

Diplomarbeit

**Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
mit Stärkepartikeln zur Therapie von
Aderhautmelanom-Lebermetastasen**

eingereicht von

Vanessa Tara Maria Bal

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Radiologie
Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre
und interventionelle Radiologie**

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rupert Horst Portugaller
Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Erika Richtig

Graz, am 27.03.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.03.2023

Vanessa Tara Maria Bal eh.

Danksagungen

Großer Dank gilt Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Portugaller für die Überlassung des Themas sowie die stets freundliche, engagierte und geduldige Betreuung und Unterstützung in allen Phasen dieser Diplomarbeit. Die interessanten Lehrinhalte Seines Wahlfaches trugen entscheidend zu meiner Begeisterung für die interventionelle Radiologie bei.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Richtig für die wertvollen fachlichen Hinweise sowie die freundliche Mitbetreuung.

Herrn Dr. med. univ. Bernhard Steiner von der Universitäts-Augenklinik Graz danke ich für die großzügige Weitergabe ophthalmologischen Fachwissens.

Den Mitarbeiter*innen des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz gilt mein Dank für die Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract.....	6
1 Einleitung	7
1.1 Aderhautmelanom	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Pathologie und Pathogenese	8
1.1.4 Klinik	11
1.1.5 Diagnostik.....	11
1.1.6 Therapie	14
1.1.6.1 Strahlentherapeutische Therapieverfahren	14
1.1.6.2 Operative Therapieverfahren.....	16
1.1.7 Metastasierung und Prognose.....	17
1.2 Lebermetastasen	20
1.2.1 Definition und Pathogenese.....	20
1.2.2 Diagnostik.....	22
1.2.2.1 Sonographie	23
1.2.2.2 Computertomographie	25
1.2.2.3 Magnetresonanztomographie.....	26
1.2.3 Therapie	27
1.2.3.1 Operative Verfahren	27
1.2.3.2 Perkutane Interventionen.....	27
1.2.3.3 Transarterielle Interventionen	28
1.2.3.4 Systemische Therapien.....	31
1.2.3.5 Strahlentherapie	32
1.3 Ziel dieser Arbeit	33
2 Material und Methoden	34
2.1 Transarterielle Chemoembolisation.....	34
2.1.1 Aufklärung.....	34
2.1.2 Ausschlusskriterien (Kontraindikationen).....	34
2.1.3 Patient*innenvorbereitung.....	35
2.1.4 Chemoembolisat	36
2.1.5 Durchführung der TACE	37

2.1.6	Postinterventionelle Kontrolle und Nachbehandlung.....	39
2.1.7	Komplikationen und Toxizität.....	40
2.2	Radiologische Erfolgskontrolle (Follow-up).....	44
2.2.1	WHO- und RECIST-Kriterien.....	45
2.2.2	RECIST 1.1	45
2.2.3	mRECIST	48
2.3	Patient*innenkollektiv	49
2.3.1	Patient*innenauswahl	49
2.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
2.3.3	Clinical Data Follow-Up	49
2.4	Daten.....	50
2.4.1	Hauptzielgrößen	50
2.4.2	Nebenzielgrößen.....	50
2.5	Statistische Methoden.....	51
2.5.1	Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier	51
3	Ergebnisse.....	52
3.1	Deskriptive Analyse	52
3.1.1	Basisdaten des Studienkollektivs	52
3.1.2	Therapie des Primärtumors.....	54
3.1.3	Metastasierung.....	55
3.1.4	TACE.....	57
3.1.5	Morphologisches Therapieansprechen nach mRECIST	59
3.1.6	Toxizität und Komplikationen.....	61
3.1.7	Extrahepatische Metastasierung und Zweitlinientherapie.....	63
3.2	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier	65
3.2.1	Mediane Überlebenszeit	65
3.2.1.1	Überleben ab Erstdiagnose Aderhautmelanom	66
3.2.1.2	Überlebenszeit ab Erstdiagnose der Lebermetastasen.....	67
3.2.1.3	Überlebenszeit nach Therapiebeginn.....	68
3.2.2	Progressionsfreies Überleben (PFS).....	69
4	Diskussion	70
4.1	Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich.....	71
4.1.1	Studienkollektiv und Studiendesign	71
4.1.2	Alter	72
4.1.3	Geschlecht	72
4.1.4	Aderhautmelanom	73
4.1.5	Lebermetastasen	73

4.1.6	TACE und Therapieansprechen.....	74
4.1.7	Toxizität und Komplikationen.....	78
4.1.8	Extrahepatische Metastasierung und Zweitlinientherapie.....	79
4.1.9	Überleben	80
4.2	Limitationen	83
4.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	84
5	Literaturverzeichnis	86

Abkürzungen und deren Erklärung

AJCC	American Joint Commission on Cancer
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AM	Aderhautmelanom
AMS	Arteria mesenterica superior
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BAP-1	Breast cancer associated protein 1
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
COMS	Collaborative Ocular Melanoma Study
CR	Complete Remission
CRP	C-reaktives Protein
CS-PHP	Chemosaturation mit perkutaner hepatischer Perfusion
CT	Computertomographie
CTCAE V 5.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0
DM	Durchmesser
DSM	Degradable Starch Microspheres
EASL	European Association for the Study of the Liver
ED	Erstdiagnose
FAG	Fluoreszenzangiographie
GEP	Gene expression profiling
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GNA11	Guanin nucleotide-binding protein subunit alpha-11
GNAQ	Guanin nucleotide-binding protein G(p) subunit alpha
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactatdehydrogenase
LFU	Last Follow-Up
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie

LKH	Landeskrankenhaus
LM	Lebermetastase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
n	Anzahl der Patienten
OCT	Optische Kohärenztomographie
OS	Overall Survival
PACS	Picture Archiving and Communication System
PD	Progressive Disease
PES	Postembolisationssyndrom
PFS	Progression Free Survival
p.i.	post injectionem
PR	Partiale Remission
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stable Disease
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SNP	Single nucleotide polymorphism
SOP	Standard Operating Procedure
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAP	Transarterielle Chemoperfusion
t/LV	Verhältnis von Tumorlast zu gesamtem Lebervolumen
TNM	Tumor, Lymphknoten und Metastasen
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
US	Ultraschall
UV	Ultraviolett
ÜZ	Überlebenszeit
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchführung einer TACE des rechten Leberlappens	38
Abbildung 2: Histogramm zur Altersverteilung bei Erstdiagnose in Jahren (n=20).....	53
Abbildung 3: Therapieansprechen (PR) eines 69-jährigen Patienten nach TACE.....	60
Abbildung 4: CT des Oberbauches - Cholezystitis	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach ED AM	66
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach ED LM.....	67
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach Therapiebeginn.....	68
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve – medianes progressionsfreies Überleben (PFS).....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Staging.....	13
Tabelle 2: Stadieneinteilung von Aderhautmelanom-Fernmetastasen nach AJCC.....	22
Tabelle 3: CIRSE Classification System for Complications.....	42
Tabelle 4: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.....	43
Tabelle 5: Responsekategorien nach RECIST 1.1.....	46
Tabelle 6: Beurteilung des Gesamtansprechens nach RECIST 1.1.....	47
Tabelle 7: mRECIST für Lebertumore.....	48
Tabelle 8: Responsekategorien nach mRECIST.....	48
Tabelle 9: Basisdaten des Studienkollektivs (n=20).....	53
Tabelle 10: Therapie des Primärtumors.....	54
Tabelle 11: Zeitraum zwischen ED des Aderhautmelanoms und ED der Lebermetastasen.....	55
Tabelle 12: Metastasierungscharakteristika der Aderhautmelanom-Patient*innen.....	56
Tabelle 13: Zeitraum zwischen ED Lebermetastase und Therapiebeginn.....	57
Tabelle 14: TACE zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen.....	58
Tabelle 15: Therapieansprechen (Response) des Studienkollektivs nach mRECIST.....	59
Tabelle 16: Organbezogene extrahepatische Metastasierung.....	63
Tabelle 17: Systemische Zweitlinientherapie.....	64
Tabelle 18: Empirisches Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n=20).....	65
Tabelle 19: Übersicht der medianen Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier.....	68
Tabelle 20: Übersicht vergleichbarer Studien zur TACE bei AM-Lebermetastasen.....	77
Tabelle 21: Signifikante Einflussfaktoren auf das mediane OS in der Literatur.....	81

Zusammenfassung

Ziel: Diese retrospektive Datenanalyse dient der Evaluation des Therapieansprechens sowie der Überlebenszeiten von Patient*innen mit inoperablen Aderhautmelanom-Lebermetastasen, die mit dem palliativen, lokoregionären Therapieverfahren einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) mit resorbierbaren Stärkepartikeln behandelt wurden.

Material und Methoden: In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Behandlungsergebnisse von insgesamt 20 Patient*innen, die in der Zeit von 10/2009 bis 10/2020 konsekutiv an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie des LKH-Universitätsklinikum Graz mit insgesamt 72 TACE-Interventionen behandelt wurden dokumentiert, statistisch ausgewertet und mit den Ergebnissen der Studienliteratur verglichen. Die Evaluation des morphologischen Therapieansprechens erfolgte anhand der mRECIST-Kriterien, die Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Toxizität und Komplikationen wurden anhand der CIRSE- und CTCAE V5.0 - Kriterien bewertet. Weitere patient*innen- und tumorspezifische Parameter wurden erhoben und statistisch analysiert.

Ergebnisse: Bezüglich des morphologischen Therapieansprechens nach mRECIST ergab sich: komplette Remission (CR) 0/20, partielle Remission (PR) 10/20, stabiler Krankheitsverlauf (SD) 4/20 und progressiver Krankheitsverlauf (PD) 6/20. Das Gesamtansprechen betrug somit 50%. 8 Patient*innen entwickelten ein Postembolisationssyndrom mit Oberbauchschmerzen und Übelkeit. Bei 5 Patient*innen kam es postinterventionell zu einer Cholezystitis, wobei ein Patient diesbezüglich operiert werden musste (Grad 3). Weitere schwerwiegende und letale Komplikationen traten nicht ein. 16 der 20 Patient*innen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Überlebenszeit betrug nach Therapiebeginn 25 Monate (95%-KI: 5,64 – 44,36). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) belief sich auf 4 Monate (95%-KI: 2,25 – 5,75).

Fazit: Die TACE mit Stärkepartikeln stellt ein effizientes und sicheres Verfahren zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen dar. Diese Studie ergab eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten nach Therapiebeginn und ist damit in Einklang mit vergleichbaren Studienergebnissen zu bringen.

Abstract

Objectives: The purpose of this retrospective data analysis was to evaluate response, survival and safety in patients with liver metastases from uveal melanoma treated by palliative transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch particles (DSM).

Materials and Methods: This retrospective study included 20 patients with hepatic metastases from uveal melanoma that were treated with a total of 72 TACE procedures between 01/2009 and 10/2020 at the Department of Neuroradiology, vascular and interventional Radiology of the University Hospital Graz. Treatment response was evaluated according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) were calculated by using the Kaplan-Meier-Method. Safety and toxicity were evaluated by CIRSE and CTCAE V5.0 criteria. Other patient- and disease-specific data was analysed statistically.

Results: The therapeutic efficacy of DSM-TACE was as follows: complete response (CR) 0/20, partial response (PR) 10/20, stable disease (SD) 4/20 and progressive disease (PD) 6/20. Therefore, overall response amounted to 50%. Post-embolization syndrome (PES) was developed by 8 patients, featuring upper abdominal pain, nausea and vomiting. 5 patients developed cholecystitis after TACE, of which one patient received a cholecystectomy (Grade 3). No other severe or lethal complications occurred. 16 out of 20 patients died within the observed time frame. According to Kaplan-Meier, median overall survival (OS) after initial therapy resulted in 25 months (95%-CI: 5,64 – 44.36), and progression free survival (PFS) in 4 months (95%-CI: 2,25 – 5,75).

Conclusion: TACE with degradable starch particles can be considered a safe and effective palliative treatment option for patients with liver metastases from uveal melanoma. The mean OS of this study was 25 months after TACE and therefore stands in line with the results of several comparable studies.

1 Einleitung

1.1 Aderhautmelanom

1.1.1 Definition

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primär maligne, intraokuläre Tumor bei Erwachsenen. Mit 90% stellt es die häufigste Untergruppe aller Uvealmelanoma dar. Seltener gehen diese vom Ziliarkörper (6%) oder von der Iris (4%) aus (1). In Bezug auf die Gesamtheit aller Melanome, inkl. kutaner sowie konjunktivaler Melanome, bilden Uvealmelanome mit 3-5% einen seltenen Melanom-Subtyp (2). In seinen biologischen, genetischen und pathophysiologischen Charakteristika unterscheidet sich das Aderhautmelanom aber deutlich von den kutanen Melanomen (3).

In aller Regel tritt das Aderhautmelanom unilateral auf, wobei das rechte und das linke Auge annähernd gleichhäufig betroffen sind (4).

1.1.2 Epidemiologie

Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, handelt es sich bei dem Aderhautmelanom um eine seltene Erkrankung. Die jährliche Inzidenz beträgt in der kaukasischen Bevölkerung ca. 6 pro 1 Million Einwohner*innen und 5 pro 1 Million weltweit. Diese Inzidenzwerte sind über die Jahre hinweg unverändert geblieben (5).

Zu den phänotypischen Risikofaktoren, die die Entstehung eines Aderhautmelanoms begünstigen, zählen unter anderem eine helle Haut- und Irisfarbe (6). Dies korreliert mit der Krankheitsverbreitung in vornehmlich hellhäutigen Bevölkerungskreisen der nördlichen Hemisphäre. Dieses Nord-Süd-Gefälle spiegelt sich auch in den europäischen Inzidenzwerten wider: die Inzidenz in Nordeuropa beträgt mehr als 8/1.000.000 Einwohner*innen und reduziert sich gegen Süden bis auf weniger als 2/1.000.000 Einwohner*innen pro Jahr (7). In Afrika und Asien ist die Inzidenz mit 0,2 bis 0,3 /1.000.000 Einwohner*innen pro Jahr besonders niedrig (8).

Der Erkrankungsgipfel des Aderhautmelanoms liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (4). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt in Europa und den

USA zwischen 59 und 62 Jahren (9; 10). Ein kongenitales Auftreten sowie eine Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter sind sehr selten (11; 12).

Bezüglich der Geschlechterverteilung konnten in Kohortenstudien keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei Shields et al. waren im Rahmen einer großen klinischen Kohortenstudie unter Einschluss von 8033 Aderhautmelanom-Patient*innen Männer und Frauen zu je 50% gleichhäufig betroffen (9).

Die 5- und 15-Jahres-Mortalität des Aderhautmelanoms wird mit 30% bzw. 45% angegeben (13).

1.1.3 Pathologie und Pathogenese

Dem Aderhautmelanom liegt eine maligne Entartung neuroektodermaler Melanozyten der Choroidea zugrunde. Histopathologisch lassen sich drei Subtypen differenzieren: das spindelzellige, das epitheloidzellige sowie das gemischtzellige Aderhautmelanom. Die meisten Aderhautmelanome sind gemischtzellig und weisen damit beide Zellformen auf. Aderhautmelanome vom Spindelzelltyp gehen mit einer besseren, epitheloidzellige mit einer schlechteren Prognose einher (14).

Auf genetischer Ebene weist das Aderhautmelanom im Vergleich zum malignen Melanom der Haut und der Bindehaut entscheidende Unterschiede auf (15): während den kutanen Melanomen aufgrund des großen Einflusses der erbguvsverändernden Effekte durch UV-Strahlung eine ausgesprochen hohe Mutationsrate zugrunde liegt, weist das Aderhautmelanom diesbezüglich geringe Veränderungen auf (16). Die Aktivierung des proliferationsfördernden MAP-Kinase-Signalweges erfolgt bei kutanen Melanomen in 52% der Fälle infolge einer Mutation des B-Raf-Protoonkogens (BRAF) (17). Charakteristisch für das Aderhautmelanom sind hingegen Punktmutationen in den α -Q und α -11-Untereinheiten der entsprechenden Guaninnukleotid-bindenden Proteine (G-Proteine) GNAQ und GNA11. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesen Mutationen der GNA-Gene um den initiierenden Mechanismus der Tumorgenese des Aderhautmelanoms handelt (18). Sie lassen sich in ca. 80% der Patient*innen mit einem Aderhautmelanom nachweisen und führen infolge einer Überaktivierung des YAP (Yes-assoziiertes Protein) zu einer unkontrollierten Zellproliferation, die in Kombination mit einer Inhibierung der Apoptose geschädigter Zellen die Entstehung maligner Tumorzellen begünstigt (18; 19).

Es wurden auch spezifische genetische Mutationen identifiziert, die mit einem höheren Metastasierungsrisiko einhergehen. Diese werden im Kapitel 1.1.7 näher erläutert.

Auch der Einzelnukleotid-Polymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP), der auch eine Risikovariante der kutanen Melanome darstellt, wurde in Zusammenhang mit dem Aderhautmelanom gebracht. Ferguson et al. konnte im Rahmen einer Studie unter Einschluss von 272 Aderhautmelanom-Patient*innen und einer Kontrollgruppe von 1782 Personen einen signifikanten Zusammenhang zwischen SNPs in den Pigmentations-Genen *HERC2*, *OCA2* und *IRF4* und dem Aderhautmelanom nachweisen (20). Dies konnte aktuell im Rahmen einer großen Studie mit Einschluss von 1142 europäischen Aderhautmelanom-Patient*innen bestätigt werden (21) und untermauert die Annahme, dass das Erkrankungsrisiko eines Aderhautmelanoms bei heller Haut- und Irisfarbe erhöht ist (22).

Neben den genetischen Faktoren, sowie einer hellen Haut- und Augenfarbe, zählen unter anderem der Aderhautnävus, die okuläre Melanozytose sowie das *BAP1*-Tumorprädispositionssyndrom zu weiteren Risikofaktoren (4).

Bei dem Aderhautnävus handelt es sich um eine häufige, intraokuläre Läsion, die mit einer Prävalenz von 1,4 bis 6,5% bei Erwachsenen auftritt. Eine vermehrte Verbreitung zeigt sich bei Menschen hellen Hauttyps (23). Genetisch liegt meistens die ebenfalls beim Aderhautmelanom relevante *GNAQ* oder *GNA11*-Mutation vor (24). Die jährliche maligne Entartungshäufigkeit innerhalb der hellhäutigen Bevölkerung wurde mit 1:8845 berechnet (25). Ein schnelles Wachstum des Aderhautnävus mit einer Tumordicke > 2 mm und einem Tumordurchmesser > 5 mm, sowie subretinalen Flüssigkeitsansammlungen und orangefarbenen Pigmentablagerungen stellen Risikofaktoren für eine maligne Transformation dar (26).

Bei der okuläre Melanozytose handelt es sich um eine angeborene Pigmentierungsstörung der mittleren Augenhaut, die auf der Grundlage einer unilateralen Proliferation von Melanozyten entsteht. Bei Beteiligung der periorbitalen Haut spricht man von einer okulodermalen Melanozytose, auch Nävus Ota genannt. Das Risiko für die Entstehung einer Aderhautmelanoms beträgt hierbei 1:400 (27).

Das BAP1-Tumorprädispositionssyndrom umfasst somatische und Keimzellmutationen des für BAP1 (BRCA1-assoziiertes Protein 1) codierenden Tumorsuppressorgens auf Chromosom 3p21. Es ist mit der Entstehung von malignen kutanen und uvealen Melanomen, Mesotheliomen, sowie Basalzell- und Nierenzellkarzinomen vergesellschaftet (28). Im Rahmen von genetischen Untersuchungen von 507 Patient*innen mit einem Uvealmelanom, konnte der BAP1-Polymorphismus bei 25 (5%) nachgewiesen werden. Es zeigte sich hierbei zudem eine statistisch signifikante Korrelation eines größeren Tumordurchmesser und einer vermehrten Beteiligung des Ziliarkörpers (29).

Der Zusammenhang von UV-Strahlung und der Entstehung von Aderhautmelanomen wurde im Rahmen diverser Studien untersucht (30-33). Eine gelegentliche UV-Exposition, beruflich als auch in der Freizeit, stellt laut aktueller Studienlage keinen signifikanten Risikofaktor dar. Eine Metaanalyse von Shah et al. ergab einen gering signifikanten Zusammenhang zwischen chronischer UV-Lichtexposition (30; 31), insbesondere bei Lichtbogenschweißarbeiten, wobei in diesem Fall auch die Infrarotstrahlung und der Einfluss von Chemikalien berücksichtigt werden muss (32). Auch eine helle Irisfarbe kann bei entsprechender UV-Lichtexposition die Entstehung eines Aderhautmelanoms begünstigen. Bei uvealen Melanomen der Iris, welche in der vorderen Augenkammer lokalisiert sind, kann UV-Strahlung als Risikofaktor darum nicht ausgeschlossen werden (22). Bezüglich des Aderhautmelanoms, welches in der hinteren Augenkammer lokalisiert ist, ist davon auszugehen, dass die Hornhaut, Linse sowie der Glaskörper des Auges die meisten UV-Strahlen absorbieren (33).

Bei Patient*innen mit einem Aderhautmelanom zeigen sich häufig weitere Primärtumore, wie das maligne Melanom der Haut, gastrointestinale und urogenitale Tumoren sowie Mammakarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome und multiple Myelome (34; 35). Zudem weisen Betroffene vermehrt dysplastische Nävi auf (34). Bei ungefähr 12% der Patient*innen ergibt sich eine positive Familienanamnese in Bezug auf Tumorerkrankungen (36), insbesondere auch okuläre Melanome betreffend (34).

1.1.4 Klinik

Wie zahlreiche andere Tumorentitäten, präsentiert sich auch das Aderhautmelanom häufig erst in fortgeschrittenem Stadium mit klinischen Symptomen. Bei bis zu 30% der Patient*innen handelt es sich bei der Erstdiagnose somit um einen asymptomatischen Zufallsbefund, der im Rahmen einer Routinefunduskopie diagnostiziert wird (14; 37).

Das Wachstum des Tumors in die optische Achse kann zu einer progredienten Visusminderung bis zu einem Visusverlust führen. Die Visuseinschränkung in Form des Verschwommensehens stellt mit 38% das häufigste, klinische Symptom des Aderhautmelanoms dar. Exsudationen des Tumors können eine Netzhautablösung im Sinne einer Begleitmotio bedingen, welche sich klinisch in Form von Gesichtsfeldausfällen äußert. Seltener treten Photopsien (9%) oder Mouches volantes (7%) auf. In seltensten Fällen ist der Tumor sichtbar (3%) oder schmerzhaft (2%) (14; 37).

1.1.5 Diagnostik

Die ophthalmologische Diagnostik des Aderhautmelanoms kann mittels verschiedener Untersuchungsmodalitäten erfolgen:

In der Funduskopie in Mydriasis zeigt sich das Aderhautmelanom typischerweise als erhabener Tumor mit variabler Pigmentierung sowie orangefarbenen Pigmentanteilen, bei welchen es sich um makrophageale Lipofuszin- und Melanineinlagerungen handelt. In 55% der Fälle zeigt sich das Aderhautmelanom pigmentiert, in 33% mischfarbig. Seltener liegt ein nichtpigmentiertes, amelanotisches Erscheinungsbild (15%) vor (9). Ein Review, in dem 7256 Aderhautmelanomen berücksichtigt wurden, ergab bezüglich des basalen Tumordurchmessers und der Tumordicke Durchschnittswerte von 11,3 mm bzw. 5,5 mm (9).

Mittels einer Spaltlampenuntersuchung können Uvealmelanome der vorderen Augenkammer, wie das Irismelanom oder ausgedehnte Ziliarkörpermelanome, diagnostiziert werden. Auch die Gonioskopie und Transillumination können hierfür hilfreiche Zusatzinformationen liefern (38).

Die Fluoreszenzangiographie (FAG) dient der Darstellung der Gefäßversorgung und Identifikation von tumorösen Neovaskularisationen. Nach der intravenösen Injektion von Fluorescein als Farbstoff weisen Aderhautmelanome in der vaskulären Füllungsphase typischerweise

einen langsamen Fluss mit gesprenkelter Hyperfluoreszenz, sowie eine langsame, diffuse Kontrastierung der Tumormasse auf (39).

Insbesondere die Echographie stellt eine wichtige Untersuchungsmethode dar. Hierbei lassen sich Tumore ab einer Größe von 1 mm darstellen. Anhand des Reflexverhaltens des durchschallten Gewebes lassen sich solide Tumorerläsionen von serösen Abhebungen oder einer subretinalen Blutung differenzieren. Im B-Bild präsentiert sich das Aderhautmelanom hierbei typischerweise kuppel- oder pilzförmig und weist eine niedrige Reflexivität auf (40). Im A-Bild, bei dem es sich um eine eindimensionale Amplitudendarstellung handelt, zeigt das uveale Melanom als Malignitätszeichen aufgrund der Vaskularisation ein feines Schwirren (14).

