

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Radioembolisation zur Behandlung von
Lebermetastasen des Mammakarzinoms:
Nebenwirkung, Therapieansprechen und prognostische
Faktoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hanna Lechner
aus
München
2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Bartenstein
Mitberichterstatter: PD Dr. med. Tobias Jakobs
PD Dr. med. Philipp Paprottka
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Wolfgang Peter Fendler
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2017

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms	6
1.2. Metastasierungswege des Mammakarzinoms	6
1.3. Diagnostik des metastasierten Mammakarzinoms	7
1.4. Therapieoptionen des hepatisch metastasierten Mammakarzinoms	8
1.4.1. Chirurgie	8
1.4.2. Medikamentöse Therapie	9
1.4.3. Radiotherapie	10
1.4.4. Lokale Ablationsverfahren	10
1.4.5. Radioembolisation	11
2. Zielsetzung	13
3. Material und Methoden	14
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.2. Patientinnenkollektiv	15
3.3. Datenerhebung	15
3.4. Radioembolisation	18
3.4.1. ¹⁸ F-FDG (¹⁸ F-Fluoro-2-desoxyglucose)	22
3.4.2. Yttrium-90 (⁹⁰ Y) Mikrosphären und Durchführung der Radioembolisation	22
3.5. Bildgebung und prätherapeutische Untersuchung	23
3.6. Ansprechen nach Radioembolisation	24
3.7. Toxizitätsbeurteilung / -einschätzung / -bewertung	25
3.7.1. CTCAE-Kriterien	25
3.8. Statistische Methoden	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Patientinnencharakteristika	29
4.1.1. Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapie	29
4.1.2. Frühere lokale Lebertherapien	29
4.1.3. Vorherige Chemotherapien und Zyklen	30
4.1.4. Extrahepatische Metastasen	31
4.1.5. UICC-Stadium	31
4.1.6. Tumorexpressionsprofil	32
4.1.7. Tumormarker	32
4.1.8. Tumor-Leber-Verhältnis	33
4.1.9. Verabreichte Radioaktivität	33
4.2. Toxizität	33
4.2.1. Vorherige Chemotherapien	33
4.2.2. Transaminasen	34
4.2.3. INR	34
4.2.4. Abdominelle Schmerzen	35
4.2.5. Bilirubin	35
4.2.6. Alkalische Phosphatase	36

4.2.7. Übelkeit	36
4.2.8. Aszites	36
4.2.9. Thrombozyten	38
4.2.10. Fieber	38
4.2.11. Ulzerationen	39
4.2.12. REILD	39
4.2.13. Pankreatitis	40
4.3. Ansprechen und Überleben	43
4.3.1. Gesamtüberleben	43
4.3.2. Zeit bis zum Leberprogress	43
4.3.3. Ansprechen im Positronenemissionstomogramm (PET)	43
4.3.4. Ansprechen nach dem Tumormarker Ca 15-3	43
4.4. Prognostische Faktoren vor Radioembolisation	44
5. Diskussion	50
5.1. Überleben	50
5.2. Extrahepatische Metastasen	50
5.3. Metabolisches Ansprechen im ^{18}F -FDG-PET	51
5.4. Unerwünschte Ereignisse	51
5.5. Vorherige Chemotherapien	53
5.6. Tumor-Leber-Verhältnis	54
5.7. Laborwerte	55
6. Einschränkungen	55
7. Zusammenfassung	56
8. Danksagung	58
9. Eidesstattliche Versicherung	59
10. Publikationen	60
11. Literaturverzeichnis	60

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit einer jährlichen Inzidenz von 30,8% in Deutschland die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen (1). Im Laufe des Lebens erkrankt etwa eine von acht Frauen an Brustkrebs (1). 69.550 Frauen erkrankten nach einer Statistik des Robert-Koch-Instituts 2012 deutschlandweit an Brustkrebs (1).

Brustkrebs zeigt eine große Bandbreite an unterschiedlichen morphologischen, molekularen, immunhistochemischen und histopathologischen Eigenschaften auf (2, 3). Bei der Diagnose eines Mammakarzinoms handelt es sich in mehr als 95% aller Tumortypen um ein Adenokarzinom (2). Dies unterteilt sich in das duktales und das lobuläre Karzinom (4). Die beiden häufigsten histologischen Mammakarzinom-Unterarten sind das invasiv duktales (IDC; ca. 60-75%) und das invasiv lobuläre Karzinom (ILC; ca. 5-14%) (2, 5-7). Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer molekularen, pathologischen und klinischen Eigenschaften, entstehen aber beide aus einer terminalen lobulären Gangeinheit in der Brustdrüse (5).

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist das Alter (8). Brustkrebs tritt bei 35% der über 70-jährigen Frauen und bei etwa 10% der über 80-jährigen Patienten auf (8). Bei über 65-jährigen Frauen ist Brustkrebs eine der häufigsten Todesursachen (8). Ein junges Alter der Frauen bei der Erstdiagnose ihres Tumors stellt einen ungünstigen Risikofaktor dar (9).

1.2. Metastasierungswege des Mammakarzinoms

Die Haupt-Todesursache von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom ist nicht der Primärtumor selbst (10, 11). Es sind die Fernmetastasen an verschiedenen Stellen (10, 11). Metastasen treten beim Mammakarzinom vorwiegend in Lunge, Knochen, Leber und Gehirn auf (12). Die Lunge ist zu 55-77% betroffen, die Leber zu 50-71% und Lymphknoten zu 50-76% (13). Ebenso können von Metastasen auch noch die Pleura mit 36-65% und die Nebennieren mit 30-54% betroffen sein (13). Hirnmetastasen treten bei ungefähr 10-30% der Brustkrebspatientinnen auf (14). Zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose weisen etwa 6-10% der Patientinnen Metastasen auf (15). Ca. 20-50% aller Frauen mit einem diagnostizierten Mammakarzinom entwickeln Metastasen mit Fortschreiten ihrer Erkrankung (16, 17). Innerhalb von drei Jahren nach der Erstdiagnose, entwickeln etwa 10-15% der Brustkrebspatientinnen mit aggressiver Erkrankung, Fernmetastasen (11). Das Auftreten von Metastasen ist auch mehr als zehn Jahre nach Erstdiagnose möglich (11). Lebermetastasen sind mit einem kürzeren mittleren Überleben verbunden (16). Trotz zunehmender Therapieoptionen bleibt die

Entwicklung von Lebermetastasen weiterhin mit einer sehr schlechten Prognose verbunden (18, 19).

Zellen des Primärtumors dringen lokal in das umliegende Gewebe ein, bis sie schließlich in Lymph- oder Blutgefäße infiltrieren (10). Diese Zellen streuen über Lymphe oder Blut in weitere Organe (10). In den Organen angekommen, sind sie einem Zellzyklusarrest ausgesetzt und bleiben am Kapillarbett des Zielorgans haften, bevor sie in das Organparenchym ausbrechen, sich vermehren und die Angiogenese im Zielorgan begünstigen (10). 70-80% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom entwickeln Knochenmetastasen (20).

Etwa 50% der Mammakarzinompatientinnen entwickeln Fernmetastasen (19). Die Leber ist bei 5-20% dieser Patientinnen betroffen (21). Laut Kostov et al. treten isolierte Lebermetastasen nur bei 4-5% der Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom in Erscheinung (17). Laut Mariani et al. kommen bei Mammakarzinompatienten isolierte Lebermetastasen in ungefähr 10% der Fälle und damit verglichen zu kolorektalen Karzinomen seltener vor (16). Dies erklärt möglicherweise, weshalb lokale Behandlungsverfahren bei Lebermetastasen seltener vorgeschlagen werden (16). Die Inzidenz von Fernmetastasen, welche ausschließlich die Leber betreffen, liegt mit 1-8% an dritter Stelle nach Knochen- und Lungenmetastasen (15). Bei einem Fortschreiten des Mammakarzinoms entwickeln bis zu 60% der Patientinnen Lebermetastasen, etwa 20% von ihnen wurden in den ersten fünf Jahren nach einer Brustkrebsoperation diagnostiziert (22). Bei einem neu diagnostizierten Mammakarzinom treten in 15% der Fälle Lebermetastasen auf (19). Bei einem Drittel dieser Patientinnen ist die Leber, der einzige Ort, wo Fernmetastasen auftreten (19). Lebermetastasen des Mammakarzinoms sind mit einer schlechten Prognose verbunden (21). Nach der Diagnose von Fernmetastasen sind Behandlungsoptionen im Allgemeinen systemisch und palliativ (15). Lebermetastasen sprechen jedoch häufig schlecht auf eine systemische Chemotherapie an (17).

Nur 10% der Brustkrebspatientinnen mit hepatischen Metastasen sind für eine Leberresektion geeignet (22). Das Fünf-Jahresüberleben für diese Patientinnen liegt nach der Leberresektion zwischen 23 und 61% (22).

1.3. Diagnostik des metastasierten Mammakarzinoms

Folgende Verfahren können zur Ausbreitungsdiagnostik bei einem metastasierten Mammakarzinom eingesetzt werden: körperliche Untersuchung, Biopsie von betroffenen Organen, radiologische Ermittlung, bildgebende Verfahren und Bestimmung von Tumormarkern im Serum (10).

Die *American Society of Clinical Oncology* spricht bezüglich der Mammkarzinom-Nachsorge folgende Empfehlungen aus – den Leitlinien zufolge wird eine regelmäßige Anamnese, körperliche Untersuchung und Mammographie empfohlen (23). Eine körperliche Untersuchung sollte alle 3-6 Monate in den ersten drei Jahren, alle 6-12 Monate im 4. und 5. Jahr und danach jährlich erfolgen (23). Frauen, welche sich einer brusterhaltenden Operation unterzogen haben, sollten eine Nachsorgemammographie ein Jahr nach der initialen Mammographie erhalten und mindestens 6 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie (23). Danach sollte, wenn es nicht anderweitig indiziert ist, eine jährliche Mammographieauswertung durchgeführt werden (23). Die Bestimmung eines großen Blutbildes, chemischer Parameter, von Tumormarkern (Carcinoembryonales Antigen, Ca 15-3 und Ca 27.79), die Durchführung einer Knochenszintigraphie, von Röntgenbildern der Brust, einer Leber-sonographie, einer Computertomographie, einer ¹⁸Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie, einer Magnetresonanztomographie, wird als Verlaufsroutine beim Mammkarzinom, bei ansonsten asymptomatischen Patientinnen ohne spezifische Ergebnisse in der klinischen Untersuchung, nicht empfohlen (23). Diese weiterführenden Untersuchungen sind indiziert, sobald sich der klinische Verdacht auf ein Tumorrezidiv oder Metastasen ergibt (10).

1.4. Therapieoptionen des hepatisch metastasierten Mammkarzinoms

Fortschritte in der Behandlung des metastasierten Brustkrebses haben das Überleben der Patientinnen wesentlich verbessert (10). In den meisten Fällen ist ein Befall der Leber bei einem hepatisch metastasierten Mammkarzinom der lebenslimitierende Faktor der Erkrankung (24). Durch lokale Ausbreitung der Tumore im Leberparenchym, versterben bis zu 60% der Patientinnen an Leberversagen, wohingegen Gehirnetastasen für den Tod bei vielen der restlichen Patientinnen verantwortlich sind (24). Ein Teil der Patientinnen mit Lebermetastasen wird von einer lokalen Intervention im Rahmen eines multimodalen Konzepts profitieren (21). Eichbaum et al. konnte in einer retrospektiven Studie zeigen, dass Patienten nach einer lokalen Therapie im Mittel länger überlebten, als Patienten mit einer systemischen Therapie (21). Lokale Verfahren bei Patienten mit Lebermetastasen umfassen eine Operation, wie z.B. eine Leberresektion oder eine Radiofrequenzablation, etc. (17).

1.4.1. Chirurgie

Nur Patientinnen mit auf die Leber limitierter Erkrankung, können durch eine vollständige Resektion der Lebermetastasen geheilt werden (24). Nach einer potenziell kurativen Leberresektion zeigen Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von 25-38% (24).

Bei diesen Patientinnen tritt ein Rezidiv von Lebermetastasen jedoch in 60-90% der Fälle auf (24). Eine Leberresektion wird Frauen mit einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom vorgeschlagen, wenn folgende sechs Voraussetzungen uneingeschränkt erfüllt sind: ein positives Ansprechen auf Chemotherapie und endokrine Therapie, vollständig resezierbare Lebermetastasen, ein negativer Hiluslymphknotenstatus, eine Größe der Lebermetastasen < 4cm, ein niedriges operatives Risiko und keine extrahepatischen Metastasen, mit Ausnahme von stabilen Knochenmetastasen (17). Die Entfernung von Lebermetastasen ist mit einem Überlebensvorteil verbunden (16).

Ein Lokalrezidiv in der Leber sowie viszerale Streuherde limitieren den Therapieerfolg (13). Für die Mehrheit der Patientinnen mit einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom ist die Entfernung der Lebermetastasen bedingt durch Größe, Anzahl oder Lokalisation jedoch keine therapeutische Option (25).

1.4.2. Medikamentöse Therapie

Eine Chemotherapie bei einem metastasierten Mammakarzinom verlängert das Überleben und verzögert den Tumorprogress, allerdings sind Lebermetastasen mit einem schlechteren Chemotherapieansprechen und kürzeren Überleben verbunden, als Metastasen an anderen Stellen (13). Als Standardchemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom werden zytotoxische Medikamente, wie Anthrazykline, Taxane und 5-Fluoruracil als „first-, second- und third line“-Therapie eingesetzt (10). Ihre Verwendung ist jedoch - abhängig von der verabreichten Dosis - mit relevanten Nebenwirkungen verbunden (21). Nach einer Therapie mit Anthrazyklinen kommt es beispielsweise zu einem vermehrten Auftreten von kardialen Störungen (10). Bei auf anthrazyklin-basierenden Therapieregimen ist die Ansprechrate höher, als bei Kombinationstherapien wie Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoruracil (5-FU) und/oder Doxorubicin (13). Zu weiteren Therapien gehören die Hormontherapie, die immunologische oder antiangiogenöse Therapie (10).

Eine endokrine / antihormonelle Behandlung können asymptotische Patientinnen mit einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom und vorhandener Östrogenrezeptorexpression erhalten (21). Tamoxifen ist ein Medikament aus dem Bereich der Hormontherapie, welches den Östrogenrezeptor blockiert (10). Es wird bevorzugt bei Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom nach den Wechseljahren eingesetzt und sorgt für einen Rückgang des Tumors (10). Letrozol, Anastrozol und Exemestan reduzieren durch Hemmung der Enzymaromatase den Spiegel von

Östrogen und gehören damit ebenfalls zur Gruppe der hormonell wirksamen Medikamente (10).

Für die Therapie von einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom ist ebenfalls Trastuzumab zugelassen (21). Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der an extrazelluläre Bereiche des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Her2) bindet und damit die Proliferation von Tumoren mit Her2-Überexpression blockiert (10). Dieser Antikörper kann als Einzelmedikament eingesetzt werden (10, 23). Häufiger ist jedoch der Gebrauch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika, wie z.B. Taxanen (10, 24).

Zur antiangiösen Therapie gehört Bevacizumab, ein humaner monoklonaler Antikörper (10). Er blockiert das Wachstum von neuen Blutgefäßen im Tumor, indem er die Endothelvermehrung hemmt (10). Die Kombination mit anderen Chemotherapeutika hat zu einem Anstieg der Dauer des rezidivfreien Überlebens geführt (10).

Trotz eines anfänglichen Ansprechens auf eine endokrine, zytotoxische, gezielte oder kombinierte Therapie, kommt es bei den meisten Patientinnen zu einem Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 12-24 Monaten (26).

1.4.3. Radiotherapie

Die externe Strahlentherapie zerstört Tumorzellen durch oxidativen Stress und Schäden am Teilungsapparat (27). Sie wird typischerweise mit einer Chemotherapie, wie 5-FU kombiniert, im Sinne einer Radiochemotherapie (50 Gray (Gy) Bestrahlung plus 5-FU) (24). Aufgrund der geringen Toleranz des normalen Lebergewebes gegenüber ionisierender Strahlung, ist die dreidimensionale, intensitätsmodulierte und stereotaktische Radiotherapie nur eingeschränkt anwendbar (24). 35 Gy ist die maximal zulässige Dosis für das gesamte Leberparenchym (24). Zur Zerstörung eines metastasierten Mammakarzinoms wären jedoch geschätzt mehr als 70 Gy nötig (24). Disseminierte Metastasen können jedoch durch Verabreichung von Yttrium-90 (⁹⁰Y) Mikrosphären als Strahlungsquellen effektiv erreicht werden (24).

1.4.4. Lokale Ablationsverfahren

Eine große Anzahl verschiedener lokaler Verfahren ist verfügbar (24). Dazu gehören Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Kryotherapie oder die direkte chemische Injektion, welche jedoch nur bei Patientinnen mit einer begrenzten Anzahl an Lebermetastasen Anwendung finden (24). Die Leberarterienembolisation oder

Leberarterienchemoembolisation ist für Patientinnen mit einer höheren Anzahl an Lebermetastasen und vor allem bei kleinen Tumoren geeignet (24).

Die Radiofrequenzablation ist ein wichtiges therapeutisches Werkzeug für die Behandlung von primär und sekundär malignen Lebertumoren (28). Die Behandlung wird im Allgemeinen mit dünnen teilweise isolierten Elektroden durchgeführt, welche mit Hilfe von bildgebenden Systemen in den abzutragenden Tumor, platziert werden (29). Durch eine Ionenbewegung, welche in Wärme umgewandelt wird, kommt es zu einem irreparablen Zellschaden und schließlich einer Koagulationsnekrose (29).

Mit einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) können primär und sekundär maligne Lebererkrankungen behandelt werden (30). Es ist ein Standardverfahren für nichtresezierbare und damit fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinome (31, 32). Dabei handelt es sich um ein intraarterielles Verfahren, bei welchem ein Chemotherapeutikum in hoch konzentrierten Dosen mit einem embolisierenden Material gemischt und gezielt in die den Tumor versorgende Arterie verabreicht wird (30, 31, 33). Dadurch kommt es zum Verschluss in dem tumorversorgenden Blutgefäß, was zu Infarkten und Nekrosen führt (30). Durch die Abgabe einer hohen Dosis des Chemotherapeutikums in das Gewebe wird eine ischämischen Zerstörung der Lebertumore ausgelöst (33).

Die laserinduzierte Thermotherapie ist eine Alternative, wenn für die Behandlung von Lebermetastasen eine Operation keine Option darstellt (34). Hierbei wird Laserlicht durch dünne optische Fasern gelenkt, um auf einen klar abgegrenzten Bereich zu zielen und das Tumorgewebe zu zerstören (34). Um die Fasern genau positionieren zu können, werden bildgebende Verfahren wie eine Magnetresonanztomographie, eine Computertomographie oder Sonographie verwendet (34). Das Laserlicht liefert eine hohes Energieniveau, welches das Gewebe erwärmt und zerstört (34).

