

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Radiologie  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und Überleben nach  
Transarterieller Chemoembolisation (TACE)  
von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms  
– eine retrospektive Untersuchung**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Maximilian Lahrsow

aus Würzburg

Frankfurt am Main, 2017

Dekan:	Prof. Dr. Joseph M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Thomas J. Vogl
Korreferent:	Prof. Dr. Franz Rödel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.06.2018

Meiner Verlobten und meinem Vater gewidmet, die mich immer unterstützt haben

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung .....	5
2	Material und Methoden .....	8
2.1	Patientenkollektiv .....	8
2.2	Interventionelle Therapien .....	12
2.2.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE).....	12
2.2.2	Perkutane thermische Ablation.....	15
2.2.3	Bildgebung und Therapieprotokolle.....	16
2.3	Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (DWI) .....	17
2.4	Quantitative und statistische Auswertung.....	20
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Vorhersagewert der DWI auf das Therapieansprechen .....	22
3.2	Einfluss der Kombination der Chemotherapeutika auf das Therapieansprechen .....	28
3.3	Allgemeines Therapieansprechen .....	30
3.4	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier.....	31
3.5	Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier.....	32
3.6	Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionfreie Überleben der palliativ behandelten Kohorte .....	33
3.7	Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionfreie Überleben der neoadjuvant behandelten Kohorte .....	35
4	Diskussion .....	38
5	Zusammenfassung .....	50
6	Summary.....	52
7	Literaturverzeichnis .....	54
8	Anhang .....	62
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	62
8.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	63
9	Danksagung .....	64
10	Lebenslauf .....	65
11	Schriftliche Erklärung .....	67

## 1 Einleitung

Mit über 73.000 Neuerkrankungen und ca. 27.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland stellt das kolorektale Karzinom (KRK) eine der häufigsten malignen Tumorentitäten dar. Die Lebenszeitinzidenz liegt mit circa 6 Prozent entsprechend hoch.<sup>1</sup> In Europa war im Jahre 2012 das kolorektale Karzinom die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung und gleichzeitig die zweithäufigste durch Krebs bedingte Todesursache.<sup>2</sup>

Die Leber ist dabei der häufigste Ort extralymphatischer Metastasen von kolorektalen Karzinomen. Bei circa 60 Prozent aller Patienten mit Metastasen des KRK ist im Krankheitsverlauf die Leber mitbetroffen.<sup>3</sup> Bei bis zu 25 % der Patienten werden bereits bei Diagnose des Primärtumors synchrone Lebermetastasen festgestellt.<sup>4</sup> Es wird davon ausgegangen, dass bei weiteren 30 % der Patienten bereits okkulte Mikrometastasen in der Leber vorliegen, die in der bildgebenden Diagnostik nicht detektiert werden können.<sup>5</sup>

Eine Lebermetastasierung ist mit einer sehr ungünstigen Prognose vergesellschaftet,<sup>6,7</sup> das mediane Überleben von unbehandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome ist mit 6,9 Monaten in der Literatur angegeben.<sup>8</sup>

Standard in der Behandlung des lebermetastasierten kolorektalen Karzinoms ist heute in der Regel eine multimodale Therapie, welche zuvor in interdisziplinären Tumorkonferenzen individuell für jeden Patienten diskutiert wird. Liegen primär resezierbare Lebermetastasen vor, so gilt die chirurgische Entfernung als therapeutischer Goldstandard. Hierbei besteht eine Chance auf Heilung.<sup>9</sup>

Allerdings kommen lediglich zwischen 10 und 20 Prozent der Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome für eine solche Resektion in Frage. Eine ungünstige anatomische Lage der Lebermetastasen, eine reduzierte Funktion des restlichen Leberparenchyms und ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten limitieren chirurgische Resektionsmöglichkeiten.<sup>10</sup>

Nach kurativer Resektion von isolierten Lebermetastasen wird von 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 25 und 50 % berichtet. Die perioperative Letalität wird heutzutage in der Literatur mit 1 bis 2 % angegeben.<sup>11,12</sup> Eine hohe Rezidivrate nach chirurgischer Resektion stellt ein weiteres Problem in der Versorgung kolorektaler Lebermetastasen dar.<sup>13,14</sup>

Noch besteht Uneinigkeit darüber, ob und in welcher Form bei einer primären Resektabilität von Lebermetastasen eine perioperative (neoadjuvant oder adjuvant) systemische Chemotherapie erfolgen soll.<sup>15</sup>

Für Patienten mit primär nicht resezierbaren Metastasen sehen die Leitlinien eine systemische Chemotherapie vor, mit dem Ziel einen Zustand der sekundären Resektabilität zu erreichen. Allerdings besteht noch erheblicher Bedarf an Studien, um die wirkungsvollste Kombination an Chemotherapeutika zu eruieren.<sup>16,17</sup> Neben den klassischen Zytostatika stehen heute auch zielgerichtete Substanzen zur Verfügung, die in der Regel begleitend zu einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden. Diese monoklonalen Antikörper unterbinden auf molekularbiologischer Ebene Signalwege, die für das Wachstum der Tumorzellen von Bedeutung sind. Der Einsatz solcher sogenannten „Biologicals“ unterstreicht nochmals das Prinzip einer auf den Patienten individuell zugeschnittenen Therapie.<sup>9,18,19</sup>

Eine palliative Behandlung mittels systemisch verabreichten Chemotherapeutika ist auch die Therapie der Wahl bei Patienten mit multiplen Lebermetastasen ohne Aussicht auf Resektion oder mit Rezidiv nach vorangegangener Metastasenresektion. Damit wird angestrebt, das progressionsfreie Überleben zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten.<sup>18,19</sup>

Als Alternative zu den erwähnten Therapien haben sich diverse minimal-invasive Eingriffe aus der Domäne der interventionellen Radiologie etabliert, die in verschiedenen Stadien einer Lebermetastasierung Anwendung finden.<sup>20</sup>

Ein solcher Eingriff stellt die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) dar, ein katheter-gestütztes, intravaskuläres Verfahren zur lokalen Behandlung von Lebertumoren. Vor allem für Patienten in einer palliativen Situation ohne Ansprechen auf systemische Chemotherapie und Inoperabilität, ist die TACE eine wirkungsvolle und zugleich sichere Therapieoption.<sup>21</sup>

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, eine Transarterielle Chemoembolisation neoadjuvant einzusetzen und mit anderen interventionellen Therapien, wie einer perkutanen thermischen Ablation, zu kombinieren.<sup>20,22,23</sup>

Insgesamt ist die TACE jedoch kein standardisiertes Therapieverfahren und es bestehen je nach Institut, erhebliche Unterschiede in der Durchführung und in der Wahl der verwendeten Chemotherapeutika und Embolisate.

Das Ansprechen von Lebermetastasen auf eine TACE wird typischerweise anhand einer Größenänderung der Tumoren beurteilt. Jedoch gewinnen funktionelle Biomarker eine immer höhere klinische Bedeutung, um ein frühes Therapieansprechen vorhersagen zu können, vorzugsweise bevor es zu einer morphologischen Änderung kommt.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten retrospektiv zu bestimmen, die sich in den letzten 15 Jahren einer Lipiodol-basierten Transarteriellen Chemoembolisation im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unterzogen haben. Dabei wurden Patienten untersucht, die mittels einer TACE entweder palliativ oder neoadjuvant, vor einer weiterführenden perkutanen thermischen Ablation, behandelt wurden. Zusätzlich wurden mögliche prognostische Einflussfaktoren dieser beiden Gruppen untersucht, die das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben potentiell beeinflussen. Darüber hinaus wurde geprüft, welche Kombination von Chemotherapeutika mit einem verbesserten Ansprechen nach TACE einhergeht.

Ferner wurde in einer kleinen Subgruppenanalyse erörtert, ob die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung eine Vorhersage über das Ansprechen von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome treffen kann.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

452 Patienten [181 Frauen (40% der gesamten Patientenpopulation) und 271 Männer (60%), Durchschnittsalter 61,9 Jahre, Spannweite 23,3 – 86,2 Jahre] mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome wurden zwischen Januar 2001 und Dezember 2015 mittels Transarterieller Chemoembolisation behandelt. Bei 113 Patienten (25%) war der Primärtumor im Sigma, bei 164 (36,3%) im Kolon und bei 124 (27,4%) im Rektum lokalisiert. Bei 51 Patienten (11,3%) wurde die Lokalisation als kolorektal angegeben.

Der Primärtumor wurde bei allen Patienten in toto operativ entfernt, bevor sie sich einer interventionellen Therapie unterzogen.

Die lokale Ausdehnung des Primärtumors wurde bei 4 Patienten (0,8%) mit T1 der TNM-Klassifikation angegeben, bei 35 Patienten (7,7%) mit T2, bei 322 Patienten (71,3%) mit T3 und bei 91 Patienten (20,2%) mit T4. Der Lymphknotenbefall durch den Primärtumor wurde bei 93 Patienten (20,6%) mit N0 der TNM-Klassifikation angegeben, bei 208 Patienten (45,9%) mit N1 und bei 151 Patienten (33,5%) mit N2.

Bei 291 Patienten (64,3%) lag bei der Diagnose des Primärtumors eine synchrone Lebermetastasierung vor, wohingegen bei 161 Patienten (35,7%) im Krankheitsverlauf metachrone Lebermetastasen festgestellt wurden.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden Patienten inkludiert, die eine inoperable Lebermetastasierung, Kontraindikationen gegen eine chirurgische Metastasenresektion oder eine Rezidivsituation nach vorausgegangenem Resektionsversuch aufwiesen.

127 der Patienten (28,1%) unterzogen sich einer chirurgischen Lebermetastasenresektion vor TACE Therapie. Auch Patienten die einen Progress der Lebermetastasierung nach systemischer Chemotherapie zeigten oder diese aufgrund von schwerer Nebenwirkungen beenden mussten, wurden in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

Zum Zeitpunkt der ersten TACE lagen bei 97 Patienten (21,5%) auch extrahepatische Metastasen vor, wobei die Mehrheit (78 Patienten) dieser pulmonal lokalisiert war. 10 Patienten zeigten vor der interventionellen Therapie peritoneale- und 7 Patienten ossäre



Filiae. Bei zwei Patienten wurden Metastasen in mehreren extrahepatischen Organen festgestellt.

Im Verlauf der Therapie entwickelten weitere 84 Patienten (18,6%) extrahepatische Metastasen.

Anzahl, Lage und maximaler axialer Durchmesser von typischen Lebermetastasen<sup>24</sup> wurden bestimmt und in den Ergebnissen festgehalten. Bei 71 Patienten (15,7%) lag 1 Metastase vor, bei 55 Patienten (12,2%) zeigten sich 2 Metastasen und 249 Patienten (72,1%) wiesen  $\geq 3$  Lebermetastasen auf. Eine bilobäre hepatische Metastasierung wurde bei 352 Patienten (77,9%) festgestellt, während bei 100 Patienten (22,1%) eine unilobäre Metastasierung vorlag. Der durchschnittliche Durchmesser der Lebermetastasen lag vor Chemoembolisation bei 42 mm (Spannweite 5 – 156 mm).

Die Patienteneigenschaften der gesamten Patientenpopulation sowie der palliativ und neoadjuvant behandelten Kohorten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Diese Patientenmerkmale wurden später als Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, jeweils für die palliative und neoadjuvante Gruppe, getestet.

233 Patienten wurden palliativ nur mittels TACE behandelt, während bei 219 Patienten ein neoadjuvantes Konzept verfolgt wurde. Patienten, die sich einer neoadjuvanten TACE unterzogen, wurden nachfolgend mittels perkutaner thermischer Ablation, entweder Mikrowellenablation (MWA) oder Laserablation (Laser-induced thermotherapy - LITT) behandelt. Bei 116 Patienten in der neoadjuvanten Gruppe war bereits vor TACE Therapie eine thermische Ablation indiziert, jedoch unterzogen sich diese Patienten einer Chemoembolisation um die Tumolvaskularität und -aktivität zu reduzieren, um so den Effekt der thermischen Ablation zu maximieren.<sup>25,26</sup> Bei 103 Patienten wurde durch die TACE eine Größenreduktion von Metastasen erzielt, sodass diese sich für eine Ablation qualifizierten. Alle Patienten in der palliativen sowie in der neoadjuvanten Gruppe unterzogen sich mindestens drei Chemoembolisationen.

Insgesamt wurden 2.654 Chemoembolisationen durchgeführt (durchschnittlich 5,9 pro Patient, Spannweite 3-35). Eine Ablation konnte bei einer maximalen Anzahl von 5 Lebermetastasen mit einem maximalen Durchmesser  $\leq 5$  cm pro Metastase durchgeführt werden. Bei 219 Patienten wurden insgesamt 427 Ablationen im Anschluss an eine Therapie mit TACE durchgeführt (durchschnittlich 2 pro Patient, Spannweite 1-5). Alle Patientendaten wurden retrospektiv untersucht.

<b>Patientenmerkmal</b>	<b>Absolute Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Anzahl Patienten palliative Gruppe</b>	<b>Anzahl Patienten neoadjuvante Gruppe</b>
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	181 (40)	94	87
männlich	271 (60)	132	139
<b>Lokalisation Primärtumor</b>			
Sigma	113 (25)	54	59
Kolon	164 (36,3)	80	84
Rektum	124 (27,4)	59	65
Kolorektal	51 (11,3)	40	11
<b>T der TNM Klassifikation</b>			
T1	4 (0,8)	2	2
T2	35 (7,7)	17	18
T3	322 (71,3)	171	151
T4	91 (20,2)	43	48
<b>N der TNM Klassifikation</b>			
N0	93 (20,6)	41	52
N1	208 (45,9)	101	107
N2	151 (33,5)	91	60
<b>Extrahepatische Metastasen vor TACE</b>			
Ja	97 (21,5)	59	38
Nein	355 (78,5)	174	181
<b>Zeitliches Auftreten der Lebermetastasen</b>			
Metachron	161 (35,7)	95	66
Synchron	291 (64,3)	138	153
<b>Chirurgische Resektion von Metastasen vor TACE</b>			
Ja	127 (28,1)	52	75
Nein	325 (71,9)	181	144
<b>Anzahl Lebermetastasen</b>			
1	71 (15,7)	21	50

## Material und Methoden

2	55 (12,2)	13	42
3 and more	326 (72,1)	199	127
Lokalisation der Lebermetastasen			
Bilobär	352 (77,9)	205	147
Unilobär	100 (22,1)	28	72
Ablationsmethode			
Mikrowellenablation	91(41,6% der neoadjuvanten Gruppe)	-	91
Laserablation	128 (58,4% der neoadjuvanten Gruppe)	-	128
Durschnittliches Alter	61,9 Jahre (Spannweite 23,3-86,2)	61,5 Jahre (Spannweite 23,3- 86,2)	62,4 Jahre (Spannweite 34,7- 84,1)
Durchschnittlicher Durchmesser Metastasen	42 mm (Spannweite 5- 156, SD 23,58)	51 mm (Spannweite 11- 156, SD 24,81)	31 mm (Spannweite 5- 134, SD 16,51)

**Tabelle 1** Patienteneigenschaften

## 2.2 Interventionelle Therapien

### 2.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Grundlage transarterieller Therapieverfahren maligner Lebertumoren ist die duale Blutversorgung der Leber durch die Arteria hepatica und die Vena porta.<sup>27</sup> Während das Leberparenchym überwiegend über die Portalvene mit Blut versorgt wird speisen Tumoren der Leber ihre Blutversorgung vor allem aus Ästen der Arteria hepatica.<sup>28</sup>

Bei transarteriellen Verfahren erfolgt nach Lokalanästhesie die Punktion der Arteria femoralis superficialis in Seldinger Technik.<sup>29</sup> Unter angiographischer Kontrolle wird mittels eines 4-French Katheters der Truncus coelicus sondiert und in die Arteria hepatica propria sowie in Tumor-versorgende Segmentarterien vorgeschoben.