Die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) dient der differenzierten Beurteilung kleiner Aderhautmelanome mit einer Tumordicke von weniger als 3 mm. Damit eignet sie sich besonders gut zur Früherkennung sowie zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen, wie Aderhautnävi oder Aderhautmetastasen. Auch angrenzende Flüssigkeitsansammlungen können als begleitende Komplikationen dargestellt werden (26). Die häufigste Indikation für die OCT-Angiographie besteht im Nachweis von makulären Mikroangiopathien, die nach einer Bestrahlung als Langzeitkomplikation auftreten können (41).

Radiologische Schnittbilduntersuchungsverfahren eignen sich insbesondere zur präzisen Erfassung des basalen Tumordiameters sowie einer extraskleralen, orbitalen Invasion großer Tumore. Dabei ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit hohem Auflösungsvermögen und Weichteilkontrast einer Computertomographie (CT) vorzuziehen. In der MRT präsentiert sich das Aderhautmelanom typischerweise hyperintens in T1- und hypointens in T2-gewichteten Sequenzen und weist eine starke Kontrastmittelaufnahme auf (42).

Bei unklaren klinischen und bildgebenden Befunden kann eine histologische Untersuchung zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Diese ist nur nach einer Enukleation oder Biopsie möglich. Da die meisten Aderhautmelanome gegenwärtig strahlentherapeutisch behandelt werden, wird in der Regel auf eine histologische Diagnosesicherung verzichtet und bei entsprechenden klinischen Befunden eine Therapie eingeleitet.

Eine Biopsie kann als transsklerale Feinnadelaspirationsbiopsie unter indirekt-ophthalmoskopischer Sichtkontrolle erfolgen. Neben der histologischen Aufarbeitung des gewonnenen

Gewebematerials ist eine zytogenetische Analyse möglich. Eine genetische Testung, beispielsweise im Rahmen einer Genexpressionsanalyse (gene expression profiling, GEP), empfiehlt sich insbesondere bei Patient*innen mit einer positiven Familienanamnese. Die Ergebnisse erlauben Aussagen bezüglich des Metastasierungsrisikos und der damit einhergehenden Krankheitsprognose (43; 44).

Festigt sich der Verdacht auf einen Tumor der Choroidea, sind diverse laborchemische und radiologische Untersuchungen im Rahmen eines Tumorstaging indiziert. Zur Diagnostik von Lebermetastasen empfiehlt sich die Abdomensonographie, deren Befunde durch eine CT oder MRT des Abdomens mit Kontrastmittel (KM) ergänzt werden können. Zum Ausschluss anderweitiger Fernmetastasen ist auch eine CT des Thorax und des Schädels zu empfehlen. Als Standard für das Staging gilt das AJCC TNM-Klassifikationssystem, welches für das Aderhautmelanom von der European Ophthalmic Oncology Group evidenzbasiert in Anlehnung an 7369 Patient*innen im Jahr 2009 publiziert wurde (45). Neben dem basalen Tumordurchmesser, sowie der Tumordicke, wird hierbei auch die Beteiligung des Ziliarkörpers sowie die extrasklerale und orbitale Tumordinvasion berücksichtigt. Da es sich hierbei um ein sehr umfangreiches System handelt, ist für die klinische Praxis eine Einteilung der Primärtumore nach der Tumorgöße aussagekräftig, die von der Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)-Gruppe veröffentlicht wurde (46).

Tabelle 1: Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Staging

Aderhautmelanom	Kriterien
Klein	Tumordicke 1-3 mm und Tumordurchmesser 5-16 mm
Mittel	Tumordicke 3,1 – 8 mm und Tumordurchmesser > 16 mm
Groß	Tumordicke > 8 mm oder Tumordurchmesser > 16 mm

1.1.6 Therapie

Während vor 30 Jahren die Diagnose eines Aderhautmelanoms in der Mehrheit der Fälle die Enukleation des betroffenen Auges zur Folge hatte, stehen gegenwärtig diverse bulbus- und visuserhaltende Therapieoptionen zur Verfügung. Die Therapieentscheidung erfolgt individuell in Abhängigkeit von der Tumorgröße und -lokalisierung, vorbestehenden Lokalkomplikationen wie Glaskörpereinblutungen oder Netzhautablösungen, sowie dem Alter und Allgemeinzustand des*der Patient*in. Am häufigsten kommen die Brachytherapie und die Enukleation zum Einsatz, welche beide in ihrer Effektivität als gleichwertig einzustufen sind (4). Die randomisierte COMS-Studie zeigte, dass sich die 5- und 10-Jahres-Mortalitätsrate bei operativ und strahlentherapeutisch behandelten Aderhautmelanomen nicht signifikant unterscheidet (46).

Bei der Mehrzahl der Patient*innen können mit den im folgenden beschriebenen Therapieverfahren gute Behandlungsergebnisse erzielt werden. Allerdings verhindert auch eine konsequente und erfolgreiche Therapie des Primärtumors das Auftreten von Lokalrezidiven sowie Fernmetastasen nicht (47). Das vordergründige Therapieziel stellt die Minimierung von Lokalkomplikationen sowie der Erhalt des Visus dar.

1.1.6.1 Strahlentherapeutische Therapieverfahren

Brachytherapie

Die Brachytherapie stellt die häufigste lokale Therapieform für Aderhautmelanome kleiner bis mittlerer Größe dar (4; 14). Im Rahmen der Brachytherapie werden Strahlenträger, auch Applikatoren genannt, von außen an das Aderhautmelanom angenäht und für Tage bis Wochen dort belassen. Ab einer Tumorphöhe von 7 mm wird Iod¹²⁵ als Gammastrahler angewandt, bei kleineren Tumoren erfolgt die Therapie mit dem Betastrahler Ruthenium¹⁰⁶ (14).

Protonentherapie

Als weiteres, schonendes strahlentherapeutisches Verfahren für größere Tumore und solche, die aufgrund ihrer posterioren, papillennahen Lage einer Brachytherapie nicht zugänglich sind, eignet sich eine externe Bestrahlung mit Protonen. Die Protonenbestrahlung wird aufgrund des zur Herstellung benötigten Cyclotrons nur in wenigen Zentren weltweit angeboten. Trotz langsamerer Tumorregression ist die Effektivität im Vergleich zur Brachytherapie als gleichwertig einzustufen (14).

Transpupilläre Thermotherapie

Die transpupilläre Thermotherapie (TTT) kann in Form einer Laser- oder Kryoablation erfolgen und stellt eine seltene Lokalthherapie dar. Sie eignet sich insbesondere für schmale, gut einsehbare Melanome an der posterioren Aderhaut. Sie wird häufig in Kombination mit einer Brachytherapie angewandt. Eine Monotherapie ist aufgrund einer hohen Rezidivrate nicht empfehlenswert (48).

Stereotaktische Therapie

Die stereotaktische Radiotherapie wird in Form des Gamma Knifes insbesondere im Rahmen der roboter-assistierten Radiochirurgie auch zunehmend zur Therapie des Aderhautmelanoms angewandt. In einer Metaanalyse unter Einschluss von 1010 Patient*innen wurde eine lokale Tumorkontrollrate von 96% sowie eine Tumorregression in 81% der Behandlungen beschrieben (49).

Als Komplikation der Strahlentherapie kann es, je nach Größe und Lage des Tumors, zu einer Visusminderung, Glaskörpereinblutung, Netzhautablösung, einem Makulaödem bis hin zu einem Visusverlust kommen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist insbesondere bei großen und juxtapapillär lokalisierten Tumoren erhöht (14). Neben einer strahlenbedingten Retinopathie kann auch die Freisetzung von Zytokinen im Rahmen der Tumorlyse zu einer Schädigung der Netzhaut führen. Irreparable Schäden und Schmerzen können eine Sekundärenukleation notwendig machen.

Trotz hohen Erfolgsraten von bis zu 98% können nach einer Strahlentherapie Lokalrezidive auftreten. Diese sind häufig im Randbereich des ursprünglichen Primärtumors lokalisiert (4). Eine Studie von Bellerive et al. ergab eine Rezidivrate von 10% nach einer Brachytherapie, wobei die meisten Rezidive innerhalb von 5 Jahren auftraten (50).

1.1.6.2 Operative Therapieverfahren

Ein operatives Vorgehen kann bei großen Tumoren und Lokalrezidiven unumgänglich sein. Die lokale Tumorsektion mit Erhalt des Auges wird entweder als transsklerale Resektion ab externo oder als transretinale Endoresektion durchgeführt (14). Da es sich hierbei um komplizierte und mitunter sehr risikoreiche Eingriffe handelt, ist die Expertise hierfür in der Regel nur in spezialisierten Zentren gegeben. Zu den Komplikationen zählen die Netzhautablösung sowie Blutungen und das Auftreten von Lokalrezidiven.

Fortgeschrittene Lokalbefunde großer Tumoren (Tumordurchmesser > 20 mm, Tumordicke > 12 mm) sowie eine Invasion der Sehnervenpapille oder Orbita machen eine Enukektion mit Entfernung des betroffenen Bulbus oculi in toto notwendig (4). Intraoperativ erfolgt die Einbringung eines Implantates, sowie zweizeitig einer Bulbusprothese, die mit den Augenmuskeln und der Bindehaut chirurgisch verbunden wird.

Die Anwendung einer systemischen Chemotherapie ist in Fällen ohne Metastasen bei Erst-diagnose nicht von belegtem Nutzen (14).

1.1.7 Metastasierung und Prognose

Eine klinisch manifeste Metastasierung liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Aderhautmelanoms bei weniger als 1% aller Patient*innen vor (51). Im Krankheitsverlauf manifestieren sich bei 50% der Patient*innen Fernmetastasen. Innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung kommt es bei ca. 30% der Betroffenen zu einer hämatogenen Absiedelung von Filiae. Nach 15 Jahren weisen 45% Fernmetastasen auf (13).

Es wird davon ausgegangen, dass die Tumorzellen zu einem sehr frühen Zeitpunkt, noch vor der Therapie des Primärtumors, disseminieren (4). Auch die adjuvante Behandlung mit Interferon-alfa-2b konnte einer Metastasierung nicht entgegenwirken und brachte somit keinen signifikanten Überlebensvorteil (52).

Den häufigsten Metastasierungsort stellt in rund 90% der Fälle die Leber dar. Seltener kommt es zu einer Metastasierung in die Lunge, Knochen, Weichteile und Haut. Aufgrund des fehlenden Lymphabflusssystems der mittleren Augenhaut, kommt es im Gegensatz zum malignen Melanom der Haut bei Aderhautmelanomen nicht primär zu einer lymphogenen Metastasierung (14).

Um eine Aussage bezüglich der Prognose treffen zu können, werden eine Reihe von klinischen, histologischen und genetischen Risikofaktoren berücksichtigt. Anhand dieser lässt sich das Metastasierungsrisiko und die Überlebenszeit abschätzen (53). Auch die Zeitintervalle und Modalitäten der onkologischen Nachsorgeuntersuchungen können in Abhängigkeit hiervon individuell und risikoadaptiert festgelegt werden.

Die Prognose eines Aderhautmelanoms ist insbesondere dann günstig, wenn sich das Tumorwachstum auf die Choroidea beschränkt, der Primärtumor klein ist und einen spindelzelligen Zelltyp aufweist (54). Folgende Risikofaktoren, den Primärtumor betreffend, begünstigen dagegen eine systemische Tumorausbreitung: eine große Tumorbasis, die Infiltration der Sehnervenpapille, ein extrasklerales bzw. extraokuläres Wachstum sowie das Vorliegen eines epitheloidzelligen Zelltyps (14).

Anhand einer Stadieneinteilung (I-IV) nach dem AJCC TNM Stagingssystem kann die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit abgeschätzt werden. Bei Tumoren im Stadium I beträgt diese ungefähr 90%, im Stadium II ca. 75% und im Stadium III weniger als 60% (45).

Es wurden auch spezifische genetische Mutationen identifiziert, die mit einem höheren Metastasierungsrisiko einhergehen. Dazu zählt die Deletion des Chromosoms 3 (Monosomie 3), die Amplifikation des Chromosoms 8q sowie die somatische Mutation des Tumorsuppressorgens BAP1. Die BAP1-Mutation mit Lokalisation auf dem Chromosom 3 (3p21.1) konnte bei 84% der Aderhautmelanom-Metastasen und 38% der Primärtumore nachgewiesen werden (55; 56). Besonders häufig liegt sie bei der familiären Form des Aderhautmelanoms vor (57).

Mutationen des Spleißfaktors 3b1 (SF3B1), Serine/arginine-rich Spleißfaktors 2 (SRSF2) und des Eucaryotic translation-initiation Faktors 1a X-linked (EIF1AX) (17) sind mit einem geringeren Metastasierungsrisiko und einer damit einhergehend besseren Prognose vergesellschaftet, wobei der Pathomechanismus dieser Mutationen noch nicht ausreichend nachvollzogen werden kann (58; 59).

Um Aussage über die Metastasierungswahrscheinlichkeit zu treffen, eignet sich die molekulargenetische Untersuchungsmethode mittels GEP. Hiermit kann der Expressionsnachweis von 15 prognosebeeinflussenden Genen des Primärtumors erfolgen. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich das Aderhautmelanom in zwei Klassen unterteilen: Klasse 1 weist mit einer 5-Jahres-Metastasierungsrate von 4% ein geringes Metastasierungsrisiko auf; die Gesamt-Metastasierungsrate beträgt ca. 15%. Patienten der Klasse 2 zeigen hingegen eine ausgeprägte Assoziation mit der BAP1-Mutation sowie einer Monosomie 3. Das 5-Jahres-Metastasierungsrisiko reduziert sich bei dem Vorliegen einer Monosomie 3 von 100% auf 50% (55; 60; 61).

Bei Diagnosestellung des Primärtumors ohne Fernmetastasierung liegt das 5-Jahres-Überleben zwischen 60 und 70%. Kommt es zu einer Metastasierung in die Leber, so reduziert sich die mediane Überlebenszeit deutlich auf 6 bis 10 Monate. Die 1-Jahres-Mortalität nach Diagnose von Lebermetastasen beträgt 80%; nach 2 Jahren sind ca. 90% der Patient*innen verstorben (62; 63). Nur 1% der Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen weisen ein 5-Jahres-Überleben auf (51). Die Progression der Lebermetastasen bestimmt somit maßgeblich das Überleben der Patient*innen mit Aderhautmelanom.

Dementsprechend kommt der Tumornachsorge mit regelmäßigen Staging-Untersuchungen zur Früherkennung und -therapie von Lebermetastasen eine wichtige Bedeutung zu. Eine evidenzbasierte, leitliniengerechte Empfehlung bezüglich des Zeitintervalls und der Unter-

suchungsmodalität zur Früherkennung einer Metastasierung besteht aktuell nicht. Am Universitätsklinikum Graz werden nach Therapie des Primärtumors als Tumornachsorgescree- ning Ultraschalluntersuchungen des Abdomens im Intervall von 6 Monaten über eine Zeit von 10 Jahren empfohlen. Bei Metastasierungsverdacht folgt dann zur weiteren Abklärung eine kontrastmittelverstärkte CT oder MRT des Abdomens. Dieses Vorgehen entspricht auch weiteren nationalen Empfehlungen aus dem englischsprachigen Raum (64; 65). Eben- falls erfolgt im Rahmen des Screenings die Bestimmung folgender Laborparameter im Se- rum: ASAT, ALAT, AP, GGT, LDH und Gesamtbilirubin.

Da das Aderhautmelanom vornehmlich in die Leber metastasiert, erfolgt im folgenden Ka- pitel eine nähere Betrachtung der hepatischen Metastasierung unter besonderer Berücksich- tigung der Diagnostik und Therapie. Dabei liegt der Fokus auf den lokoregionären Thera- pieverfahren, insbesondere der für diese Studie relevanten transarteriellen Chemoembolisa- tion.

1.2 Lebermetastasen

1.2.1 Definition und Pathogenese

Bei Lebermetastasen handelt es sich mit 90% um die häufigste Form maligner Leberparenchymläsionen. Somit bildet die Leber nach den Lymphknoten den zweithäufigsten Metastasierungsort für eine Vielzahl von Primärtumoren (66). Insbesondere das Magen-, Pankreas- und Kolonkarzinom, sowie Malignome der Gallenwege metastasieren über die Vena portae hämatogen in die Leber. Auch das Mamma- und Prostatakarzinom, urogenitale und neuroendokrine Tumore, Sarkome, sowie maligne Melanome wie das Aderhautmelanom bilden bei progredientem Krankheitsverlauf hepatische Filiae (67).

Da die Aderhaut keinen direkten Anschluss an das lymphatische Gefäßsystem aufweist, erfolgt die hepatische Metastasierung des Aderhautmelanoms auf hämatogenem Weg über die A. hepatica propria und ihre Äste. Während das gesunde Leberparenchym hauptsächlich über die Portalvene perfundiert wird, erfolgt die nutritive Versorgung und Neovaskularisation der Lebermetastasen primär arteriell (66).

Der Grund, warum das Aderhautmelanom mit 80-90% in überwiegender Mehrheit primär hepatische Metastasen ausbildet, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass eine Reihe anatomischer, molekular- und immunbiologischer Faktoren die Ausbildung dieser Lebermetastasen begünstigen:

Durch ihre Funktion als Filterorgan ist die Leber für den Kontakt mit zirkulierenden Tumorzellen prädestiniert. Infolge einer Flussverlangsamung in den Sinusoiden des Leberparenchyms verlängert sich die Kontaktzeit zwischen den Leberzellen und den zirkulierenden Tumorzellen (68). Dieser ausgeprägte Zell-Zell-Kontakt wird durch das Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) an den sinusoidalen Endothelzellen zusätzlich verstärkt (69). Weitere molekular- und immunbiologische Einflussfaktoren scheinen beim Aderhautmelanom zusätzlich einen Einfluss auf die hepatische Metastasierung zu nehmen, so beispielsweise die Rezeptortyrosinkinase cMET und der vorrangig in der Leber synthetisierte Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (70; 71). Dieser Wachstumsfaktor fördert die Tumorgenese durch eine Stimulation des IGF-1-Rezeptors, welcher unter anderem auf Zellen von Aderhautmelanom-Lebermetastasen exprimiert wird und das Zellwachstum dieser fördert (71). Die Tumorangioneogenese wird durch Interleukin-8 und den Vascular endothelial growth factor (VEGF) in der Leber begünstigt (72).

Auch die im Kapitel 1.1.7 erläuterten genetischen Veränderungen der Chromosomen 3 und 8, sowie die BAP1-Mutation selbst, könnten Einfluss auf die hepatische Metastasierung nehmen (73).

Außerdem bedingt das Pfortadersystem physiologisch eine kontinuierliche Exposition des Leberparenchyms mit exogenen Antigenen, die über den Darm in den Blutkreislauf gelangen. Die hierdurch bedingte immunmodulatorische Funktion der Leber scheint ebenfalls Einfluss auf die Immunantwort des Leberparenchyms im Zuge der Tumorgenese zu nehmen. Es wird angenommen, dass die Leber und die Vielzahl der dort ansässigen Immunzellen eine tolerante Mikroumgebung bilden, die das Überleben und Wachstum von Tumorzellen, und somit die Metastasierung, begünstigt (74). Dies könnte auch erklären, warum Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen ein schlechteres Ansprechen auf eine Immuntherapie und somit eine ungünstigere Prognose haben als Patient*innen, die nur eine extrahepatische Metastasierung aufweisen (75).

1.2.2 Diagnostik

Die Abklärung von Lebermetastasen gehört zu den häufigsten onkologischen Fragestellungen in der Radiologie. Da Aderhautmelanom-Lebermetastasen maßgeblich das Überleben der Patient*innen beeinflussen, ist eine Früherkennung dieser besonders wichtig.

Lebermetastasen lassen sich mittels verschiedener bildgebender Untersuchungsmethoden diagnostizieren. Hierzu zählen die Sonographie (US), die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT). Unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel (KM) kann die Aussage über Dignität und Vaskularisationsverhalten der Läsionen präzisiert werden.

In der Regel imponieren Lebermetastasen als runde, multiple Läsionen unterschiedlicher Größe. Der rechte Leberlappen ist größenbedingt häufiger von Filiae betroffen. Es können fokale von diffusen und infiltrative von expansiven Wachstumsformen unterschieden werden. Je nach Vaskularisationsverhalten unterscheidet man hypo- von hypervaskularisierten Lebermetastasen (66).

Die Stadieneinteilung der Fernmetastasen von Aderhautmelanomen gemäß des AJCC TNM-Klassifikationssystems ist in Tabelle 2 zusammengefasst (45).

Tabelle 2: Stadieneinteilung von Aderhautmelanom-Fernmetastasen nach AJCC

TNM-Stadium	Definition
M1a	≤ 3 cm
M1b	3,1 – 8 cm
M1c	> 8 cm

Im Folgenden erfolgt die nähere Betrachtung der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten, wobei die inhaltlichen Informationen hierfür, insofern nicht anders angegeben, entsprechenden Lehrbüchern (66; 76; 77) entnommen wurden.

1.2.2.1 Sonographie

Die Sonographie stellt eine weit verbreitete und demnach leicht verfügbare, sowie vergleichsweise kostengünstige Untersuchungsmodalität zur Diagnostik von Lebermetastasen dar. Laut einer aktuellen Befragung handelt es sich mit 76,3% um die häufigste Untersuchungsmodalität zur Tumornachsorge des Aderhautmelanoms im deutschsprachigen Raum (78).

Mithilfe des reziproken piezoelektrischen Effektes werden mechanische Schallimpulse von einer Ultraschallsonde in den Körper des Patienten gesendet. Diese Ultraschallwellen werden, in Abhängigkeit von dem durchschallten Gewebe, unterschiedlich stark absorbiert bzw. reflektiert. Die reflektierten Schallwellen werden anschließend über den normalen piezoelektrischen Effekt wieder in einen elektrischen Spannungsimpuls umgewandelt. Anhand der Zeitdifferenz zwischen Aussendung und Wiedereintreffen der Schallwellen kann die Tiefe und gewebspezifische Beschaffenheit der entsprechenden Interessensstrukturen ermittelt werden und eine zweidimensionale Bildakquisition am Bildschirm erfolgen.

Für die Untersuchung der Leber eignen sich konvexförmige Ultraschallsonden, die Schallimpulse mit einer Frequenz von 3 bis 5 MHz aussenden und somit eine gute Auflösung bei ausreichender Eindringtiefe erreichen. Dennoch kann je nach Patientenmorphologie die Raumauflösung, insbesondere tief dorsal gelegener Strukturen, für eine Befundung nicht ausreichend sein. Auch Darmgasüberlagerungen, häufig von der rechten Colonflexur und dem Colon transversum ausgehend, können die Beurteilbarkeit und Diagnostik erschweren. Da es sich um eine Untersuchungsmodalität handelt, die in Abhängigkeit von den praktischen Fertigkeiten des Untersuchers steht, kann die Sensitivität variieren. Aber auch bei guten Schallbedingungen und sorgfältiger Durchmusterung der Leber können kleine Läsionen nicht ausreichend zur Darstellung kommen. Eine retrospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 215 Patient*innen ergab für die Sonographie bezüglich der Diagnostik von Aderhautmelanom-Lebermetastasen eine Sensitivität von ca. 96% (135). Somit eignet sich die Sonographie als primäres Screening-Tool.

Lebermetastasen präsentieren sich sonographisch als runde, meist echoarme Raumforderungen mit inhomogener Binnenstruktur. Ein ringförmiger, hypoechogener Randsaum kann als sogenanntes „Target-/ Halo-Zeichen“ infolge eines schnellen Tumorwachstums mit konsekutiver Kompression des umgebenden Leberparenchyms entstehen. Von einer „Bull’s-eye-

lesion“ spricht man, wenn sich bei zentral einschmelzender Tumornekrose das Zentrum der Läsion echoarm darstellt und von einem hyperechogenen Randsaum umgeben wird. Doch auch homogen echoreiche und, infolge von Nekroseeinschmelzungen, anechogen imponierende sonomorphologische Erscheinungsformen sind möglich. Je nach zugrunde liegender Tumorentität, Wachstumsgeschwindigkeit und individueller Immunlage des*der Patienten*in, können sich auch regressive Veränderungen, wie Narben, echoreiche Fibrosierungen und Verkalkungen präsentieren. Häufig treten die Metastasen-suspekten Läsionen multipel über beide Leberlappen verteilt auf.

Fällt die Abgrenzung zu benignen, fokalen Leberparenchymveränderungen schwer, so kann die native Ultraschalluntersuchung durch einen kontrastmittelverstärkten Ultraschall (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) ergänzt werden. Dabei erfolgt gewöhnlich eine Injektion kleinster resorbierbarer Gasbläschen, die nach Anflutung in den Blutgefäßen des Zielorgans Oszillationen hervorrufen und sich hierbei in ihrer Amplitude im Power-Doppler-Modus von dem umgebenden Gewebe unterscheiden. Die Interpretation des Perfusionsverhaltens ähnelt dem der kontrastmittelverstärkten CT- und MRT-Untersuchungsmodalitäten.