1.4.5. Radioembolisation

Die Radioembolisation (RE) ist eine Therapieoption für Patientinnen mit Chemotherapie-refraktären Lebermetastasen (35). Bei der RE werden radioaktiv markierte Mikrosphären direkt in die arterielle Versorgung der Leber appliziert (36, 37). Die Mikrosphären embolisieren die Arterien und geben Strahlung in das umgebende Leberparenchym ab (30). Dadurch soll das umliegende gesunde Lebergewebe geschont werden (30).

Es handelt sich im Allgemeinen um ein sicheres Therapieverfahren mit relativ wenig Nebenwirkungen (38). Innerhalb der ersten 30 Tage nach RE treten bei den Meisten akute Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle

Schmerzen und Ulzerationen auf (38). Zu einer seltenen späten Nebenwirkung, bei etwa 5% der behandelten Patientinnen auftretend, zählt beispielsweise die *radioembolization induced liver disease* (REILD) (38).

Da zur Behandlung von Lebermetastasen leistungsfähige jedoch ebenso potentiell toxische Verfahren zur Verfügung stehen, werden prätherapeutische prognostische Marker dringend benötigt, um für jede Patientin Risiken und Wirksamkeit der Radioembolisation abschätzen zu können (39). Zudem sind die verfügbaren Hinweise über die Effektivität lokal ablativer und minimal invasiver Verfahren für die Behandlung von Lebermetastasen begrenzt (40). Somit kann eine Aussage über die Effektivität besser getroffen werden, je mehr Studien für obig genannte Verfahren vorliegen.

Da die Prognose nach einer RE interindividuell deutliche Unterschiede aufweist, soll zur Vorhersage des Überlebens ein Toxizitätsprofil mit in Betracht gezogen werden und somit eine Entscheidungsfindung für oder gegen eine RE erleichtern.

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung des Nebenwirkungsprofils, der Wirksamkeit sowie prognostischer Faktoren bei Patientinnen, die eine Radioembolisation zur Behandlung von Lebermetastasen des Mammakarzinoms erhalten. Teile dieser Arbeit wurden bereits im *Journal of nuclear medicine* publiziert (41).

3. Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt werden Einschlusskriterien, Datenerhebung, das Verfahren der Radioembolisation, Bildgebung, Beurteilung der Toxizität und Bestimmung des Therapieansprechens näher erläutert.

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien dieser retrospektiven Auswertung sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Ein-, Ausschlusskriterien (anhand (30, 36, 42-45))

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Alter > 18 Jahren• Lebermetastasen, ausschließlich durch ein Mammakarzinom hervorgerufen• keine Anzeichen für ein Zweitmalignom anderen Ursprungs zum Zeitpunkt der RE• progredienter Verlauf des Metastasenwachstums• nicht resezierbare Lebermetastasen, unempfindlich gegenüber systemischer Therapie• gute Leberfunktion mit einem Bilirubinwert $\leq 2,0$ mg/dl• Karnofskyindex $\geq 60\%$ (Aussage über die Leistungsfähigkeit einer Patientin)• Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten vor Beginn der RE• Fähigkeit zur Durchführung einer Angiographie	<ul style="list-style-type: none">• Leberversagen mit Auftreten von Aszites oder Bilirubinwert $> 2,0$ mg/dl• anhand von Angiographie oder Makroalbuminaggagat-szintigraphie nicht korrigierbarer arterieller Blutfluss im Gastrointestinaltrakt• Lungenshunt $> 20\%$ (mittels Szintigraphie diagnostiziert)• kompletter portalvenöser Verschluss

RE: Radioembolisation

Extrahepatische Metastasen stellten kein Ausschlusskriterium dar, sofern die Lebermetastasen als lebenslimitierend angesehen wurden (42-44).

Vor der Radioembolisation gaben alle Patientinnen ihre schriftliche Zustimmung zur Durchführung der Therapie. Die Durchführung dieser retrospektiven Studie anhand von anonymisierten Patientinnendaten erfolgte mit Genehmigung der Ethikkommission.

3.2. Patientinnenkollektiv

126 Patientinnen, die im Zeitraum von März 2003 bis August 2013 im Klinikum Großhadern, Abteilung Nuklearmedizin eine RE-Vordiagnostik durchlaufen haben wurden auf Einschluss untersucht. Auf 43 der Patientinnen (43 von 126, 34%) trafen die Einschlusskriterien nicht zu. Von den 83 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten wiederum 81 eine SIRT / RE - selektive interne Radiotherapie / Radioembolisation - bei hepatisch metastasiertem Mammakarzinom. Zwei Patientinnen verstarben bereits vor Durchführung der Radioembolisation.

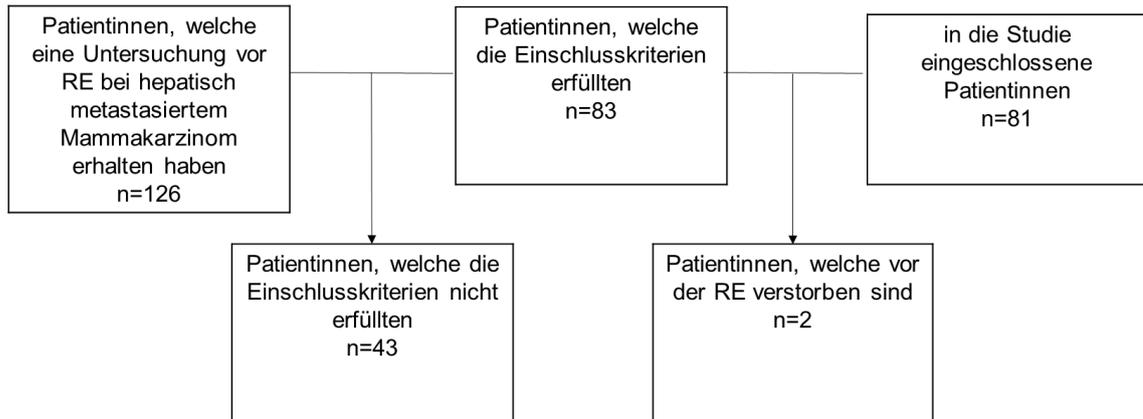


Abbildung 1: Patientinnenkollektiv

Am 30. August 2013 endete der Beobachtungszeitraum des Gesamtüberlebens.

Zu diesem Zeitpunkt waren 73 der 81 Patientinnen verstorben. Im Zeitraum von August 2013 bis Februar 2014 sind noch weitere zwei der acht bis dahin noch lebenden Patientinnen verstorben. Sechs der 81 Patientinnen lebten noch nach dem Abschluss der Datenerfassung.

3.3. Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv. Daten wurden aus den Patientinnenakten entnommen. Die erhobenen Daten wurden in einer elektronischen Datenbank zusammengetragen und vor deren Auswertung irreversibel anonymisiert. Die Ethikkommission stimmte diesem Studienprotokoll zu.

Die erarbeiteten Parameter umfassen Angaben:

zur Patientin:

Geburtsdatum, Überleben in Wochen, Todesursache beim Versterben (< 12 Wochen nach RE), Beurteilung der Lebensqualität nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-Score)

zur Tumorerkrankung:

Datum der Erstdiagnose, Ort der Metastasierung, TNM-Klassifikation, Tumorstadium nach der *Union internationale contre le cancer* (UICC), Hormonrezeptorstatus (Östrogen- / Progesteronrezeptor (ER/PgR)) / Her2neu-Status / Ki67-Status, nach dem St. Gallen Konsensus 2011 (Tabelle 2) (46).

Tabelle 2: Einteilung in Subgruppen anhand immunhistochemischer Marker nach dem St. Gallen Konsensus 2011. Modifiziert von (46):

Molekularer Subtyp	Definition
Luminal A	ER und / oder PgR positiv Her2neu negativ Ki67 niedrig
Luminal B Her2neu negativ	ER und / oder PgR positiv Her2neu negativ Ki67 hoch
Her2neu positiv	ER und / oder PgR positiv Her2neu überexprimiert oder amplifiziert Ki67 niedrig oder hoch
Her2neu enriched	Her2neu überexprimiert oder amplifiziert ER und PgR negativ
Basal like	ER und PgR negativ Her2neu negativ

ER: Östrogenrezeptor; PgR: Progesteronrezeptor; Her2neu: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

zu Vortherapien:

Chemotherapie mit Wirkstoffklassen und Anzahl an Zyklen, lokale Behandlung der Lebermetastasen (z.B. Resektion, RFA; TACE)

zur RE:

Datum der 1. ggf. 2. RE, Alter der Patientin zum Zeitpunkt der RE, Zeitspanne von der Diagnose bis zur RE, Chemotherapie bis zu drei Monate vor RE, Größe des Leberbefalls, Anzahl der durchgeführten REs: einzeitig versus zweizeitigem Vorgehen bei RE, Behandlung der gesamten Leber oder nur eines Leberlappens, applizierte Aktivität, Berechnungsmethode der Aktivität nach altem Verfahren (erfahrungsgemäß) versus *body surface area* (BSA)-Methode (45)

Laborwerte vor, während und nach RE:

Albumin, Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST=GOT), Alanin-Aminotransferase (ALT=GPT), gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalische Phosphatase (AP), Thrombozyten, Quick, INR, Kreatinin, Tumormarker: Carcinoembryonales Antigen (CEA), Carbohydrate Antigen 15-3 (Ca 15-3), Anstieg von: Transaminasen, γ -GT, INR, Bilirubin

Diese Laborwerte wurden mindestens einen Tag vor, innerhalb der ersten drei Tage und ersten drei Monate nach RE bis spätestens drei Monate nach der ersten RE erhoben. Während dieser drei Monate wurden die maximal erreichten Werte von Bilirubin, GOT, GPT und der INR festgehalten.

Um die Veränderung der Laborwerte vor, während und nach RE besser beurteilen zu können und v.a. um den jeweiligen Schweregrad dieser Veränderung bestimmen zu können, wurden alle Laborparameter (bis auf Quick, Kreatinin, sowie die Tumormarker CEA und Ca 15-3) anhand der *national cancer Institut`s Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE-Kriterien) Version 4.0 eingeteilt (47).

Ergebnisse von Anamnese und körperlicher Untersuchung:

Übelkeit, Fieber, abdominelle Schmerzen, gastroduodenale Ulzerationen, Pankreatitis, Aszites, hepatische Enzephalopathie, Lokalisation und Ausprägung

Toxizitäten / Nebenwirkungen:

REILD. Um eine mögliche Leberschädigung zu beurteilen, wurde die *radioembolization induced liver disease* (REILD) bestimmt.

Eine REILD ist definiert als Serumbilirubinwert ≥ 3 mg/dl und einem Auftreten von Aszites ein oder zwei Monate nach RE (klinisch oder anhand von Computertomographiebildern, o.ä. erhoben) ohne das Vorhandensein einer Gallengangsstenose oder eines Tumorprogresses (48). Im Rahmen der REILD kommt es zu einem sinusoidalen Obstruktionssyndrom (48, 49). Auslöser ist die Gabe einer überkritischen Strahlendosis an das gesunde Leberparenchym (48, 49). Das Risiko einer REILD wird durch hepatotoxische Vortherapien gesteigert (48, 49). Sie führt zu Übelkeit und Aszites in Abwesenheit von einem Tumorprogress oder einer Gallengangsobstruktion (48, 49). Ebenso kann ein synergistischer Effekt von Strahlung und Chemotherapie dieses Phänomen erklären (49).

zur Bildgebung bzw. zum ¹⁸F-FDG PET/CT:

jeweils das Datum des PET/CT vor und nach RE

Messungen im CT vor RE:

- drei größten Läsionen in der Leber bzw. drei größten Lebermetastasen (Angabe in Zentimeter auf eine Dezimale gerundet), Berechnung derer Summe

Messungen im ¹⁸F-FDG PET/CT vor RE:

- drei höchsten Standard Uptake Value (SUV)-Werte, Berechnung derer Summe, dem SUV mean70% und dem SUV Vol70%

Messung im ¹⁸F-FDG PET/CT nach RE:

- Abnahme oder Zunahme des SUV-Wertes im Vergleich zur PET/CT-Voraufnahme (vor Durchführung der RE) (Angabe in Prozent)

Ansprechen auf RE (beurteilt anhand des Rückgangs von SUV vgl. zwischen der PET/CT-Aufnahme vor und nach RE)

3.4. Radioembolisation

Um mögliche unerwünschte Ereignisse nach der Radioembolisation rechtzeitig zu erkennen, wurden in der vorliegenden Studie alle Patientinnen mindestens bis zu drei Tage nach der Therapie stationär überwacht, indem täglich Befragungen über das allgemeine Wohlbefinden, sowie körperliche Untersuchungen bis hin zu Laboruntersuchungen durchgeführt wurden. Um eine mögliche späte Toxizität rechtzeitig feststellen zu können, wurde bei allen Patientinnen eine Kontrolle bis zu zwölf Wochen nach der ersten RE wiederholt, nach selbigem Verfahren wie während des stationären Aufenthaltes. Die unerwünschten Ereignisse im Rahmen der Radioembolisation wurden nach den CTCAE-Kriterien eingeteilt (47, 50). Gastrointestinalen Ulzerationen, Pankreatitis, REILD und Toxizitätsgrade ≥ 3 werden als schwerwiegend unerwünschte Ereignisse angesehen (48).

In der Regel wurde zuerst der Leberlappen mit höherer Tumorlast therapiert. Zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität von Yttrium-90 (⁹⁰Y) Mikrosphären wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Nach der empirischen Methode erhielten Patientinnen mit einem Tumorbefall der Leber $< 25\%$ eine Aktivität der Mikrosphären von 2,0 Gigabecquerel (GBq), mit einem Tumorbefall von 25-50% eine Aktivität von 2,5 GBq und ab einem Tumorbefall von $> 50\%$ eine Aktivität von 3 GBq (45, 51). Die BSA-Methode berechnet sich aus der Körperoberfläche der Patientin (45, 51): Aktivität in GBq = $(BSA - 0,2) + [\text{Tumolvolumen} / \text{totales Lebervolumen}]$ (45). Insgesamt wurde bei 27 Patientinnen (27 von 81, 33%) zwischen 2003 und 2007 die empirische Methode

angewandt und bei nachfolgenden 54 Patientinnen (54 von 81, 67%) zwischen 2007 und 2013 die BSA-Methode.

Die Radioembolisation ist eine Therapieoption für Patientinnen mit multifokalen Lebermetastasen (35). Da Lebertumoren vorwiegend arteriell versorgt werden, das gesunde Leberparenchym vorwiegend portalvenös, werden sehr hohe Strahlungsdosen (von 200-300 Gy) an den Tumor abgegeben, unter Schonung des umliegenden, gesunden Lebergewebes (30, 36, 37, 52).

Für die Radioembolisation existieren Glas- oder Kunstharz-Mikrosphären, welche mit ⁹⁰Y markiert sind (30, 53). ⁹⁰Y ist ein Betastrahler mit einer Halbwertszeit von 64,2 Stunden, einer durchschnittlichen Energie von 0,9367 MeV, einer maximalen Energie von 2,27 MeV und einer durchschnittlichen Penetration von 2,5 mm ins Gewebe (30, 37, 53).

Um die Indikation für eine RE stellen zu können, bedarf es einer interdisziplinären Zusammenarbeit, bestehend aus einem Team von Nuklearmedizinern, Radiologen, Strahlentherapeuten und Onkologen (30).

Dieses Team muss zusammen entscheiden, ob die Patientin für eine solche Therapie geeignet ist (30). Hierfür müssen Indikation und Kontraindikation gegeneinander abgewogen werden (30).

In Tabelle 3 sind Kriterien für Indikation und Kontraindikation zur Radioembolisation bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom aufgeführt:

Tabelle 3: Indikationen und Kontraindikationen zur Radioembolisation (nach (30, 36, 45))

Indikationen	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung > 3 Monate • guter Status der Leistungsfähigkeit (Karnofskyindex > 70) • angiographisch passender Zugang zu den Leberblutgefäßen • Patientinnen, die nicht für eine Transplantation geeignet sind • Tumore, die nicht für eine kurativ chirurgische Resektion geeignet sind • Tumore, die nicht für lokal ablativ Verfahren, wie RFA und Laserablation geeignet sind 	<p><u>absolute:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leber-Lungen-Shunt > 20% • Bilirubinwert > 1,8 mg/dl • Leberzirrhose Child Pugh Score B/C • kompletter portalvenöser Verschluss • andere relevante extrahepatische Metastasierungen • Tumolvolumen > 50% des Gesamtlebervolumens (eingeschränkte Leberreserven) • gastrointestinaler Reflux • Therapie mit Capecitabin 4 Wochen vor RE • Schwangerschaft (Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeptiva)

-
- stillende Frauen
 - relative:
 - Niereninsuffizienz
 - Leberversagen
 - Gallengangsobstruktion
 - Rechts-Links-Shunt zwischen Herz und Lunge
 - Pfortaderkompression
 - Strahlentherapie der Leber
-

RFA: Radiofrequenzablation; RE: Radioembolisation

Im Allgemeinen wird die Radioembolisation mit eingeschränkter Dauer (24-96 Stunden) gut von den Patientinnen vertragen (54). Mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen (54). Durch einen dystopen Abstrom in benachbarte Organe kann es über die Embolisation und Bestrahlung zu gastrointestinalen Ulzerationen, biliären, ösophagealen und pankreatischen Komplikationen, sowie zur strahlungsbedingten Pneumonitis, ausgelöst durch höhere Strahlungs Dosen bei bestehenden Shuntverhältnissen, kommen (30, 39).

