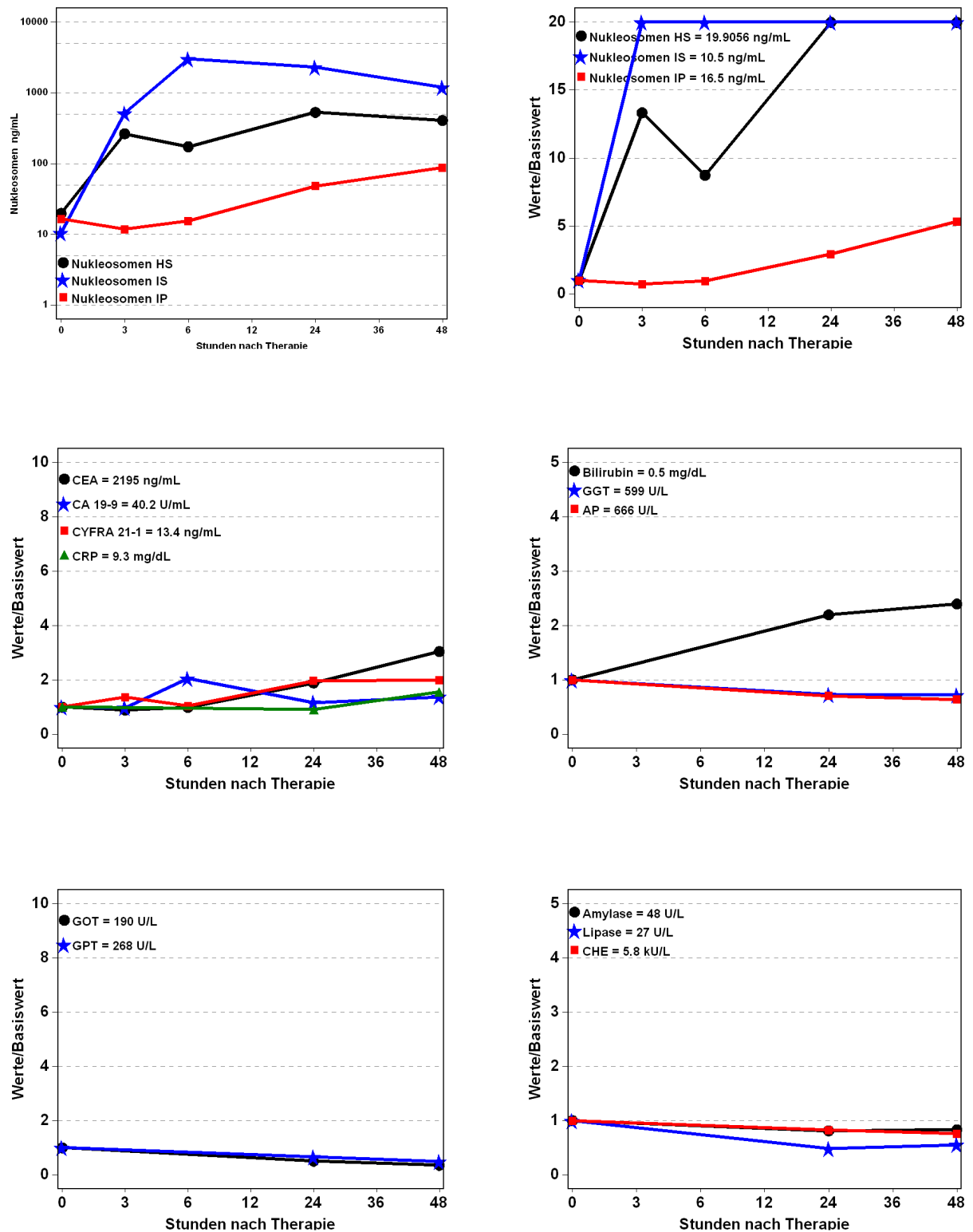


Abb. 134: Patient 36 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 2,8 Monate nach SIRT verstorben

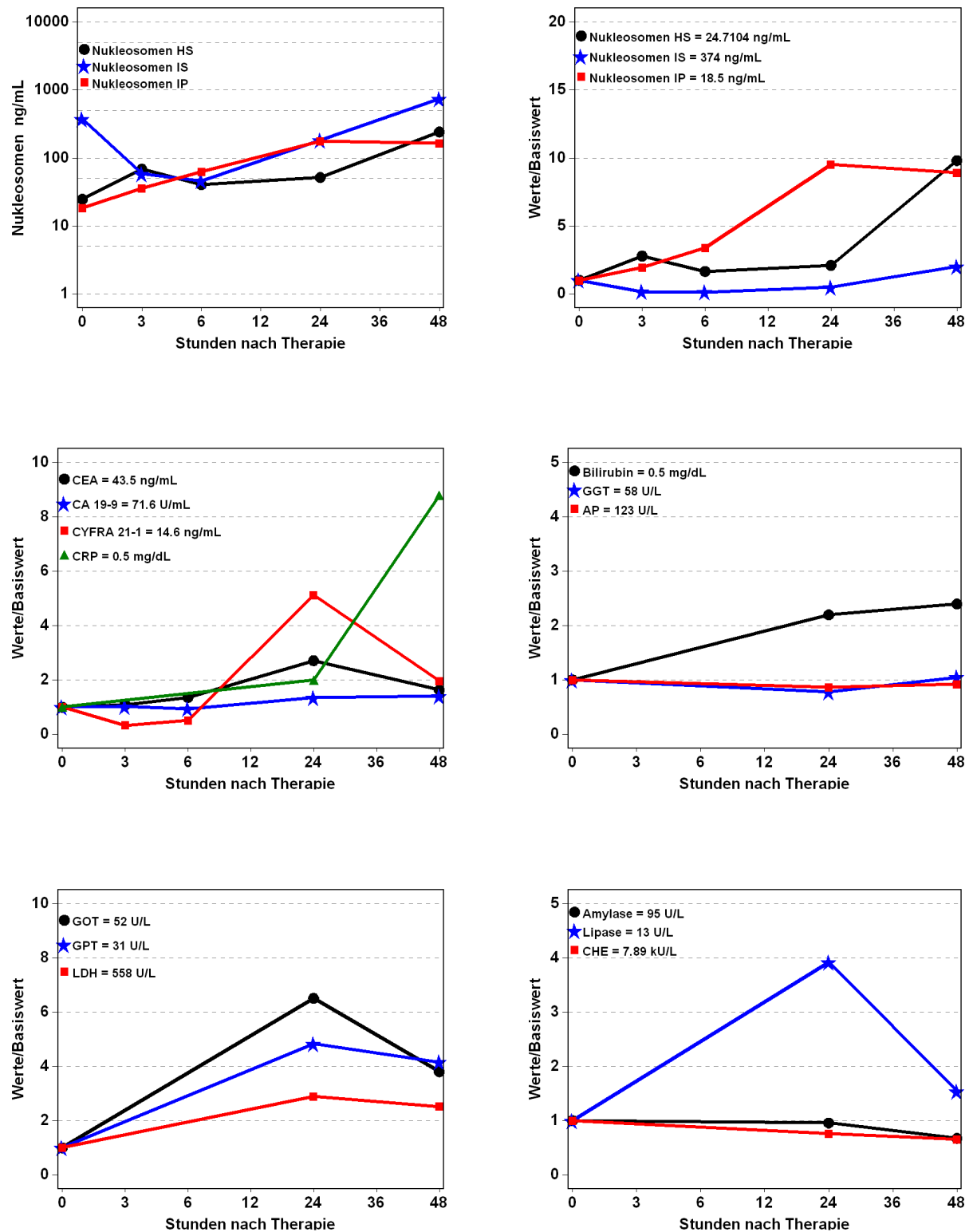


Abb. 135: Patient 50 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, 1,8 Monate nach SIRT verstorben

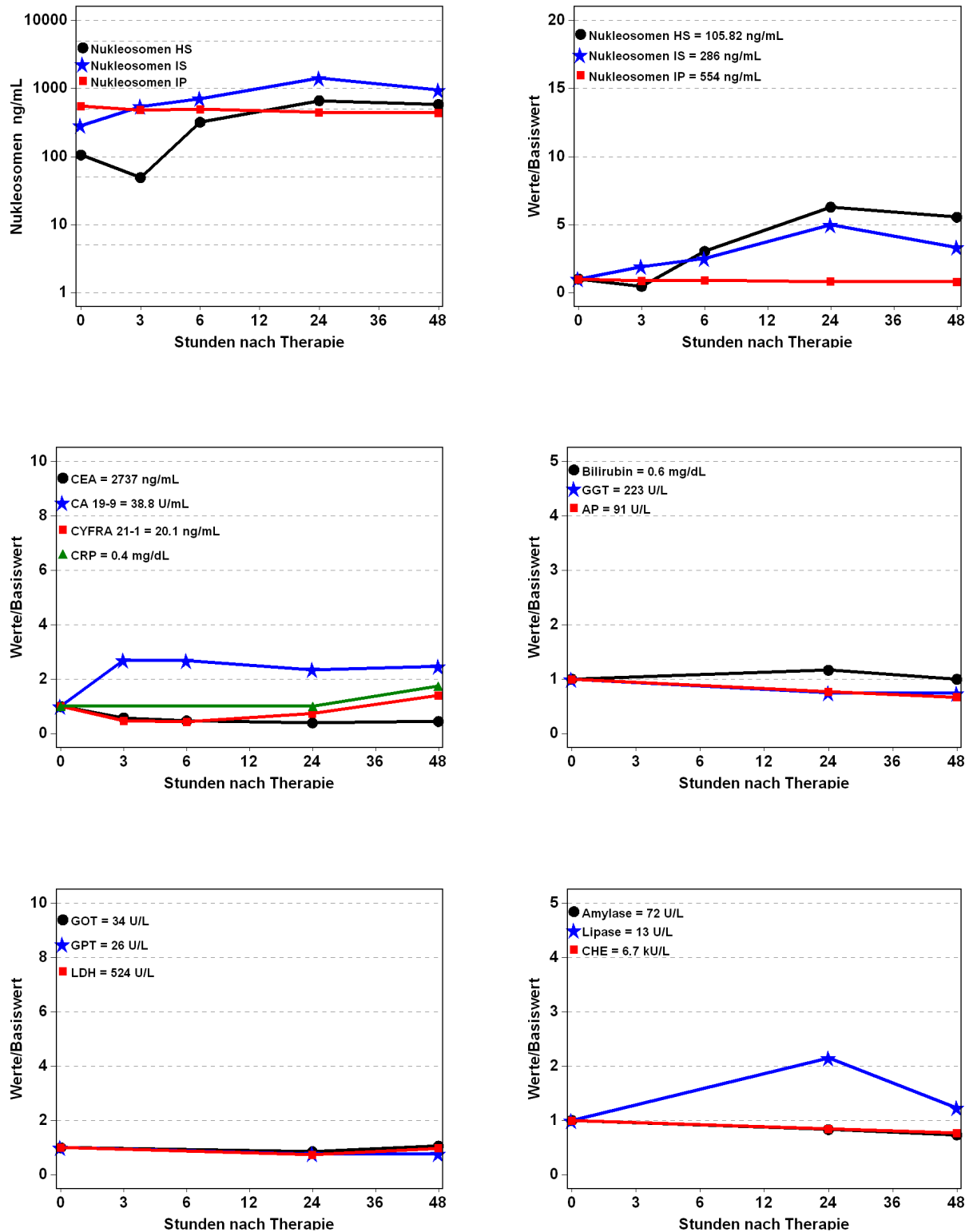


Abb. 136: Patient 68 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (23,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

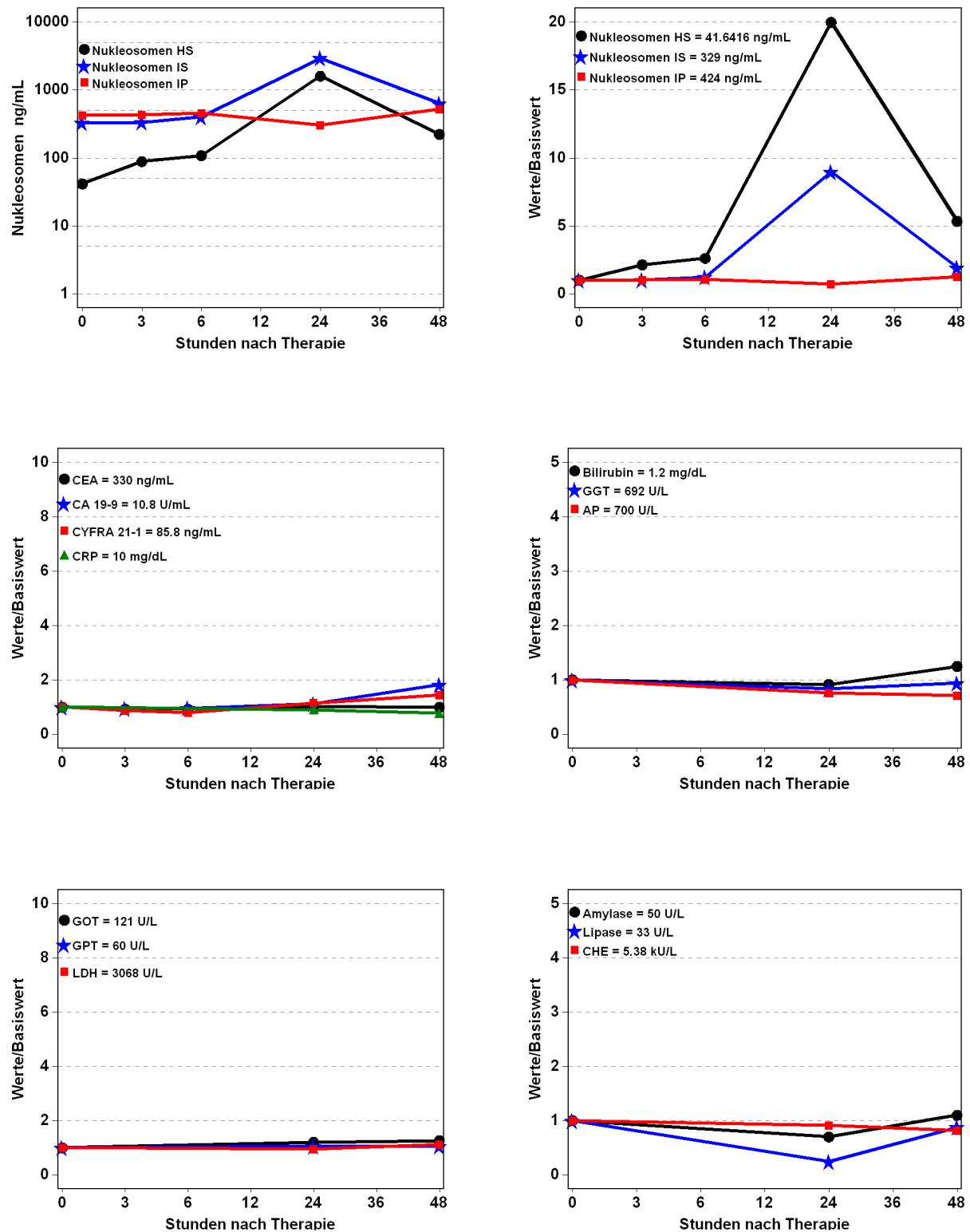


Abb. 137: Patient 67 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,2 Monate nach SIRT verstorben

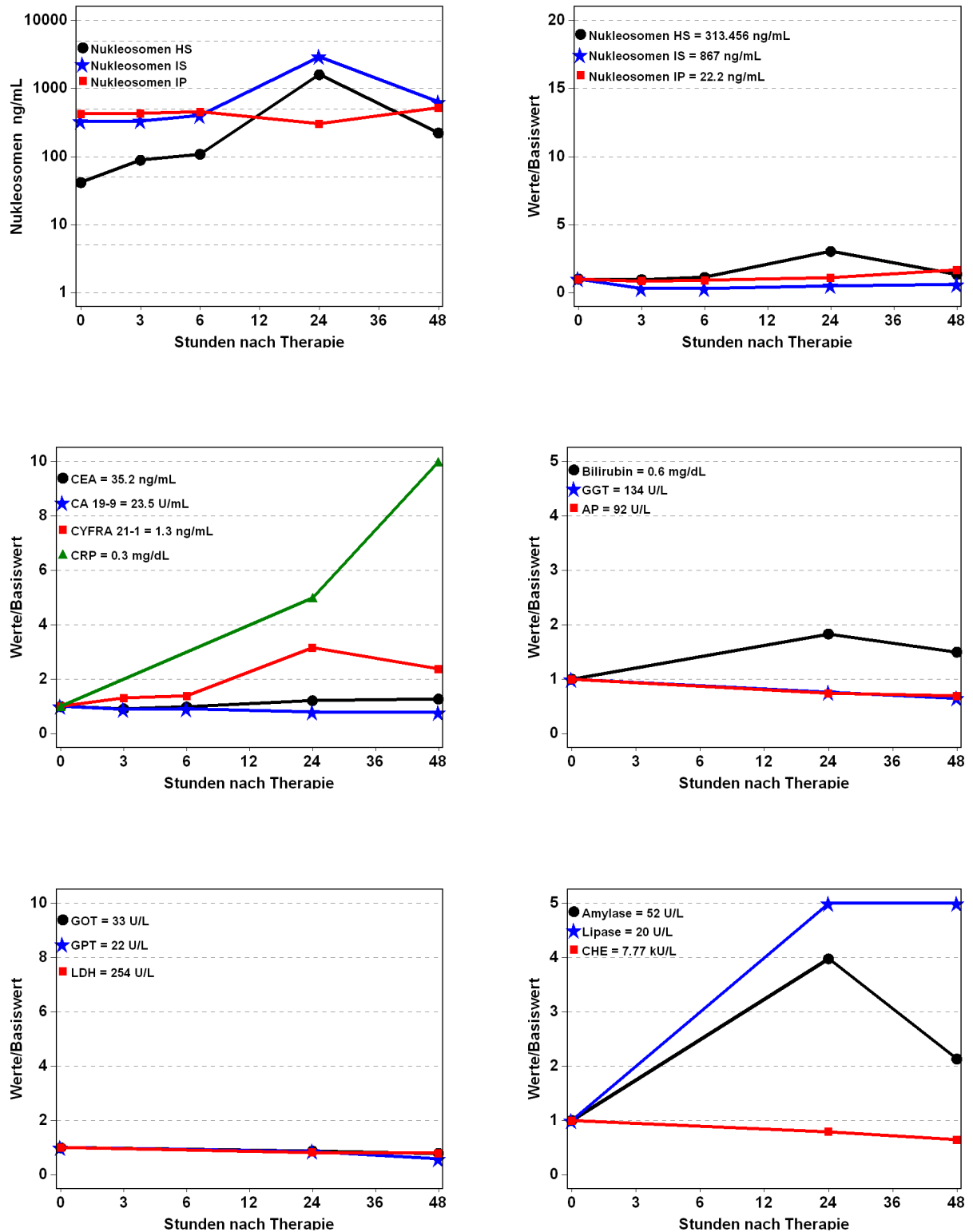


Abb. 138: Patient 67 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 20,6 Monate nach SIRT verstorben

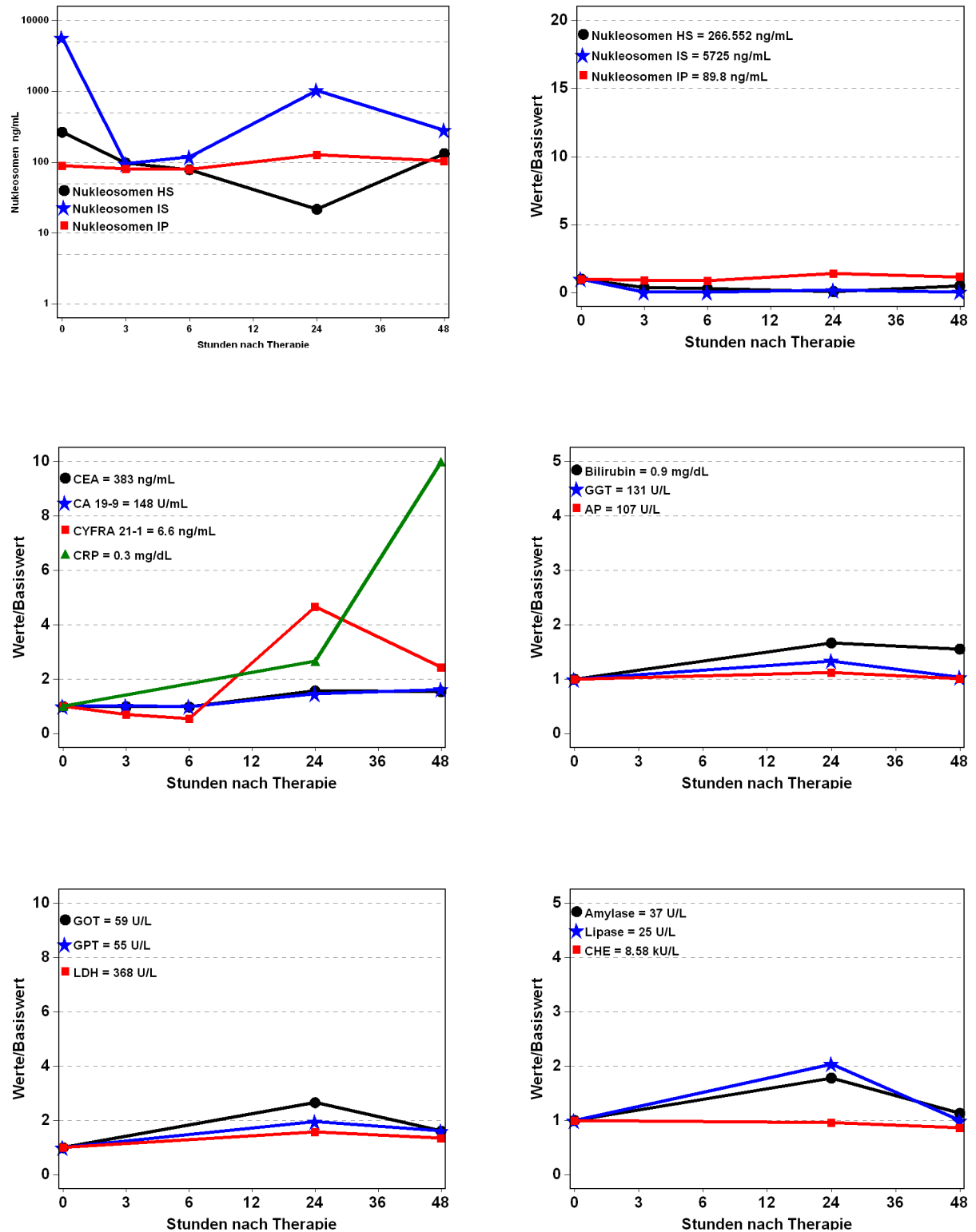


Abb. 139: Patient 49 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (19,5 Monate nach SIRT) nicht verstorben

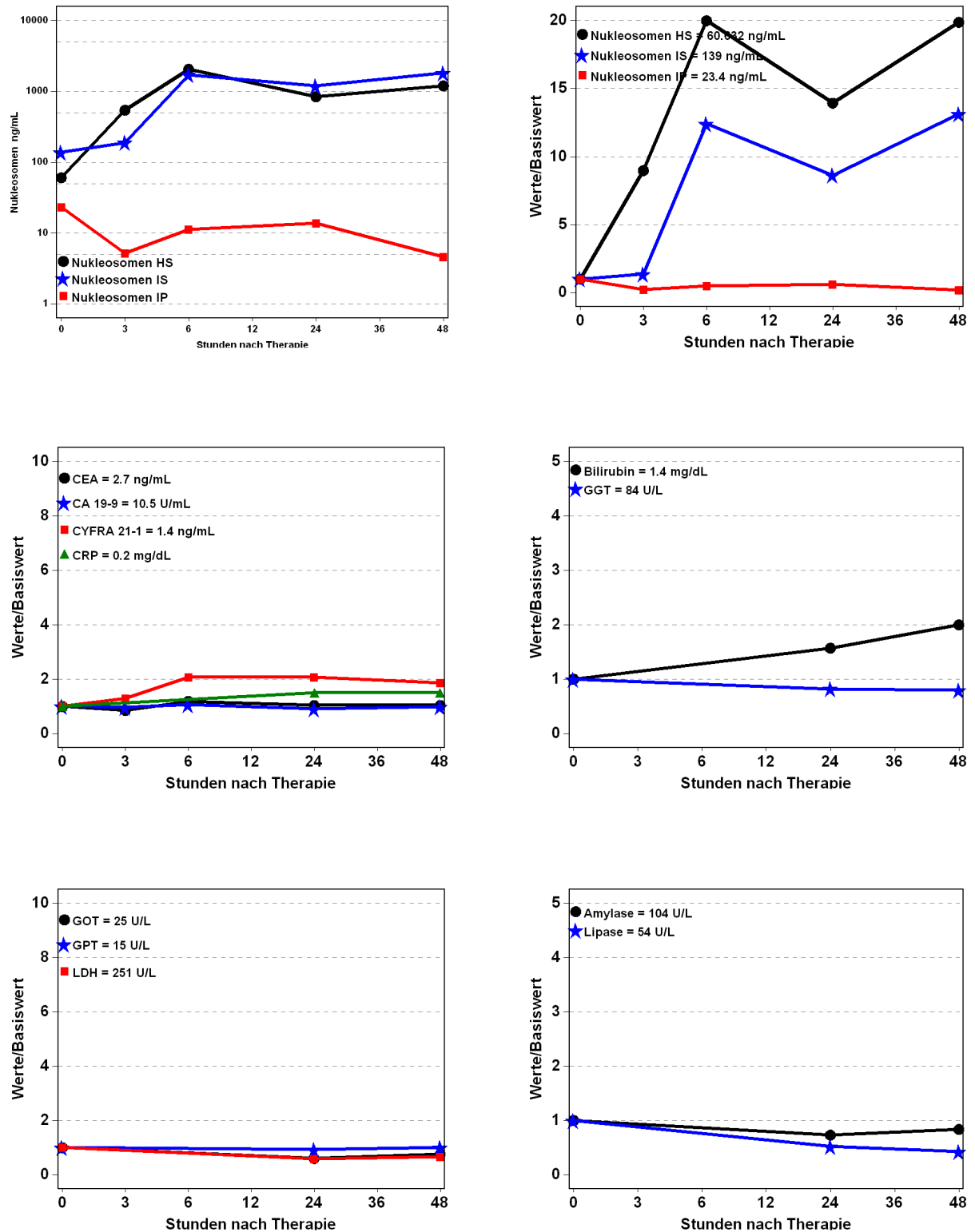


Abb. 140: Patient 54 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (18,7 Monate nach SIRT) nicht verstorben

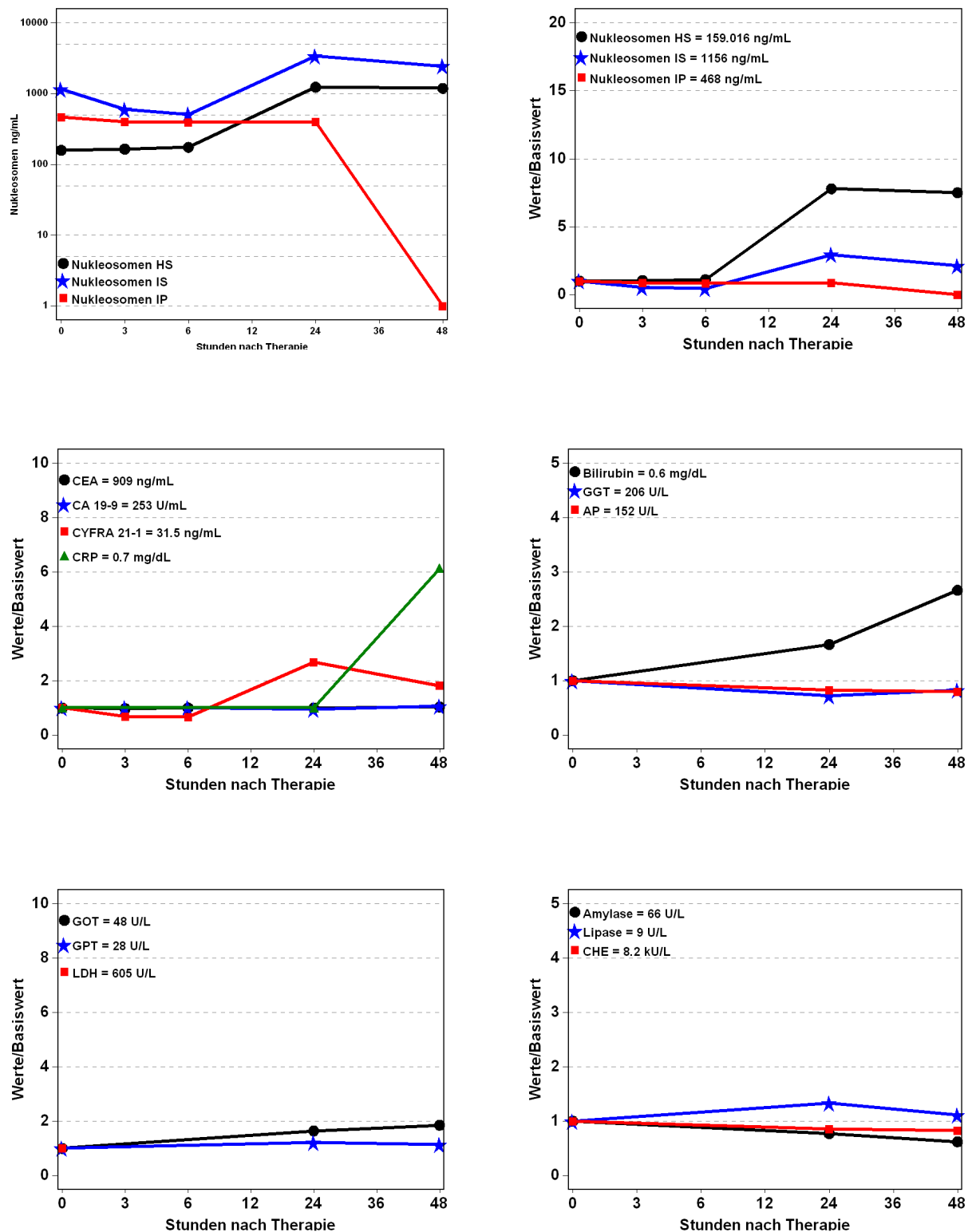


Abb. 141: Patient 56 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,0 Monate nach SIRT verstorben

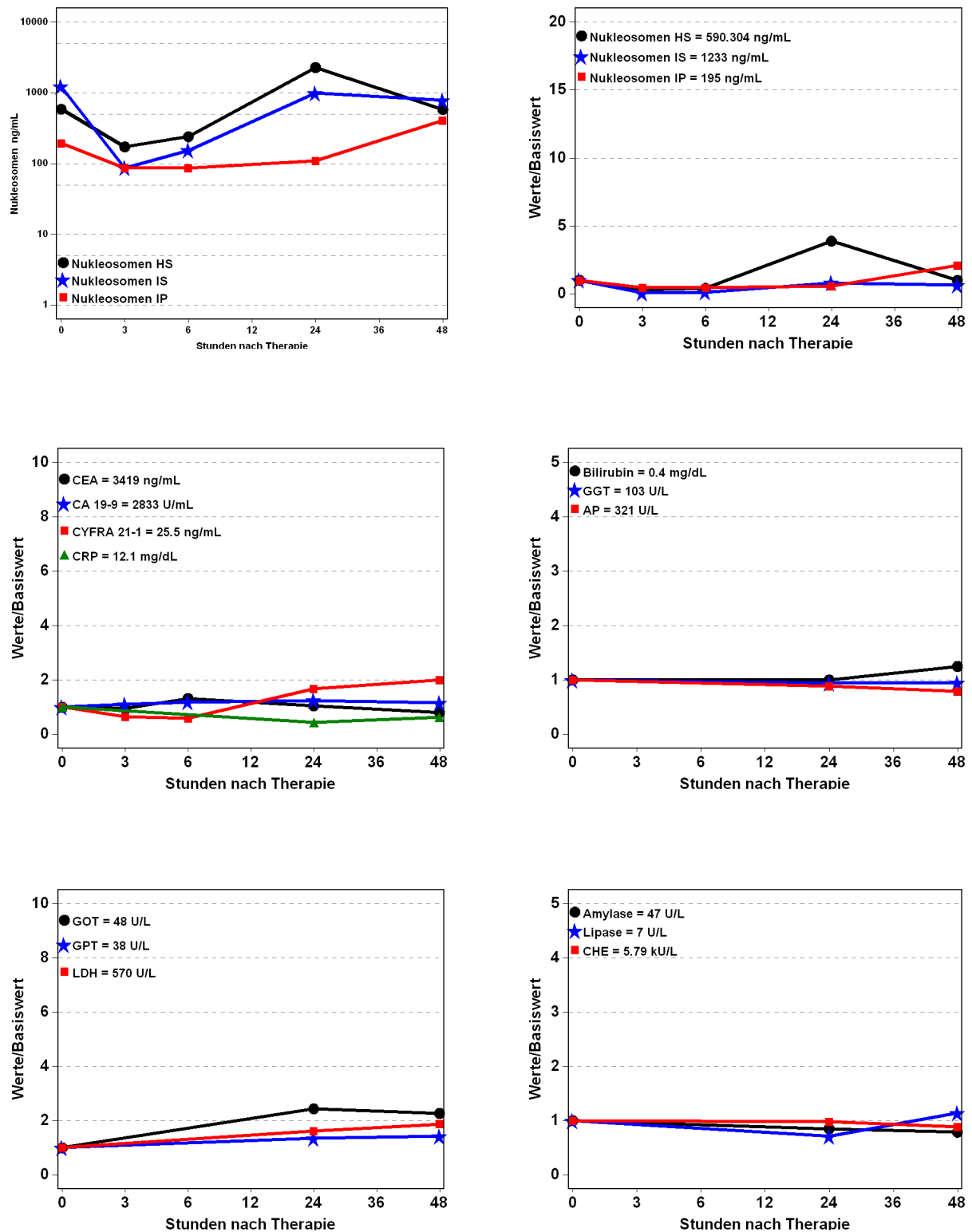


Abb. 142: Patient 63 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 6,2 Monate nach SIRT verstorben

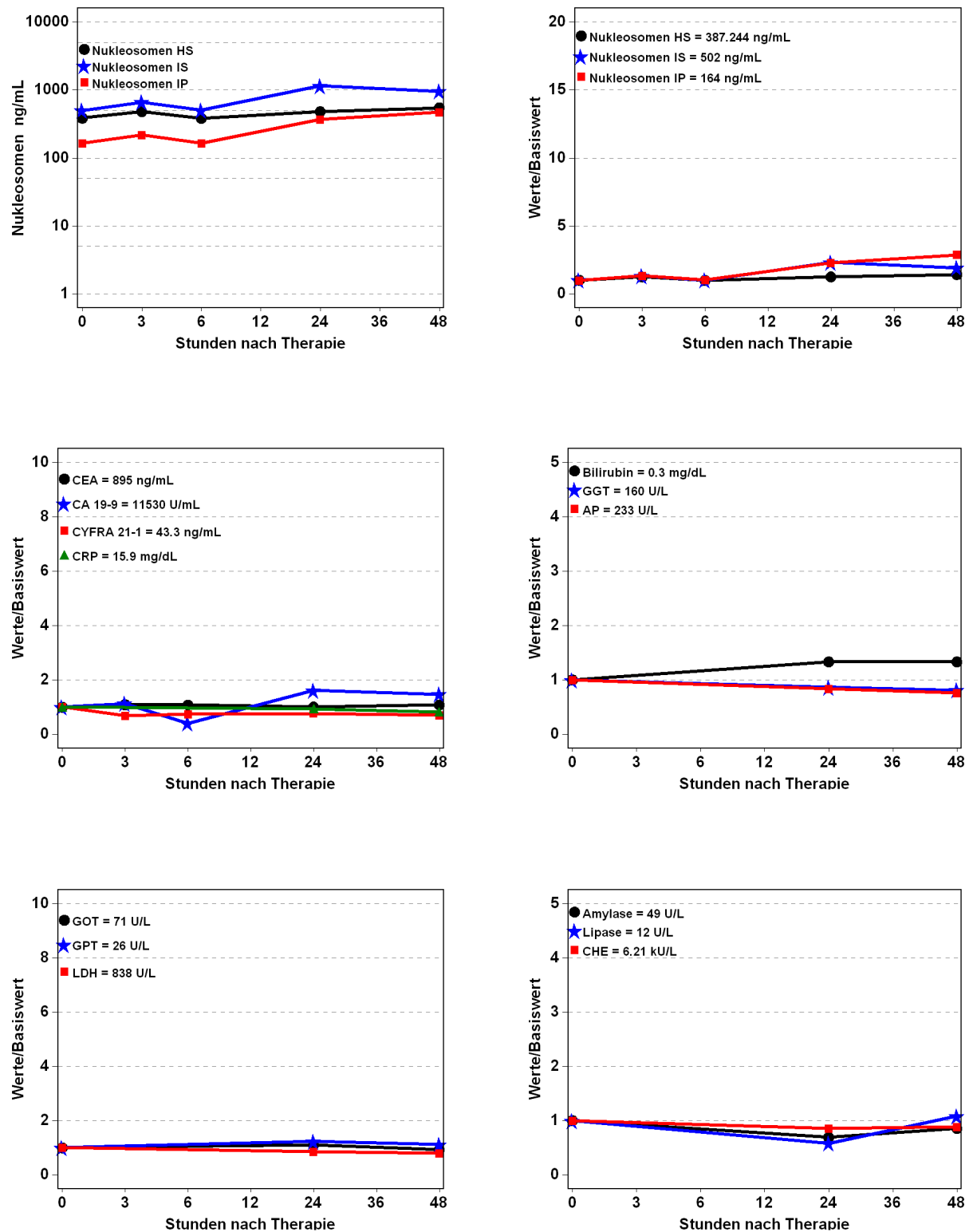


Abb. 143: Patient 59 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, 3,2 Monate nach SIRT verstorben

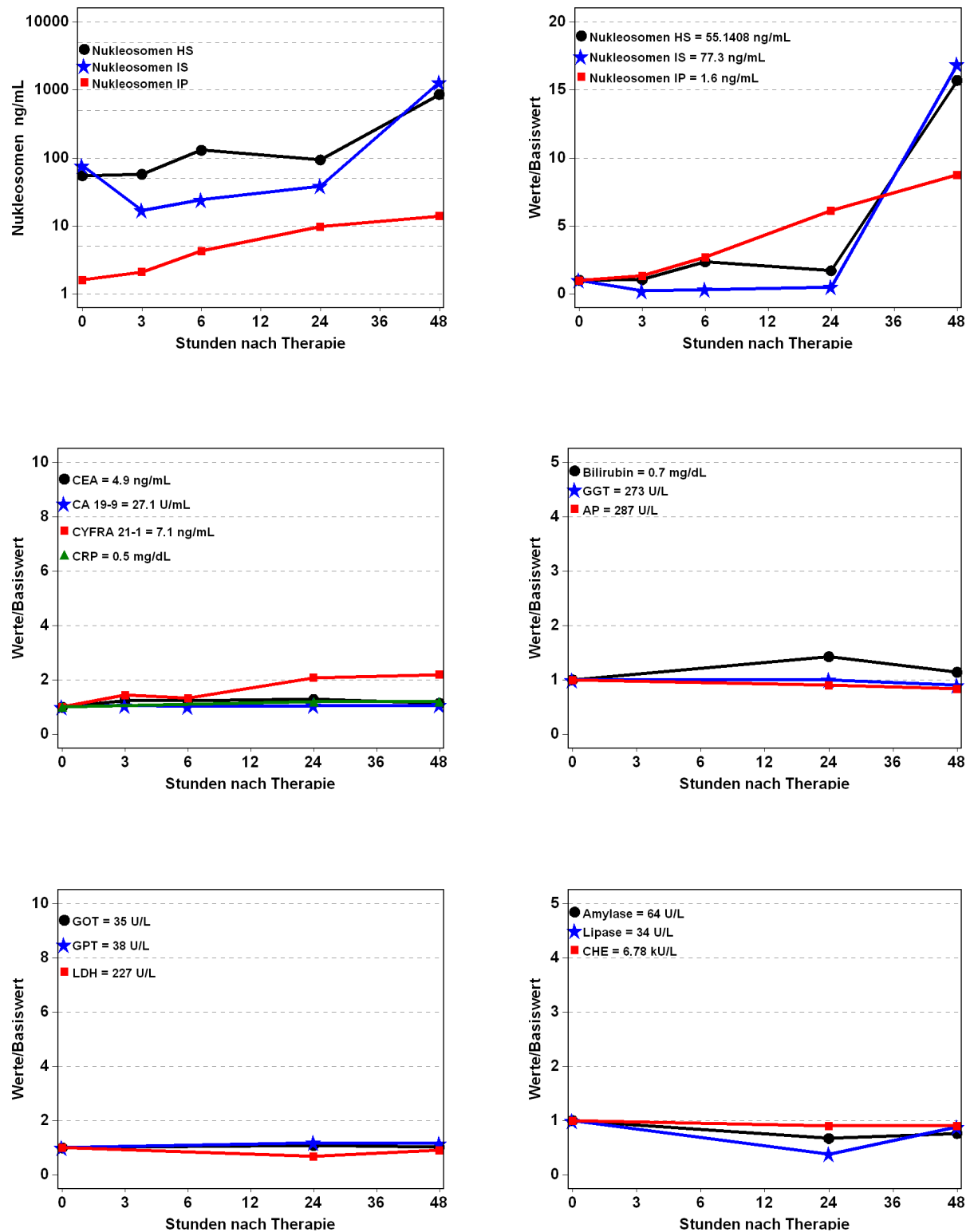


Abb. 144: Patient 66 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (16,2 Monate nach SIRT) nicht verstorben