1.2.2.2 Computertomographie

Bei der Computertomographie handelt es sich um ein Untersuchungsverfahren, bei welchem mit Hilfe von Röntgenstrahlung eine zweidimensionale Darstellung der Interessensregionen erfolgt. Da die Röntgenröhre um den*die Patienten*in rotiert und die darzustellenden Strukturen im Rahmen einer Spiral-CT durch einen kontinuierlichen Tischvorschub in den Strahlengang gebracht werden, kann die gleiche Körperregion in kürzester Zeit aus unterschiedlichen Richtungen durchleuchtet werden. Im Rahmen der Bildrekonstruktion wird den Bildpunkten (Voxel) je nach Abschwächung der Röntgenstrahlung, bedingt durch die Dichteigenschaften des untersuchten Gewebes, unterschiedliche Graustufen (CT-Werte) zugeordnet. Zur dreidimensionalen Analyse erfolgt im Anschluss die Rekonstruktion koronarer und sagittaler Bildebenen.

CT-morphologisch zeigen sich Lebermetastasen in nativen Aufnahmen häufig hypodens, können aber auch isodens sein und somit nur erschwert vom übrigen Leberparenchym unterschieden werden. Im Rahmen einer Steatosis hepatis kann es zu einer Umkehrung der Dichtewerte kommen, sodass Lebermetastasen dann hyperdens imponieren.

Zur präziseren Differenzierung hinsichtlich Entität und Dignität von Leberparenchymläsionen empfiehlt sich die Verwendung von intravenös injizierbarem, iodhaltigem, röntgendichtem Kontrastmittel. In einer Mehrphasen-CT werden je nach Kontrastierungsverhalten in entsprechender KM-Phase hyper- von hypovaskularisierten Lebermetastasen unterschieden. Bei den hypervaskularisierten Metastasen kommt es in der früharteriellen Perfusionsphase, also 10 bis 25 Sekunden nach KM-Bolusgabe, zu einer maximalen Kontrastierung der Läsion. Charakteristisch für Lebermetastasen sind hierbei insbesondere eine ringförmige Kontrastierung (Ringenhancement) sowie die rasche Elimination des Kontrastmittels (wash-out) nach ca. 60 Sekunden post injectionem (p.i.) im Zuge der portalvenösen Phase. Letzterem liegen pathologische, arteriovenöse Shuntverbindungen im Tumorgewebe zugrunde. Hypovaskularisierte Metastasen kontrastieren sich vorrangig in der portalvenösen Perfusionsphase sowie der Spätphase 120 - 140 Sekunden nach Injektion des Kontrastmittels.

Eine Allergie gegen iodhaltiges Kontrastmittel, eine unbehandelte Hyperthyreose sowie eine stark reduzierte Nierenfunktion können Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung mit KM darstellen.

1.2.2.3 Magnetresonanztomographie

Bei der MRT-Untersuchung der Leber handelt es sich um eine etablierte Untersuchungsmethode zur Diagnostik von Lebermetastasen. Neben den T1- und T2-gewichteten Nativsequenzen kommen auch hierbei Kontrastmittel zum Einsatz, um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmodalität zu erhöhen (79; 135). Im Gegensatz zu den jodhaltigen Kontrastmitteln für die CT, finden bei der MRT metallhaltige Kontrastmittel Verwendung. Ein leberspezifisches, paramagnetisches Kontrastmittel stellt Gd-EOB-DTPA (Primovist®) dar. Dieses KM wird in der hepatobiliären Phase in die Hepatozyten aufgenommen, akkumuliert dort und wird nach Metabolisierung anschließend wieder biliär ausgeschieden (80).

Typischerweise kommen Lebermetastasen in der T1-Wichtung (T1w) hypo- und in der T2w hyperintens zur Darstellung. Metastasen, denen ein Melanom als Primärtumor zugrunde liegt, unterscheiden sich insbesondere durch ein verstärktes T1-Signal in Nativsequenzen von anderen hypervaskularisierten Lebermetastasen. Ursächlich hierfür sind Anteile von Melanin und extrazellulärem Methämoglobin im Tumorgewebe (132-134). Auch das Kontrastierungsverhalten von Lebermetastasen nach KM-Applikation unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Primärtumor. Bei Aderhautmelanom-Lebermetastasen zeigt sich zumeist ein Hyperenhancement in der arteriellen, sowie ein Hypoenhancement in der portalvenösen Phase (66).

Die MRT zeigt sich hinsichtlich der Detektion von kleinen Leberparenchymläsionen < 10 mm anderen Bildgebungsmodalitäten überlegen. Während bei einer Ultraschall- bzw. computertomographischen Untersuchungen Rundherde mit einem minimalen Durchmesser von ca. 5 mm (136) bzw. 10 mm (137) ermittelt werden können, gelingt mittels MRT der Nachweis von bis zu 1 mm im Durchmesser messenden Leberparenchymläsionen (135).

Die MRT mit Kontrastmittel gilt bis dato als die spezifischste Untersuchungsmodalität (Spezifität 80-99%). Die Sensitivität beträgt 83-100% und ist somit mit jener der CT vergleichbar (145). Zeigen sich sonographisch neue, metastasensuspikte Läsionen, so eignet sich die MRT zur weiteren Abklärung bzw. Bestätigung dieser Läsionen (135). Auch bei unauffälligen sonographischen Befunden, aber ansteigenden Leberfunktionsparametern, empfiehlt sich eine MRT zur weiteren Abklärung. Die laborchemischen Parameter zeigen sich zwar meist erst bei einer schon fortgeschrittenen Lebermetastasierung erhöht, allerdings kann ein

Anstieg im Referenzbereich schon mehrere Monate vor sonographisch detektierbaren Metastasen zu verzeichnen sein (135).

1.2.3 Therapie

Die Progression der Lebermetastasen bestimmt maßgeblich das Überleben von Patient*innen mit metastasierten Aderhautmelanomen. Darum wird der Therapie dieser Lebermetastasen ein besonderer Stellenwert zugeschrieben. Es kommen hierfür folgende Therapieansätze in Betracht: systemische Therapieformen wie die Chemo-, Immun-, oder molekulare Therapie, operative Interventionen sowie perkutane oder transarterielle, lokoregionäre Therapieverfahren. Eine evidenzbasierte Leitlinie mit entsprechender Therapieempfehlung für das metastasierte Aderhautmelanom besteht bis dato nicht.

1.2.3.1 Operative Verfahren

Eine Operationsindikation kann bei solitären, unilobären und somit resektablen Metastasen gestellt werden. Die Operabilität von Aderhautmelanom-Lebermetastasen ist in Anbetracht der häufig diffusen und bilobären Metastasierung allerdings nur selten gegeben und kommt damit lediglich bei weniger als 10% dieser Patientengruppe in Betracht (146). Bei jenen Patient*innen, die operable Metastasen aufwiesen, ergaben sich postoperative Überlebenszeiten von 14 Monaten, sowie nach R0-Resektion von bis zu 27 Monaten. Dennoch kam es häufig zu Lokalrezidiven (81).

1.2.3.2 Perkutane Interventionen

Bei den perkutanen Interventionen handelt sich um lokoregionäre, ablativ-therapeutische Verfahren zur zielgerichteten Behandlung von solitären Leberläsionen.

Die Mikrowellenablation, Laserablation (Laser-induced Interstitial Thermotherapy, LITT), Ultraschallablation (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) sowie die Radiofrequenzablation (RFA) stellen thermotherapeutische Verfahren dar, bei denen das Tumorgewebe gezielt stark erwärmt wird, sodass es zu einer Gewebekoagulation mit einhergehender Tumorgewebszerstörung kommt. Das umliegende, gesunde Leberparenchym kann im Rahmen dieser Therapieverfahren weitestgehend geschont werden. Sie eignen sich somit auch für Patient*innen mit vorbestehender Leberfunktionsstörung. Limitationen ergeben sich aus der behandelbaren Läsionsanzahl (solitäre Metastasen) und der Tumorgöße (Durchmesser bis

zu ca. 5 cm) (66). Für die Therapie der, in der Regel diffusen, Lebermetastasierung des Aderhautmelanoms sind diese Therapieverfahren somit häufig ungeeignet.

Auch wenn die perkutanen Interventionen hauptsächlich zur Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms eingesetzt werden, ergaben die bisher durchgeführten Studien zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen mediane Überlebenszeiten von 38 Monaten nach einer RFA (83) und 33,6 Monat nach einer LITT (84).

1.2.3.3 Transarterielle Interventionen

Transarterielle Therapieverfahren, wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Chemosaturation, stellen minimalinvasive, interventionell-radiologische, lokoregionäre Therapieoptionen zur Behandlung von inoperablen primären und sekundären Lebertumoren dar.

Da Lebermetastasen primär arteriell über die A. hepatica versorgt werden und nur geringfügigen Anschluss an das portalvenöse Gefäßsystem haben, bietet sich ein transarterieller therapeutischer Zugangsweg an. In der Tat handelt es sich hierbei nach aktueller Studienlage um die wirksamsten Therapieoptionen zur Behandlung von Aderhautmelanom-Lebermetastasen (85). Dabei steht ein palliativer Therapieansatz mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität und Symptomkontrolle im Vordergrund. Durch Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit kann eine Verlängerung der Lebenszeit für die Patient*innen erreicht werden.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE erfolgt die selektive, intraarterielle Injektion eines Gemisches aus Chemotherapeutikum und Embolisationsmaterial. Die Embolisation führt zu einer vaskulären Okklusion der tumorversorgenden Gefäße und bietet gegenüber der alleinigen intraarteriellen Chemoinfusion mehrere Vorteile: Durch die Gefäßokklusion und die hierdurch (passager) unterbundene arterielle Tumorgefäßperfusion kommt es zu einer Verlängerung der Zytostatikakontaktzeit und einer Erhöhung der Zytostatikakonzentration im Tumorgefäßbett. Die Ischämie erhöht zudem die Vulnerabilität der Tumorzellen gegenüber dem Zytostatikum. Somit liefert die TACE favorable Bedingungen, unter denen eine ausgeprägte Tumornekrose erzielt werden kann (86).

Im Vergleich zur systemischen Chemotherapie sind die Zytostatikakonzentrationen, welche im Rahmen einer TACE lokal erreicht werden, höher (97). Gleichzeitig fallen die systemischen Nebenwirkungen milder aus. Um eine Schädigung des gesunden Leberparenchyms zu vermeiden, erfolgt die Intervention mithilfe von Selektiv- und Superselektivkathetern mit geringsten Durchmessern von bis zu 1,7 French.

Ein systemischer Review von Rodriguez-Vidal et al. ergab unter Einschluss von 110 Studien eine mittlere Überlebenszeit von ungefähr 10 Monaten, wobei auf eine große Varianz zwischen den Studien hingewiesen wurde (82).

Die Durchführung einer TACE, sowie die Nebenwirkungen und Komplikationen, werden unter 2.1 genauer ausgeführt.

Transarterielle Chemosaturation

Bei der Chemosaturation mit perkutaner hepatischer Perfusion (CS-PHP) handelt es sich um ein potentes, lebergerichtetes Therapieverfahren für primäre und sekundäre Lebertumore. Als Chemotherapeutikum kommt Melphalan zum Einsatz, eine zytotoxische Substanz aus der Gruppe der Alkylanzien. Diese wird katheterangiographisch in die Arteria hepatica injiziert, sodass das Leberparenchym mit dem Chemotherapeutikum “gesättigt” wird. Parallel hierzu wird das venöse Blut mit Hilfe eines, in der Vena cava inferior einliegenden, speziellen Doppelballonkatheters abgesaugt und über ein extrakorporales Filtrationssystem geleitet, wobei der Großteil des Zytostatikums aus dem Blut entfernt wird. Anschließend wird das gereinigte Blut über die Vena cava superior wieder in den Körperkreislauf zurückgeführt (139).

Analog zur TACE, ermöglicht auch die Chemosaturation die Anwendung von zytotoxischen Substanzen in weitaus höheren Dosierungen, als systemisch tolerierbar wären. Da es sich um ein wiederholbares Therapieverfahren handelt, eignet es sich ebenfalls als Langzeit-Therapieoption (140).

Neben schwerwiegenden peri- und postinterventionellen Komplikationen wie Kreislaufinstabilität, Blutungen und Thromboembolien, stellen Anämien, Thrombo- und Leukopenien im Rahmen einer Knochenmarksdepression sowie ein transienter Anstieg der Transaminasen mögliche Nebenwirkungen einer Chemosaturation dar (140, 141). Vorsicht ist insbesondere bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren geboten, da die Verwendung eines extrakorporalen Filtrationssystems mit einer besonderen Belastung für das Herz-Kreislaufsystem einhergeht.

Die Ansprechraten und Überlebenszeiten variieren mitunter erheblich von Studie zu Studie. Eine retrospektive, multizentrische Studie zur Effektivität und Toxizität der Chemosaturation zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen ergab eine medianes OS von 9,4 Monaten sowie ein medianes PFS von 12,4 Monaten (140).

Bei Artzner et al. zeigte sich die CS-PHP als effektives und sicheres Therapieverfahren für Patient*innen mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom. Das mediane OS betrug in dieser Studie ca. 27 Monate, das mediane PFS ungefähr 11 Monate (142).

Estler et al. zeigten unter Einschluss von 29 Patient*innen eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 12,9 Monaten bei einem PFS nach der ersten CS-PHP von 7,1 Monaten. Signifikant kürzere Überlebenszeiten ergaben sich bei Patient*innen, bei denen der Anteil des tumorösen Leberparenchym in Bezug auf das gesunde > 25% betrug (6 Monate vs. 14,1 Monate) (143).

Zur weiteren Evaluation der Effektivität der CS-PHP ist diese aktuell Gegenstand diverser Studien, so u.a. der Phase-III-Studie (FOCUS) bei hepatisch metastasierten okulären Melanomen an ca. 40 Zentren in Europa und den USA.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der SIRT, auch Radioembolisation genannt, handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Brachytherapieverfahren, bei dem Yttrium-90 als Betastrahler zu einer lokalen Tumorerstörung führt. Auch hierbei wird ein Interventionskatheter transarteriell über die A. femoralis in der A. hepatica propria platziert, sodass die radioaktiven Sphären möglichst nah an das Tumorgewebe appliziert werden können. Neben der strahlentherapeutischen Wirkung blockieren diese Sphären auch die Blutzufuhr, analog zu oben beschriebenen Embolisationsverfahren (87).

Als Nebenwirkung kann es, ähnlich wie nach einer TACE, zu einem Postradioembolisationssyndrom mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Bauchschmerzen kommen. Eine Limitation dieser Therapieoption ergibt sich aus der kumulativen Strahlentoxizität, welche auch das gesunde Leberparenchym nicht verschont, und somit die Wiederholbarkeit einer SIRT begrenzt (144).

Als Erstlinientherapie konnte hierbei eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten erreicht werden (144). In Kombination mit anderen Therapieverfahren, wie beispielsweise einer Immuntherapie, konnten eine weitere Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet werden (82; 88).

1.2.3.4 Systemische Therapien

Systemische Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie nach Tumorprogression unter lokaltherapeutischen Maßnahmen oder dem Auftreten einer extrahepatischen Metastasierung angewandt werden. Dabei kommen insbesondere Zytostatika zum Einsatz, die sich bei der Therapie kutaner Melanome bewährt haben. Zu den am häufigsten angewandten Chemotherapeutika zählen Fotemustin, Dacarbazin, Paclitaxel und Vincristin (89).

Im Gegensatz zu malignen Melanomen der Haut, weisen Aderhautmelanome eine hohe Resistenz gegen Chemotherapeutika auf. In der Literatur wird die Responderate dieser unter systemischer Chemotherapie lediglich mit $< 1\%$ angegeben (90). Die mittlere Überlebenszeit beträgt zwischen 4.6 und 17 Monaten (82).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, die bei ungefähr 40-50% der Patient*innen auftreten (15). Im Rahmen einer Panzytopenie können sich allerdings auch schwerwiegendere Komplikationen manifestieren, die mitunter die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und einen Therapieabbruch bedingen können. Insbesondere Fotemustin weist eine hohe Toxizität auf (82).

Immuntherapie

Die Immuntherapie stellt einen wichtigen Eckpfeiler in der Therapie metastasierter Melanome der Haut dar. Ob diese Therapieerfolge auch auf das metastasierte Aderhautmelanom zu übertragen sind, ist aktuell weiterhin Bestandteil diverser Studien.

Bei Ipilimumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der in die T-Zell-vermittelte Immunantwort eingreift. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit metastasierten Aderhautmelanomen unter Therapie von Ipilimumab, sowie auch Pembrolizumab oder Nivolumab, beträgt ungefähr 10 Monate (92). Das progressionsfreie Überleben (PFS) beläuft sich auf 2-3 Monate. Längere Überlebenszeiten von bis zu 19 Monaten werden bei Kombinationstherapien verzeichnet (93).

Das in der Regel milde Nebenwirkungsprofil umfasst Hautreaktionen sowie grippeartige Symptome. In schwerwiegenderen Fällen treten Autoimmunreaktionen oder endokrinologische Störungen auf (82).

Zielgerichtete Therapien

Eine zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy) greift in Signalwege der Tumorgenese und Tumorprogression ein. Ziel ist die Induktion der Apoptose sowie die Störung der Tumorneoangiogenese und Invasion von Tumorzellen (94). Die für das Aderhautmelanom typischen Mutationen der Gene GNAQ und GNA11 führen über eine Aktivierung der MAP-Kinase zu einer gesteigerten Zellproliferation (18). Eine Hemmung dieses Signalweges kann mit MAPK-Inhibitoren, beispielsweise Sorafenib, erfolgen. Eine Kombination mit Chemotherapeutika kann sich positiv auf den Behandlungserfolg auswirken. So ergab sich bei einer Kombination von Sorafenib und Fotemustin eine mediane Überlebenszeit von ungefähr 16 Monaten ab Therapiebeginn sowie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% (95).

1.2.3.5 Strahlentherapie

Die stereotaktische Bestrahlung erlaubt eine auf das Tumorgewebe konzentrierte Radiotherapie, die das umliegende, gesunde und strahlensensible Tumorgewebe schont. Sie kann als Zweitlinientherapie bei inoperablen Lebermetastasen, die einem lokoregionären Therapieverfahren nicht zugänglich sind, zum Einsatz kommen.

Aufgrund der hohen Strahlensensibilität des gesunden Leberparenchyms gelten anderweitige, umfassendere Strahlentherapien zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen als ungeeignet (150).

1.3 Ziel dieser Arbeit

Diese retrospektive Datenanalyse dient der Evaluation des morphologischen Therapieansprechens sowie der Überlebenszeiten von Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen, die mit dem palliativen, lokoregionären Therapieverfahren einer TACE mit resorbierbaren Stärkepartikeln behandelt wurden.

Darüber hinaus erfolgt die Untersuchung von patienten- und tumorspezifischen Einflussfaktoren wie der Tumorgröße, -anzahl, -verteilung und -vaskularisation. Auch eingriffsspezifischen Faktoren, wie die Anzahl der Interventionen und die Dosierungen des applizierten Chemoembolisatgemisches werden berücksichtigt, sowie die Nebenwirkungen und Komplikationen im Zusammenhang mit diesem Therapieverfahren erhoben.

2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Behandlungsergebnisse von insgesamt 20 Patient*innen mit inoperablen Aderhautmelanom-Lebermetastasen, die in der Zeit von 10/2009 bis 10/2020 konsekutiv an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie des LKH-Universitätsklinikum Graz mit dem lokoregionären Therapieverfahren einer TACE behandelt wurden, dokumentiert, statistisch ausgewertet und mit den Ergebnissen der Studienliteratur verglichen.

Der Ethikantrag für diese Studie wurde von der verantwortlichen Ethikkommission genehmigt.

2.1 Transarterielle Chemoembolisation

In diesem Kapitel wird die klinisch-praktische Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) dargestellt. Insbesondere erfolgt hierbei die Erläuterung der DSM-TACE, bei welcher resorbierbare Stärkepartikel (Degradable Starch Microspheres, DSM; EmboCept[®]S) als Embolisationsmaterial Anwendung finden.

Die folgenden Beschreibungen sind an die spitalsinterne Standard Operating Procedure (SOP), die Fachinformation des Arzneimittelherstellers sowie entsprechenden Beschreibungen aus Lehrbüchern (66; 96) angelehnt.

2.1.1 Aufklärung

Die Patient*innen werden ausführlich über das Verfahren der TACE und deren Möglichkeiten, aber auch die damit verbundenen Risiken und potenziellen Komplikationen aufgeklärt. Etwaige alternative Therapieoptionen werden dem*der Patienten*in nachvollziehbar erläutert. Die Aufklärung erfolgt in der Regel mindestens 24 Stunden vor der geplanten Intervention.

2.1.2 Ausschlusskriterien (Kontraindikationen)

Unter bestimmten Gegebenheiten kann eine TACE nicht durchgeführt werden. So ist sie bei einem ausgedehnten Metastasenbefall der Leber, insbesondere bei Infiltration der Pfortader

oder der Lebervenen, sowie einer Infiltration von Nachbarorganen (entsprechend dem TNM-Stadium T4) und einer extrahepatischen Metastasierung nicht zielführend. Gefäßinfiltrationen der Vena cava inferior und Vena portae sollten präinterventionell ausgeschlossen werden. Ein hochgradig reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70%), sowie eine schwere Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Blutgerinnungsstörung oder Kontrastmittelunverträglichkeit können ebenfalls Kontraindikationen einer TACE darstellen.

2.1.3 Patient*innenvorbereitung

Eine vorab angefertigte, kontrastmittelverstärkte CT-/MRT-Untersuchung der Leber dient neben der Diagnosesicherung und Erhebung der Tumorlast vor Therapiebeginn auch der Therapieplanung. Der Zeitraum zwischen der Baseline-Untersuchung und der ersten therapeutischen Intervention sollte nicht mehr als vier Wochen betragen. Weitere Schnittbilduntersuchungen des Thorax, Abdomen und Becken dienen im Rahmen des Staging zum Ausschluss extrahepatischer Metastasen.

Die präinterventionelle Laborkontrolle umfasst neben der Bestimmung der Erythrozyten-, Leukozyten und Thrombozytenzahl, insbesondere eine Bestimmung der Blutgerinnungs-, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie der Lactatdehydrogenase (LDH).

Die Krankenhausaufnahme erfolgt in der Regel einen Tag vor der geplanten Intervention. Wie auch vor anderen angiographischen Interventionen, bleiben die Patient*innen 6 Stunden vor dem Eingriff nüchtern. Es erfolgt eine intravenöse Hydrierung sowie prophylaktische, antibiotische Therapie. Letztere dient der Reduktion von Komplikationen, insbesondere von intrahepatischen Abszessen sowie Septikämien.

Während der gesamten Interventionsdauer erfolgt die Kontrolle der Vitalparameter unter anästhesiologischer Überwachung.

Die Punktionsstelle in der Leiste wird aus hygienischen Gründen rasiert, großzügig und mehrmalig desinfiziert sowie der umliegende Bereich steril abgedeckt. Die Intervention findet gewöhnlich in Lokalanästhesie und Analgosedierung in Zusammenarbeit mit der Fachabteilung für Anästhesiologie statt.

2.1.4 Chemoembolisat

Bei der im Rahmen einer TACE applizierten Substanz handelt es sich um eine Emulsion aus Chemotherapeutikum und Embolisationsmaterial. Als Chemotherapeutikum stehen verschiedene Zytostatika zur Auswahl, beispielsweise Fotemustin, Doxorubicin oder Cisplatin.

Bei Fotemustin handelt es sich um ein Zytostatikum aus der Wirkstoffgruppe der Nitroseharbstoffe. Die Hauptindikation dieser Substanz liegt in der systemischen Therapie metastasierter maligner Melanome der Haut, sowie der Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms. Es wird angenommen, dass aufgrund der kurzen HWZ sowie des hohen First-Pass-Effektes, die erreichte Zytostatikakonzentration im Rahmen einer TACE im Vergleich zur systemischen Applikation 8- bis 47-mal höher ist (97).

Die Administration des Embolisationsmaterials reduziert die arterielle Durchblutung des Tumorgewebes und erhöht somit die Kontaktzeit zwischen dem Chemotherapeutikum und den Tumorzellen. Hierfür kommen verschiedene embolische Agenzien zum Einsatz, häufig beispielsweise Lipiodol. Dabei handelt es sich um eine ölige, röntgendichte Flüssigkeit, die zu einem zeitweisen Verschluss der zuführenden Tumorgefäße führt. Mit Hilfe von Embolisatpartikeln kann eine weitere Flussverlangsamung im Tumorbett erreicht werden. Es wird angenommen, dass die vorübergehende Hypoxie im Tumorgewebe die Wirkung des injizierten Chemotherapeutikums weiter verbessert.

Neben Lipiodol stehen weitere Embolisationsmaterialien zur Auswahl, wobei zwischen resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Substanzen unterschieden wird. Zu den nicht-resorbierbaren Substanzen zählen Polyvinylalkohol (PVA) und Plastikpartikel. Resorbierbare Stärkepartikel (Degradable Starch Microspheres (DSM), EmboCept S[®]) haben einen Durchmesser von ca. 40 µm. Sie okkludieren den präkapillären Gefäßbereich für 20 bis 30 Minuten. Danach werden sie durch die Serumamylase abgebaut. Resorbierbare Embolisatpartikel wie Stärkemikrosphären, haben gegenüber nicht-resorbierbaren Substanzen den Vorteil, dass sie mehrfache Wiederholungen der Intervention, auch an gleicher Stelle, ermöglichen. Somit eignen sie sich insbesondere für Patient*innen, bei denen aufgrund einer hohen Tumormass mit einer bilobären sowie multinodulären Metastasierung für einen bestmöglichen Therapieerfolg mehrfache Interventionen vorgesehen sind. Ein weiterer Vorteil resorbierbarer Agenzien ist, dass aufgrund der sehr kurzen Okklusionsdauer einer Ausbildung von tumorversorgenden Kollateralen vorgebeugt wird.