Eine selektive Sondierung dieser Tumorgefäße mittels Angiographiekatheter erlaubt eine intraarterielle Injektion von Chemotherapeutika (Transarterielle Chemoperfusion – TACP) und Embolisatmaterialien (Transarterielle Embolisation – TAE). Das gesunde Lebergewebe wird durch dieses selektive Verfahren geschont.<sup>21</sup> Die Kombination beider Verfahren wird als Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bezeichnet.<sup>22</sup>

Die direkte Applikation von Chemotherapeutika in die Tumorarterien führt zu einer höheren intratumoralen Konzentration der Zytostatika als eine systemische Chemotherapie<sup>30</sup> und die Embolisation der Tumorgefäße verlängert die Kontaktzeit zwischen Tumorgewebe und Chemotherapeutikum.<sup>31</sup>

Bei den Chemotherapeutika die in der Studienpopulation benutzt wurden, handelte es sich um Mitomycin C (Medac 8mg/m<sup>2</sup>; Hamburg, Deutschland), Gemcitabine (Gemzar 1,000mg/m<sup>2</sup>; Eli Lilly & Company; Indianapolis, USA), Irinotecan (Campto 150mg/m<sup>2</sup>; Pfizer Pharma; Karlsruhe, Deutschland) und Cisplatin (Cisplatin Teva 35mg/m<sup>2</sup>; Teva; Radebeul, Deutschland).

In der vorliegenden Arbeit erhielten 44 Patienten (9,7%) ein einzelnes Chemotherapeutikum während der TACE. Dabei handelte es sich entweder um Mitomycin (44 Patienten) oder um Irinotecan (19 Patienten). 134 Patienten (29,7%) wurden entweder mit einer Kombination aus Mitomycin und Irinotecan (66 Patienten) oder Mitomycin und Gemcitabine (68 Patienten) behandelt.

Die Mehrheit der Studienpopulation, 274 Patienten (60,6%), erhielt eine dreifache Kombination an Chemotherapeutika bestehend aus Mitomycin, Irinotecan und Cisplatin (245 Patienten) oder Mitomycin, Gemcitabine und Cisplatin (29 Patienten).

Die unterschiedlichen Kombinationen an Chemotherapeutika (entweder als Single-, Double- oder Triple-Kombination) wurden auf ihren Einfluss auf das Ansprechen auf TACE in Form einer Größenreduktion getestet.

Die Auswahl der Chemotherapeutika die während der TACE appliziert wurden richtete sich nach den Zytostatika die in den vorherigen systemischen Chemotherapien verwendet wurden. Patienten die im Vorfeld mit einer Irinotecan-basierten systemischen Chemotherapie therapiert wurden, wurden mit einer Kombination aus Mitomycin und Gemcitabine chemoembolisiert. Dagegen wurde bei Patienten die sich einer Oxaliplatin-basierten systemischen Chemotherapie unterzogen hatte eine Kombination aus Mitomycin und Irinotecan während der TACE benutzt.

Patienten die mit einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt wurden, die Oxaliplatin und Irinotecan enthielt, erfolgte bis zum Jahre 2006 nur eine TACE mittels Mitomycin. Ab 2006 wurden solche Patienten mit einer Dreifachkombination aus Mitomycin, Irinotecan und Cisplatin therapiert.

Patienten, die Nebenwirkungen unter Irinotecan zeigten oder aber sich anderen als den erwähnten systemischen Chemotherapieprotokollen unterzogen hatten, erhielten eine Dreifachkombination bestehend aus Mitomycin, Gemcitabine und Cisplatin während TACE Therapie.

Tab. 2 fasst die verwendeten Chemotherapeutika-Kombinationen zusammen.

Nach der Applikation der Chemotherapeutika erfolgte die Embolisation bei allen Patienten mittels einer Maximaldosis von 10 ml ethiodiertem Öl (Lipiodol; Guerbet; Frankreich) und mit 200-450 mg abbaubaren Stärkemikrosphären (EmboCept 200µm; PharmaCept; Deutschland).<sup>22</sup> Dies geschah, bis eine Stase des Blutflusses in den tumorversorgenden Gefäßen unter fluoroskopischer Kontrolle beobachtet wurde.

Eine solche Lipiodol-basierte Chemoembolisation wird auch als „conventional“ TACE (cTACE) bezeichnet.<sup>32,33</sup>

Insgesamt wurden 2.654 Chemoembolisationen durchgeführt (durchschnittlich 5,9 TACE je Patient, Spannweite 3-35). Patienten unterzogen sich wiederholt TACE

Eingriffen in 4-wöchigen Abständen. Es gab keine vorbestimmte Anzahl an TACE Prozeduren für jeden Patienten.

Ausschlusskriterien für eine Aufnahme in der Untersuchung bildeten die folgenden, allgemeinen Kontraindikationen gegen eine Chemoembolisation: eine Tumorlast von mehr als 70% des Leberparenchyms, schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <70%), Synthesestörung der Leber (Serumalbumin <2.0mg/dl, INR >1.5), hohes absolutes Serumbilirubin (>3mg/dl), Nierenversagen (Serumkreatinin >2mg/dl), komplette oder partielle Portalvenenthrombose, Aszites und schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen.

Patienten die sich weniger als drei TACE Prozeduren unterzogen, wurden von dieser Arbeit ausgeschlossen. Auch Patienten die sich bereits vor der Chemoembolisation einer thermischen Ablation unterzogen hatten, wurden ausgeschlossen.

<b>Chemotherapeutikum Kombination</b>	<b>Single</b>	<b>Double</b>	<b>Triple</b>
Während cTACE benutzte Chemotherapeutika	Mitomycin (genutzt bis 2006)	Mitomycin+Irinotecan oder Mitomycin+Gemcitabine	Mitomycin+Irinotecan+Cisplatin (genutzt ab 2006) oder Mitomycin+Gemcitabine+Cisplatin (falls Nebenwirkungen unter Irinotecan)
Anzahl Patienten (%)	44 (9,7)	134 (29,7), M+I: 66Pa/ M+G: 68Pa	274 (60,6), M+I+C: 245Pa/ M+G+C: 29Pa
Vorangegangene systemische Chemotherapie	Oxaliplatin- und Irinotecan-beeinhaltend	Oxaliplatin-basiert oder Irinotecan-basiert	Oxaliplatin- und Irinotecan-beeinhaltend oder andere Chemotherapieprotokolle neben der erwähnten
Durschnittlicher Durchmesser Metastasen	40 mm (Spannweite 15-104, SD 22,54)	44 mm (Spannweite 10-117, SD 17,64)	41 mm (Spannweite 5-156, SD 26,00)

**Tabelle 2** Zusammenfassung der verwendeten Chemotherapeutika

### **2.2.2 Perkutane thermische Ablation**

219 der Patienten unterzogen sich nach der TACE einer weiterführenden perkutanen thermischen Ablation, wobei 85 Patienten mittels Mikrowellenablation (MWA) und 134 Patienten mittels Laserablation (engl. Laser-induced thermotherapy - LITT) behandelt wurden.

Bei der perkutanen thermischen Ablation wird unter aseptischen Bedingungen nach Lokalanästhesie und Verabreichung eines intravenösen Analgetikums unter CT-Steuerung eine Nadel (eine Antenne bei der MWA und eine Lasefaser bei der LITT) in den Tumor eingeführt.

Bei der Mikrowellenablation wird eine Koagulationsnekrose mit einem elektrischen Wechselfeld von 900-2450 MHz erzielt, welches zu einer Rotation von Wassermolekülen führt und Hitze generiert.<sup>34</sup>

Bei der Laserablation wird Hitze mittels eines Neodymium:Yttrium-Aluminium-Garnet-(Nd:YAG-)-Lasers mit einer Wellenlänge von 1.064 nm erzeugt.

Bei der LITT erfolgte nach CT-gesteuerter Punktion einer Läsion der Transport des Patienten in einen MRT-Scanner. Während der LITT wurde die Ablation mittels hitze-sensitiver T1-gewichteten MRT-Sequenzen visualisiert.<sup>35,36</sup>

Kriterium für eine Ablation war eine maximale Anzahl von 5 Lebermetastasen mit einem maximalen Durchmesser von  $\leq 5$  cm je Metastase.

Bei 219 Patienten wurden 427 Ablationen nach TACE durchgeführt (durchschnittlich 2 Ablationen je Patient, Spannweite 1-5).

Kein Patient unterzog sich einer thermischen Ablation vor der Therapie mit TACE.

### 2.2.3 Bildgebung und Therapieprotokolle

Vor der ersten Chemoembolisation wurden native und kontrastmittelverstärkte T1- und T2-gewichtete MRT Aufnahmen unter Verwendung von 0,1 mmol Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland), Gadotersäure (Dotarem; Guerbet; Frankreich) oder Gadobutrol (Gadovist; Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) pro Kilogramm Körpergewicht durchgeführt.

Alle MRT-Bildgebungen erfolgte an einem 3 Tesla (Magnetom Trio; Siemens, Erlangen, Germany) und zwei 1,5 Tesla (Magnetom Espree oder Avanto; Siemens, Erlangen, Germany) Scanner.

Um den technischen Erfolg der TACE zu bestimmen erfolgte 24 Stunden nach der Prozedur eine native Computertomographie (Somatom Sensation 16, Plus 4 oder Definition AS; Siemens, Erlangen, Deutschland) um die Lipiodoleinlagerung in und um die Lebermetastasen zu dokumentieren.

Einen Monat nach jeder TACE wurde das Therapieansprechen mithilfe von nativen MRT Aufnahmen (T1-gewichteten Spinecho- (SE) und T1-gewichteten Gradientecho- (GRE) Sequenzen) bestimmt.

Das Ansprechen von Lebertumoren auf TACE wird in der klinischen Routine mittels den ‚Response Evaluation Criteria in Solid Tumors‘ (RECIST) bestimmt. Grundlage hierfür ist die Größenänderung des Durchmessers der Zielläsionen in der axialen Ebene in einer Bildgebungsmodalität.<sup>37</sup>

Für die vorliegende Arbeit wurde die exakte Größenänderung der Lebermetastasen in Prozent nach jeder TACE dokumentiert.

Patienten die einen Größenregress oder eine Stabilisierung der Lebermetastasierung zeigten, aber nicht für eine Ablation in Frage kamen, wurden weitere Chemoembolisationen durchgeführt bis ein Progress der Metastasen beobachtet wurde, der Patient die Einschlusskriterien noch immer erfüllte und eine Fortsetzung der Therapie wünschte.

Patienten welche sich einer thermischen Ablation unterzogen, wurden innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff mittels kontrastmittelverstärkter MRT-Bildgebung untersucht. Dieselbe Untersuchung wurde alle drei Monate regelmäßig nach Abschluss der Ablationstherapie durchgeführt.



### 2.3 Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (DWI)

In der klinischen Routine erfolgt die Beurteilung über ein Ansprechen von Lebermetastasen auf TACE mittels MRT- oder CT-Bildgebung, bei der eine Größenänderung von Tumoren dokumentiert wird.<sup>37</sup> In diesem Zusammenhang ist es wichtig, funktionelle Biomarker zu identifizieren die frühzeitig auf ein Therapieansprechen hindeuten können. Solche Biomarker könnten zu einer Änderung oder einem Abbruch ineffektiver Therapien führen.

Ein solcher potentieller Biomarker ist der apparente Diffusionskoeffizient (engl. apparent diffusion coefficient - ADC), der mittels diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung (engl. diffusion-weighted MR-imaging – DWI) bestimmt wird.<sup>38</sup>

Das Ausmaß der Diffusion ist durch Zelleigenschaften eingeschränkt, da Zelldichte und –organisation, sowie Mikrozirkulation die freie Bewegung von Wassermolekülen beeinflusst. Beispielsweise ist die Diffusion im Intrazellularraum, im Vergleich zum Extrazellularraum, durch die Zellmembran als natürliche Barriere eingeschränkt.

Die Diffusion ist auch innerhalb maligner Tumoren und Abszesse eingeschränkt, da dort eine erhöhte Zelldichte vorherrscht. Im Gegenteil dazu ist in nekrotischen Geweben und in Zysten die Diffusion erleichtert. Bei der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung erfolgt eine Quantifizierung der Diffusion durch den genannten apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC Wert).<sup>39,40</sup>

Studien zeigten bereits, dass die DWI in der Abdominalbildgebung genutzt werden kann, um Leberläsionen zu charakterisieren.<sup>41,42</sup> Zusätzlich wurde der ADC-Wert bereits genutzt um ein Ansprechen auf TACE beim Hepatozellulären Karzinom (HCC)<sup>43,44</sup> und bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren<sup>45-47</sup> vorherzusagen.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 34 der 452 Patienten untersucht, ob die ADC Wert Bestimmung einen Vorhersagewert über das Ansprechen von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome nach TACE ermöglicht.

Insgesamt wurden 55 Lebermetastasen von den 34 Patienten untersucht, (durchschnittlich 1,6 Metastasen pro Patient) die zwischen April 2010 und November 2015 mittels TACE behandelt wurden. Die Patienteneigenschaften dieses Subkollektivs sind in Tab. 3 zusammengefasst. Insgesamt wurden 212 Chemoembolisationen in dieser Subgruppe durchgeführt (durchschnittlich 6,2 TACE pro Patient, Spannweite 3 – 16).

Auch die Patienten in diesem Subkollektiv erhielten mindestens drei TACE Sitzungen im Abstand von 4 Wochen.

Alle Patienten die mittels diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung untersucht wurden, erhielten die Dreifachkombination an Chemotherapeutika, bestehend aus Mitomycin C (Medac 8mg/m<sup>2</sup>; Deutschland), Irinotecan (Campto 150mg/m<sup>2</sup>, Pfizer Pharma; Deutschland) und Cisplatin (Cisplatin Teva 35mg/m<sup>2</sup>, Teva; Deutschland). Anschließend erfolgte die Embolisation mittels Lipiodol und EmboCept wie unter 2.2.1 beschrieben.

Zu den bereits genannten Standardsequenzen wurden bei dieser Gruppe zusätzlich diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen in axialer Schichtführung vor der TACE Therapie sowie einen Monat nach der ersten Chemoembolisation angefertigt.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung erfolgte in „breath-hold Technik“ mit b-Werten von 50, 400 und 800 s/mm<sup>2</sup> (repetition time=950 ms, echo time=82 ms, slice thickness=6 mm, field of view=380 mm und matrix size 91x192).

Alle Patienten bei denen die diffusionsgewichtete Bildgebung erfolgte, wurden an dem Gleichen 1,5 Tesla MRT Scanner untersucht (Magnetom Espree; Siemens; Deutschland).

ADC Werte wurden aus den ADC Karten extrahiert, indem manuell eine ‚Region of Interest‘ (ROI) um die zu untersuchende Läsion gezeichnet wurde. Diese ADC Karten wurden automatisch durch das PACS System erstellt, welche einer Studie zufolge genauso präzise sind wie Karten die durch spezielle Computerprogramme generiert werden.<sup>48</sup>

Prozentuale Änderungen von ADC Werten zwischen den Messzeitpunkten wurden berechnet.

Aus den MRT-Aufnahmen vor TACE Therapie wurden maximal zwei Metastasen je Patient für eine repetitive diffusionsgewichtete Bildgebung ausgewählt. Der Grund hierfür war, dass Patienten mit einer großen Anzahl an Metastasen einen potentiellen statistischen Bias darstellen können. Nur Metastasen mit einer Größe von  $\geq 10$  mm wurden inkludiert, wobei nach Möglichkeit die größten Metastasen ausgewählt wurden. Metastasen mit enger Lagebeziehung zueinander wurden ausgeschlossen, da ein Konfluieren von Metastasen unter Therapie eine genaue Größen- und Diffusionsmessung einschränken kann.<sup>49</sup>

Metastasen im linken Leberlappen, mit enger Lagebeziehung zu Blutgefäßen oder mit Artefakten in den ADC Karten, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen, da dies eine genaue ADC Messung negativ beeinflusst.<sup>50</sup>

Von den ausgewählten Metastasen wurden die ADC Werte und der maximale axiale Durchmesser aufgezeichnet.