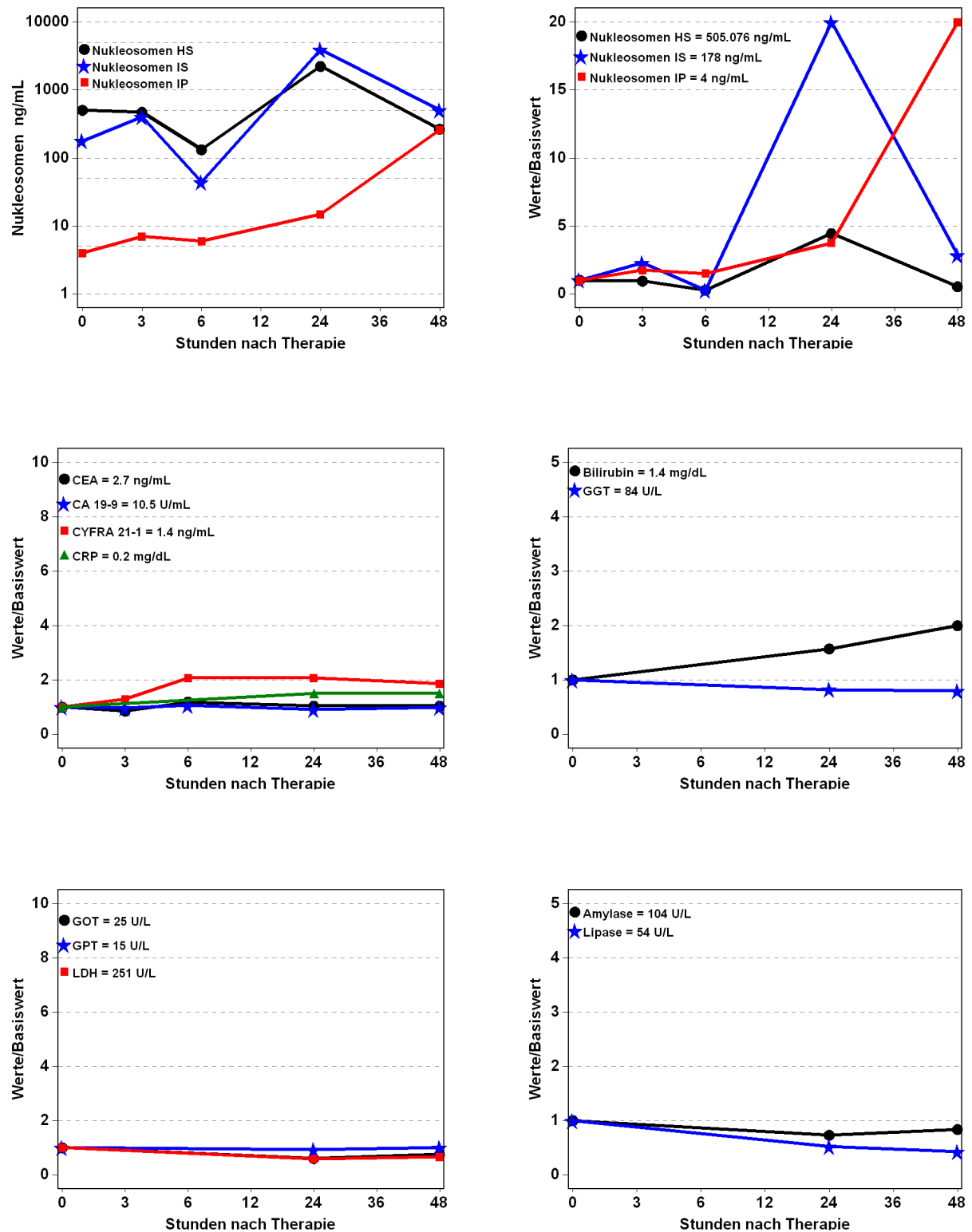


Abb. 145: Patient 54 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 18,7 Monate nach SIRT verstorben

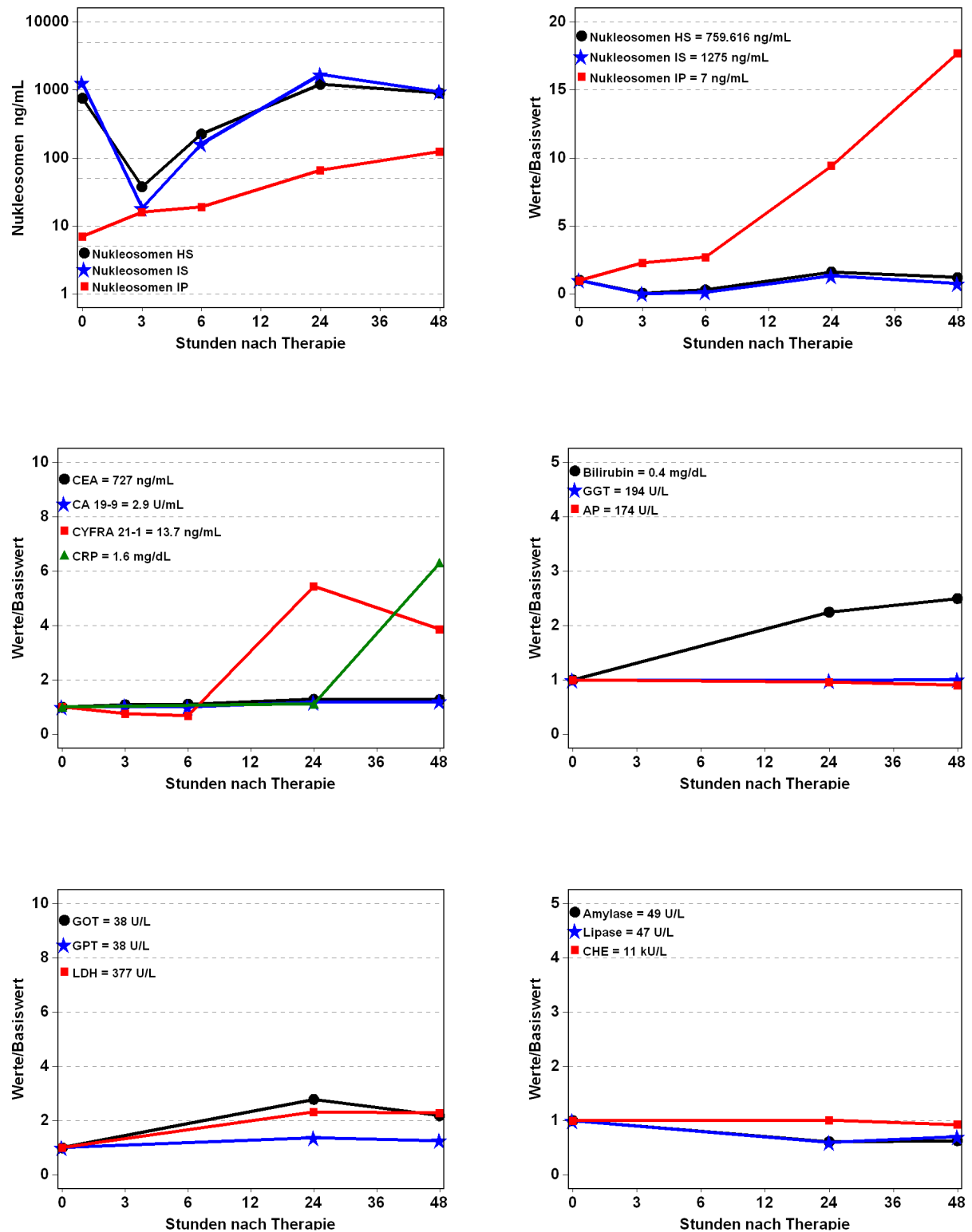


Abb. 146: Patient 65 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 15,4 Monate nach SIRT verstorben

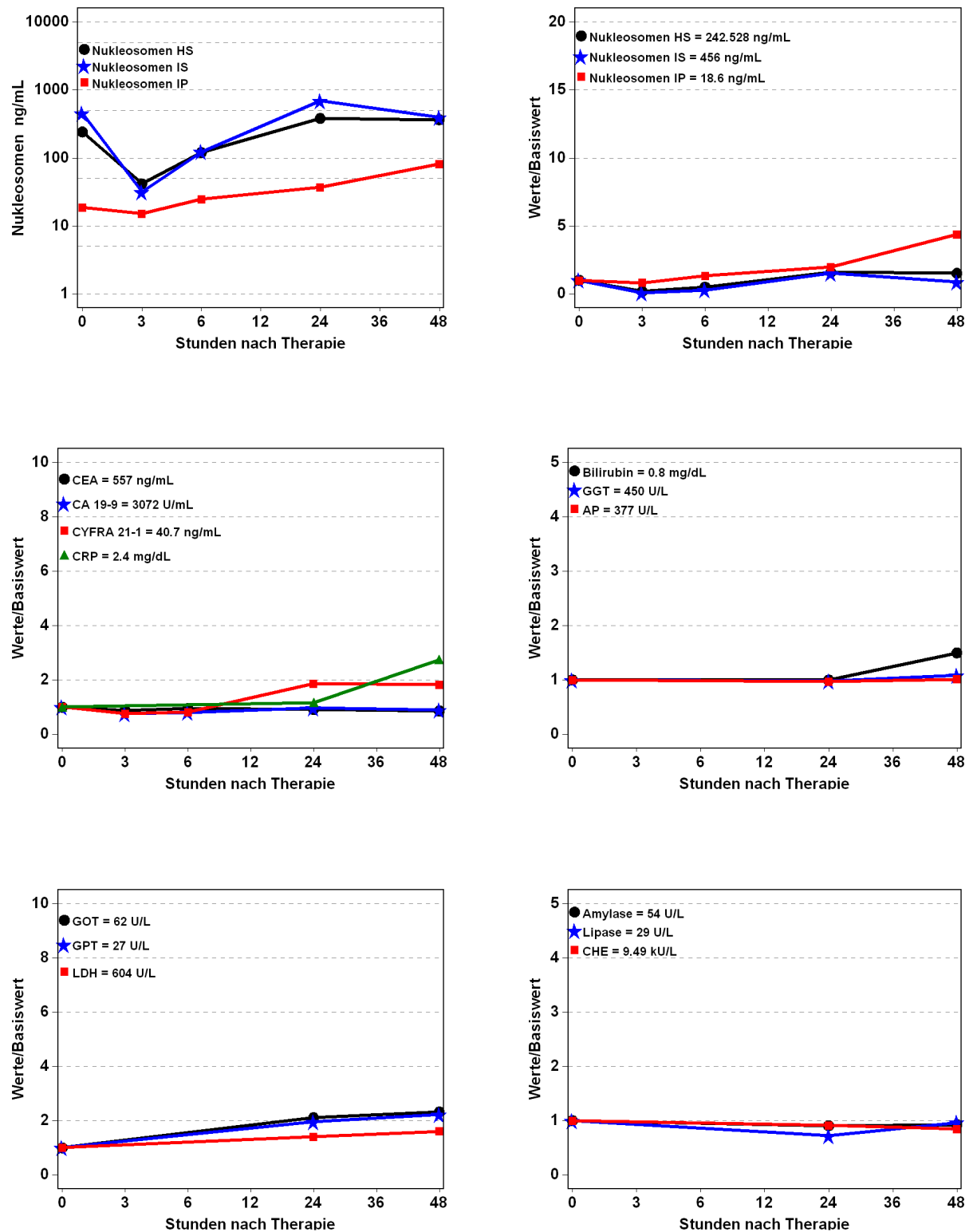


Abb. 147: Patient 76 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 8,8 Monate nach SIRT verstorben

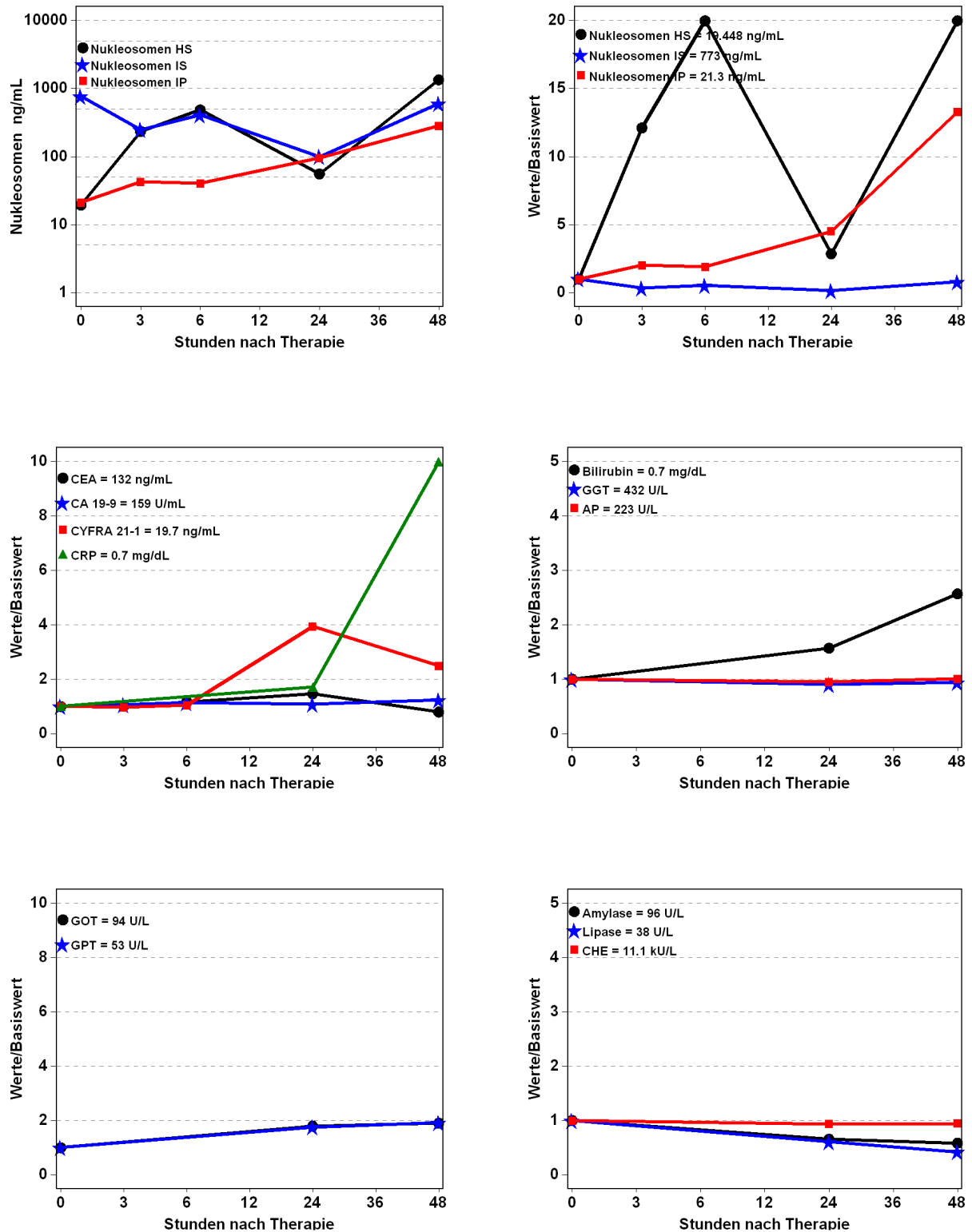


Abb. 148: Patient 62 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (21,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

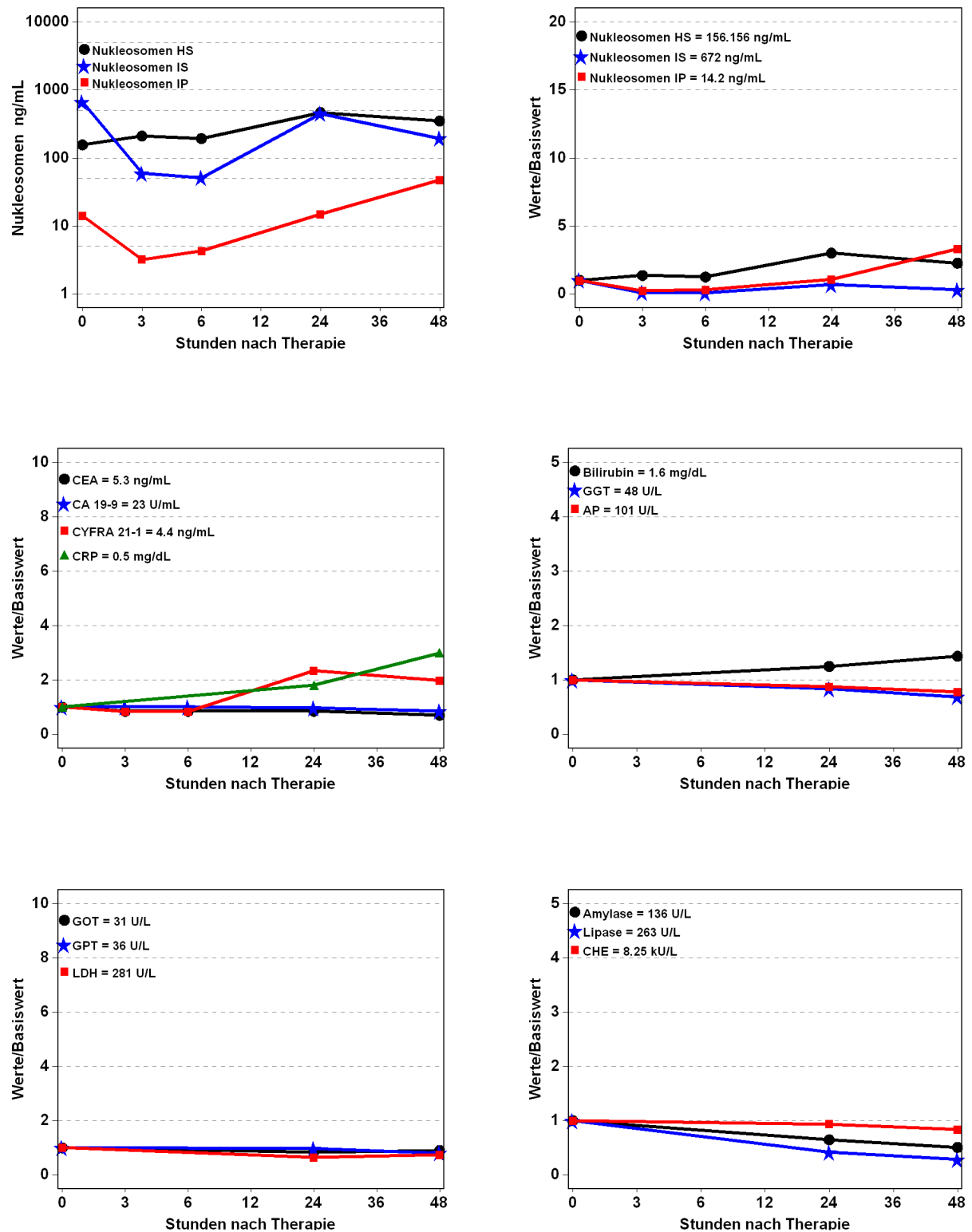


Abb. 149: Patient 66 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 8,2 Monate nach SIRT verstorben

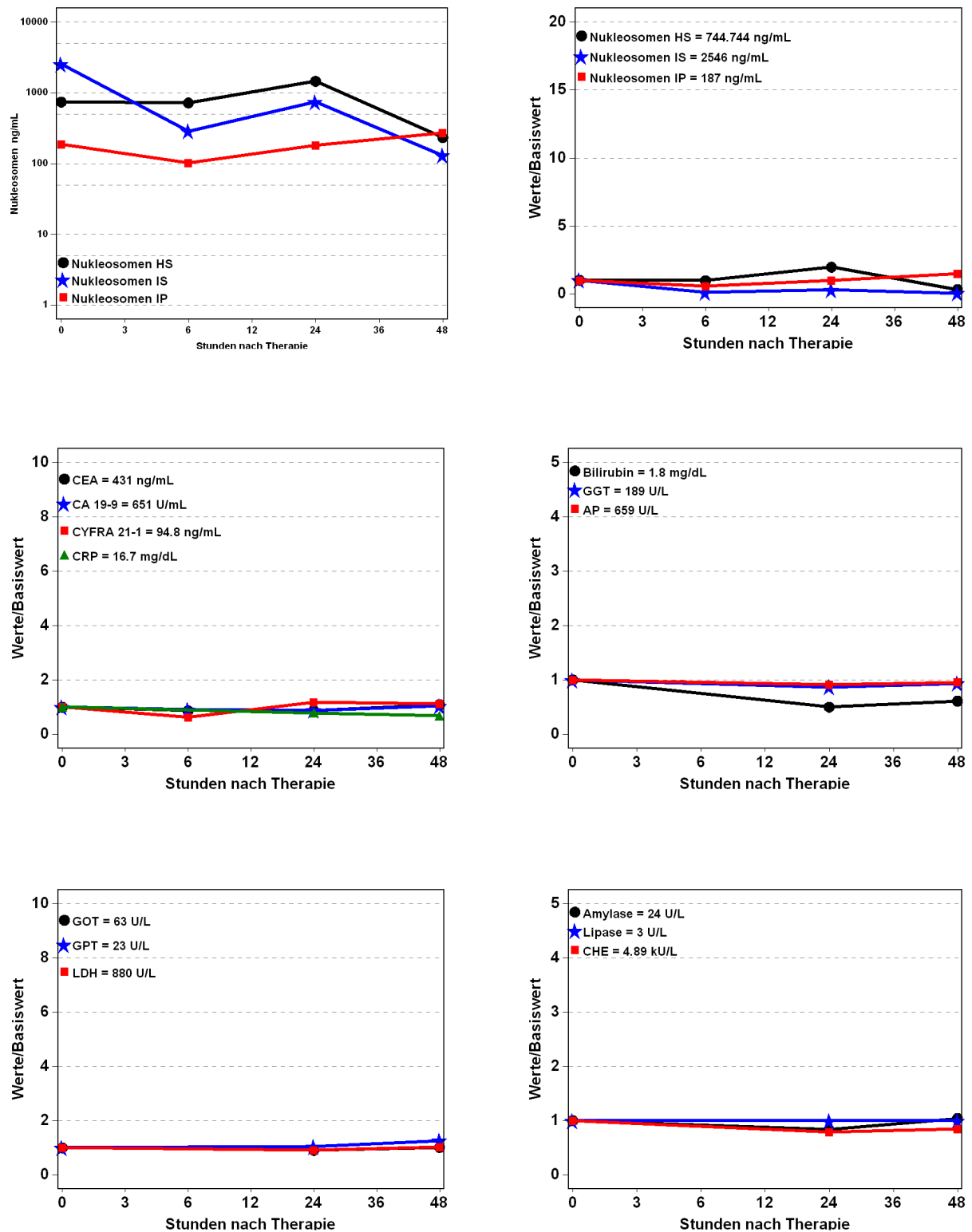


Abb. 150: Patient 35 Jahre, weiblich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,2 Monate nach SIRT verstorben

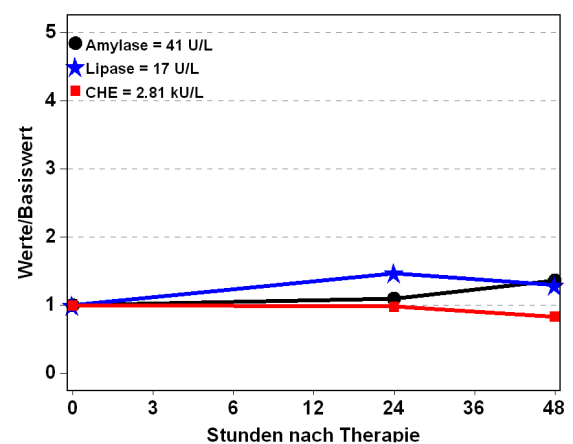
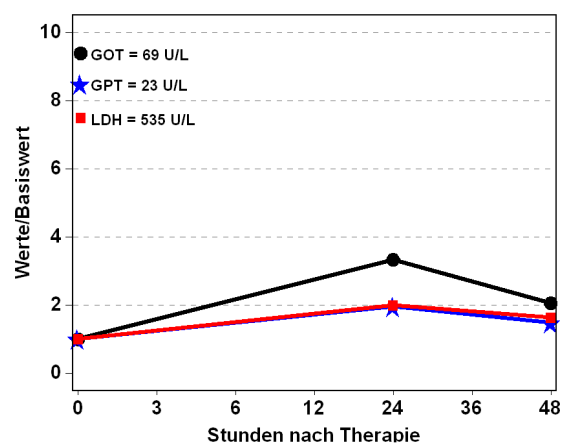
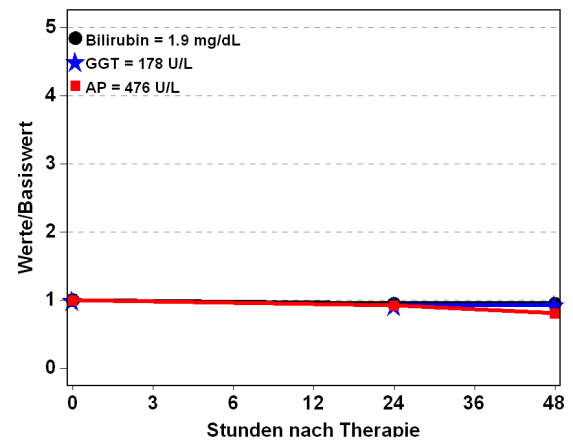
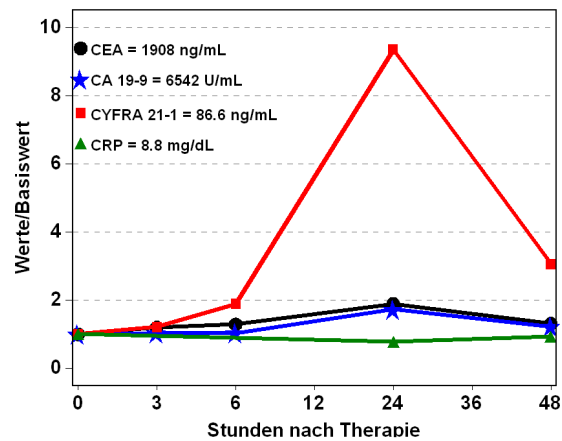
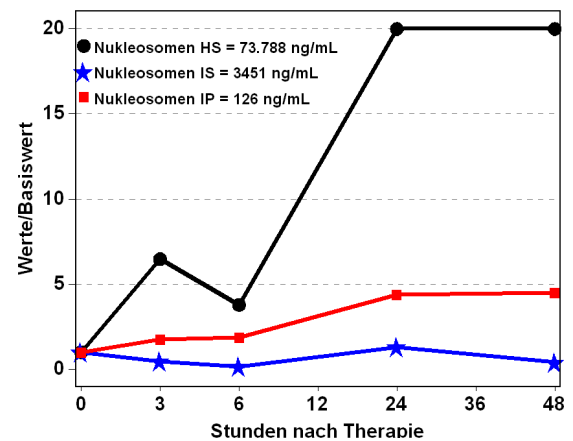
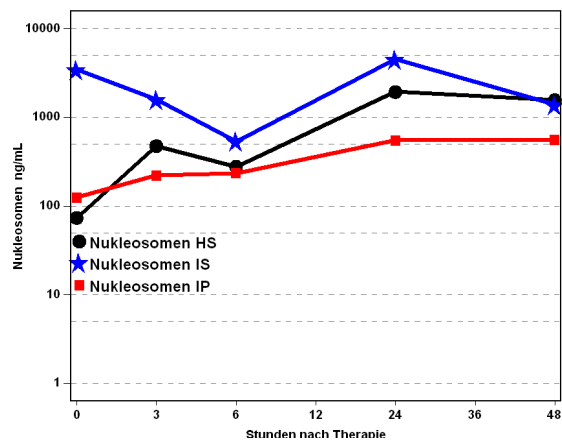


Abb. 151: Patient 72 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 1,3 Monate nach SIRT verstorben

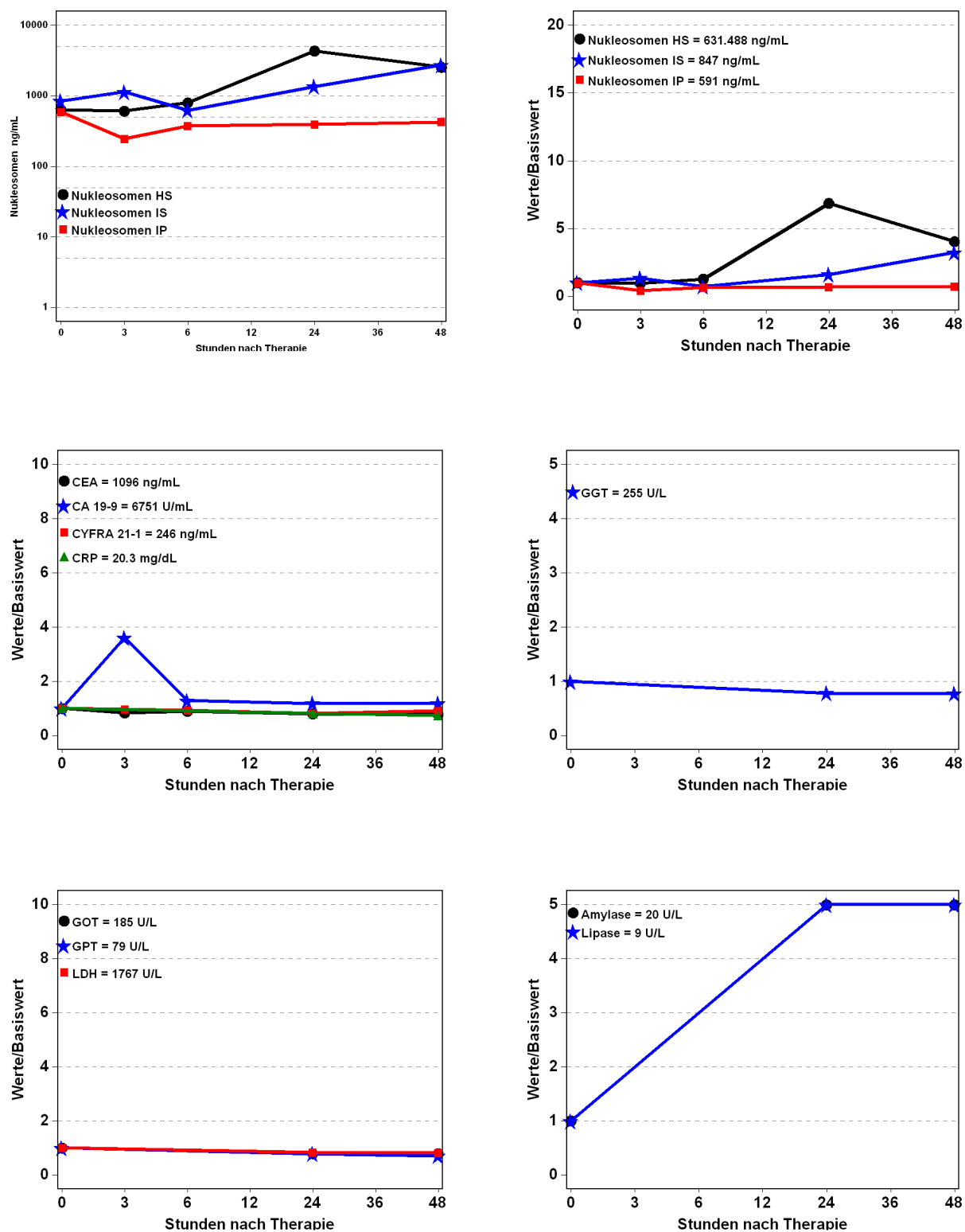


Abb. 152: Patient 61 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, 1,4 Monate nach SIRT verstorben

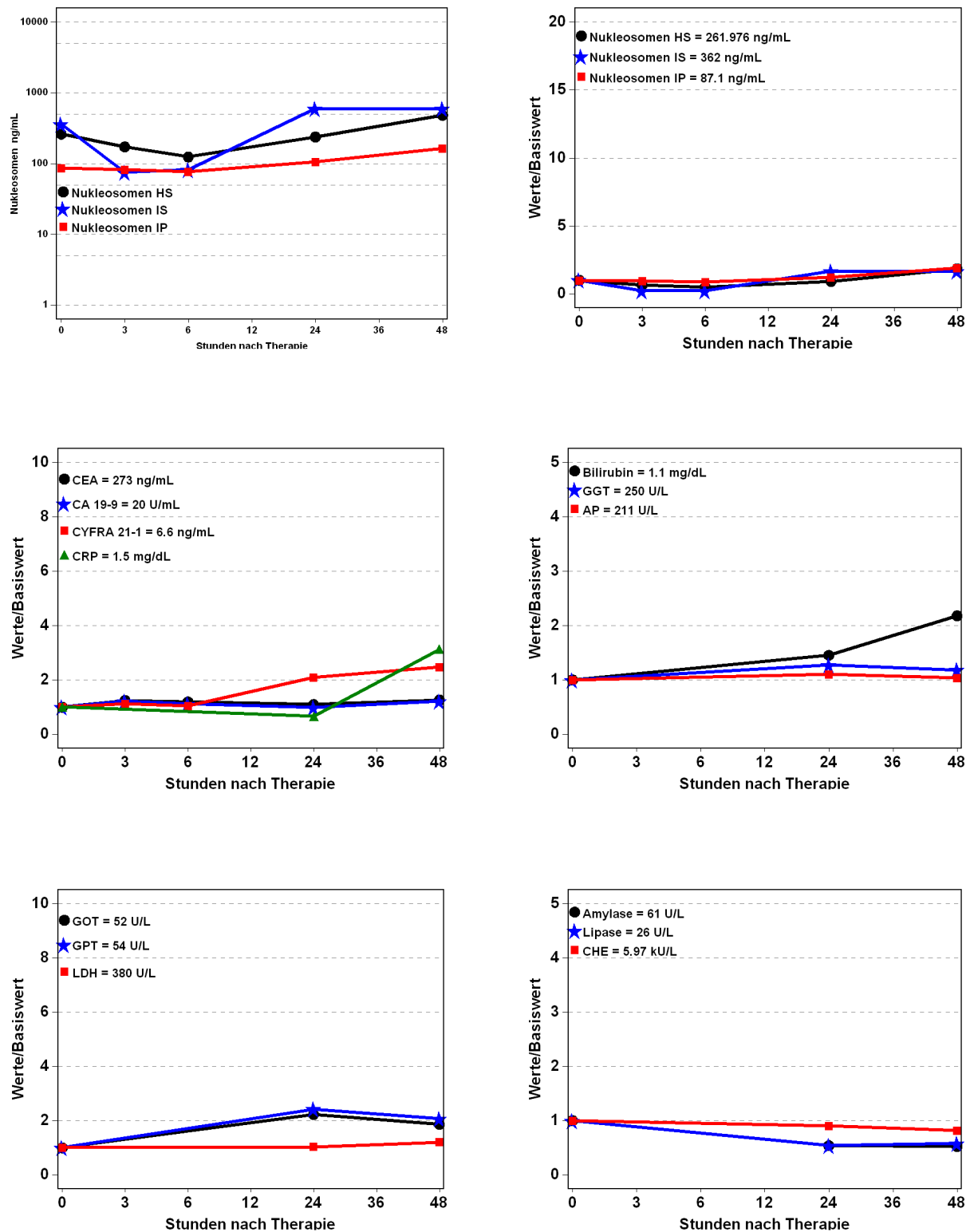


Abb. 153: Patient 71 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 4,9 Monate nach SIRT verstorben

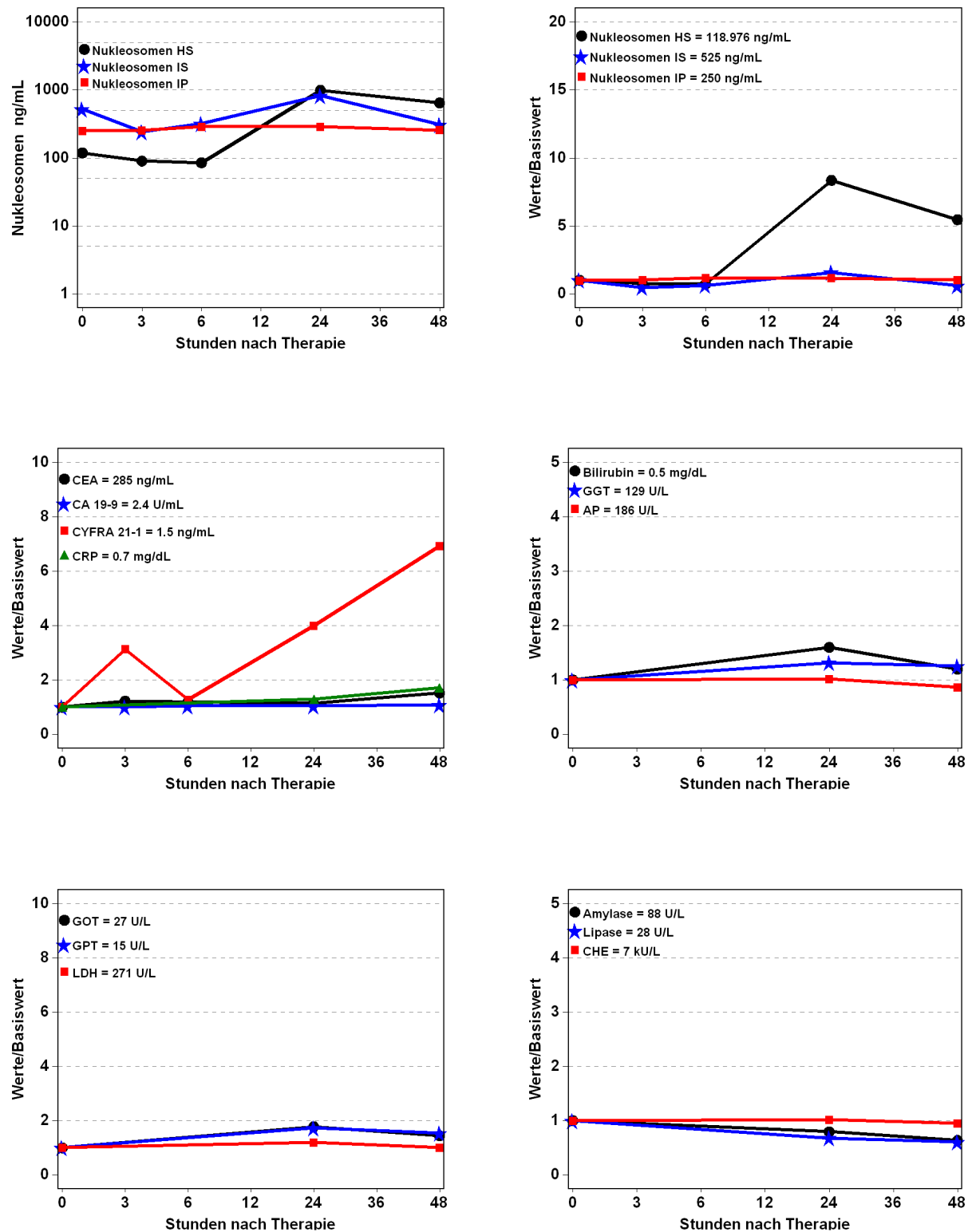


Abb. 154: Patient 60 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, danach aus der Studie ausgeschieden

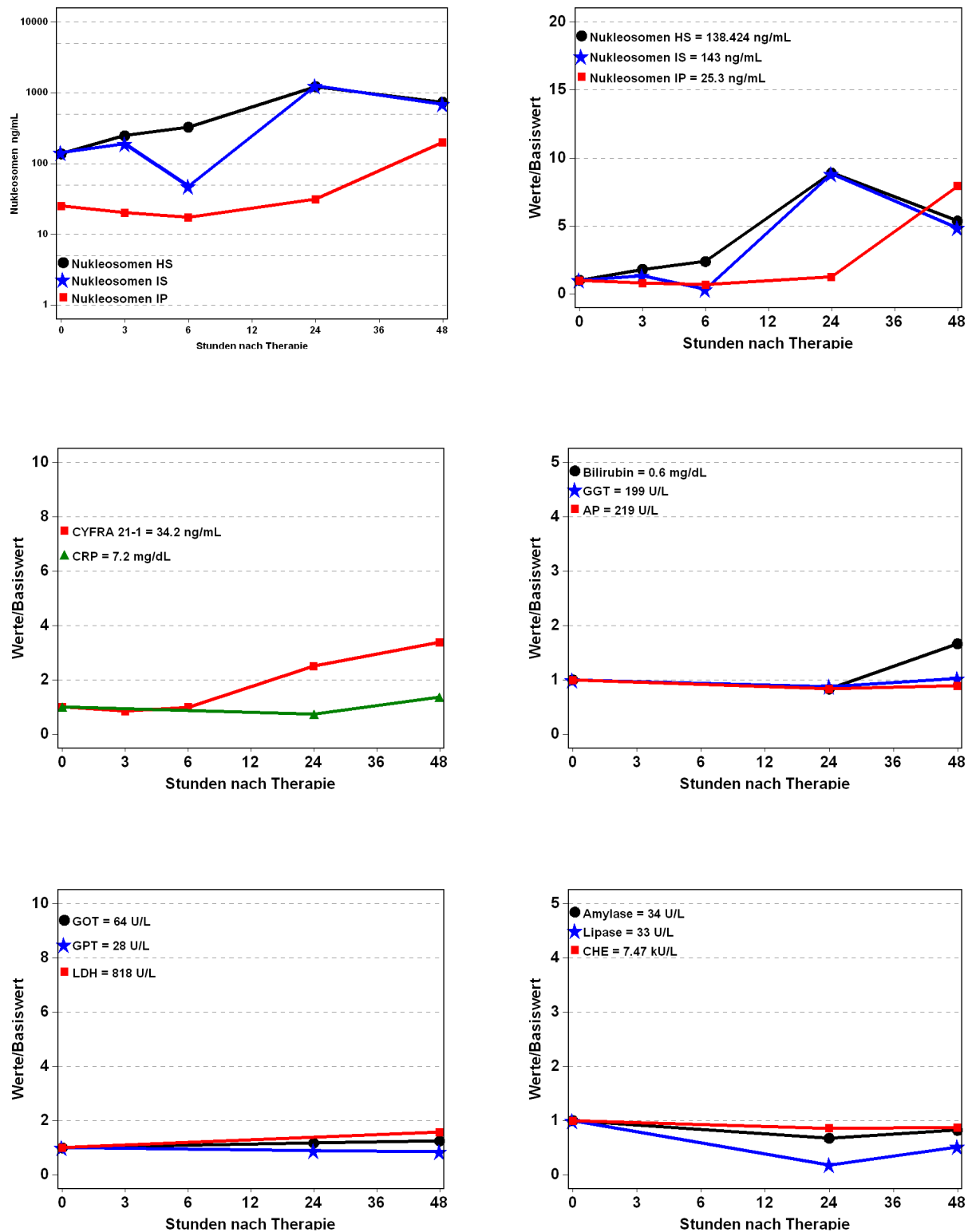


Abb. 155: Patient 69 Jahre, männlich, SIRT bei CRC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,0 Monate nach SIRT verstorben