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Radioembolisation (nach (48, 55))

Nebenwirkungen

- abdominelle Schmerzen
- Übelkeit
- Lethargie
- Fieber
- Pneumonitis
- Hepatitis
- Pankreatitis
- Duodenitis
- Gastritis
- gastrointestinale Ulzera
- REILD

REILD: radioembolisation induced liver disease

Eine Angiographie mit einem Technetium 99-Makroalbuminaggregat wird vor der RE durchgeführt, um die individuelle Anatomie der Gefäße darzustellen, damit unerwünschte Nebenwirkungen zu verhindern und um eine geeignete Lage für die Katheterspitze zu finden (39). Trotz Indikationsstellung unter Einbindung verschiedener Disziplinen kann es zu letalen Komplikationen kommen (30). Nach einer Studie von Gil-Azugaray et al. entwickeln v.a. diejenigen Patienten ohne Leberzirrhose nach RE eine REILD, die unter 60 Jahren alt waren, sich zuvor einer Leberresektion unterzogen haben, zuvor mit einer Chemotherapie (v.a. Capecitabin) behandelt wurden, einen erhöhten gamma-Glutamylpeptidasespiegel im Serum aufwiesen, eine RE der gesamten

Leber erhalten haben, mit einer Chemotherapie kurz nach RE behandelt wurden oder keine Steroide bzw. Ursodeoxycholsäure nach RE erhalten haben (48). Wohingegen bei Leberrzirrhosepatienten, v.a. diejenigen Patienten von einer REILD betroffen waren, die ein kleines Lebervolumen aufwiesen ($< 1,5l$), vor RE abnorme Bilirubinwerte ($> 1,2$ mg/dl) bestimmbar waren, einen Hypersplenismus aufwiesen (Thrombozyten $< 100/pl$), eine RE nur der betroffenen Leberanteile erhalten haben oder keine Steroide / Ursodeoxycholsäure nach RE erhalten haben (48). In Sangro et al.'s Studie waren v.a. junge (durchschnittliches Alter: 45 Jahre), dünne (BMI: 23,7) Patientinnen, Patientinnen mit niedriger Tumorlast (190 ml), mit hohen Bilirubinwerten (1,05 mg/dl), Patientinnen welche eine Strömungsumverteilung (mittels Angiographie bestimmt) aufwiesen und diejenigen, die eine Chemotherapie (wie Oxaliplatin oder Capecitabin) erhalten hatten, häufiger von einer REILD betroffen (49). Zusammenfassend kann man festhalten, dass als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer REILD eine Chemotherapiebehandlung nach RE identifiziert wurde (48). Die REILD kann bei einem kleinen Anteil an Patientinnen eine erhebliche Morbidität mit einem potentiell lebensbedrohlichen Verlauf hervorrufen (49). Eine Kombination aus Chemotherapie und Strahlung stellt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer REILD dar (49). Nur wenn eine ausreichende Menge von Strahlung, durch die Chemotherapie gefördert, an das Lebergewebe abgegeben wird, kann ein Obstruktionssyndrom, die Lebersinusoide betreffend, in Erscheinung treten (49).

Während des dreitägigen stationären Aufenthaltes nach RE, wurden alle Patientinnen engmaschig beobachtet, insbesondere hinsichtlich einer akuten RE-Schädigung. Dazu erfolgten täglich körperliche Untersuchungen und Anamnesen, sowie Laboruntersuchungen mit Bestimmung der Serumwerte für die Leber- und Nierenfunktion, sowie die Gerinnung. Im Falle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wurden Patientinnen erst nach signifikanter Besserung entlassen. Zwölf Wochen nach Durchführung der RE erfolgte eine Wiedervorstellung der Patientinnen mit erneuter körperlicher Untersuchung, Befragung und Kontrolle ihrer Laborwerte, inklusive der Tumormarker.

3.4.1. ^{18}F -FDG (^{18}F -Fluoro-2-desoxyglucose)

^{18}F -Fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) ist ein Glukoseanalogon (56). Zur Herstellung des Radiopharmakons ^{18}F -FDG (57) erfolgt häufig eine nukleophile Substitution oder elektrophile Fluorierung einer Hydroxylgruppe am 2. Kohlenstoff eines Glukosemoleküls (56). Über Glukose-Transporter (wie GLUT-1-Transporter) wird ^{18}F FDG in glukoseanreichernde Zellen transportiert und mit Hilfe einer Hexokinase phosphoryliert (58). Aufgrund einer erhöhten Expression der Glukose-Transporter, sowie einer Expression der Hexokinase reichert sich ^{18}F FDG in Zellen vieler aggressiver Tumore an (58). ^{18}F ist ein Positronenstrahler (59). Die von FDG ausgehende Strahlung kann durch ein Positronenemissionstomogramm / Computertomographie (PET/CT) gemessen werden (60). Somit können im PET/CT Tumorzellen mit einer starken Anreicherung von FDG lokalisiert werden (61). Dieses Verfahren wird zur Entdeckung und Überwachung von verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt, ebenso zu therapeutischen Zwecken, wie z.B. beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, kolorektalem Karzinom, Brustkrebs, etc. (60, 61).

3.4.2. Yttrium-90 (^{90}Y) Mikrosphären und Durchführung der Radioembolisation

Bei ^{90}Y handelt es sich um einen reinen beta-Strahler (36, 62). Dieser zerfällt in stabiles Zirconium-90 (^{90}Zr) und hat eine (physikalische) Halbwertszeit von 64,2 Stunden (62). Seine durchschnittliche Energie liegt bei 0,94 MeV, seine Gewebepenetration beträgt 2,5 mm bis zu einer maximalen Reichweite von 1,1 cm (63). Die Herstellung von ^{90}Y erfolgt in einem handelsüblichen Reaktor durch ein Neutronenbombardement von ^{89}Y (36, 63). Im Gewebe setzt ein Gigabecquerel ^{90}Y , bei gleichmäßiger Verteilung eine Gesamtdosis von 50 Gy/kg frei (63). Wenn ^{90}Y zu therapeutischen Zwecken eingesetzt wird, wie z.B. zur Behandlung von malignen Erkrankungen und in soliden Organen, ist nach elf Tagen 94% der Strahlung abgegeben (36).

Zur Radioembolisation werden ^{90}Y markierte Mikrosphären appliziert (30). Zur Behandlung von Malignomen der Leber zugelassen sind Kunstharz-Sphären (*SIR-Spheres: SIRTex Medical Limited, Sydney, Australia* (63)) (63). Die Mikrosphären werden unter bildgebender Kontrolle über die Femoralarterie mittels Katheter direkt in die rechte oder linke Leberarterie, welche den Tumor bzw. die Metastase versorgt, appliziert (36, 62).

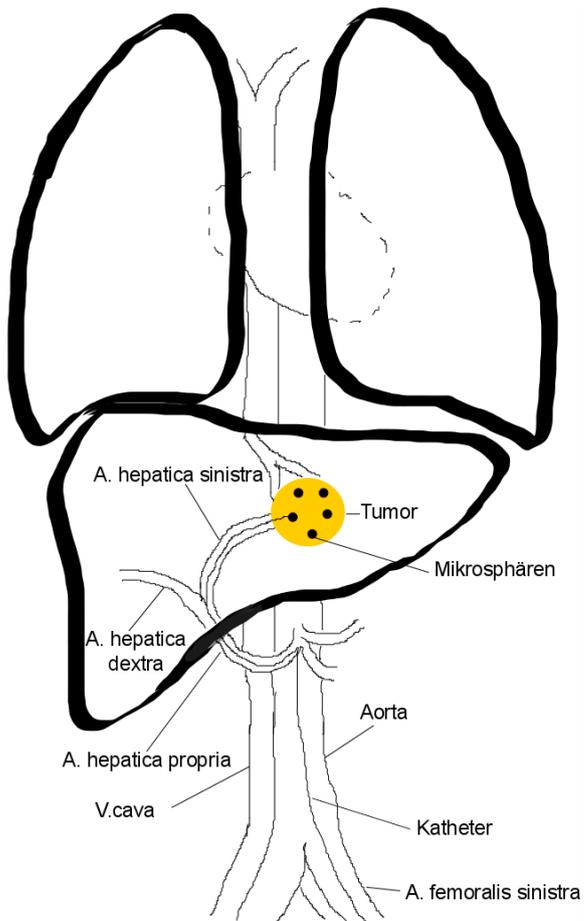


Abbildung 2: Applikationsweg von ^{90}Y Mikrosphären mittels Katheter bei der Radioembolisation

Zuvor erhielten die Patientinnen eine Angiographie mit der Applikation von 100 Megabecquerel (MBq) von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien), Mikroalbuminaggregat (MAA) um mögliche arterielle Shunts zwischen Leber und Gallenblase, Magen, Duodenum, Pankreas, Lunge oder weiteren abdominellen Organen festzustellen (42, 43, 62). Bei der Detektion eines relevanten Shuntsystems erfolgte eine Embolisation des Abstromgebietes (42, 43, 45, 62).

3.5. Bildgebung und prätherapeutische Untersuchung

Alle Patientinnen erhielten vor Durchführung der Radioembolisation ein Ganzkörper ^{18}F -FDG PET/CT mit einem Philips Gemini PET/CT (Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) oder einem Siemens Biograph 64 TruePoint PET/CT (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) (42, 43). Die Patientinnen bekamen 20 mg Furosemid, 20 mg Butylscopolamin und 300 MBq ^{18}F -FDG intravenös verabreicht (42, 43). Nach etwa 60 Minuten wurde mit den Aufzeichnungen begonnen (42, 43). 50 Sekunden nach der intravenösen Gabe von 120 ml eines iodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300, 2,5 ml/s; Schering) mit einer Geschwindigkeit von 2,5 ml/s wurde mit der

Aufnahme der CT-Bilder von Kopf, Thorax, Bauch und Becken (100-190 mAs, abhängig von der untersuchten Organregion, 120 kV, Einblendung von 2x5 mm, Pitchfaktor von 1,5) begonnen, um Aufnahmen in der portalvenösen Phase zu erhalten (42, 43).

Die SUV-Werte beider PET/CT Geräte wurden mittels Messung eines FDG befüllten Phantoms angeglichen (42, 43). So wurden vergleichbare SUV-Werte erreicht.

Einen Tag vor RE erfolgte bei allen Patientinnen eine Blutentnahme, zur Bestimmung der Leberfunktion (wie Bilirubin, Albumin, AST (=GOT), ALT (=GPT), γ -GT, AP), Gerinnungswerte (wie Thrombozyten, Quick, INR), von Kreatinin und Tumormarker wie CEA und Ca 15-3, die beiden letzteren zur Verlaufskontrolle (42, 43, 62). Patientinnen wurden anhand des Tumor zu Leber Verhältnisses auf Basis der CT-Bilder in folgende Gruppen unterteilt: < 25%, 25-50% und > 50% (42).

3.6. Ansprechen nach Radioembolisation

Als Hauptendpunkt wurde das Gesamtüberleben nach RE definiert. Dieses wurde in Wochen berechnet. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum zwischen dem Tag der Radioembolisation und dem Sterbetag (Ereignis) oder dem Tag des letzten Kontakts zur Patientin (zensiertes Ereignis) definiert. Als weitere Endpunkte wurden ein Ansprechen im ^{18}F -FDG PET/CT oder ein Tumormarkerspiegel im Serum bestimmt. Bei insgesamt 56 Patientinnen (56 von 81, 69%) wurde am Nachsorgetermin (zwei bzw. drei Monate nach RE) ein ^{18}F -FDG PET/CT durchgeführt. Die übrigen 22 Patientinnen (22 von 81, 27%) erschienen nicht zur Nachsorge oder unterzogen sich lediglich einem CT oder MRT.

Der größte Durchmesser der drei größten Läsionen wurde auf den axialen CT-Bildern in Zentimeter gemessen. Diese drei Werte wurden summiert.

Die PET-Bilder wurden mit einem geeigneten Softwareprogramm (Hermes Hybrid Viewer 3D; Hermes Medical Solutions) ausgewertet (42, 43). Für jede Läsion wurde ein standardisierter Wert für die Radiopharmakon-Aufnahme, sog. Maximum standardized uptake value gemessen, es wurden die drei Läsionen mit dem höchsten SUV_{max} -Wert ausgewählt und deren SUV_{max} -Werte summiert (42).

In Übereinstimmung mit den sog. *PET response criteria in solid tumors* PERCIST 1.0 Kriterien wurde ein Rückgang des SUV_{max} von $\geq 30\%$ als Ansprechen im PET definiert (Responder) (42, 43). Als Non-Responder wurden Patientinnen benannt, bei denen der summierte SUV_{max} -Wert um weniger als 30% abfiel oder neue Lebermetastasen auftraten (43).

Bei Patientinnen mit erhöhtem Ca 15-3 Spiegel vor Therapiebeginn, wurde dieser zur Therapiekontrolle eingesetzt. In Anlehnung an Guadagni et al., wurde jeglicher

Rückgang des Ca 15-3 - Spiegels ab Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle als Therapieansprechen (Responder) definiert (64).

30 Patientinnen erhielten ab Therapiebeginn eine kontinuierliche Überwachung mittels ¹⁸F-FDG PET/CT in 3-Monatsintervallen bis zu deren Tod.

Ein Progress der Lebermetastasen in Abhängigkeit zur Zeit, wurde als Zeitraum zwischen dem Datum der RE, bis zu jeglichem Anstieg des SUV_{max} von mindestens 30%, in mindestens einer Leberläsion definiert.

3.7. Toxizitätsbeurteilung / -einschätzung / -bewertung

Für die Feststellung einer möglichen späten Toxizität, wurden die CTCAE-Kriterien nach den „National Cancer Institute`s Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0“ verwendet (47).

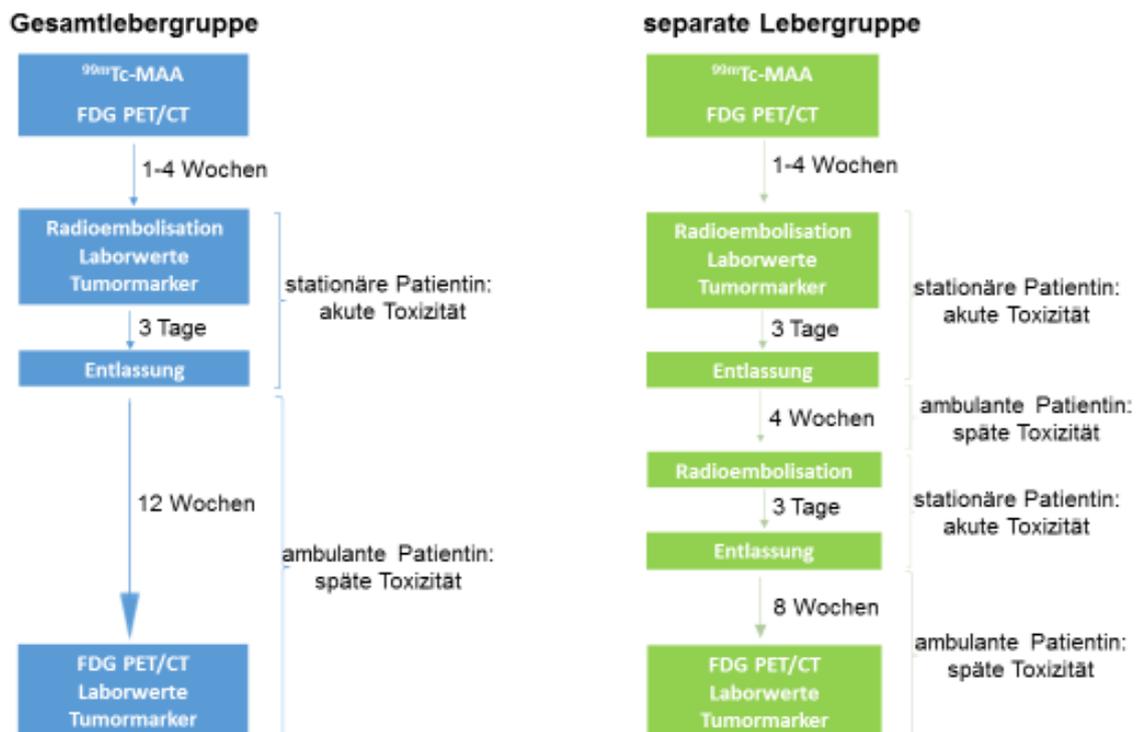


Abbildung 4: Ablauf von Therapie und Nachsorge wird getrennt dargestellt für Patientinnen mit einzeitiger Therapie der gesamten Leber (GL), versus Patientinnen mit zweizeitiger Therapie der Leberlappen (SL), abhängig von der RE-Behandlung

3.7.1. CTCAE-Kriterien

Die CTCAE-Kriterien (*National Cancer Institute`s Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dienen zur Dokumentation von Nebenwirkungen nach einer Chemotherapie oder Radiotherapie bzw. einer Kombination von beiden Therapieverfahren (65). Das Auftreten und vor allem das Ausmaß, der durch die Therapie hervorgerufenen Nebenwirkungen, ist entscheidend für die Beurteilung

verschiedener onkologischer Behandlungen und kann mit Hilfe der CTCAE-Kriterien systematisch dargestellt werden (65).

Folgende Kriterien wurden für die Beurteilung der Nebenwirkungen verwendet:

Tabelle 5: (schwerwiegend) unerwünschte Ereignisse nach RE anhand von CTCAE-Kriterien (nach (47, 48))

(schwerwiegend) unerwünschte Ereignisse nach RE anhand der CTCAE-Kriterien	
Transaminasen	Grad 1: > Normwert bis > 3-fache des Normwertes Grad 2: > 3- bis 5-fache des Normwertes Grad 3: > 5- bis 20-fache des Normwertes Grad 4: > 20-fache des Normwertes Grad 5: -
INR	Grad 1: > 1- bis 1,5-fache des Normwertes Grad 2: > 1,5- bis 2-fache des Normwertes Grad 3: > 2,5-fache des Normwertes Grad 4: - Grad 5: -
abdominelle Schmerzen	Grad 1: mild Grad 2: mäßig, bzw. Einschränkung in den Alltagsaktivitäten Grad 3: stark, bzw. eingeschränkte Fähigkeit zur Selbstversorgung im täglichen Leben Grad 4: - Grad 5: -
Bilirubin	Grad 1: > Normwert bis > 1,5-fache des Normwertes Grad 2: > 1,5- bis 3-fache des Normwertes Grad 3: > 3- bis 10-fache des Normwertes Grad 4: > 10-fache des Normwertes Grad 5: -
alkalische Phosphatase	Grad 1: > Normwert bis > 2,5-fache des Normwertes Grad 2: > 2,5- bis 5-fache des Normwertes Grad 3: > 5- bis 20-fache des Normwertes Grad 4: > 20-fache des Normwertes Grad 5: -
Übelkeit	Grad 1: geringer Appetit ohne Änderung der Essgewohnheiten Grad 2: verminderte orale Aufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Unterernährung Grad 3: inadäquate Kalorien- / Flüssigkeitsaufnahme mit Indikation zur Sondenernährung, parenteralen Ernährung oder stationären Aufnahme Grad 4: - Grad 5: -

Aszites	<p>Grad 1: asymptomatisch, klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Indikation zur Intervention</p> <p>Grad 2: symptomatisch, Indikation zur medizinischen Intervention</p> <p>Grad 3: heftige Symptome, Indikation zur invasiven Intervention</p> <p>Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen, Indikation zur akuten operativen Intervention</p> <p>Grad 5: Tod</p>
Thrombozyten	<p>Grad 1: < 75.000/mm³ des Normwertes</p> <p>Grad 2: < 50.000-75.000/mm³ des Normwertes</p> <p>Grad 3: < 25.000-50.000/mm³ des Normwertes</p> <p>Grad 4: -</p> <p>Grad 5: -</p>
Fieber	<p>Grad 1: 38-39°C</p> <p>Grad 2: > 39-40°C</p> <p>Grad 3: > 40°C für ≤ 24 Stunden</p> <p>Grad 4: > 40°C für > 24 Stunden</p> <p>Grad 5: Tod</p>
Ulzerationen	<p>Grad 1: asymptomatisch, nur klinische oder diagnostische Beobachtung, ohne Indikation zur Intervention</p> <p>Grad 2: symptomatische gastrointestinale Ulzerationen, veränderte gastrointestinale Funktion mit Indikation zur medizinischen Intervention und Einschränkung in Alltagsaktivitäten</p> <p>Grad 3: schwere Veränderung der gastrointestinalen Funktion, Indikation zur parenteralen Ernährung, elektiv operativen oder endoskopischen Intervention, sowie eingeschränkte Fähigkeit zur Selbstversorgung im täglichen Leben bzw. Arbeitsunfähigkeit</p> <p>Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen und Indikation zur Intervention</p> <p>Grad 5: Tod</p>
REILD	<p>Serumbilirubinwert ≥ 3 mg/dl und einem Auftreten von Aszites ein oder zwei Monate nach RE (klinisch oder anhand von Computertomographiebildern, o.ä. erhoben) ohne Vorhandensein einer Gallengangsstenose oder eines Tumorprogresses</p>
Pankreatitis	<p>Grad 1: -</p> <p>Grad 2: Enzymerhöhung oder radiologische Befunde</p> <p>Grad 3: heftige Schmerzen, Erbrechen, bzw. Indikation zur medizinischen Intervention (z.B. Analgesie, Maßnahmen der Ernährungsunterstützung)</p> <p>Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen, bzw. notfallmäßige Indikation zur Intervention</p> <p>Grad 5: Tod</p>

Das Auftreten von gastrointestinalen Ulzerationen, Pankreatitis, REILD und Toxizitätsgrade \geq Grad 3 werden als schwerwiegend unerwünschte Ereignisse bezeichnet (48).