Das Ansprechen auf Therapie wurde für jede Metastase individuell berechnet, indem die prozentuale Größenänderung zu zwei Zeitpunkten berechnet wurde. Bei den Zeitpunkten handelt es sich zum einen um, einen Monat nach Beginn der TACE Therapie sowie einen Monat nach der dritten TACE (drei Monate nach Therapiebeginn). Der zweite Zeitpunkt zum Beurteilen des Therapieansprechens wurde gewählt da Studien darauf hindeuten, dass ein maximales Ansprechen (engl. Response) nach drei TACE-Prozeduren erzielt wird.<sup>51</sup>

In dieser Subpopulation wurden Metastasen, die eine Reduktion von  $\geq 30\%$  im axialen Durchmesser nach TACE zeigten als „Responding Lesion“ kategorisiert, während alle anderen als „Non-Responding Lesion“ klassifiziert wurden.

<b>Patientmerkmal</b>	<b>Wert</b>
Anzahl Patienten	34
Anzahl untersuchter Metastasen	55
Durchschnittliches Alter	63,1 Jahre (Spannweite 41,9 – 82,5)
Geschlecht - m/w	16/18
Lokalisation des Primärtumors	
Sigma	8
Kolon	18
Rektum	8
Absolute Anzahl Lebermetastasen	
1 oder 2	6
3 oder 4	4
5 oder mehr	24
Lokalisation Lebermetastasen - unilobär/bilobär	2/32
Extrahepatische Metastasen vor TACE – Ja/Nein	8/26

**Tabelle 3** Eigenschaften der Patientengruppe die zusätzlich mittels diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung (DWI) untersucht wurden

## 2.4 Quantitative und statistische Auswertung

Die vorliegende retrospektive Arbeit wurde durch die hiesige Ethikkommission genehmigt.

Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode ab der ersten TACE Sitzung für die Gesamtstudienpopulation und die palliativ und neoadjuvant behandelte Kohorte separat berechnet.

Das Todesdatum des Patienten wurde als Endpunkt der Gesamtüberlebensanalyse definiert. Alternativ wurde als Endpunkt das Datum des letzten Kontaktes herangezogen, falls der Patient am Ende dieser Arbeit noch am Leben war oder der Nachbeobachtung verloren ging.

Der Endpunkt des progressionsfreien Überlebens wurde als Progress behandelter Lebermetastasen oder Detektion neuer Lebermetastasen definiert.

Patienten die einen Progress zeigten wurden in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und mit systemischer oder lokoregionaler Chemotherapie weiterbehandelt.

Die institutseigene Patientendatenbank, sowie Patientenakten und Arztbriefe lieferten klinische Angaben über die Patienten in der vorliegenden Arbeit. Anzahl, Lage, Größe und Therapieansprechen von Lebermetastasen wurden durch Auswertung von MRT Aufnahmen an einer PACS Arbeitsstation retrospektiv bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem "Statistical Package for the Social Science statistics" Version 23.0 (SPSS Statistics; IBM, Chicago, USA). P-Werte  $<0,05$  galten als statistisch signifikant.

Die Überlebensraten zwischen den palliativen und neoadjuvanten Kohorten wurden mittels des Log-rank Tests verglichen.

In der Überlebensanalyse wurden mögliche Prognosefaktoren auf ihren Vorhersagewert statistisch getestet. Kategoriale Variablen wurden mittels Log-rank Test evaluiert, während stetige Variablen mittels Cox Regression getestet wurden.

Die folgenden Faktoren wurden auf ihren prognostischen Wert in Bezug auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben für die palliativ und neoadjuvant behandelte Patientenkohorte getestet: Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors, T- und N-Stadium der TNM Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des KKR, extrahepatische Metastasen vor der ersten cTACE, zeitliches Auftreten der Lebermetastasen in Bezug auf den Primärtumor, chirurgischer Resektionsversuch der

Lebermetastasen vor der ersten cTACE, Anzahl der Lebermetastasen, Lokalisation der Metastasen innerhalb der Leber, Alter bei der ersten cTACE und durchschnittlicher axialer Durchmesser der therapierten Metastasen.

Nach der dritten TACE wurde der Einfluss der Chemotherapeutika Kombinationen auf das Ansprechen evaluiert. Der Unterschied im Therapieansprechen zwischen den Chemotherapeutika Kombinationen wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (engl. Analysis of Variance – ANOVA) getestet.

Im Subkollektiv der Patienten die zusätzlich mittels DWI evaluiert wurden, erfolgte der Mann-Whitney-U-Test, um ADC Werte vor Therapie zwischen Metastasen die eine Response und eine Non-Response zeigten, zu vergleichen.

ADC Werte vor und nach Therapie wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test verglichen. Prozentuale Änderungen der ADC Werte zwischen Metastasen die ein Ansprechen, beziehungsweise die kein Ansprechen auf Therapie zeigten wurden durch den T-Test für unabhängige Stichproben evaluiert. Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson wurden zum Beurteilen der Korrelation zwischen Metastasengröße und ADC Werten genutzt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse wurden nach Evans<sup>52</sup> beurteilt.

Die ‚Receiver Operating Characteristic‘ (ROC) Kurvenanalyse wurde herangezogen, um zu bestimmen, ob ADC Werte vor Therapie oder Änderung der ADC Werte unter Therapie eine Vorhersage über das Ansprechen von Lebermetastasen auf TACE einen und drei Monate nach Therapiebeginn treffen können.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vorhersagewert der DWI auf das Therapieansprechen

##### ADC Werte vor Therapie

55 Metastasen von 34 Patienten wurden als geeignete Läsionen für eine wiederholte diffusionsgewichtete Bildgebung identifiziert.

Die mediane Größe der Metastasen vor Therapie lag bei 34 mm (Spannweite 12 – 156, durchschnittlich 41, SD 25,57).

Der mediane ADC Wert vor Therapie der untersuchten Metastasen entsprach  $1,16 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  (Spannweite 0,65 – 3,17, durchschnittlich 1,36, SD 0,51).

Es bestand eine schlechte Korrelation zwischen der Größe der Lebermetastasen vor Therapie und den prätherapeutischen ADC Werten ( $r=0,141$ ,  $p=0,303$ ).

##### Ergebnisse nach der ersten TACE

Ein Monat nach der ersten TACE wurde das Therapieansprechen und die Änderung der ADC Werte evaluiert. 48 Metastasen zeigten kein Ansprechen (Non-Response), wohingegen 7 Metastasen ein frühes Ansprechen (Response) zeigten. Im Durchschnitt zeigten alle Metastasen eine Größenabnahme im axialen Durchmesser von 5,33% (SD 21,47, mediane Abnahme 1,64)

Läsionen ohne Therapieansprechen zeigten eine durchschnittliche Zunahme im axialen Durchmesser von 0,16% (SD 16,76, mediane Zunahme 0,18).

Metastasen mit einem Ansprechen auf Therapie nahmen durchschnittlich 42,96% (SD 7,44, mediane Abnahme 40,86) im Durchmesser ab.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den absoluten prätherapeutischen ADC Werten von Läsionen die ein Ansprechen (median  $1,13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , durchschnittlich 1,21, SD 0,16) und kein Ansprechen (median  $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , durchschnittlich 1,38, SD 0,54) einen Monat nach der ersten TACE zeigten ( $p=0,94$ ).

Die ROC Analyse zeigte eine ‚area under the curve‘ (AUC) von 0.491 für prätherapeutische ADC Werte um ein Ansprechen nach einem Monat vorherzusagen, was keinem verwendbarem prädiktiven Wert entspricht.

Die Korrelation zwischen absoluten prätherapeutischen ADC Werten und der prozentualen Größenänderung von Metastasen ein Monat nach der ersten TACE war ebenso schlecht ( $r=0,195$ ,  $p=0,153$ ).

ADC Werte wurden ebenso einen Monat nach der ersten TACE bestimmt. In Läsionen, welche auf die TACE Therapie ansprachen wurden mediane ADC Werte von  $1,53 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  (durchschnittlich 1,61, SD 0,18) gemessen. Metastasen ohne Therapieansprechen hingegen zeigten mediane ADC Werte von  $1,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  (durchschnittlich 1,43, SD 0,50). Zwischen diesen absoluten ADC Werten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,177$ ). Prozentuale Änderungen der ADC Werte wurden ebenfalls berechnet.

ADC Werte von Metastasen ohne Therapieansprechen stiegen durchschnittlich um 6,39% (SD 22,29, mediane Zunahmen 0,51), wohingegen ADC Werte von Metastasen mit Therapieansprechen um durchschnittlich 26,59% (SD 16,44, mediane Zunahmen 16,62) anstiegen. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,017$ ).

Des Weiteren bestand eine moderate aber signifikante Korrelation ( $r=0,556$ ,  $p<0,001$ ) zwischen der prozentualen Größenänderung der Metastasen und der prozentualen Änderung von ADC Werten. Läsionen die eine stärkere Zunahme von ADC Werte zeigten, sprachen besser auf TACE an.

### Ergebnisse nach der dritten TACE

Ein Monat nach der dritten TACE (drei Monate nach der ersten TACE) wurde erneut das Therapieansprechen bestimmt. 38 Läsionen zeigten kein Therapieansprechen (Non-Response), wohingegen bei 17 Metastasen ein Ansprechen (Response) beobachtet wurde. Im Durchschnitt sank der Durchmesser aller Läsionen um 4,05% (SD 42,68, mediane Größenreduktion 7,62).

Läsionen ohne Therapieansprechen nahmen durchschnittlich um 16,73% im Durchmesser zu (SD 33,58, mediane Zunahme 11,49).

Metastasen die auf TACE ansprachen zeigten eine Größenreduktion von 50,51% (SD 14,85, mediane Reduktion 48,62).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen absoluten prätherapeutischen ADC Werten von Metastasen die drei Monate nach der ersten TACE ein Therapieansprechen (median  $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , durchschnittlich 1,13, SD 0,20), bzw.

kein Therapieansprechen (median  $1,30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , durchschnittlich 1,46, SD 0,57) zeigten ( $p=0,021$ ).

Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,7. Dies identifizierte den prätherapeutischen ADC Wert als mäßigen Prädiktor für ein Therapieansprechen drei Monate nach der ersten TACE.

Die prozentuale Änderungen von ADC Werten vor Therapie und nach der ersten TACE wurden zwischen Läsionen mit und ohne Therapieansprechen nach drei Monaten verglichen, was einen statistisch signifikanten Unterschied ergab ( $p<0,001$ ) (Abb. 1).

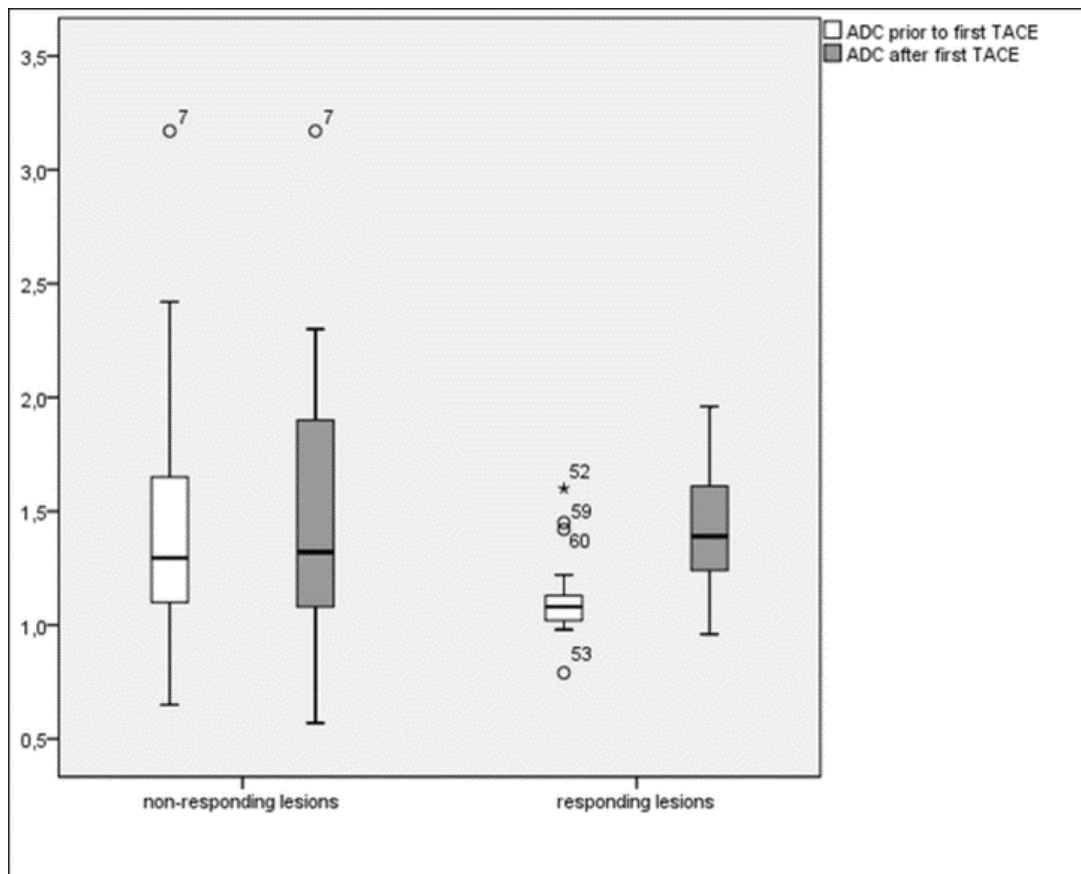
Die prozentuale Änderung von ADC Werten zeigte eine AUC von 0,817. Dies entsprach einem guten Vorhersagewert für ein Therapieansprechen nach 3 Monaten.

Nachfolgend wurde in der ROC Analyse ein Cut-off-Wert ausgewählt der eine maximale Sensitivität und Spezifität erbrachte.

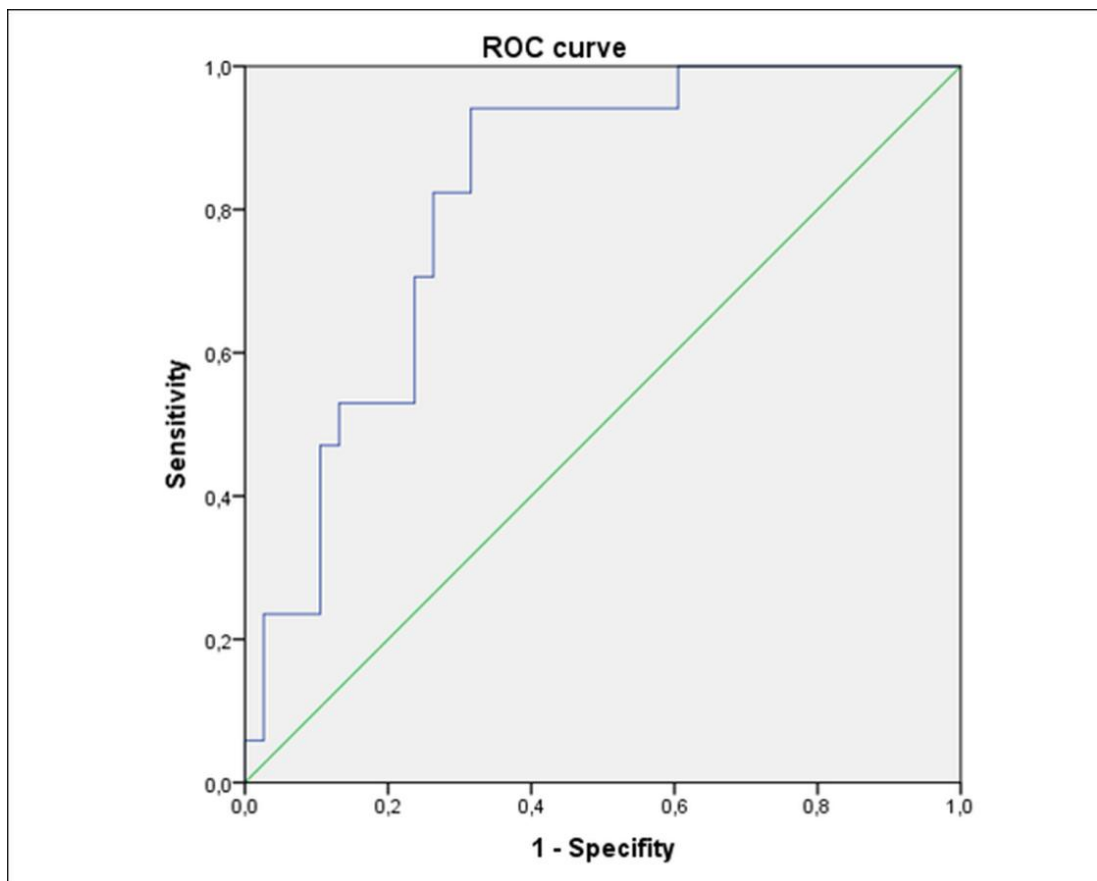
Ein Anstieg der ADC Werte von 12,17% zwischen der Messung vor Therapie und einen Monat nach der ersten TACE erbrachte eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität 74%, um ein Therapieansprechen nach drei TACE Sitzungen vorherzusagen (Abb. 2).