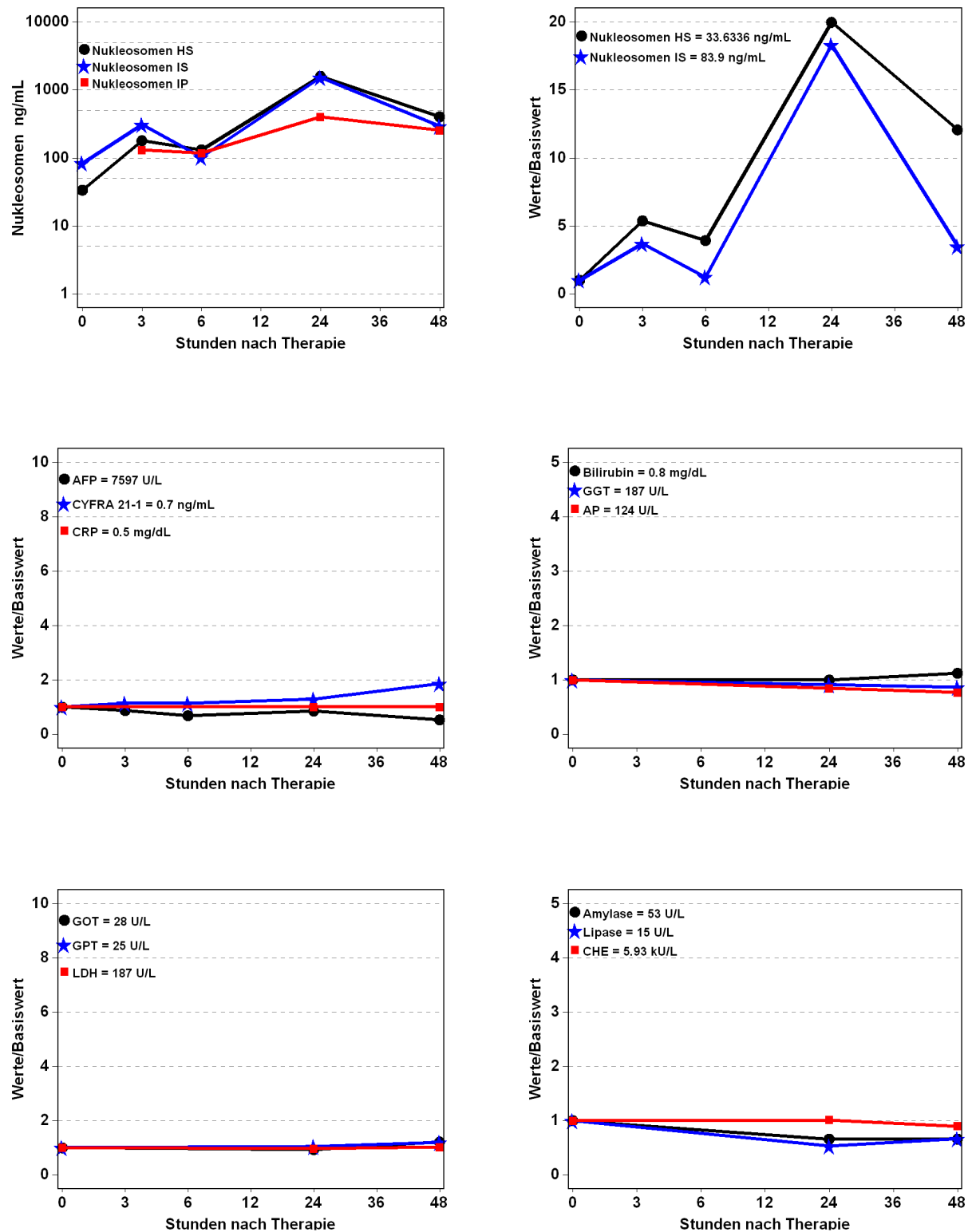


Abb. 156: Patient 77 Jahre, männlich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 26,0 Monate nach SIRT verstorben

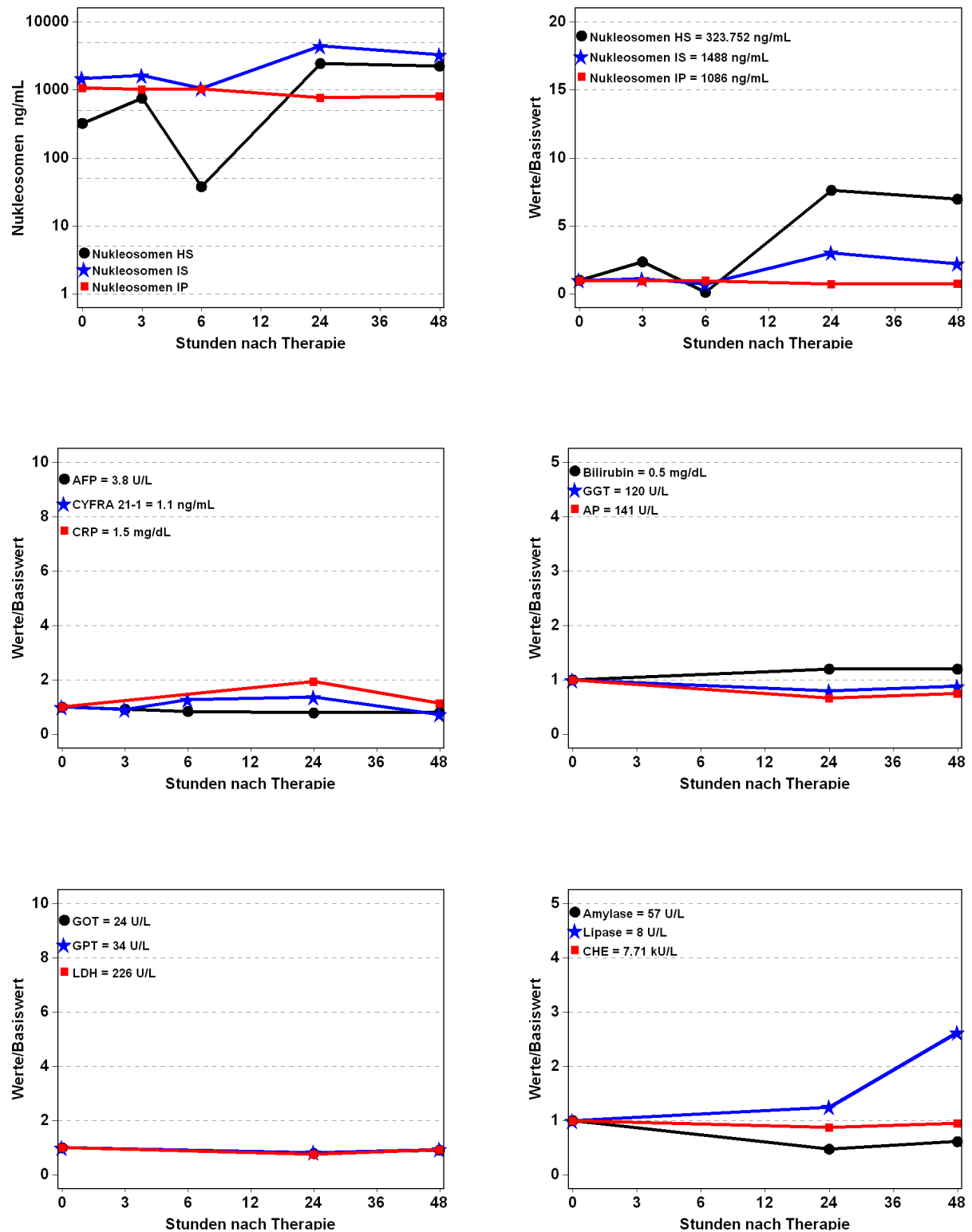


Abb. 157: Patient 60 Jahre, männlich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 26,5 Monate nach SIRT verstorben

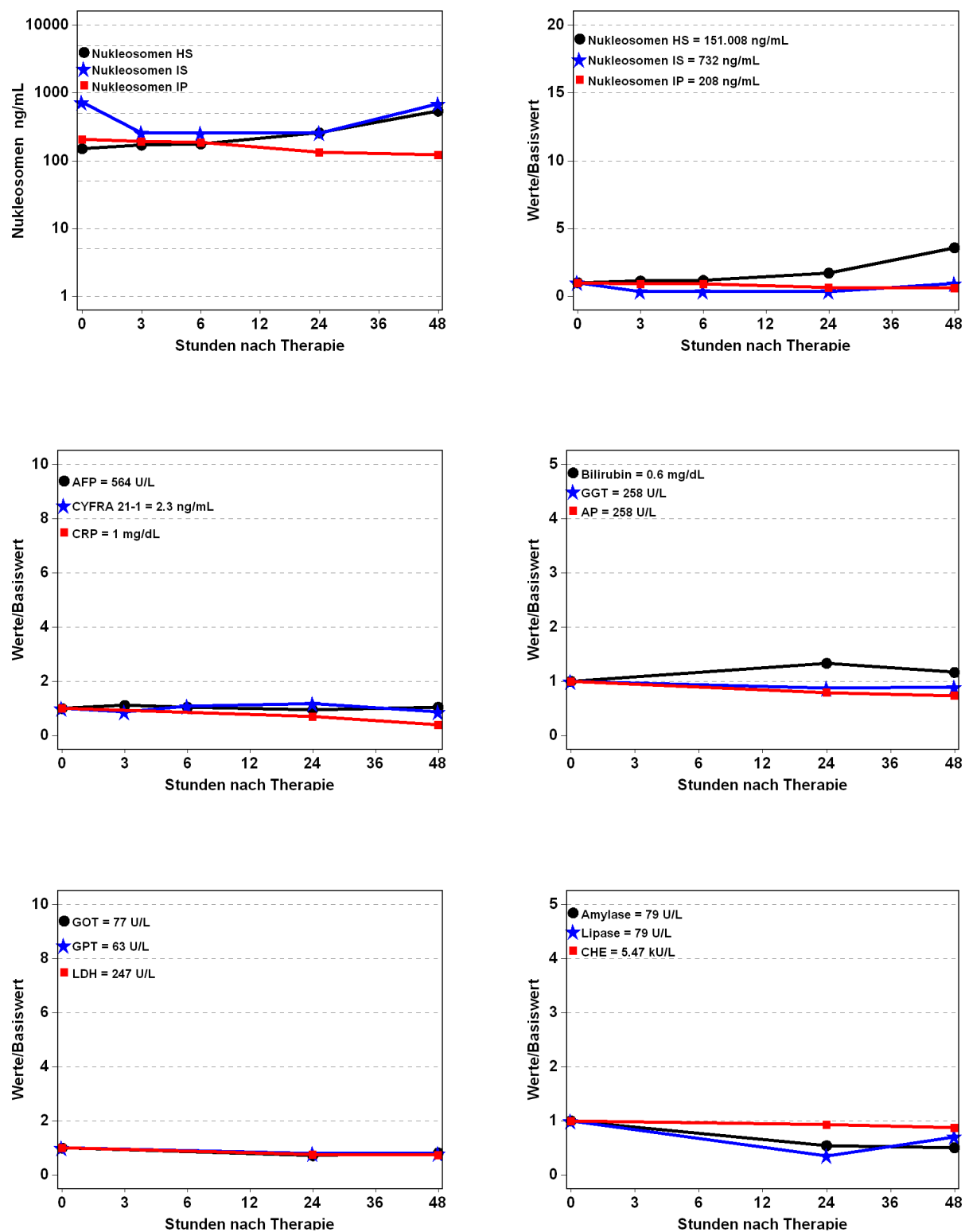


Abb. 158: Patient 72 Jahre, männlich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 10,9 Monate nach SIRT verstorben

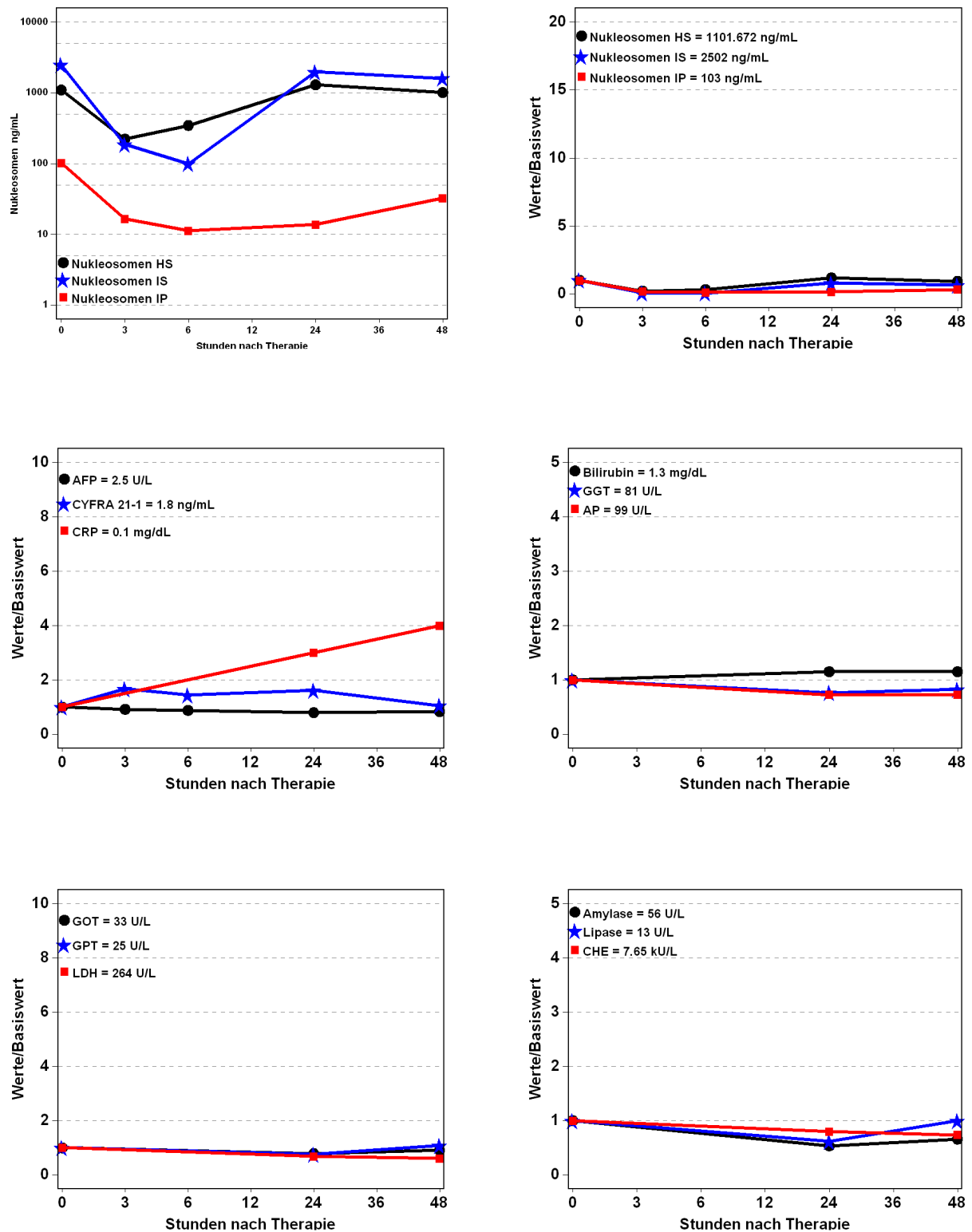


Abb. 159: Patient 71 Jahre, männlich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (25,8 Monate nach SIRT) nicht verstorben

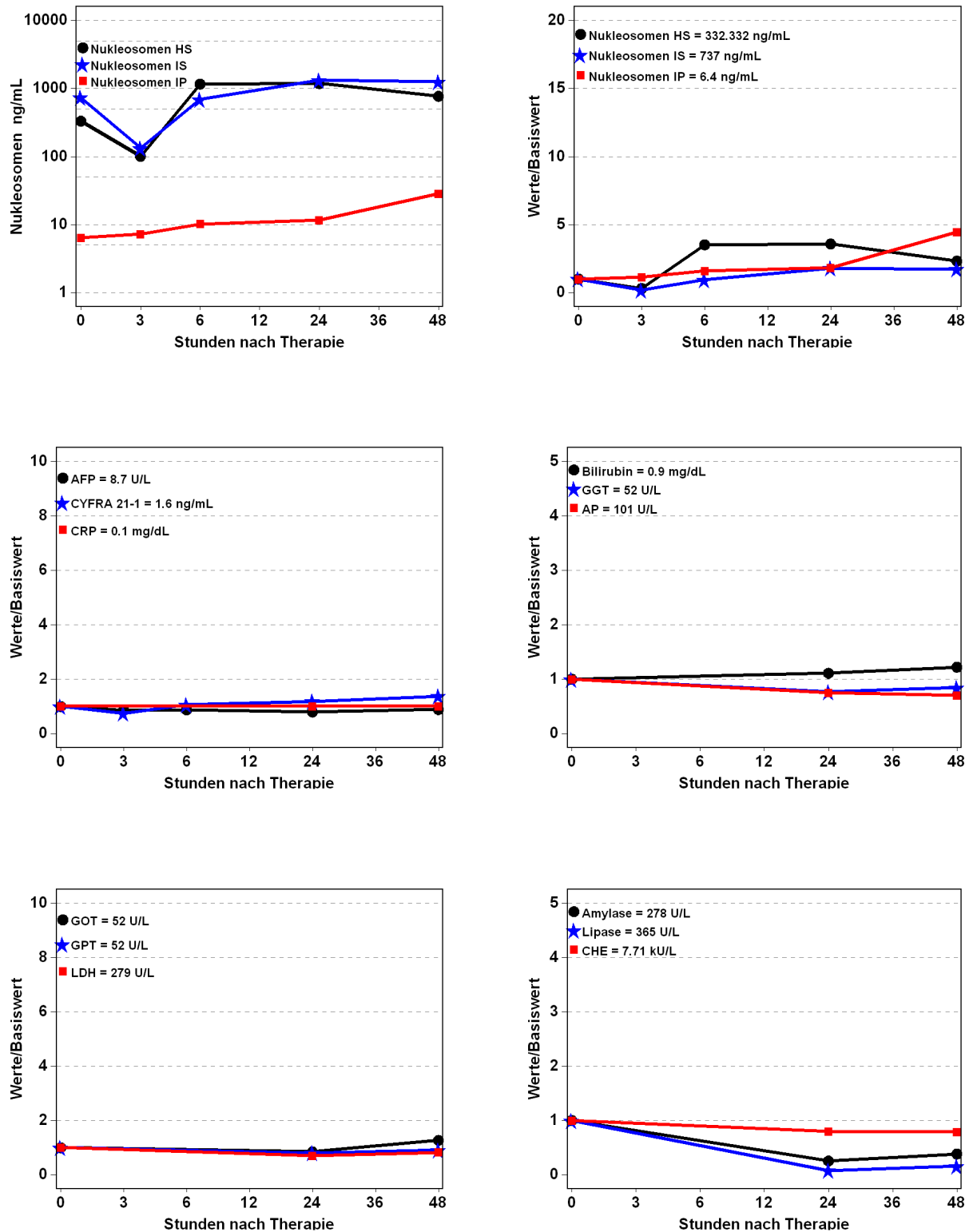


Abb. 160: Patient 68 Jahre, weiblich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (16,4 Monate nach SIRT) nicht verstorben

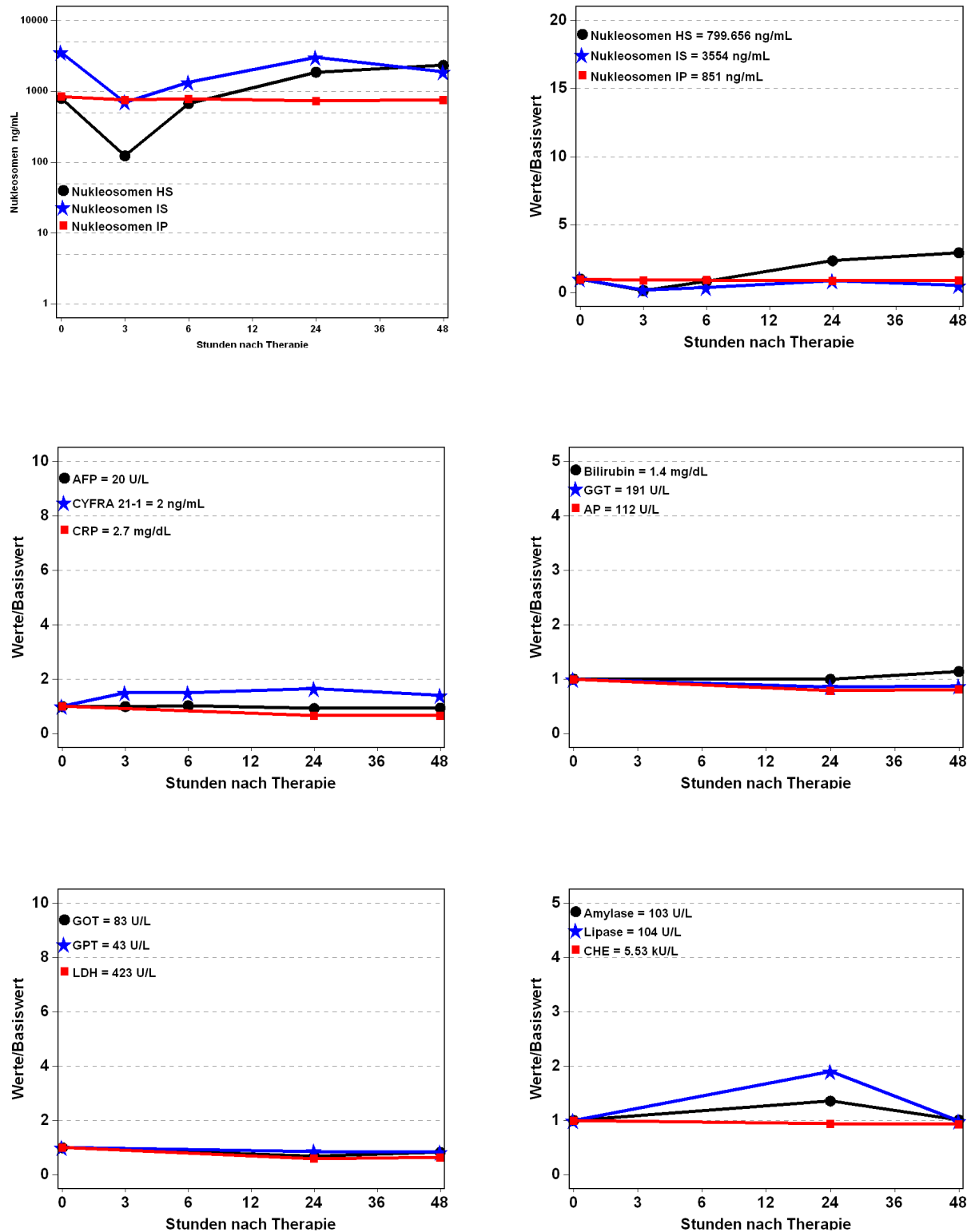


Abb. 161: Patient 68 Jahre, männlich, SIRT bei HCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (15,3 Monate nach SIRT) nicht verstorben

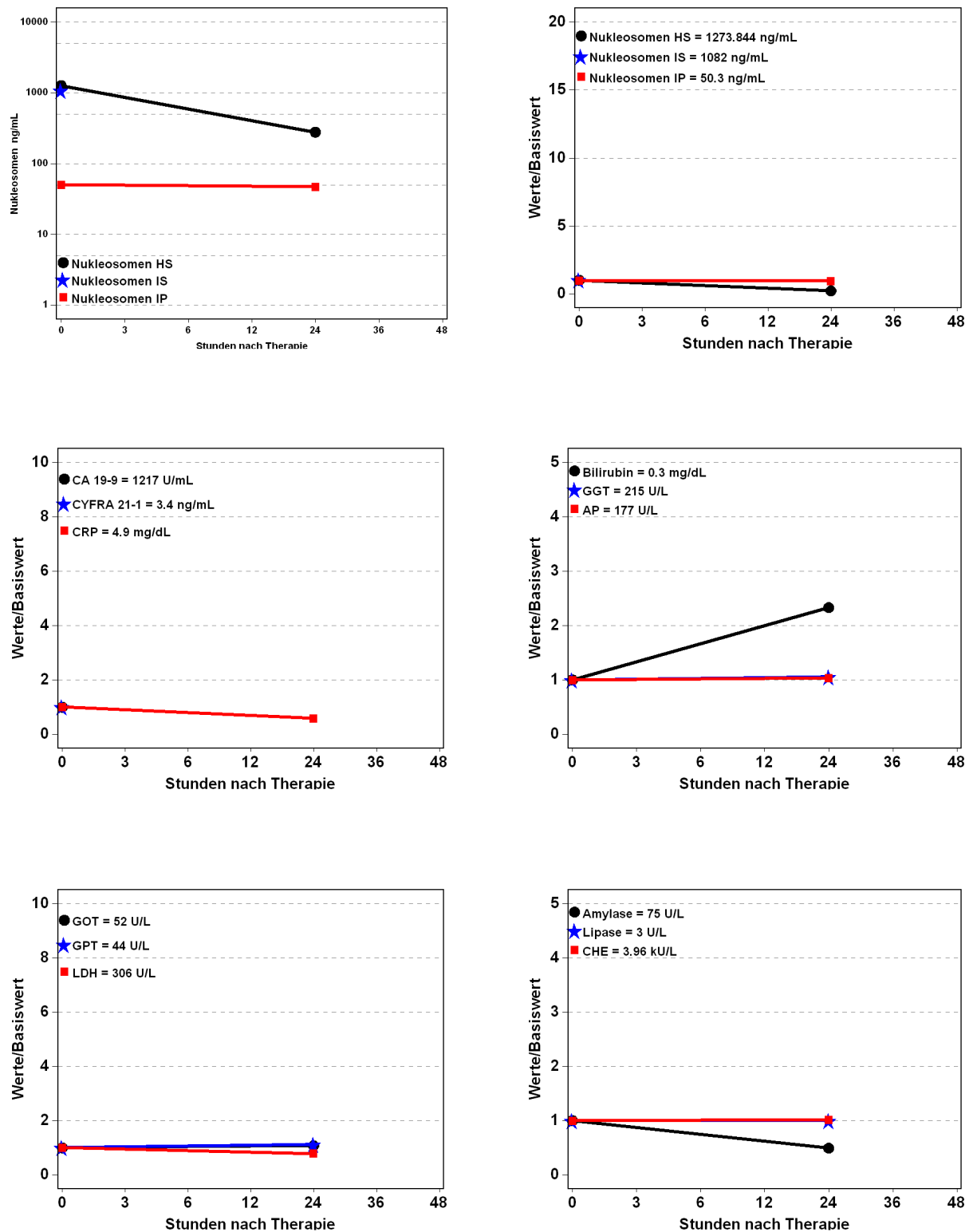


Abb. 162: Patient 64 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 6,4 Monate nach SIRT verstorben

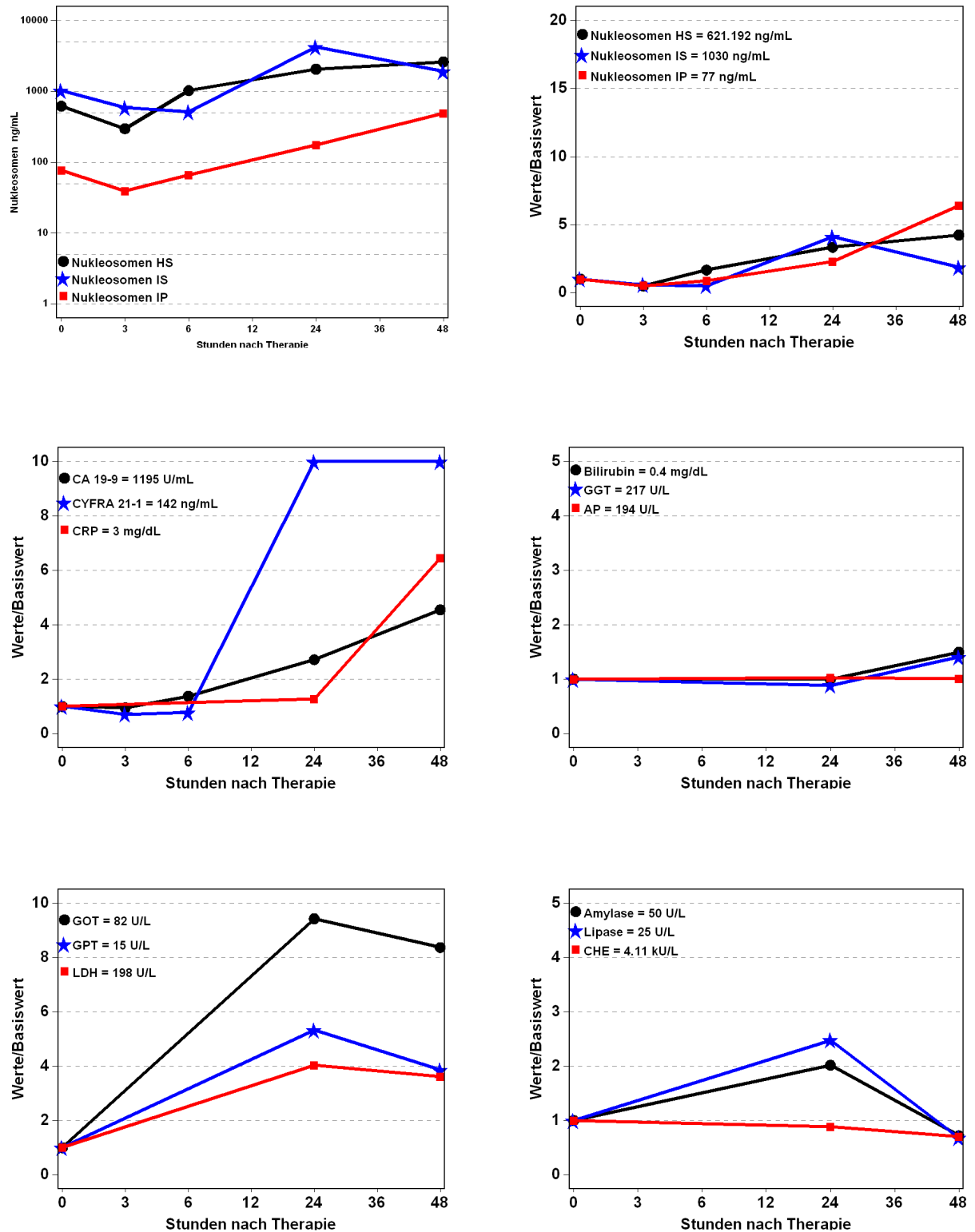


Abb. 163: Patient 54 Jahre, weiblich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,0 Monate nach SIRT verstorben

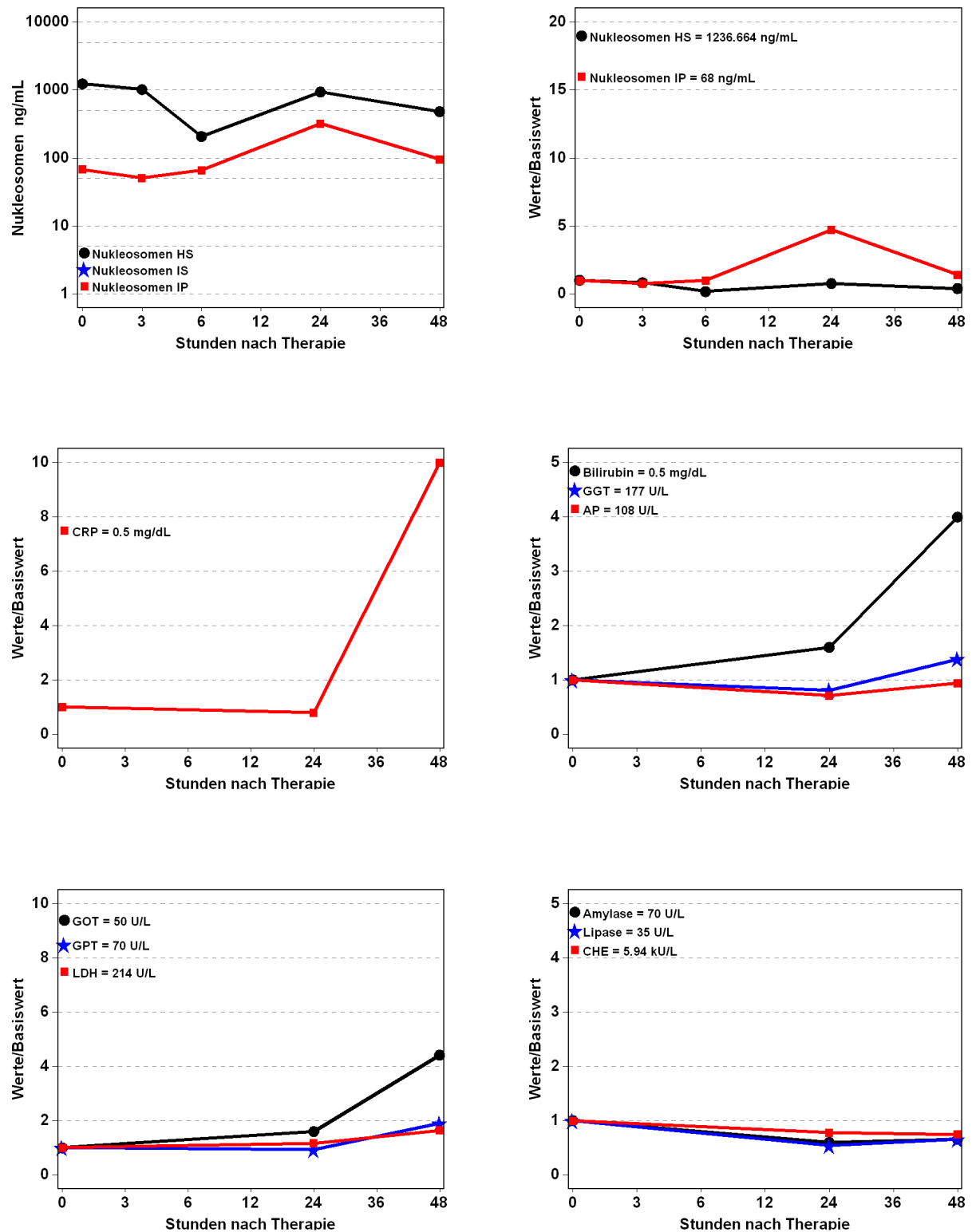


Abb. 164: Patient 58 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (28,2 Monate nach SIRT) nicht verstorben

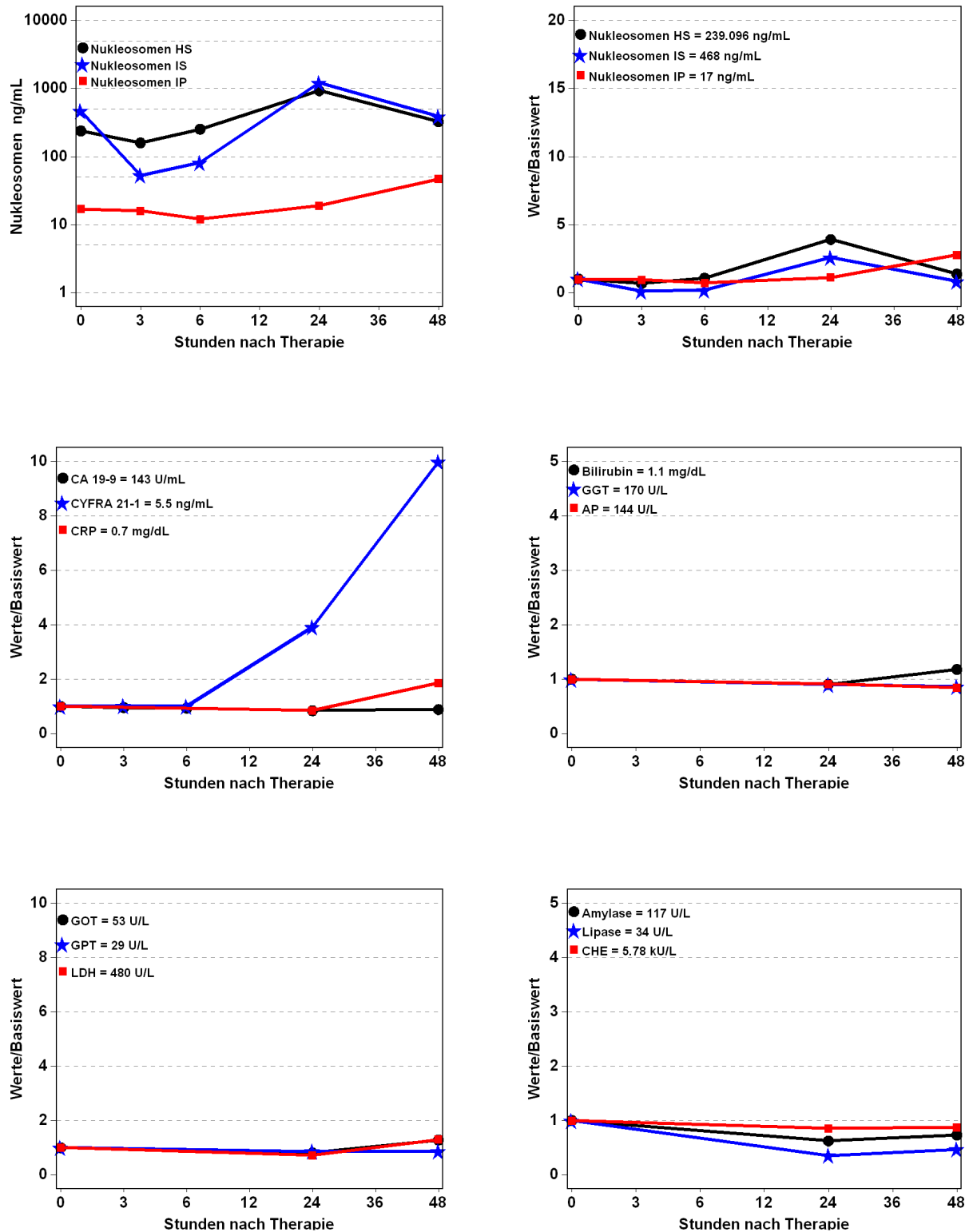


Abb. 165: Patient 57 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 8,7 Monate nach SIRT verstorben