3.8. Statistische Methoden

Für alle statistischen Auswertungen wurde die Statistiksoftware SPSS (Version 15.0; SPSS Inc.; Chicago; Illinois; USA) verwendet (42).

Um den Zusammenhang verschiedener Variablen mit dem primären Endpunkt zu bestimmen, erfolgten Kaplan-Meier-Analysen (42, 43). Die Überlebenszeit wurde in Wochen bis zum Zeitpunkt eines definierten Ereignisses berechnet. Primärer Endpunkt war das Überleben der Patientin. Der Zeitpunkt des letzten Kontakts zur Patientin dient als zensiertes Ereignis (42, 43). Zum Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test angewendet (42, 43).

Der Zusammenhang zwischen systemischer Vortherapie und erhöhter Toxizität wurde mittels Chi-Quadrat-Test und der Odds Ratio untersucht. Um die Abhängigkeit zwischen dem Gesamtüberleben und den prätherapeutischen Parametern zu testen, wurde eine univariate Cox Regression durchgeführt. Eine multivariate Cox Regression wurde auf Parametern mit einem p-Wert $< 0,20$ in der univariaten Analyse angewendet.

Für die multivariate Analyse wurde ein „Wald stepwise selection“ Algorithmus sowie ein p-Wert von 0,05 als Einschlusswahrscheinlichkeit und ein p-Wert von 0,10 als Ausschlusswahrscheinlichkeit festgelegt. Für die Hazard Ratio wurde das 95% Konfidenzintervall angegeben.

Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied definiert (42, 43). Eine deskriptive Statistik wurde als absolute Anzahl plus Prozent oder als Median (Interquartilsabstand) angegeben (43). Der Median wurde als Trennwert für zwei prognostische Wertebereiche nicht-kategorialer Variablen verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientinnencharakteristika

Bei der Durchführung der Radioembolisation konnten zwei Gruppen unterschieden werden. In der Gesamtleber-Gruppe (GL-Gruppe), welche 58 Patientinnen umfasste, wurde die RE in einer einzigen Sitzung durchgeführt, in dem die SIR spheres (SIRTEX Medical, Sydney, Australien) unmittelbar in die rechte und linke Leberarterie appliziert wurden, wie auch in anderen Studien beschrieben (43, 66). In der separaten Leber-Gruppe (SL-Gruppe), welche 23 Patientinnen umfasste, wurden die Leberlappen getrennt voneinander behandelt. Vier Wochen nach der ersten RE wurde bei 15 der 23 Patientinnen eine RE des weniger befallenen Leberlappens durchgeführt. Bei acht der 23 Patientinnen konnte die zweite RE aufgrund von einem abweichenden Gefäßverlauf (n=1) oder einem fehlenden Vorhandensein des Tumors (n=7) nicht mehr praktiziert werden.

4.1.1. Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Therapie

Zum Zeitpunkt der RE betrug das Alter im Median 61 Jahre. Der Interquartilsabstand lag bei 15. Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der RE 85 Jahre alt, die Jüngste 31 Jahre.

Tabelle 6: Alter der Patientinnen

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
Alter (in Jahren)	61 [15]

4.1.2. Frühere lokale Lebertherapien

20 Patientinnen (20 von 81, 25%) erhielten eine lokale Vortherapie der Leber. Acht Patientinnen (8 von 81, 10%) erhielten eine Leberresektion. Eine Patientin (1 von 8, 13%) erhielt eine Leberteilresektion, zwei Patientinnen (2 von 8, 25%) erhielten eine Lebersegmentresektion und fünf Patientinnen (5 von 8, 63%) erhielten andere Varianten der Leberresektion. Als lokal ablatives Verfahren erfolgte eine TACE bei vier Patientinnen (4 von 81, 5%), eine RFA bei neun Patientinnen (9 von 81, 11%), eine Laserthermokoagulation bei einer Patientin (1 von 81, 1%) und bei zwei Patientinnen (2 von 81, 2%) wurden multiple ablativ Verfahren durchgeführt.

Die lokalen Lebertherapien sind in Tabelle 7 zusammengefasst:

Tabelle 7: frühere lokale Lebertherapie

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
frühere lokale Lebertherapie	20 (25%)
Operation	8 (10%)
RFA	9 (11%)
TACE	4 (5%)
LTK	1 (1%)
multiple Verfahren	2 (2%)

LTK: Laserthermokoagulation

4.1.3. Vorherige Chemotherapien und Zyklen

Insgesamt erhielten 63 Patientinnen (63 von 81, 78%) eine Hormontherapie. 74 Patientinnen (74 von 81, 91%) bekamen im Laufe ihrer Erkrankung eine Chemotherapie. Bei 28 Patientinnen (28 von 74, 35%) wurde eine Chemotherapie innerhalb von drei Monaten vor RE durchgeführt. Folgende Chemotherapeutika wurden in absteigender Reihenfolge verabreicht: Taxane bei 55 Patientinnen (55 von 81, 68%; Median 6 Zyklen), Anthrazykline bei 57 Patientinnen (57 von 81, 70%; Median 6 Zyklen), Methotrexat in Kombination mit 5-Fluoruracil (MTX/5-FU) bei 55 Patientinnen (55 von 81, 68%; Median 6 Zyklen), Platin basierende Medikamente bei 20 Patientinnen (20 von 81, 25%; Median 6 Zyklen), Medikamente, die eine DNA-Vernetzung bewirken bei 59 Patientinnen (59 von 81, 73%; Median 6 Zyklen), monoklonale Antikörper bei 35 Patientinnen (35 von 81, 43%; Median 6 Zyklen), andere Chemotherapieschemata bei 43 Patientinnen (43 von 81, 53%; Median 8 Zyklen).

Die Chemotherapien und Zyklen sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

Tabelle 8: vorherige Chemotherapien

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
Hormontherapie	63 (78%)
vorherige Chemotherapien	74 (91%)
Taxane	55 (68%)
Anthrazykline	57 (70%)
MTX/5-FU	55 (68%)
Platinderivate	20 (25%)
DNA-Vernetzungs- Medikamente	59 (73%)
monoklonale Antikörper	35 (43%)
andere	43 (53%)
multiple	72 (89%)
Chemotherapie bis 3 Monate vor RE	28 (35%)

MTX: Methotrexat; 5-FU: 5-Fluoruracil

4.1.4. Extrahepatische Metastasen

Zum Zeitpunkt der Radioembolisation lagen bei 54 Patientinnen (54 von 81, 67%) extrahepatische Metastasen an verschiedenen Lokalisationen vor.

Folgende Organsysteme waren betroffen: Knochen bei 34 Patientinnen (34 von 54, 63%), Lymphknoten bei drei Patientinnen (3 von 54, 6%), Lunge bei einer Patientin (1 von 54, 2%) und der Pankreasschwanz bei einer Patientin (1 von 54, 2%). 15 Patientinnen (15 von 54, 28%) wiesen multiple Metastasen auf, u.a. in Knochen 14 Patientinnen (14 von 15, 93%), in Lymphknoten 11 Patientinnen (11 von 15, 73%), in der Lunge sechs Patientinnen (6 von 15, 40%), in der Pleura drei Patientinnen (3 von 15, 20%), eine Peritonealkarzinose bei vier Patientinnen (4 von 15, 27%), im Gehirn eine Patientin (1 von 15, 7%), in der Nebenniere zwei Patientinnen (2 von 15, 13%), in der Milz eine Patientin (1 von 15, 7%), in den Weichteilen eine Patientin (1 von 15, 7%) und eine Lymphangiosis carcinomatosa eine Patientin (1 von 15, 7%). Das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen war in Übereinstimmung mit dem Log-Rank-Test ($p = 0,558$) und der univariaten Regressionsanalyse ($p = 0,299$) nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Der Median für das Gesamtüberleben lag bei den Patientinnen ohne extrahepatische Metastasen bei 41 Wochen, mit einem Interquartilsabstand von 51 Wochen. Bei den Patientinnen mit Knochenmetastasen betrug der Median 32 Wochen, mit einem Interquartilsabstand von 34 Wochen, und bei den Patientinnen mit Metastasen an anderen Lokalisationen oder multiplen Metastasen, ebenfalls 34 Wochen, mit einem Interquartilsabstand von 29 Wochen.

Die Metastasierungen der Patientinnen sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: extrahepatische Metastasen

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
extrahepatische Metastasen	54 (67%)
Knochen	34 (63%)
Lymphknoten	3 (6%)
Lunge	1 (2%)
Pankreasschwanz	1 (2%)
multiple	15 (28%)

4.1.5. UICC-Stadium

Um das Tumorstadium genauer zu klassifizieren, wurde bei jeder Patientin das UICC-Stadium nach der *Union internationale contre le cancer* zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt. Dieses orientiert sich an der TNM-Klassifikation (67). Vier Patientinnen (4 von 81, 5%) wiesen ein UICC-Stadium I auf, 29 Patientinnen (29 von 81, 36%) ein Stadium IIa, 13 Patientinnen (13 von 81, 16%) ein Stadium IIb, elf Patientinnen (11 von 81, 14%) ein Stadium IIIa, acht Patientinnen (8 von 81, 10%) ein Stadium IIIb und 16 Patientinnen

(16 von 81, 20%) ein Stadium IV. Bei zwei Patientinnen konnte keine Aussage über das UICC-Stadium gemacht werden, da es dazu keinerlei Angaben in den Dokumentationen gegeben hat. Die UICC-Stadien der Patientinnen sind in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tabelle 10: UICC-Stadien

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
UICC-Stadium	
I	4 (5%)
IIa	29 (36%)
IIb	13 (16%)
IIIa	11 (14%)
IIIb	8 (10%)
IV	16 (20%)

4.1.6. Tumorexpressionsprofil

51 Patientinnen (51 von 81, 63%) zeigten eine Expression des Progesteronrezeptors. Wohingegen bei 60 Patientinnen (60 von 81, 74%) der Östrogenrezeptorstatus positiv war. Bei 50 Patientinnen (50 von 81, 62%) war sowohl der Östrogen- als auch Progesteronrezeptorstatus positiv. Keinerlei Angaben zur Expression der verschiedenen Rezeptoren konnte bei zehn Patientinnen (10 von 81, 12%) gemacht werden.

28 Patientinnen (28 von 81, 35%) zeigten eine Expression von Her2neu+. Bei 18 Patientinnen (18 von 81, 22%) fehlten jegliche Angaben zur Expression von Her2neu+. In der vorliegenden Studie waren fünf Patientinnen (5 von 81, 6%) triple-negativ, d.h. negativ sowohl für Östrogen- und Progesteronrezeptor, als auch für Her2neu (6%).

Tabelle 11: Tumorexpressionsprofil

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
Tumorexpressionsprofil	
PRz+	51 (63%)
ÖRz+	60 (74%)
PRz+ und ÖRz+	50 (62%)
Her2neu+	28 (35%)
triple-	5 (6%)

4.1.7. Tumormarker

In der vorliegenden Studie wurden sowohl CEA als auch Ca15-3 bestimmt. Der Median für CEA lag bei 12 ng/ml (Normwert $\leq 3,4$ ng/ml), mit einem Interquartilsabstand von 28 ng/ml. Bei 59 Patientinnen (59 von 81, 73%) war der CEA Wert erhöht. Für Ca 15-3 lag der Median bei 137 U/ml (Normwert $\leq 28,0$ U/ml), mit einem Interquartilsabstand von 395 U/ml. Ca 15-3 Werte $> 28,0$ U/ml konnten bei 71 Patientinnen (71 von 81, 88%) festgestellt werden.

Tabelle 12: Tumormarker

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
Tumormarker	
CEA (ng/ml)	12 [28]
Ca 15-3 (U/ml)	137 [395]

4.1.8. Tumor-Leber-Verhältnis

Der anteilige Tumorbefall der Leber betrug bei 49 Patientinnen (49 von 81, 60%) < 25%, bei 24 Patientinnen (24 von 81, 30%) 25-50% und bei 8 Patientinnen (8 von 81, 10%) > 50%.

Tabelle 13: Tumor-Leber-Verhältnis

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
Tumor-Leber-Verhältnis	
< 25%	49 (60%)
25-50%	24 (30%)
> 50%	8 (10%)

4.1.9. Verabreichte Radioaktivität

Bei den erhobenen Daten lag der Median für die zu verabreichende Radioaktivität bei 1,6 GBq, mit einem Interquartilsabstand von 0,6 GBq. Eine Dosis von > 1,6 GBq wurde 44 Patientinnen (44 von 81, 54%) verabreicht. Bei einer lobären Therapie lag die kleinste verabreichte Dosis lag bei 316 Megabequerel (MBq). 2540 MBq betrug die maximal verabreichte Dosis, bei einer einzeitigen RE der gesamten Leber.

Tabelle 14: verabreichte Radioaktivität von ⁹⁰Y

Charakteristiken (n=81)	Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert [Interquartilsabstand]
verabreichte Radioaktivität (in GBq)	1,6 [0,6]

4.2. Toxizität**4.2.1. Vorherige Chemotherapien**

28 Patientinnen (28 von 81, 91%) erhielten eine Chemotherapie bis zu drei Monate vor RE. Verglichen zu anderen systemischen Behandlungen war eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab (n=18), Trastuzumab (n=13) oder mit beiden Substanzen (n=4) vor RE mit einem häufigeren Auftreten von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen verbunden.

Zwei der drei REILD-Patientinnen (67%), vier der sechs (67%) Patientinnen mit einer Grad 3 Übelkeit oder höher, fünf der sieben Patientinnen (71%) mit einer Pankreatitis oder Ulzerationen und alle Patientinnen (100%) mit Grad 3 Bauchschmerzen oder höher, hatten sich vor RE einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern unterzogen.

Die Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse bezüglich des therapieassoziierten Risikos für schwerwiegend unerwünschte Ereignisse nach RE:

Tabelle 15: therapieassoziiertes Risiko für schwerwiegend unerwünschte Ereignisse nach RE

Variablen	n	P	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	
				niedrigere Grenze	höhere Grenze
Taxane	59	0,805	1,13	0,44	2,87
Anthrazykline	57	0,449	1,45	0,55	3,80
MTX/5-FU	22	0,805	1,13	0,44	2,87
Platinderivate	20	0,222	1,89	0,68	5,28
DNA-Vernetzungs-Medikamente	59	0,194	1,94	0,71	5,31
monoklonale Antikörper	35	0,043*	2,33	0,95	5,73
andere Chemotherapien	43	0,448	0,71	0,30	1,71
Hormontherapie	63	0,154	2,20	0,73	6,59

5-FU: 5-Fluoruracil; MTX: Methotrexat; *: signifikant

4.2.2. Transaminasen

Eine Erhöhung der Transaminasen trat insgesamt bei 80 Patientinnen (80 von 81, 99%) auf. Es waren 57 Patientinnen (57 von 58, 98%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 37 Patientinnen (37 von 58, 64%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei 20 Patientinnen (20 von 58, 34%)) und 23 Patientinnen (23 von 23, 100%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei zwölf Patientinnen (12 von 23, 52%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei elf Patientinnen (11 von 23, 48%)). Eine Erhöhung der Transaminasen trat zu 2% häufiger in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 29 Patientinnen (29 von 81, 36%) eine Grad 1 Transaminasenerhöhung, 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) eine Grad 2, 24 Patientinnen (24 von 81, 30%) eine Grad 3 und sieben Patientinnen (7 von 81, 9%) eine Grad 4 Transaminasenerhöhung.

Bei einer Patientin der GL-Gruppe wurden bei der Nachsorge keinerlei Laborwerte bestimmt, somit auch keine Lebertransaminasenwerte.

4.2.3. INR

Eine Erhöhung des INR trat insgesamt bei 74 Patientinnen (74 von 81, 91%) auf. Es waren 51 Patientinnen (51 von 58, 88%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 49 Patientinnen (49 von 58, 84%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei zwei Patientinnen (2 von 58, 3%)) und 23 Patientinnen (23 von 23, 100%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei 23 Patientinnen (23 von 23, 100%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Eine Erhöhung des INR trat zu 12% häufiger

in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 62 Patientinnen (62 von 81, 77%) eine Grad 1 Erhöhung des INR, zehn Patientinnen (10 von 81, 12%) eine Grad 2 und zwei Patientinnen (2 von 81, 2%) eine Grad 3 Erhöhung.

Bei sechs Patientinnen der GL-Gruppe wurde bei der Nachsorgeuntersuchung kein INR-Wert bestimmt, so dass bei diesen Patientinnen keine Aussage über einen möglichen Toxizitätsgrad getroffen werden konnte. Bei einer Patientin der GL-Gruppe wurden bei der Nachsorge keinerlei Laborwerte bestimmt, somit auch kein INR-Wert.