Gemäß der SOP an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Graz erfolgt die TACE bei Aderhautmelanom-Lebermetastasen mit einem Gemisch aus Fotemustin (Muphoran[®]) in einer Dosierung von 100mg/m² und EmboCept[®] S Stärkepartikeln (7,5ml = 450mg). Für eine*n Patient*in mit einer Körperoberfläche von 1,7 m² ergibt sich somit eine Infusionslösung von 30 ml bestehend aus 3,3 ml Fotemustin, 7,5 ml EmboCept S und 19,2 ml NaCl 0,9%.

2.1.5 Durchführung der TACE

Zu Beginn erfolgt die retrograde Punktion der Femoralarterie (A. femoralis communis) in Seldinger-Technik. Nach Einbringen einer 6-F-Schleuse wird ein Sondierungskatheter (Terumo Sidewinder 1 Katheter) unter angiographischer Kontrolle retrograd über die Aorta abdominalis bis zum Truncus coeliacus vorgeschoben. Um Auskunft über die individuelle Gefäßversorgung der Leber zu erhalten, erfolgt vor Durchführung der eigentlichen Therapie eine Zöliakomesenterio-graphie mit indirekter Splenoportographie (Abb. 1, Bild A und B). Diese umfangliche, angiographische Darstellung aller lebersorgenden Gefäßsysteme dient der Identifikation von anatomischen Normvarianten sowie der Dokumentation der Non-Okklusion des Pfortaderhauptstammes und der intrahepatischen Pfortaderäste. Eine häufige Normvariante stellt der Abgang der A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior (AMS) dar. Bei Vorliegen solcher muss diese für die TACE selektiv sondiert werden, um eine Embolisierung des mesenterialen Stromgebietes zu verhindern. Zudem erfolgt ein Ausschluss intrahepatischer arterio(portal)venöser Shunts. Insbesondere muss die Abgrenzung der A. cystica, A. gastroduodenalis sowie der A. gastrica sinistra et dextra erfolgen, um eine Fehlembolisation (Non-Target Embolisation) mit Reflux des Therapeutikums in diese Gefäße zu verhindern.

Zur Vermeidung einer potenziellen Toxizität empfiehlt sich die Chemoembolisation von maximal einem Leberlappen pro Intervention.

Im weiteren Verlauf wird der Interventionskatheter über den Truncus coeliacus bis in die A. hepatica communis vorgeschoben (Abb. 1, Bild C). Mittels Selektivkatheter (4-5 French) wird, je nach Ziel-Leberlappen, die A. hepatica sinistra oder dextra sondiert (Abb. 1, Bild D). Im Rahmen einer S-TACE erlaubt ein Superselektivkatheter mit einem Durchmesser von 1,8 bis 2,7 French, auch Mikrokatheter genannt, die gezielte Sondierung der tumorversorgenden Segmentarterie.

Die Lebermetastasen können sich als hypervaskularisierte Läsionen auf die Leber projizieren (Abb. 1, Bild D). Eine möglichst tumornahе Embolisierung verbessert die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums und dient somit der Steigerung der Effektivität der Intervention. Zudem reduziert sich hierdurch die Gefahr einer Mitembolisierung des Pankreas oder Duodenums über die A. gastroduodenalis.

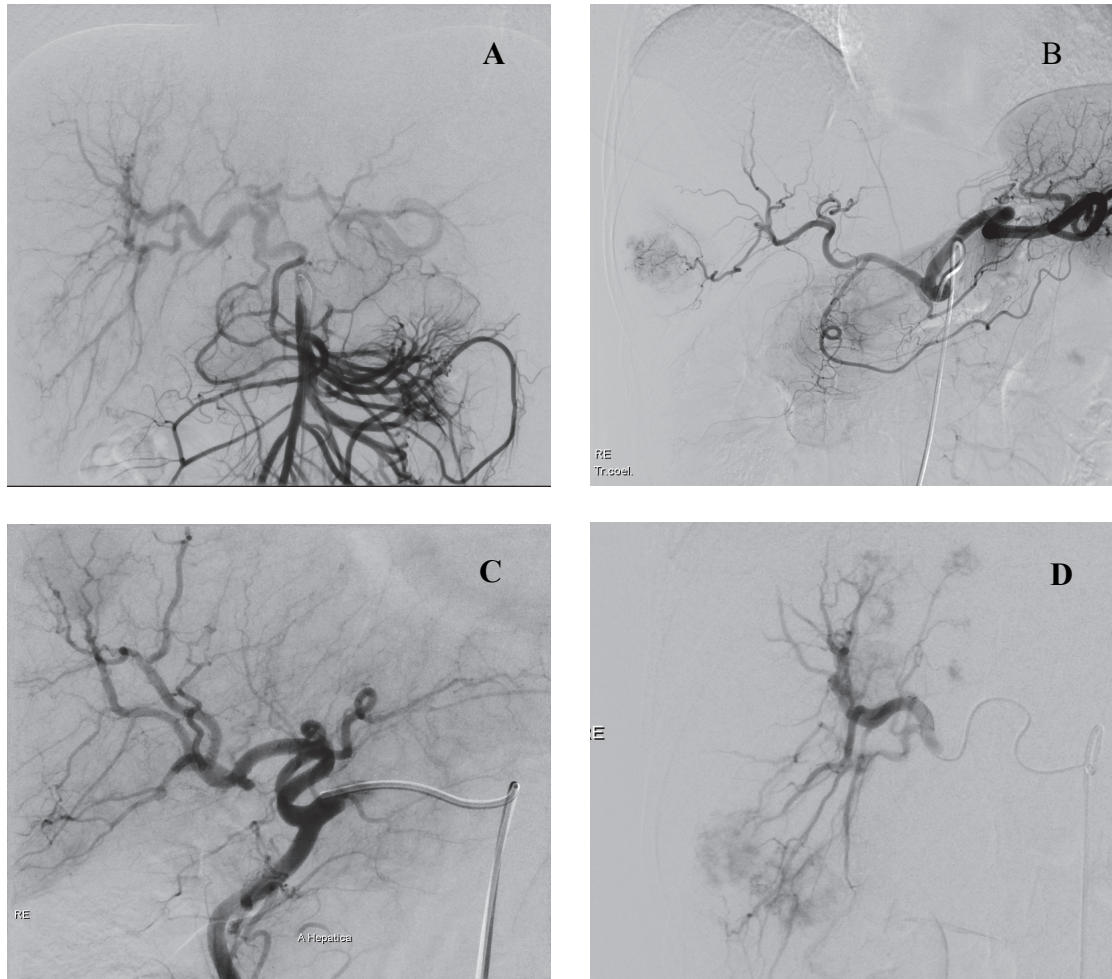


Abbildung 1: Durchführung einer TACE des rechten Leberlappens

- A) Zöliakomesenterigraphie.
- B) Splenoportographie.
- C) Einliegender Interventionskatheter in der A. hepatica communis via Truncus coeliacus.
- D) Selektivkatheterisierung der A. hepatica dextra und Kontrastierung multipler, hypervaskularisierter, metastatischer Läsionen in Projektion auf den rechten Leberlappen.

Ist die Sondierung des Zielgefäßes in unmittelbarer Tumornähe erfolgt, wird unter intermittierender, angiographischer Kontrolle die langsame Infusion des Chemoembolisat-Gemisches mittels Perfusor über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten mit einer Laufrate von 1ml/min vorgenommen. Um einer Sedimentation der Partikel entgegenzuwirken, wird der

Perfusor regelmäßig geschwenkt. Während der Infusion finden alle 10 Minuten Angiographiekontrollen statt, um die regelrechte, intravasale Applikation des Chemoembolises zu dokumentieren und einen potenziellen Reflux in die A. gastroduodenalis, A. cystica und insbesondere die Viszeralarterien frühestmöglich zu erkennen. Nach erfolgreicher Chemoembolisation erfolgt zur Dokumentation des Embolisationsausmaßes eine Übersichtsangiographie der Leber.

2.1.6 Postinterventionelle Kontrolle und Nachbehandlung

Postinterventionell erfolgen die Durchführung supportiver Maßnahmen, wie der intravenösen Hydrierung sowie Fortführung der antiemetischen und analgetischen Medikation. Die Punktionsstelle soll für mindestens 24 Stunden mittels Druckverbandes komprimiert bleiben und der*die Patient*in für 8 Stunden eine absolute, sowie für weitere 12 Stunden eine relative Bettruhe einhalten, um Komplikationen vorzubeugen. Mit der peroralen Nahrungsaufnahme kann in aller Regel bereits wenige Stunden nach der Intervention wieder begonnen werden. In Abhängigkeit von dem Ausmaß der Chemoembolisation, der postinterventionellen Beschwerdelast und dem laborchemischen Anstieg der LDH sowie der Transaminasen kann die Hospitalisierungsdauer individuell und von Intervention zu Intervention variieren.

In der Regel muss die TACE mehrmals wiederholt werden, da im Zuge einer einzelnen Intervention kein ausreichender Verschluss der tumorennährenden Gefäße erreicht werden kann. Gemäß dem palliativen Therapieansatz muss die Anzahl der einzelnen Therapiesitzungen individuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und Wunsch des*der Patienten*in sowie etwaiger Komorbiditäten festgelegt werden. Als empfehlenswert gilt eine Mindestanzahl von zwei TACE pro Leberlappen in ein- bis zweimonatigen Abständen. Im Falle einer Tumorprogression kann dann die Durchführung weiterer Interventionen angeschlossen werden. Eine schriftliche Empfehlung bezüglich der Anzahl, Wiederholungsfrequenz und zeitlichen Abstände in Form einer Leitlinie besteht bis dato nicht. In der Mehrheit der publizierten Studien erfolgte die TACE in 4 bis 12-wöchentlichen Zeitintervallen. In einer prospektiven Studie unter Einschluss von 160 Patient*innen zeigte Ernst et al. bereits 1998, dass Patient*innen, die in Abhängigkeit von ihrem Tumorwachstum therapiert wurden, im Vergleich zu einer Gruppe mit vorab geplanten Interventionen im 2-Monats-

Intervall eine signifikant längere Überlebenszeit hatten (98). Zu beachten gilt, dass bei steigender Anzahl der TACE auch ein vermehrtes Auftreten potenzieller Nebenwirkungen zu erwarten ist.

2.1.7 Komplikationen und Toxizität

Im Vergleich zu offen-invasiven, operativen Eingriffen, ist die zu erwartende Komplikationsrate bei minimalinvasiven und insbesondere bei interventionell-radiologischen Therapiemaßnahmen geringer. Dennoch können auch im Rahmen der TACE eine Reihe an Komplikationen auftreten, welche im Folgenden näher beleuchtet werden.

Zu den Katheter-assoziierten Komplikationen an der Punktionsstelle zählen die Gefäßdissektion (Aneurysma spurium) sowie die Ausbildung eines Hämatoms. Die konsequente, postinterventionelle Kompression der Punktionsstelle mit entsprechendem Druckverband beugt diesen Komplikationen vor.

Des Weiteren kann es zu Verletzungen des arteriellen Gefäßsystems und Ausbildung von arteriellen Thromboembolien kommen. Postinterventionell können starke Schmerzen im Bereich der Punktionsstelle sowie auskultatorische Strömungsgeräusche einen Anhalt für Gefäßverletzungen darstellen. Eine DMS-Kontrolle soll eine intakte Durchblutung, Motorik und Sensibilität der unteren Extremität im postinterventionellen Verlauf sicherstellen.

Eine Kontrastmittelunverträglichkeit kann IgE-vermittelt zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp führen, die sich in unterschiedlicher Symptomausprägung - von Urtikaria, gastrointestinalen Beschwerden, bis hin zu Dyspnoe und einem akuten Kreislaufversagen - äußern kann.

Kommt es zu einer versehentlichen Fehlembolisation von extrahepatischen Gefäßen, wie der A. cystica oder A. gastroduodenalis, so kann sich dies klinisch in ausgeprägten, abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen äußern. Bei Abgang der A. hepatica dextra aus der AMS kann dies im schwerwiegendsten Fall zu einer Mesenterialischämie mit konsekutiver Darmwandnekrose und -perforation führen. Regelmäßige Kontrollangiographien während der TACE helfen dabei, eine Fehlembolisation und einen Reflux des Chemoembolisates in oben genannte Gefäße frühzeitig zu erkennen.

Eine häufige Komplikation stellt das sogenannte Postembolisationssyndrom (PES) dar, welches mit einer Häufigkeit von ungefähr 80% in Erscheinung tritt. Es geht mit bis zu einer

Woche persistierenden Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Abgeschlagenheit sowie Fieber, Schüttelfrost und einer Leukozytose einher. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines PES steigt proportional zur chemoembolisierten Tumormasse an. Bei Fieber und Leukozytose muss differentialdiagnostisch ein infektiöses Geschehen ausgeschlossen werden.

Passagere Schmerzen und Übelkeit können auch als Nebenwirkung des Zytostatikums auftreten. Durch eine prophylaktische antiemetische und analgetische medikamentöse Therapie können diese Symptome in der Regel ausreichend kontrolliert werden.

Ausgedehnte posttherapeutische Tumornekroseareale können als Nährboden für Bakterien dienen und die Entstehung von intrahepatischen Abszessen begünstigen. Als schwerwiegende Komplikation kann sich hieraus eine Sepsis mit disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) entwickeln. Bei Verdacht auf einen Abszess muss eine zeitnahe operative oder interventionelle Drainage, sowie eine erregerspezifische Eskalation der Antibiotikatherapie, erfolgen.

Nekrosen des gesunden Leberparenchyms selbst sind sehr selten. Dennoch kann es unter Umständen bei Fehlembolisationen auch zu einer Infarzierung benachbarter Organe kommen. Eine abakterielle, nekrotisierende Cholezystitis kann beispielsweise in diesem Zusammenhang entstehen. Das Risiko für schwerwiegende Komplikationen im Rahmen von Fehlembolisationen ist eng mit der Halbwertszeit (HWZ) des Embolisationsmaterials vergesellschaftet. Bei den, in dieser Studie zum Großteil verwendeten, resorbierbaren Stärkepartikeln mit einer HWZ von ca. 25 Minuten ist das Risiko für solche ischämische Folgeschäden als geringer einzustufen.

Laborchemisch sind postinterventionell ein temporärer, moderater Anstieg der Transaminasen sowie der LDH zu erwarten. Nach wenigen Wochen sollten sich diese Laborparameter wieder normalisieren. Eine vorübergehende Leberfunktionsstörung kann auch Folge eines Leberkapselödems sein. Nach Katsushima et al. tritt bei 2,1% der Patient*innen eine persistierende Leberfunktionsstörung auf. Das Risiko hierfür steigt bei vorbestehender Leberinsuffizienz und der Anwendung des Chemoembolisesates in hoher Dosierung (99). Neben einer Leberzirrhose kann sich auch eine Pfortaderthrombose negativ auf die Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms auswirken. Darum erfolgt vor jeder TACE eine Überprüfung der Durchgängigkeit der Vena portae.

CIRSE-Klassifikation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen gemäß des „CIRSE Classification System for Complications“ erhoben und unterteilt. Dieses Klassifikationssystem wurde 2016 von der Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) publiziert und dient als Leitlinie der standardisierten Erhebung peri- und postoperativer Komplikationen bei interventionell-radiologischen Eingriffen. In diese Graduierung fließen auch die hierbei für den*die Patienten*in entstandenen Folgeschäden mit ein (100).

Zusammenfassend werden leichte Komplikationen, die keiner Therapie oder stationären Behandlung bedürfen, von schweren Komplikationen unterschieden. Letztere ziehen eine therapeutischen Intervention nach sich und gehen mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer sowie erhöhten Pflegebedürftigkeit einher. In jedem Fall wirken sich diese schwerwiegenden Komplikationen negativ auf die Lebensqualität des Patienten aus; im schlimmsten Fall sind sie irreversibel oder nehmen einen letalen Ausgang.

Die detaillierte, sechsgradige CIRSE-Klassifikation ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: CIRSE Classification System for Complications (100)

Grad	Definition
1	Komplikationen während der Intervention können noch im Rahmen dieser behoben werden; keine zusätzliche Therapie, keine Folgeschäden, keine Abweichung vom regelhaften posttherapeutischen Verlauf
2	verlängerte postinterventionelle Überwachung mit stationärem Aufenthalt (von zusätzlich < 48h im Vergleich zum regulären posttherapeutischen Verlauf); keine zusätzliche postinterventionelle Therapie, keine postinterventionellen Folgeschäden
3	Notwendigkeit einer postinterventionellen Therapie oder prolongierter stationärer Aufenthalt (> 48h); keine Folgeschäden
4	Komplikation bedingt irreversible milde Folgeschäden (Erhalt der Arbeitsfähigkeit und selbstständigen Bewältigung des alltäglichen Lebens)
5	Komplikation bedingt irreversible schwere Folgeschäden (Bedarf an permanenter Unterstützung im alltäglichen Leben)
6	Tod

CTCAE-Kriterien

Zur weiteren Erhebung der Toxizität kommen auch die amerikanischen „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ zum Einsatz, welche 2017 in der 5. Version veröffentlicht wurden (101). Sie erlauben eine Einteilung in milde, moderate, schwerwiegende sowie lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, wie Tabelle 4 zu entnehmen ist.

Tabelle 4: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (101)

Grad	Definition
1	asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Überwachung, aber keine Intervention indiziert.
2	moderat; lokale minimal- oder nicht-invasive Intervention indiziert; mit Einschränkung der altersentsprechenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Lebensmitteleinkauf, Ankleiden, Telefonieren, etc.)
3	schwergradig oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisation oder prolongierte Hospitalisierungsdauer indiziert; in der Umsetzung der alltäglichen grundlegenden Selbstversorgung beeinträchtigend (Körperpflege, Nahrungsaufnahme, Medikamenteneinnahme, etc.)
4	lebensbedrohliche Folgeschäden; dringende Intervention indiziert.
5	Tod im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis

Die statistische Analyse der im Rahmen dieser Studie aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen wurde unter Berücksichtigung beider hierfür geeigneter Kriterien vorgenommen.

2.2 Radiologische Erfolgskontrolle (Follow-up)

Das Therapieansprechen eines Tumors (Response) sowie die damit verbundene Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung (Time To Progression, TTP) bestimmen maßgeblich das Gesamtüberleben onkologischer Patient*innen und stellen somit wichtige Messgrößen in onkologischen Therapiestudien dar.

Nach jeder TACE werden zur Evaluation dieses Therapieansprechens Verlaufsuntersuchungen (Follow-Up) durchgeführt. Bestenfalls sollten diese mit derselben Untersuchungsmodalität vorgenommen werden, mit welcher auch die Baseline-Untersuchung durchgeführt wurde. Nur dann kann von einer optimalen Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Der Zeitraum zwischen der Intervention und der Kontrolluntersuchung sollte ca. einen Monat betragen. Aufgrund der Wichtigkeit der Erfassung der Perfusionssituation von Lebertumoren sollten mehrphasige CT- oder MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, die zumindest eine arterielle und eine portalvenöse Kontrastmittelphase beinhalten. Die Vorteile von CT-Untersuchungen liegen in der raschen Bildakquisition, guten Bildqualität und geringen Anfälligkeit für Atemartefakte. MRT-Untersuchungen, insbesondere mit leberspezifischem Kontrastmittel, erlauben eine präzise Differenzierung zwischen nekrotischen und vitalen Tumoranteilen, erfordern aufgrund der Untersuchungsdauer aber eine größere Compliance der Patient*innen.

Idealerweise können die TACE-Interventionen so lange wiederholt werden, bis eine Devaskularisierung aller Tumorherde erreicht ist. Konkrete Empfehlungen bezüglich der Therapieintervalle existieren aktuell nicht. In den meisten Studien erfolgten die Reinterventionen in Zeiträumen von 4 Wochen bis 3 Monaten.

Persistieren nach initialem Ansprechen vitale, hypervaskularisierte Tumorherde oder treten neue tumoröse Raumforderungen auf, so ist die Indikation für eine erneute Intervention unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, etwaiger Komplikationen und Toxizität gegeben. Bei mangelhaftem Therapieansprechen und konsekutiver Tumorprogression ist eine erneute Besprechung des individuellen Patient*innenfalles in einem interdisziplinären Tumorboard indiziert und die Entscheidung für oder gegen eine erneute TACE in Anlehnung daran zu treffen.

Bei der Bewertung des Therapieansprechens wurden in dieser Arbeit die international empfohlenen Evaluationskriterien verwendet, welche im Folgenden in chronologischer Reihenfolge näher erläutert werden.

2.2.1 WHO- und RECIST-Kriterien

Im Jahr 1981 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die ersten Richtlinien zur Evaluation des Therapieansprechens von Tumoren (102). Auf dieser Grundlage traten um die Jahrtausendwende die "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) in Kraft, deren Update 2009 im "European Journal of Cancer" veröffentlicht wurde (RECIST 1.1) (103). Diese RECIST-Kriterien wurden initial für die Evaluation des Therapieansprechens unter Chemotherapie etabliert.

2.2.2 RECIST 1.1

Die RECIST 1.1-Kriterien erlauben anhand einer standardisierten Evaluation und Interpretation der Tumorgröße in bildgebenden Verfahren eine Aussage über das Therapieansprechen (103). Dabei gelten sie gegenwärtig als internationaler Standard für die Verlaufskontrolle solider Tumoren, insbesondere im Rahmen von onkologischen Studien.

Es werden folgende Responsekategorien unterschieden: verhält sich der Tumor unter der Therapie regressiv und ist somit im Follow-up radiologisch nicht mehr nachweisbar, so entspricht dies einem vollständigen Therapieansprechen (complete response, CR). Bei partieller Reduktion der Tumorgröße spricht man von einer partial response (PR). Schreitet das Tumorwachstum trotz Therapie signifikant voran, so entspricht dies einem Progress der Erkrankung (progressive disease, PD). Bleibt der Tumor unter Therapie weitestgehend unverändert, ergibt sich ein stabiler Krankheitsverlauf (stable disease, SD).

Die Bildakquisition für die Follow-up Untersuchungen erfolgt mittels gängiger Schnittbildverfahren, wie der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Das Spiral-CT ist hierbei zu bevorzugen. Ebenfalls empfiehlt RECIST 1.1 eine Schichtdicke von ≤ 5 mm. Die intravenöse Applikation von Kontrastmittel ist, insofern klinisch vertretbar, obligat. In jedem Fall sollte darauf geachtet werden, dass die Follow-up Untersuchungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung identische Aufnahmeeinstellungen und -parameter besitzen. So kann eine möglichst zuverlässige Vergleichbarkeit zwischen den Aufnahmen und bestmögliche Verlaufsbeurteilung gewährleistet werden.

Die Baseline-Untersuchung, bei welcher messbare Läsionen identifiziert und sogenannte Target-Läsionen (Zielläsionen) bestimmt werden, sollte nicht länger als 4 Wochen vor Therapiebeginn zurückliegen. Als Target-Läsionen eignen sich Tumorkläsionen, die scharf abgrenzbar sind und deren längster Durchmesser (≥ 10 mm in axialer Ebene) zuverlässig und reproduzierbar ermittelt werden kann. In dem jeweiligen tumorbehafteten Organ, im Fall dieser Studie der Leber, werden 2 Target-Läsionen bestimmt. Die maximale Gesamtzahl der berücksichtigten Läsionen in Bezug auf den gesamten Organismus beträgt 5. Bestehen weitere, mitunter prognosebeeinflussende Tumormanifestationen, wie beispielsweise ein maligner Pleuraerguss oder Aszites, aber auch Tumorkläsionen in soliden Organen, die nicht exakt ausgemessen werden können, so können diese als Non-Target-Läsionen (non-target lesions) klassifiziert und beurteilt werden.

Nach Therapiebeginn werden in festgelegten Abständen, üblicherweise im 6 bis 8 Wochen-Intervall, Follow-up Untersuchungen durchgeführt, um diese Target-Läsionen zu re-identifizieren und die entsprechende Größenveränderung gemäß Tabelle 5 zu analysieren und zu interpretieren.

Tabelle 5: Responsekategorien nach RECIST 1.1 (103)

Response	Target Läsionen	Non-target Läsionen	Neue Läsionen
Complete Response CR	alle nicht mehr nachweisbar	alle nicht mehr nachweisbar	nein
Partial Response PR	Abnahme des SLD $\geq 30\%$ im Vergleich zur Baseline	keine Progression	nein
Progressive Disease PD	Zunahme des SLD in Bezug auf den Nadir $\geq 20\%$ mit einer absoluten Zunahme des SoD ≥ 5 mm	eindeutige Progression der Läsionsgröße	ja, neue Metastasen
Stable Disease SD	weder PR noch PD in Bezug auf den Nadir als Referenzwert	Persistenz von einer oder multiplen Non-Target Läsionen	nein

SLD = Sum of longest diameter; SoD = Sum of diameters

Auf die Target-Läsion bezogen, liegt eine PR bei einer Abnahme des SLD von $\geq 30\%$ vor. Von einer CR spricht man, wenn alle Target-Läsionen nicht mehr nachweisbar sind. Dagegen wird eine Zunahme des SLD um $\geq 20\%$ vom Nadir mit einer Zunahme des absoluten Durchmessers von ≥ 5 mm als PD, also Tumorprogress, interpretiert. Eine SD liegt bei Ausschluss der oben genannten vor (weder PR noch PD in Bezug auf den SLD Nadir als Referenzwert).