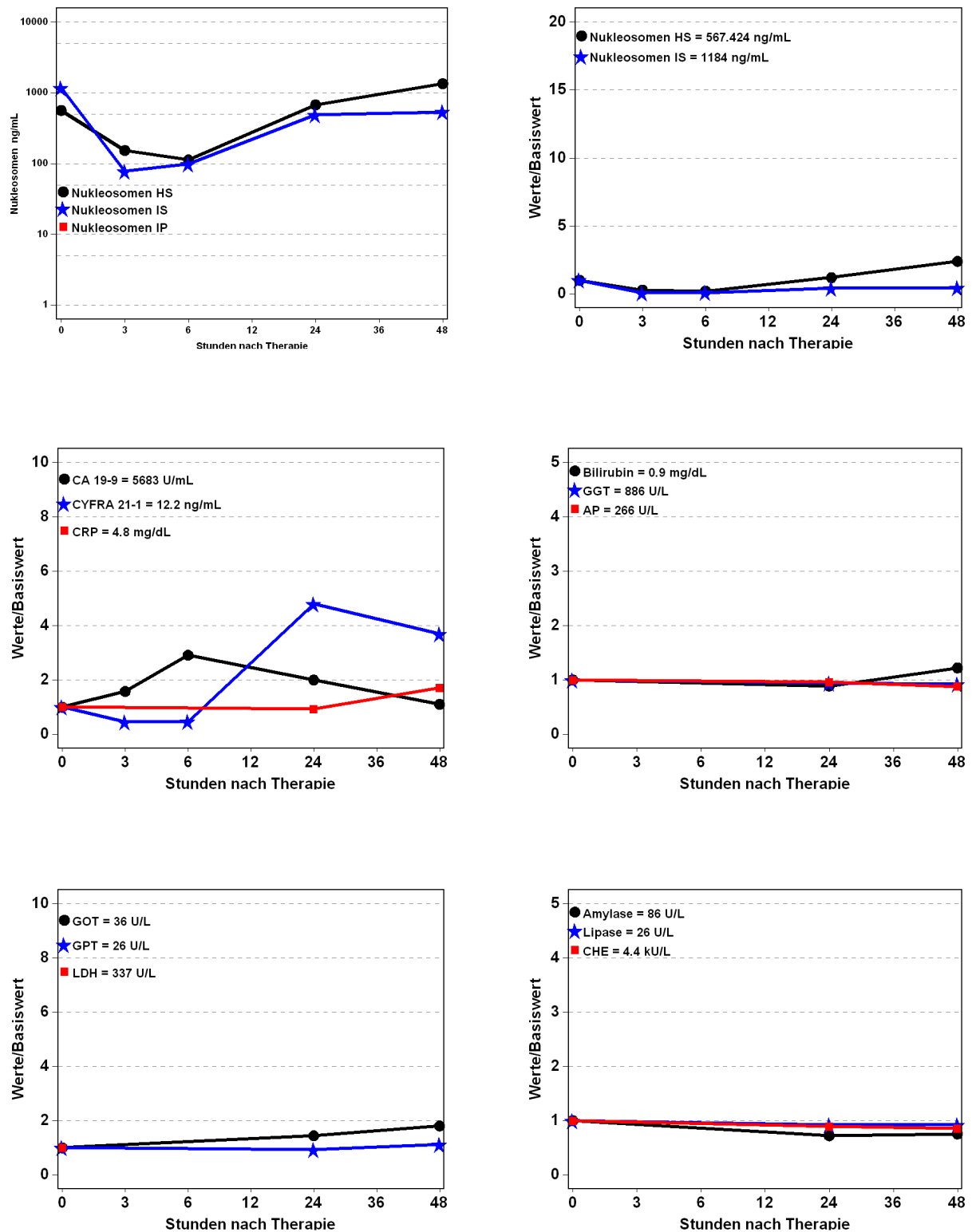


Abb. 166: Patient 72 Jahre, weiblich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 16,0 Monate nach SIRT verstorben

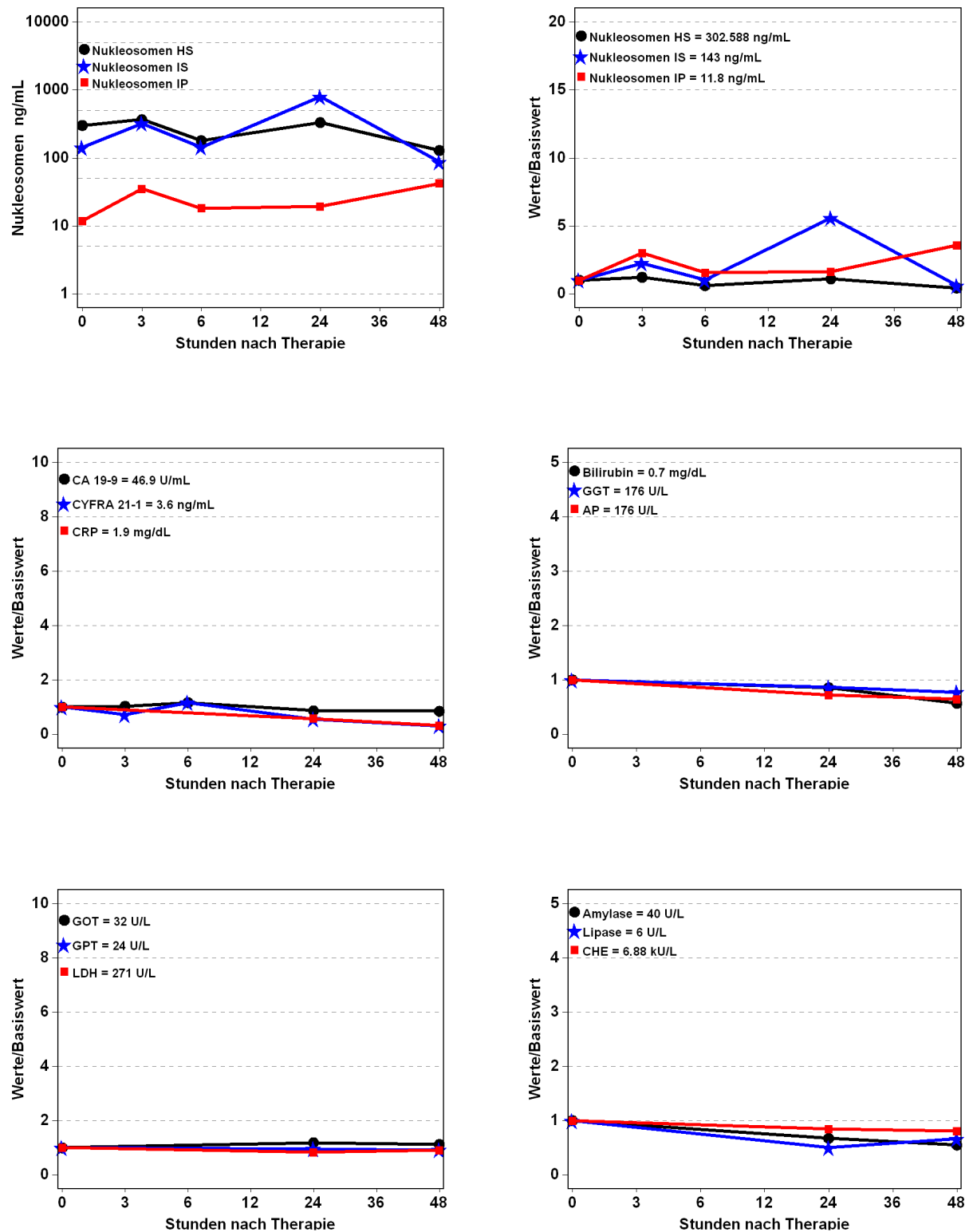


Abb. 167: Patient 67 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, 3,4 Monate nach SIRT verstorben

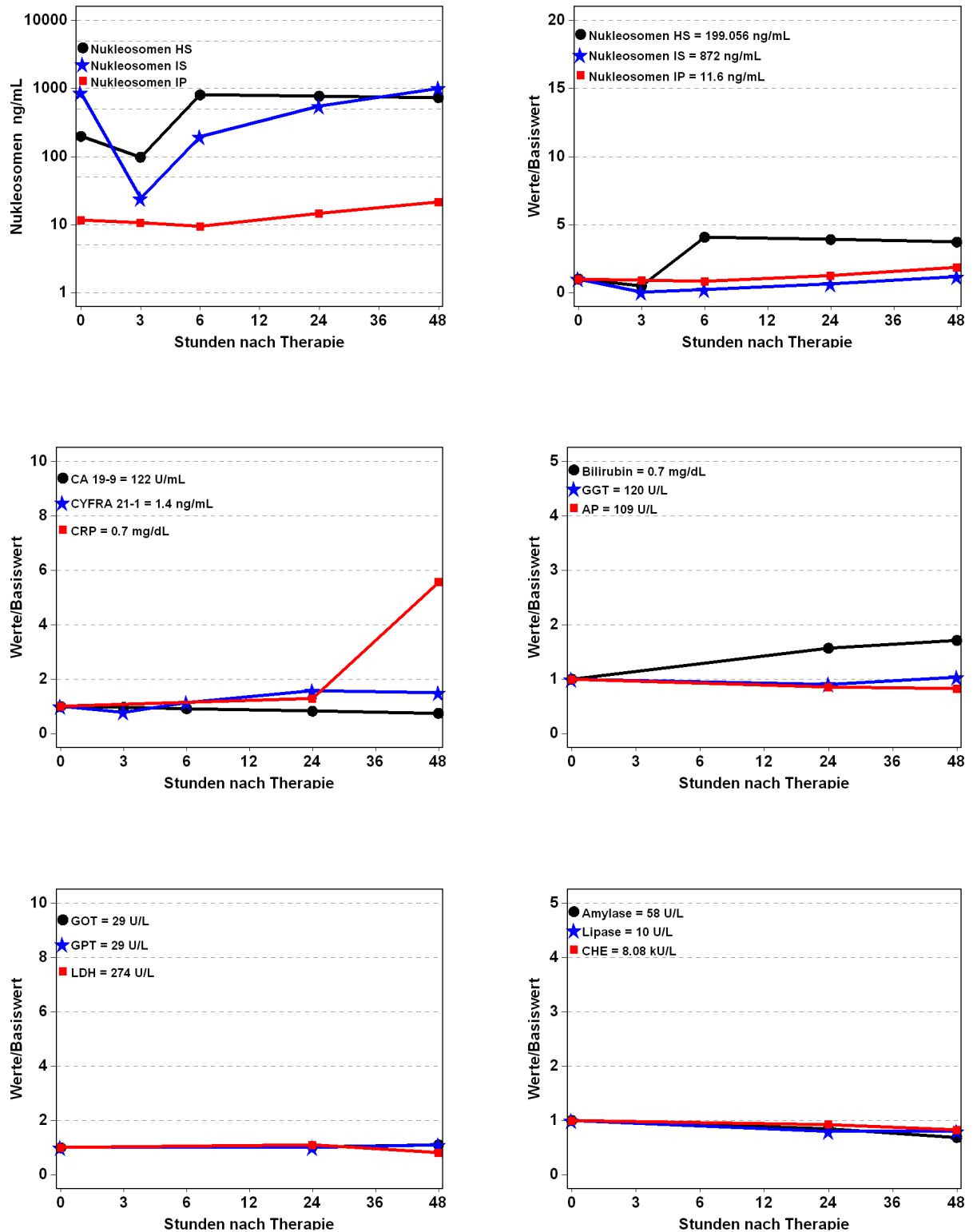


Abb. 168: Patient 69 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (22,4 Monate nach SIRT) nicht verstorben

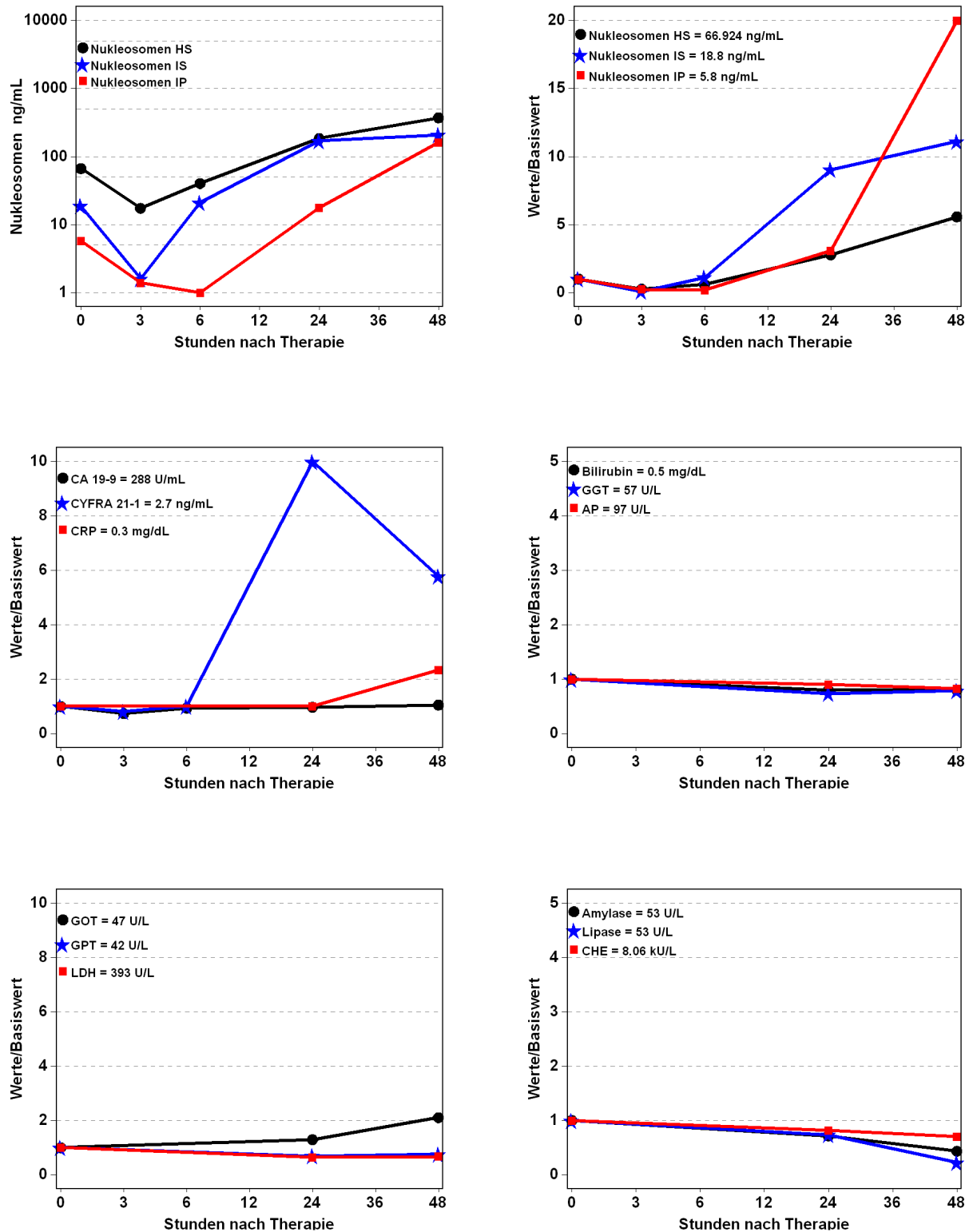


Abb. 169: Patient 74 Jahre, weiblich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (20,5 Monate nach SIRT) nicht verstorben

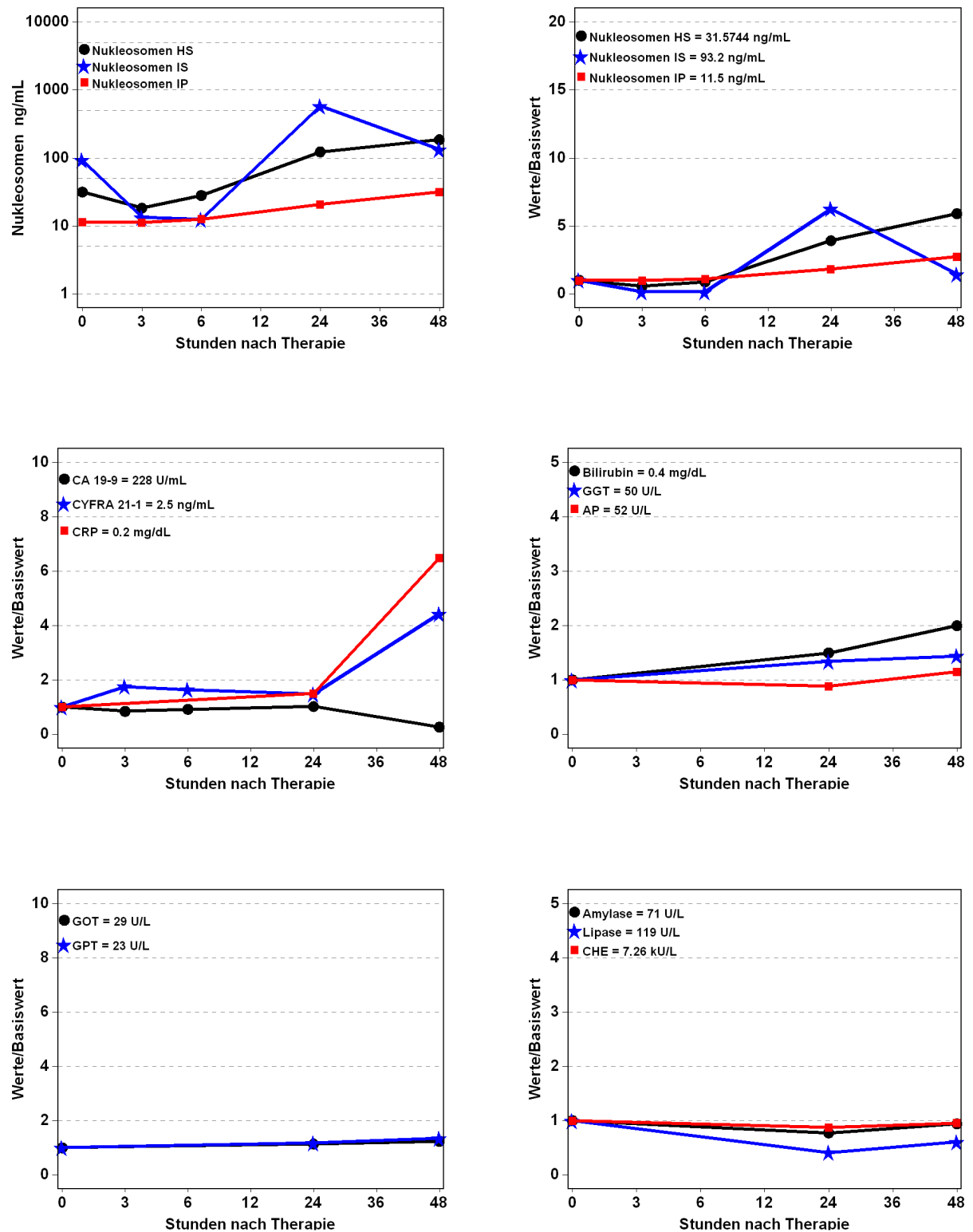


Abb. 170: Patient 76 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 7,2 Monate nach SIRT verstorben

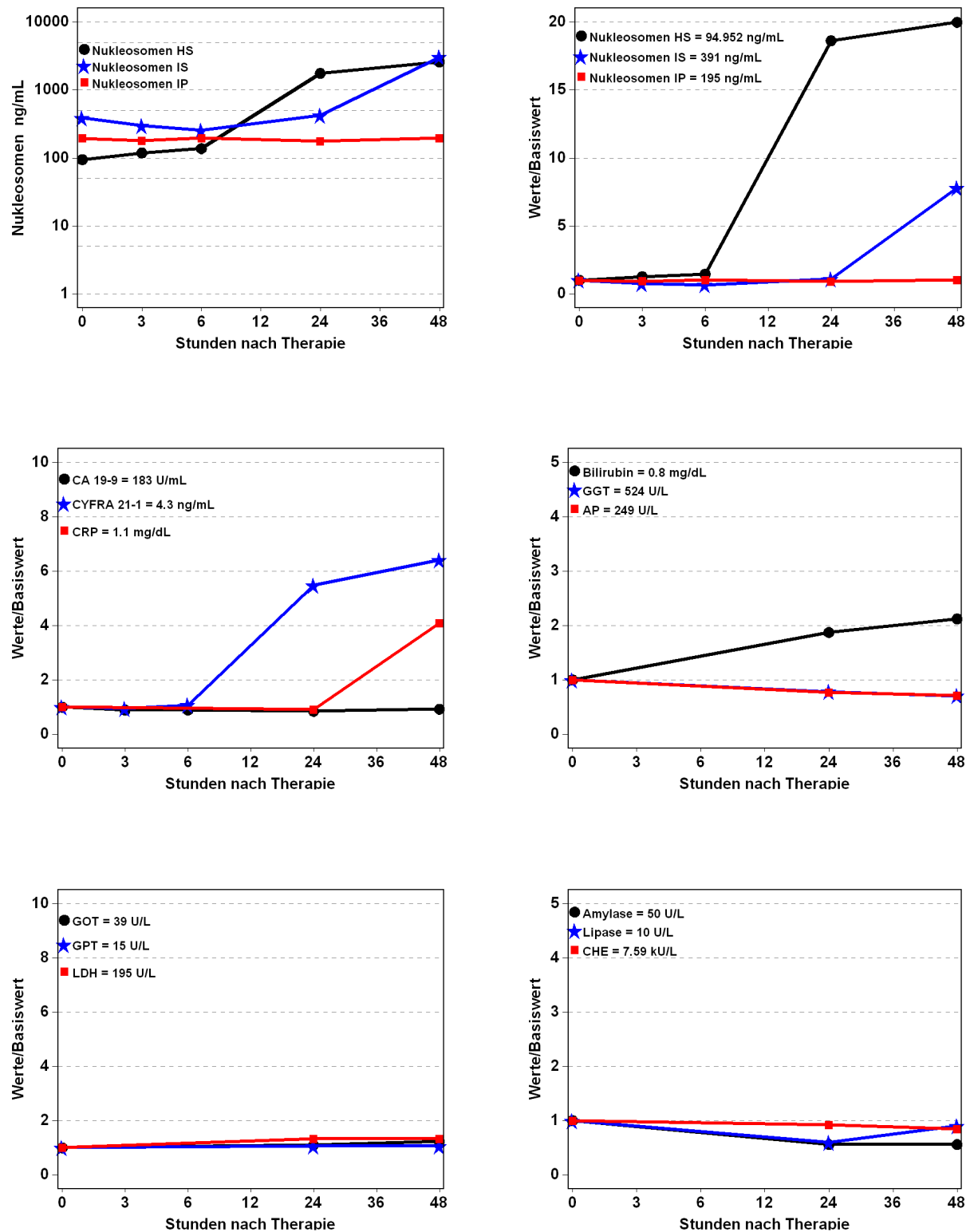


Abb. 171: Patient 68 Jahre, weiblich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (16,8 Monate nach SIRT) nicht verstorben

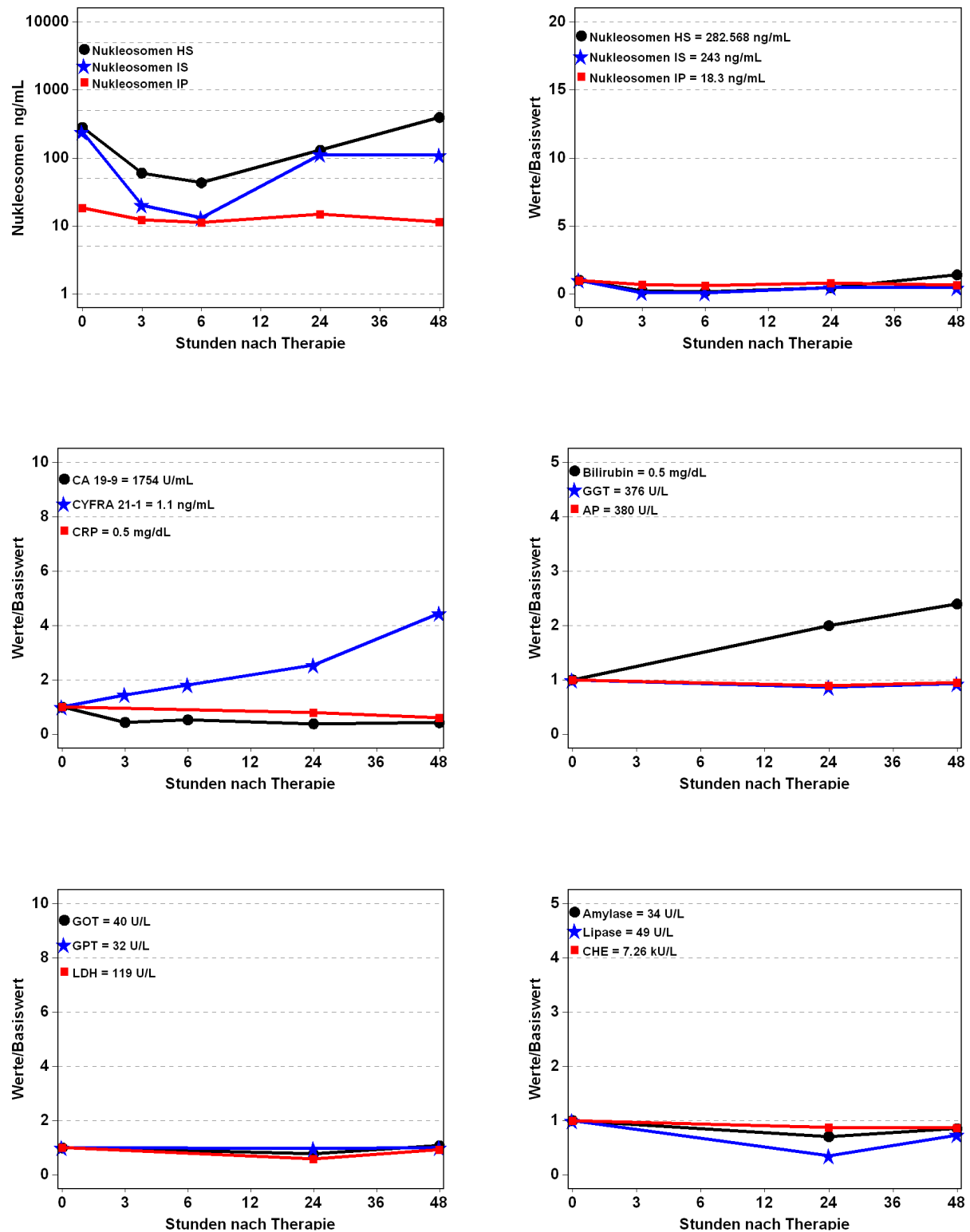


Abb. 172: Patient 62 Jahre, weiblich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (14,4 Monate nach SIRT) nicht verstorben

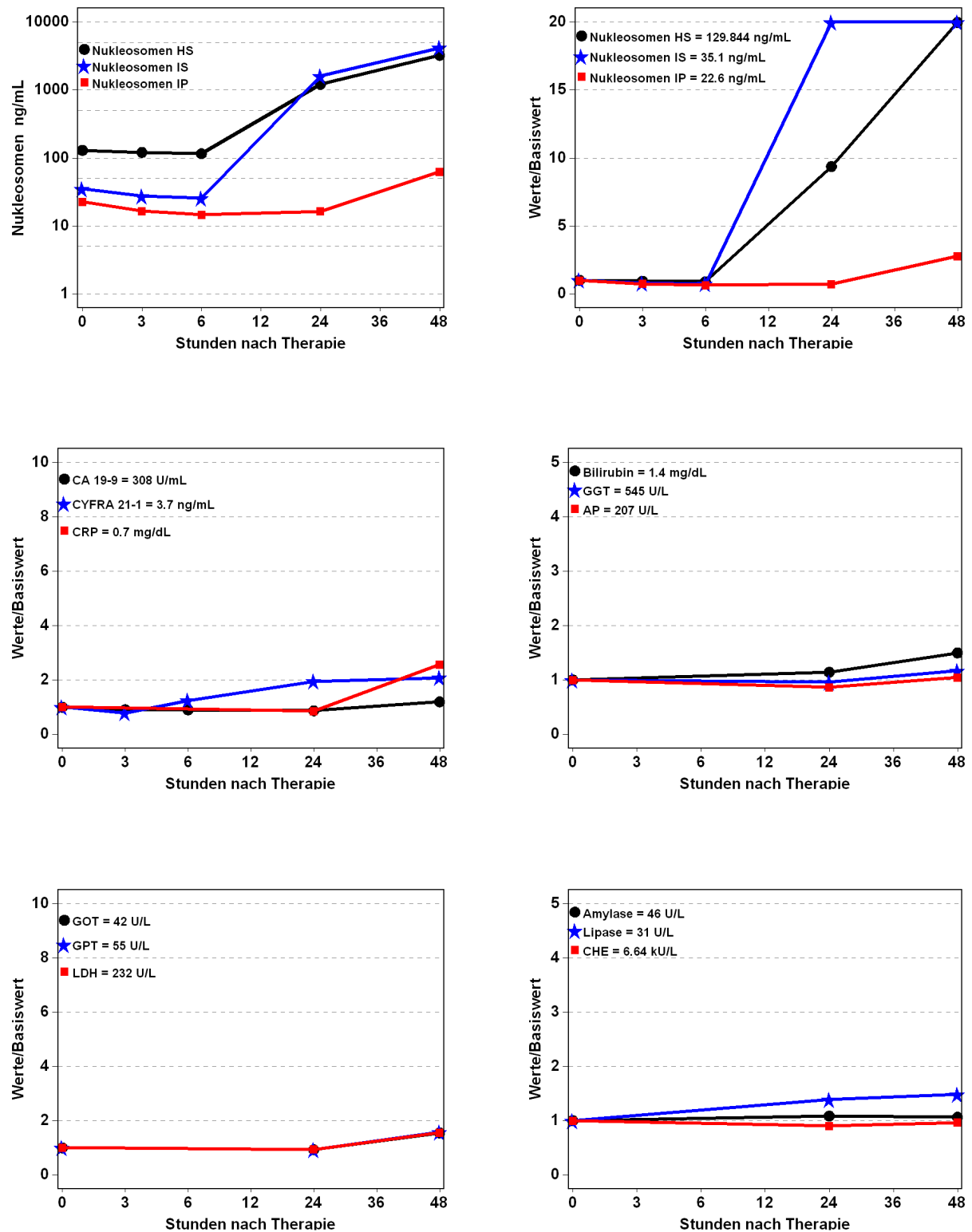


Abb. 173: Patient 67 Jahre, männlich, SIRT bei CCC, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (16,1 Monate nach SIRT) nicht verstorben

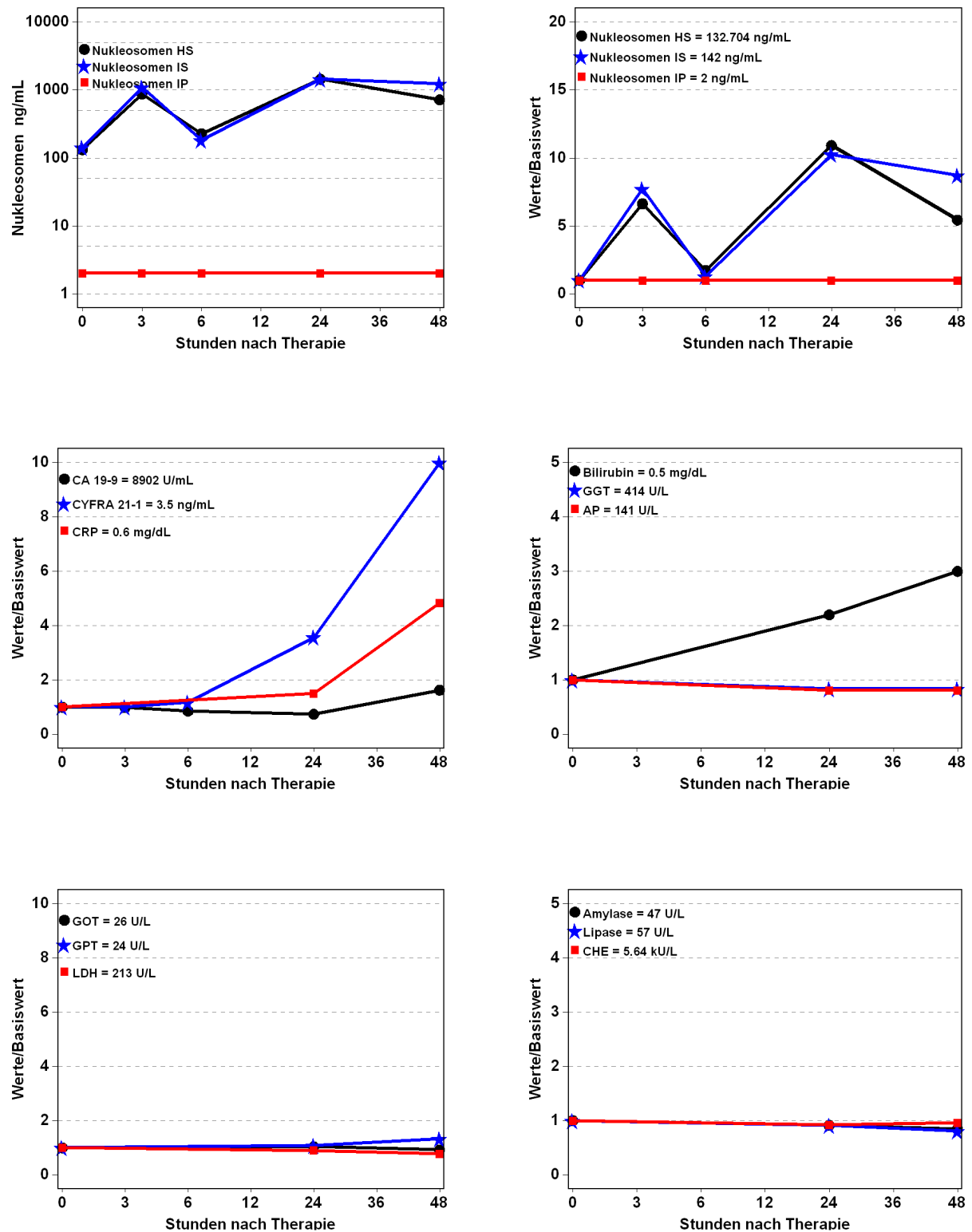


Abb. 174: Patient 60 Jahre, männlich, SIRT bei Pankreaskarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (30,2 Monate nach SIRT) nicht verstorben

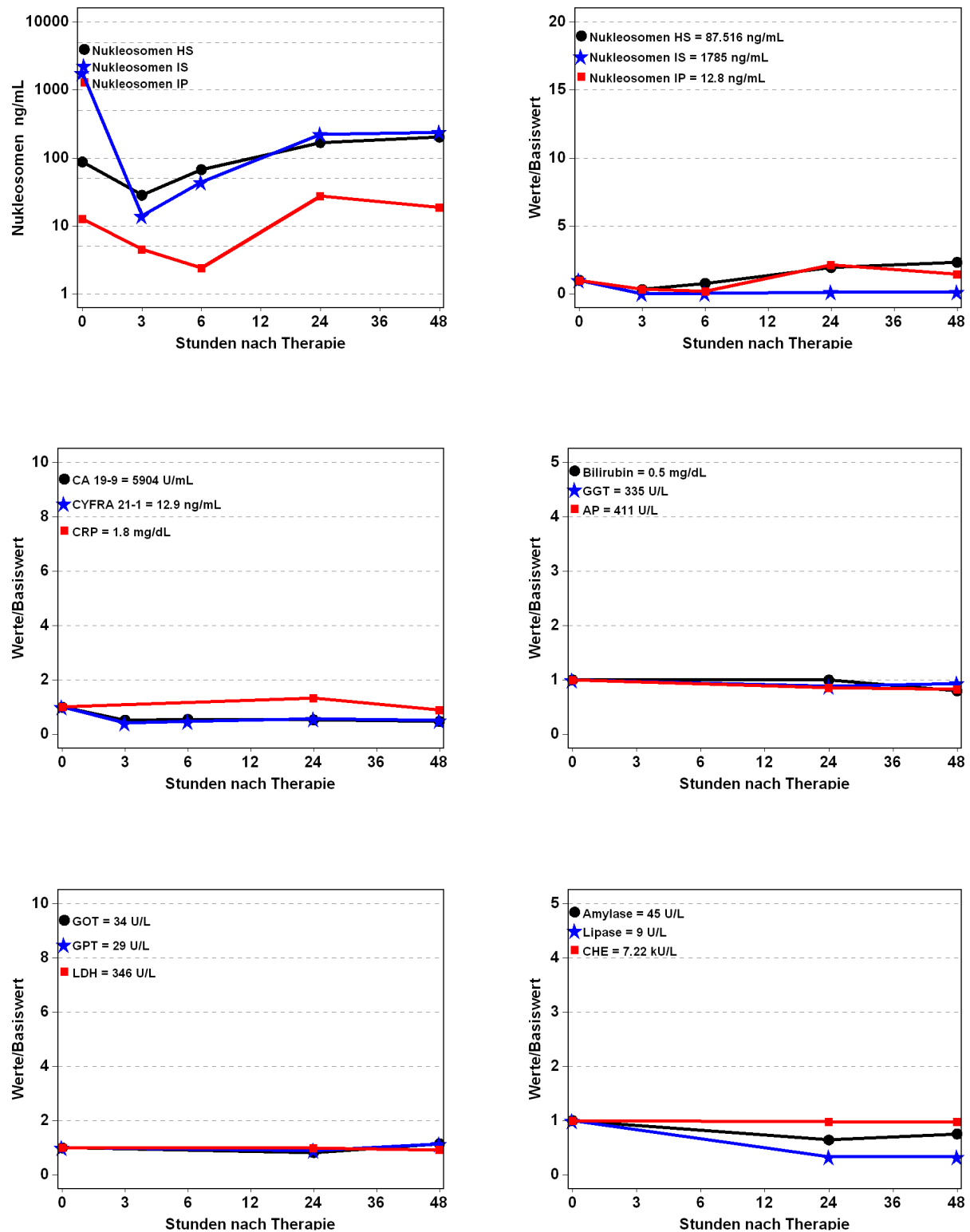


Abb. 175: Patient 67 Jahre, männlich, SIRT bei Pankreaskarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 11,7 Monate nach SIRT verstorben

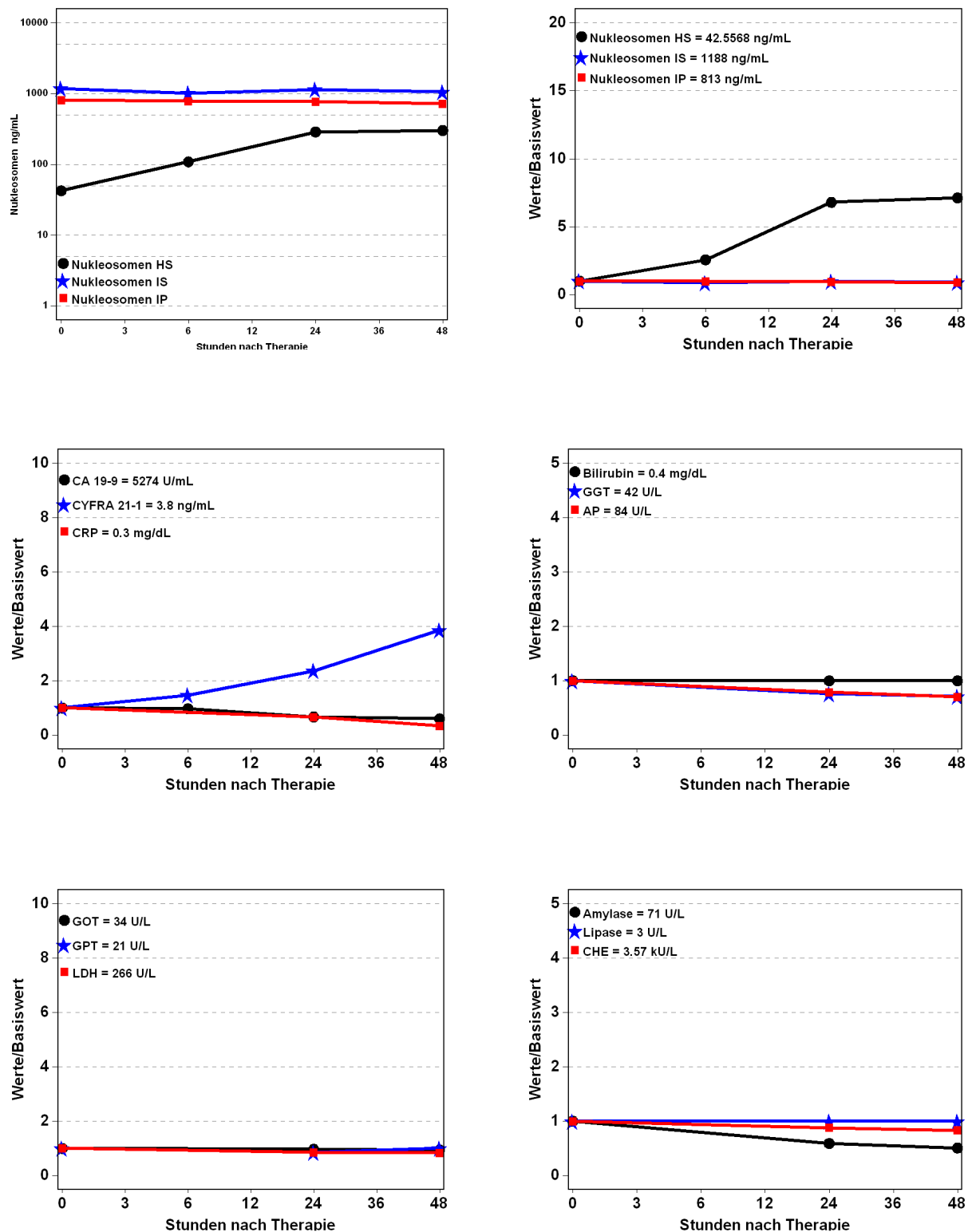


Abb. 176: Patient 73 Jahre, männlich, SIRT bei Pankreaskarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 10,2 Monate nach SIRT verstorben