Die Korrelation zwischen prätherapeutischen ADC Werten und der prozentualen Größenänderung von Metastasen nach drei Monaten war schwach aber signifikant ( $r=0,281$ ,  $p=0,038$ ). Es bestand eine starke und hochsignifikante Korrelation ( $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ) zwischen der prozentualen Größenänderung von Metastasen nach der dritten TACE und der prozentualen Änderung von ADC Werten (Abb. 3).

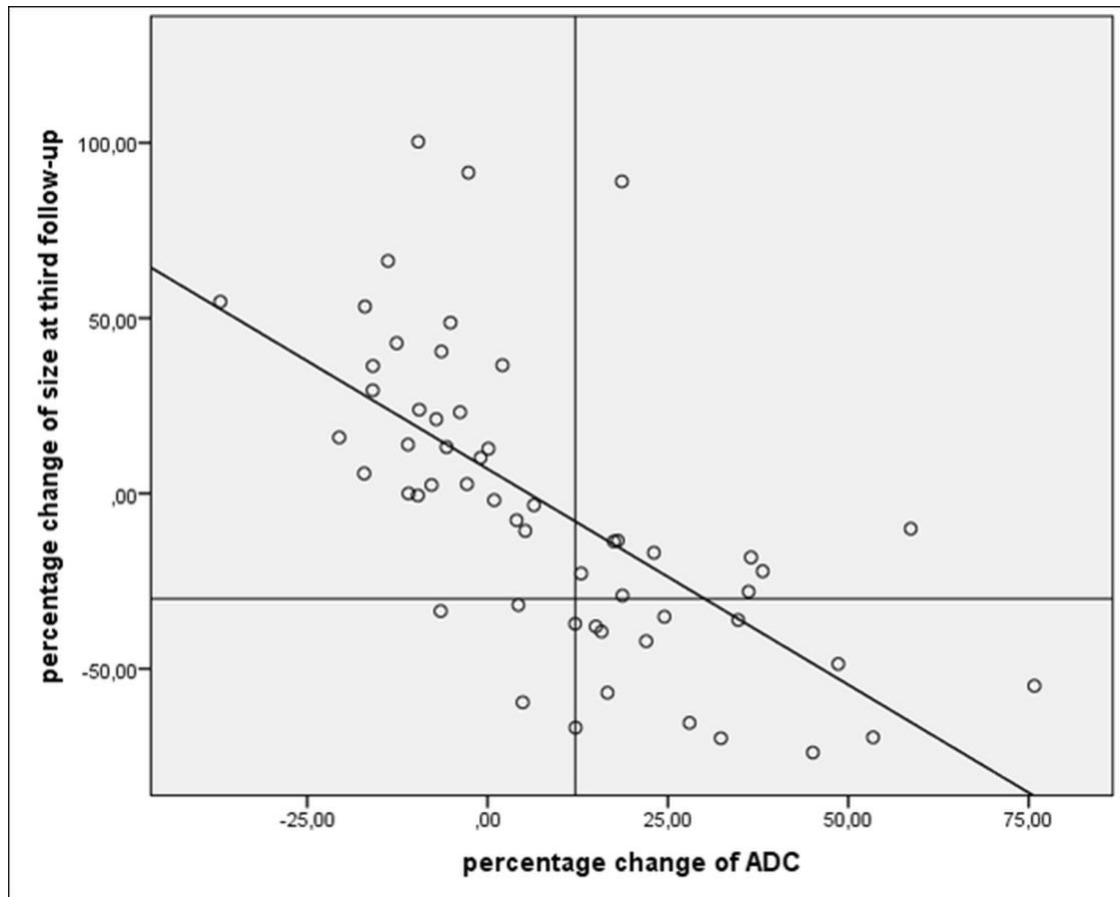




**Abbildung 1** Absolute apparente Diffusionskoeffizienten (ADC) vor Therapie und ADC Werte einen Monat nach der ersten transarteriellen Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen die ein Therapieansprechen (n=17) und kein Therapieansprechen (n=38) drei Monate nach der ersten TACE zeigten. Der Unterschied von prätherapeutischen ADC Werten von Metastasen die ein bzw. kein Therapieansprechen zeigten war statistisch signifikant (p=0,021). Der Anstieg der ADC Werte von Metastasen mit Therapieansprechen war ebenfalls statistisch signifikant (p<0,001). ADC Werte wurden in  $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  gemessen.



**Abbildung 2** Eine receiver operating characteristic (ROC) Analyse wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ob ein prozentualer Anstieg der ADC Werte ein Therapieansprechen drei Monate nach der ersten TACE vorhersagen kann. Eine area under the curve (AUC) von 0,817 zeigte einen guten prädiktiven Wert. Bei einem Anstieg von 12,17% des ADC Wertes konnte mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 74% ein Therapieansprechen von Lebermetastasen vorhergesagt werden.



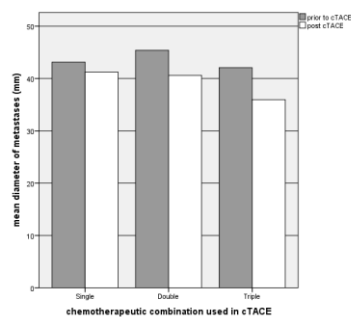
**Abbildung 3** Prozentuale Größenänderung von Lebermetastasen drei Monate nach erster TACE und prozentuale Änderung von ADC Werten. Linie durch die y-Achse (-30%) trennt Metastasen mit und ohne Therapieansprechen. Linie durch 12,17% auf der x-Achse zeigt den Cut-off-Wert ab dem mit einer 77%igen Sensitivität und 74%igen Spezifität ein Therapieansprechen vorhergesagt werden konnte. Die Abbildung zeigt auch die lineare Regressionsgerade zwischen Größenänderung und Änderung von ADC Werten (Größenänderung =  $6,99 - (1,23 \times \text{Änderung von ADC Werten})$ ;  $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.2 Einfluss der Kombination der Chemotherapeutika auf das Therapieansprechen

Der durchschnittliche prätherapeutische Metastasendurchmesser der Patienten die mit nur einem Chemotherapeutikum während der TACE behandelt wurden, lag bei 40 mm (Spannweite 15-104, SD 22,54).

Die Metastasen von Patienten die mit zwei Chemotherapeutika behandelt wurden, hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 44 mm (Spannweite 10-117, SD 17,64) vor Therapie.

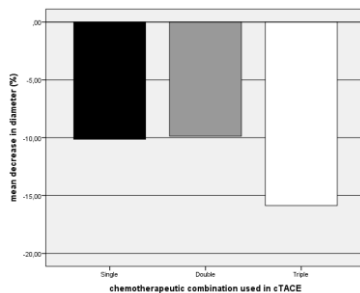
Eine durchschnittliche Metastasengröße von 41 mm (Spannweite 5-156, SD 26,00) wurde in Patienten dokumentiert die mit einer dreifachen Kombination von Chemotherapeutika während TACE behandelt wurden (Abb. 4).



**Abbildung 4** Durchschnittlicher Durchmesser von Metastasen vor TACE und nach der dritten Chemoembolisation in den Gruppen mit den unterschiedlichen Chemotherapeutikakombinationen.

Nach der dritten TACE zeigte sich in der Gruppe die mit einem Chemotherapeutikum behandelt wurde eine durchschnittliche Abnahme im Durchmesser von 10,14% (SD 18,39). Dagegen wurde eine durchschnittliche Größenreduktion von 9,87% (SD 20,76) bzw. von 15,86% (SD 20,29) bei Metastasen dokumentiert die mit einer zweifachen bzw. dreifachen Kombination an Chemotherapeutika chemoembolisiert wurden (Abb. 5).

Diese Unterschiede in der Größenabnahme waren statistisch signifikant ( $p=0,021$ ).



**Abbildung 5** Durchschnittliche prozentuale Größenabnahmen von Lebermetastasen in den Gruppen mit den unterschiedlichen Kombinationen an Chemotherapeutika. Die größte Abnahme wurde in der Gruppe mit der dreifachen Kombination dokumentiert Die Unterschiede in der Größenabnahme waren statistisch signifikant ( $p=0,021$ ).

### **3.3 Allgemeines Therapieansprechen**

In der gesamten Studienpopulation resultierte die TACE in einer durchschnittlichen Größenreduktion der Metastasen von 13,63% (SD 20,74).

Die Metastasen der 233 palliativ behandelten Patienten die nur mittels TACE therapiert wurden, zeigten eine durchschnittliche Größenreduktion von 6,6% (SD 19,27).

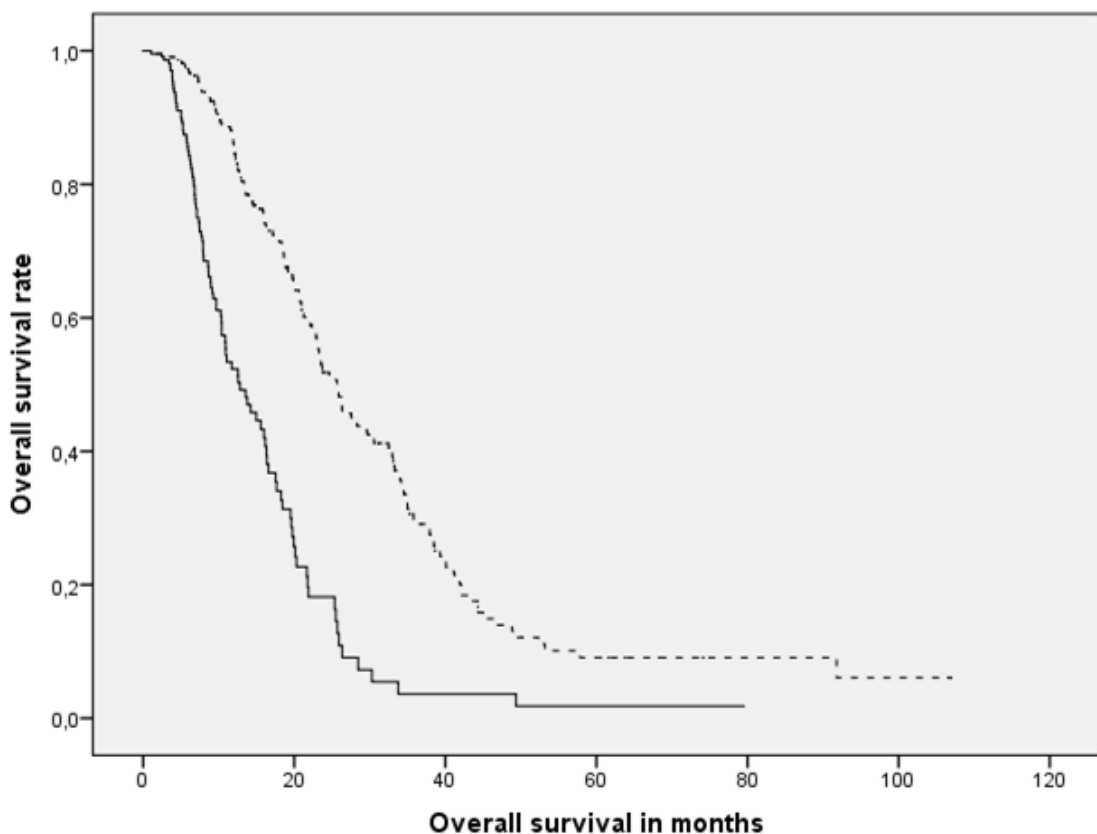
Bei den 219 Patienten bei denen ein neoadjuvanter Ansatz verfolgt wurde und die mittels thermischer Ablation weiterbehandelt wurden führte die TACE zu einer durchschnittlichen Größenabnahme der Metastasen um 22,81% (SD 18,98).

### 3.4 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Die Analyse des Gesamtüberlebens ergab ein medianes Gesamtüberleben von 19,9 Monaten (SD 1,006, CI 95% 17,9-21,9, Spannweite 0,02-107 Monate) für die gesamte Studienpopulation, berechnet ab dem Datum der ersten TACE.

Patienten die palliativ mittels TACE behandelt wurden zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 12,6 Monaten (SD 1,34, CI 95% 9,92 – 15,18), wohingegen die neoadjuvante Gruppe mit nachfolgender thermischer Ablation ein Gesamtüberleben von 25,8 Monaten (SD 1.72, CI 95% 22.38 – 29.14) zeigte (Abb. 6).

Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



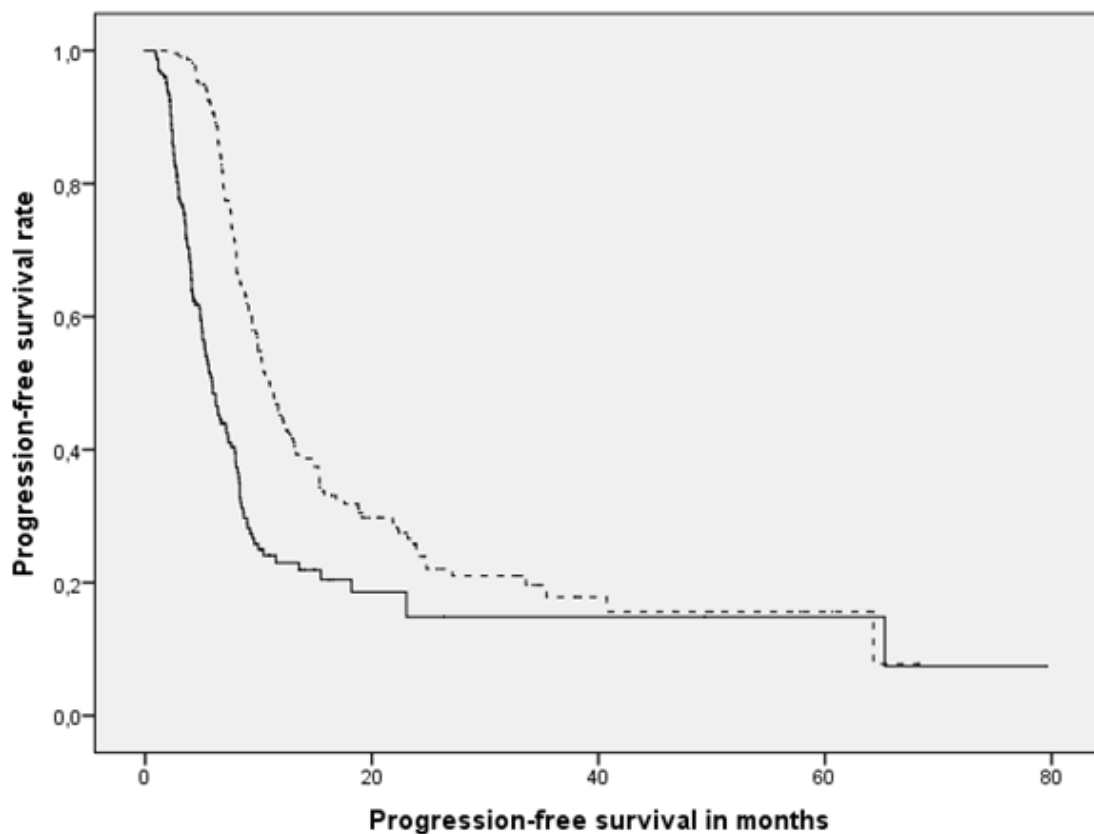
**Abbildung 6** Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens von Patienten die palliativ (—) und neoadjuvant (---) mit TACE behandelt wurden. Der Log-rank Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).