4.2.4. Abdominelle Schmerzen

Abdominelle Schmerzen traten insgesamt bei 58 Patientinnen (58 von 81, 72%) auf. Es waren 41 Patientinnen (41 von 58, 71%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 39 Patientinnen (39 von 58, 67%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei zwei Patientinnen (2 von 58, 3%)) und 17 Patientinnen (17 von 23, 74%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei 17 Patientinnen (17 von 23, 74%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Abdominelle Schmerzen traten zu 3% häufiger in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 19 Patientinnen (19 von 81, 23%) abdominelle Schmerzen Grad 1, 37 Patientinnen (37 von 81, 46%) Grad 2 und zwei Patientinnen (2 von 81, 2%) Grad 3.

4.2.5. Bilirubin

Erhöhte Bilirubinwerte traten bei insgesamt 50 Patientinnen (50 von 81, 62%) auf. Es waren 41 Patientinnen (41 von 58, 71%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 34 Patientinnen (34 von 58, 59%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei sieben Patientinnen (7 von 58, 12%)) und neun Patientinnen (9 von 23, 39%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei acht Patientinnen (8 von 23, 35%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (1 von 23, 4%)). Erhöhte Bilirubinwert traten zu 32% seltener in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) eine Grad 1 Bilirubinerhöhung, 22 Patientinnen (22 von 81, 27%) eine Grad 2, fünf Patientinnen (5 von 81, 6%) eine Grad 3 und drei Patientinnen (3 von 81, 4%) eine Grad 4 Bilirubinerhöhung.

Bei einer Patientin, die eine RE der gesamten Leber erhalten hatte, konnte eine möglicherweise übermäßige Erhöhung des Gesamtbilirubinwertes, aufgrund von in der Nachsorgeuntersuchung fehlender bestimmter Laborwerte, nicht beurteilt werden.

4.2.6. Alkalische Phosphatase

Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) trat insgesamt bei 49 Patientinnen (49 von 81, 60%) auf. Es waren 34 Patientinnen (34 von 58, 59%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 32 Patientinnen (32 von 58, 55%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei zwei Patientinnen (2 von 58, 3%)) und 15 Patientinnen (15 von 23, 65%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei 13 Patientinnen (13 von 23, 57%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei zwei Patientinnen (2 von 23, 9%)). Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase trat zu 6% häufiger in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 24 Patientinnen (24 von 81, 30%) eine Grad 1, 21 Patientinnen (21 von 81, 26%) eine Grad 2 und vier Patientinnen (4 von 81, 5%) eine Grad 3 Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Bei 16 Patientinnen (16 von 58, 28%) der GL-Gruppe konnte, aufgrund von fehlenden Laborwerten, keine Aussage hinsichtlich der Toxizität der alkalischen Phosphatase getroffen werden. Dies war bei sieben Patientinnen (7 von 23, 30%) in der SL-Gruppe nicht möglich zu bestimmen. Die Gründe hierfür waren entweder, das Nichterscheinen der Patientinnen zur Nachsorgeuntersuchung (da sie in der Zwischenzeit verstorben waren, aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes den Termin abgesagt hatten oder aus anderen Gründen nicht erschienen sind) oder es wurden keinerlei Laborwerte diagnostiziert.

4.2.7. Übelkeit

Übelkeit trat insgesamt bei 41 Patientinnen (41 von 81, 51%) auf. Es waren 34 Patientinnen (34 von 58, 59%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 28 Patientinnen (28 von 58, 48%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei sechs Patientinnen (6 von 58, 10%)) und sieben Patientinnen (7 von 23, 30%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei sieben Patientinnen (7 von 23, 30%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Übelkeit trat zu 29% seltener in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 15 Patientinnen (15 von 81, 19%) eine Grad 1, 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) eine Grad 2 und sechs Patientinnen (6 von 81, 7%) eine Grad 3 Übelkeit.

4.2.8. Aszites

Aszites trat insgesamt bei 29 Patientinnen (29 von 81, 36%) auf. Es waren 23 Patientinnen (23 von 58, 40%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 23 Patientinnen (23 von 58, 40%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis) und sechs Patientinnen (6 von 23, 26%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei sechs Patientinnen (6 von 23, 26%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Aszites trat

zu 14% seltener in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) einen Grad 1 und neun Patientinnen (9 von 81, 11%) einen Grad 2 Aszites.

Bei 34 Patientinnen (34 von 58, 59%), mit einer RE der gesamten Leber, konnte drei Monate nach der Therapie kein Aszites bzw. Neuauftreten von Aszites festgestellt werden. Da eine Patientin (1 von 58, 2%) der GL-Gruppe nicht zum Nachsorgetermin erschienen ist, konnte hier keine Beurteilung hinsichtlich einer Entstehung von Aszites gemacht werden.

Abbildung 6 und 7 zeigen Patientinnenbeispiele der SL-Gruppe für das Neuauftreten eines Aszites nach RE.

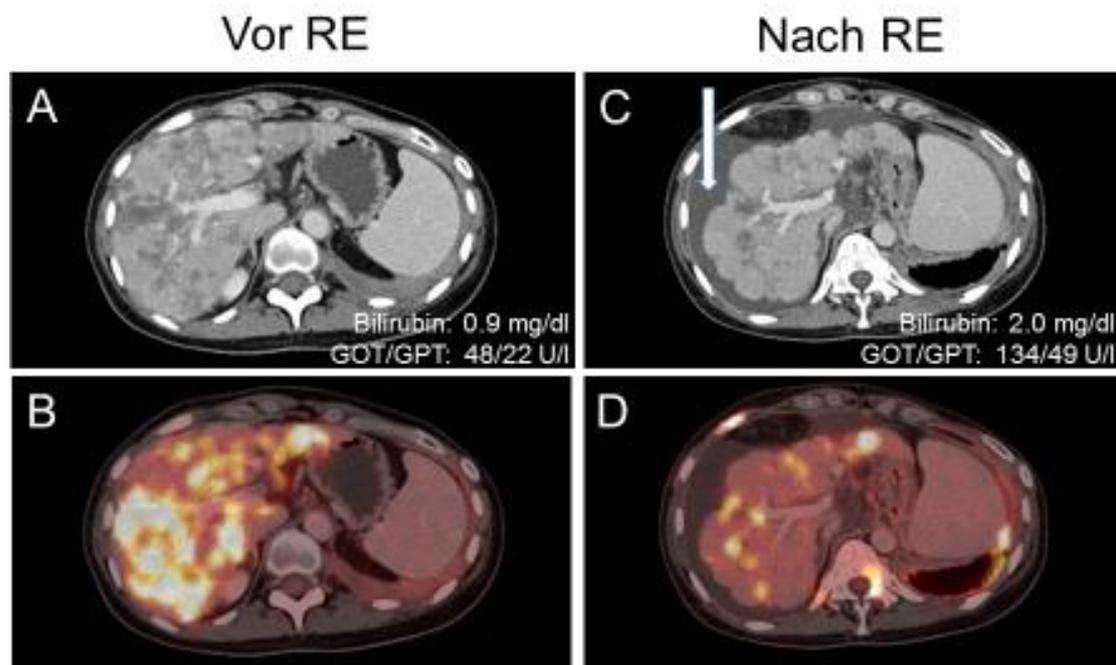


Abbildung 6:

39-jährige Patientin der SL-Gruppe mit neu aufgetretenem Aszites nach RE

A: Axiales CT (A) und PET/CT (B) Aufnahmen der Leber mit Bilirubin- und Transaminasenwerten vor RE.

B: PET/CT vor RE

C und D: Axiales CT (C) und PET/CT (D) nach RE mit Bilirubin- und

Transaminasenwerten. Der Pfeil zeigt neu aufgetretenen hochgradig perihepatisch und -splenischen Aszites. Das PET/CT zeigt eine starke Reduktion der Tumoraktivität in

der gesamten Leber. Die Patientin verstarb 23 Wochen nach RE, aufgrund eines

Tumorprogresses in der Leber.

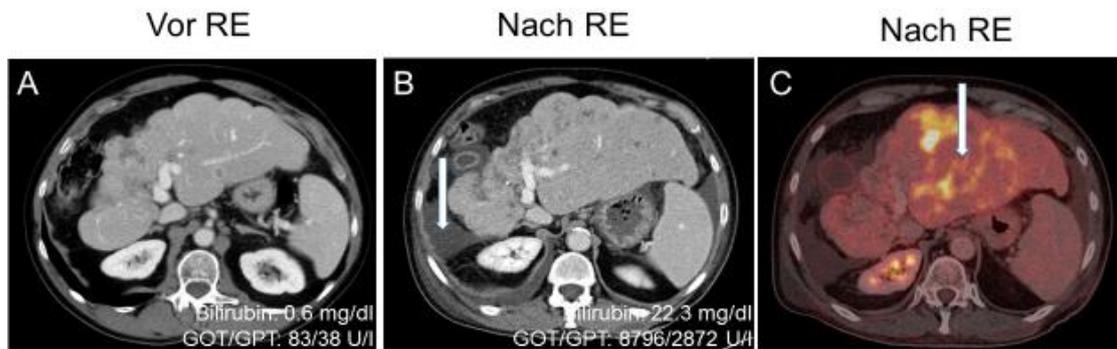


Abbildung 7:

70-jährige Patientin der SL-Gruppe mit neu aufgetretenem Aszites nach RE.

A: Axiales CT vor RE mit Angabe der Bilirubin- und Transaminasewerte.

B und C: Axiales CT (B) und PET/CT (C) 12 Wochen nach RE mit Angabe der Bilirubin- und Transaminasewerte. Der Pfeil zeigt neu aufgetretenen Aszites. Das PET/CT zeigt nach RE ausschließlich eine Tumoralaktivität im linken Leberlappen (Pfeil), die Aktivität im Rechten ist deutlich reduziert. Die Oberfläche der Leber ist im Rahmen einer REILD höckrig. Die Toxizität für Bilirubin, GOT, GPT lag nach den CTCAE-Kriterien jeweils bei Grad 4. Die Patientin verstarb 11 Wochen nach RE, aufgrund einer REILD.

4.2.9. Thrombozyten

Eine Thrombozytopenie trat insgesamt bei 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) auf. Es waren 17 Patientinnen (17 von 58, 29%) in der GL-Gruppe betroffen (unerwünschtes Ereignis bei 19 Patientinnen (16 von 58, 28%), schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (1 von 58, 2%)) und drei Patientinnen (3 von 23, 13%) in der SL-Gruppe (unerwünschtes Ereignis bei drei Patientinnen (3 von 23, 13%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Eine Trombozytopenie trat zu 16% seltener in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 19 Patientinnen (19 von 81, 23%) eine Grad 1 und eine Patientin (1 von 81, 1%) eine Grad 3 Thrombozytopenie.

Bei 15 Patientinnen (15 von 58, 26%) der GL-Gruppe konnte, aufgrund von fehlenden Laborwerten, keine Aussage hinsichtlich der Thrombozytotoxizität getroffen werden. In der SL-Gruppe war dies bei sechs Patientinnen (6 von 23, 26%) nicht möglich zu bestimmen. Die Gründe hierfür waren entweder, das Nichterscheinen der Patientinnen zur Nachsorgeuntersuchung (da sie in der Zwischenzeit verstorben waren, aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes den Termin abgesagt haben oder aus anderen Gründen nicht erschienen sind) oder es wurden keinerlei Laborwerte diagnostiziert.

4.2.10. Fieber

Fieber als unerwünschtes Ereignis nach RE konnte insgesamt bei 19 Patientinnen (19 von 81, 23%) festgestellt werden. In der GL-Gruppe waren es insgesamt 14 Patientinnen (14 von 58, 24%) (unerwünschtes Ereignis bei 14 Patientinnen (14 von 58, 24%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis) und in der SL-Gruppe fünf Patientinnen (5 von

23, 22%) (unerwünschtes Ereignis bei fünf Patientinnen (5 von 23, 22%), kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis). Fieber trat in der SL-Gruppe zu 2% seltener auf. Insgesamt zeigten 18 Patientinnen (18 von 81, 22%) ein Grad 1 und eine Patientin (1 von 81, 1%) ein Grad 2 Fieber. In der GL-Gruppe waren 14 Patientinnen (14 von 58, 24%) von Grad 1-2 betroffen und fünf Patientinnen (5 von 23, 22%) in der SL-Gruppe.

4.2.11. Ulzerationen

Gastrointestinale Ulzerationen traten insgesamt bei fünf Patientinnen (5 von 81, 6%) auf. Es waren vier Patientinnen (4 von 58, 7%) in der GL-Gruppe betroffen (schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei vier Patientinnen (4 von 58, 7%)) und einer Patientin (1 von 23, 4%) in der SL-Gruppe (schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (1 von 23, 4%)). Gastrointestinale Ulzerationen traten zu 3% seltener in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten fünf Patientinnen (5 von 81, 6%) Grad 3/4 gastrointestinale Ulzerationen.

Vor der Einführung der Überwachung des arteriellen Flusses in der Leber durch eine unterbrochene Verabreichung des Kontrastmittels während der Therapie, traten vier dieser Fälle auf.

4.2.12. REILD

Eine REILD trat insgesamt bei drei Patientinnen (3 von 81, 4%) auf. Es waren drei Patientinnen (3 von 58, 5%) in der GL-Gruppe betroffen (schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei drei Patientinnen (3 von 58, 5%)) und keine Patientin (0 von 23, 0%) in der SL-Gruppe (kein schwerwiegend unerwünschtes Ereignis).

Eine Patientin mit REILD verstarb elf Wochen nach RE, die andere zwölf Wochen danach. Die dritte REILD-Patientin zeigte eine Besserung der Leberwerte, verstarb jedoch infolge eines Tumorprogresses 70 Wochen nach RE.

Drei Patientinnen (3 von 58, 5%) der GL-Gruppe hatten drei Monate nach RE nur einen neu aufgetretenen Aszites, jedoch keinen Anstieg des Gesamtbilirubins > 3 mg/dl. Wobei bei einer der Patientinnen der Aszites im Rahmen einer neu aufgetretenen Pfortaderteilthrombose in Erscheinung trat.

Vor RE erhielt keiner, der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen, eine prophylaktische Therapie zur Vorbeugung einer REILD.

Der Anteil von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen wie Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Ulzerationen, Bilirubin und REILD war in der GL-Gruppe mit 38% (22 von 58 Patientinnen, 38%) deutlich höher als in der SL-Gruppe (2 von 23 Patientinnen, 9%).

Insgesamt lag damit der Anteil für die obig genannten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für beide Gruppen gemeinsam bei 31% von 81.

Eine vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern (wie Bevacizumab oder Trastuzumab) war im Vergleich zu anderen vorausgegangenen Behandlungen (wie einer Therapie mit Taxanen, Anthrazyklinen, MTX/5-FU oder Purinanaloga) signifikant ($p = 0,043$) mit dem Auftreten von schwerwiegend unerwünschten Ereignissen in Folge der RE verbunden. Eine alleinige Therapie mit Bevacizumab haben insgesamt 18 Patientinnen (18 von 81, 22%) erhalten, wohingegen sich insgesamt 13 Patientinnen (13 von 81, 16%) einer alleinigen Therapie mit Trastuzumab unterzogen haben. Vier Patientinnen (4 von 81, 5%) hatten eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Trastuzumab erhalten.

Eine vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern vor RE haben zwei der REILD-Patientinnen (2 von 3, 67%), beide Patientinnen mit Pankreatitis (2 von 2, 100%), drei Patientinnen mit Ulzerationen (3 von 6, 50%), vier Patientinnen mit Übelkeit von Grad 3-4 (4 von 6, 67%) und beide Patientinnen mit abdominelle Schmerzen von Grad 3-4 (2 von 2, 100%), erhalten.

4.2.13. Pankreatitis

Eine Pankreatitis trat insgesamt bei zwei Patientinnen (2 von 81, 2%) auf. Dabei war eine Patientin (1 von 58, 2%) aus der GL-Gruppe betroffen (schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (1 von 58, 2%)) und eine Patientin (1 von 23, 4%) in der SL-Gruppe (schwerwiegend unerwünschtes Ereignis bei einer Patientin (1 von 23, 4%)). Eine Pankreatitis trat zu 2% häufiger in der SL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten zwei Patientinnen (2 von 81, 2%) eine Grad 3/4 Pankreatitis.