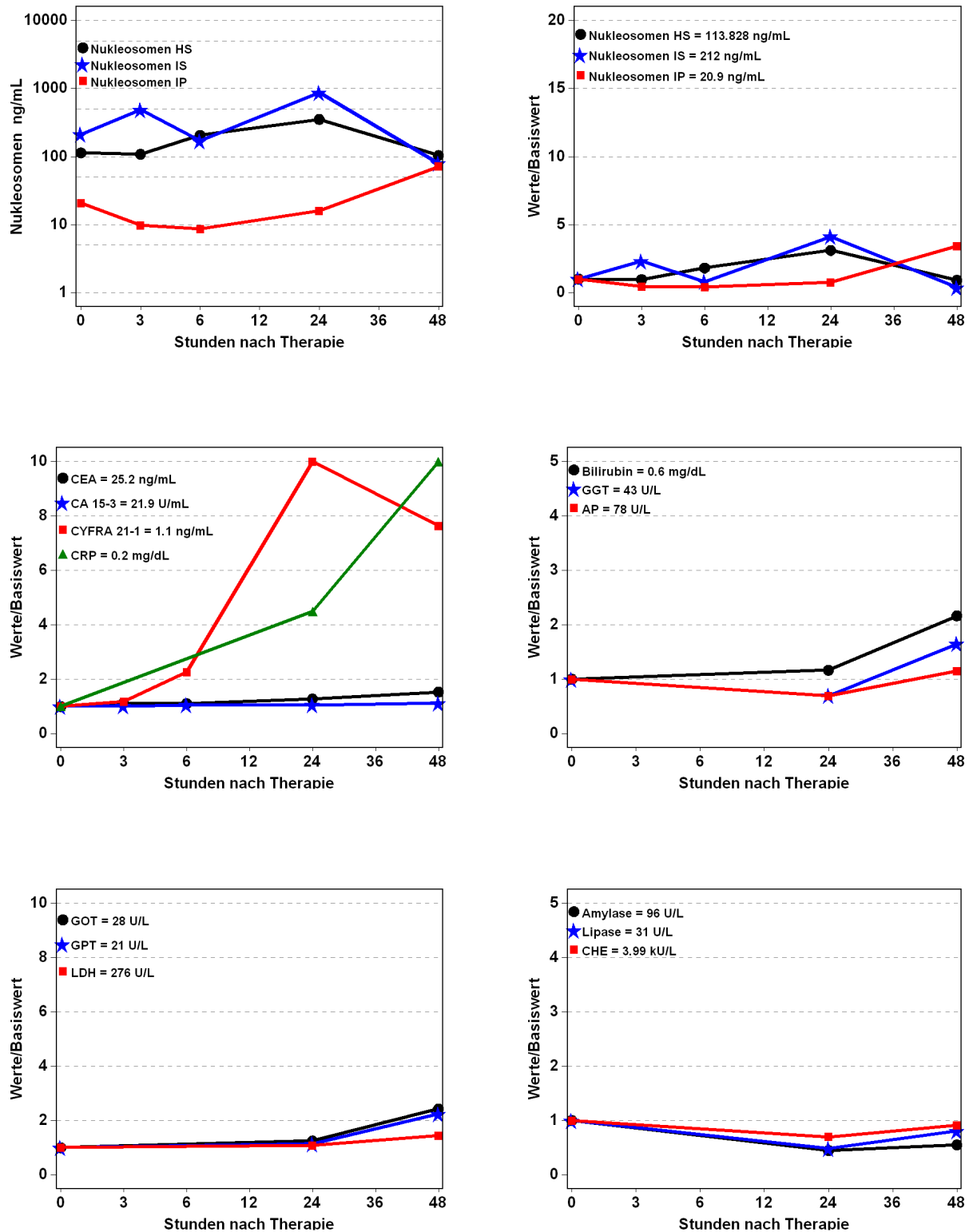


Abb. 177: Patient 72 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (30,7 Monate nach SIRT) nicht verstorben

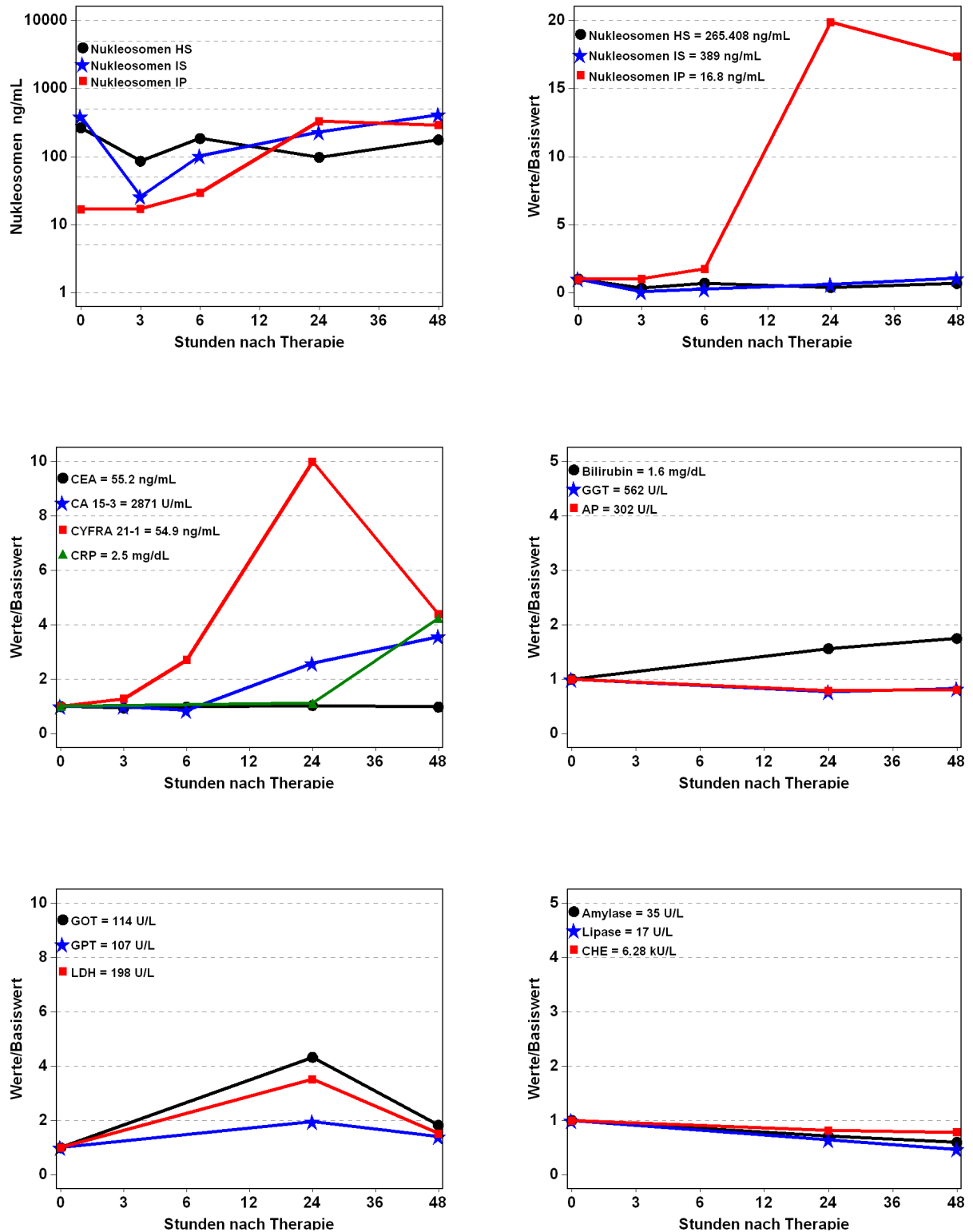


Abb. 178: Patient 72 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,7 Monate nach SIRT verstorben

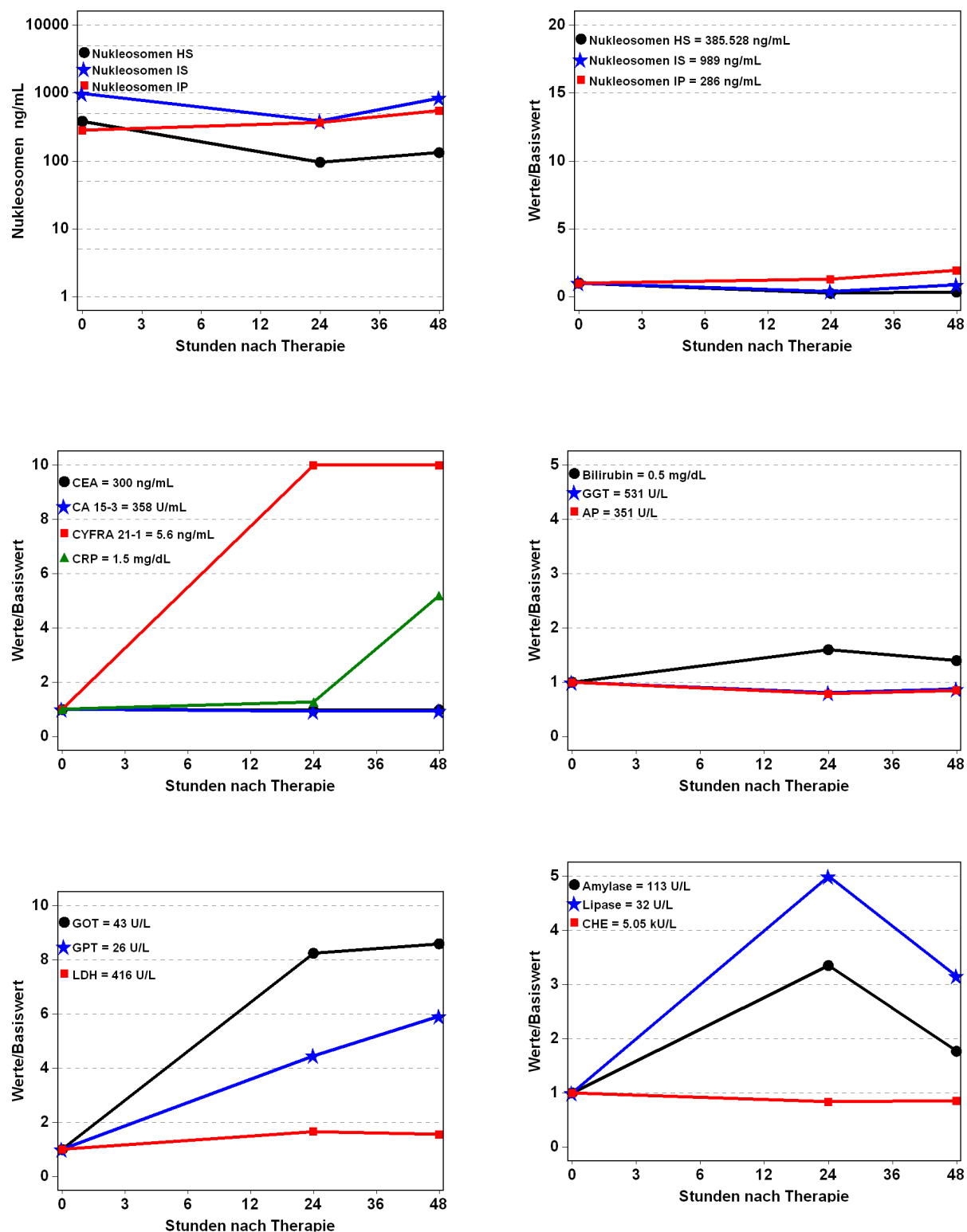


Abb. 179: Patient 66 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, 10,1 Monate nach SIRT verstorben

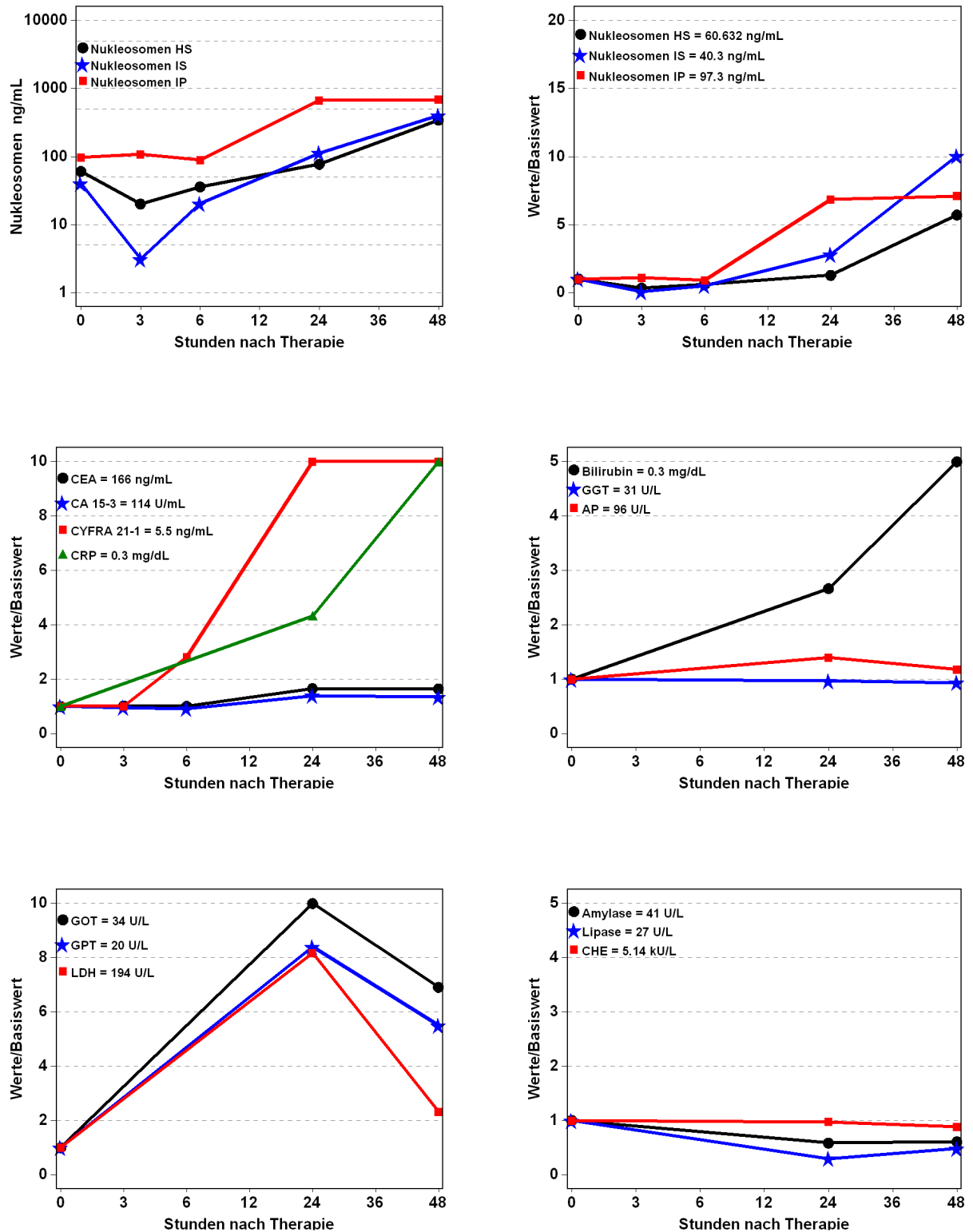


Abb. 180: Patient 55 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 6,8 Monate nach SIRT verstorben

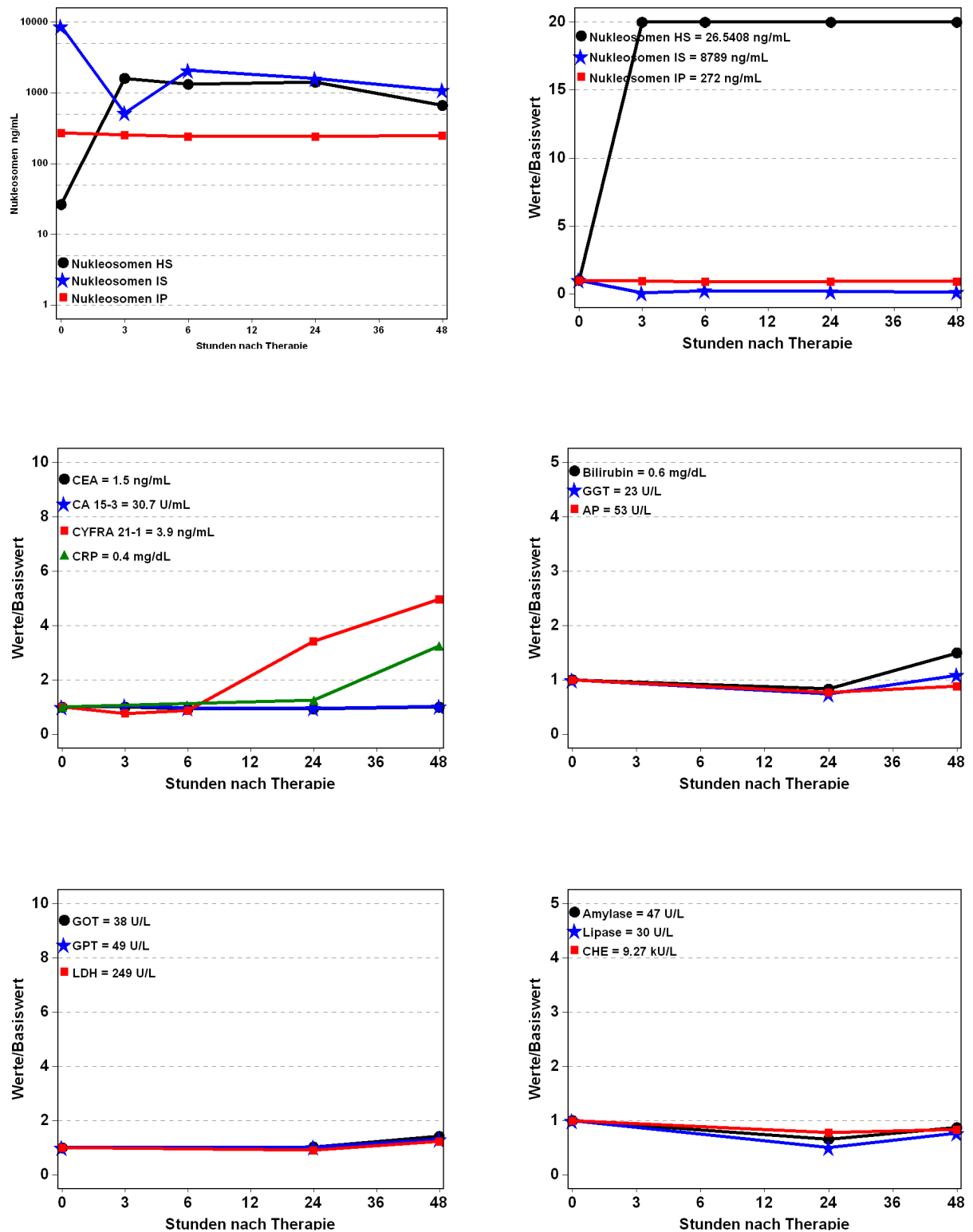


Abb. 181: Patient 61 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 13,6 Monate nach SIRT verstorben

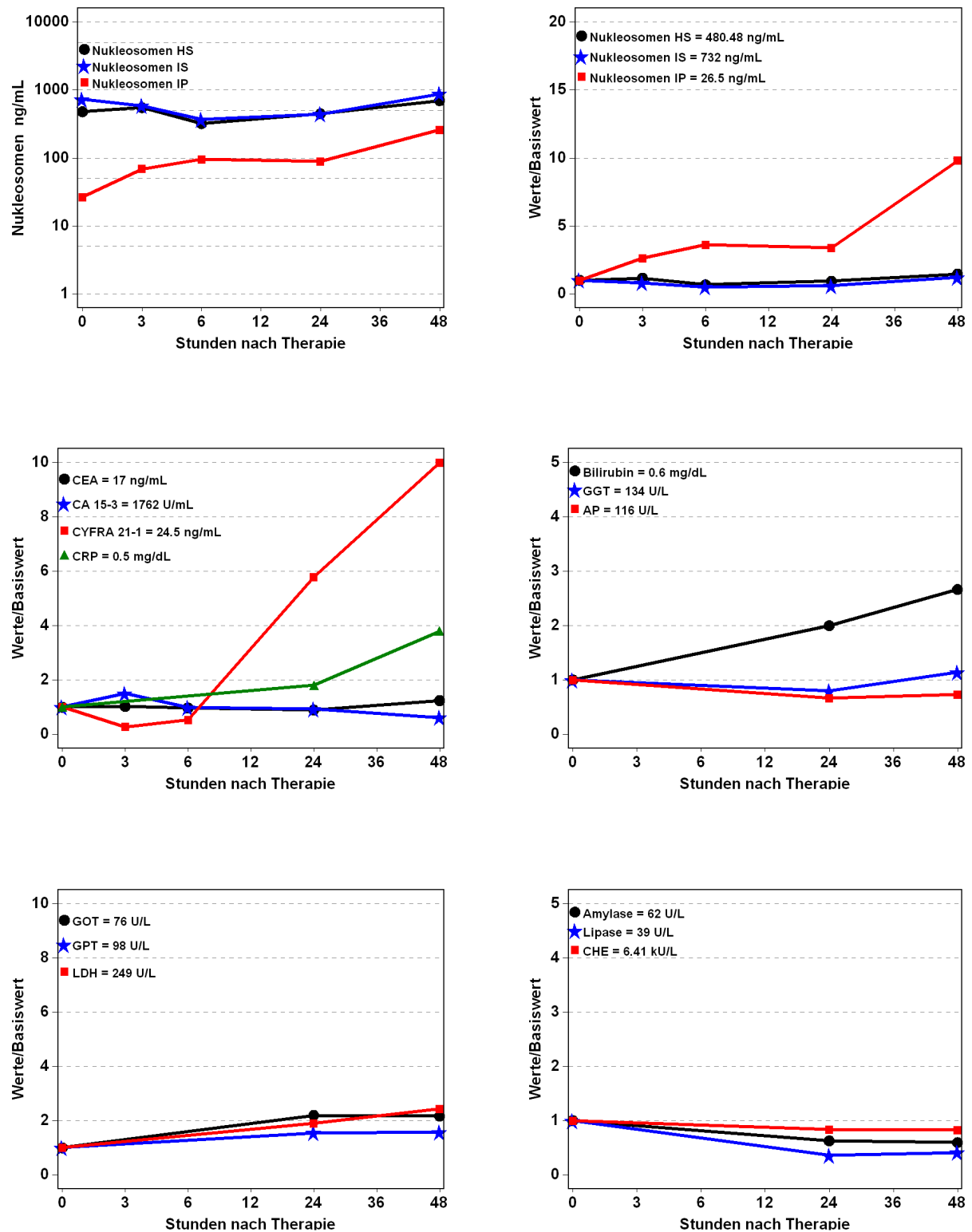


Abb. 182: Patient 65 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, 3,0 Monate nach SIRT verstorben

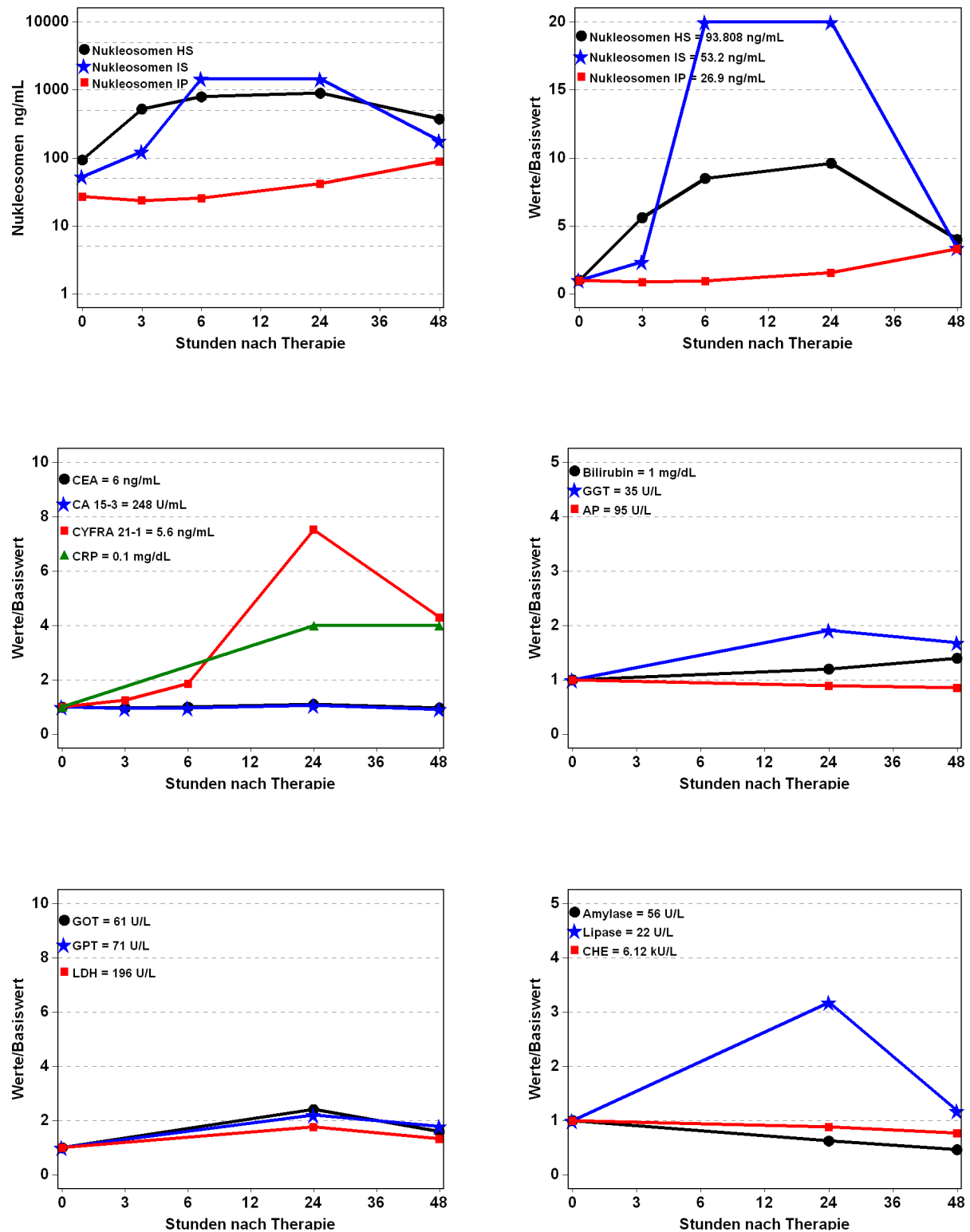


Abb. 183: Patient 43 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 13,5 Monate nach SIRT verstorben

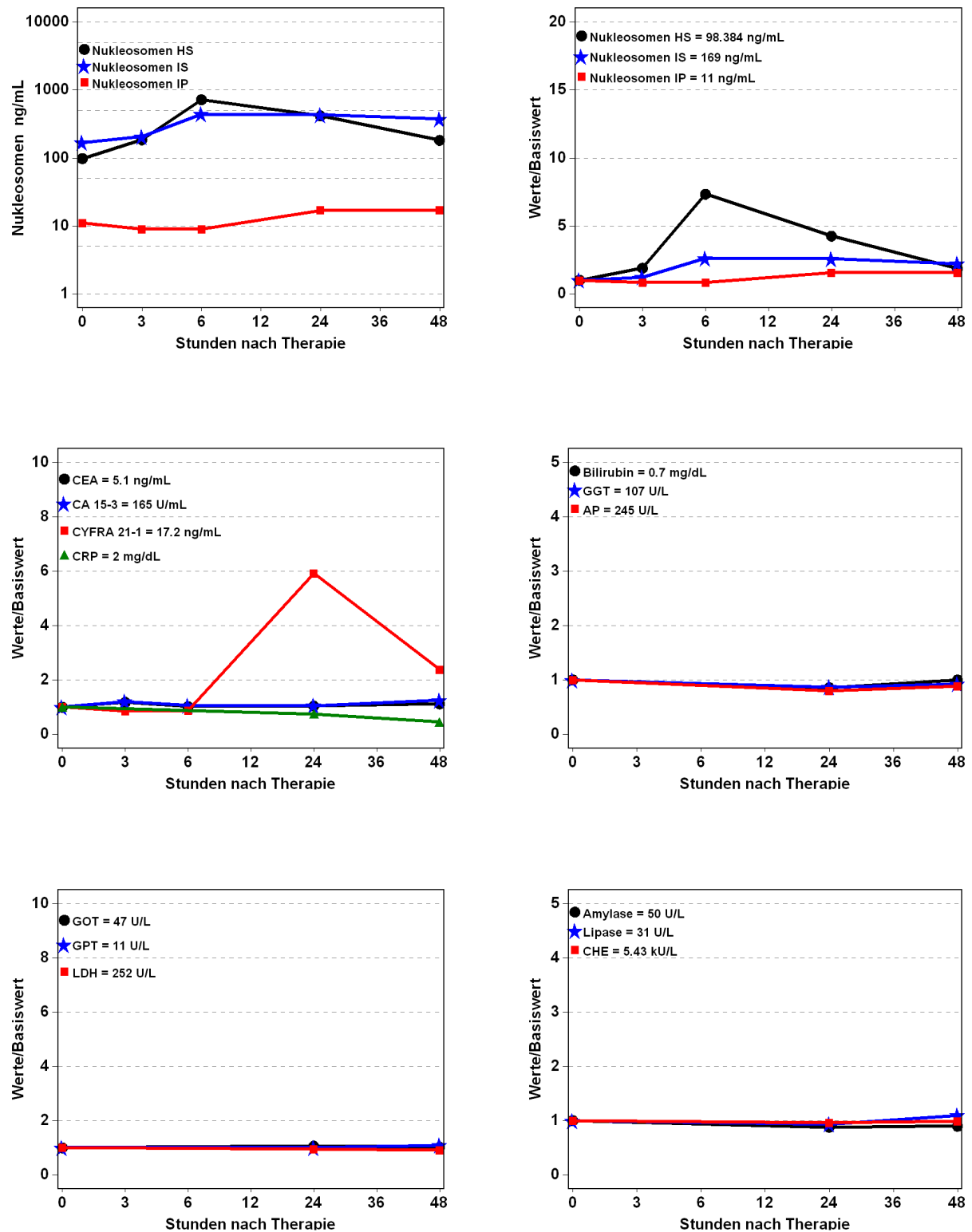


Abb. 184: Patient 64 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 7,9 Monate nach SIRT verstorben

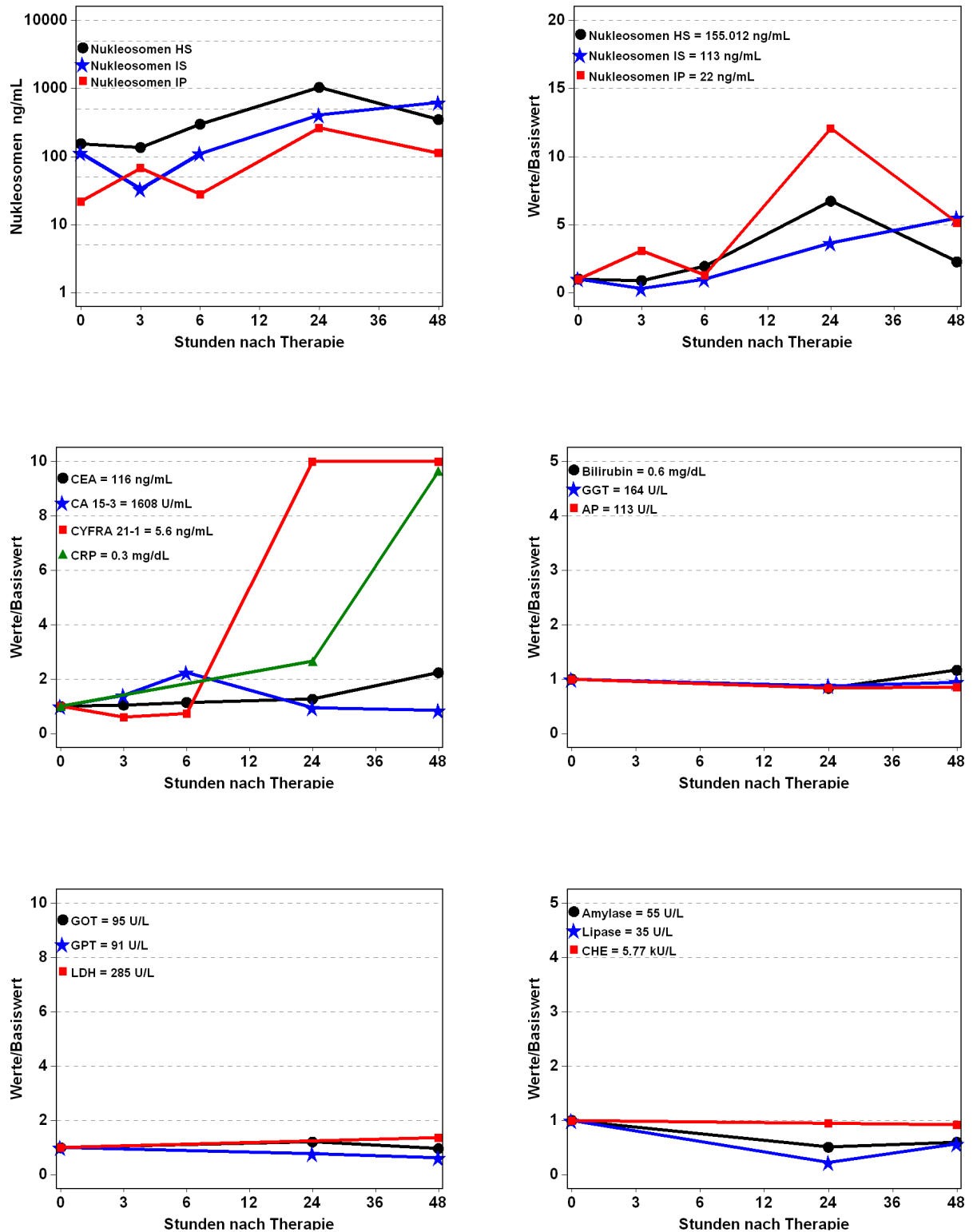


Abb. 185: Patient 67 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 8,5 Monate nach SIRT verstorben

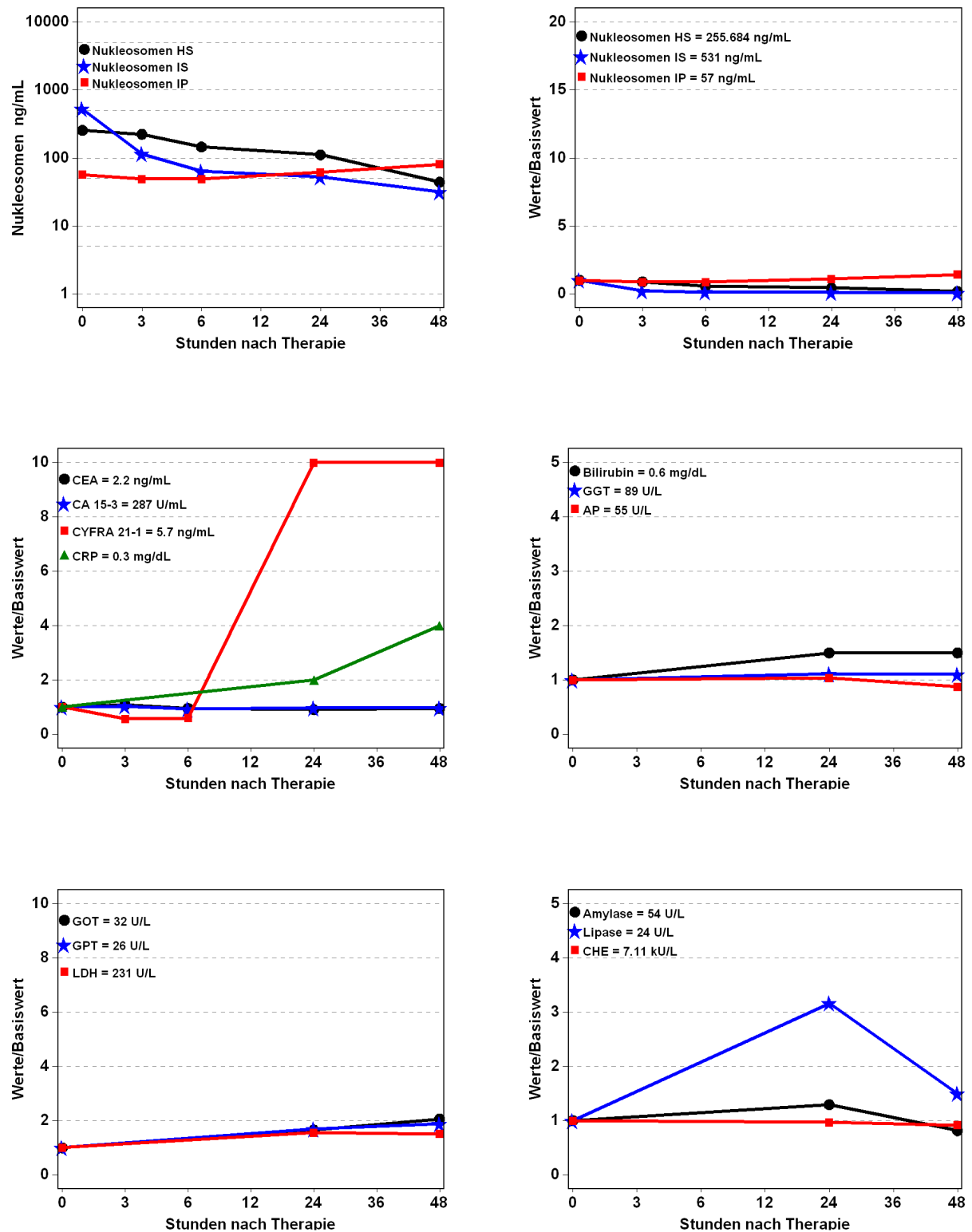


Abb. 186: Patient 66 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 7,5 Monate nach SIRT verstorben

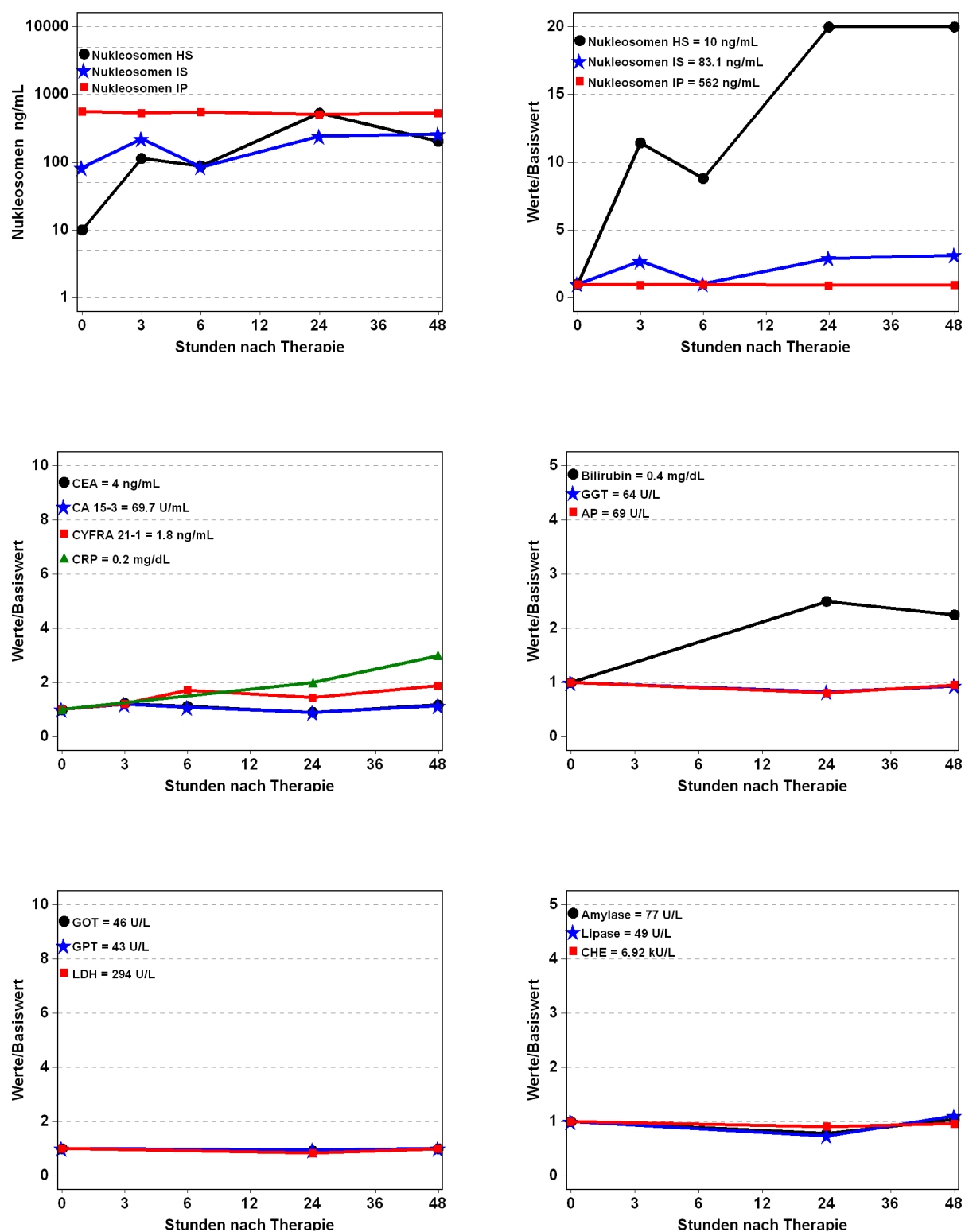


Abb. 187: Patient 62 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, 3,9 Monate nach SIRT verstorben