Tabelle 6: Beurteilung des Gesamtansprechens nach RECIST 1.1 (103)

Target Läsionen	Non-Target Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	Nicht-CR / Nicht-PD	Nein	PR
CR	Nicht erhoben (NE)	Nein	PR
PR	Nicht-PD oder NE	Nein	PR
SD	Nicht-PD oder NE	Nein	SD

Werden neue, extrahepatische Metastasen diagnostiziert, so handelt es sich unabhängig vom Therapieansprechen der Lebermetastasen um einen progredienten Erkrankungsverlauf (PD). Auch der Progress von Non-Target Läsionen wird dann als PD gewertet, wenn sich dadurch die Gesamttumorlast drastisch und in prognostisch ungünstigem Ausmaß erhöht.

Unter Berücksichtigung spezifischer Tumorentitäten und ihrer speziellen Eigenschaften, sowie modernisierter Therapiemodalitäten, haben sich im Laufe der Jahre eine Reihe von Modifizierungen der RECIST-Kriterien ergeben. Hierzu zählen die modifizierten mRECIST-Kriterien (104), die bei Lebertumoren und dem Mesotheliom Anwendung finden.

2.2.3 mRECIST

Im Jahr 2000 postulierte die European Association for the Study of the Liver (EASL) in Anlehnung an neue Erkenntnisse bezüglich des Therapieansprechens von Lebertumoren eine Modifizierung der RECIST-Kriterien. Es bestand Grund zur Annahme, dass eine Evaluation des Gesamtdurchmessers einer Leberläsion im Therapieverlauf nur ein unvollständiges und teils irreführendes Mittel zur Beurteilung des wahren Therapieansprechens ist (105). Da es sich bei Tumoren der Leber in überwiegender Anzahl um hypervaskularisierte, arteriell versorgte Raumforderungen handelt, ist vielmehr dem Perfusionsverhalten der jeweiligen Läsionen im Therapieverlauf besondere Beachtung entgegenzubringen. Im Zuge dieser Berücksichtigung der Kontrastmittelaufnahme der Target-Läsionen ergaben sich auf Grundlage der RECIST 1.1 neue, modifizierte RECIST-Kriterien, die sogenannten mRECIST.

Maligne Leberparenchymläsionen werden gemäß mRECIST dann als Target-Läsionen gewertet, wenn es sich dabei um runde, gut abgrenzbare, nicht-infiltrativ wachsende Leberparenchymläsionen handelt. In der arteriellen Kontrastmittelphase stellen sie sich als hypervaskularisierte Tumore dar. Maligne Raumforderungen mit atypischem Kontrastmittelenhancement, wozu auch hypovaskularisierte Tumore zählen, fließen anhand der mRECIST-Kriterien als sogenannte Non-Target Läsionen in die Beurteilung mit ein.

Tabelle 7: mRECIST für Lebertumore (104)

Target Läsionen	Non-Target Läsionen
längster DM ≥ 10 mm	kleine Läsionen < 10 mm
rund, klar abgrenzbar, nicht infiltrativ wachsend	infiltrativ wachsend
arterielles Enhancement (hypervask.)	atypisches Enhancement (hypovask.)

Tabelle 8: Responsekategorien nach mRECIST (104)

Response	Definition
CR	keine arterielle Kontrastmittelaufnahme aller Target Läsionen
PR	Abnahme des SoD der Target-Läsion $\geq 30\%$ im Vergleich zur Baseline
PD	Zunahme des SoD der Target-Läsion $\geq 20\%$ im Vergleich zum Nadir als Referenzwert
SD	weder PR noch PD im Vergleich zum Nadir als Referenzwert

SoD = Sum of Diameters

2.3 Patient*innenkollektiv

2.3.1 Patient*innenauswahl

Es wurden alle Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen, die an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie des LKH-Universitätsklinikum Graz in der Zeit von 10/2009 bis 01/2020 eine TACE mit Stärkepartikeln erhielten, in die Datenanalyse eingeschlossen.

2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Patient*innenkollektiv umfasst erwachsene Patient*innen beider Geschlechter mit histologisch und/oder klinisch gesicherten, hepatisch metastasierten Aderhautmelanomen. Die Ausschlusskriterien für das lokale Therapieverfahren wurden nicht streng gestellt. So wurden auch Patient*innen in die Studie eingeschlossen, deren Lebermetastasen vor der TACE mit anderen Therapieverfahren, wie einer systemischen Chemotherapie, Chemosaturation oder Radiofrequenzablation behandelt wurden. Bei einigen Patient*innen schlossen sich unterschiedliche Zweitlinientherapien an die TACE an.

Die Patient*innen erhielten alle vor Therapiebeginn eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie in Multiphasen-Technik oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber mit leberspezifischem Kontrastmittel. Diese CT/MRT-Untersuchung lieferte Informationen über die individuelle Gefäßanatomie der Leber sowie die Vaskularisation der Metastasen, und diente somit der Interventionsplanung. Zudem stellte diese sogenannten Baseline-Untersuchung einen Ausgangspunkt für die Evaluation des Therapieansprechens im Rahmen der Follow-Up Untersuchungen im Verlauf dar.

2.3.3 Clinical Data Follow-Up

Informationen bezüglich des Status und Datums der letzten Beobachtungen nach Entlassung in die dermatoonkologische Weiterbehandlung wurde den archivierten Arztbriefen entnommen. In einzelnen Fällen waren diese Informationen unzureichend, sodass die entsprechenden Daten, insbesondere das Todesdatum betreffend, bei den zuständigen allgemeinmedizinischen Ordinationen erfragt oder Todesanzeigen entnommen wurden.

2.4 Daten

Die dieser Studie zugrundeliegenden Daten wurden aus den elektronisch archivierten Krankenakten, Ambulanzbriefen und Interventionsberichten der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen erhoben. Der Zugang hierzu erfolgte über das krankenhauserne Patient*inneninformationssystem OpenMedocs; das entsprechende Bildmaterial wurde über das PACS aufgerufen.

Alle erhobenen Patient*innendaten wurden datenschutzkonform vertraulich behandelt und mit fortlaufender Nummer pseudonymisiert weiterverarbeitet.

Nach Sichtung der Basisdaten des Studienkollektivs erfolgte eine Überprüfung dieser auf Ein- und Ausschlusskriterien.

2.4.1 Hauptzielgrößen

Das Gesamtüberleben, auch Overall Survival (OS), stellt die Hauptzielgröße dieser Arbeit dar. Dabei wurde die mediane Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode erhoben.

Die Überlebenszeit wird maßgeblich von dem Therapieansprechen (Response) sowie dem progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS) beeinflusst. Das morphologische Therapieansprechen wurde gemäß den mRECIST-Kriterien analysiert und interpretiert.

2.4.2 Nebenzielgrößen

Als Nebenzielgrößen wurde die Toxizität der TACE anhand des Nebenwirkungs- und Komplikationsprofils gemäß den CIRSE und CTCAE 5.0 Kriterien analysiert. Auch der Verlauf relevanter Laborparameter sowie die Hospitalisierungsdauer wurden erhoben. Zudem wurden weitere tumorspezifische Parameter (Anzahl, Größe, Verteilung und Vaskularisation der intrahepatischen Metastasen; extrahepatische Metastasierung) sowie interventionsspezifische Daten (Anzahl der TACE, Dosis des Chemotherapeutikums bzw. Embolisationsmaterials) berücksichtigt.

2.5 Statistische Methoden

Die digitale Erfassung aller erhobenen Daten sowie die deskriptiv-statistische Analyse erfolgte mit dem Programm Excel (Microsoft 2022, Version 16.63.1). Die Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz unter Anwendung der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25, IBM Corporation) erstellt.

Es erfolgte eine umfassende, deskriptive Analyse aller erhobenen Daten des eingeschlossenen Patient*innenkollektivs. Für alle Daten mit einem metrischen Skalenniveau wurden Minimum und Maximum im Sinne der Spannweite (Range), der arithmetische Mittelwert sowie der Median berechnet. Kategoriale Merkmale wurden als absolute und relative Häufigkeiten tabellarisch bzw. grafisch dargestellt. Die Endpunkte stellten das Todesdatum der Patient*innen bzw. das Ende der Datenerhebung im Oktober 2020 dar.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße von $n = 20$ wurde die Durchführung einer multivariaten Analyse statistisch als nicht zielführend erachtet.

2.5.1 Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

Die Kaplan-Meier-Methode dient der Berechnung der medianen Überlebenszeit und eignet sich zur Ermittlung dieser ab Therapiebeginn bis zum Eintreten eines Ereignisses, wie zum Beispiel dem Tod des*der Patienten*in oder Progress der Erkrankung. Den Endpunkt dieser statistischen Analyse stellt in dieser Studie das Eintreten des Ereignisses „Tod“ dar. Die zum Ende der Datenerhebung im Oktober 2020 noch nicht verstorbenen Patient*innen wurden zum Zeitpunkt des zuletzt dokumentierten Patient*innenkontaktes zensiert. Die Angabe der medianen Überlebenszeit erfolgte unter Berücksichtigung des 95%-Konfidenzintervalls.

3 Ergebnisse

Im Folgenden wird die Auswertung der erhobenen Patient*innendaten dargestellt.

Neben der deskriptiv-statistischen Auswertung der Patient*innen- und Krankheitscharakteristika erfolgte eine Analyse des Therapieansprechens und Nebenwirkungsprofils. Zudem wurde das mediane Gesamtüberleben (OS) nach der Kaplan-Meier-Methode erhoben.

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Basisdaten des Studienkollektivs

Die Befragung des Datenregisters unter Berücksichtigung der Stichworte „Malignes Melanom“ und „TACE“ bzw. „Chemoembolisation“ ergab 30 Patient*innen, die diesbezüglich im Zeitraum von 2003 bis 2020 am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden.

Nach Erhebung der Basisdaten und Überprüfung dieser auf die Ein- und Ausschlusskriterien, mussten 5 dieser Patient*innen wegen ihrer Grunderkrankung ausgeschlossen werden (kutanes Melanom anstatt Uvealmelanom). Bei weiteren 5 Patient*innen erfolgte der Ausschluss aufgrund der angewandten Therapieverfahren: diese Patient*innen wurden entweder ausschließlich mit anderweitigen lokoregionären Therapieverfahren, wie beispielsweise einer RFA, behandelt oder erhielten zwar eine TACE, wovon aber keine den für diese Analyse relevanten Einsatz von Stärkepartikeln aufwies.

Somit wurden letztlich 20 Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen, die im Zeitraum von 01/2009 bis 10/2020 an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Graz mit einer DSM-TACE behandelt wurden, in die Datenanalyse eingeschlossen.

Zum Endpunkt der Datenerhebung 10/2020 waren noch 4 der 20 Patient*innen am Leben; 80% waren innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben.

Das weibliche Geschlecht war mit 65% insgesamt häufiger betroffen.

Bei 18 Patient*innen (90%) war das Uvealmelanom an der Aderhaut lokalisiert, bei 2 Patient*innen ließ sich der Primärtumor auf den Ziliarkörper zurückführen.

Eine Übersicht der Basisdaten des vorliegenden Patient*innenkollektivs ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Basisdaten des Studienkollektivs (n=20)

Basisdaten	N = 20	%
Geschlecht		
Weiblich	13	65
Männlich	7	35
Alter (zum Zeitpunkt ED AM)	[Jahre]	
Median	60	-
Mittelwert	57,85	-
Range	23-78	-
Alter (zum Zeitpunkt der 1.TACE)	[Jahre]	
Median	67,5	-
Mittelwert	60,65	-
Range	23-80	-

ED = Erstdiagnose, AM = Aderhautmelanom

Das mediane Erkrankungsalter dieses Studienkollektivs lag bei 60 Jahren. Der*die jüngste Patient*in war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms 23 Jahre, der*die älteste 78 Jahre alt. Die meisten Patient*innen (65%) erhielten die Erstdiagnose zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. 50% der Patient*innen erkrankten nach dem 60. Lebensjahr, wie folgendem Histogramm (Abb. 2) zu entnehmen ist:

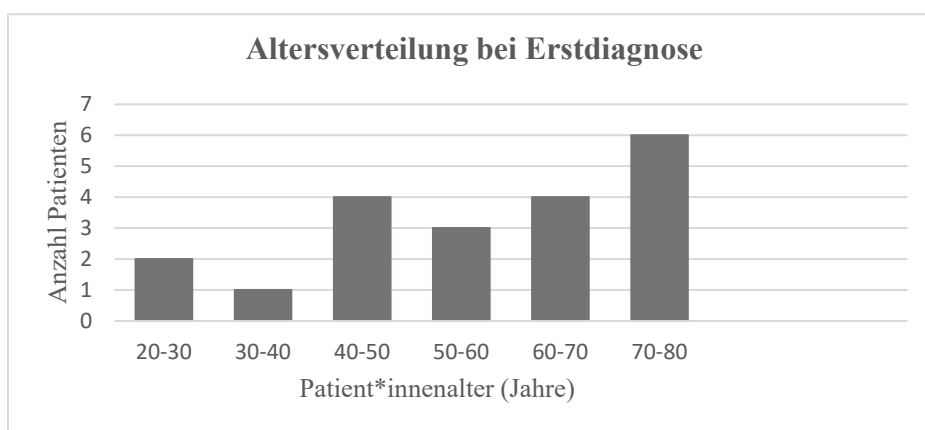


Abbildung 2: Histogramm zur Altersverteilung bei Erstdiagnose in Jahren (n = 20)

3.1.2 Therapie des Primärtumors

Zur Therapie des okulären Primärtumors erhielten 5 Patient*innen (25%) eine Enukleation und 12 Patient*innen (60%) eine Strahlentherapie. Bei der Strahlentherapie handelte es sich in der Hälfte der Fälle um eine Ru¹⁰⁶ Brachytherapie. Am zweithäufigsten wurde eine Protonenbestrahlung durchgeführt. Ein Patient erhielt eine Gamma-Knife Behandlung. Bei 3 Patient*innen (15%) wurde eine Kombinationstherapie aus Enukleation und Strahlentherapie oder zusätzlicher Thermo- und adjuvanter Immuntherapie mit Interferon-alpha durchgeführt.

Tabelle 10: Therapie des Primärtumors.

Therapie des Primärtumors (AM)	N = 20	[%]
Enukleation	5	25
Bestrahlung	12	60
Ru-106 Brachytherapie	6	50
Protonenbestrahlung	4	33
Stereotaktische Bestrahlung	1	8
Gamma-Knife	1	8
Kombinationstherapien	3	15
Teilresektion + stereotaktische Bestrahlung	1	5
Enukleation + Protonenbestrahlung	1	5
Brachy-, Thermo- und adjuvante Immuntherapie	1	5

Aufgrund von Rundungen weicht die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100% ab.

3.1.3 Metastasierung

Nur bei zwei Patient*innen wurden extrahepatische Metastasen vor der ersten TACE diagnostiziert. Das Aderhautmelanom metastasierte somit bei der Mehrzahl der Patient*innen (90%) primär in die Leber.

Die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und der Diagnose der Lebermetastasen betrug im Median 26,5 Monate (Range 3-97) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Zeitraum zwischen ED des Aderhautmelanoms und ED der Lebermetastasen

Zeit t von ED AM bis LM	[Monate]
Median	26,5
Range	3 - 97

ED = Erstdiagnose, AM = Aderhautmelanom, LM = Lebermetastase

Nur bei 3 Patient*innen wurden die Lebermetastasen vor der ersten TACE anderweitig vorbehandelt: ein Patient erhielt eine systemische Chemotherapie mit Fotemustin und Sorafenib, bei einem anderen Patienten erfolgte eine Chemosaturation und Radiofrequenzablation. Bezüglich eines*r Patient*in blieb die Vorbehandlung nicht eruierbar. Somit stellte die TACE für 17 Patient*innen (85%) die Erstlinientherapie ihrer Aderhautmelanom-Lebermetastasen dar.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung war die Metastasierung in die Leber bei allen Patient*innen dieses Studienkollektivs multipel erfolgt. Eine solitäre Metastasierung lag somit bei keinem der Patient*innen vor.

Auch die Verteilung der hepatischen Metastasen innerhalb der Leber ergab mit 95% ein mehrheitlich bilobäres Befallsmuster. Nur bei einem Patienten beschränkten sich die Metastasen auf einen Leberlappen. Wie erwartet, handelte es sich bei 18 der 20 Patient*innen mehrheitlich um hypervaskularisierte Lebermetastasen.

Der längste Durchmesser (DM) der Lebermetastasen, gemessen in axialer Ebene der Baseline-Aufnahme, betrug 55 mm. Die kleinste ausgemessene Metastase maß im DM ungefähr 16 mm.

In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die Charakteristika der Lebermetastasen des vorliegenden Studienkollektivs zusammengefasst.

Tabelle 12: Metastasierungscharakteristika der Aderhautmelanom-Patient*innen

Metastasierungscharakteristika	N = 20	[%]
Extrahepatische Metastasen vor 1. TACE		
Ja	2	10
Nein	18	90
Erstlinientherapie der Lebermetastasen		
TACE	17	85
systemische Chemotherapie (Fotemustin und Sorafenib)	1	5
Chemosaturation und Radiofrequenzablation	1	5
unbekannt	1	5
Anzahl der Lebermetastasen		
solitär	0	0
multipel	20	100
Verteilung der Lebermetastasen		
unilobär	1	5
bilobär	19	95
Vaskularisation der Lebermetastasen		
hypervaskularisiert	18	90
hypovaskularisiert	2	10
Längster Durchmesser der Lebermetastasen [mm]		
Median	23,5	-
Mittelwert	28	-
Range	16-55	-

3.1.4 TACE

In die Datenanalyse wurden insgesamt 72 TACE-Interventionen an 20 Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen eingeschlossen, die in den Jahren 2009 bis 2020 an der klinischen Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie Graz durchgeführt wurden.

Die mediane Zeitspanne zwischen der Detektion der Lebermetastasen und der ersten TACE betrug 72,5 Tage und somit ungefähr zweieinhalb Monate (Tabelle 13).

Tabelle 13: Zeitraum zwischen ED Lebermetastase und Therapiebeginn

Zeit t LM – TACE	[Tage]
Median	72,5
Range	17-293

ED = Erstdiagnose, LM = Lebermetastase

Die Patient*innen erhielten jeweils zwischen 1 und 6 TACE-Behandlungen. Je 5 Patient*innen erhielten in Summe 2, 3 und 6 TACE-Interventionen. Bei 4 Patient*innen wurde die Intervention jeweils viermal wiederholt. Bei einem Patienten wurde nur eine TACE durchgeführt.

Insgesamt erfolgten 40 Therapiesitzungen des rechten und 30 des linken Leberlappens. Zweimal wurden Läsionen in beiden Leberlappen im Rahmen einer Intervention chemoembolisiert. Bei 5 Patient*innen erfolgte eine dreimalige TACE in beiden Leberlappen; bei 3 Patient*innen wurde der rechte Leberlappen dreimal therapiert.

Vorrangig wurde die TACE zu 85% mit einem Chemoembolisatgemisch aus Fotemustin und abbaubaren Stärkepartikel (EmboCept S[®]) durchgeführt. Die applizierte Dosis lag im Median bei 180 ml Fotemustin und 7,5 ml EmboCept S.

Seltener kamen andere Zytostatika, wie Cisplatin und Epirubicin, sowie Lipiodol als Embolisationsmaterial zum Einsatz.

Tabelle 14 liefert eine Übersicht über die interventionsspezifischen Daten.

Tabelle 14: TACE zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen.

Interventionscharakteristika	N = 72	[%]
Anzahl TACE pro Patient*in		
Median	3	-
Range	1-6	-
Anzahl TACE rechter Leberlappen	40	56
Anzahl TACE linker Leberlappen	30	42
Anzahl TACE beidseits	2	3
Chemotherapeutika	[Dosis in mg]	[%]
Fotemustin		
Anzahl der TACE	62	86
Dosis Median (Range)	180 (90 – 207,55)	
Cisplatin		
Anzahl der TACE	6	8
Dosis Median (Range)	31 (12,5 – 50)	
Epirubicin (Farmorubicin)		
Anzahl der TACE	4	6
Dosis Median (Range)	50 (25 – 50)	
Embolisationmaterialien	[Dosis in ml]	[%]
EmboCept S		
Anzahl der TACE	61	85
Dosis Median (Range)	7,5 (3,25 – 7,5)	
Lipiodol		
Anzahl der TACE	11	15
Dosis Median (Range)	10 (5 – 25)	

Aufgrund von Rundungen weicht die Summer der Prozentwerte geringfügig von 100% ab.

3.1.5 Morphologisches Therapieansprechen nach mRECIST

Das lokoregionäre Therapieverfahren der TACE konnte gemäß den mRECIST-Kriterien bei 10/20 Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen bildmorphologisch eine partielle Response (PR) erreichen. Die Target-Läsionen zeigten in diesem Fall eine deutliche Reduktion des Durchmessers im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Bei 4/20 Patient*innen zeigten die Zielläsionen keine signifikante, posttherapeutische Veränderung hinsichtlich ihrer Größe sowie Kontrastmittelaufnahme, sodass diese Befunde als stabile Krankheitsverläufe (SD) interpretiert wurde.

Bei 6/20 Patient*innen zeigten die Läsionen nach den TACE-Interventionen kein Therapieansprechen. Es kam in diesen Fällen vielmehr zu einer relevanten Zunahme des DM der Target-Läsionen (PD).

Bei keinem*r Patient*in konnte ein komplettes Therapieansprechen (CR) erreicht werden.

Zusammenfassend ergab sich somit eine Gesamtresponse, definiert als CR und PR, von 50%. Eine postinterventionelle, bildmorphologische Tumorkontrollrate (definiert als CR, PR und SD) konnte zu 70% erreicht werden.

Tabelle 15: Therapieansprechen (Response) des Studienkollektivs nach mRECIST

Response nach mRECIST	N = 20	(%)
CR	0	0
PR	10	50
SD	4	20
PD	6	30

Abbildung 3 dient der exemplarischen Darstellung eines Behandlungserfolges (PR) bei einem 69-jährigen Patienten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung zeigten sich in der MRT multiple metastasensuspekte, intrahepatische Läsionen in beiden Leberlappen mit typischem Hypoenhancement in der portalvenösen KM-Phase, worunter die größte Ziel-Läsion im Lebersegment VIII 2,5 x 3,8 cm maß (Abb. 3 Bild A). Es erfolgte die TACE des rechten Leberlappens: in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) zeigte sich ein regelrechter Abgang der A. hepatica dextra aus der A. hepatica communis (Abb. 3, Bild C), wobei in diesem Fall die metastatischen Läsionen angiographisch nicht zur Darstellung kamen. Es erfolgte die TACE des rechten Leberlappens mit 180 mg Fotemustin und

7,5 ml EmboCept S sowie 8 ml Kontrastmittel. In der Kontrollangiographie zeigte sich eine deutliche Flussverlangsamung in der A. hepatica dextra (Abb. 3, Bild D). Im Verlauf konnte in einer gesonderten Intervention auch die TACE des linken Leberlappens komplikationslos vorgenommen werden. In der Follow-Up Untersuchung mittels CT ca. 5 Wochen nach der TACE des rechten Leberlappens zeigte sich eine deutliche Größenregredienz der Ziel-Läsion im Segment VIII. Diese war postinterventionell, soweit intermodal vergleichbar, kaum mehr nachweisbar (Abb. 3, Bild B).