### 3.5 Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier

Das mediane progressionsfreie Überleben der gesamten Studienpopulation lag bei 8,3 Monaten (SD 0,33, CI 95% 7,69-8,99, Spannweite 0,02-79,54 Monate), errechnet ab dem Datum der ersten TACE.

Patienten die palliativ mittels TACE behandelt wurden zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,9 Monate (SD 0,42, CI 95% 5,09 – 6,73), wohingegen die neoadjuvante Gruppe mit nachfolgender thermischer Ablation ein progressionsfreies Überleben von 10,8 Monate (SD 0,64, CI 95% 9,55 – 12,07) zeigten (Abb. 7).

Die Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 7** Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens von Patienten die palliativ (—) und neoadjuvant (---) mit TACE behandelt wurden. Der Log-rank Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).



### **3.6 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der palliativ behandelten Kohorte**

Die statistische Auswertung identifizierte Prognosefaktoren die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der palliativ behandelten Patienten hatten und sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Lediglich die Präsenz von extrahepatischen Metastasen vor der Therapie mit TACE wurde als ein statistisch signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von Patienten identifiziert, die palliativ mittels TACE behandelt wurden.

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten ohne extrahepatische Metastasen lag bei 15,6 Monaten (SD 1,61, CI 95% 12,42-18,72), wohingegen Patienten mit extrahepatischen Metastasen ein medianes Gesamtüberleben von 8,6 Monaten (SD 0,79, CI 95% 7,02-10,12) zeigten ( $p=0,001$ ).

Eine extrahepatische Metastasierung hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ( $p=0,004$ ).

Patienten die sich mit extrahepatischen Filiae für eine palliative TACE vorstellten, zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,1 Monaten (SD 0,56, CI 95% 3,89-6,23), wohingegen bei Patienten mit auf die Leber beschränkten Metastasen ein progressionsfreies Überleben von 6,4 Monaten (SD 0,75, CI 95% 4,97-7,91) beobachtet wurde.

Keine der folgenden Faktoren hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben in der palliativ behandelten Patientenkohorte: Geschlecht, chirurgische Metastasenresektion vor TACE Therapie, Lokalisation des Primärtumors, T- und N-Status der TNM Klassifikation des Primärtumors, zeitliches Auftreten der Lebermetastasen, Alter bei der ersten TACE, Anzahl, Lokalisation sowie Durchmesser der Lebermetastasen.

<b>Prognostischer Faktor</b>	<b>Gesamtüberleben (p-Wert)</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (p-Wert)</b>
Geschlecht	0,460	0,289
Lokalisation Primärtumor	0,586	0,110
T der TNM Klassifikation	0,281	0,569
N der TNM Klassifikation	0,789	0,979
Extrahepatische Metastasen vor TACE	0,001	0,004
Zeitliches Auftreten der Lebermetastasen	0,308	0,481
Chirurgische Resektion von Metastasen vor TACE	0,233	0,385
Anzahl Lebermetastasen	0,561	0,561
Lokalisation der Lebermetastasen	0,773	0,391
	<b>p-Wert (univariate Cox Regression)</b>	<b>p-Wert (univariate Cox Regression)</b>
Durchschnittliches Alter	0,197	0,131
Durchschnittlicher Durchmesser Metastasen	0,652	0,460

**Tabelle 4** P-Werte von getesteten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der palliativen Patientengruppe

### **3.7 Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der neoadjuvant behandelten Kohorte**

Die statistische Auswertung identifizierte Prognosefaktoren, welche einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten hatten und sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Bestehende extrahepatische Metastasen vor neoadjuvanter TACE Therapie war ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Das mediane Gesamtüberleben von Patienten ohne extrahepatische Metastasen lag bei 26,4 Monaten (SD 2,19; CI 95%, 22,06-30,64), während Patienten mit extrahepatischen Filiae ein medianes Gesamtüberleben von 18,4 Monaten aufwiesen (SD 2,58, CI 95% 13,34-23,46), ( $p < 0,001$ ).

Metastasen außerhalb der Leber zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben ( $p = 0,043$ ). Patienten, die mit extrahepatischen Metastasen vorstellig wurden, zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,9 Monaten (SD 1,07, CI 95% 7,85-12,05) gegenüber Patienten ohne solche Filiae, bei diesen wurde ein progressionsfreies Überleben von 11,4 Monaten (SD 0,95, CI 95% 9,53-13,27) berechnet.

Eine vorangegangene chirurgische Resektion von Lebermetastasen vor einer interventionellen Therapie war lediglich in der Gesamtüberlebensanalyse ein signifikanter Einflussfaktor der neoadjuvant behandelten Gruppe ( $p = 0,032$ ).

Ein medianes Gesamtüberleben von 26,4 Monaten (SD 5,5, CI 95% 15,54-37,16) wurde bei Patienten beobachtet, bei denen ein chirurgischer Resektionsversuch unternommen wurde. Dagegen wurde ein Gesamtüberleben von 23,8 Monaten (SD 1,35, CI 95% 21,1-26,39) bei Patienten ohne Resektion dokumentiert.

Die Anzahl der Lebermetastasen war ein signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

In der Gesamtüberlebensanalyse war 1 Lebermetastase mit einem Gesamtüberleben von 30,6 Monaten (SD 3,74, CI 95% 23,22-37,88) assoziiert, 2 Metastasen mit 25,8 Monaten (SD 3,9, CI 95%, 18,11-33,41), und  $\geq 3$  Metastasen mit 22,9 Monaten (SD 1,41, CI 95% 20,15-25,66), ( $p = 0,015$ ).

In der Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigten Patienten mit 1 Lebermetastase eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 15,8 Monaten (SD 4,68, CI 95% 6,63-24,97), Patienten mit 2 Metastasen 13,3 Monate (SD 2,01, CI 95% 9,33-17,21), und Patienten mit  $\geq 3$  Metastasen 8,8 Monate (SD 0,62, CI 95% 7,62-10,06), ( $p < 0,001$ ).

Die Lokalisation von Metastasen innerhalb der Leber wurde ebenfalls als eine statistisch signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,04$ ) und das progressionsfreie Überleben ( $p < 0,001$ ) identifiziert. Patienten mit unilobären Lebermetastasen zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 34 Monaten (SD 2,04, CI 95% 30-38) und ein medianes progressionsfreies Überleben 15,8 Monaten (SD 2,96, CI 95% 9,9-21,61).

Dagegen war eine bilobäre Lebermetastasierung mit einem medianen Gesamtüberleben von 23,6 Monaten (SD 1,23, CI 95% 21,06-26,06) und einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 Monaten (SD 0,47, CI 95% 9,00-10,84) in der neoadjuvant behandelten Patientengruppe assoziiert.

Des Weiteren identifizierte die Cox Regression den durchschnittlichen Durchmesser der Lebermetastasen vor thermischer Ablation als signifikanten Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR 1,018, CI 95% 1,005-1,032), ( $p = 0,008$ ) und das progressionsfreie Überleben (HR 1,005, CI 95% 1,001-1,01), ( $p = 0,036$ ).

Keine der folgenden Faktoren hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben in der neoadjuvant behandelten Patientenkohorte: Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors, T- und N-Status der TNM Klassifikation des Primärtumors, zeitliches Auftreten der Lebermetastasen, Ablationsmethode und Alter bei der ersten TACE.

<b>Prognostischer Faktor</b>	<b>Gesamtüberleben (p-Wert)</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (p-Wert)</b>
Geschlecht	0,633	0,141
Lokalisation Primärtumor	0,884	0,231
T der TNM Klassifikation	0,249	0,350
N der TNM Klassifikation	0,233	0,361
Extrahepatische Metastasen vor TACE	<0,001	0,043
Zeitliches Auftreten der Lebermetastasen	0,257	0,362
Chirurgische Resektion von Metastasen vor TACE	0,032	0,296
Anzahl Lebermetastasen	0,015	<0,001
Lokalisation der Lebermetastasen	0,040	<0,001
Ablationsmethode	0,198	0,162
	<b>p-Wert (univariate Cox Regression)</b>	<b>p-Wert (univariate Cox Regression)</b>
Durchschnittliches Alter	0,607	0,722
Durchschnittlicher Durchmesser Metastasen	0,008	0,036

**Tabelle 5** P-Werte von getesteten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der neoadjuvanten Patientengruppe

## 4 Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome stellt eine große Herausforderung in der klinischen Routine dar, die eine interdisziplinäre Herangehensweise erfordert. Interventionelle lokoregionale Therapien wie die transarterielle Chemoembolisation und die perkutane thermische Ablation spielen eine wichtige Rolle in der Behandlung von Patienten, bei denen konventionelle Therapien versagen.<sup>23</sup> Die Sicherheit und die Durchführbarkeit solcher lokaler Therapieansätze wurden bereits in mehreren Studien untersucht und belegt.<sup>21,53</sup>

Dabei näherten sich die Überlebenszeiten nach thermischer Ablation teilweise denen nach chirurgischer Resektion.<sup>54</sup>

Lokale Therapieansätze können auch miteinander kombiniert werden, indem beispielsweise die Chemoembolisation vor Ablation zur Größenreduktion und Devaskularisation genutzt wird.<sup>55</sup>

Die vorliegende Arbeit umfasste 452 Patienten mit nicht-resezierbaren Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, welche nicht auf eine systemische Chemotherapie ansprachen und mittels transarterieller Chemoembolisation behandelt wurden. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf den Vergleich von Überlebensraten von Patienten gelegt, die lediglich mit TACE behandelt wurden und die, die zusätzlich mit thermischer Ablation therapiert wurden. Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener Chemotherapiekombinationen während TACE auf das Therapieansprechen untersucht.

Bei 34 Patienten wurde zusätzlich untersucht, ob die Messung von ADC Werten das Ansprechen von Lebermetastasen auf TACE vorhersagen kann.

Im Vergleich zu physiologischem Leberparenchym zeigen Lebertumoren typischerweise eine eingeschränktere Diffusion.<sup>42,56</sup> Im Hinblick auf diese Beobachtung wurde in mehreren Studien untersucht, ob Tumoren mit eingeschränkterer Diffusion (niedrigeren ADC Werten) vor Therapie auf interventionelle Behandlungen besser ansprechen.

Kokabi et al. zeigten, dass das Therapieansprechen nicht-resezierbarer hepatozellulärer Karzinome mit prätherapeutischen ADC Werten von  $<0.83 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  auf

transarterielle Chemoembolisation mittels ‚drug-eluting beads‘ (DEB-TACE) mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhergesagt werden kann.<sup>57</sup>

Der Nutzen einer diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung vor Therapie zum Vorhersagen eines Ansprechens auf systemische Chemotherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome wurde ebenfalls in Studien belegt. In solchen Untersuchungen waren niedrigere prätherapeutische ADC Werte mit einem besseren Ansprechen assoziiert.<sup>38,58</sup>

Eine Begründung für diese Beobachtung ist, dass hohe ADC Werte mit ausgedehnten intratumoralen Nekrosen korrelieren, welche schlecht perfundiert sind und entsprechend schlechter auf Chemotherapien ansprechen.<sup>57,59,60</sup>

Nach bestem Wissen des Autors dieser Arbeit gibt es aktuell keine Studien die die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung als Werkzeug zur Beurteilung des Therapieansprechens von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome auf TACE untersucht hat. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass prätherapeutische ADC Werte keine verlässlichen Prädiktoren für ein Therapieansprechen sind (AUC 0,7).

Buijs et al. berichteten, dass es nach TACE von Lebermetastasen von Mammakarzinomen zu einem signifikantem Anstieg der ADC Werte innerhalb der Metastasen kommt.<sup>47</sup>

Ähnliche Beobachtungen wurden auch nach systemischer Chemotherapie von Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren gemacht.<sup>58</sup>

Mehrere Studien zeigten eine Assoziation zwischen einem Anstieg von ADC Werten und dem Ausmaß an Nekrose in der histopathologischen Untersuchung von hepatozellulären Karzinomen nach TACE Therapie.<sup>43,61</sup>

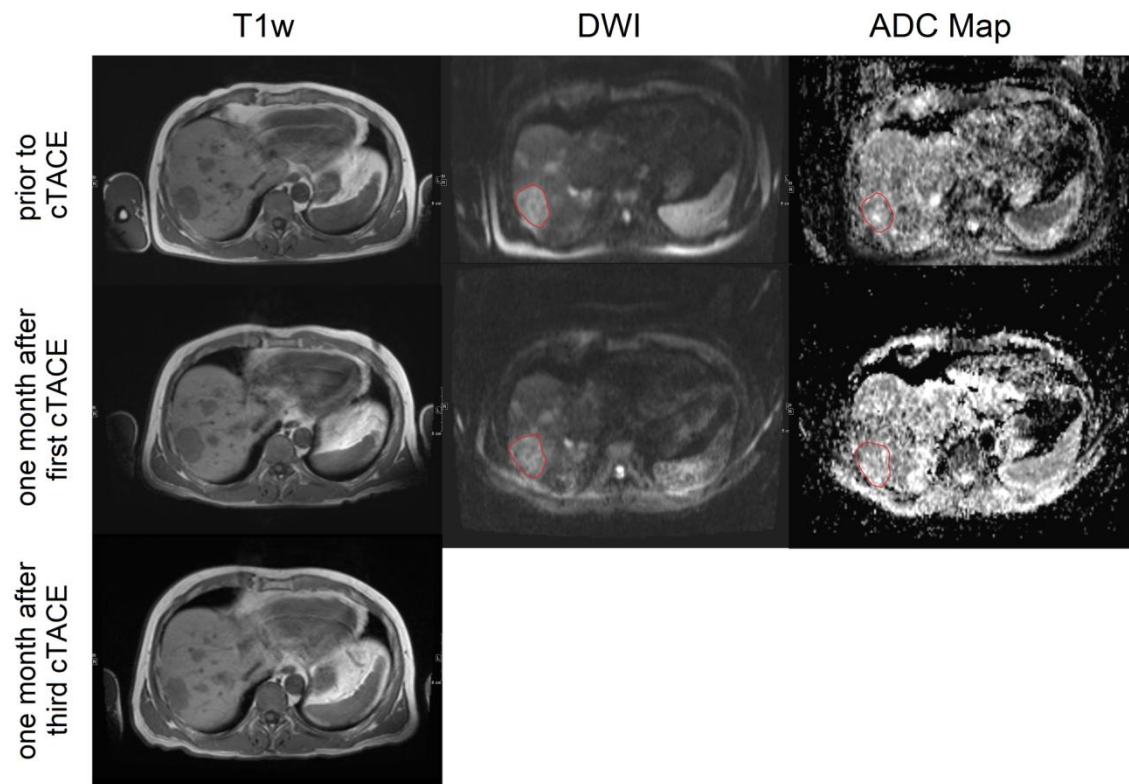
Schmeel et al. untersuchten die Änderungen von ADC Werten von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome nach selektiver interner Radiotherapie (SIRT).

Mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 82% konnte bei einem Anstieg von  $\geq 22\%$  der ADC Werte der behandelten Metastasen Patienten identifiziert werden, die ein überdurchschnittliches Therapieansprechen zeigten.<sup>46</sup>

In der vorliegenden Arbeit zeigten Metastasen, die drei Monate nach erster Chemoembolisation auf die Therapie ansprachen, einen signifikanten Anstieg der ADC Werte zwischen den Messungen vor Therapie und einen Monat nach Beginn ( $p < 0,001$ ).

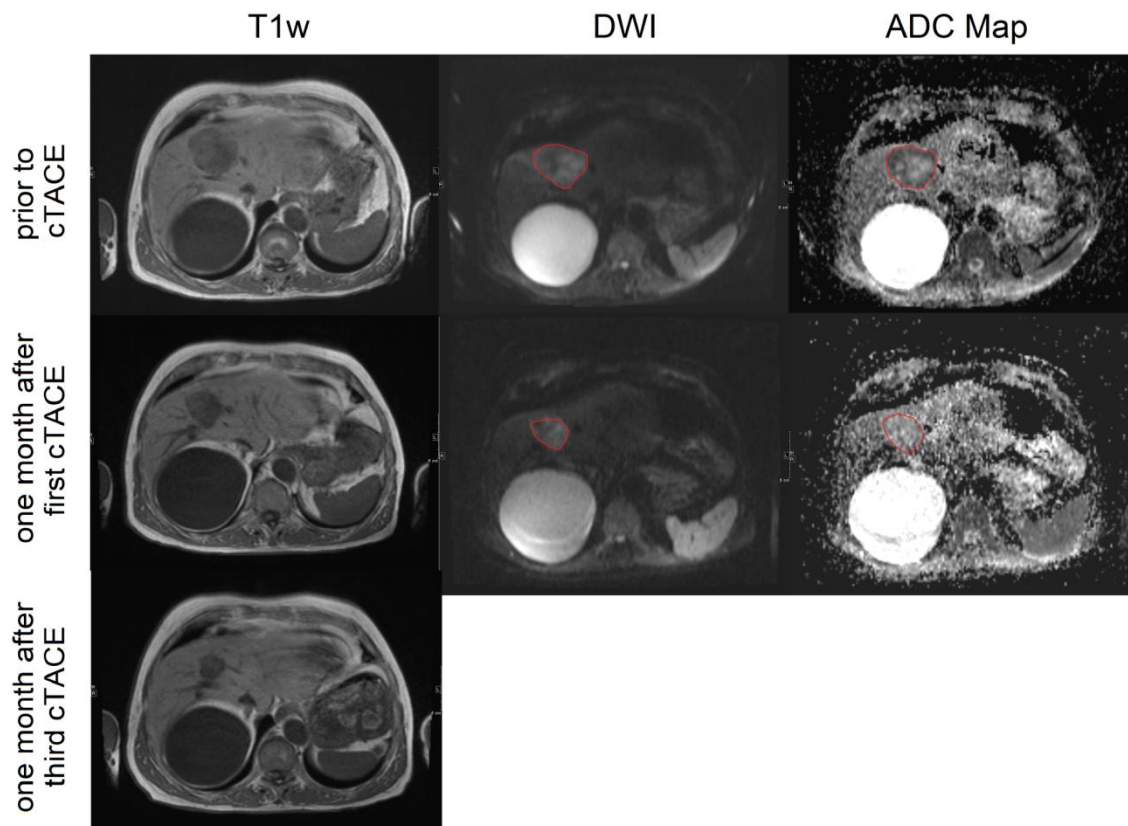
Ein Anstieg der ADC Werte von 12,17% erbrachte eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität 74% um ein Therapieansprechen nach drei TACE Sitzungen vorherzusagen (AUC 0,817). Die prozentuale Größenänderung drei Monate nach der ersten TACE und

der prozentuale Anstieg der ADC Werte zeigte eine starke und signifikante Korrelation ( $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ) (Abb. 8 und 9).



**Abbildung 8** Die Metastase am Übergang der Lebersegmente VII/VIII zeigte kein Therapieansprechen einen und drei Monate nach erster TACE. Die Metastase zeigte einen ADC Wert von  $1,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  vor Therapie. Nach der ersten TACE stieg der ADC Wert um 5,65%. Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung erfolgte mit b-Werten von  $50 \text{ s}/\text{mm}^2$ .





**Abbildung 9** Die Metastase im Lebersegment IV zeigen ein Therapieansprechen drei Monate nach erster TACE. Die Metastase zeigte einen ABC Wert von  $1,02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  vor Therapie. Nach der ersten TACE stieg der ADC Wert um 33,82%. Diffusions-gewichtete MRTBildgebung erfolgte mit b-Werten von  $50 \text{s}/\text{mm}^2$ . Die Nierenzyste rechts posterior der Leber zeigte einen hohen ADC Wert von  $2,99 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ . ADC Werte der Zyste blieben konstant während der TACE Therapie.

Obwohl die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung ein vielversprechender Prädiktor für ein Therapieansprechen nach systemischer und lokoregionaler Chemotherapie von Lebertumoren zu sein scheint, gibt es einige Probleme die gelöst werden müssen.

In ihrer Studie über Lebermetastasen die mit systemischer Chemotherapie behandelt wurden berichteten Deckers et al., dass ADC Werte eine große Variabilität zwischen wiederholten Messungen zeigten. Die Autoren führen aus, dass die durchschnittliche Änderung von ADC Werten von ansprechenden Läsionen kleiner waren als die Messfehler der ADC Werte des Leberparenchym. Auch das Berechnen eines „normalisierten“ ADC Wertes, indem der ADC Wert der Metastase durch den ADC Wert des normalen Leberparenchyms geteilt wurde, minimierte die Variabilität zwischen Messungen nicht.<sup>49</sup>

Selbstverständlich muss die Reproduzierbarkeit von ADC Messungen gewährleistet sein, um zu einem verlässlichen Biomarker für ein Therapieansprechen zu werden.

Des Weiteren ist die Vergleichbarkeit von Studien über diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung zum Teil eingeschränkt, da ADC Werte zwischen MRT Scannern und Software schwanken.

Zusätzlich bestehen keine akzeptierten Standards bei der Messung und Analyse von ADC Werten, da eine diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung nicht routinemäßig in vielen Krebszentren verfügbar ist.<sup>50,62</sup>

Das mediane Gesamt- und progressionfreie Überleben von den 233 Patienten, die palliativ lediglich mit TACE behandelt wurden entsprach 12,6 und 5,9 Monaten (Abb. 10 und 11).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Wasser et al. berichtet, die 21 Patienten mit palliativer TACE behandelten und dabei eine Mischung aus Mitomycin und abbaubaren Stärkepartikeln nutzten. Bei 7 der Patienten existierten extrahepatische Metastasen. Ein medianes Gesamt- und progressionsfreies Überleben von 13,8 und 5,8 Monaten wurde beobachtet.<sup>63</sup>

In einer weiteren Studie wurde ein medianes Gesamtüberleben von 21,1 Monaten und ein progressionsfreies Überleben 8,8 Monaten nach Versagen einer systemischen Chemotherapie nach dem FOLFOX Schema und folgender TACE mittels Cisplatin und abbaubaren Stärkepartikeln beobachtet. Dabei wurden lediglich 24 Patienten in die Studie mit eingeschlossen, wobei bei 2 Patienten anschließend eine kurative

Metastasenresektion erfolgte. Dies kann den Unterschied zu den Überlebensdaten der vorliegenden Arbeit erklären.<sup>64</sup>

In einer Studie von Albert et al. unterzogen sich 121 Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome repetitiven Chemoembolisationen mittels einer Kombination aus Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin, ethiodiertes Öl und Polyvinylpartikeln. Dabei zeigten sich ein medianes Gesamtüberleben von 9 Monaten und ein medianes Überleben bis zu einem intrahepatischem Progress von 5 Monaten, wobei die Patientenpopulation an einer sehr fortgeschrittenen Lebermetastasierung litt.<sup>65</sup>

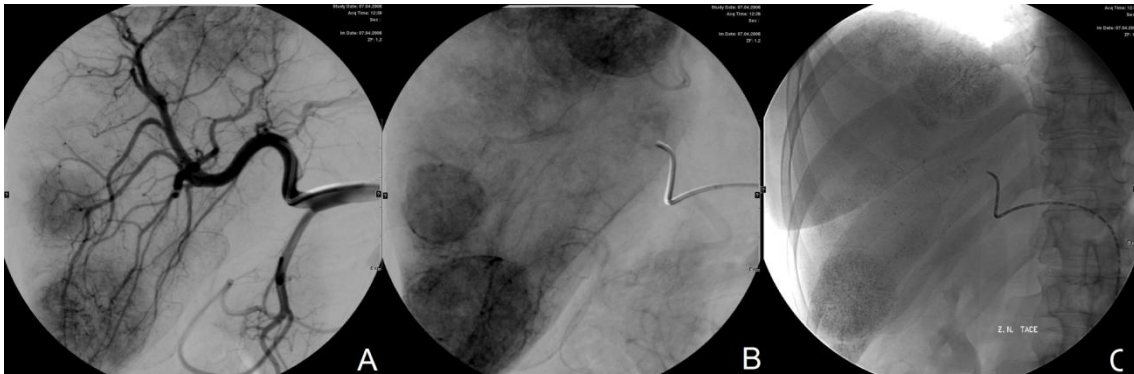
Neuere in der TACE eingesetzten Embolisate umfassen Irinotecan beladene „drug-eluting Beads“ (DEBIRIs). Martin et al. erreichten ein Gesamtüberleben von 19 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 11 Monaten nachdem 55 Patienten nach Versagen einer systemischen Chemotherapie mittels DEBIRI chemoembolisiert wurden.<sup>66</sup>

In einer Studie von Huppert et al. wurde ein medianes Gesamtüberleben und eine medianes progressionsfreies Überleben von 8 und 5 Monaten erreicht, nachdem Patienten mittels Irinotecan geladenen „super-absorbent polymer“ (SAP) Mikrosphären behandelt wurden.<sup>67</sup>

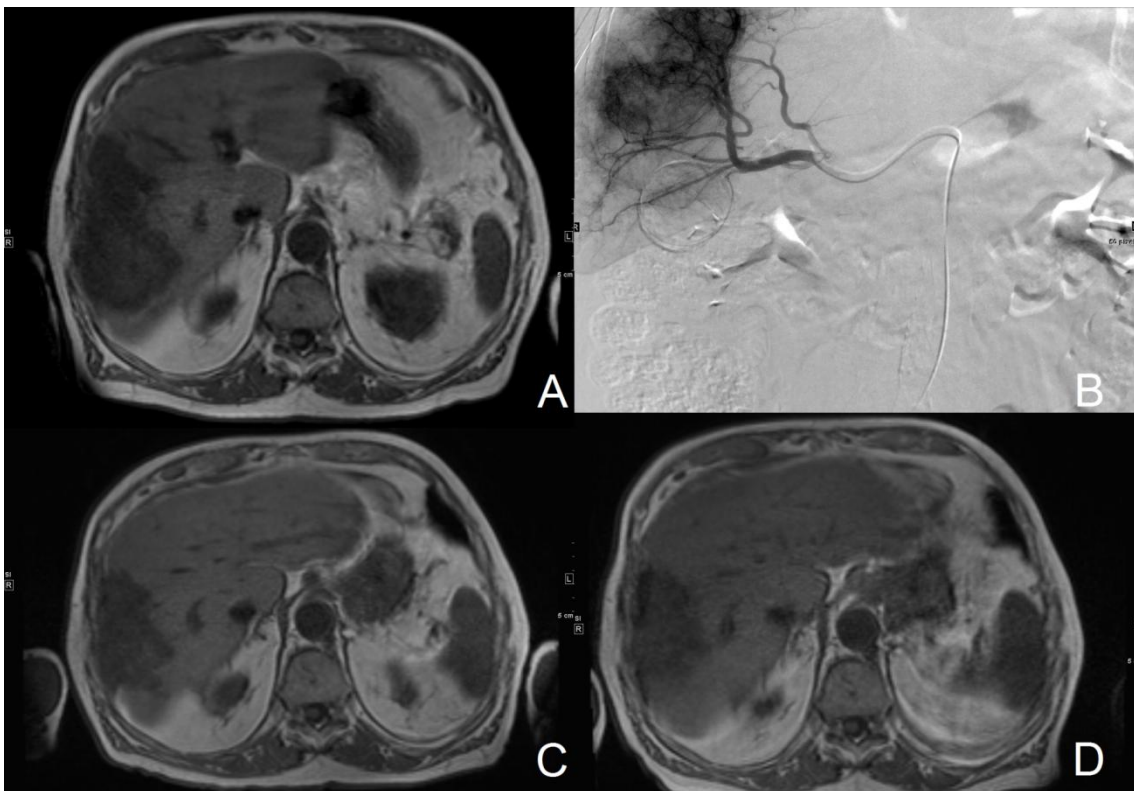
Eine weitere interventionelle Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome besteht in der selektiven internen Radiotherapie (SIRT). Eine Studie zeigte ein Gesamtüberleben von 12,7 Monaten und eine leberbezogenes progressionsfreies Überleben von 4,7 Monaten,<sup>68</sup> was mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist. Zukünftige Arbeiten sollten die transarterielle Chemoembolisation mit den neueren Therapieverfahren vergleichen.

Wie diese Studien demonstrieren, bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den während der Chemoembolisation genutzten Chemotherapeutika und Embolisaten.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch untersucht ob sich das Therapieansprechen zwischen den genutzten Chemotherapie Kombinationen unterscheidet. Es zeigte sich, dass eine Dreifachkombination von Chemotherapeutika zu einem besseren Ansprechen von Lebermetastasen auf TACE führt. Eine Korrelation der Chemotherapeutikakombinationen mit dem Überleben der Patienten wurde nicht durchgeführt, da beinahe die Hälfte der Patienten sich nach TACE einer thermischen Ablation unterzog.



**Abbildung 10** Angiographie während Chemoembolisation zeigt multiple Lebermetastasen (A,B). Bildgebung nach Injektion von Embolisat und Chemotherapeutika zeigt Lipiodolanreicherung in den Metastasen (C).



**Abbildung 11** T1-gewichtete MRT Aufnahmen eines 78-jährigen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (A). Angiographie während Chemoembolisation zeigt hyervaskularisierte Lebermetastasen (B). Wiederholte palliative TACE resultierten in einer Stagnation des Wachstums von Metastasen (C). Auch 20 Monate nach der ersten TACE wurde kein weiteres Wachstum von Metastasen beobachtet (D).

219 Patienten in dieser Arbeit wurden neoadjuvant mit TACE behandelt und unterzogen sich anschließend einer thermischen Ablation. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben dieser Patienten lag bei 25,8 und 10,8 Monaten (Abb. 12 und 13).