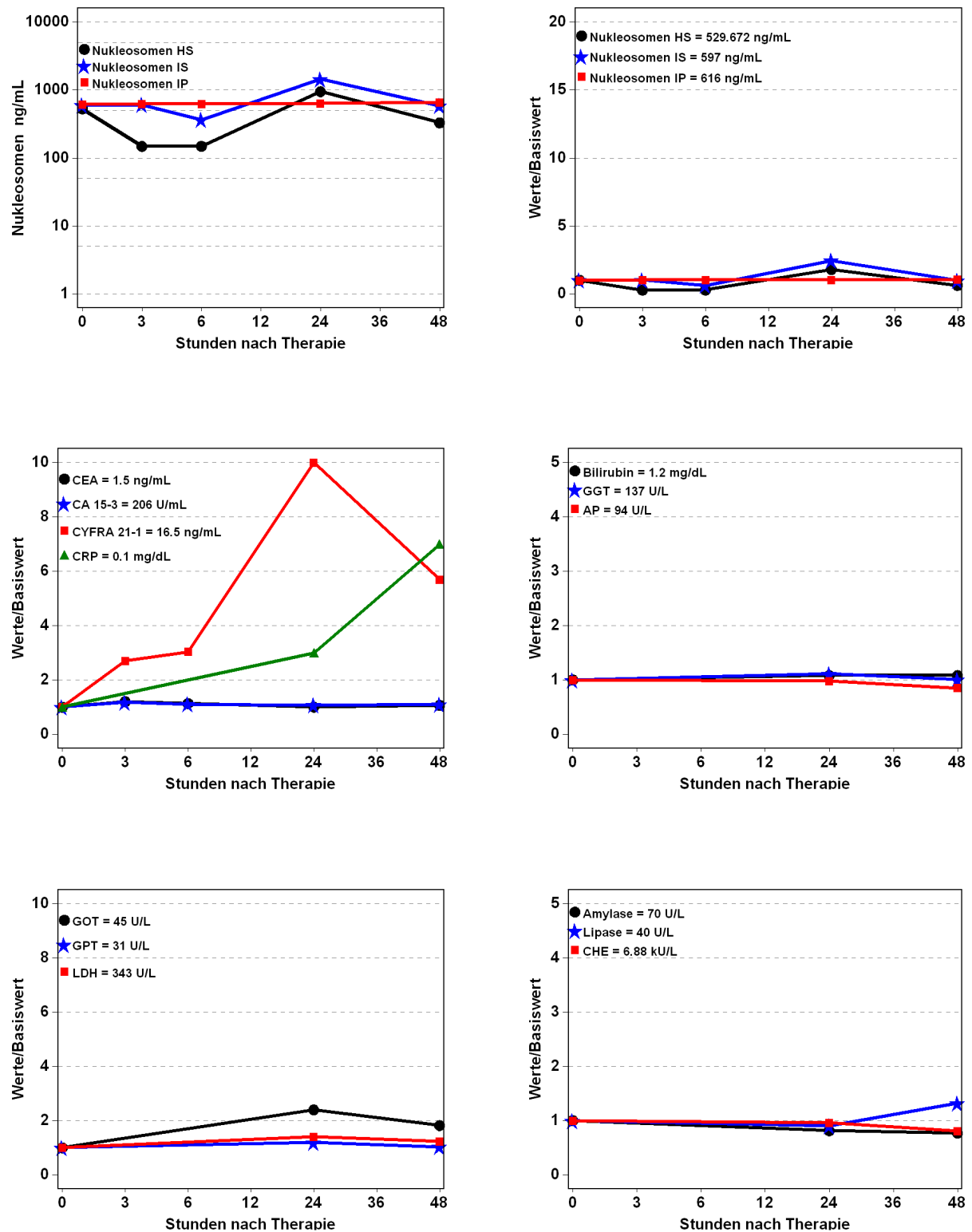


Abb. 188: Patient 60 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 9,4 Monate nach SIRT verstorben

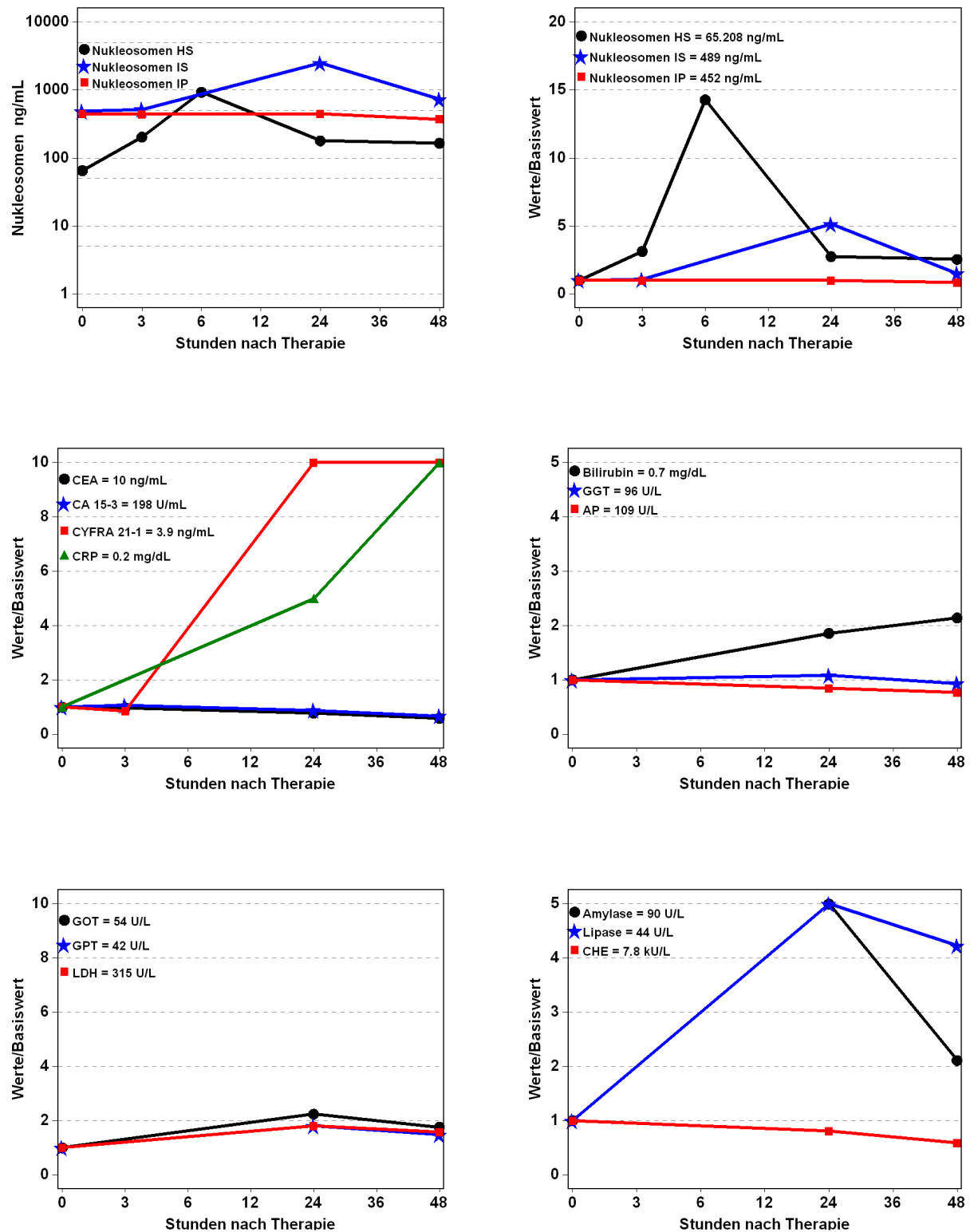


Abb. 189: Patient 64 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 16,2 Monate nach SIRT verstorben

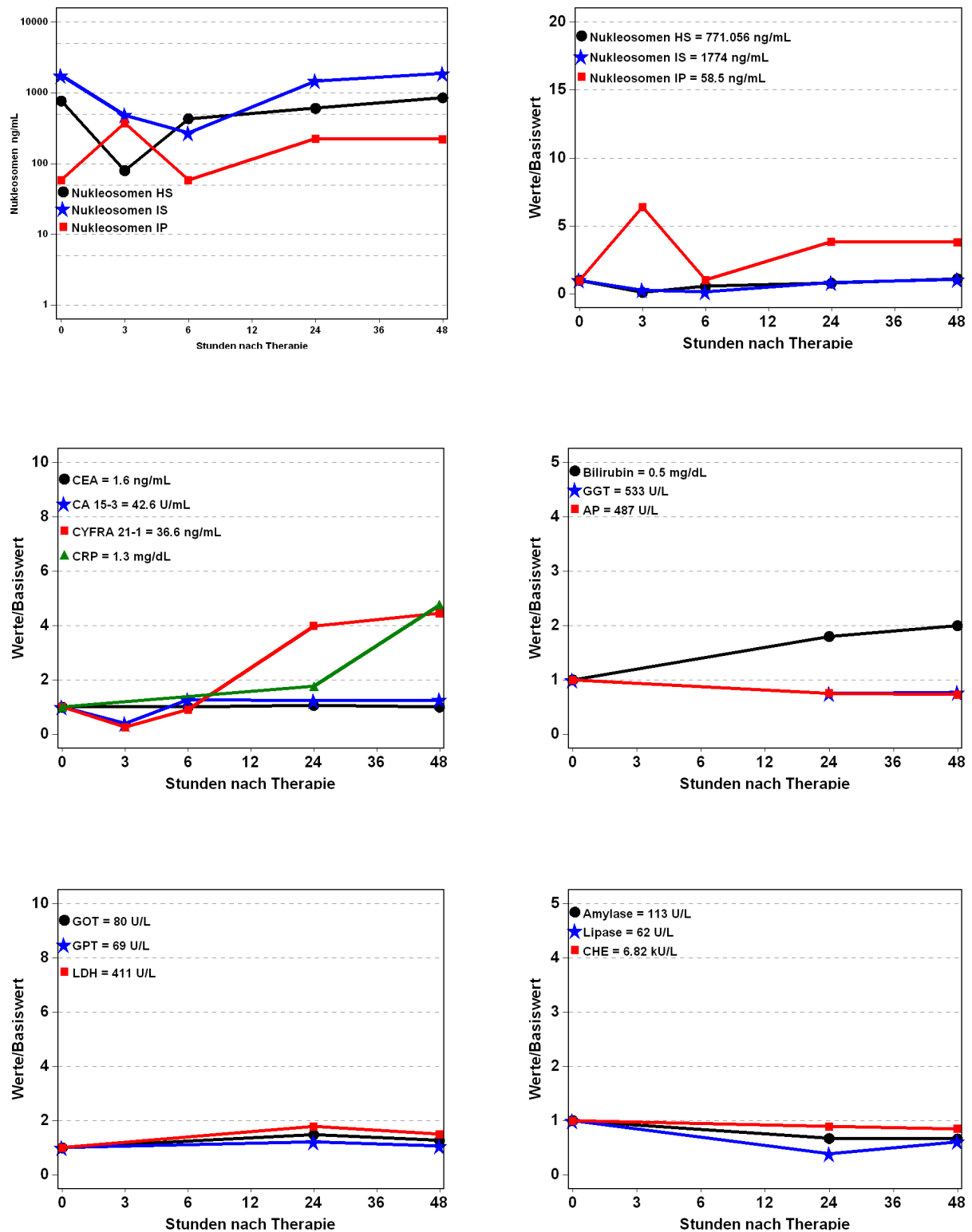


Abb. 190: Patient 57 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, 16,6 Monate nach SIRT verstorben

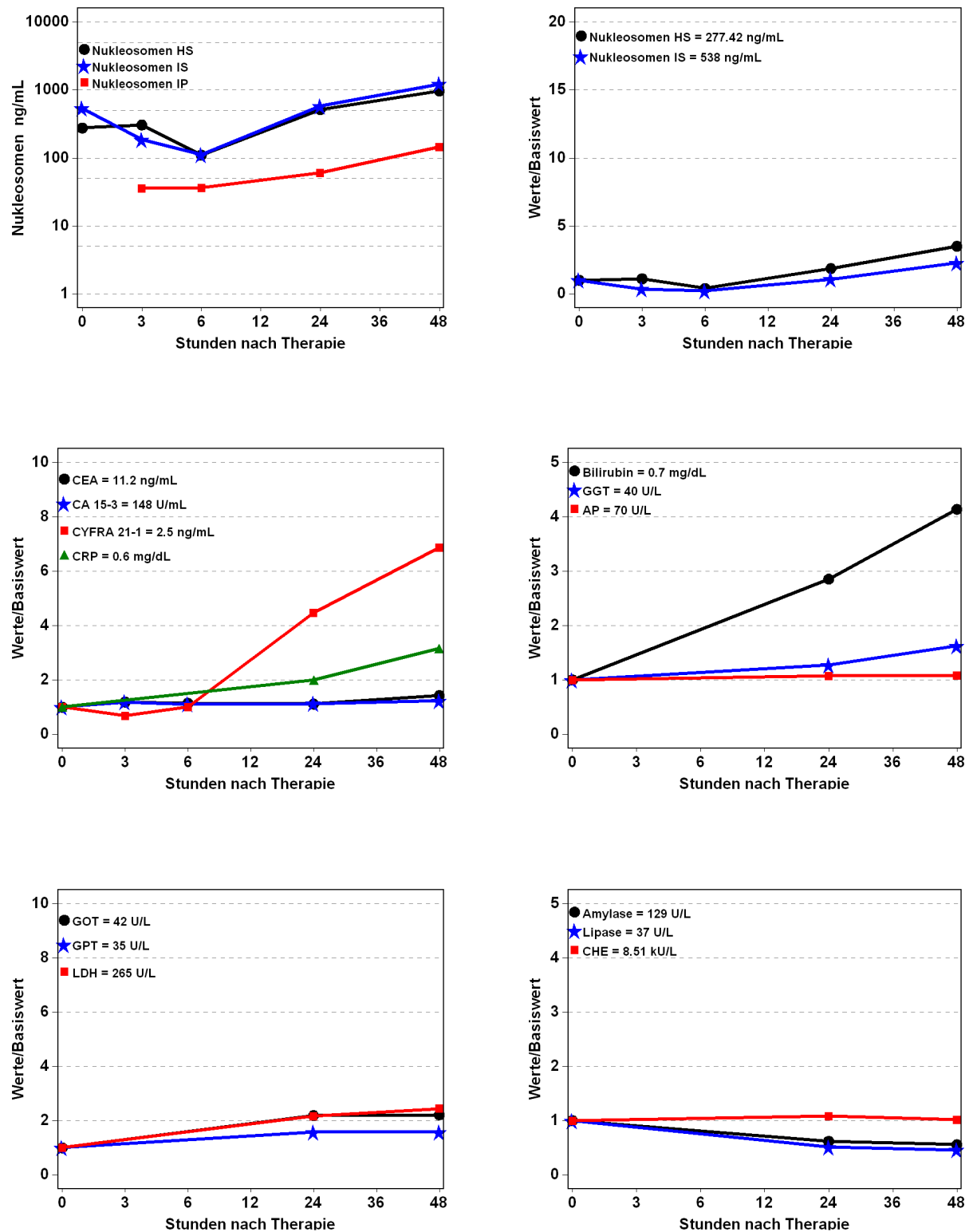


Abb. 191: Patient 59 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 10,8 Monate nach SIRT verstorben

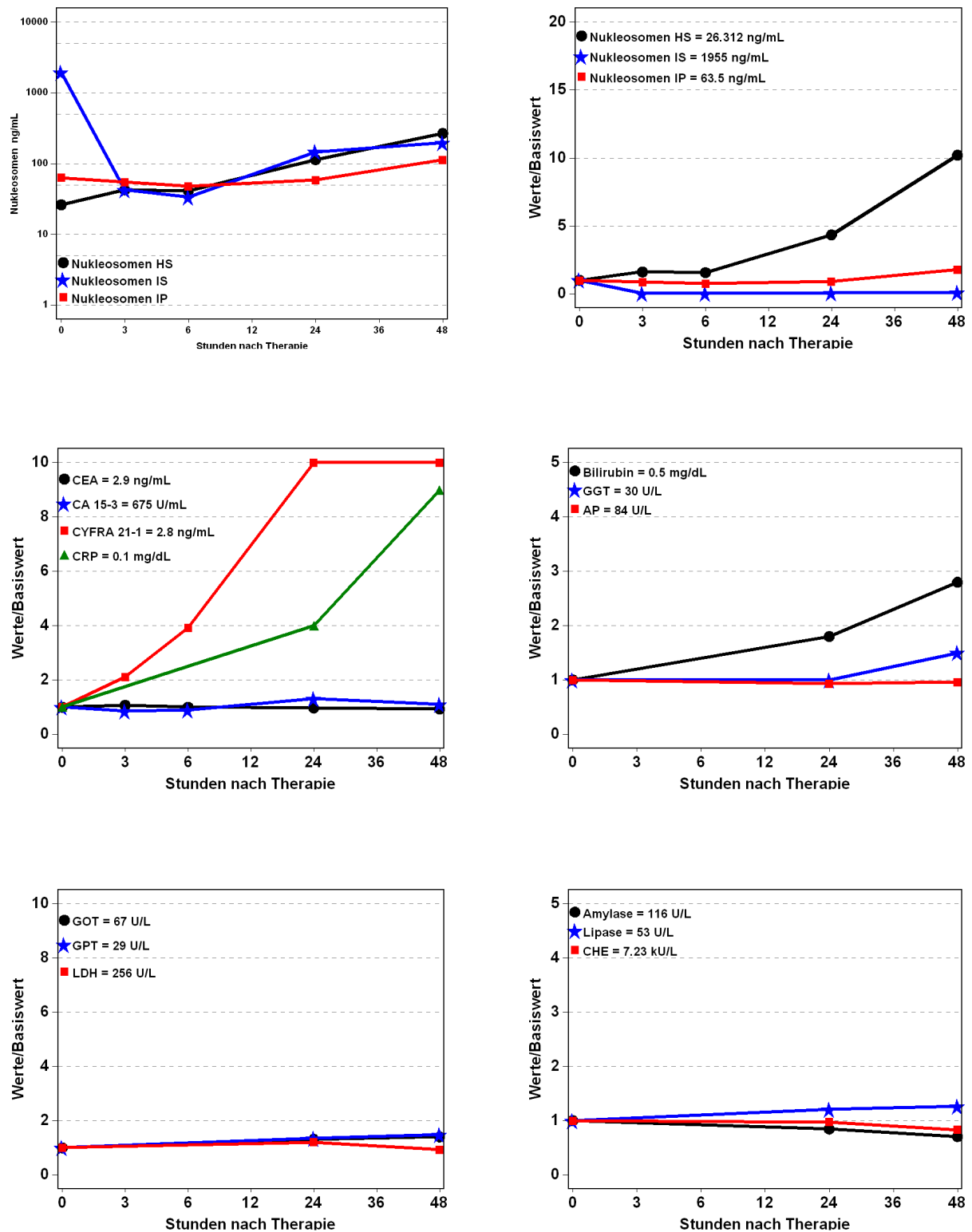


Abb. 192: Patient 59 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 11,1 Monate nach SIRT verstorben

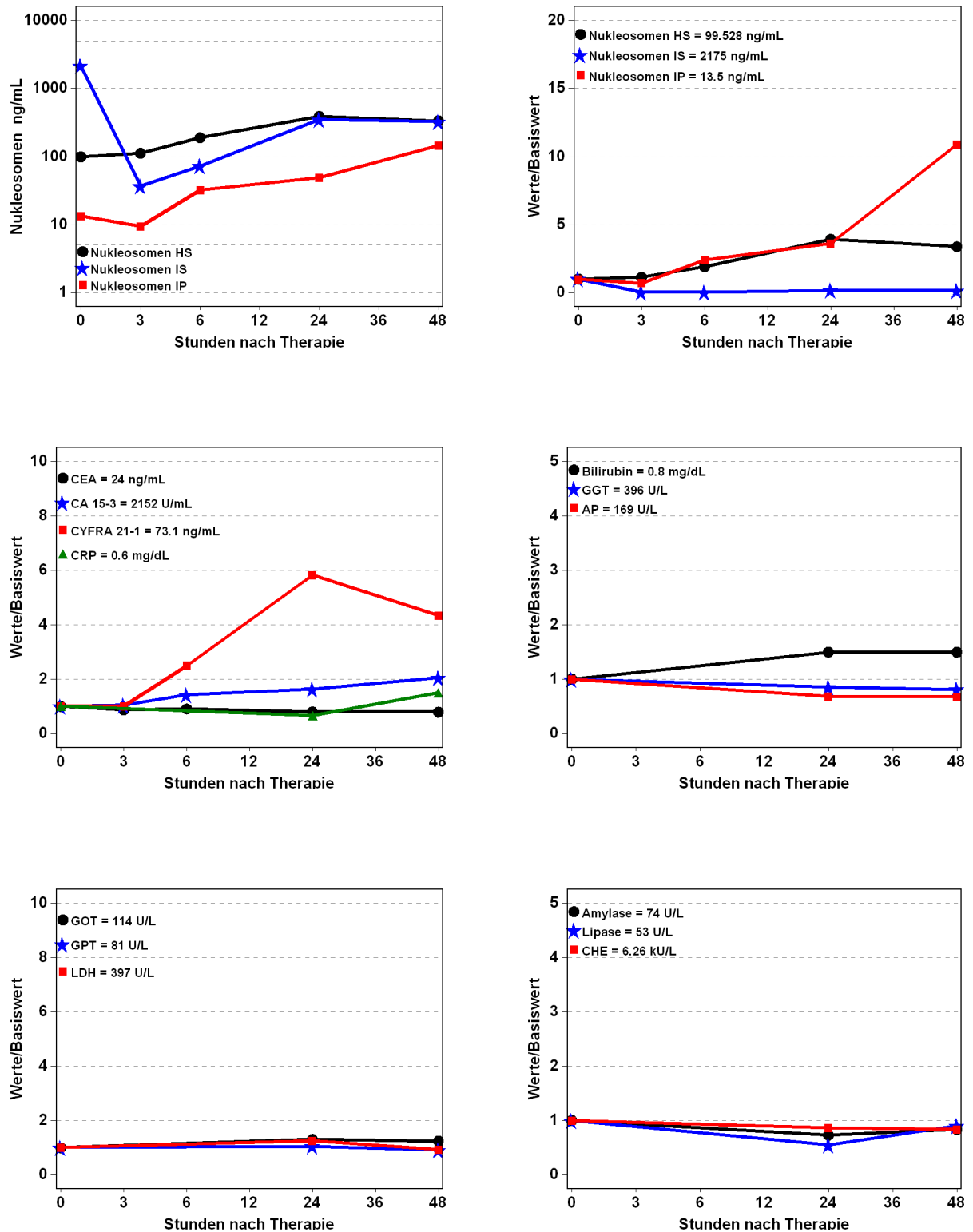


Abb. 193: Patient 44 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 4,3 Monate nach SIRT verstorben

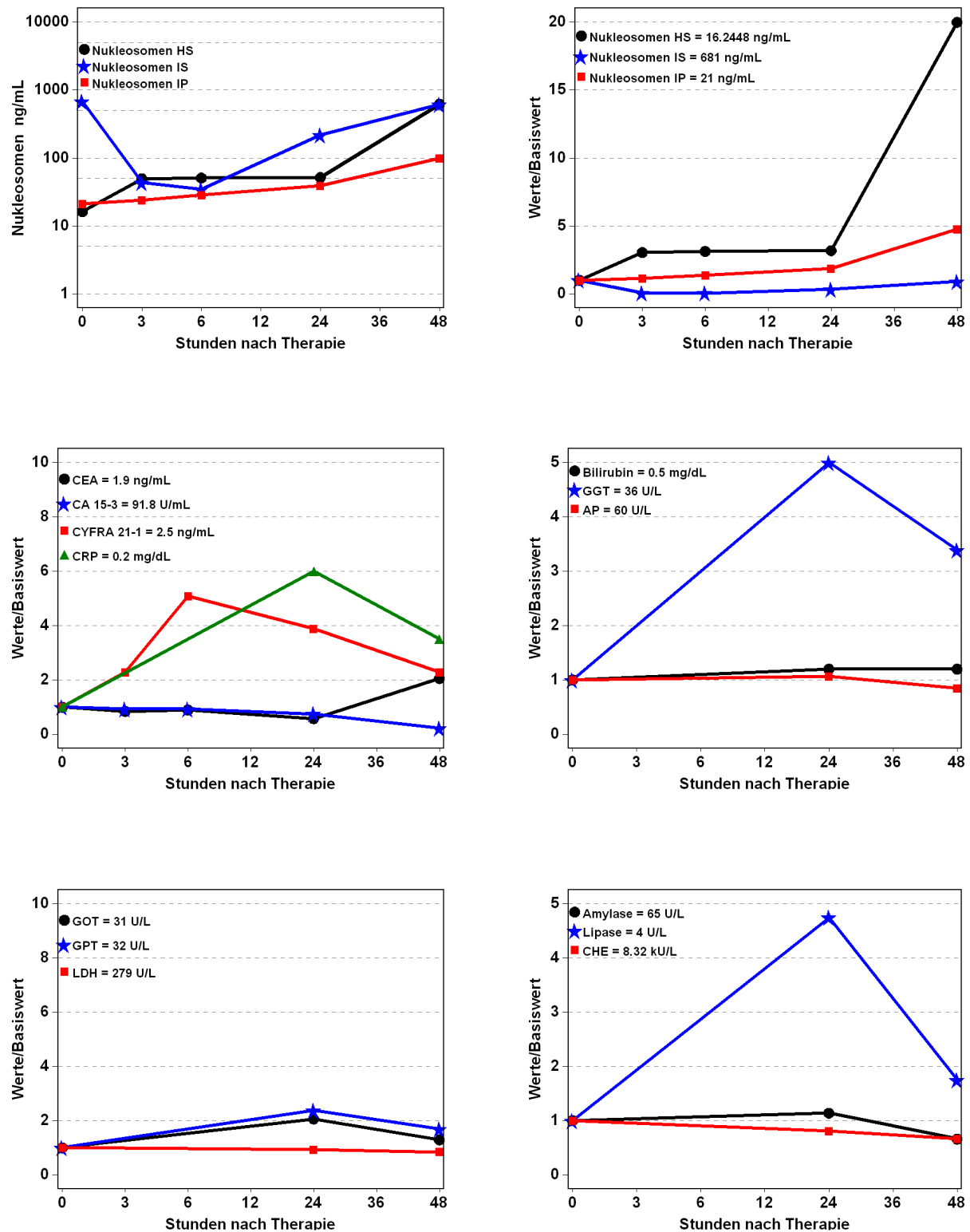


Abb. 194: Patient 44 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 11,9 Monate nach SIRT verstorben

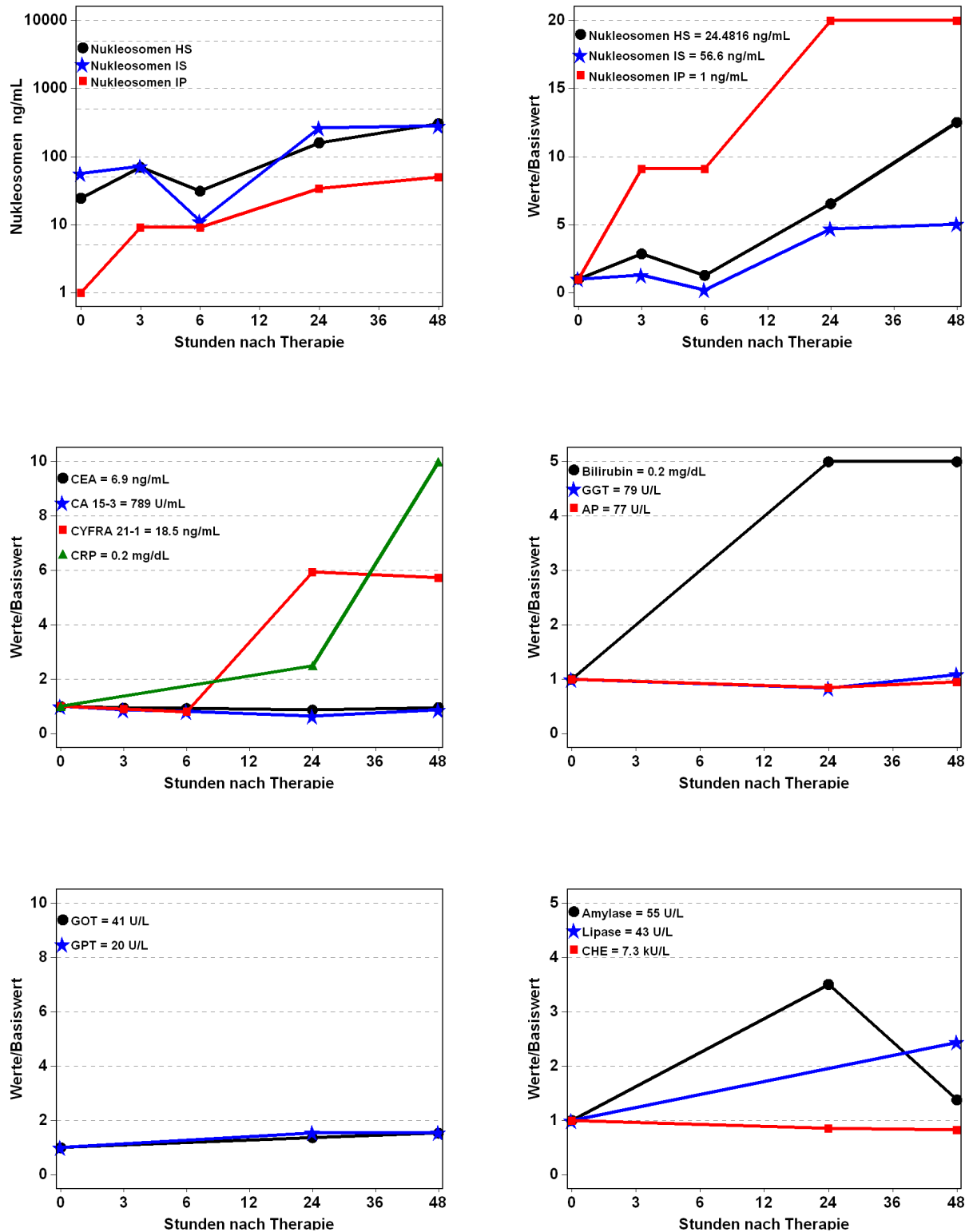


Abb. 195: Patient 70 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, 4,9 Monate nach SIRT verstorben

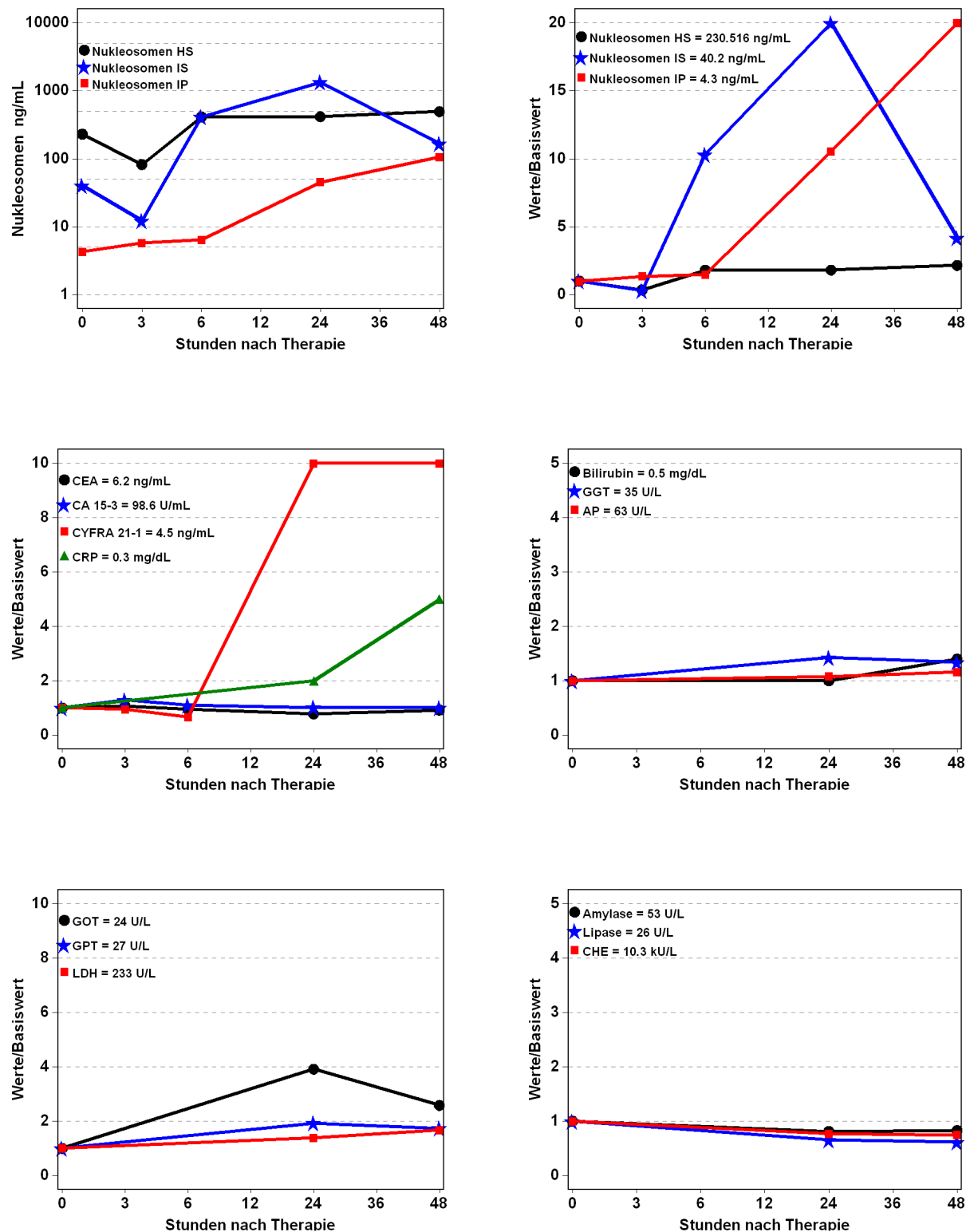


Abb. 196: Patient 59 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (17,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

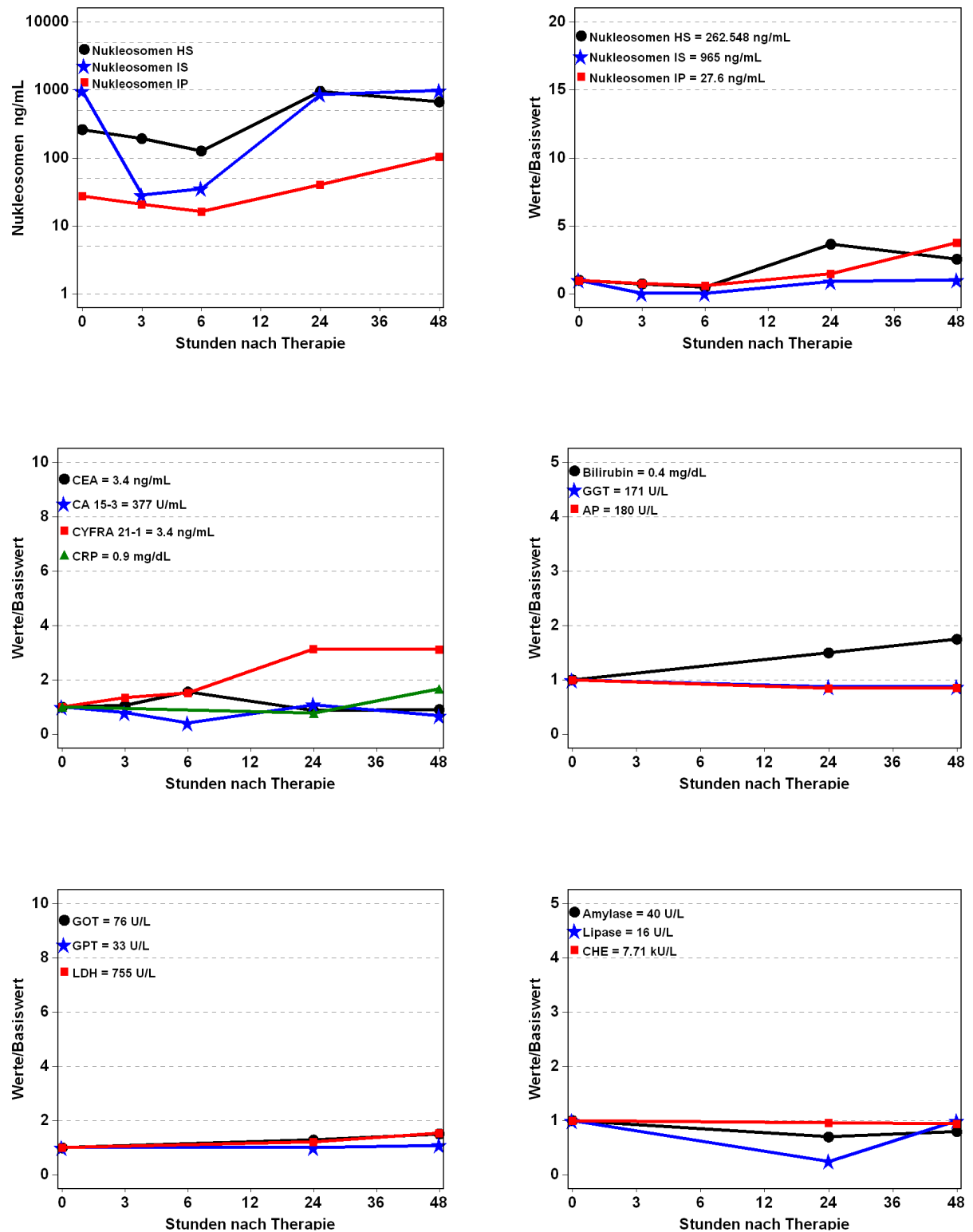


Abb. 197: Patient 46 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 11,8 Monate nach SIRT verstorben

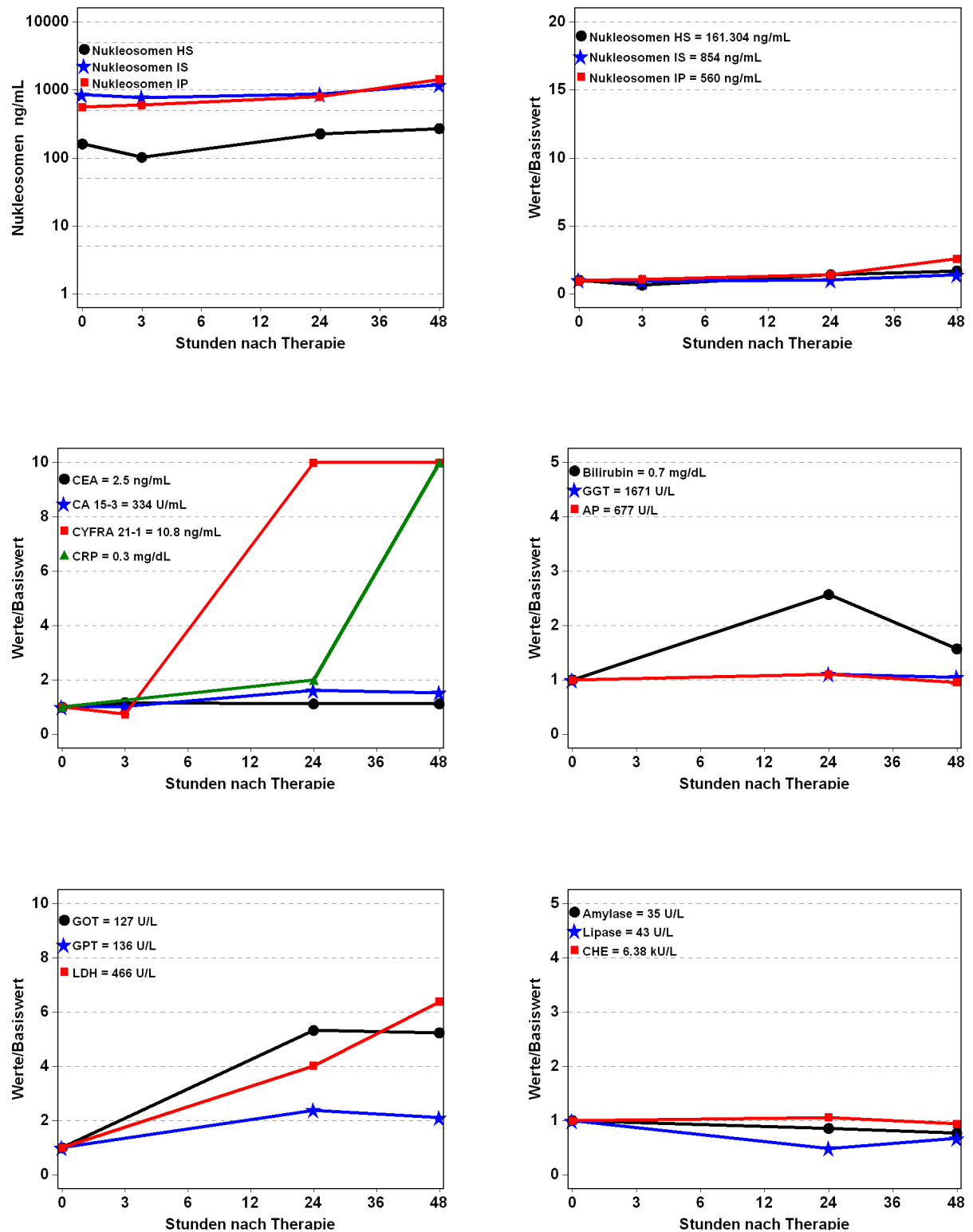


Abb. 198: Patient 65 Jahre, weiblich, SIRT bei Mammakarzinom, 4,6 Monate nach SIRT verstorben