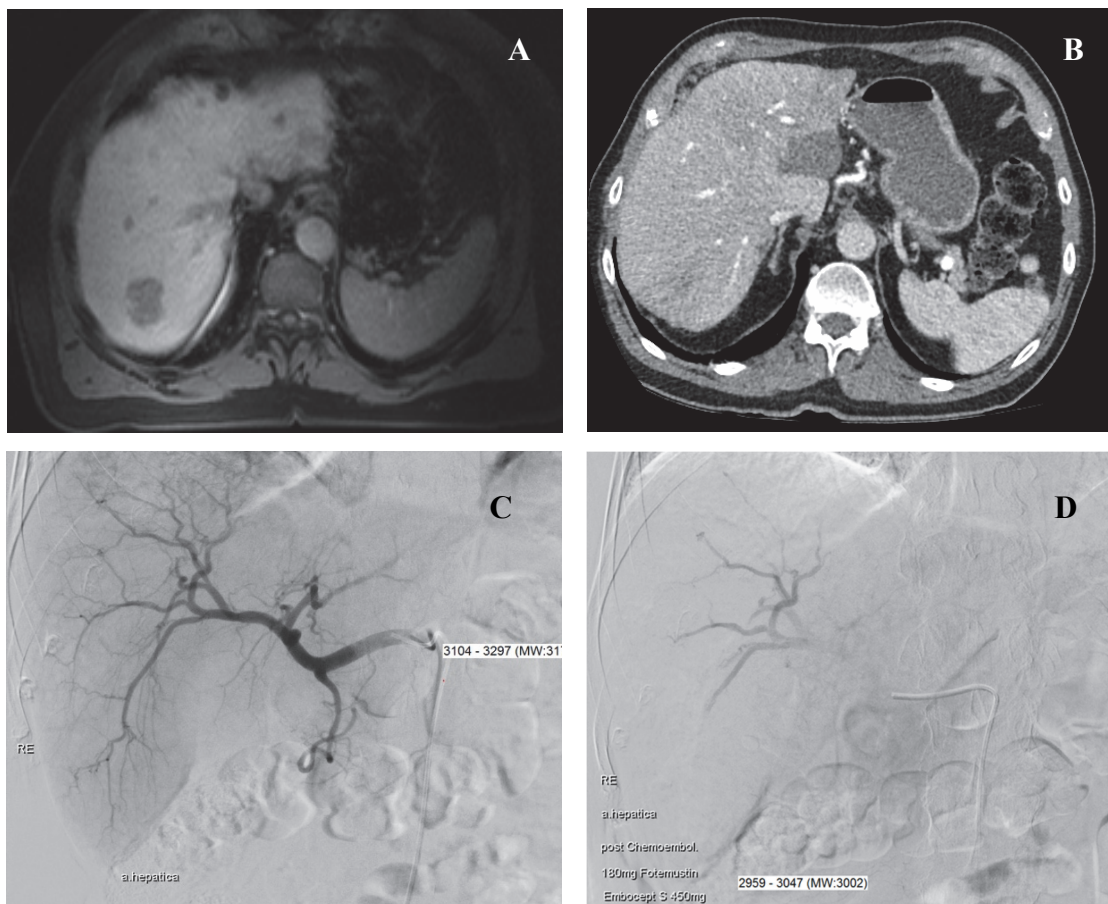


Abbildung 3: Therapiesprechen (PR) eines 69-jährigen Patienten nach TACE

- A) MRT des Oberbauches mit KM, präinterventionell: multiple, metastasensuspekte, intrahepatische Läsionen in beiden Leberlappen mit typischem Hypoenhancement in der portalvenösen KM-Phase, darunter die Zielläsion im Segment VIII 2,5 x 3,8 cm messend.
- B) CT des Oberbauches mit KM, postinterventionell: Zielläsion im Lebersegment VIII kaum mehr nachweisbar.
- C) TACE des rechten Leberlappens: Interventionskatheter in A. hepatica communis. Regelrechte angiographische Darstellung des Abgangs der A. hepatica dextra aus der A. hepatica communis.
- D) Kontrollangiographie nach Applikation des Chemoembolisats: deutliche Flussverlangsamung in der A. hepatica dextra.

3.1.6 Toxizität und Komplikationen

Bei 8/20 Patient*innen (40%) manifestierte sich ein Postembolisationssyndrom, bestehend aus Oberbauchschmerzen (n = 6), Übelkeit und Erbrechen (n = 3). Diese Symptome waren unter medikamentöser Therapie mit NSAR und/oder Antiemetika gut behandelbar.

Als postinterventionelle Komplikation entwickelte sich bei 5 Patient*innen eine Cholezystitis, die bei 3 Patient*innen antibiotisch mit Tazonam i.v. behandelt wurde. Bei einem Patienten wurde die Indikation zu einer Cholezystektomie gestellt. Dabei handelt es sich um eine drittgradige Komplikation gemäß der CIRSE und CTCEA 5.0 Kriterien.

Abbildung 4 zeigt die CT-Kontrolluntersuchung eines 61-jährigen Patienten, die drei Tage postinterventionell nach TACE des linken Leberlappens mit Farmorubicin und resorbierbaren Stärkepartikeln durchgeführt wurde. Der Patient hatte innerhalb eines halben Jahres bereits zwei TACE-Interventionen des rechten und eine des linken Leberlappens erhalten, welche komplikationslos verliefen. Nun beklagte der Patient postinterventionelle Oberbauchschmerzen und Übelkeit bei steigenden Entzündungsparametern im Labor, sodass eine CT-Kontrolle durchgeführt wurde. Darin zeigte sich die Gallenblasenwand ödematös verdickt mit angedeuteter Dreischichtung sowie partieller KM-Aufnahme und schmalem Flüssigkeitssaum im Gallenblasenbett. Dieser Befund war mit einer akalikulären Cholezystitis vereinbar, die möglicherweise als Folge einer Fehlembolisation der A. cystica entstanden war.

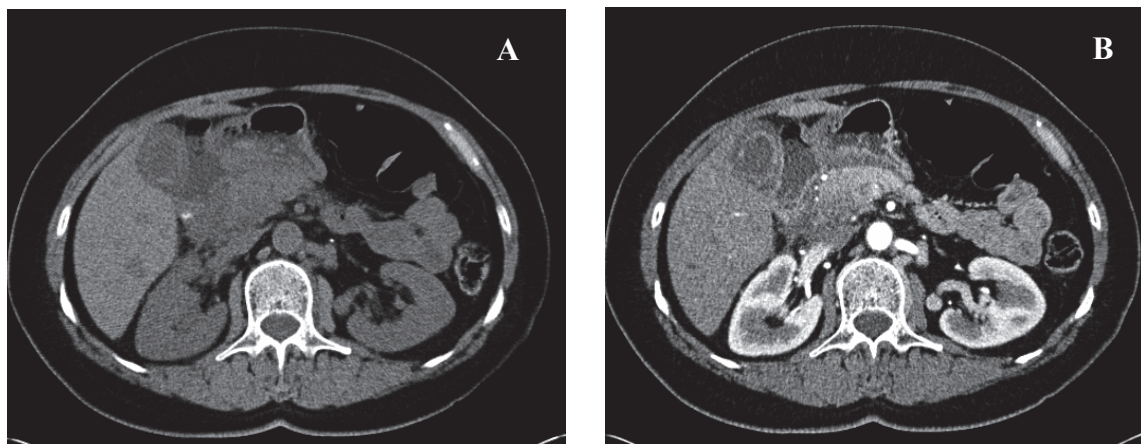


Abbildung 4: CT des Oberbauches, nativ (A) und mit KM (B) – Cholezystitis.

Zudem wurden vereinzelt seltene Komplikationen, wie eine Hypotonie oder ein Hb-Abfall, sowie passager erhöhte Pankreasenzyme oder Fieber in den Tagen nach der Intervention dokumentiert.

Alle diese unerwünschten Ereignisse waren im Verlauf innerhalb von Tagen rückläufig. Durch die TACE entstanden somit keine schwerwiegenden Folgeschäden, sodass die Intervention als sicher eingestuft werden kann.

Hospitalisierungsdauer

Die stationäre Aufnahme der Patient*innen erfolgte in aller Regel einen Tag vor der geplanten TACE-Intervention. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug postinterventionell 3 Nächte (Range: 1-13 Nächte). Die Aufenthaltsdauer verlängerte sich in Abhängigkeit von auftretenden Komplikationen.

Laborkontrollen

Zur Beurteilung der Therapiefähigkeit und potenziellen Nebenwirkungen, sowie im Rahmen der Verlaufskontrollen, erfolgten regelmäßige Laboruntersuchungen. Für die Mehrzahl der Patient*innen wurde eine Erhebung folgender Laborparameter vor der ersten TACE durchgeführt: C-reaktives Protein (CRP), Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Lactatdehydrogenase (LDH).

Das CRP war postinterventionell bei 18 Patient*innen (90%), die LDH bei 16 (80%) erhöht. Desweiteren zeigten sich postinterventionell Erhöhungen des Gesamtbilirubin, der AP, GGT, AST sowie der ALT; in der Regel verhielten sich diese Laborparametererhöhungen innerhalb weniger Wochen rückläufig, insofern keine verkomplizierenden Faktoren vorlagen. Die AP und GGT waren postinterventionell häufig über mehrere Wochen hinweg erhöht.

Für zwei Patient*innen waren keine unmittelbar postinterventionell erfolgten Laborkontrollen einsehbar. Da die Laborkontrollen außerdem nicht nach einem standardisierten Protokoll und teilweise lückenhaft erfolgten, sowie geschlechts-, interventions- und komplikationsabhängigen Schwankungen unterlagen, wurde eine aussagekräftige, quantitative Analyse der laborchemischen Parameter als nicht-zielführend erachtet.

3.1.7 Extrahepatische Metastasierung und Zweitlinientherapie

14 Patient*innen dieses Studienkollektivs entwickelten im Krankheitsverlauf extrahepatische Fernmetastasen, wovon bei 10 Patient*innen (50%) mindestens zwei Organsysteme befallen waren.

Die extrahepatische Metastasierung betraf am häufigsten die Lunge und die Haut, sowie Weichteile und Knochen. Seltener kam es zu einer lymphogenen Metastasierung, sowie zu Metastasen im Gehirn, Magen, Peritoneum und im Brustdrüsengewebe (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Organbezogene, extrahepatische Metastasierung

Extrahepatische Metastasierung	N
Lunge	7
Haut / Weichteil	7
Knochen	4
Lymphknoten	3
Gehirn	2
Magen	2
Peritoneum	1
Mamma	1

In Anbetracht eines progressiven Krankheitsverlaufes erhielten 14 von 20 Patient*innen eine oder mehrere Zweitlinientherapien, häufig in Form von Kombinationstherapien.

9 Patient*innen erhielten als systemisches Chemotherapeutikum Fotemustin, welches häufig in Kombination mit Sorafenib angewandt wurde. 11 Patient*innen erhielten des Weiteren eine Immuntherapie, wovon 3 Patient*innen eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab + Nivolumab verabreicht wurde. Ein Patient erhielt eine palliative Strahlentherapie bei ossärer Metastasierung.

Tabelle 17 liefert eine Übersicht über die verabreichten systemischen Zweitlinientherapien.

Tabelle 17: Systemische Zweitlinientherapie

Systemische Zweitlinien-Therapie	N
Chemotherapie	
Fotemustin + Sorafenib	6
Fotemustin	3
Gemcitabin	2
Cisplatin	1
Trofosamid	1
Dacarbazin	1
Immuntherapie	
Ipilimumab	4
Ipilimumab + Nivolumab	3
Pembrolizumab	3
Nivolumab	1
Palliative Radiatio	1

3.2 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung bezüglich des Gesamtüberlebens der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen dargestellt. Dieses wurde nach der Kaplan-Meier-Methode erhoben.

3.2.1 Mediane Überlebenszeit

In der Zeit von 2009 bis zum Ende der Datenerhebung 10/2020 starben 16 der in die Studie eingeschlossenen 20 Patient*innen (80%) im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung. Die Endpunkte der statistischen Analyse stellen das Eintreten des Ereignisses „Tod“ bzw. der letzte Patient*innenkontakt (last follow-up, LFU) dar.

Tabelle 18 fasst die empirisch berechneten Überlebenszeiten (Minimum, Maximum und Median) aller Patient*innen zusammen.

Tabelle 18: Empirisches Gesamtüberleben des Studienkollektivs (n = 20)

Medianes Gesamtüberleben (median OS)	[Monate]
nach Erstdiagnose AM	
Median	49,5
Range	(17-142)
nach Erstdiagnose LM	
Median	19,5
Range	(8-46)
nach erster TACE	
Median	14,5
Range	(5-42)

AM = Aderhautmelanom, LM = Lebermetastase, OS = overall survival

Die folgenden Diagramme und Tabellen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Jene 4 Patient*innen (20%), die mit Ende der Datenerhebung noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Patient*innenkontakts (LFU) zensiert.

3.2.1.1 Überleben ab Erstdiagnose Aderhautmelanom

In der nachfolgenden graphischen Darstellung ist die Überlebensrate ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms dargestellt.

Die längste Überlebenszeit nach der Erstdiagnose des Primärtumors beträgt bei diesem Studienkollektiv 142 Monate (11,8 Jahre), die kürzeste liegt bei 17 Monaten.

Die nach der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte, mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose des Aderhautmelanoms beträgt 53 Monate mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 32,67 – 73,31.

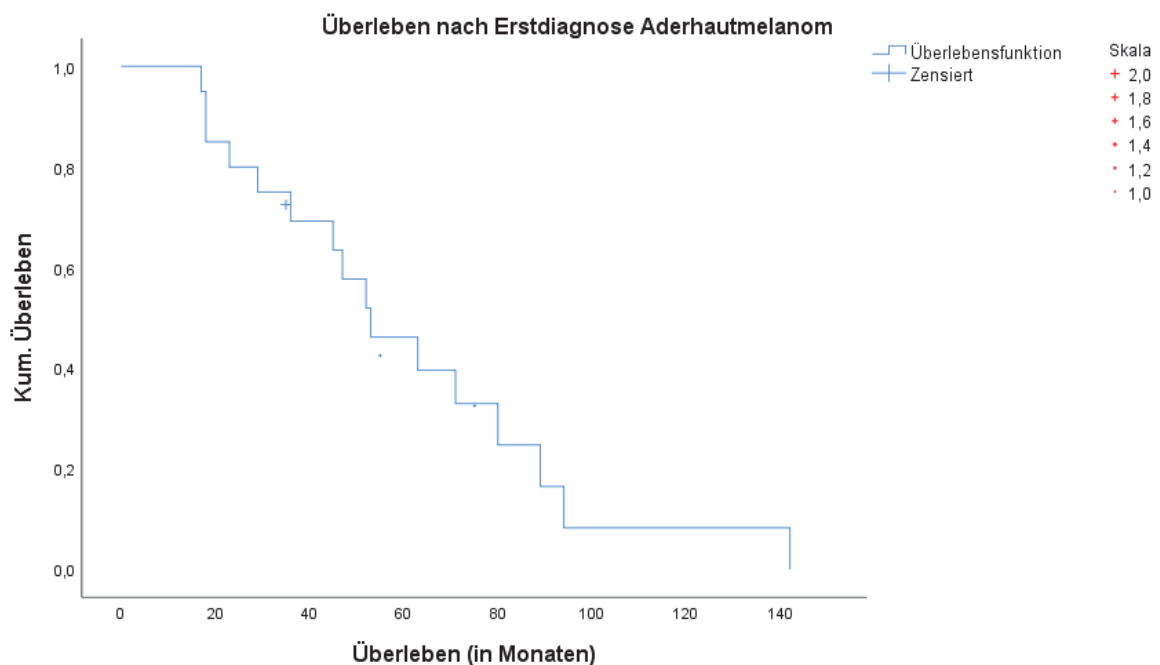


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach ED Aderhautmelanom

3.2.1.2 Überlebenszeit ab Erstdiagnose der Lebermetastasen

Die nach der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeit nach der Erstdiagnose der Lebermetastasen beträgt 26 Monate (95% Konfidenzintervall: 14,86 – 37,14).

Die längste Überlebenszeit nach der Erstdiagnose der hepatischen Metastasierung beträgt bei diesem Studienkollektiv 46 Monate (3,8 Jahre), die kürzeste 8 Monate.

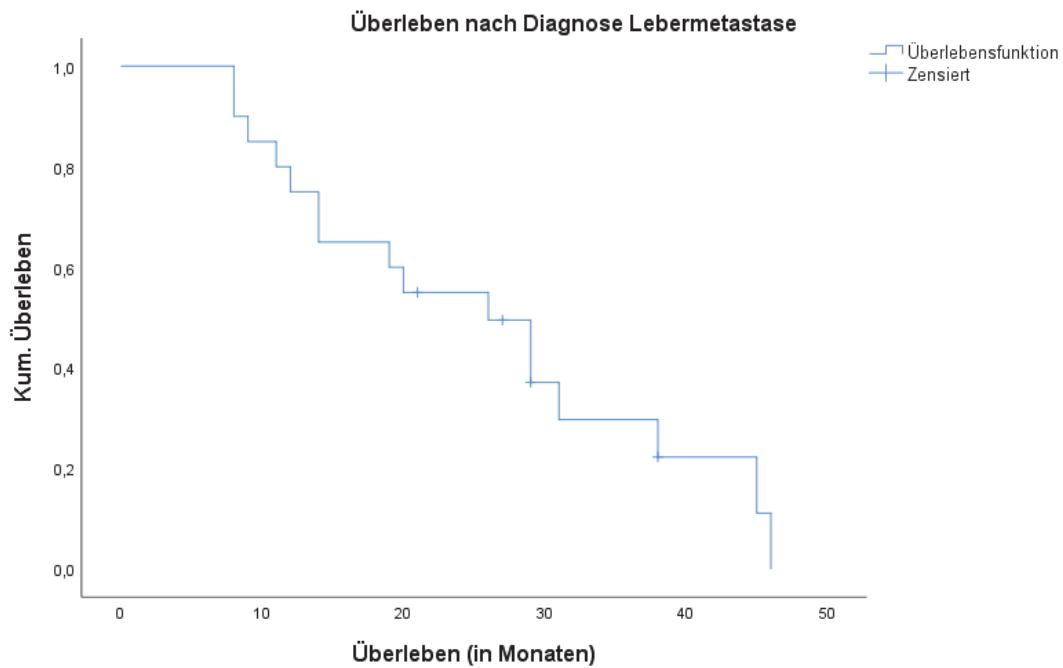


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach ED Lebermetastase

3.2.1.3 Überlebenszeit nach Therapiebeginn

Nach Therapiebeginn, d.h. ab dem Zeitpunkt der ersten TACE, beträgt das geschätzte, mediane Überleben dieses Studienkollektivs 25 Monate (95%-Konfidenzintervall: 5,64 - 44,36).

Der*die Patient*in mit der kürzesten Überlebenszeit verstarb 5 Monate nach Therapiebeginn; die längste, postinterventionelle Überlebenszeit liegt bei 42 Monaten (3,5 Jahre).

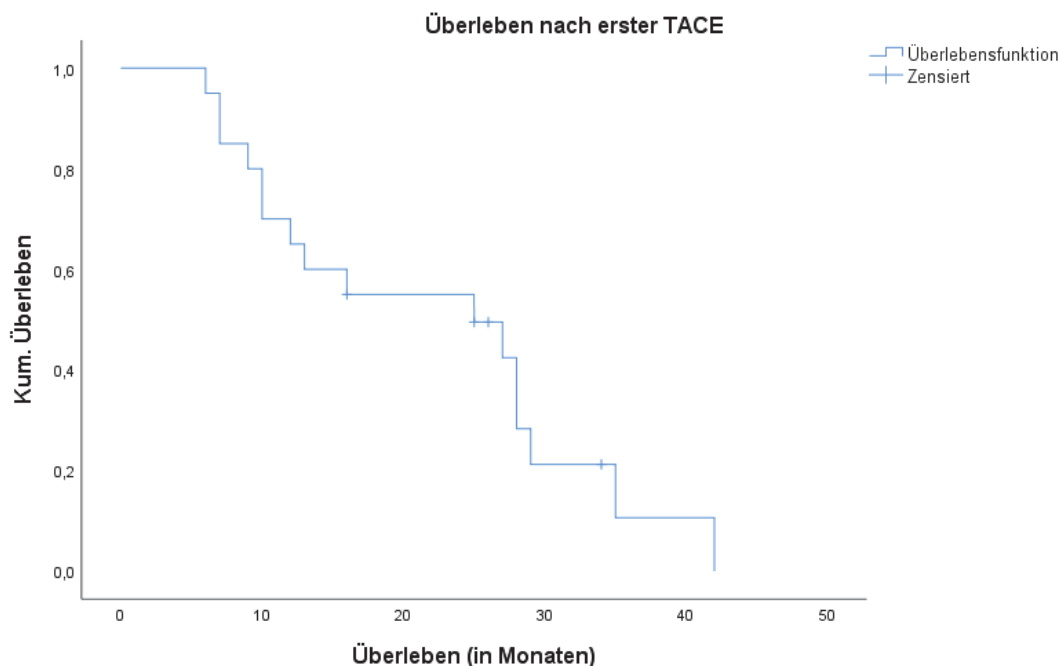


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve – medianes Überleben nach Therapiebeginn

Die nach Kaplan-Meier geschätzten, medianen Überlebenszeiten sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Übersicht der medianen Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier

Zeitpunkt	Mediane Überlebenszeit [Monate]	95%-Konfidenzintervall
nach ED AM	53	32,67 – 73,31
nach ED LM	26	14,86 – 37,14
nach 1. TACE	25	5,64 – 44,36

ED = Erstdiagnose, AM = Aderhautmelanom, LM = Lebermetastase

3.2.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Schätzung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) erfolgte ebenfalls nach der Kaplan-Meier-Methode und betrug 4 Monate (95%-Konfidenzintervall: 2,25 – 5,75).

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wies einer der Studienteilnehmer (5%) keine Progression auf und wurde zensiert.

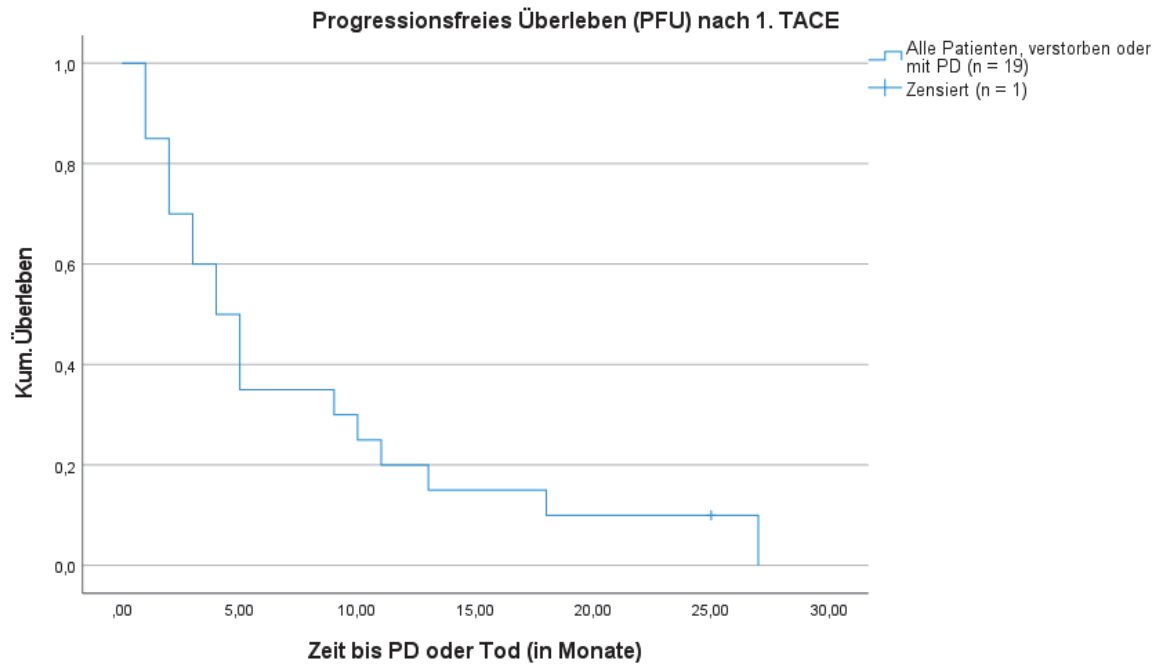


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve – medianes progressionsfreies Überleben (PFS)

4 Diskussion

Das Aderhautmelanom stellt eine sehr seltene Tumorentität dar. Bei der Hälfte der Patient*innen kommt es im Krankheitsverlauf zu einer Fernmetastasierung, wobei vorrangig die Leber betroffen ist. Mit der Diagnose von Lebermetastasen verschlechtert sich die Prognose der Patient*innen deutlich. Erfolgt nun keine Therapie, so beträgt die Überlebenszeit nur wenigen Monate (Median: 4,9 Monate) (91). Die Therapie der Aderhautmelanom-Lebermetastasen beeinflusst somit unmittelbar das Überleben der Betroffenen. Trotz jahrzehntelanger Forschung gibt es bis dato allerdings keine offizielle, standardisierte Therapieempfehlung für das metastasierte Aderhautmelanom.

Da es sich bei diesen Aderhautmelanom-Lebermetastasen in der Regel um multifokale, bilobäre Läsionen handelt, ist eine Operabilität nur in seltenen Fällen gegeben. Auch eine systemische Therapie mit Chemo- oder Immuntherapeutika konnte bislang keine signifikanten Behandlungserfolge verzeichnen (146). Für Lokaltherapieverfahren (Liver-directed Therapies) wurden bislang die längsten Überlebenszeiten publiziert. So ermittelte eine systematische Übersicht von Xu et al. hierfür das längste PFS (4,6 Monate im Median) und OS (18,7 im Median) (91).

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Effizienz der transarteriellen Chemoembolisation mit Stärkepartikeln zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen. Hierfür wurden das Therapieansprechen, die medianen Überlebenszeiten, die Toxizität und Komplikationsrate sowie weitere, patient*innen- und therapiespezifische Parameter analysiert.

Die Ergebnisse und medianen Überlebenszeiten dieses Studienkollektivs werden im Folgenden in den Literaturvergleich gestellt.