Obwohl bereits mehrere Studien gezeigt haben, dass eine systemische Chemotherapie eingesetzt werden kann um nicht-resezierbare Metastasen vor chirurgischer Resektion in einen reseziebaren Status zu überführen, gibt es wenige Arbeiten die sich mit einer Kombination von TACE und thermischer Ablation befassen.<sup>69</sup>

Die alleinige thermische Ablation ist bereits eine akzeptierte interventionelle Therapie in der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, wobei von Gesamtüberlebensraten von bis zu 31 Monaten nach Radiofrequenzablation (RFA) berichtet wurden.<sup>70</sup>

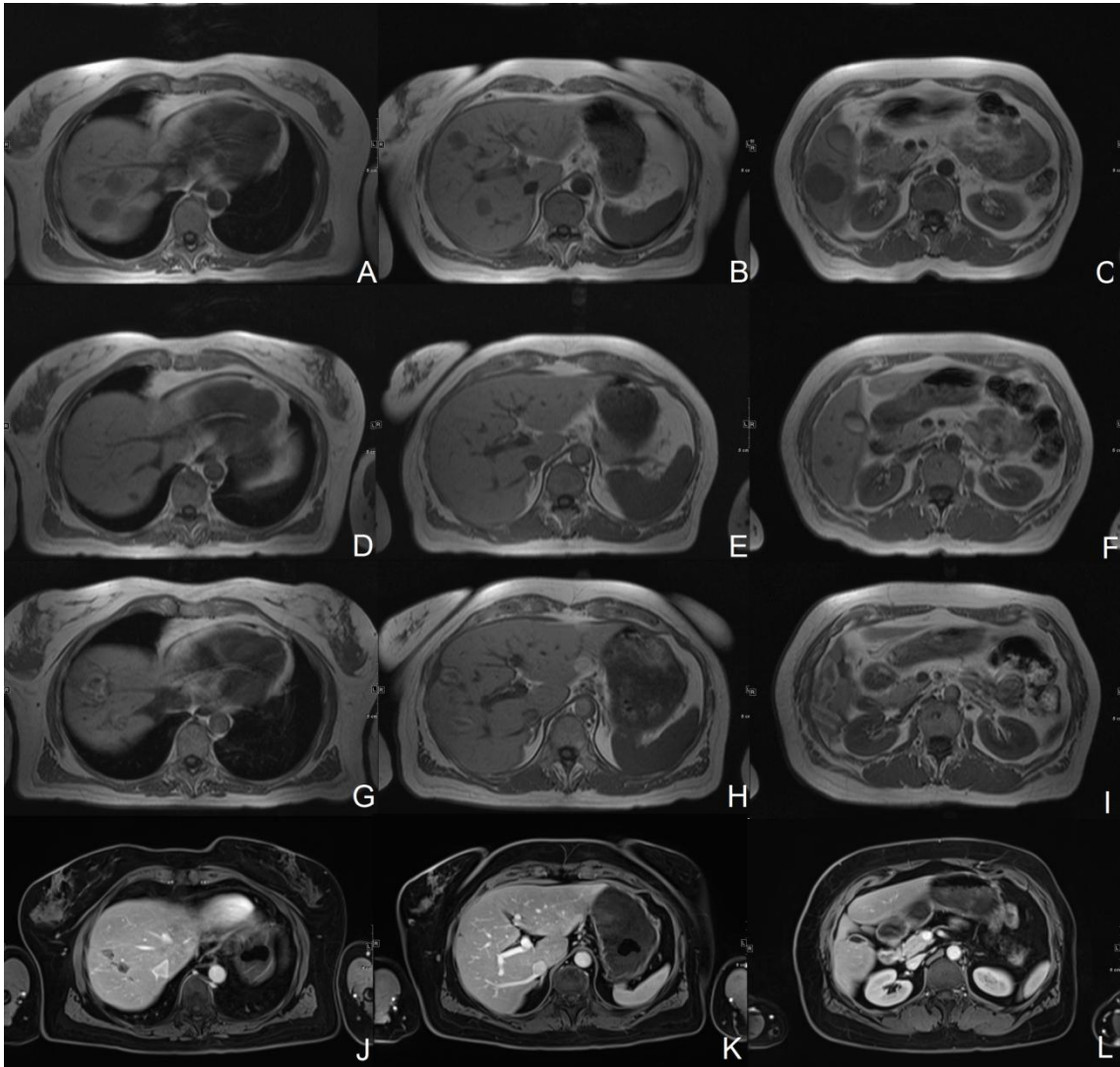
Die Kombination TACE und thermischer Ablation wurde bereits als sichere und durchführbare Behandlungsoption für Lebermetastasen verschiedener nicht-kolorektaler Karzinome evaluiert.<sup>71,72</sup>

Eine Studie über die Kombination von TACE mit unterschiedlichen Chemotherapeutika und anschließender Laserablation bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zeigte ein progressionsfreies Überleben von acht Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von bis zu 24 Monaten.<sup>73</sup>

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Überlebensdaten in der vorliegenden Arbeit, allerdings unterzogen sich 85 Patienten einer Mikrowellenablation während 134 mit einer Laserablation behandelt wurden, wobei sich kein signifikanter Unterschied im Überleben in Bezug auf die Ablationsmethode ergab.

Wu et al. untersuchten die zeitgleiche Kombination von ultraschallgesteuerter perkutaner Mikrowellenablation und transarterieller Chemoembolisation, was in ihrem Patientenkollektiv zu einem progressionsfreiem Überleben von 5 Monaten und einem Gesamtüberleben von 11 Monaten führte.<sup>74</sup>

Da diese Überlebensdaten kürzer sind als die in der vorliegenden Arbeit lässt sich die Vermutung aufstellen, dass eine simultane Chemoembolisation nicht so effektiv ist wie eine neoadjuvante TACE vor Ablation.



**Abbildung 12** T1-gewichtete MRT Aufnahmen eines 56-jährigen Patienten. Die Bildgebung vor transarterieller Chemoembolisation zeigt multiple, nicht-resezierbare Metastasen eines kolorektalen Karzinoms in beiden Leberlappen (A-C). Nach vier Chemoembolisationen waren die Metastasen so weit geschrumpft, sodass eine thermische Ablation durchgeführt werden konnte (D-F). Vier Laserablationen resultierten in einer kompletten Ablation aller Metastasen (G-I). Acht Jahre nach der ersten TACE zeigt die kontrastmittelverstärkte MRT narbige Veränderungen nach thermischer Ablation. Kein Rezidiv und keine neuen Metastasen wurden beobachtet (J-L).



**Abbildung 13** Kontrastmittelverstärkte MRT-Aufnahmen eines 59-jährigen Patienten mit einer singulären, 81 mm messenden Lebermetastase (A). Vier TACE Sitzungen führten zu einer Größenreduktion der Metastase, sodass eine Mikrowellenablation durchgeführt werden konnte (B). Die Ablation führte zu einer kompletten Destruktion der Metastase (C). Vier Jahre nach der ersten Chemoembolisation zeigen sich nur narbige Veränderungen nach Mikrowellenablation. Kein Rezidiv und keine neue Metastasen wurden beobachtet (D).



In der vorliegenden Arbeit hatten vor interventioneller Therapie aufgetretene extrahepatische Metastasen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der palliativen und neoadjuventen Patientengruppe.

Auch Kosmider et al. berichteten von verlängerten Gesamtüberlebens- und progressionsfreien Überlebensraten bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen, die sich einer Kombinationstherapie aus Radioembolisation und systemischer Chemotherapie unterzogen.<sup>75</sup>

Dagegen hatte in der Studie von Albert et al. extrahepatische Organfiliae vor palliativer Chemoembolisation von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome keinen Einfluss auf das Outcome.<sup>65</sup>

Obwohl eine Studie extrahepatische Metastasen nicht als eine statistisch signifikante Einflussgröße auf das Überleben von Patienten nach alleiniger LITT von Lebermetastasen KRK identifizierte,<sup>54</sup> zeigten Fong et al. hingegen, dass die Präsenz extrahepatischer Metastasen einen signifikanter Einfluss auf das Überleben nach chirurgischer Metastasenresektion hat.<sup>11</sup>

Größe, Anzahl und Lokalisation der Lebermetastasen hatten in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben in der palliativ behandelten Gruppe, stellten jedoch signifikante Faktoren in der Überlebensanalyse der neoadjuvant behandelten Kohorte dar.

In der Studie von Huppert et al. hatte eine ausgedehnte Lebermetastasierung vor palliativer TACE Therapie einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.<sup>67</sup> In der genannten Studie wurde das Ausmaß der Lebermetastasierung als Prozentwert des Leberparenchyms angegeben, was möglicherweise eine Leberbeteiligung besser abbildet.

Die vorliegende Arbeit hatte einige Limitationen die bedachtet werden sollten. In Bezug auf die prognostische Aussagekraft der ADC Werte wurden bis zu zwei Metastasen pro Patient ausgesucht, was einen potentialen Bias darstellen kann, da biologisch verwandte Metastasen potentiell ähnlich auf eine Therapie ansprechen.

In zukünftigen Arbeiten könnte eine interne Kontrollgruppe aus Metastasen erstellt werden, die nicht mittels Chemoembolisation behandelt werden. Solche Studien sollten ebenfalls eine histopathologische Untersuchung beinhalten, um eine Assoziation zwischen Nekrosegrad und einer Änderung der ADC Werten unter TACE Therapie zu evaluieren.



In Bezug auf die Überlebensanalyse muss darauf hingewiesen werden, dass der Vergleich zwischen der neoadjuvanten und palliativen Gruppe auch potentiell einen Bias aufweist. In der neoadjuvanten Gruppe bestand eine limitierte Tumorlast und die Patienten sprachen positiv auf eine TACE an und wurden für eine weitere thermische Ablation ausgewählt.

Die Heterogenität der Studienpopulation schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Allerdings muss bedacht werden, dass Patienten die sich für interventionell-radiologische Eingriffe vorstellen im Allgemeinen eine heterogene Gruppe sind, die sich in verschiedenen Stadien ihrer Erkrankung befinden und unterschiedlichst vortherapiert sind. Daher müssen interventionelle Therapien individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden und der klinischen Situation, Lokalisation und dem Ausmaß der Metastasierung entsprechen.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine transarterielle Chemoembolisation alleine oder in Kombination das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben von Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome in unterschiedlichen klinischen Ausgangslagen verlängern kann. Eine Dreifachkombination an Chemotherapeutika während TACE verbessert dabei das Ansprechen der Metastasen.

Des Weiteren zeigen die vorliegenden Daten, dass eine extrahepatische Metastasierung das Überleben einer mittels TACE neoadjuvant oder palliativ behandelten Patientengruppe negativ beeinflusst. Ein ausgedehnter Leberbefall dagegen hat lediglich auf die Überlebensraten einer neoadjuvant behandelten Kohorte Einfluss.

Zusätzlich demonstriert die vorliegende Arbeit den potentiellen Nutzen einer Messung von ADC-Werten im Rahmen einer diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung, um ein Ansprechen von Lebermetastasen auf Chemoembolisation vorherzusagen.

## 5 Zusammenfassung

Aufgrund einer hohen Inzidenz und einer ungünstigen Prognose stellt die Behandlung von Patienten mit lebermetastasierten kolorektalen Karzinomen eine große Herausforderung in der klinischen Routine dar. Weiterhin sind die chirurgische Resektion und eine systemische Chemotherapie die Standards in der Behandlung dieser Patienten. Allerdings kommen viele Patienten für eine chirurgische Therapie aufgrund einer fortgeschrittenen Lebermetastasierung nicht in Frage. Eine relativ hohe Rezidivrate nach operativer Metastasenentfernung und ein Tumorprogress unter systemischer Chemotherapie stellen ein weiteres Problem dar.

Sind konventionelle Therapien ausgeschöpft, können von Seiten der interventionellen Radiologie eine Reihe minimal-invasiver Therapiemöglichkeiten angeboten werden.

Nach Zugang über die Arteria femoralis superficialis erfolgt bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) unter angiographischer Kontrolle eine lokale Applikation von Chemotherapeutika und Embolisate in Blutgefäße von Lebermetastasen. Bei der perkutanen thermischen Ablation erfolgt eine Punktion von Lebermetastasen Computertomografie-gesteuert mit nachfolgender Tumordestruktion durch Hitze. Diese beiden Therapieverfahren können auch je nach klinischer Ausgangslage miteinander kombiniert werden.

Die vorliegende Arbeit umfasst 452 Patienten mit nicht-reseziebaren Lebermetastasen kolorektaler Metastasen die sich einer Therapie mittels TACE in 4-wöchigen Intervallen unterzogen. Dabei wurden 233 Patienten palliativ nur mit TACE behandelt, während 219 Patienten neoadjuvant mit TACE behandelt wurden, bevor eine perkutane thermische Ablation, entweder in Form einer Mikrowellenablation oder Laserablation durchgeführt wurde. Für beide Patientengruppen wurden das mediane Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben ab der ersten TACE berechnet. Für beide Überlebenszeiten wurden ferner verschiedene Faktoren getestet, die potentiell eine prognostische Aussagekraft haben. Es wurde auch getestet auf welche Kombination an Chemotherapeutika das beste Ansprechen nach TACE erzielt wird.

Des Weiteren wurden von 34 Patienten gezielt 55 Lebermetastasen mit Diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung (DWI) untersucht. Durch Dokumentation eines aus der DWI errechneten ‚apparenten Diffusionskoeffizienten‘ (ADC) wurde getestet ob damit eine Vorhersage über das Therapieansprechen erfolgen kann.

Einen Monat nach der ersten TACE zeigten 7 Metastasen ein Therapieansprechen, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen absoluten prätherapeutischen ADC Werten von Metastasen mit und ohne Therapieansprechen bestand ( $p=0,94$ ).

Drei Monate nach der ersten TACE zeigten 17 Metastasen ein Therapieansprechen. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen absoluten prätherapeutischen ADC Werten von Metastasen mit (median  $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) und ohne Therapieansprechen (median  $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). Dabei zeigten prätherapeutische ADC Werte einen mäßigen Vorhersagewert für das Therapieansprechen (AUC 0,7).

Bei Metastasen die ein Therapieansprechen nach 3 Monaten zeigten wurde ein signifikanter Anstieg von ADC Werten beobachtet ( $p<0,001$ ).

Mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 74% konnte ein Ansprechen nach drei TACE Sitzungen vorhergesagt werden, wenn es zu einem Anstieg der ADC Werte um 12,17% kam (AUC 0,817). Zudem wurde eine starke und signifikante Korrelation zwischen dem prozentualen Anstieg der ADC Werte und einer prozentualen Größenänderung der Lebermetastasen beobachtet werden ( $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ).

Die palliativ mit TACE behandelten Patienten zeigten ein Gesamtüberleben von 12,6 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 5,9 Monaten. Dagegen lag das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten mit folgender thermischen Ablation bei 25,8 und 10,8 Monaten.

Die Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant ( $p<0,001$ ).

Extrahepatische Metastasen vor Therapie mit TACE waren ein signifikanter prognostischer Einflussfaktor in der Überlebensanalyse der neoadjuvant und palliativ therapierten Gruppe. Anzahl, Größe und Lokalisation waren ferner signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben der neoadjuvanten Kohorte. Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors, T- und N- Stadien des TNM-Klassifikationssystem des Primärtumors, zeitliches Auftreten der Lebermetastasen, Ablationsmethode und Patientenalter hatten keinen Einfluss auf das Überleben in beiden Kohorten. Das beste Ansprechen auf TACE wurde bei einer Verwendung einer Dreifachkombination von Chemotherapeutika beobachtet ( $p=0,021$ ).

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass die TACE eine effektive Therapie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome darstellt. Eine Messung von ADC Werten erscheint ein potentieller Biomaker für das Ansprechen von Lebermetastasen zu sein.

## 6 Summary

Due to its high incidence and unfavorably prognosis, the therapy of liver metastases of colorectal carcinoma presents a major challenge for the clinical practice.

Surgical resection and systemic chemotherapy are still the backbones in the treatment of such patients. Unfortunately, many patients are not eligible for surgical therapy because of advanced cases of hepatic metastatic involvement. Relatively high recurrence rates after resection and tumor progression under systemic chemotherapy are relevant problems as well. When conventional therapy fail, a number of minimally-invasive treatment options can be offered by the interventional radiology department. In transarterial Chemoembolisation (TACE), after gaining access via the superficial femoral artery and under angiographic control, a mixture of chemotherapeutic agents and embolic material is administered into blood vessels supplying hepatic metastases. In percutaneous thermal ablation, a needle is inserted in liver metastases under CT-guidance and destroyed by the generation of heat. Such interventional treatment options can also be combined to fit the individual clinical situation.

The current study consists of 452 patients with non-resectable liver metastases of colorectal carcinoma who were treated with TACE in 4-week intervals. 233 patients were treated palliatively using only cTACE, whereas 219 patients were treated with cTACE in a neoadjuvant intend with subsequent thermal ablation, either microwave ablation or laser-induced thermotherapy.