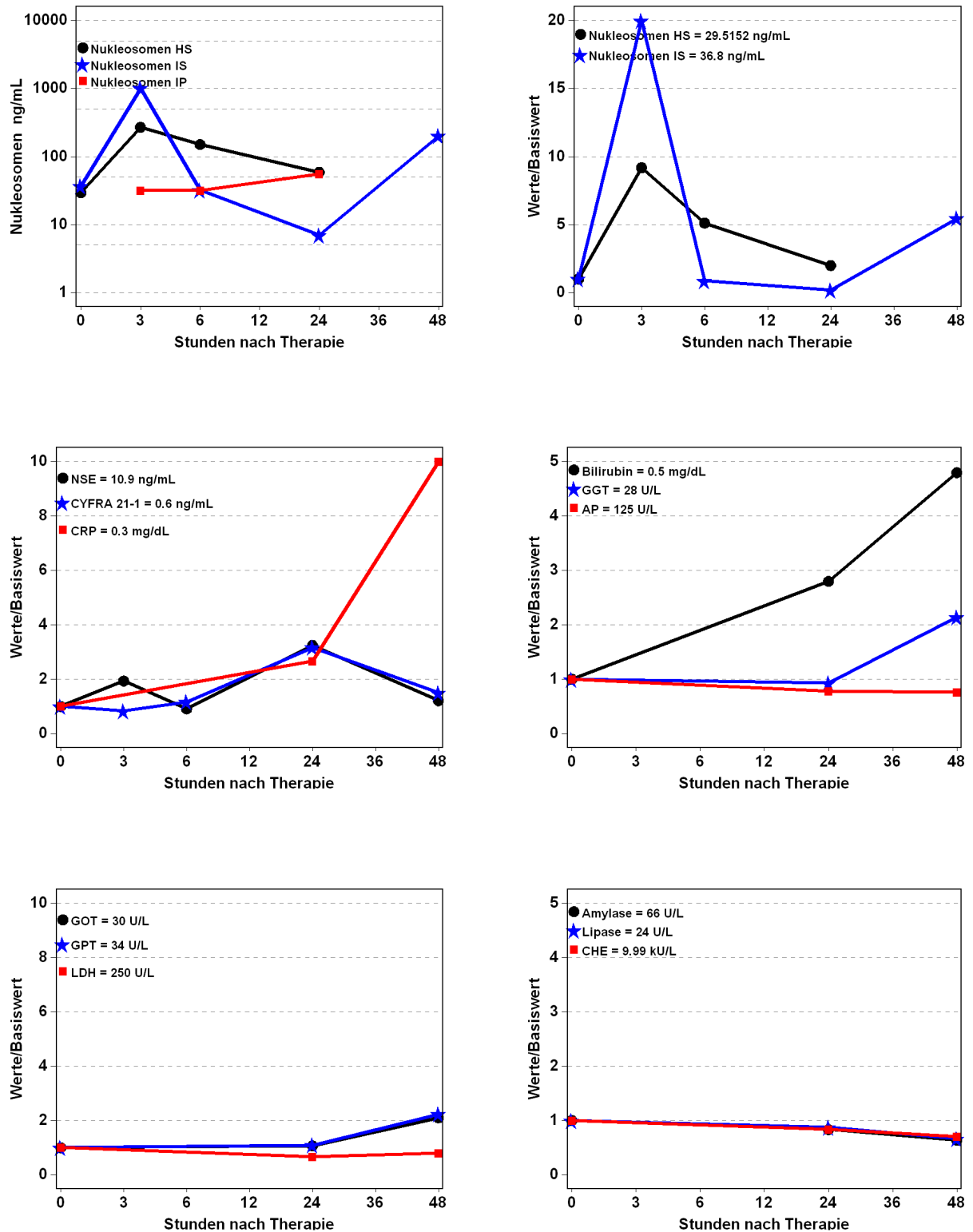


Abb. 199: Patient 43 Jahre, männlich, SIRT bei Carcinoid-Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (33,7 Monate nach SIRT) nicht verstorben

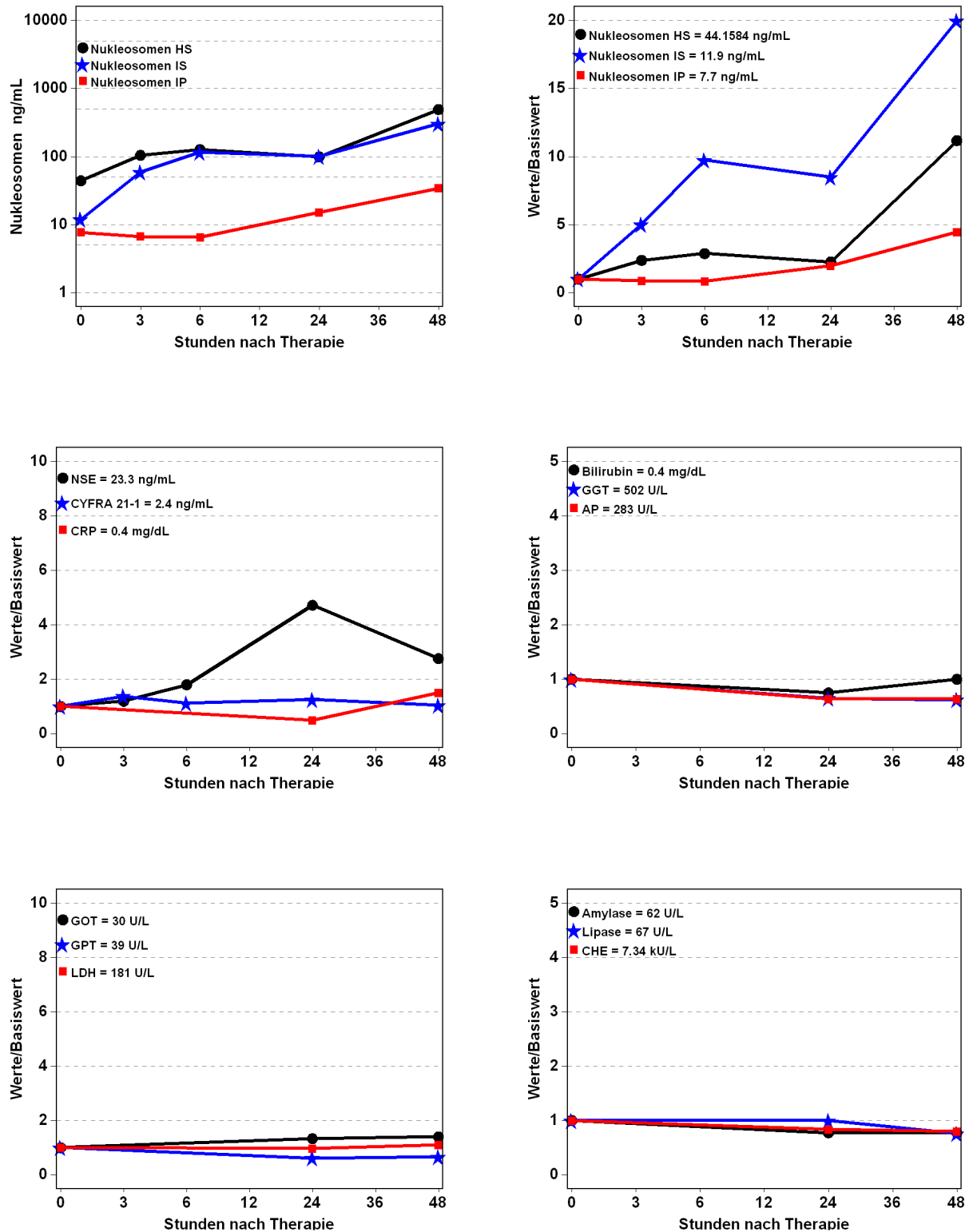


Abb. 200: Patient 59 Jahre, weiblich, SIRT bei Carcinoid Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (30,8 Monate nach SIRT) nicht verstorben

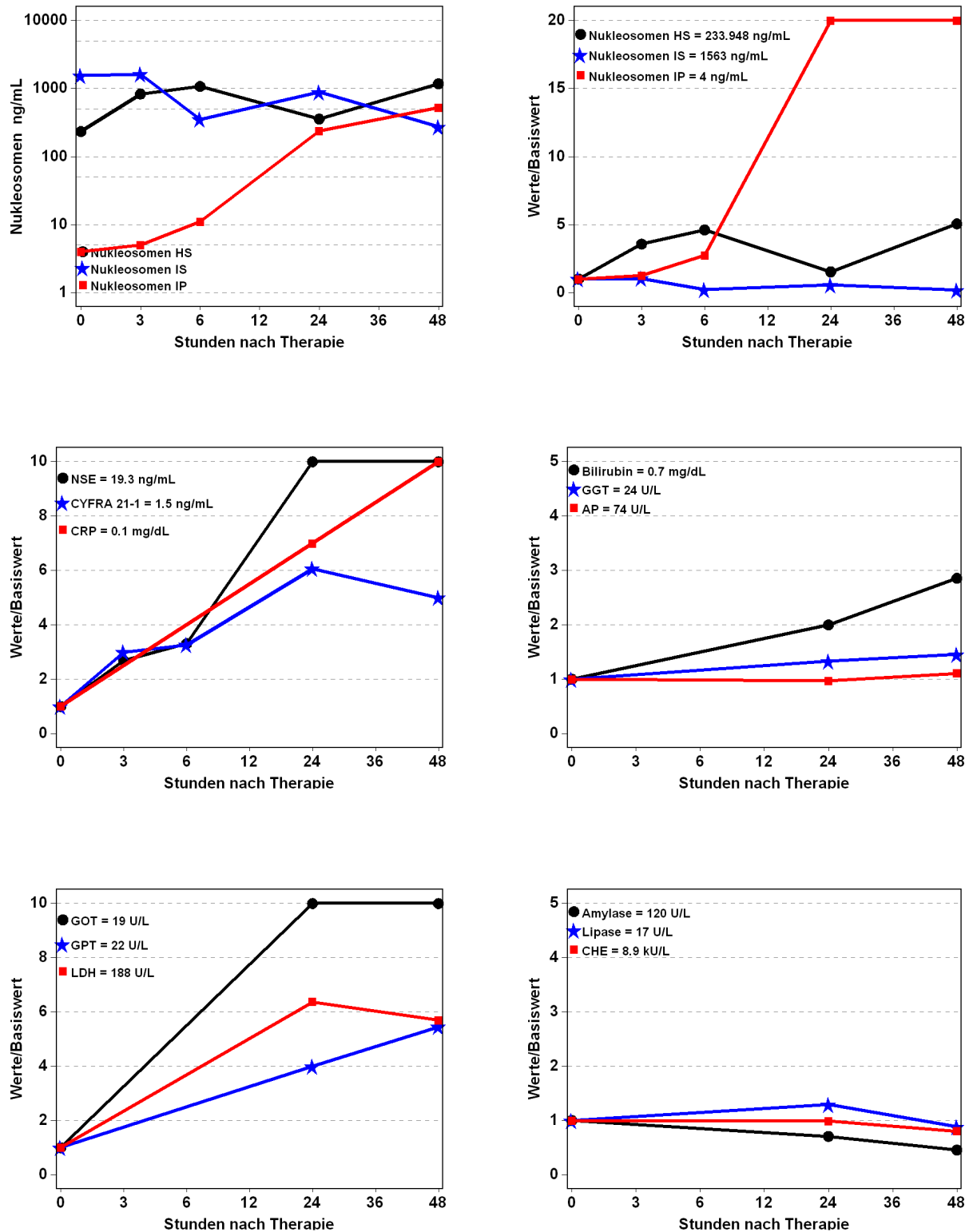


Abb. 201: Patient 70 Jahre, männlich, SIRT bei Carcinoid-Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (26,2 Monate nach SIRT) nicht verstorben

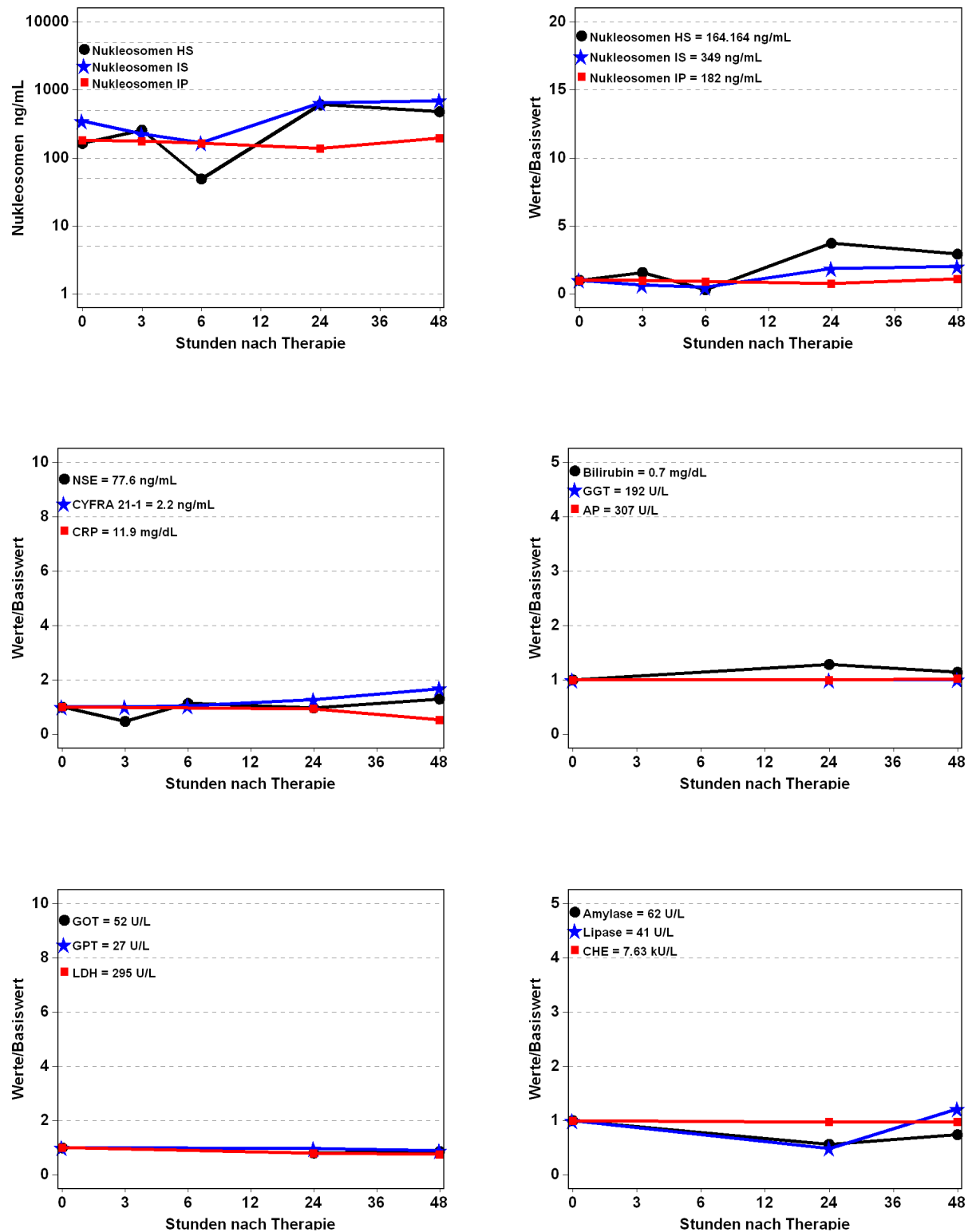


Abb. 202: Patient 45 Jahre, weiblich, SIRT bei Carcinoid-Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 2,8 Monate nach SIRT verstorben

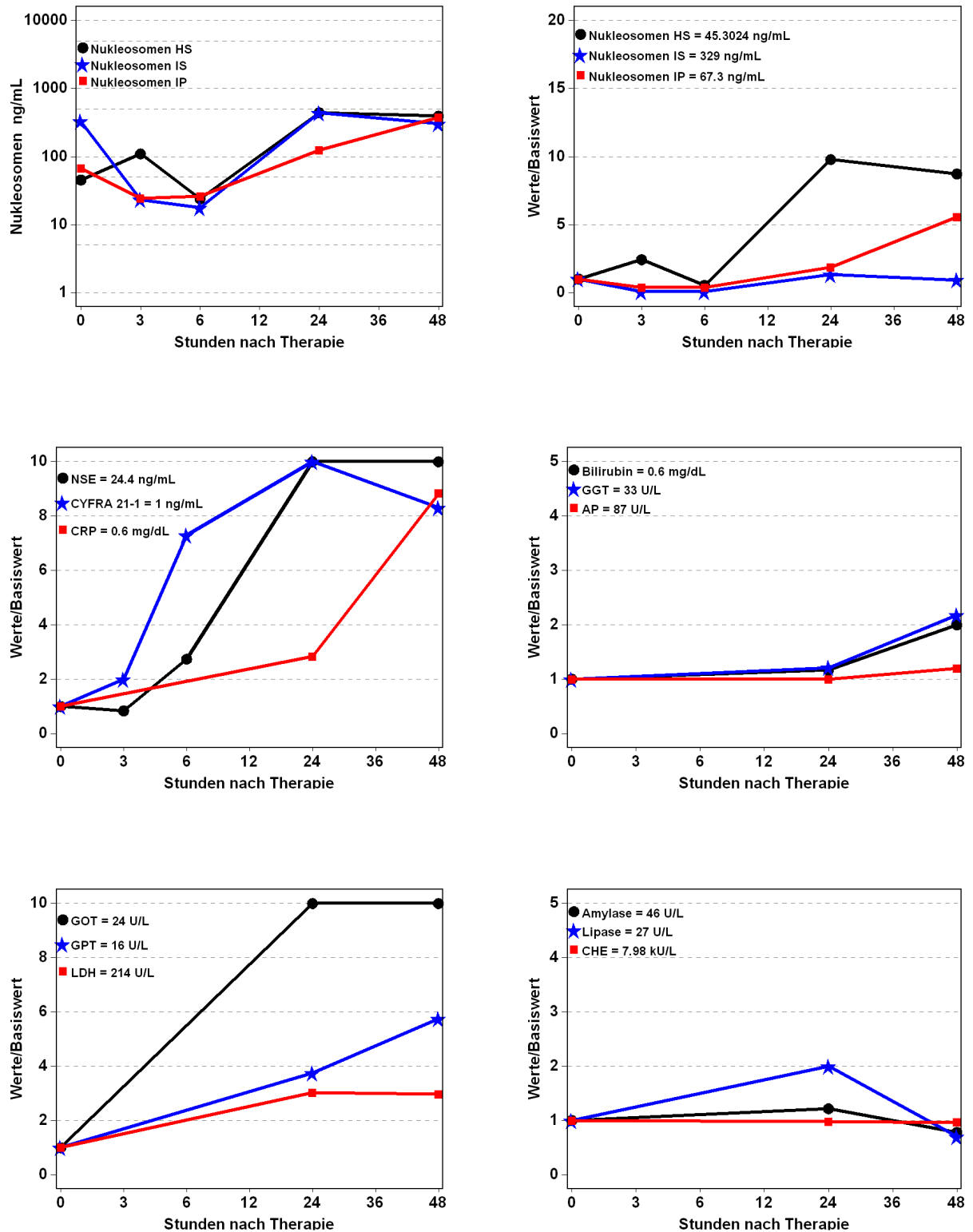


Abb. 203: Patient 64 Jahre, weiblich, SIRT bei Carcinoid-Syndrom, innerhalb des Follow-ups (21,5 Monate nach SIRT) nicht verstorben

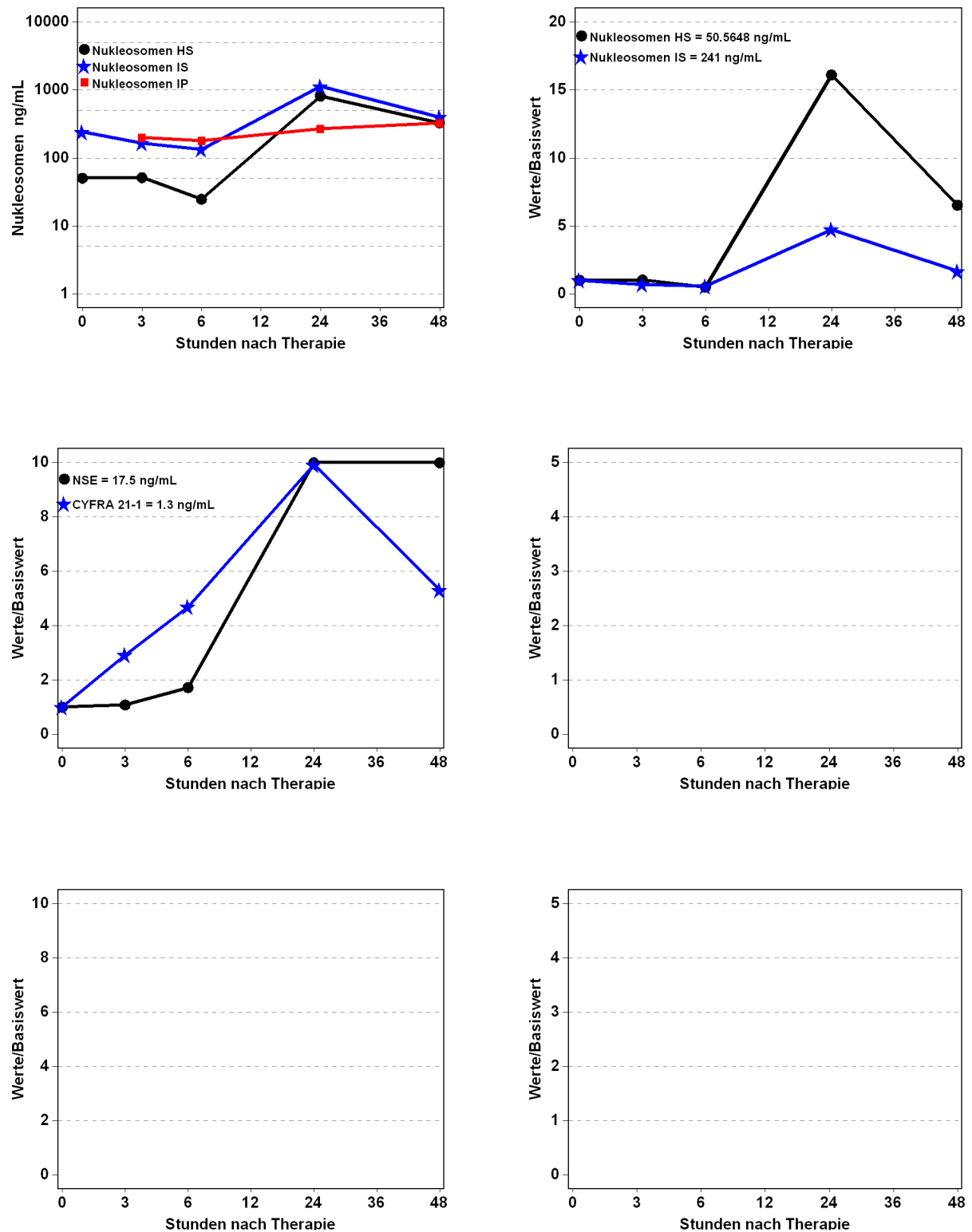


Abb. 204: Patient 58 Jahre, männlich, SIRT bei Carcinoid-Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, innerhalb des Follow-ups (10,3 Monate nach SIRT) nicht verstorben

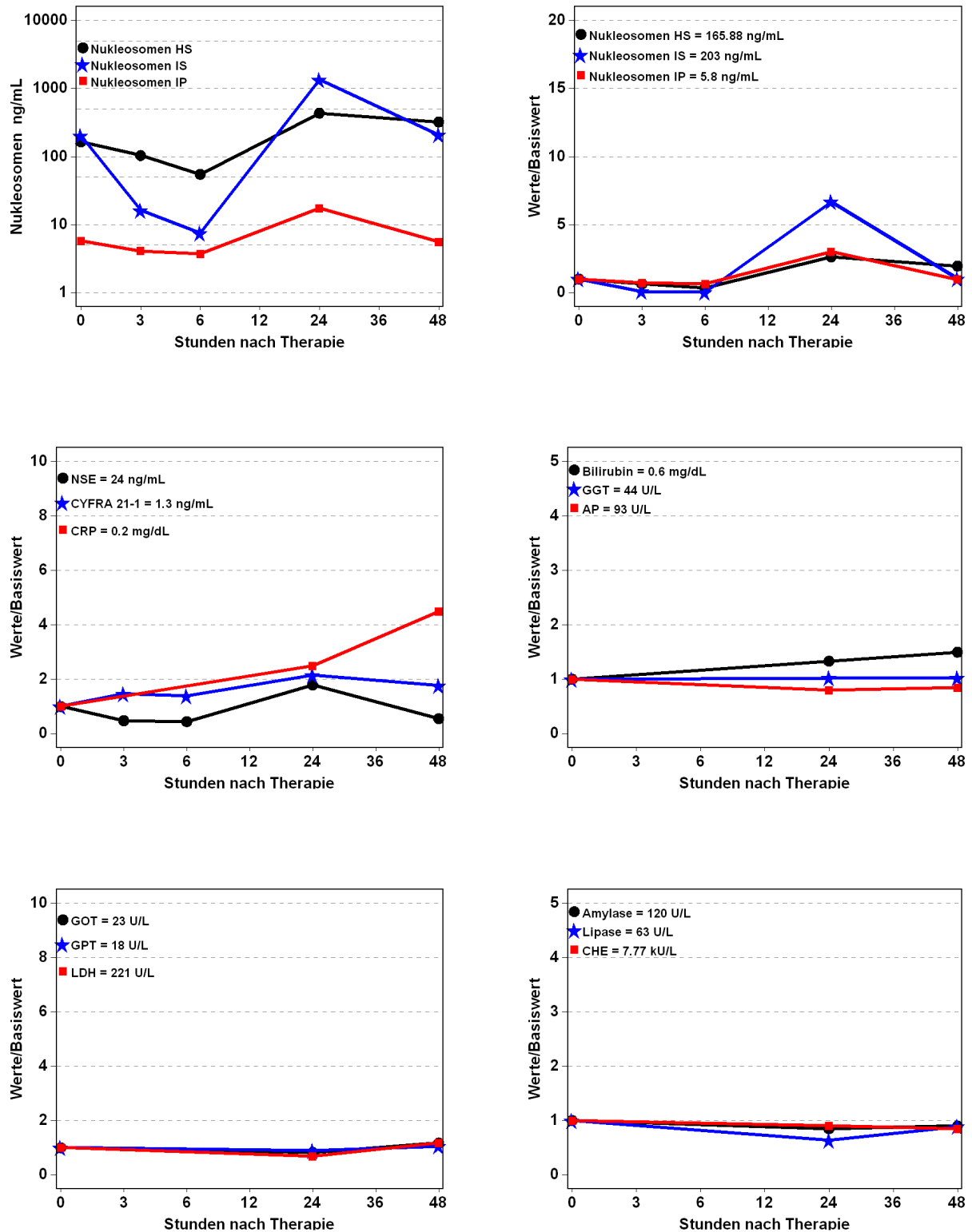


Abb. 205: Patient 57 Jahre, männlich, zweite SIRT in den rechten Leberlappen bei Carcinoid-Syndrom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, innerhalb des Follow-ups (9,9 Monate nach SIRT) nicht verstorben

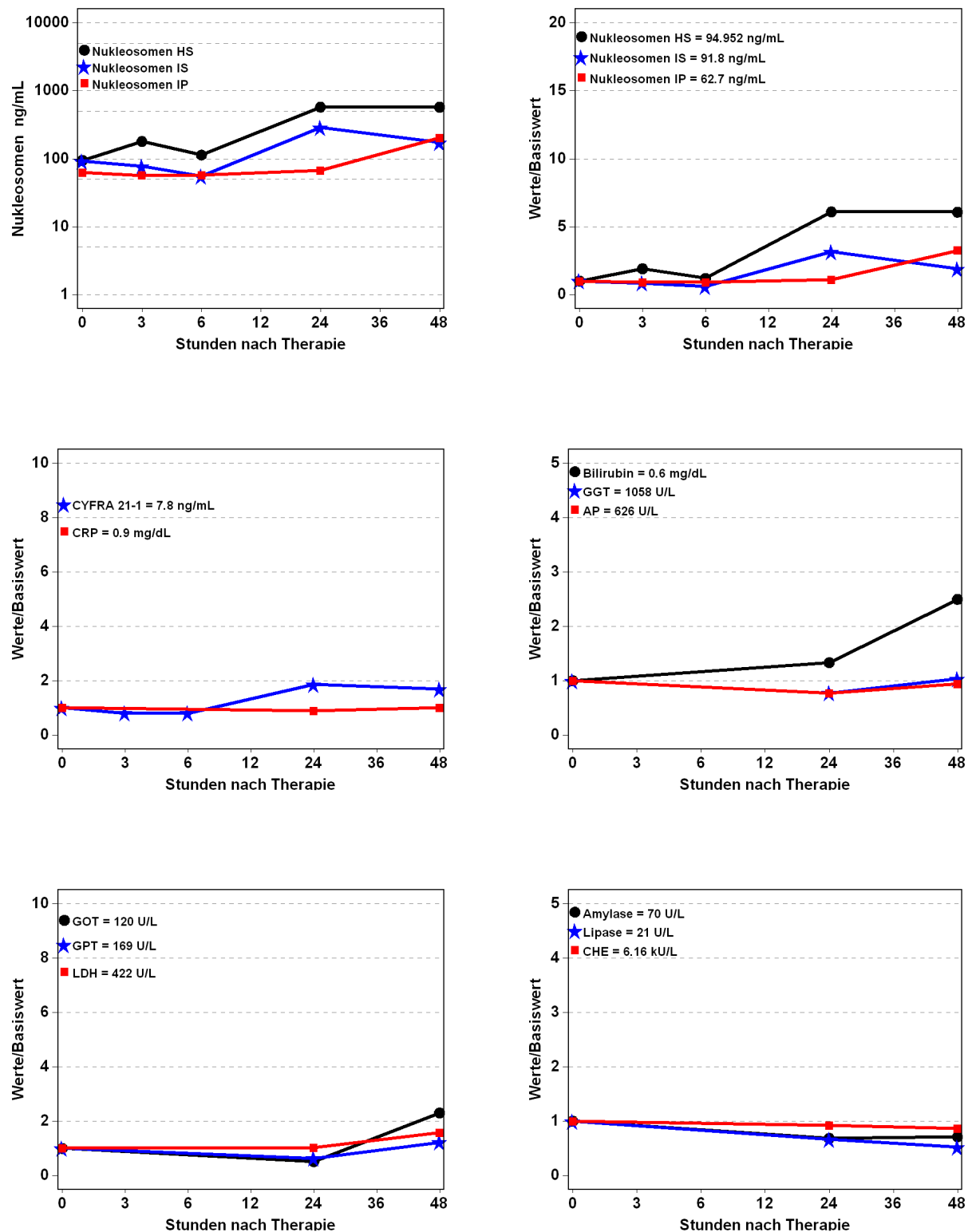


Abb. 206: Patient 57 Jahre, männlich, SIRT bei Magenkarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 5,2 Monate nach SIRT verstorben

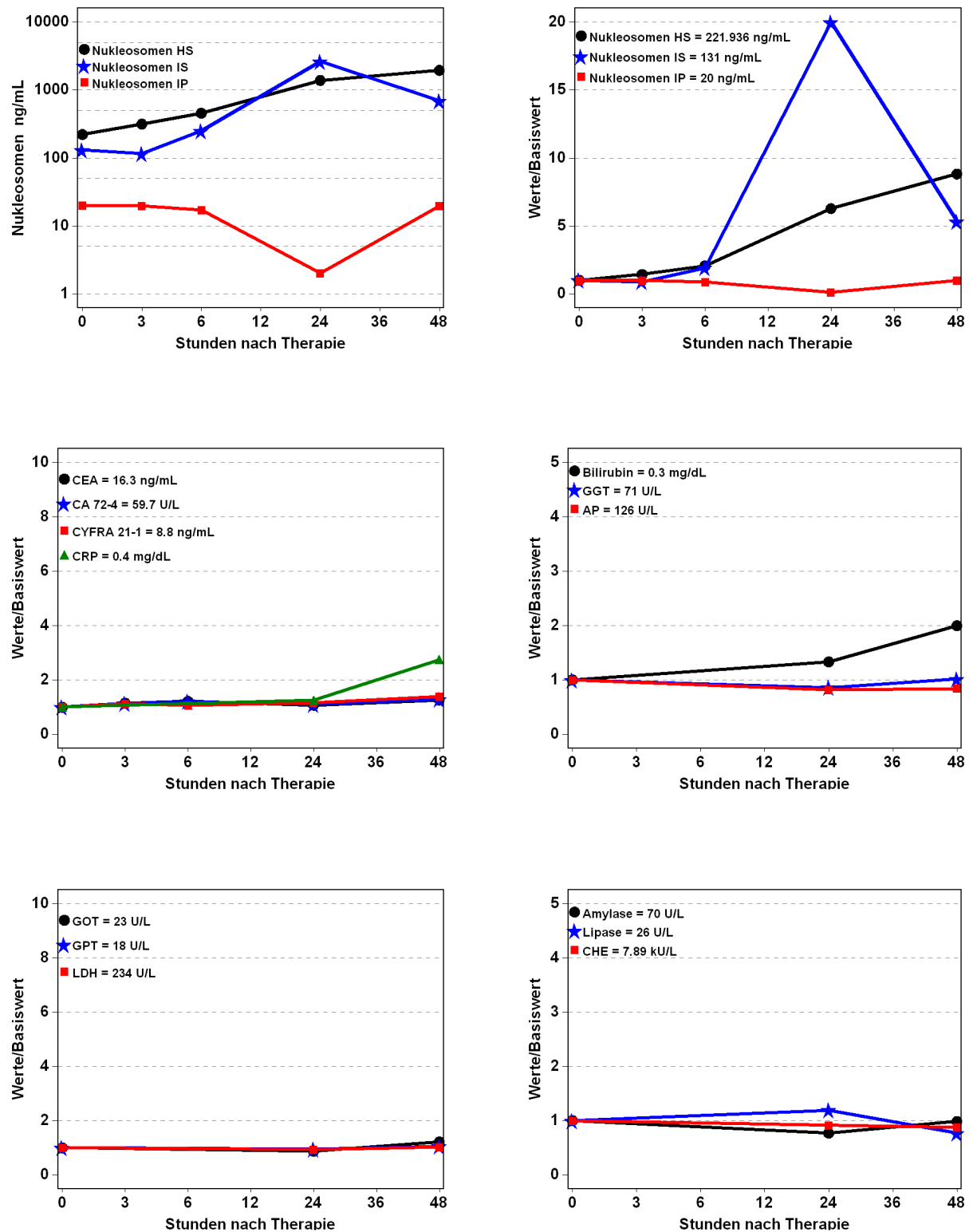


Abb. 207: Patient 70 Jahre, männlich, SIRT bei Magenkarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 6,5 Monate nach SIRT verstorben

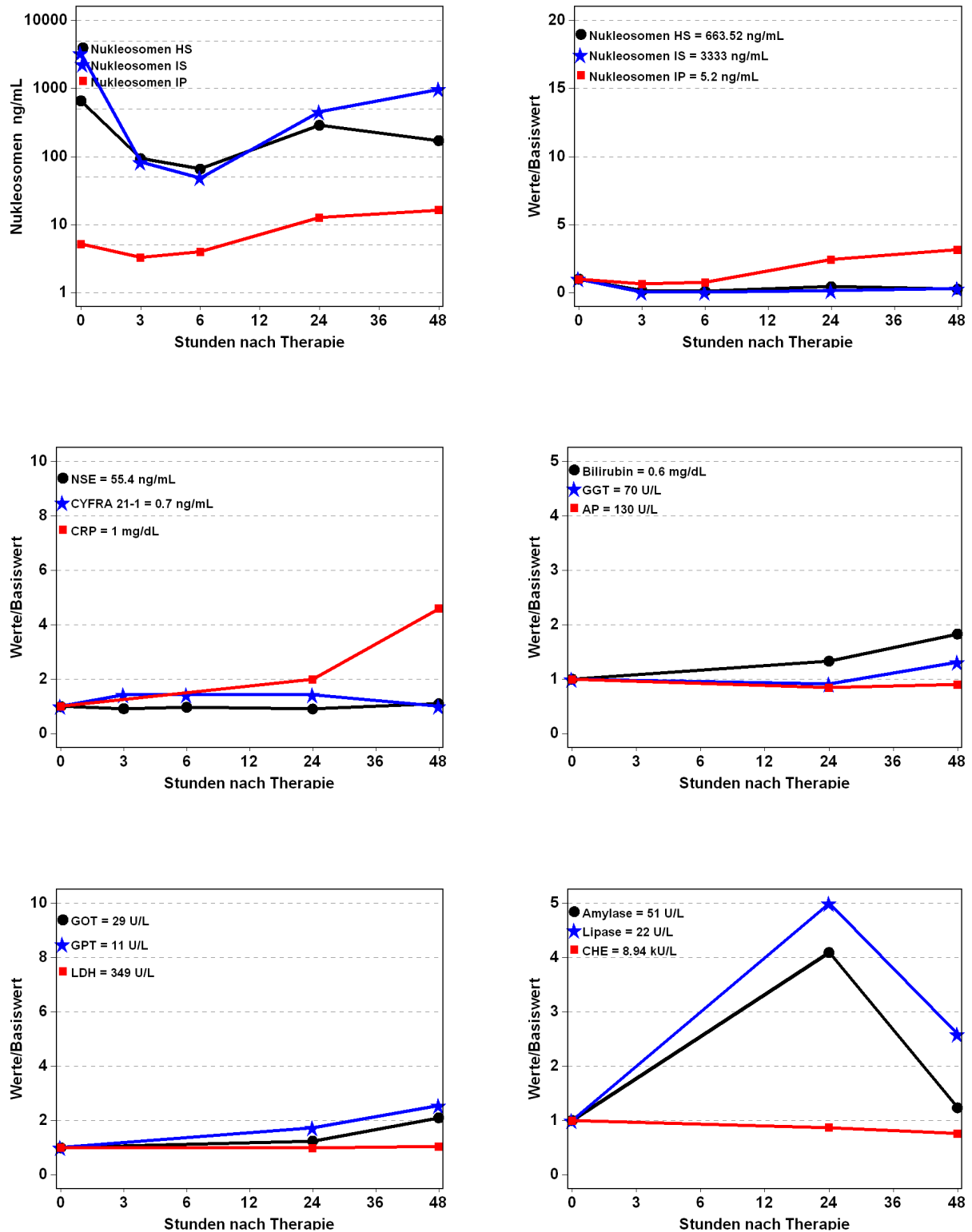


Abb. 208: Patient 69 Jahre, weiblich, SIRT bei Leiomyosarkom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-up (25,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

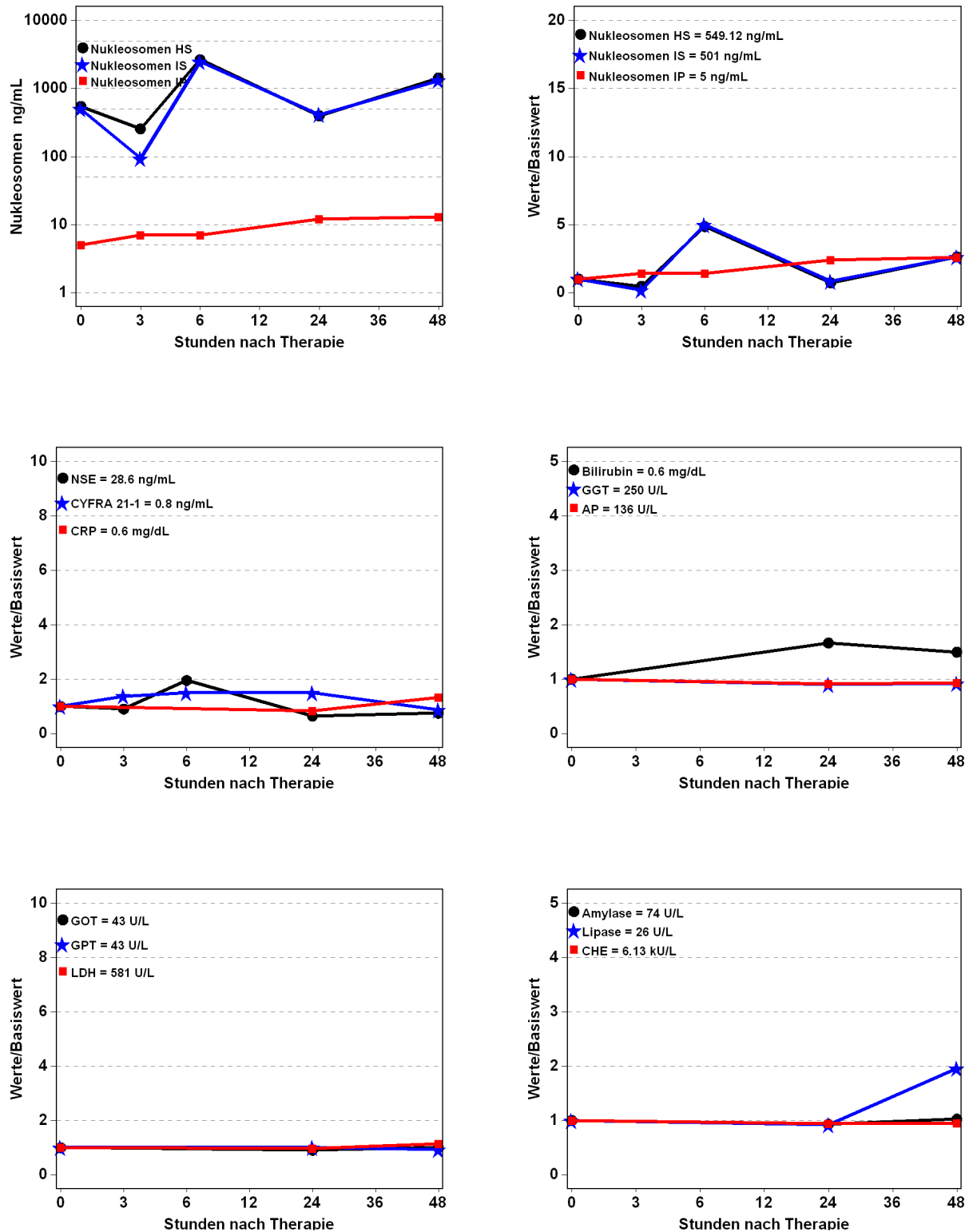


Abb. 209: Patient 42 Jahre, männlich, SIRT bei Malignem Melanom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 15,7 Monate nach SIRT verstorben