Tabelle 16: (schwerwiegend) unerwünschte Ereignisse in GL-Gruppe vs. SL-Gruppe

unerwünschte Ereignisse	Gesamtlebergruppe (einzeitige RE) (n=58)	separate Lebergruppe (zweizeitige RE) (n=23)	gesamt (n=81)
Transaminasen			
alle Grade	57 (98%)	23 (100%)	80 (99%)
Grad 1	21 (36%)	8 (35%)	29 (36%)
Grad 2	16 (28%)	4 (17%)	20 (25%)
Grad 3	16 (28%)	8 (35%)	24 (30%)
Grad 4	4 (7%)	3 (13%)	7 (9%)

INR				
alle Grade	51 (88%)	23 (100%)	74 (91%)	
Grad 1	40 (69%)	22 (96%)	62 (77%)	
Grad 2	9 (16%)	1 (4%)	10 (12%)	
Grad 3	2 (3%)	-	2 (2%)	
Grad 4	-	-	-	
abdominelle Schmerzen				
alle Grade	41 (71%)	17 (74%)	58 (72%)	
Grad 1	8 (14%)	11 (48%)	19 (23%)	
Grad 2	31 (53%)	6 (26%)	37 (46%)	
Grad 3	2 (3%)	-	2 (2%)	
Grad 4	-	-	-	
Bilirubin				
alle Grade	41 (71%)	9 (39%)	50 (62%)	
Grad 1	17 (29%)	3 (13%)	20 (25%)	
Grad 2	17 (29%)	5 (22%)	22 (27%)	
Grad 3	5 (9%)	-	5 (6%)	
Grad 4	2 (3%)	1 (4%)	3 (4%)	
AP				
alle Grade	34 (59%)	15 (65%)	49 (60%)	
Grad 1	17 (29%)	7 (30%)	24 (30%)	
Grad 2	15 (26%)	6 (26%)	21 (26%)	
Grad 3	2 (3%)	2 (9%)	4 (5%)	
Grad 4	-	-	-	
Übelkeit				
alle Grade	34 (59%)	7 (30%)	41 (51%)	
Grad 1	11 (19%)	4 (17%)	15 (19%)	
Grad 2	17 (29%)	3 (13%)	20 (25%)	
Grad 3	6 (10%)	-	6 (7%)	
Grad 4	-	-	-	
Aszites				
alle Grade	23 (40%)	6 (26%)	29 (36%)	
Grad 1	15 (26%)	5 (22%)	20 (25%)	
Grad 2	8 (14%)	1 (4%)	9 (11%)	
Grad 3	-	-	-	
Grad 4	-	-	-	
Thrombozyten				
alle Grade	17 (29%)	3 (13%)	20 (25%)	
Grad 1	16 (28%)	3 (13%)	19 (23%)	
Grad 2	-	-	-	
Grad 3	1 (2%)	-	1 (1%)	
Grad 4	-	-	-	

Fieber			
alle Grade	14 (24%)	5 (22%)	19 (23%)
Grad 1	13 (22%)	5 (22%)	18 (22%)
Grad 2	1 (2%)	-	1 (1%)
Grad 3	-	-	-
Grad 4	-	-	-
Ulzerationen			
alle Grade	-	-	-
Grad 1	-	-	-
Grad 2	-	-	-
Grad3/4	4 (7%)	1 (4%)	5 (6%)
REILD			
alle Grade	-	-	-
Grad 1	-	-	-
Grad 2	-	-	-
Grad 3/4	3 (5%)	-	3 (4%)
Pankreatitis			
alle Grade	-	-	-
Grad 1	-	-	-
Grad 2	-	-	-
Grad 3/4	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)

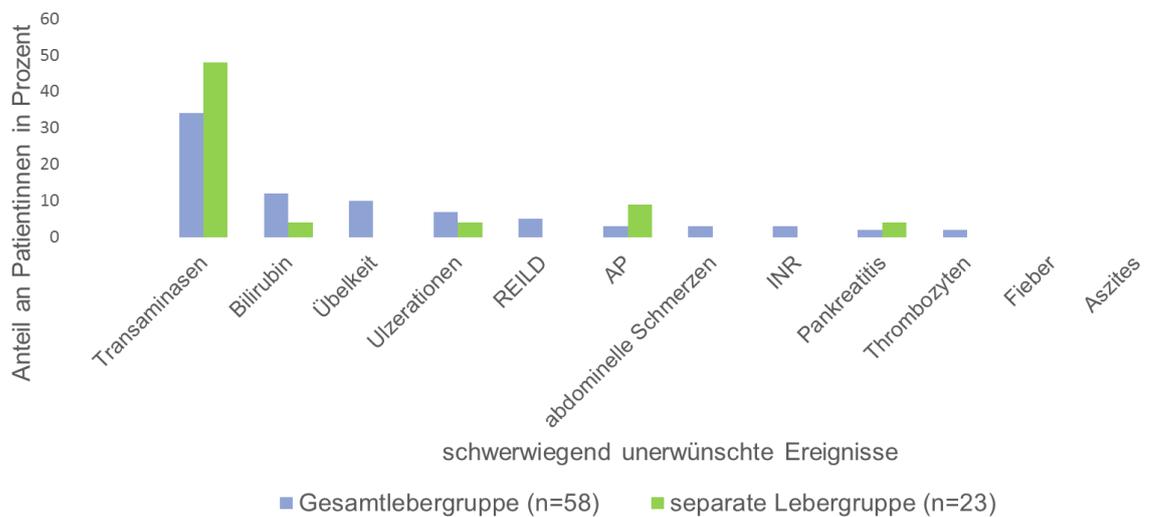


Abbildung 5: Inzidenz von REILD und schwerwiegend unerwünschten Ereignissen für Patientinnen in der GL- vs. SL-Gruppe

4.3. Ansprechen und Überleben

4.3.1. Gesamtüberleben

In der vorliegenden Studie lag der Median des Gesamtüberlebens der gesamten Kohorte nach RE bei insgesamt 35 Wochen, mit einem Interquartilsabstand von 41 Wochen. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren noch sechs Patientinnen am Leben (6 von 81, 7%). Davon eine Patientin mit letztem Kontakt im Dezember 2013, eine im Februar 2014 und vier im März 2014.

Der Median für das Gesamtüberleben nach RE betrug 36 Wochen für die GL-Gruppe (Interquartilsabstand 37 Wochen) und 29 Wochen in der SL-Gruppe (Interquartilsabstand 45 Wochen). Das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (p-Wert 0,932 gemäß Log-Rank-Test).

4.3.2. Zeit bis zum Leberprogress

In der Beobachtungsgruppe lag der Median des Zeitraums bis zum Auftreten eines Progresses der Lebermetastasen bei 26 Wochen, mit einem Interquartilsabstand von 18 Wochen. Der Median für das progressionsfreie Überleben betrug 27 Wochen mit einem Interquartilsabstand von 13 Wochen.

4.3.3. Ansprechen im PET

Insgesamt zeigten 29 Patientinnen (29 von 59, 52%) ein Therapieansprechen im ¹⁸F-FDG PET/CT (43). In der GL-Gruppe zeigten 22 Patientinnen (22 von 42, 49%) ein Ansprechen im PET. In der SL-Gruppe zeigten sieben Patientinnen (7 von 14, 50%) ein Ansprechen im ¹⁸F-FDG PET/CT.

4.3.4. Ansprechen nach dem Tumormarker Ca 15-3

Im Follow-up, d.h. beim Nachsorgetermin bis zu drei Monate nach Durchführung der RE, konnte bei 46 Patientinnen (46 von 81, 57%) Ca 15-3 bestimmt werden. Insgesamt zeigten 28 Patientinnen (28 von 46, 61%) ein Ansprechen basierend auf einem Rückgang der Tumormarkerspiegelhöhe von Ca 15-3. Bei 18 Patientinnen (18 von 46, 39%) wiederum war der Wert von Ca 15-3 drei Monate nach RE im Vergleich zur Voruntersuchung gleich oder angestiegen.

In der GL-Gruppe war bei 22 Patientinnen (22 von 34, 65%) ein Rückgang des Tumormarkers bis zu drei Monate nach RE festzustellen. Sechs Patientinnen der SL-Gruppe (6 von 12, 50%) zeigten ein Therapieansprechen anhand des Ca 15-3-Spiegels nach RE. Bei sechs Patientinnen der SL-Gruppe (6 von 12, 50%) war dies nicht der Fall.

Tabelle 17: Parameter für das Therapieansprechen (Vgl. zwischen GL- und SL-Gruppe)

Parameter für das Therapieansprechen		Gesamtzahl (in %) oder Mittelwert als [Interquartilsabstand]		
		Gesamtlebergruppe (einzeitige RE) (n=58)	separate Lebergruppe (zweizeitige RE) (n=23)	gesamt (n=81)
Gesamtüberleben	Anzahl nach RE (in Wochen)	58 36 [37]	23 29 [45]	81 35 [41]
	nach initialer Diagnose (in Jahren)	7,2 [7,6]	7,0 [7,3]	7,2 [7,3]
Zeit bis zum Leberprogress	Anzahl	20	10	30
	nach RE (in Wochen)	27 [13]	19 [16]	26 [18]
PET	Anzahl Ansprechende	42 22 (49%)	14 7 (50%)	56 29 (52%)
	Nicht-Ansprechende	20 (48%)	7 (50%)	27 (48%)
Ca 15-3	Anzahl Ansprechende	34 22 (65%)	12 6 (50%)	46 28 (61%)
	Nicht-Ansprechende	12 (35%)	6 (50%)	18 (39%)

4.4. Prognostische Faktoren vor Radioembolisation

In einer univariaten Analyse wurden verschiedene Variablen (wie Tumor-Leber-Verhältnis (< 25%, 25-50%, > 50%), Chemotherapie bis drei Monate vor RE-Beginn, verabreichte Dosis an ⁹⁰Y (≥ 1,643 GBq; < 1,643 GBq) oder das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen) mit dem Gesamtüberleben kombiniert. Hierbei ergab sich ein p-Wert von < 0,20 für folgende Variablen: frühere lokal erhaltene Lebertherapien (p = 0,152), Tumor-Leber-Verhältnis 25-50% (p = 0,048), Tumor-Leber-Verhältnis ≥ 50% (p < 0,001), Chemotherapie bis zu drei Monate vor RE (p = 0,186), Ca 15-3 ≥ 137 U/ml vor Therapiebeginn (p = 0,065), Transaminasentoxizität vor Therapiebeginn ≥ Grad 2 (p = 0,001) und γ-GT Toxizität vor Therapiebeginn ≥ Grad 2 (p = 0,008). Diese Variablen wurden in eine multivariate Analyse eingeschlossen und ausgewertet.

Die Transaminasentoxizität vor Therapiebeginn ≥ Grad 2 (p = 0,009) und das Tumor-Leber-Verhältnis > 50% (p < 0,001) waren in der multivariaten Analyse signifikant mit einem kurzen Überleben nach RE verbunden. Somit deuten beide Variablen unabhängig voneinander auf eine schlechte Prognose nach RE hin. Bei Patientinnen steigt mit einem

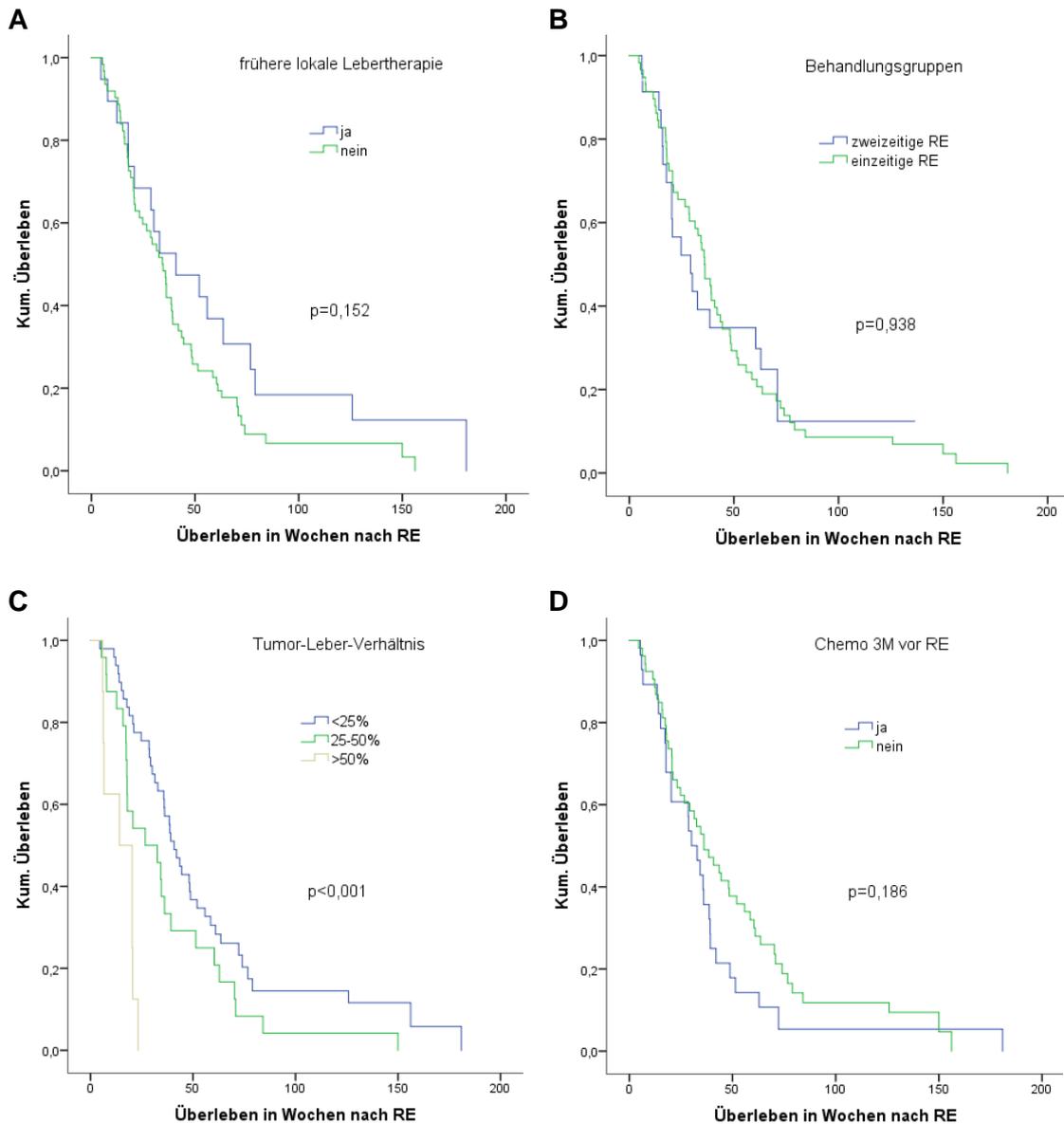
Tumor-Leberverhältnis $\geq 50\%$ oder einer Erhöhung der Transaminasen vor Therapiebeginn (entsprechend einem Toxizitätsgrad \geq Grad 2 nach den CTCAE-Kriterien) das Risiko eines kürzeren Überlebens um das 2- bis 6-Fache an.

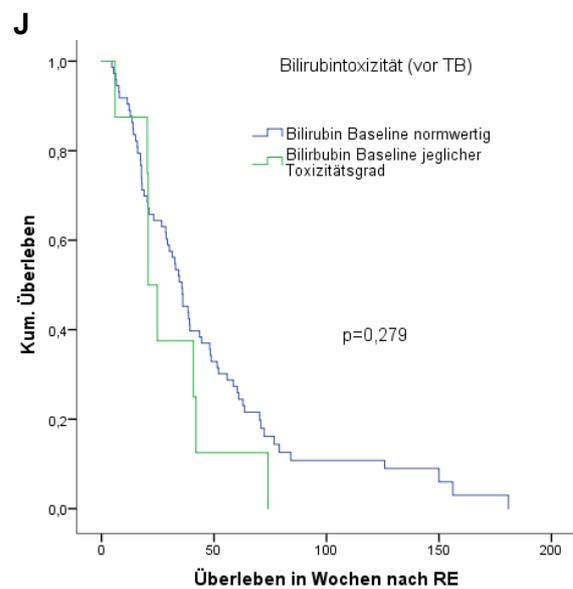
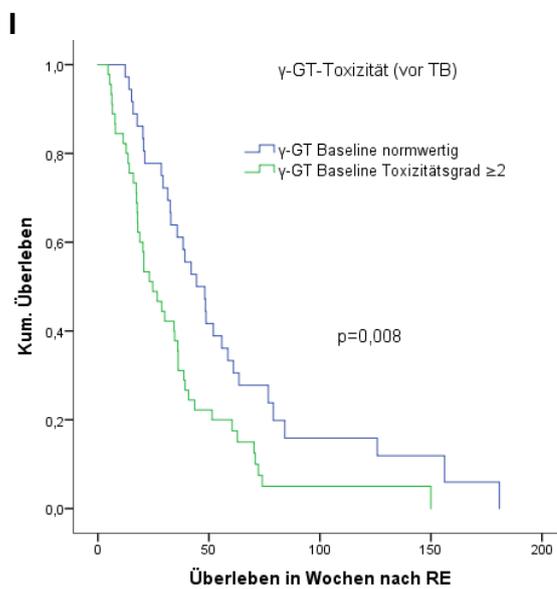
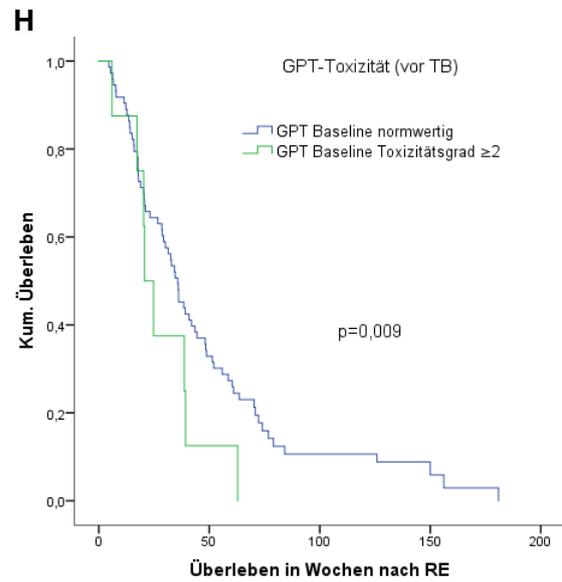
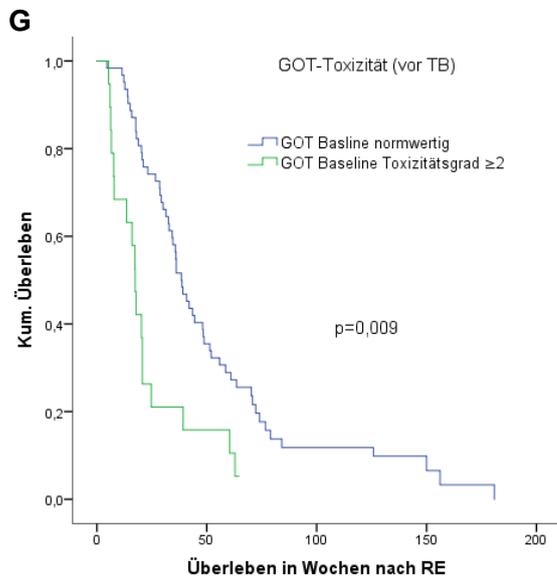
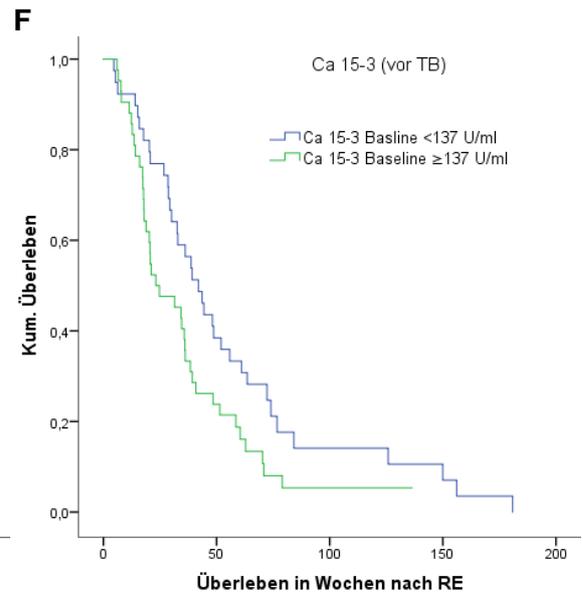
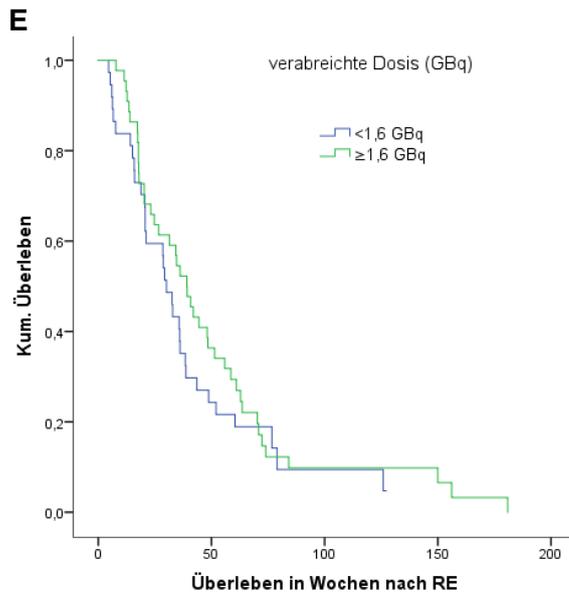
Tabelle 9: univariate Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben nach RE