4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

Im Allgemeinen lassen sich die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse in Einklang mit vergleichbaren Studien bringen. Besondere Berücksichtigung fanden jene Studien, in welchen ebenfalls mit resorbierbaren Stärkepartikeln chemoembolisiert wurde (106; 107). Es gilt zu beachten, dass jene Stärkepartikel bislang hauptsächlich in der Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome Anwendung fanden. Somit besteht die Notwendigkeit für die Durchführung weiterer TACE-Studien mit abbaubaren Stärkepartikeln zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen, insbesondere randomisiert-kontrollierter Studien unter Einschluss größerer Stichproben.

Bezüglich der Kombination von Fotemustin und Stärkepartikeln, die den TACE-Interventionen dieser Arbeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (ca. 85%) als Chemoembolisat zugrunde lag, ergab die Suche in den Datenbanken bis dato keine entsprechenden Publikationen. Darum besteht Grund zur Annahme, dass es sich hierbei um die erste Analyse dieses Chemoembolisatgemisches zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen handelt.

4.1.1 Studienkollektiv und Studiendesign

Das Studienkollektiv dieser retrospektiven Datenanalyse beinhaltete 20 Patient*innen. Aufgrund der Seltenheit des Aderhautmelanoms mit einer Inzidenz von ungefähr 6 pro 1 Million Einwohner*innen pro Jahr, ergab sich auch in anderen Studien eine ähnlich geringe Anzahl an Studienteilnehmer*innen (siehe Tabelle 20). Eine systematische Übersicht von Rowcroft et al. zu lokregionären Therapieverfahren für Aderhautmelanom-Lebermetastasen aus dem Jahr 2020 verzeichnete vorrangig Studienkollektivgrößen von 10 bis 30 Patient*innen (85). In zwei Studien konnte unter Einschluss von 141 bzw. 201 Patient*innen das Therapieansprechen eines deutlich größeren Patient*innenkollektivs untersucht werden (90; 108).

Es zeigte sich auch, dass nur ein kleiner Teil der bislang durchgeführten TACE-Studien ein prospektives Studiendesign aufwies. In der überwiegenden Anzahl der Fälle, wie auch in dieser Studie, erfolgte eine retrospektive Datenanalyse. Gründe hierfür betreffen unter anderem die geringe Inzidenzrate des Aderhautmelanoms, sowie fehlende Therapieempfehlungen und -alternativen, die die Behandlung von Aderhautmelanom-Lebermetastasen durchwegs erschweren.

4.1.2 Alter

Das mediane Erkrankungsalter dieses Studienkollektivs lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms bei 60 Jahren. Die meisten Patient*innen erkrankten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Die Prädominanz dieser Altersgruppe stimmt mit den Erfahrungen anderer Autor*innen überein (91).

Ebenso fanden sich in diesem, als auch in weiteren Studienkollektiven, Patient*innen, die bereits sehr früh - zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr - an einem Aderhautmelanom erkrankten und hepatische Filiae ausbildeten. Gegenteilig kam es im vorliegenden Kollektiv bei 6 Patient*innen (30 %) erst nach dem 70. Lebensjahr zur Erstdiagnose des Primärtumors. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug das mediane Patient*innenalter 67,5 Jahre.

4.1.3 Geschlecht

In dieser Studie waren 65 % Prozent der Patient*innen weiblich und 35 % männlich. Somit ergab sich eine Geschlechterverteilung von ungefähr 2:1 (w:m). In der Literatur finden sich diesbezüglich unterschiedliche Angaben. So ergaben sich bei Gonsalves et al. und weiteren Studien auch erhöhte Inzidenzwerte für Männer (7; 109). Häufig zeigt sich aber ein annähernd ausgeglichenes Patient*innenkollektiv (91).

Eine rezente Studie unter Einschluss aller schwedischen Patient*innen, bei denen in der Zeit von 1980 bis 2017 ein malignes uveales Melanom diagnostiziert wurde (n = 2032), ergab: innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnosestellung wiesen Frauen bessere Überlebenszeiten auf als Männer. Allerdings zeigte sich langfristig eine erhöhte Mortalität der weiblichen Patientinnen (147). Dagegen konnten andere retrospektive Kohortenstudien mit langen Nachbeobachtungszeiträumen keinen signifikanten, geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Überleben nachweisen (13; 46). Der Einfluss des Geschlechts auf die Prognose von Patient*innen mit Aderhautmelanomen bleibt somit weiterhin Gegenstand der Forschung.

4.1.4 Aderhautmelanom

Zur Primärtherapie des Aderhautmelanoms kamen bei diesem Studienkollektiv zu 60% am häufigsten strahlentherapeutische Verfahren zum Einsatz. 6 Patient*innen erhielten eine Brachytherapie, bei 4 Patient*innen erfolgte eine Protonenbestrahlung. Bei 5 Patient*innen (25%) wurde eine Enukleation durchgeführt, sodass diese die zweithäufigste Therapie des Primärtumors darstellte. 3 Patient*innen erhielten Kombinationstherapien, bestehend aus Bestrahlung, Enukleation und/oder systemischer Therapie. Auch bei Xu et al. zählte die Brachytherapie mit 52% und die Enukleation mit 47% zu den häufigsten Therapieformen des Primärtumors (91).

Die Lokalrezidivrate konnte retrospektiv in einer Vielzahl der Fälle nicht ermittelt werden, sodass hierüber keine Aussage getroffen werden kann.

4.1.5 Lebermetastasen

Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des Aderhautmelanoms und der Erstdiagnose der Lebermetastasen betrug bei diesem Studienkollektiv zwischen 3 und 97 Monaten (Median 26,5 Monate). Die Vergleichsliteratur benennt hierfür Werte von 36 Monaten im Median mit einer Spannweite von 5 bis 240 Monaten (110).

Bezüglich des Verteilungsmusters zeigte sich bei diesem Patient*innenkollektiv ausschließlich eine multiple Lebermetastasierung, wobei in 95% der Fälle ein bilobärer Leberbefall vorlag. 90% der Lebermetastasen zeigten eine Hypervaskularisierung.

Die TACE stellte für 17 der 20 Patient*innen (85%) die häufigste Erstlinientherapie dar. Jeweils ein*e Patient*in erhielt eine systemische Chemotherapie bzw. Chemosaturation vor der TACE. Eine Operabilität der Lebermetastasen war bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen gegeben.

Xu et al. zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Diagnose von symptomatischen Lebermetastasen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko: Das Gesamtüberleben bei symptomatischen Patient*innen betrug 16 Monate im Vergleich zu 7 Monaten bei Patient*innen, die bei Diagnosestellung klinische Symptome aufwiesen (91). Dies unterstreicht die Wichtigkeit regelmäßiger Tumornachsorgekontrollen zur frühzeitigen Detektion von Lebermetastasen und die Notwendigkeit für standardisierte Empfehlungen diesbezüglich. Im Rahmen dieser Studie waren klinische Symptome den dokumentierten Anamnesebefunden nur vereinzelt zu entnehmen, sodass hierfür retrospektiv keine ausreichenden Daten erhoben werden konnten.

4.1.6 TACE und Therapieansprechen

Auch Edelhauser et al. untersuchte die TACE unter Verwendung des Chemotherapeutikum Fotemustin zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen (111). Dabei ergab sich eine nennenswert lange mediane Überlebenszeit von 28,7 Monaten. Die Autor*innen benannten unter anderem den Einsatz von Fotemustin, einem hochpotenten Chemotherapeutikum, als einen Grund für diese überdurchschnittliche Überlebenszeit. Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse ergab zudem, dass eine höhere Dosis an Fotemustin ein unabhängiger Faktor für eine längere Überlebenszeit darstellt (111).

Auch bei den in dieser Studie analysierten transarteriellen Chemoembolisationen wurde bei 18/20 Patient*innen (90%) Fotemustin als Chemotherapeutikum appliziert. Im Vergleich zu Edelhauser et al., wo die Therapie mit 50 mg/m² Körperoberfläche Fotemustin erfolgte, wurde diesem Studienkollektiv gemäß den SOP des Universitätsklinikum Graz mit 100mg/m² Fotemustin eine doppelt so hohe Dosis an Chemotherapeutikum verabreicht. Signifikante, systemische Nebenwirkungen wurden aufgrund des hohen First-Pass-Effektes in der Leber, wie erwartet, nicht beobachtet. Das Überleben dieser Patient*innenkohorte, die überwiegend mit Fotemustin und abbaubaren Stärkepartikeln chemoembolisiert wurde, kommt mit einem medianen Gesamtüberleben von 25 Monaten ab Therapiebeginn nahe an das überdurchschnittliche Ergebnis von Edelhauser et al. heran.

Edelhauser et al. zeigte des weiteren, dass nicht nur die Einzeldosis des Chemotherapeutikums für den Therapieerfolg entscheidend sei, sondern auch die sich aus konsekutiven Interventionen ergebende kumulative Dosis einen Einfluss auf das Therapieansprechen nehme (111). Bei der überwiegenden Anzahl der Patient*innen dieses Studienkollektivs wurden wiederholte TACE-Interventionen durchgeführt. Pro Patient*in betrug die Anzahl dieser im Median 3 (Range: 1-6). Die maximale Interventionsanzahl stellten 3 TACE pro Leberlappen bei 5 Patient*innen (25%) dar. Dabei wurde nach jeder TACE-Intervention in Abhängigkeit von dem in der Kontrolluntersuchung ersichtlichen Therapieansprechen, sowie etwaigen Nebenwirkungen und/oder Komplikationen, eine Empfehlung für oder gegen eine weitere Intervention ausgesprochen.

Die vollständige Devaskularisation und Nekrose der Zielläsion stellt das ultimative Behandlungsziel einer TACE dar. Es ist anzunehmen, dass höhere Dosen an Fotemustin in Kombination mit kürzeren Abständen zwischen den einzelnen Chemoembolisationen positive Aus-

wirkung auf den Behandlungserfolg, und somit die Überlebenszeit, haben (111). In der Regel sind mehrfache Interventionen für das Erreichen des Behandlungsziels notwendig, wobei sich die Frequenz und Anzahl von Patient*in zu Patient*in individuell unterscheidet. Da allerdings bis dato keine offiziellen Behandlungsempfehlungen veröffentlicht wurden, beruht das Vorgehen diesbezüglich nach wie vor auf den Erfahrungen und Empfehlungen des*der Interventionist*in, dem Beschluss des Tumorboards sowie dem Wunsch des*der Patient*in.

Bezüglich der Anwendung von abbaubaren Stärkepartikeln im Rahmen einer TACE von Aderhautmelanom-Lebermetastasen finden sich in der Literatur kaum Veröffentlichungen. Lediglich ein Fallbericht aus Japan benennt die TACE mit abbaubaren Stärkepartikeln und Cisplatin als Therapie eines 37-jährigen Aderhautmelanom-Patienten (148). Die meisten Studien in Bezug auf eine DSM-TACE finden sich zur Therapie der Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (106). Im Gegensatz dazu wurde bei der TACE von Aderhautmelanom-Lebermetastasen häufig mit Lipiodol oder Polyvinylalkohol (PVA) als Embolisationsmaterial gearbeitet. Es besteht damit Grund zu Annahme, dass es sich bei dieser retrospektiven Datenanalyse um die erste Evaluation der TACE mit Stärkepartikel zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen handelt.

Dabei liefert die TACE mit abbaubaren Stärkepartikeln mehrere Vorteile im Vergleich zu anderen, nicht-resorbierbaren Embolisationsmaterialien: durch die kurze Okklusionsdauer der tumorversorgenden Gefäße ermöglicht sie mehrfache Interventionen, insbesondere auch desselben Leberlappens und -segmentes. Da bei Aderhautmelanom-Lebermetastasen vorrangig eine multilokuläre und bilobäre Metastasierung vorliegt, sind für einen bestmöglichen Therapieerfolg in der Regel konsekutive Chemoembolisationen notwendig.

Des Weiteren verursachen resorbierbare Embolisationspartikel keine Proliferation von tumorversorgenden Kollateralen. Schicho et al. konnte auch nachweisen, dass im Rahmen einer DSM-TACE der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) weniger stark stimuliert wird als bei dem Gebrauch von Lipiodol. Somit kann die Aktivierung von proangiogenetischen Faktoren mittels resorbierbaren Stärkepartikeln unterbunden werden, was die Effizienz der Behandlungen weiter steigert (112).

Auch die Lokalkomplikationsrate ist bei Einsatz von resorbierbaren Materialien im Vergleich zu nicht-resorbierbaren, wie Lipiodol, als geringer zu erwarten. Es ist naheliegend, dass Fehlembolisationen mit resorbierbaren Materialien, welche eine HWZ von ungefähr 25 Minuten aufweisen, weniger schwergradige und langfristige Folgeschäden, beispielsweise durch Fehlembolisationen, verursachen. Direkte Vergleiche zwischen transarteriellen

Chemoembolisationen mit resorbierbaren Embolisationsmaterialien, wie DSM, und nicht-resorbierbaren, wie PVA, sind notwendig, um Ersteren eine signifikante Überlegenheit zusprechen zu können.

Die Evaluation des morphologischen Therapieansprechens nach mRECIST ergab bei diesem Studienkollektiv in 50% eine PR und in 20% eine SD. Eine PD lag bei 30% der Patient*innen vor. Bei keinem der Studienteilnehmer*innen kam es zu einem vollständigen Therapieansprechen (CR). Somit ergab sich für das untersuchte Studienkollektiv eine lokale Tumorkontrollrate von 70%, definiert als Kombination aus CR, PR und SD. Im Vergleich dazu betrug die Tumorkontrollrate bei Edelhauser et al. 43% (CR 0%, PR 14%, SD 29%) (111). Das Gesamtansprechen (RR, response rate), definiert als CR und PR, betrug in dieser Studie 50%.

Eine komplette bildmorphologische Remission konnte in dieser, wie auch in einer Vielzahl anderer Studien, nicht nachgewiesen werden. In manchen Studien konnte bei vereinzelt Patient*innen eine CR erreicht werden (86; 90; 113). Diese Tatsache betont das aggressive Wachstumsverhalten und die hohe Therapieresistenz von Aderhautmelanom-Lebermetastasen. Aufgrund dieser äußerst niedrigen Anzahl an kompletten Remissionen konnte bislang nicht untersucht werden, ob eine erfolgreiche Therapie der Lebermetastasen langfristig auch nachhaltig die Prognose der Patient*innen mit metastasierten Aderhautmelanomen verbessert. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass die lokoregionären Therapien für Aderhautmelanom-Lebermetastasen einen rein palliativen Therapieansatz darstellen und eine Kuration der Patient*innen im metastasierten Erkrankungsstadium nach aktuellem Forschungsstand nicht ohne weiteres möglich ist.

Tabelle 20 liefert eine Übersicht des Therapieansprechens vergleichbarer Studien. Es zeigt sich, dass die Ergebnisse des in dieser Studie untersuchten Patient*innenkollektivs mit einer Responserate von 50% (CR plus PR) mit den Ergebnissen der Studienliteratur vereinbar sind.

Tabelle 20: Übersicht vergleichbarer Studien zur TACE bei Aderhautmelanom-Lebermetastasen.

Studie	N	Chemo- therapeutikum	Embolisat	CR (n)	PR (n)	RR (%)	Med. OS (Monate)
Mavligit'88 (113)	30	Cisplatin	PVA	1	13	46%	11
Feun'94 (114)	4	Cisplatin	Lipiodol, GF	0	2	50%	7
Bedikian'95 (90)	44	Cisplatin Dacarbazin, Dac- tinomycin, Vin- cristin, Vinblastin	PVA	1	15	36%	6
Patel'05 (86)	24	BCNU	Lipiodol, GF	1	4	21%	5,2
Vogl'07 (107)	12	Mitomycin C	Lipiodol, DSM	0	3	25%	19,5
Huppert'09 (115)	14	Cisplatin Carboplatin	PVA	0	8	57%	12 18
Dayani'09 (116)	21	Mitomycin C Cisplatin Doxorubicin	Ethiodol, GF				7,6
Schuster'10 (117)	25	Fotemustin Cisplatin		0	4	16%	6
Edelhauser'11 (111)	21	Fotemustin	Saline Lipiodol	0	3	14%	28,7
Sakane'12 (118)	1	Cisplatin	DSM				
Gonsalves'15 (109)	50	BCNU	GF				7,1
Valpione'15 (108)	141	CPT-11					16,5
Shibayama'16 (119)	29	Cisplatin	GF	0	6	21%	23
Schicho'18 (120)	20	Cisplatin, Mitomycin, Gemcitabin	DSM	0	17	40%	

N = Patientenzahl; **CR** = komplette Response; **PR** = partielle Response; **RR** = Responderate (Gesamtansprechen); **med. OS** (overall survival) = medianes Gesamtüberleben; **PVA** = Polyvinylalkohol; **DSM** = Degradable starch microspheres; **GF** = Gelatine foam; **BCNU** = Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea (Carmustin); **CPT-11** = Camptothecin-11 (Irinotecan)

4.1.7 Toxizität und Komplikationen

Postinterventionell stellte in dieser Studie das Postembolisationssyndrom (PES) die häufigste Nebenwirkung dar. 8/20 Patient*innen (40%) beklagten in den Tagen nach der Intervention Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome konnten mittels analgetischer und antiemetischer Medikation ausreichend behandelt werden und sistierten nach wenigen Tagen. Bei Shibayama et al. war eine ähnliche Prozentzahl an Patient*innen (ca. 35%) von einem PES betroffen (119). Eine periinterventionelle Gabe von Analgetika und Antiemetika kann als Prophylaxe eines PES dienen (147).

5 Patient*innen dieses Studienkollektivs entwickelten postinterventionell eine Cholezystitis, die in 3 dieser Fälle eine antibiotische Therapie erforderte. Bei einem dieser Patient*innen musste in diesem Zusammenhang die Indikation zu einer Cholezystektomie gestellt werden. Zusammenfassend ergab sich somit für einen Teil der Patient*innen die Notwendigkeit einer postinterventionellen Therapie, die mit einem prolongierten, stationären Aufenthalt von mehr als 48 Stunden einherging (Grad 3 gemäß CIRSE und CTCAE-V5.0 Kriterien). Langfristige Folgeschäden, sowie schwergradige oder lebensbedrohliche Komplikationen, konnten nicht in Zusammenhang mit den TACE-Interventionen gebracht werden. Therapieabbrüche aufgrund von periinterventionellen Komplikationen blieben ebenfalls aus. Die DSM-TACE stellt damit ein sicheres und risikoarmes interventionell-radiologisches Verfahren dar, was auch von anderen Autor*innen bestätigt wurde (120).

Ein Anstieg der Transaminasen, sowie weiterer Laborparameter wie der LDH, AP, GGT, des Bilirubins und auch des CRP, ergab sich postinterventionell regelmäßig. Da die Erhebung der Laborparameter aber retrospektiv Lücken aufwies und nicht standardisiert erfolgte, wurde eine quantitative, statistische Auswertung nicht durchgeführt. Die Durchsicht der Laborergebnisse zeigte aber, dass sich die relevanten Laborparameter allesamt nach wenigen Wochen rückläufig verhielten und in aller Regel auch wieder normalisierten. Auch bei Shibayama et al. kam es nach der TACE mit Cisplatin und Gelatineschwamm bei allen Patient*innen zu einem transienten Anstieg der Leberenzyme (119).

Für den Einsatz der in dieser Studie verwendeten Stärkepartikel spricht, dass aufgrund ihrer raschen Resorbierbarkeit das Risiko für eine Langzeitschädigung des gesunden Leberparenchyms, sowie benachbarter Organsysteme, als gering anzunehmen ist. Um diese

hypothetische Überlegenheit resorbierbarer Embolisationsmaterialien wissenschaftlich zu belegen, sind allerdings vergleichende Studien zwischen der TACE mit resorbierbarem und jener mit nicht-resorbierbarem Embolisationsmaterial erforderlich.

4.1.8 Extrahepatische Metastasierung und Zweitlinientherapie

Jeweils 7 Patient*innen dieses Studienkollektivs entwickelten bei progredientem Krankheitsverlauf extrahepatische Metastasen in der Lunge, sowie subkutan bzw. in den Weichteilen. Zu einer ossären Metastasierung kam es bei 4, zu einer lymphogenen bei 3 Patient*innen. Gehirn, Magen, Peritoneum und die Brustdrüse stellten seltene Metastasierungsorte dar.

Auch bei anderen Autor*innen stellten die Lunge, Weichteile und Subkutis, sowie das Skelett die zweit- bzw. dritthäufigsten extrahepatischen Metastasierungsorte des Aderhautmelanoms dar (110).

In Anbetracht eines progressiven Krankheitsverlaufes erhielten 14 von 20 Patient*innen eine oder mehrere Zweitlinientherapien, häufig in Kombination. Am häufigsten erfolgte die Anwendung von Fotemustin + Sorafenib, sowie Ipilimumab. Weitere angewandte, systemische Chemotherapeutika stellten Cisplatin, Gemcitabin, Treosulfan und Trofosfamid dar. Als Immuntherapeutika kamen vereinzelt auch Nivolumab oder Pembrolizumab zum Einsatz.

Die Analyse des Therapieanprechens der Zweitlinientherapien stellte zwar nicht das Ziel dieser Studie dar, dennoch lässt sich bei Betrachtung der Krankheitsverläufe erkennen, dass auch durch diese systemischen Therapien keine auffällige Verlängerung der Überlebenszeit zustande kam.

In der Literatur wird die Responderate der systemischen Chemotherapie zur Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms mit < 1% als sehr gering angegeben (90). Daraus lässt sich eine hohe Resistenz dieser Tumorentität gegenüber Chemotherapeutika ableiten, die sie von dem malignen Melanom der Haut unterscheidet. Die durchschnittlichen Überlebenszeiten, die mit einer systemischen Chemotherapie erreicht wurden, liegen zwischen 4,6 und 17 Monaten (88). Vereinzelt ergaben sich deutlich bessere Ergebnisse: so konnte unter Fotemustin bei Leyvraz et al. ein 5-jähriges Überleben beobachtet werden (121). Doch die Nebenwirkungsrate kann insbesondere bei Fotemustin, wie auch bei anderen Chemotherapeutika, die Lebensqualität der Patient*innen stark einschränken (82).

Die Immuntherapie konnte in der Behandlung metastasierter kutaner Melanome eine entscheidende Verbesserung der Überlebenszeit bewirken (93). Ob sich dieser Benefit aber auch auf okuläre Melanome übertragen lässt, ist weiterhin Gegenstand der Forschung (122). Die besten Ergebnisse mit einem Gesamtüberleben von ca. 19 Monaten konnten bislang durch eine Kombination verschiedener Immuntherapeutika erreicht werden, so beispielsweise mit Ipilimumab + Pembrolizumab (93) oder Nivolumab + Ipilimumab (123).

Genetisch liegen dem Aderhautmelanom vorrangig Mutationen der GNAQ/11- und BAP1-Gene zugrunde. Auf der Ebene der zielgerichteten, molekularen Therapien erfolgten die meisten Studien zu MAPK-Inhibitoren, wie Sorafenib. Hierbei ergaben sich bei einer Monotherapie, sowie Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika, eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten (Range: 3 – 12 Monate) (82). Die häufigste systemische Zweitlinientherapie des metastasierten Aderhautmelanoms stellte bei diesem Studienkollektiv eine ebensolche Kombination aus Fotemustin und Sorafenib dar.

4.1.9 Überleben

Die Überlebenszeit von Patient*innen mit Aderhautmelanom-Lebermetastasen beläuft sich ohne Therapie auf wenige Monate (91). Eine effiziente Therapie dieser Lebermetastasen trägt somit entscheidend zur Prognoseverbesserung dieser Patient*innengruppe bei.

Nach Diagnosestellung des Primärtumors betrug die mediane Überlebenszeit dieses Studienkollektivs 53 Monate (95%-KI: 32,67 – 73,31). Nach einem Zeitintervall von 26,5 Monaten im Median kam es zur Ausbildung von Lebermetastasen. Ab diesem Zeitpunkt, d.h. ab Diagnosestellung der Lebermetastasen, reduzierte sich die mediane Überlebenszeit auf 26 Monate (95%-KI: 14,86 – 37,14). Daher erfolgte bei untersuchtem Patient*innenkollektiv die rasche Indikationsstellung und Durchführung einer TACE. Das mediane Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung der Lebermetastasen und dem Therapiebeginn betrug 2,4 Monate. Nach der ersten TACE-Intervention, d.h. ab Therapiebeginn, wiesen die Patient*innen eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten (95%-KI: 5,64 – 44,36) auf.

Die medianen Überlebenszeiten, sowie das mediane PFS, wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode erhoben. Letzteres betrug bei diesem Studienkollektiv 4 Monate (95%-KI: 2,25 – 5,75).

In der letzten Spalte von Tabelle 20 sind die medianen Überlebenszeiten (mean OS) anderer Studien aufgeführt. Es zeigt sich im Vergleich, dass die Überlebenszeiten dieses Studienkollektivs in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien gebracht werden können, wobei sie sogar als tendenziell überdurchschnittlich angesehen werden können. Hierfür kommen verschiedene Ursachen in Betracht: die TACE stellte für 85% der Patient*innen die Erstlinientherapie zur Behandlung ihrer Lebermetastasen dar. Dabei erfolgten die Chemoembolisationen dieses Studienkollektivs zu 86% vorrangig mit dem hochpotenten Chemotherapeutikum Fotemustin in hoher Dosierung (100mg/m² Körperoberfläche), welches in Kombination mit resorbierbaren Stärkepartikeln als Chemoembolisatgemisch appliziert wurde. Die potenziellen Vorteile resorbierbarer Embolisationsmaterialien wurden in 4.1.6 erläutert.