For both patient groups median overall survival and median progression-free survival starting from first TACE were calculated. Furthermore, for both survival rates in the two groups, possible prognostic factors were tested. Different chemotherapy agents used in TACE were evaluated on their influence on response of liver metastases.

Additionally, 55 Metastases in 34 patients were evaluated using diffusion-weighted MR-imaging (DWI). By documenting the apparent diffusion coefficient (ADC) derived from DWI it was tested whether a response to therapy can be predicted.

One month after initial cTACE, 7 lesions showed early response.

There was no significant difference in absolute pretreatment ADC values between responding and non-responding lesions ( $p=0,94$ ).

Three months after initial cTACE, 17 metastases showed response. There was a significant difference ( $p=0,021$ ) between absolute pretreatment ADC values of lesions showing response (median  $1,08 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ) and no response (median  $1,30 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ). Pretreatment ADC showed fair diagnostic value to predict response (AUC 0,7).

Lesions showing response at three months also revealed a significant increase in ADC between measurements before treatment and at one month after initial cTACE ( $p<0,001$ ). Applying an increase in ADC of 12,17%, response at three months after initial cTACE could be predicted with a sensitivity and specificity of 77% and 74% respectively (AUC 0,817).

Furthermore, there was a strong and significant correlation ( $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ) between percentage change in size after third cTACE and percentage change in ADC.

Palliative use of cTACE resulted in a median OS and PFS of 12,6 and 5,9 months, whereas the neoadjuvant use of cTACE showed a median OS and PFS of 25,8 and 10,8 months. The differences in OS and PFS between the two groups were statistically significant ( $p<0,001$ ).

Extrahepatic metastases were a significant prognostic factor in the OS and PFS analysis of the palliative and neoadjuvant group. In addition, number, location, and mean size of metastases were significant prognostic factors for OS and PFS in the neoadjuvant group. Sex, primary tumor location, T- and N-parameters of the TNM staging system, time of liver metastases appearance, ablation method, and patient age did not significantly impact OS and PFS in either patient group. The most distinct response to cTACE was observed in metastases that were treated with a triple-combination of chemotherapeutics ( $p=0,021$ ).

In summary, TACE is an effective treatment option in advanced non-resectable colorectal cancer liver metastases. ADC measurements are potential biomarkers for assessing response to cTACE.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Vogl TJ, Schmiegel W, Pox C, et al. [S3 guideline--Diagnosis and treatment of colorectal carcinoma: relevance for radiologic imaging and interventions]. *Rofo*. 2013;185(8):699-708.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
3. van Riel JM, van Groenigen CJ, de Greve J, Gruia G, Pinedo HM, Giaccone G. Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(1):59-63.
4. Bretagnol F, Hatwell C, Farges O, Alves A, Belghiti J, Panis Y. Benefit of laparoscopy for rectal resection in patients operated simultaneously for synchronous liver metastases: preliminary experience. *Surgery*. 2008;144(3):436-441.
5. Leen E. The detection of occult liver metastases of colorectal carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 1999;6(1):7-15.
6. Taylor RR, Tang Y, Gonzalez MV, Stratford PW, Lewis AL. Irinotecan drug eluting beads for use in chemoembolization: in vitro and in vivo evaluation of drug release properties. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2007;30(1):7-14.
7. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Annals of surgery*. 1979;189(4):496-502.
8. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history. *British Journal of Surgery*. 1990;77(11):1241-1246.
9. Arnold D, Stein A. Kolorektales Karzinom: Innovationen bei den multimodalen Therapien. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(6):-12-.
10. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(19):335-342.

11. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
12. Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2007;31(3):511-521.
13. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S. Postoperative complications following aggressive repeat hepatectomy for colorectal liver metastasis have adverse oncological outcomes. *Surgery today*. 2016.
14. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 1993;80(8):1032-1035.
15. Arnold D, Schmoll HJ, Lang H, et al. [Specific treatment situations in metastatic colorectal cancer]. *Onkologie*. 2010;33 Suppl 4:8-18.
16. Arnold D, Rummeny EJ, Kirchner T, et al. [Diagnosis and treatment of liver metastases from primary colorectal tumour]. *Onkologie*. 2009;32 Suppl 2:7-12.
17. Alberts SR. Updated options for liver-limited metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2008;7 Suppl 2:S58-62.
18. Arnold D, Stein A. Personalized treatment of colorectal cancer. *Onkologie*. 2012;35 Suppl 1:42-48.
19. Schmiegel W, Pox C, Arnold D, Porschen R, Rodel C, Reinacher-Schick A. Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(51-52):843-848.
20. Vogl TJ, Panahi B, Fischer S, et al. Interventionelle Therapie von Lungen- und Lebermetastasen. *Der Onkologe*. 2014;20(8):746-756.
21. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Thalhammer A, Mack MG. [Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results]. *Rofo*. 2002;174(6):675-683.
22. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol*. 1999;9(4):675-684.
23. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2013;11(2):153-160.

24. Danet I-M, Semelka RC, Leonardou P, et al. Spectrum of MRI Appearances of Untreated Metastases of the Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(3):809-817.
25. Maataoui A, Qian J, Mack MG, et al. Liver metastases in rats: chemoembolization combined with interstitial laser ablation for treatment. *Radiology*. 2005;237(2):479-484.
26. Whelan WM, Wyman DR, Wilson BC. Investigations of large vessel cooling during interstitial laser heating. *Medical physics*. 1995;22(1):105-115.
27. Germain T, Favelier S, Cercueil JP, Denys A, Krause D, Guiu B. Liver segmentation: practical tips. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(11):1003-1016.
28. Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T. [Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases]. *Rofo*. 2011;183(1):12-23.
29. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica*. 2010;39(5):368-376.
30. Chen HS, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer treatment reports*. 1980;64(1):31-40.
31. Tancredi T, McCuskey PA, Kan Z, Wallace S. Changes in rat liver microcirculation after experimental hepatic arterial embolization: comparison of different embolic agents. *Radiology*. 1999;211(1):177-181.
32. Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, et al. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol*. 2016:20151060.
33. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(3):334-343.
34. Ryan TP, Brace CL. Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2016:1-31.
35. Rosenberg C, Hoffmann CO, Mensel B, Puls R, Hosten N. [Laser ablation. Do we still need it?]. *Radiologe*. 2012;52(1):15-21.



36. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med.* 2014;119(7):451-461.
37. Chalian H, Tore HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(7):2093-2105.
38. Koh D-M, Scurr E, Collins D, et al. Predicting Response of Colorectal Hepatic Metastasis: Value of Pretreatment Apparent Diffusion Coefficients. *American Journal of Roentgenology.* 2007;188(4):1001-1008.
39. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol.* 2003;45(3):169-184.
40. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World journal of gastroenterology.* 2010;16(13):1567-1576.
41. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *The British Journal of Radiology.* 2012;85(1015):980-989.
42. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2009;29(6):1797-1810.
43. Chapiro J, Wood LD, Lin M, et al. Radiologic-pathologic analysis of contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE: diagnostic accuracy of 3D quantitative image analysis. *Radiology.* 2014;273(3):746-758.
44. Chung JC, Naik NK, Lewandowski RJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to predict response of hepatocellular carcinoma to chemoembolization. *World journal of gastroenterology.* 2010;16(25):3161-3167.
45. Venturini M, Pilla L, Agostini G, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads preloaded with irinotecan as a first-line approach in uveal melanoma liver metastases: tumor response and predictive value of diffusion-weighted MR imaging in five patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(7):937-941.

46. Schmeel FC, Simon B, Sabet A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts survival in patients with liver-predominant metastatic colorectal cancer shortly after selective internal radiation therapy. *Eur Radiol.* 2016.
47. Buijs M, Kamel IR, Vossen JA, Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(8):957-963.
48. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of Apparent Diffusion Coefficient Value Measurement on PACS Workstation: A Comparative Analysis. *American Journal of Roentgenology.* 2011;196(3):W280-W284.
49. Deckers F, De Foer B, Van Mieghem F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements as very early predictive markers of response to chemotherapy in hepatic metastasis: a preliminary investigation of reproducibility and diagnostic value. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(2):448-456.
50. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology.* 2010;254(1):47-66.
51. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology.* 2009;250(1):281-289.
52. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences.* Pacific Grove, Calif.: Brooks/Cole Publ. Co : An International Thomson Publ. Co; 1996.
53. Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, Strickland AD, Dennison AR, Lloyd DM. Efficacy and safety of microwave ablation for primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2009;21(6):599-605.
54. Vogl TJ, Dommermuth A, Heinle B, et al. Colorectal cancer liver metastases: long-term survival and progression-free survival after thermal ablation using magnetic resonance-guided laser-induced interstitial thermotherapy in 594 patients: analysis of prognostic factors. *Investigative radiology.* 2014;49(1):48-56.
55. Ritz JP, Lehmann KS, Zurbuchen U, et al. Improving laser-induced thermotherapy of liver metastases--effects of arterial microembolization and complete blood flow occlusion. *European journal of surgical oncology : the*

- journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(5):608-615.
56. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI--a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nature clinical practice Oncology*. 2008;5(4):220-233.
  57. Kokabi N, Ludwig JM, Camacho JC, Xing M, Mittal PK, Kim HS. Baseline and Early MR Apparent Diffusion Coefficient Quantification as a Predictor of Response of Unresectable Hepatocellular Carcinoma to Doxorubicin Drug-Eluting Bead Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(12):1777-1786.
  58. Cui Y, Zhang X-P, Sun Y-S, Tang L, Shen L. Apparent Diffusion Coefficient: Potential Imaging Biomarker for Prediction and Early Detection of Response to Chemotherapy in Hepatic Metastases. *Radiology*. 2008;248(3):894-900.
  59. Thoeny HC, De Keyzer F, Chen F, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows noninvasive in vivo monitoring of the effects of combretastatin a-4 phosphate after repeated administration. *Neoplasia (New York, NY)*. 2005;7(8):779-787.
  60. Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *The oncologist*. 2004;9 Suppl 5:31-40.
  61. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol*. 2013;82(4):577-582.
  62. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia (New York, NY)*. 2009;11(2):102-125.
  63. Wasser K, Giebel F, Fischbach R, Tesch H, Landwehr P. [Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex): personal investigations and review of the literature]. *Radiologe*. 2005;45(7):633-643.
  64. Nishiofuku H, Tanaka T, Matsuoka M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: results of a phase I/II study. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(1):56-65.

65. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011;117(2):343-352.
66. Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(1):192-198.
67. Huppert P, Wenzel T, Wietholtz H. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of colorectal cancer liver metastases by irinotecan-eluting microspheres in a salvage patient population. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(1):154-164.
68. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a Salvage Therapy for Heavily Pretreated Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors That Affect Outcomes. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(4):296-305.
69. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-657; discussion 657-648.
70. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(6):755-761.
71. Vogl TJ, Kreutztrager M, Gruber-Rouh T, et al. Neoadjuvant TACE before laser induced thermotherapy (LITT) in the treatment of non-colorectal non-breast cancer liver metastases: feasibility and survival rates. *Eur J Radiol*. 2014;83(10):1804-1810.
72. Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, et al. Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology*. 2003;229(2):457-464.
73. Vogl TJ, Jost A, Nour-Eldin NA, Mack MG, Zangos S, Naguib NN. Repeated transarterial chemoembolisation using different chemotherapeutic drug combinations followed by MR-guided laser-induced thermotherapy in patients with liver metastases of colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1274-1279.

74. Wu ZB, Si ZM, Qian S, et al. Percutaneous microwave ablation combined with synchronous transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of colorectal liver metastases: results from a follow-up cohort. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:3783-3789.
75. Kosmider S, Tan TH, Yip D, Dowling R, Lichtenstein M, Gibbs P. Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(6):780-786.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

KRK	kolorektales Karzinom
TACE	transarterielle Chemoembolisation
ca.	circa
mm	Millimeter
cm	Zentimeter
bzw.	beziehungsweise
LITT	Laserablation (engl. Laser-induced thermotherapy)
MWA	Mikrowellenablation
CI	Konfidenzintervall (engl. confidence interval)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
HR	hazard ratio
ROC	receiver operating characteristic
AUC	area under the curve
DWI	Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (engl. Diffusion-weighted imaging)
ADC	apparenter Diffusionskoeffizient (engl. apparent diffusion coefficient)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	region of interest
ANOVA	einfaktorieller Varianzanalyse (engl. analysis of variance)

## 8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 .....	25
Abbildung 2.....	26
Abbildung 3.....	27
Abbildung 4.....	28
Abbildung 5.....	29
Abbildung 6.....	31
Abbildung 7.....	32
Abbildung 8.....	40
Abbildung 9.....	41
Abbildung 10.....	44
Abbildung 11.....	44
Abbildung 12.....	46
Abbildung 13.....	47
Tabelle 1 .....	11
Tabelle 2.....	14
Tabelle 3.....	19
Tabelle 4.....	34
Tabelle 5.....	37

## **9 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für seine wissenschaftliche Förderung und Forderung bedanken. Stets war er mir Rat und Tat an meiner Seite.

Meiner Verlobten Carolin danke ich für ihre Geduld und Nachsicht; die gemeinsame Zeit mit ihr war stets ein schöner Ausgleich während der Erstellung dieser Arbeit.

Der größte Dank gilt meinem lieben Vater, der mir meinen bisherigen Werdegang mit allen erdenklichen Mitteln ermöglichte und ohne den diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre.



## 10 Lebenslauf

**Name:** Maximilian Lahrsow  
**Anschrift:** Güntherstr. 28-30, 60528 Frankfurt am Main  
**Geburtsdatum:** 02.02.1989  
**Geburtsort:** Würzburg  
**Familienstand:** ledig  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Ärztliche Tätigkeit

seit 10/2016 Arzt in Weiterbildung am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Hanau

### Wissenschaftliche Tätigkeit

seit 2016 Doktorand am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Prof. Dr. Thomas J. Vogl)

### Hochschulausbildung

04/2009-11/2015 Studium der Humanmedizin Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
03/2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
12/2015 Approbation als Arzt

### Praktisches Jahr

11/2014 – 03/2015 Wahltertial Radiologie Ev. Stift St. Martin Koblenz  
03/2015 – 06/2015 Pflichttertial Innere Medizin Universitätsmedizin Mainz  
06/2015 – 10/2015 Pflichttertial Chirurgie Universitätsmedizin Mainz

### Famulaturen/Praktika

11/2008 – 02/2009 Krankenpflegepraktikum Kreiskrankenhaus Tauberbischofsheim  
09/2011 – 10/2011 Famulatur Allgemein Chirurgie Kreiskrankenhaus

	Tauberbischofsheim
09/2012 – 10/2012	Famulatur Nephrologie Universitätsmedizin Mainz
03/2013 – 04/2013	Famulatur Praxis für Dermatologie Dr. Gerd Lahrso Rothenburg ob der Tauber
09/2013 – 10/2013	Famulatur Department of Radiology University of Pittsburgh Medical Center
05/2014	Praktikum Department of Cardiovascular Surgery Texas Heart Institute Houston
06/2014 – 07/2014	Praktika Department of Radiology University of Pittsburgh Medical Center

### **Schulbildung**

1995 - 1999	Grundschule West Tauberbischofsheim
1999 - 2005	Riemenschneider Realschule Tauberbischofsheim
2005 - 2008	Wirtschaftsgymnasium Tauberbischofsheim

## 11 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und Überleben nach Transarterieller Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms – eine retrospektive Untersuchung**

im Zentrum der Radiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung, sowie Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Lahrsow M, Albrecht MH, Bickford MW, Vogl TJ. Predicting Treatment Response of Colorectal Cancer Liver Metastases to Conventional Lipiodol-Based Transarterial Chemoembolization Using Diffusion-Weighted MR Imaging: Value of Pretreatment Apparent Diffusion Coefficients (ADC) and ADC Changes Under Therapy. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 40(6):852-859, 2017

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)