Variablen	Untergruppen	n	p	HR	95%-Konfidenzintervall		KMK Abb.
					Obergrenze	Untergrenze	
frühere lokale Lebertherapie	nein	61		1,0			A
	ja	20	0,152*	0,66	1,16	0,38	
Behandlungsgruppe	GLG	58	0,938	1,02	1,75	0,60	B
	SLG	23		1,0			
Tumor-Leber-Verhältnis	<25%	49		1,0			C
	25-50%	24	0,048*	1,64	2,72	0,99	
	>50%	8	<0,001*	6,36	14,79	2,74	
Chemotherapie 3M vor RE	nein	53		1,0			D
	ja	28	0,186*	1,39	2,25	0,85	
extrahepatische Metastasen	nein	27		1,0			J
	ja	54	0,299	1,30	2,12	0,79	
verabreichte Dosis (GBq)	<1,643	40					E
	$\geq 1,643$	41					
Ca 15-3 (vor TB)	<137	40					F
	≥ 137	41					

Transaminasen-toxizität (vor TB)	Normwerte	61		1,0			G
	Grad ≥ 2	20	0,001*	2,48	4,26	1,44	
γ -GT-Toxizität (vor TB)	Normwerte	36		1,0			H
	Grad ≥ 2	45	0,008*	1,89	3,03	1,18	
Bilirubintoxizität (vor TB)	Normwerte	73		1,0			I
	jeglicher Grad	8	0,279	1,51	3,16	1,72	

HR: Hazard Ratio; KMK: Kaplan-Meier-Kurve; Abb.: Abbildung; GLG: GL-Gruppe; SLG: SL-Gruppe; M: Monate; TB: Therapiebeginn; *: eingeschlossen in multivariate Analyse





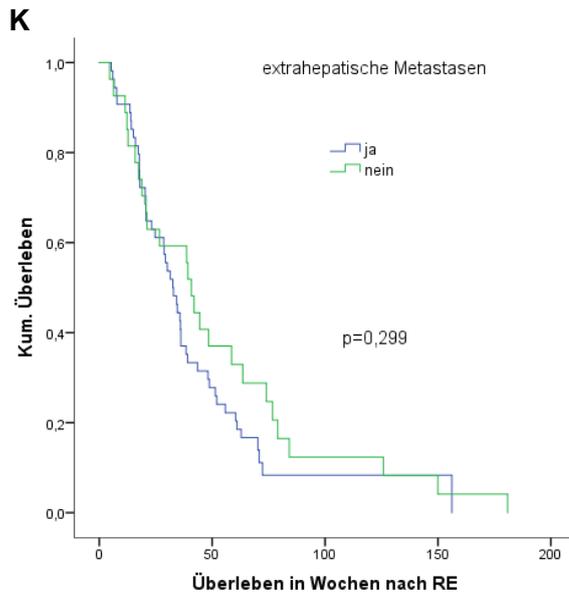


Abbildung 8: Zeigt Kaplan-Meier-Kurven verschiedener Variablen, die univariate Cox-Regressionsanalyse getestet auf ihre prognostische Wertigkeit für das Überleben nach RE.

Folgende Variablen wurden getestet:

A: Durchführung einer vorherigen lokalen Leberbehandlung (erfolgt vs. nicht erfolgt)

B: Behandlungsgruppen (GL-Gruppe vs. SL-Gruppe)

C: Tumor-Leber-Verhältnis (Tumorbefall < 25%, 25-50% und \geq 50% der Leber)

D: Durchführung einer Chemotherapie bis zu drei Monate (3M) vor RE (erfolgt vs. nicht erfolgt)

E: Menge der applizierten Dosis von ^{90}Y in GBq (< 1,6 GBq vs. \geq 1,6 GBq)

F: Ca 15-3 zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (Werte < 137 U/ml vs. \geq 137 U/ml)

G: Toxizität von GOT vor Therapiebeginn (TB) (Normwerte vs. Toxizitätsgrade \geq 2)

H: Toxizität von GPT vor Therapiebeginn (TB) (Normwerte vs. Toxizitätsgrade \geq 2)

I: Toxizität von γ -GT vor Therapiebeginn (TB) (Normwert vs. Toxizitätsgrade \geq 2)

J: Toxizität von Serumbilirubin vor Therapiebeginn (TB) (Normwerte vs. Toxizitäten jeglichen Grades)

K: Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen (ja vs. nein).

Tabelle 18: multivariate Cox-Regressionsanalyse der ausgewählten Variablen für das Gesamtüberleben nach RE

Variablen	n	multivariate Cox Regression Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall]	p
gesamt	81		
Tumor-Leber-Verhältnis $\geq 50\%$	8	5,67 [2,41-13,34]	<0,001*
Transaminasentoxizität Grad ≥ 2 (vor TB)	21	2,15 [1,21-3,80]	0,009*

TB: Therapiebeginn

5. Diskussion

Diese Studie beurteilt Nebenwirkung, Therapieansprechen, sowie prognostische Faktoren nach RE von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Es wurden klinische und laborchemische Daten, sowie Befunde der Bildgebung ausgewertet, um eine prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patientinnen zu beurteilen.

5.1. Überleben

In dieser Kohorte betrug der Median für das Gesamtüberleben 35 Wochen nach RE bzw. 7,2 Jahre nach initialer Diagnose. Das mediane Überleben in der GL-Gruppe (36 Wochen nach RE und 7,2 Jahre nach Diagnose) unterschied sich nicht signifikant vom Überleben in der SL-Gruppe (29 Wochen nach RE bzw. 7,0 Jahre nach Diagnose). Eine Literatursichtung erbringt folgende Werte für das Gesamtüberleben nach RE des Mammakarzinoms: Haug et al. untersuchte eine Subgruppe unseres Kollektivs mit einem Median für das Gesamtüberleben nach RE von 47 Wochen und einem Median für das Überleben nach der initialen Diagnose von $9,0 \pm 7,0$ Jahren (43). Cianni et al. berichtet über ein etwa ähnliches mittleres Gesamtüberleben der Kohorte mit 11,5 Monaten, entsprechend 46 Wochen (68). Eine Gruppe von 75 Patienten mit Mammakarzinom von Gordon et al. zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 6,6 Monaten, entsprechend 26,4 Wochen (69). Ein längeres Überleben zeigte sich in den Kohorten von Saxena et al. und Sato et al. mit einem medianen Überleben von 13,6 Monaten (entsprechend 54 Wochen) und 300 Tagen (entsprechend 43 Wochen) (35, 70). Die bessere Prognose kann auf den Einschluss von Patienten mit Lebermetastasen anderen Tumorursprungs (116 von 137, 85%) bei Sato et al. bzw. auf ein unterschiedliches Risikoprofil bei Therapiebeginn zurückzuführen sein (35, 70).

5.2. Extrahepatische Metastasen

In Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sind folgende fünf Organsysteme am häufigsten betroffen: Leber, Lunge, Knochen, Lymphknoten und die Pleura (71). In der vorliegenden Studie lagen bei 54 Patientinnen (54 von 81, 67%) bei Therapiebeginn extrahepatische Metastasen vor. Mehr als die Hälfte der Patientinnen zeigte Knochenmetastasen (63%). Eine RE war für diese Patientinnen nur dann indiziert, wenn die Tumorlast der Leber höher und daher a.e. Prognose-bestimmend war. Dieses Vorgehen wird von den Expertenmeinungen gestützt und entsprechend in anderen Zentren angewandt (24, 70). Gordon et al., Jakobs et al. und Saxena et al. berichten über Patienten mit extrahepatischen Metastasen, u.a. mit Befall von Knochen oder Lymphknoten (66, 69, 70). Bei den Patientinnen in der vorliegenden Studie konnte kein

Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen und dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Ein ausführliches prä-interventionelles Staging mit Abschätzung der Tumorlast führte zum korrekten Einschluss von Patientinnen mit Leber-dominanter Erkrankung.

5.3. Metabolisches Ansprechen im ¹⁸F-FDG-PET

In der vorliegenden Studie zeigten 29 Patientinnen (29 von 81, 52%) in der ¹⁸F-FDG-PET ein metabolisches Therapieansprechen. Ein Ansprechen gleichermaßen wiesen Patientinnen in der GL-Gruppe (29 von 42, 49%) vs. SL-Gruppe (7 von 14, 50%) auf. Bangash et al. und Jakobs et al. berichten über vergleichbare Ansprechraten: in der Studie von Bangash et al. betrug der Anteil der im PET auf die RE ansprechenden Patienten 63% (entsprechend 17 von 27 Patienten) (72). Jakobs et al. berichtet über ein metabolisches Ansprechen in 14 Patienten (14 von 23, 61%), einer Subgruppe der hier untersuchten Kohorte (66). Cianni et al. und Haug et al. zeigen eine ähnlich hohe Ansprechrate von 61% und 51% (43, 68). Ein höheres Ansprechen (komplett oder teilweise) im PET ergab sich bei Gordon et al. bei 21 Patienten (21 von 25, 84%) und Coldwell et al. (42 von 44, 95%) (24, 69).

Eine abweichende Rate des Therapieansprechens kann durch die unterschiedliche Definition des metabolischen Ansprechens erklärt werden. In der vorliegenden Studie ist das Tumoransprechen nach RE als Rückgang von 30% des SUV_{max} in bis zu fünf Läsionen verglichen zu PET-Voraufnahmen, definiert. Gordon et al. und Coldwell et al. benutzen andere Kriterien für das PET-Ansprechen: einen sichtbaren Rückgang der FDG-Aufnahme in der dominierenden Läsion, bzw. eine Abnahme von 25% der FDG-Aufnahme, in dem am stärksten aufnehmenden Areal (24, 69).

5.4. Unerwünschte Ereignisse

In Folge der Radioembolisation können Nebenwirkungen v.a. des gastrointestinalen Systems auftreten. In der vorliegenden Patientinnenkohorte waren milde bis mäßiggradig ausgeprägte Symptome, wie Fieber, Übelkeit und abdominelle Schmerzen mit einer Häufigkeit von 23-73% dokumentiert.

REILD ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und basiert auf einem durch Strahlen induzierten Leberschaden (48, 49). Drei Patientinnen aus der hier vorliegenden Studie entwickelten diese Erkrankung. Alle von ihnen (3 von 81, 4%) gehörten zu der Gruppe, die eine einzeitige RE, d.h. eine Radioembolisation in nur einer Sitzung erhalten haben. Zwei von ihnen verstarben während der nächsten elf bzw. zwölf Wochen nach RE-Behandlung im Rahmen einer zunehmenden Verschlechterung der Leberfunktion.

Die andere Patientin verstarb 70 Wochen später im Rahmen eines Progresses der Lebermetastasen (bei einem Gesamtüberleben der Patientinnenkohorte von im Schnitt 35 Wochen). Sangro et al. untersuchte die hepatische Toxizität an 45 Patienten mit lebereigenen Tumoren und Metastasen verschiedener Tumorarten (49). In der dort untersuchten Kohorte entwickelte ein deutlich höherer Anteil an Patienten eine REILD (49). Insgesamt war dies bei neun in die Studie eingeschlossenen Patienten (9 von 45, 20%) festzustellen (49). Die eingeschränkte Leberreserve bei lebereigenen Tumoren zusammen mit der kumulativen Toxizität beider Therapien, können zu einem transienten oder dauerhaften Leberversagen führen (49). Ein erhöhtes Risiko einer REILD zeigten v.a. Patienten mit einer Chemotherapie vor oder nach RE, v.a. in Verbindung mit Oxaliplatin und Capecitabin, sowie Patienten, die eine RE der gesamten Leber erhalten haben (49). Ebenso junge Patienten (mit einem mittleren Alter von 45 Jahren) und dünne Patienten mit einem BMI von 23,7 (49). Zudem sind das Alter und die geplante Höhe der verabreichten ⁹⁰Y-Aktivität relativ zum Lebervolumen unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer REILD (49).

Ebenfalls gehören Toxizitätsgrade ≥ 3 , gastrointestinale Ulzerationen, sowie eine Pankreatitis zu schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (48). Gastrointestinale Ulzerationen konnten bei insgesamt fünf Patientinnen (5 von 81, 6%) festgestellt werden, davon waren vier Patientinnen (4 von 59, 7%) aus der GL-Gruppe und eine Patientin (1 von 23, 4%) aus der SL-Gruppe betroffen. Eine Pankreatitis wurde bei jeweils einer Patientin (1 von 58, 2%) aus der GL-Gruppe und einer Patientin (1 von 23, 4%) aus der SL-Gruppe dokumentiert. Der Anteil von Patienten, die nach RE ein gastrointestinales Ulkus erleiden, ist in anderen Studien vergleichbar niedrig: Sato et al. (1 von 175 Patienten, 0,6%) (35); Lam et al. (8 von 247, 3,2%) (73).

Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse wie eine Grad 3/4 Toxizität der Serumbilirubinwerte traten insgesamt bei acht Patientinnen (8 von 81, 10%) auf. Davon waren sieben aus der GL-Gruppe (7 von 58, 12%) und nur eine Patientin aus der SL-Gruppe betroffen (1 von 23, 4%). Ähnliche Ergebnisse konnten bei Sato et al. gezeigt werden, hier wiesen sechs Patienten (6 von 100, 6%) eine Bilirubintoxizität von Grad 3/4 auf, was auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen war (35). Ebenso entwickelten bei Bangash et al. drei Patienten (3 von 27, 11%) unter Tumorprogress eine Grad 3 Bilirubintoxizität (72).

Eine Erhöhung der Lebertransaminasen entsprechend einer Grad 3/4 Toxizität, konnte bei insgesamt 31 Patientinnen (31 von 81, 39%), davon 20 in der GL-Gruppe (20 von

58, 34%) und elf in der SL-Gruppe (11 von 23, 48%) festgestellt werden. Eine Erhöhung der Leberenzyme war jedoch meist nur vorübergehend festzustellen und innerhalb der nächsten drei Monate konnte bei den meisten Patientinnen ein Rückgang zu niedrigeren Toxizitätswerten im Serum der Patientinnen verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt der späten Nachsorge wiesen nur neun Patientinnen (9 von 81, 11%) eine Leberenzymhöhung im Serum, entsprechend einer Grad 3/4 Toxizität auf. Hiervon waren vier Patientinnen (4 von 58, 7%) aus der GL-Gruppe und die restlichen fünf Patientinnen (5 von 23, 22%) aus der SL-Gruppe betroffen. Die RE war in allen anderen Kategorien (ausgenommen den Lebertransaminasen) bei 2-10% der Patientinnen, mit einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom, mit schwerwiegend unerwünschten Ereignissen verbunden. Eine Grad 3/4 Toxizität für Fieber, Übelkeit, abdominelle Schmerzen, INR und Thrombozyten trat jeweils nur in der GL-Gruppe auf und konnte bei keiner Patientin aus der SL-Gruppe festgestellt werden. Zu betonen ist, dass die Patientinnen, welche eine REILD nach RE entwickelten, alle zur GL-Gruppe gehörten und keine einzige Patientin aus der SL-Gruppe betroffen war. Patientinnen mit schweren gastrointestinalen Ulzerationen waren fünf Mal häufiger in der GL-Gruppe, als in der SL-Gruppe anzutreffen. Damit deuten die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie daraufhin, dass Toxizitäten durch die Durchführung einer RE in zwei Sitzungen verringert werden können.

Insgesamt zeigt eine lokale Therapie von Lebermetastasen bei Mammakarzinompatientinnen mit einer ⁹⁰Y Radioembolisation ein akzeptables Sicherheitsprofil, mit einer geringeren Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, im Vergleich zur Chemotherapie (69).

5.5. Vorherige Chemotherapien

In der vorliegenden Studie erhielten insgesamt 74 Patientinnen (74 von 81, 91%) eine systemische Vortherapie innerhalb von drei Monaten vor RE. Nach Unterteilung der Vortherapien in unterschiedliche Wirkstoffklassen zeigte die univariate Analyse, dass eine vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer höhergradigen Toxizität darstellt. Eine Therapie mit Bevacizumab oder Trastuzumab, welche insgesamt 35 Patientinnen erhalten hatten, erhöht das Risiko für das Auftreten schwerwiegend unerwünschter Ereignisse um das 2,3-Fache. Monoklonale Antikörper, wie Bevacizumab und Trastuzumab, gehören zu antiangiös wirksamen Medikamenten und werden zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, um das Wachstum von neuen Blutgefäßen im Bereich des Tumors zu hemmen (10, 74). Laut Ahmadzadehfar et al. kann Bevacizumab die mikrovaskuläre Verteilung von ⁹⁰Y-Mikrosphären beeinflussen (75). Obwohl eine Unterbrechung einer

Bevacizumabtherapie von vier bis sechs Wochen vor Durchführung einer RE in der Praxis etabliert ist, gibt es keine Daten, die eine Aussage über einen optimalen Zeitraum zwischen der Bevacizumabtherapie und einer RE-Behandlung zulassen (75).

Laut Lam et al. ist Bevacizumab einer der stärksten Risikofaktoren für eine Stase im Rahmen einer Radioembolisation (73). In einer multivariaten Analyse konnte die Verwendung von Bevacizumab, vor einer RE-Therapie, als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Stase nachgewiesen werden (73).

Die Indikation einer Radioembolisation nach antiangiöser Therapie sollte streng geprüft werden, um das Auftreten von Stase-bedingten schwerwiegend unerwünschten Ereignissen zu vermeiden.

5.6. Tumor-Leber-Verhältnis

In der vorliegenden Studie lag bei 49 Patientinnen (49 von 81, 60%) ein Tumor-Leber-Volumen-Verhältnis von < 25% vor, bei 24 Patientinnen (24 von 81, 30%) ein Verhältnis von 25-50% und bei acht Patientinnen (8 von 81, 10%) ein Verhältnis > 50%. Ein Tumor-Leber-Verhältnis von mehr als 50% erwies sich neben einer Transaminasenerhöhung, entsprechend einem Toxizitätsgrad ≥ 2 zum Zeitpunkt der Vordiagnostik, als unabhängiger Prädiktor des Gesamtüberlebens.