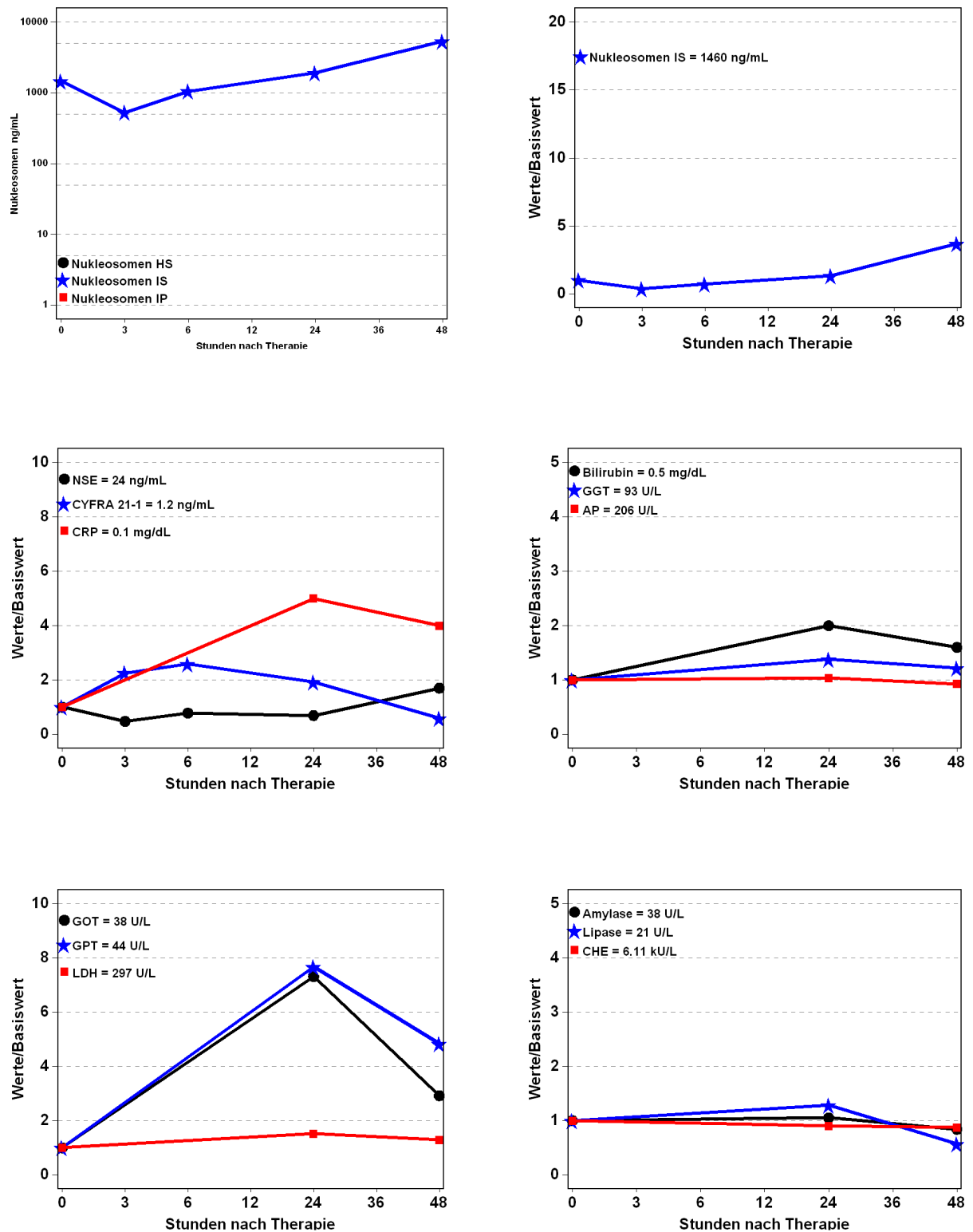


Abb. 210: Patient 51 Jahre, weiblich, SIRT bei Malignem Melanom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 14,6 Monate nach SIRT verstorben

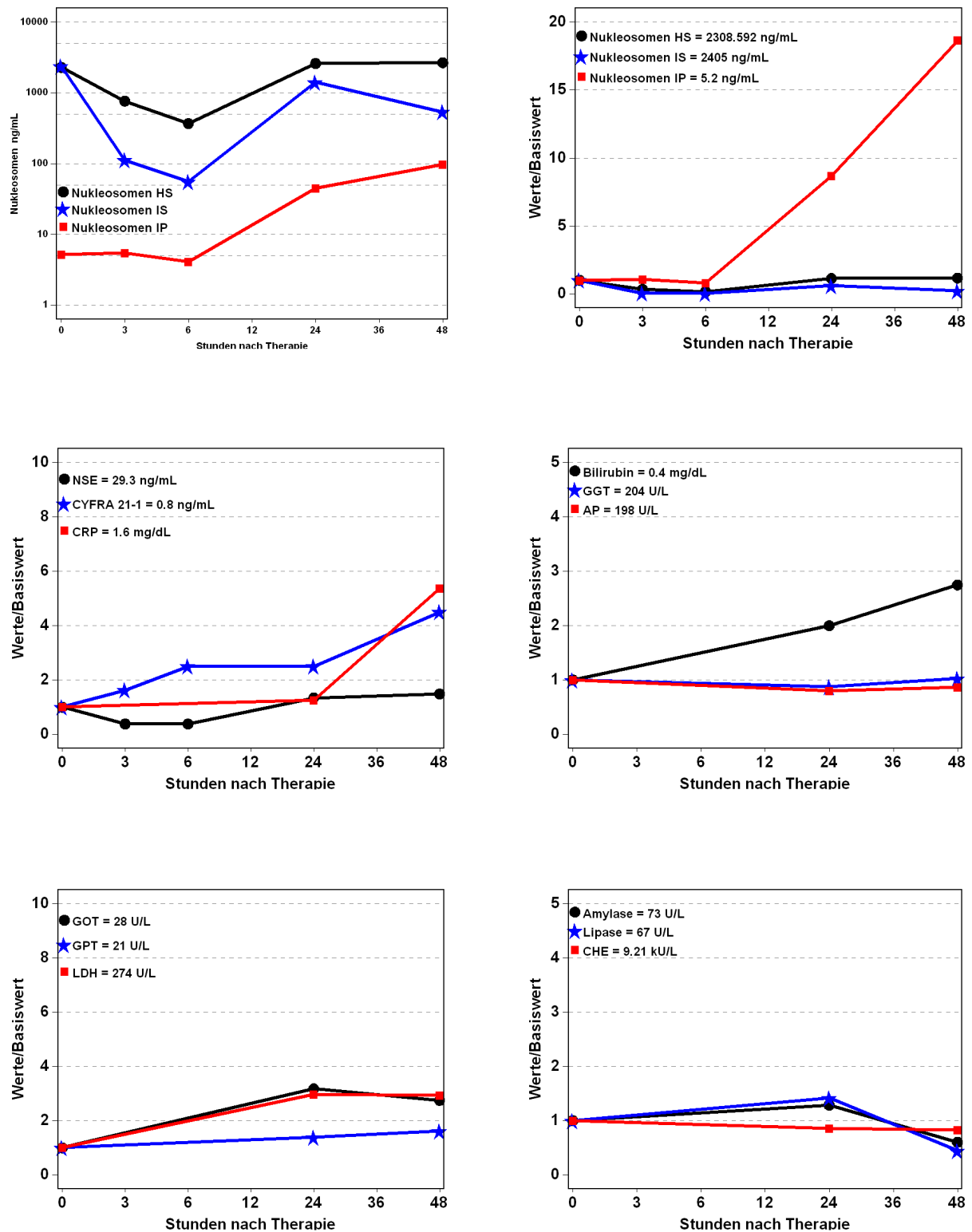


Abb. 211: Patient 60 Jahre, männlich, SIRT bei Malignem Melanom Therapieansprechen nach 3 Monaten: Stable Disease, 14,1 Monate nach SIRT verstorben

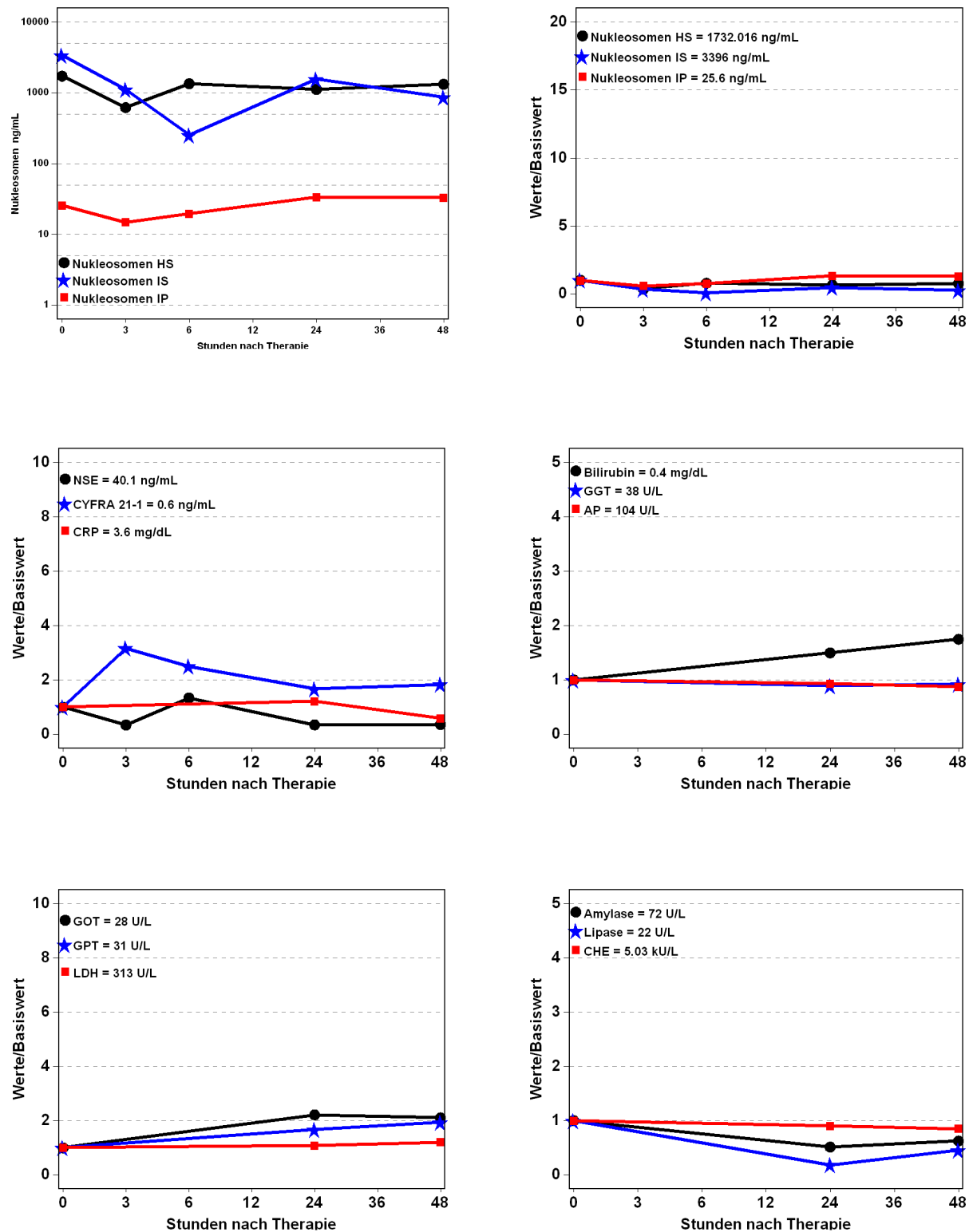


Abb. 212: Patient 80 Jahre, männlich, SIRT bei Malignem Melanom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (11,6 Monate nach SIRT) nicht verstorben

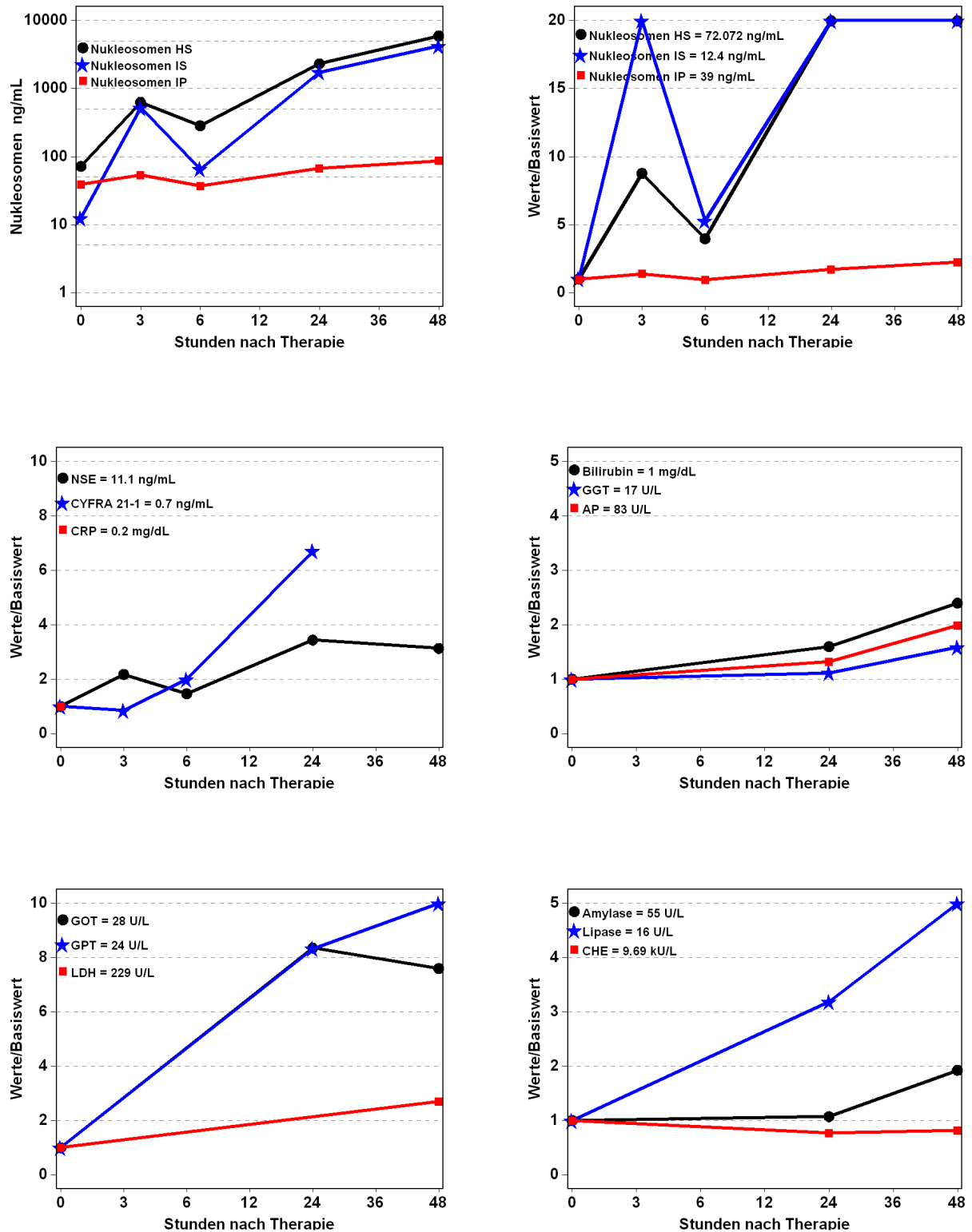


Abb. 213: Patient 35 Jahre, männlich, SIRT bei Angiosarkom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Partial Remission, innerhalb des Follow-ups (26,0 Monate nach SIRT) nicht verstorben

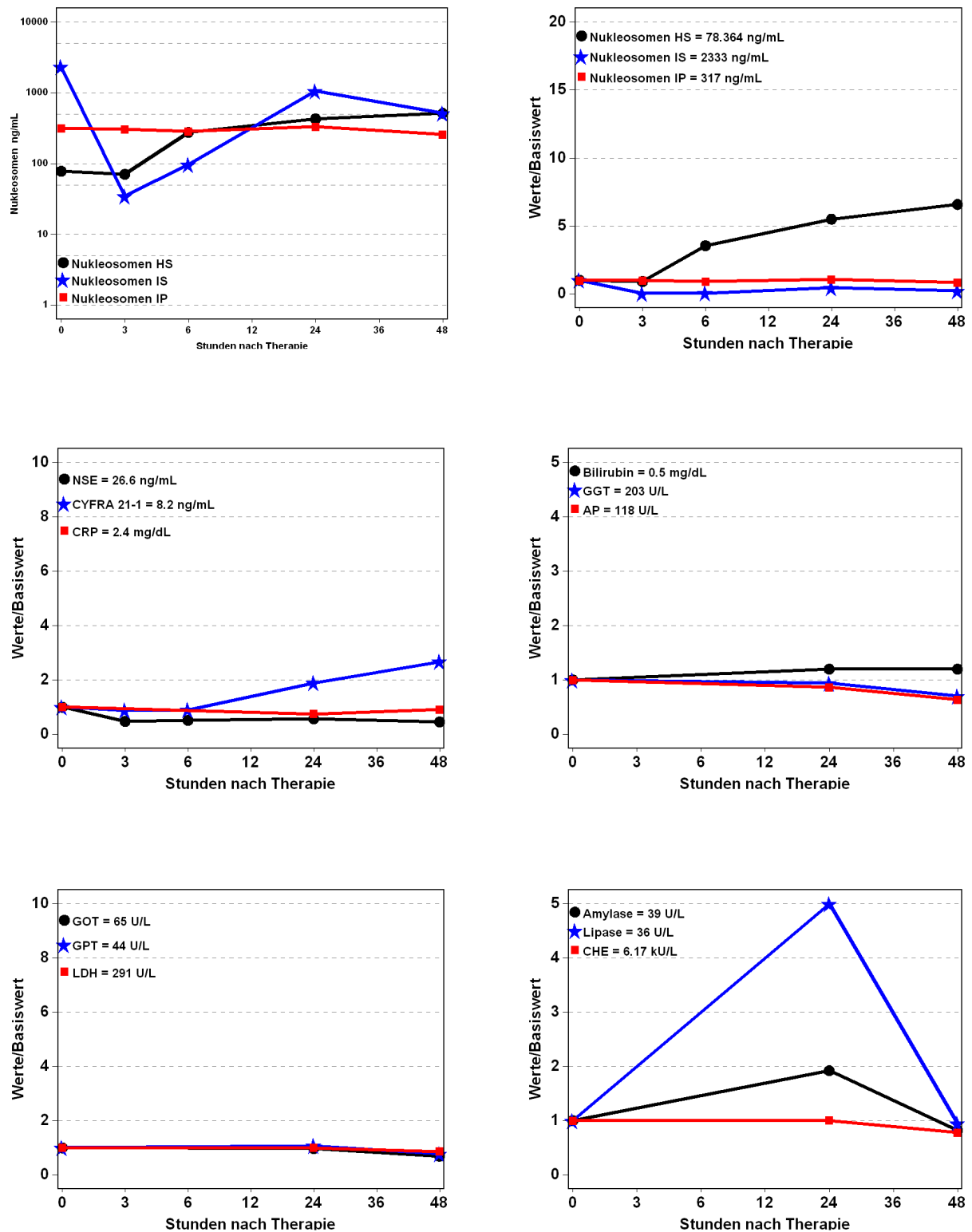


Abb. 214: Patient 65 Jahre, weiblich, SIRT bei Ovarialkarzinom, 3,0 Monate nach SIRT verstorben

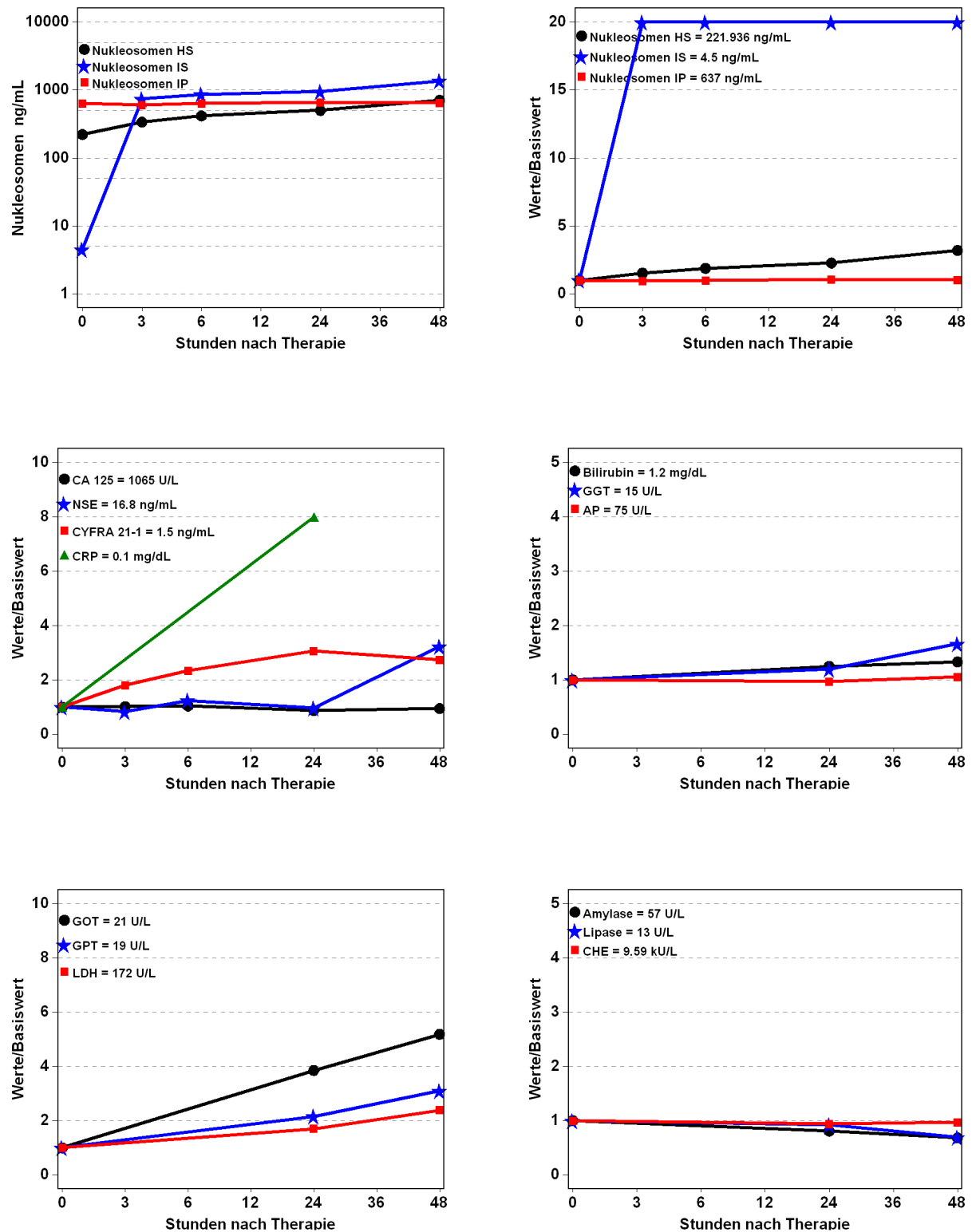


Abb. 215: Patient 47 Jahre, weiblich, SIRT bei Ovarialkarzinom, innerhalb des Follow-ups (18,8 Monate nach SIRT) nicht verstorben

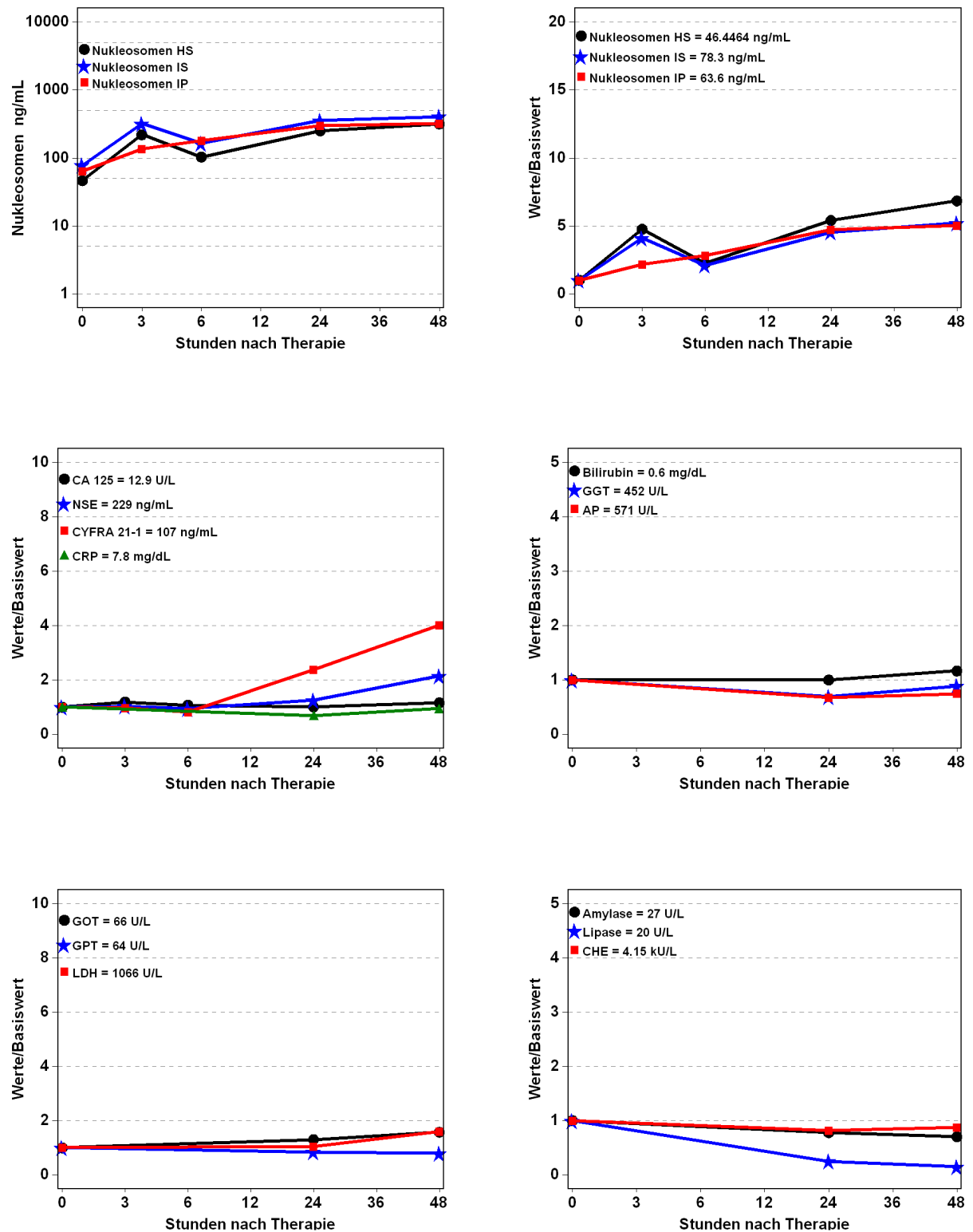


Abb. 216: Patient 53 Jahre, weiblich, SIRT bei Ovarialkarzinom, 5,3 Monate nach SIRT verstorben

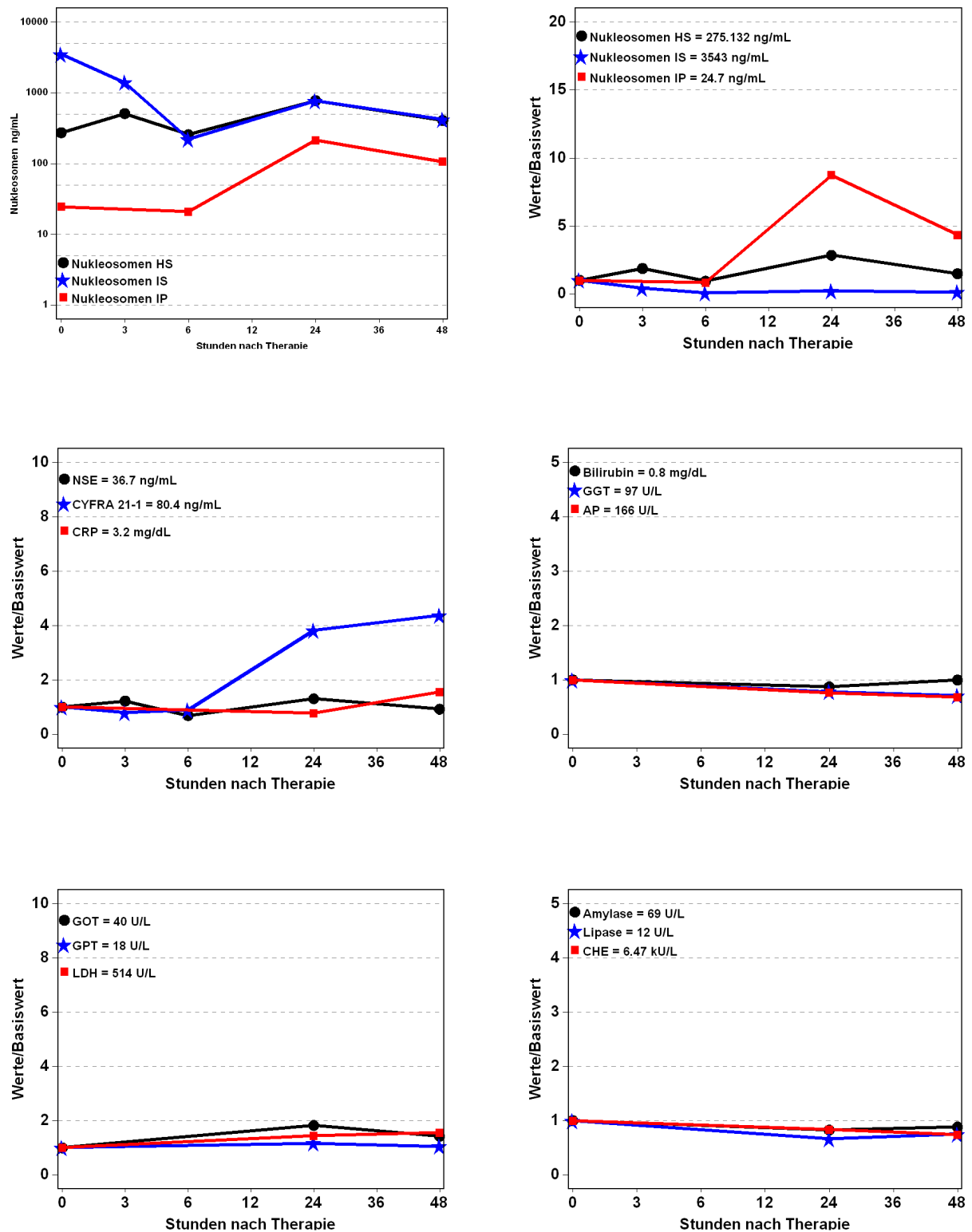


Abb. 217: Patient 51 Jahre, männlich, SIRT bei Urothelkarzinom, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 3,9 Monate nach SIRT verstorben

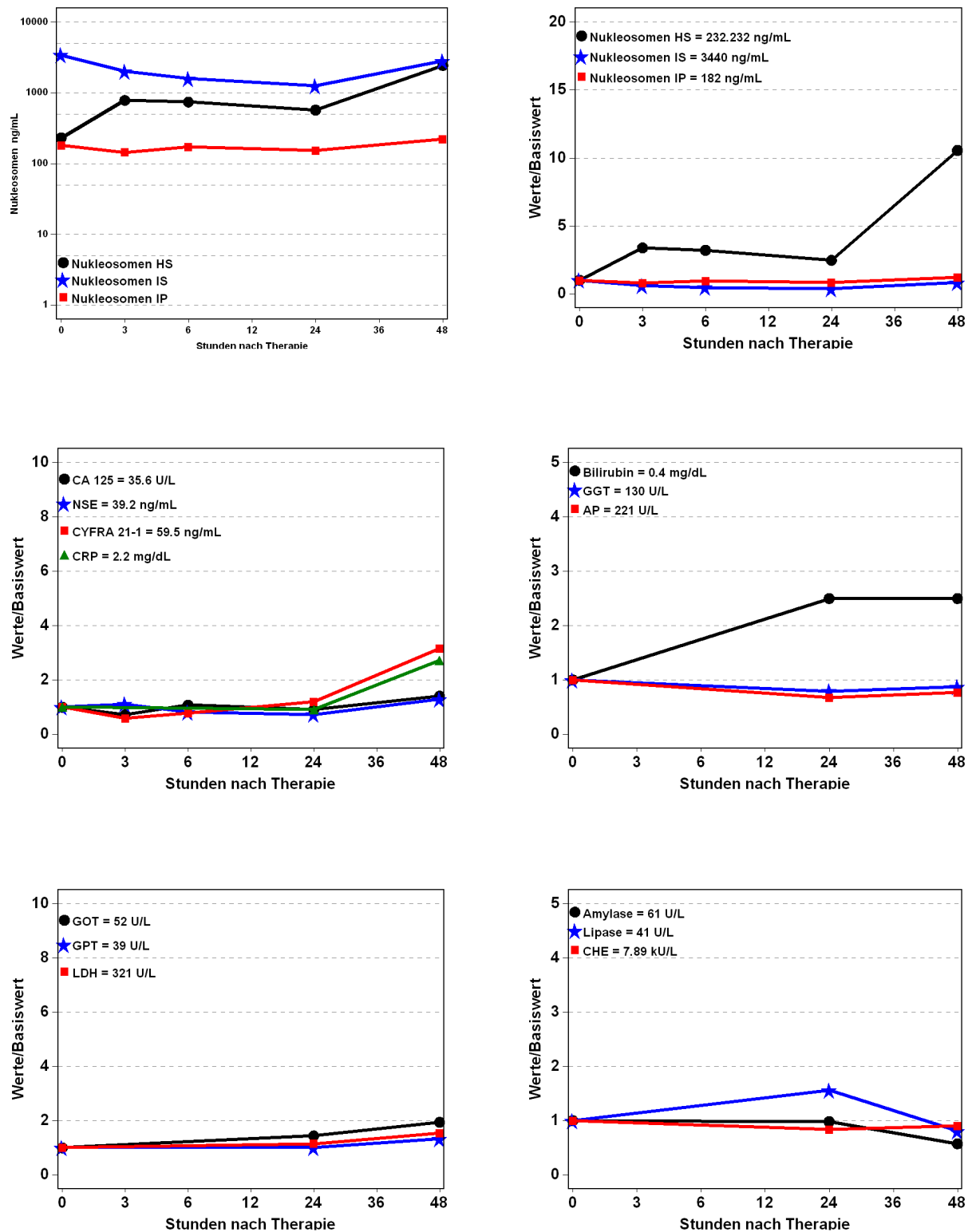


Abb. 218: Patient 67 Jahre, weiblich, SIRT bei CUP, Therapieansprechen nach 3 Monaten: Progressive Disease, 9,8 Monate nach SIRT verstorben

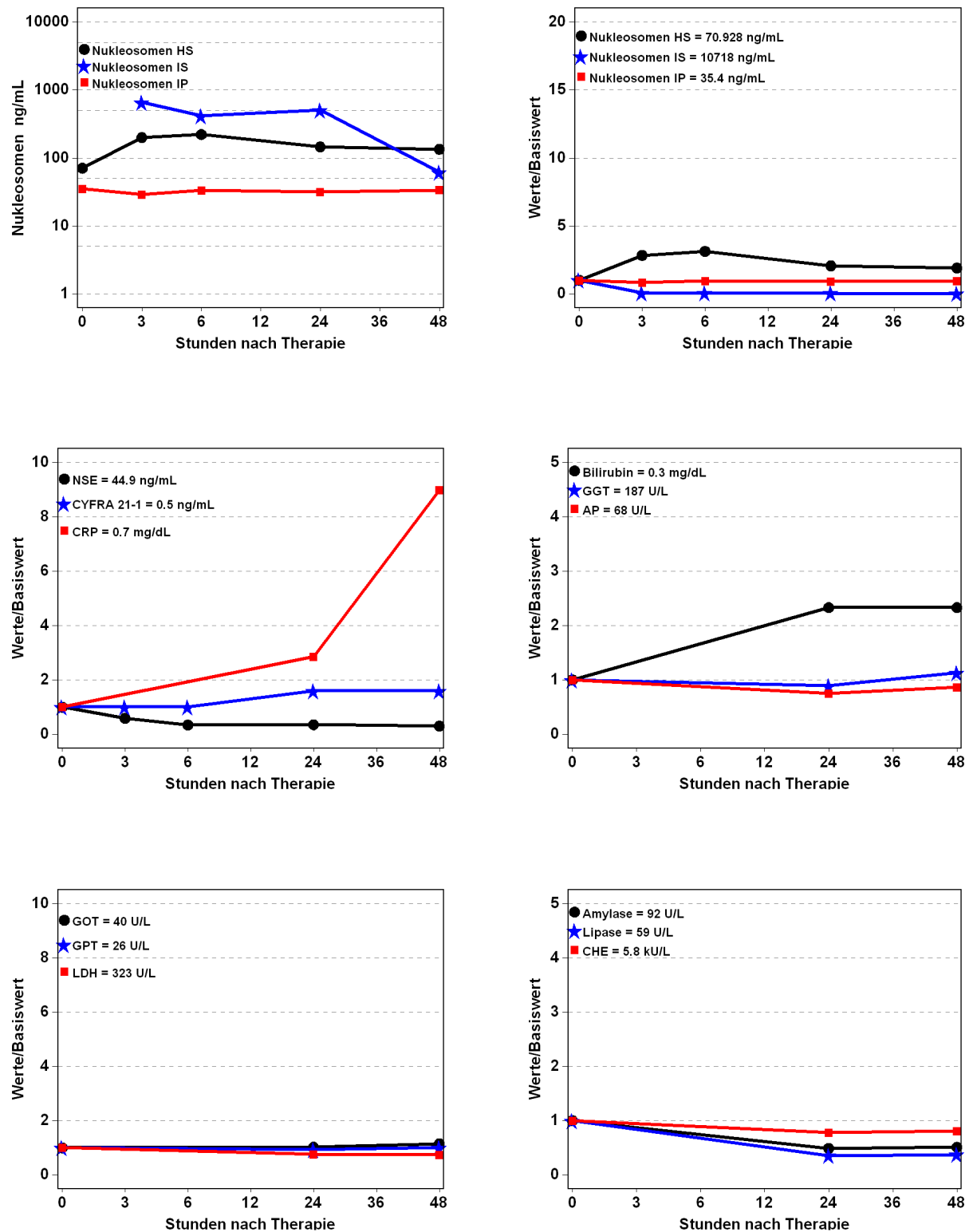


Abb. 219: Patient 41 Jahre, weiblich, SIRT bei Nebennierenkarzinom, 9,6 Monate nach SIRT verstorben

10 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Klinische Chemie am Klinikum der Universität München-Großhadern (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel) durchgeführt.

Mein Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeiten am Institut für klinische Chemie
- Herrn PD Dr. med. Stefan Holdenrieder für die Überlassung des Themas, die intensive Unterstützung während der Doktorarbeit, die lehrreichen Diskussionen, sowie für seine fachliche Förderung und Betreuung.
- Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für ihre engagierte und kenntnisreiche Betreuung bei der statistischen Auswertung und die Diskussionen der Ergebnisse.
- Frau Dr. med. Petra Sieber und ihrem Team für die professionelle Beratung und Hilfestellung, sowie für die Bestimmung der Tumormarker.
- Herrn Markus Cervenca und Herr Martin Schuster für ihre schnelle Unterstützung bei EDV-Problemen.
- Herrn Prof. Dr. med. Klaus Tatsch, ehemaliger stellvertretender Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern und den Schwestern der Station K0 für ihre tatkräftige Unterstützung.
- Herrn PD Dr. med. Ralf- Thorsten Hoffmann, PD Dr. med. Tobias Jakobs, ehemalige Oberärzte des Instituts für Klinische Radiologie des Klinikums Großhaderns und PD Dr. med. Tobias Wiggershauser für die konstruktive Zusammenarbeit, vielfachen Erläuterungen und Diskussionen.
- Allen Mitdoktoranden für den guten Zusammenhalt und für die oftmals intensiven Hilfeleistungen, sowie für die abwechslungsreiche Zeit.
- Meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden für ihre unendliche Geduld und vielfache Unterstützung.