Mehrere Studien berichten ebenfalls von der prognostischen Bedeutung der intrahepatischen Tumormasse: Gordon et al. zeigte in einer multivariaten Analyse, dass eine Tumorlast von $\geq 25\%$, ein Risikofaktor für ein schlechteres Überleben darstellt (69). Nach Saxena et al. verschlechtert sich mit zunehmender Höhe des vom Tumor eingenommenen Leberparenchyms, das Gesamtüberleben der an einem hepatischen Mammakarzinom leidenden Patienten (70). Beispielsweise lag das mittlere Gesamtüberleben bei Patienten, bei denen der Tumor 51-75% des Leberparenchyms umfasste, nur bei 4,5 Monaten (70).

Auch Bangash et al. konnte in einer Studie zeigen, dass Patienten mit einem höheren Tumorbefall der Leber, ein kürzeres mittleres Überleben aufwiesen, als diejenigen mit einem niedrigeren Befall (72). Somit weisen die vorliegenden Daten, sowie mehrere Vorstudien daraufhin, dass die Tumorlast der Leber einen prädiktiven Parameter für ein kürzeres Überleben nach RE darstellt (35, 49, 69). Dies bestätigt, dass Patientinnen mit Leber-dominanter Erkrankung eingeschlossen wurden. Die Indikation zur RE bei Patienten mit ausgedehntem Leberbefall ist zu prüfen (70).

5.7. Laborwerte

Um das Ausmaß einer Funktionsstörung der Leber und damit u.a. einer Leberschädigung genauer beurteilen zu können, wurde bei allen Patientinnen eine Blutuntersuchung vor, während und nach RE durchgeführt. Eine Transaminasentoxizität \geq Grad 2 nach den CTCAE-Kriterien vor Therapiebeginn war ein unabhängiger Prädiktor für ein kurzes Überleben nach RE. Insgesamt wiesen 20 Patientinnen (20 von 81, 25%) zum Zeitpunkt der Vordiagnostik eine Transaminasenerhöhung \geq Grad 2 auf. Erhöhte Transaminasespiegel weisen auf einen vermehrten Parenchymschaden, sowie eine verminderte Kapazität des verbliebenen Leberparenchyms hin. Eine Indikation zur RE ist bei Vorliegen dieses Risikofaktors ebenfalls streng zu prüfen.

6. Einschränkungen

In der vorliegenden Studie ergeben sich Limitationen. Die Daten aller Patientinnen wurden retrospektiv erhoben, mit dem Risiko des Underreporting. Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie mit Vergleichsgruppen (69). Obwohl die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in etwa, mit der in anderen Studien berichteten übereinstimmt, kann das retrospektive, einarmige Studiendesign die RE-spezifische Toxizitätsrate nicht abschließend klären.

Die Patientinnen haben bis zur routinemäßigen Nachsorge, in den drei Monaten nach Durchführung der Radioembolisation, keine weitere Tumorthherapie erhalten.

Die Wirkung von späteren Folgebehandlungen auf die Prognose der Patientinnen wurde jedoch nicht untersucht.

7. Zusammenfassung

Nach dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Statistischen Bundesamts ist Brustkrebs nach dem nicht-melanotischen Hautkrebs, die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen, mit 71.640 Neuerkrankungen deutschlandweit (76). Lebermetastasen treten bei 5-25% aller Frauen mit diagnostiziertem Mammakarzinom auf (77) und sind damit in vielen Fällen ein limitierender Faktor für das Überleben (24). Die Radioembolisation (RE) mit Yttrium-90 (⁹⁰Y) Mikrosphären ist eine wichtige Behandlungsoption bei nicht resezierbaren und chemotherapieresistenten Lebermetastasen des Mammakarzinoms (70). Hierbei werden ⁹⁰Y Mikrosphären mittels eines Katheters direkt in die Leberarterienäste appliziert, um das Tumorstromgebiet zu embolisieren und zu bestrahlen (30, 36, 37).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Nebenwirkung, Therapieansprechen und prognostische Faktoren der ⁹⁰Y Mikrosphären-RE bei nicht resezierbaren Lebermetastasen des Mammakarzinoms retrospektiv zu untersuchen.

Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen 81 Patientinnen mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom erhielten eine RE im Zeitraum von März 2003 bis August 2013. Insgesamt haben 58 Patientinnen eine RE in einer Sitzung (GL-Gruppe) und die übrigen 23 Patientinnen in zwei Sitzungen (SL-Gruppe) erhalten.

Eine akute Toxizität wurde anhand von täglichen klinischen Untersuchungen und Bluttests bis zu drei Tage nach RE kontrolliert. Eine späte Toxizität wurde bis zu 12 Wochen nach RE beurteilt. Das Gesamtüberleben, das Ansprechen im ¹⁸F-Fluoro-2-desoxyglucose-Positronenemissionstomogramm (¹⁸F-FDG-PET; definiert als Abnahme der ¹⁸F-FDG Aufnahme > 30% nach RE) und der Carbohydrate Antigen 15-3 (Ca 15-3) Spiegel im Serum (jede Abnahme) wurden dokumentiert. Die prognostische Wertigkeit prätherapeutischer Charakteristika, Vortherapien, Leberfunktionstests und Positronenemissionstomogramm / Computertomographie (PET/CT) - Parameter wurden anhand einer univariaten und multivariaten Cox Regression untersucht.

Ein Toxizitätsgrad ≥ 3 basierend auf klinischen Symptomen, Bilirubin, Ulzerationen, Pankreatitis, Aszites oder einer *radioembolization induced liver disease* (REILD; definiert als Serumbilirubinwert ≥ 3 mg/dl und Auftreten von Aszites ein oder zwei Monate nach RE (48)) trat bei $\leq 10\%$ der Patientinnen auf. Zwei Patientinnen verstarben an einer REILD. Eine RE in separaten Sitzungen - und das Fehlen einer vorherigen gefäßsupprimierenden Therapie, waren mit einer niedrigeren Rate an schwerwiegend unerwünschten Ereignissen verbunden. Insgesamt zeigten 29 Patientinnen (29 von 56, 52%) der Gesamtkohorte ein metabolisches Ansprechen im ¹⁸F-FDG PET (GL: 22 von 42, 29%; SL: 7 von 14, 50%). Vor Therapiebeginn hatten 46 von 81 Patientinnen (57%) einen erhöhten Ca 15-3 Serumspiegel. Drei Monate nach RE zeigten 28 Patientinnen

(28 von 46, 61%) in der Nachsorgeuntersuchung ein Ansprechen auf die RE, basierend auf einem Rückgang des Ca 15-3-Spiegels (GL: 22 von 34, 65%; SL: 6 von 12, 50%). Das mittlere Gesamtüberleben nach RE betrug 35 Wochen (Interquartilsabstand von 41 Wochen). Ein Tumorleberverhältnis von $\geq 50\%$ ($p < 0,001$) und eine Transaminasentoxizität \geq Grad 2 zum Zeitpunkt der Vordiagnostik ($p = 0,009$) waren unabhängig mit einer signifikanten Reduktion des Gesamtüberlebens nach RE verbunden.

Insgesamt ist die RE bei Patientinnen mit einem hepatisch metastasierten Mammakarzinom ein palliatives Therapieverfahren, mit hohen lokalen Ansprechraten und einer relativ niedrigen Inzidenz für schwerwiegend unerwünschte Ereignisse insbesondere für die Patientinnen, die eine Behandlung der Leberlappen in separaten Sitzungen oder keine vorherige gefäßsupprimierende Therapie erhalten haben. Eine hohe Lebertransaminasentoxizität vor Therapiebeginn, sowie ein ausgedehnter Tumorbefall der Leber (Tumorleberverhältnis $\geq 50\%$) sind mit einem kürzeren Überleben verbunden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben wichtige Anhaltspunkte zur Verträglichkeit einer RE, sowie zur Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

8. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein für die Ermöglichung dieser Dissertation bedanken, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Pfluger, der mir den Kontakt zu Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein und Dr. med. Wolfgang Fendler hergestellt hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Wolfgang Fendler für die Überlassung des Themas, die großartige Betreuung, seine wertvolle, kompetente, fachkundige und stetige Unterstützung bei Auswertung und Niederschrift dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Ramona Huber für die freundliche und sehr gute Zusammenarbeit im Archiv bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, für ihre immerwährende und liebevolle Unterstützung, ihren Zuspruch, ihren Rückhalt während des Entstehungsprozesses und der Fertigstellung dieser Arbeit, aber auch während meines gesamten Studiums.

9. Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

von Hanna Lechner

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Radioembolisation zur Behandlung von Lebermetastasen des Mammakarzinoms:
Nebenwirkung, Therapieansprechen und prognostische Faktoren**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, den _____

Hanna Lechner

10. Publikationen

Fendler W. P. Lechner H. Todica A. et al. Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients. 2016 Apr; 57(4):517-23.

12. Literaturverzeichnis

1. Dr. Kaatsch P., Dr. Spix C., Prof. Dr. Katalinic A., et.al. Krebs in Deutschland 2011/2012: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. ; 2015 [10.01.2016]. 10. Ausgabe:[Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=B29F4459D684E2CDB57257280EA126AB5.2_cid363].
2. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical medicine insights Pathology*. 2015;8:23-31.
3. Kim H, Cho J, Kwon SY, Kang SH. Biologic subtype is a more important prognostic factor than nodal involvement in patients with stages I and II breast carcinoma. *Annals of surgical treatment and research*. 2016;90(1):1-9.
4. Peacock J. *Breast Cancer*: Capstone Press; 2002.
5. Nakagawa S, Miki Y, Miyashita M, Hata S, Takahashi Y, Rai Y, et al. Tumor microenvironment in invasive lobular carcinoma: possible therapeutic targets. *Breast cancer research and treatment*. 2016;155(1):65-75.
6. Langlands F, White J, Kearins O, Cheung S, Burns R, Horgan K, et al. Contralateral breast cancer: incidence according to ductal or lobular phenotype of the primary. *Clinical radiology*. 2016;71(2):159-63.
7. Michaut M, Chin SF, Majewski I, Severson TM, Bismeyer T, de Koning L, et al. Integration of genomic, transcriptomic and proteomic data identifies two biologically distinct subtypes of invasive lobular breast cancer. *Scientific reports*. 2016;6:18517.
8. Ruibal A, Aguiar P, Del Camen Del Rio M, Menendez P, Arias JI, Herranz M. Clinicopathological characteristics of infiltrating lobular breast carcinoma in elderly women: Preliminary results. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(6):1337-40.
9. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. *Breast Cancer: Epidemiology and Etiology*. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014.
10. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer genomics & proteomics*. 2012;9(5):311-20.
11. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(8):591-602.
12. Yagi Y, Sasaki S, Yoshikawa A, Tsukioka Y, Fukushima W, Fujimura T, et al. Metastatic gastric carcinoma from breast cancer mimicking primary linitis plastica: A case report. *Oncology letters*. 2015;10(6):3483-7.
13. Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surgical oncology*. 1999;8(1):35-42.
14. Sun B, Huang Z, Wu S, Ding L, Shen G, Cha L, et al. Cystic brain metastasis is associated with poor prognosis in patients with advanced breast cancer. *Oncotarget*. 2016.
15. Ruiz A, Castro-Benitez C, Sebah M, Giacchetti S, Castro-Santa E, Wicherts DA, et al. Repeat Hepatectomy for Breast Cancer Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2015;22 Suppl 3:1057-66.
16. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, et al. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly

- selected patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(12):1377-83.
17. Kostov DV, Kobakov GL, Yankov DV. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. *Journal of breast cancer*. 2013;16(2):184-92.
 18. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(3):209-12.
 19. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Annals of surgery*. 2006;244(6):897-907; discussion -8.
 20. Clezardin P. Therapeutic targets for bone metastases in breast cancer. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(2):207.
 21. Eichbaum MH, Kaltwasser M, Bruckner T, de Rossi TM, Schneeweiss A, Sohn C. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2006;96(1):53-62.
 22. BacalbaSa N, Balescu I, Dima S, Popescu I. The Role of Re-resection for Breast Cancer Liver Metastases-a Single Center Experience. *Anticancer research*. 2015;35(12):6877-80.
 23. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(7):961-5.
 24. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(3):800-4.
 25. Popperl G, Helmberger T, Munzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2005;20(2):200-8.
 26. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(7):456-63.
 27. Brown NS, Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer Oxidative stress - its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2001;3(5):323.
 28. Park SI, Kim IJ, Lee SJ, Shin MW, Shin WS, Chung YE, et al. Angled Cool-Tip Electrode for Radiofrequency Ablation of Small Superficial Subcapsular Tumors in the Liver: A Feasibility Study. *Korean journal of radiology*. 2016;17(5):742-9.
 29. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001;221(1):159-66.
 30. Hoffmann RT, Paprottka P, Jakobs TF, Trumm CG, Reiser MF. Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). *Abdominal imaging*. 2011;36(6):671-6.
 31. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(1):41-52.
 32. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, et al. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2002;8(1):74-8.
 33. Kan XF, Wang Y, Lin GC, Xia XW, Xiong B, Zhou GF, et al. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for liver metastases from gastrointestinal cancers. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua*

zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban. 2016;36(2):200-4.

34. Swedish Council on Health Technology A. SBU Systematic Review Summaries. Laser-induced Interstitial Thermal Therapy for Liver Metastases. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)

Copyright (c) 2011 by the Swedish Council on Health Technology Assessment.; 2011.

35. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008;247(2):507-15.

36. Murthy R, Kamat P, Nunez R, Salem R. Radioembolization of yttrium-90 microspheres for hepatic malignancy. *Seminars in interventional radiology*. 2008;25(1):48-57.

37. Jakobs T, Hoffmann R, Tatsch K, Trumm C, Reiser M. Therapieresponse von Lebertumoren nach selektiver interner Radiotherapie. *Der Radiologe*. 2008;48(9):839-49.

38. Braat AJ, Huijbregts JE, Molenaar IQ, Borel Rinkes IH, van den Bosch MA, Lam MG. Hepatic radioembolization as a bridge to liver surgery. *Frontiers in oncology*. 2014;4:199.

39. Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT, Tatsch K, Jakobs T, Stieber P, et al. 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.

40. Loveman E, Jones J, Clegg AJ, Picot J, Colquitt JL, Mendes D, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(7):vii-viii, 1-283.

41. Fendler WP, Lechner H, Todica A, Paprottka KJ, Paprottka PM, Jakobs TF, et al. Safety, Efficacy, and Prognostic Factors After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer: A Large Single-Center Experience in 81 Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(4):517-23.

42. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(8):1202-8.

43. Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, Zech CJ, Michl M, Laubender RP, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(3):371-7.

44. Fendler WP, Ilhan H, Paprottka PM, Jakobs TF, Heinemann V, Bartenstein P, et al. Nomogram including pretherapeutic parameters for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *European radiology*. 2015;25(9):2693-700.

45. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(1):13-23.

46. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(8):1736-47.

47. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH publication #09-7473.: NCI, NIH, DHHS; 2009 [updated May 29, 2009]. Available from: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

48. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(3):1078-87.

49. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 2008;112(7):1538-46.
50. Nowicki ML, Cwikla JB, Sankowski AJ, Shcherbinin S, Grimmes J, Celler A, et al. Initial study of radiological and clinical efficacy radioembolization using 188Re-human serum albumin (HSA) microspheres in patients with progressive, unresectable primary or secondary liver cancers. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:1353-62.
51. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):401-7.
52. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MA, Zonnenberg BA, Lam MG, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *European radiology*. 2009;19(4):951-9.
53. 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. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1994;35(10):1637-44.
54. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, et al. Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(21):3016-9.
55. Naymagon S, Warner RR, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub JL, et al. Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(9):2450-8.
56. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomedical imaging and intervention journal*. 2006;2(4):e57.
57. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hanna L, et al. The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. *Cancer*. 2009;115(2):410-8.
58. Castell F, Cook GJ. Quantitative techniques in 18FDG PET scanning in oncology. *British journal of cancer*. 2008;98(10):1597-601.
59. FRANZIUS C, SCIUK J, BRINKSCHMIDT C, JÜRGENS H, SCHOBER O. Evaluation of Chemotherapy Response in Primary Bone Tumors with F-18 FDG Positron Emission Tomography Compared with Histologically Assessed Tumor Necrosis. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25(11):874-81.
60. Rogasch JM, Hofheinz F, Lougovski A, Furth C, Ruf J, Grosser OS, et al. The influence of different signal-to-background ratios on spatial resolution and F18-FDG-PET quantification using point spread function and time-of-flight reconstruction. *EJNMMI physics*. 2014;1(1):12.
61. Luboldt W, Wiedemann B, Fischer S, Bodelle B, Luboldt HJ, Grunwald F, et al. Focal colorectal uptake in (18)FDG-PET/CT: maximum standard uptake value as a trigger in a semi-automated screening setting. *European journal of medical research*. 2016;21(1):2.
62. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2000;41(10):1673-81.
63. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Jr., Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(2):412-25.
64. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7(8):2357-62.

65. Müller R-P, Seegenschmiedt MH, Höffken K, Junginger T, Sauer H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt International 1999;489(96):8.
66. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2008;19(5):683-90.
67. Union internationale contre le cancer [updated 31.10.201524.01.2016]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Union_internationale_contre_le_cancer.
68. Cianni R, Pelle G, Notarianni E, Saltarelli A, Rabuffi P, Bagni O, et al. Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. European radiology. 2013;23(1):182-9.
69. Gordon AC, Gradishar WJ, Kaklamani VG, Thuluvath AJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2014;25(10):1523-32, 32.e1-2.
70. Saxena A, Kapoor J, Meteling B, Morris DL, Bester L. Yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemoresistant breast cancer liver metastases: a large single-center experience of 40 patients. Annals of surgical oncology. 2014;21(4):1296-303.
71. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. Journal of surgical oncology. 1983;23(3):175-80.
72. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee TK, Yu M, Lewandowski RJ, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2007;18(5):621-8.
73. Lam MG, Banerjee S, Louie JD, Abdelmaksoud MH, Iagaru AH, Ennen RE, et al. Root cause analysis of gastroduodenal ulceration after yttrium-90 radioembolization. Cardiovascular and interventional radiology. 2013;36(6):1536-47.
74. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. Nature. 2002;416(6878):279-80.
75. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Meyer C, Habibi E, Biersack HJ, Ezziddin S. The importance of Tc-MAA SPECT/CT for therapy planning of radioembolization in a patient treated with bevacizumab. Clinical nuclear medicine. 2012;37(11):1129-30.
76. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut; 2016 [04.03.2017]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Epidemiologie_node.html;jsessionid=4C502322B7B6B5D36D965E6FBFA54BFB.2_cid372.
77. Nickkholgh A, Mehrabi A. Liver metastases from breast cancer. Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases: Springer; 2015. p. 15-31.