Diverse Studien konnten mittels multivariaten Analysen Faktoren herausarbeiten, die das Therapieansprechen, und somit auch das Überleben und die Prognose der Patient*innen weiter positiv beeinflussen. In der Metaanalyse von Khoja et al. erfolgte die Untersuchung dieser, das Gesamtüberleben- und PFS-beeinflussenden, Faktoren unter Berücksichtigung von 29 Studien im Zeitraum 2000 bis 2016 (124). Von 912 in der Studie berücksichtigten Patient*innen wurden 231 mit einer TACE behandelt. In Anlehnung an diese Metaanalyse können Faktoren, die die Prognose von Patient*innen mit hepatisch metastasierten Aderhautmelanomen signifikant positiv beeinflussen, zusammengefasst werden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Signifikante Einflussfaktoren auf das mediane OS in der Literatur.

Autor	Positive Einflussfaktoren
Edelhauser (111)	geringes hepatisches Tumolvolumen Fotemustin (hochdosiert)
Xu (91)	Alter < 60 Jahre weibliches Geschlecht keine Ziliarkörperbeteiligung längeres Zeitintervall zwischen ED AM und ED LM (21)

	geringe Anzahl an Leberläsionen
Bedikian (90)	normwertige AP, LDH und Bilirubin
Rietschel (125)	weibliches Geschlecht nur extrahepatische Metastasierung komplette Remission 2 Monate nach Therapiebeginn
Kodjikian (126)	keine Ziliarkörperbeteiligung geringe Anzahl an Leberläsionen (< 10) komplette Resektion der Lebermetastasen
Huppert (115)	t/LV < 25%
Patel (86)	t/LV < 20%
Schuster (117)	normwertige LDH
Shibayama (119)	t/LV < 25% normwertige LDH und AP vor TACE

ED = Erstdiagnose, AM = Aderhautmelanom, LM = Lebermetastase, t/LV = Verhältnis von Tumorlast zu gesamten Lebervolumen, LDH = Laktatdehydrogenase, AP = Alkalische Phosphatase, TACE = Transarterielle Chemoembolisation

Bezüglich der Laborparameter konnte im Rahmen mehrerer Studien nachgewiesen werden, dass eine Erhöhung der LDH und AP vor Therapiebeginn als prognostisch ungünstig zu werten ist (90; 117; 119). Die Korrelation zwischen einem erhöhten Wert der LDH im Labor und schlechterem Outcome bezüglich des Krankheitsverlaufes zeigte sich auch bei Patient*innen mit kutanen Melanomen unter Immuntherapie (Ipilimumab) (127). Es gilt, jene Einflussfaktoren im Rahmen weiterer Studien auf Signifikanz und Aussagekraft zu überprüfen.

Um endgültige Aussage über die Effektivität der einzelnen, zur Therapie des metastasierten Aderhautmelanoms zur Verfügung stehenden, Behandlungsoptionen treffen zu können sind ebenfalls weitere prospektive, randomisierte Vergleichsstudien erforderlich. In der Metanalyse von Khoja et al. konnte ein medianes PFS von 5,2 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 14,6 Monaten für lokoregionäre Therapieverfahren ermittelt werden (124). Eine große, aktuelle Metaanalyse von Rantala et al. untersuchte das Gesamtüberleben von 2494 Patient*innen mit metastasiertem Aderhautmelanom unter Einschluss von 78 Studien in der Zeit von 1980 bis 2017 (128). Es konnte gezeigt werden, dass sich die medianen Überlebenszeiten zwischen den aktuell zur Verfügung stehenden

Therapieoptionen nur unwesentlich unterscheiden. Etwaige Diskrepanzen sind vorrangig auf uneinheitliche Studiendesigns, Einschlusskriterien sowie die Inhomogenität der Studienkollektive zurückzuführen. Die hierdurch entstandenen Bias erschweren einen direkten Vergleich.

Dagegen wiesen bei Xu et al. lokoregionäre Therapieverfahren im Vergleich zu systemischen Chemo- und Immuntherapien bessere Gesamtüberlebenszeiten auf (91). Ein direkter Vergleich zwischen den unterschiedlichen lokoregionären Therapieverfahren ist allerdings noch ausstehend, wenngleich sich die TACE im Vergleich zur Chemosaturation bzw. zur Chemoinfusion hinsichtlich des Therapieansprechens vereinzelt als überlegen darstellte (90).

Auch die im Rahmen dieser Studie erhobenen Überlebenszeiten sprechen dafür, dass es sich bei der transarteriellen Chemoembolisation mit Stärkepartikeln um ein effizientes und risikoarmes Therapieverfahren zur Behandlung von Aderhautmelanom-Lebermetastasen handelt, unter welchem eine Verlängerung der Überlebenszeit für Patient*innen zu erwarten ist.

4.2 Limitationen

Da dieser Arbeit ein retrospektives Studiendesign zugrunde liegt, konnte die Datenerhebung nicht hinsichtlich aller Parameter vollständig vorgenommen werden. Daraus resultiert eine erhöhte allgemeine Fehleranfälligkeit. Die fehlende Kontrollgruppe und Randomisierung beeinträchtigen zudem die Aussagekraft.

Durch die Monozentrität dieser Studie einerseits, aber auch durch die geringe Inzidenz des Aderhautmelanoms generell, ergab sich eine geringe Stichprobengröße von $n = 20$. Hiermit war eine induktiv-statistische, multivariate Analyse nicht zielführend, sodass Zusammenhänge potenzieller Einflussgrößen auf das Überleben und das Therapieansprechen nicht untersucht werden konnten.

Aufgrund der ausgedehnten Nachbeobachtungszeiträume ergaben sich teilweise nur eingeschränkt vergleichbare Rahmenbedingungen. Histologische und genetische Untersuchungsergebnisse waren lediglich bei einem geringen Teil der Patient*innen zu erheben, sodass diese Parameter nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Somit konnte die zunehmend erforschte Tumorbiologie als Prognoseparameter für das Metastasierungsrisiko nicht berücksichtigt werden. Ebenso verhielt es sich bezüglich der Haut- und Irisfarbe, sowie der Symptomlast der Patient*innen. Hinsichtlich der erhobenen

Laborparameter ergab sich ebenfalls eine hohe Variabilität zwischen den Studienteilnehmer*innen.

Auf eine weitere Stratifizierung wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße verzichtet. So wurden auch zwei Patient*innen mit einem Uvealmelanom des Ziliarkörpers in die Studie eingeschlossen.

Obwohl die Kombination aus Fotemustin und abbaubaren Stärkepartikeln in mehr als 80% der 72 untersuchten transarteriellen Chemoembolisationen als Chemoembolisat verwendet wurde, kamen teilweise auch Lipiodol und andere Chemotherapeutika zum Einsatz. Eine klare Aussage bezüglich des Therapieansprechens bei Verwendung jener resorbierbaren Stärkepartikel ist somit nur unter Vorbehalt möglich.

Im Laufe des Jahrzehnts haben sich auch die radiologischen Untersuchungsmodalitäten modernisiert, sodass sich die CT-Aufnahmen aus dem Jahr 2009 durchaus von den rezenten Aufnahmen qualitativ unterscheiden. So entstanden unter Umständen Messungenauigkeiten bezüglich des Durchmessers der Lebermetastasen. Auch eine Volumetrierung der intrahepatischen Tumorlast wurde nicht durchgängig vorgenommen. Bei extern durchgeführten Untersuchungen konnten die Aufnahmen teilweise nicht im PACS eingesehen und nachvollzogen werden, sodass in diesen Fällen nur die schriftlichen Befundergebnisse im Zuge der Datenerhebung berücksichtigt wurden.

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

In Anbetracht einer medianen Überlebenszeit von 25 Monaten ab Therapiebeginn, konnte bei diesem Studienkollektiv im Literaturvergleich eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit verzeichnet werden. So kann die im Rahmen dieser Studie untersuchte TACE mit resorbierbaren Stärkepartikeln als eine effektive und mit akzeptablen Risiken verbundene Behandlungsoption zur Therapie von Aderhautmelanom-Lebermetastasen angesehen werden. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen und Komplikationen traten bei keinem der 20 Studienteilnehmer*innen auf.

Zur abschließenden Klärung des Stellenwertes der TACE mit resorbierbaren Stärkepartikeln innerhalb der verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom bedarf es weiterer, vornehmlich prospektiver und randomisierter Vergleichsstudien mit Einschluss größerer Stichproben. Darum sollte die Therapie dieser Patient*innen weiterhin im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Um den Behandlungserfolg der Patient*innen langfristig zu verbessern, bedarf es auch einer Weiterentwicklung bereits bestehender, sowie gegebenenfalls neuer Therapieoptionen. Einige Therapieansätzen werden aktuell noch in frühen klinischen Studien der Phase I oder II untersucht. Auch zur alternativen Therapieoption, der Chemosaturation, wird aktuell eine Phase-III-Studie an ca. 40 Zentren in Europa und den USA durchgeführt.

Anfang des Jahres 2022 erfolgte mit dem bispezifischen Fusionsprotein Tebentafusp die erste Zulassung einer neuartigen Anti-Tumor-Therapie zur Behandlung des therapierefraktären, metastasierten Aderhautmelanoms in der Europäischen Union. Für dieses Therapeutikum konnte im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie mit 378 Patienten eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 73% (vs. 59% in der Kontrollgruppe) (129).

Da sich zum aktuellen Zeitpunkt die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit metastasierten Aderhautmelanomen im deutschsprachigen Raum sehr inhomogen gestaltet (78), ist die Etablierung einer standardisierten, evidenzbasierten Leitlinie für eine zufriedenstellende Behandlung dieser Patient*innengruppe dringend erforderlich.

5 Literaturverzeichnis

1. **Shields, C. L. et al.** Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol.* 2012, Bde. Strabismus 16, 10–16.T
2. **Singh AD, Bergman L, Seregard S.** Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin N Am.* 2005, 18(1):75–84.
3. **Rodrigues, M. et al.** So close, yet so far: discrepancies between uveal and other melanomas. A position paper from UM Cure 2020. *Cancers.* 2019, 11, e1032.
4. **Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, Carvajal RD, Belfort RN, Jia R, Shields JA, Damato BE.** Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020, Apr 9;6(1):24.
5. **Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM.** Uveal melanoma as a target for immunotherapy. *Ann Transl Med.* 2016, 4(9):172–182 17.
6. **Weis, E., Shah, C. P., Lajous, M., Shields, J. A. & Shields, C. L.** The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta- analysis. *Arch. Ophthalmol.* 2006, 124, 54–60.
7. **Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E und EURO CARE Working Group.** Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007, Dec;114(12):2309-15.
8. **Kivelä T.** The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol.* 2009, 93(9): 1129–1131.
9. **Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR et al.** Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009, 127(8): 989–998.
10. **Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI.** Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2015, 99(11): 1550–1553.
11. **Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, Atalay HT, Manjandavida FP, Pieretti G et al.** Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol.* 2013, 27(3): 197–201.
12. **Singh AD, Schoenfield LA, Bastian BC, Aziz HA, Marino MJ, Biscotti CV.** Congenital uveal melanoma? *Surv Ophthalmol.* 2016, Bde. 61(1): 59–64.
13. **Kujala, E., Mäkitie, T. & Kivelä, T.** Very long- term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003, 44, 4651–4659.
14. **Bowling, Brad.** *KANSKI's Klinische Ophthalmologie. Ein systemischer Ansatz, 8. Auflage.* s.l. : Elsevier, 2017.
15. **Rodrigues, M. et al.** So close, yet so far: discrepancies between uveal and other melanomas. A position paper from UM Cure 2020. . *Cancers.* 2019, Bd. 11, e1032.
16. **Fallico M, Raciti G, Longo A, Reibaldi M, Bonfiglio V, Russo A, et al.** Current molecular and clinical insights into uveal melanoma (Review). *International Journal of Oncology.* 2021, 58: 10.
17. **Network., Cancer Genome Atlas.** Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015, 161: 1681–1696.

18. **Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al.** Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010, 363: 2191–2199.
19. **Yu F, Luo J, Mo J, Liu G, Kim YC, Meng Z, et al.** Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell*. 2014, 25: 822–830.
20. **Ferguson R. et al.** Genetic markers of pigmentation are novel risk loci for uveal melanoma. *Sci. Rep.* 2016, 6, 31191.
21. **Lenha Mobuchon et al.** Different Pigmentation Risk Loci for High-Risk Monosomy 3 and Low-Risk Disomy 3 Uveal Melanomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022, Bd. Volume 114, Issue 2, 302–309.
22. **Schmidt-Pokrzywniak, A., Jöckel, K.- H., Bornfeld, N., Sauerwein, W. & Stang, A.** Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2009, 116, 340–348.
23. **Kaliki S. & Shields C. L.** Focal Points 2015 Module: Choroidal Nevus. *American Academy of Ophthalmology*. 2015.
24. **Vader, M. J. C. et al.** GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br. J. Cancer*. 2017, 117, 884–887 .
25. **Singh, A. D., Kalyani, P. & Topham, A.** Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005, 112, 1784–1789 .
26. **Shields, C. L. et al.** Choroidal nevus imaging features in 3,806 cases and risk factors for transformation into melanoma in 2,355 cases: the 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2018, 39, 1840–1851.
27. **Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC.** Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998, 105: 195–198.
28. **Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G.** BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013, 13(3): 153–159.
29. **Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, Mayne K, Crabtree M, Gragoudas ES et al.** Clinical characteristics of uveal melanoma in patients with germline BAP1 mutations. *JAMA Ophthalmol*. 2015, 133(8): 881–887.
30. **Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL.** Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005, 112(9): 1599–1607.
31. **Guénel P, Laforest L, Cyr D, Févotte J, Sabroe S, Dufour C et al.** Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case–control study in France. *Cancer Causes Control*. 2001, 12: 451–459.
32. **Nayman, T., Bostan, C., Logan, P. & Burnier, M. N.** Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr. Eye Res*. 2017, 42, 1085–1093.
33. **Sliney, D. H.** How light reaches the eye and its components. *Int. J. Toxicol*. 2002, 21, 501–509.
34. **Richtig E., Langmann G., Müllner K. & Smolle J.** Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. *Ophthalmologica*. 2004, 218, 111–114.
35. **Scélo, G. et al.** Associations between ocular melanoma and other primary cancers: an international population-based study. *Int. J. Cancer*. 2007, 120, 152–159.

36. **Abdel-Rahman, M. H., Pilarski, R., Ezzat, S., Sexton, J. & Davidorf, F. H.** Cancer family history characterization in an unselected cohort of 121 patients with uveal melanoma. *Fam. Cancer*. 2010, 9, 431–438.
37. **Damato EM, Damato BE.** Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology*. 2012, 119(8): 1582–1589.
38. **Shields, C. L. et al.** Clinical survey of 3680 iris tumors based on patient age at presentation. *Ophthalmology*. 2012, 119, 407–414.
39. **Damato, B. E.** Tumour fluorescence and tumour-associated fluorescence of choroidal melanomas. *Eye*. 1992, 6, 587–593.
40. **Coleman, D. J. et al.** High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology*. 2004, 111, 1344–1351.
41. **Shields, C. L. et al.** Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients. *Retina*. 2016, 36, 1493–1505 .
42. **Ferreira, T. et al.** MRI of uveal melanoma. *Cancers*. 2019, 11, E377 .
43. **Shields, C. L. et al.** Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period. *Ophthalmology*. 2017, 124, 1523–1531.
44. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology*. 2011, 118, 396–401 .
45. **AJCC Ophthalmic Oncology Task Force.** International validation of the American Joint Committee on Cancer’s 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015, 133, 376–383.
46. **Collaborative Ocular Melanoma Study Group.** The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch. Ophthalmol*. 2006, 124, 1684–1693.
47. **Singh AD, Turell ME, Topham AK.** Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011, 118(9): 1881–1885.
48. **Shields, C. L., Shields, J. A., Perez, N., Singh, A. D. & Cater, J.** Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002, 109, 225–234.
49. **Parker T, Rigney G, Kallos J, Stefko ST, Kano H, Niranjana A, Green AL, Aziz T, Rath P, Lunsford LD.** Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020, 21(11):1526-1536.
50. **Bellerive, C. et al.** Local failure after episcleral brachytherapy for posterior uveal melanoma: patterns, risk factors, and management. *Am. J. Ophthalmol*. 2017, 177, 9–16.
51. **Diener-West, M., et al.** Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J. Clin. Oncol*. 2004, 22, 2438–2444.
52. **Richtig E, Langmann G, Schlemmer G, et al.** Verträglichkeit und Wirksamkeit einer adjuvanten Interferon-alfa-2b-Behandlung beim Aderhautmelanom. *Der Ophthalmologe*. 2006, 103: 506-11.
53. **DeParis, S. W. et al.** External validation of the Liverpool uveal melanoma prognosticator online. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016, 57, 6116–6122.
54. **Grehn, Franz.** *Augenheilkunde. 32., erweiterte Auflage.* s.l.: Springer, 2019.

55. **Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al.** Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010, 330: 1410–1413.
56. **Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al.** Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017, 32: 204–220. e15.
57. **Rai, K. et al.** Germline BAP1 alterations in familial uveal melanoma: BAP1 in familial uveal melanoma. *Genes Chromosomes Cancer*. Bd. 2017, 56, 168–174.
58. **Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, et al.** Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nature Genetics*. 2013, 45: 933–936.
59. **Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, Turaka K, Tavallali A, Shields JA.** Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology*. 2011, 118: 396–401.
60. **Bol KF, Donia M, Heegaard S, Kiilgaard JF, Svane IM.** Genetic Biomarkers in Melanoma of the Ocular Region: What the Medical Oncologist Should Know. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21: 5231.
61. **Jager MJ, Brouwer NJ, Esmaeli B.** The Cancer Genome Atlas Project: an Integrated Molecular View of Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2018, 125: 1139–1142.
62. **Damato, B., et al.** Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2011, 30, 285–295.
63. **Krantz, B.A., et al.** Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin. Ophthalmol*. 2017, 11, 279–289.
64. **Barker, C. A. & Salama, A. K.** New NCCN guidelines for uveal melanoma and treatment of recurrent or progressive distant metastatic melanoma. *J. Natl Compr. Cancer Netw*. 2018, 16, 646–650.
65. **Nathan, P. et al.** Uveal melanoma UK national guidelines. *Eur. J. Cancer*. 2015, 51, 2404–2412.
66. **Vogl, Thomas J., Reith, Wolfgang und Rummeny, Ernst J.** *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Berlin, Heidelberg:Springer, 2011. 978-3-540-87667-0.
67. **Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A.** Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016, 241(15):1639-1652.
68. **Vidal-Vanaclocha F.** The Prometastatic Microenvironment of the Liver. . *Cancer Microenvironment*. 2008, 1: 113–129.
69. **Van den Eynden GG, Majeed AW, Illemann M, Vermeulen PB, Bird NC, Høyer-Hansen G, et al.** The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. *Cancer Research*. 2013, 73: 2031–2043.
70. **Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, Krishnakumar S.** Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Current Eye Research*. . 2007, 32: 281–290.
71. **Yoshida M, Selvan S, McCue PA, DeAngelis T, Baserga R, Fujii A, et al.** Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2014, 27: 297–308.

72. **Zhu B, Lin N, Zhang M, Zhu Y, Cheng H, Chen S, et al.** Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis via interleukin-8 in hepatocellular carcinoma. *Journal of Translational Medicine*. 2015, 13: 365.
73. **McCarthy C, Kalirai H, Lake SL, Dodson A, Damato BE, Coupland SE.** Insights into genetic alterations of liver metastases from uveal melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2016, 29: 60–67.
74. **Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al.** Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016, 122: 3344–3353.
75. **Rossi E, Croce M, Reggiani F, Schinzari G, Ambrosio M, Gangemi R, Tortora G, Pfeffer U, Amaro A.** Uveal Melanoma Metastasis. *Cancers*. 2021, 13, S. 5648.
76. **Hofer, Matthias.** *Sono Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg. 8. Auflage.* Stuttgart : Thieme, 2015. 9783131029188.
77. **Hofer, Matthias.** *CT-Kursbuch: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg. 8. Auflage.* s.l. : Diamed Verlag, 2014. 9783938103234.
78. **Steeb T, Wessely A, Alter M et al.** German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG, committee ocular melanoma). Patterns of care and follow-up care of patients with uveal melanoma in German-speaking countries: a multinational survey of the German Dermatologic Cooperativ Group (DeCOG). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021, Jun;147(6):1763-1771.
79. **Haimerl M, Wächterl M, Platzeck I et al.** Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med Imaging*. 2013, 13:41.
80. **Bluemke DA, Sahani D, Amendola M et al.** Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology*. 2005, 237 (1): 89-98.
81. **Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V et al.** Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institute Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009, Nov;35(11):1192-7.
82. **Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, Silva P, et al.** Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers*. 2020, 12: 2557.
83. **Bale, R., et al.** Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. *Cardiovasc. Interv. Radiol*. 2016, 39, 1128–1135.
84. **Eichler, K., et al.** MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) in patients with liver metastases of uveal melanoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*. 2014, 28, 1756–1760.
85. **Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, Banting S, Knowles B.** Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HBP (Oxford)*. 2020, Apr;22(2):497-505.
86. **Patel, K., et al.** Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: Results of a phase II study. *Melanoma Res*. 2005, 15, 297–304.
87. **Sato, T.** Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin. Oncol*. 2010, 37, 127–138.
88. **Levey, A.O., et al.** Predictors of Overall and Progression-Free Survival in Patients with Ocular Melanoma Metastatic to the Liver Undergoing Y90 Radioembolization. *Cardiovasc. Interv. Radiol*. 2020, 43, 254–263.
89. **Pons, F., et al.** Metastatic uveal melanoma: Is there a role for conventional chemotherapy?—A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res*. 2011, 21, 217–222.

90. **Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, Carrasco CH, Khorana S, Plager C et al.** Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995, 76:1665-1670.
91. **Xu, L.T., et al.** Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Treatment Trends and Outcomes. *Ocul. Oncol. Pathol.* 2019, 5, 323–332.
92. **Bol, K.F. et al.** Real-World Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers*. 2019, 11, 1489.
93. **Kirchberger, M.C., et al.** Real world experience in low-dose ipilimumab in combination with PD-1 blockade in advanced melanoma patients. *Oncotarget*. 2018, 9, 28903–28909.
94. **Triozzi, P.L., Eng, C. und Singh, A.D.** Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer Treat. Rev.* 2008, 34, 247–258.
95. **Niederhorn, A., et al.** Response of patients with metastatic uveal melanoma to combined treatment with fotemustine and sorafenib. *Acta Ophthalmol.* 2014, 92, e696–e697.
96. **Boese-Landgraf J et al.** *Regionale Tumorthherapie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2013.
97. **Fety R, Lucas C, Solere P et al.** Hepatic intra-arterial infusion of fotemustine: pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992, 31:118-122.
98. **Ernst O, Sargent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L’Herminé C.** Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1999, Jan;172(1):59–64.
99. **Katsushima S, Inokuma T, Oi H, Okamura J, Higashi T, Takeuchi R, et al.** Acute hepatic failure following transcatheter arterial embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion*. 1997, 58(2):189–95.
100. **Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL.** Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017, Aug;40(8):1141-1146.
101. **U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Cancer Institute.** *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. [Online] 27. 11 2017. [Zitat vom: 13. 07 2022.]
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
102. **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A.** Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981, Jan 1;47(1):207–14.
103. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* . 2009, Jan;45(2):228–47.
104. **Lencioni R, Llovet JM.** Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*. 2010, Feb;30(1):52–60.
105. **Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al.** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2001, Sep;35(3):421–30.

106. **Schicho A, Pereira PL, Haimerl M, Niessen C, Michalik K, Beyer LP, Stroszczyński C, Wiggermann P.** Transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) in hepatocellular carcinoma (HCC): multi-center results on safety and efficacy. *Oncotarget*. 2017 Aug 7;8(42):72613-72620.
107. **Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A.** Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007 Mar;133(3):177-84.
108. **Valpione S, Aliberti C, Parrozzani R, Bazzi M, Pigozzo J, Midena E, Pilati P, Campana LG, Chiarion-Sileni V.** A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res*. 2015 Apr;25(2):164-8.
109. **Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Thornburg B, Frangos A, Sato T.** Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Chemoembolization With 1,3-Bis-(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Aug;205(2):429-33.
110. **Wöll E, Bedikian A, Legha SS.** Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res*. 1999 Dec;9(6):575-81.
111. **Edelhauser G, Schicher N, Berzaczy D, Beitzke D, Höeller C, Lammer J, Funovics M.** Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Dec;199(6):1387-92.
112. **Schicho A, Hellerbrand C, Krüger K, Beyer LP, Wohlgemuth W, Niessen C, Hohenstein E, Stroszczyński C, Pereira PL, Wiggermann P.** Impact of Different Embolic Agents for Transarterial Chemoembolization (TACE) Procedures on Systemic Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Dec 28;4(4):288-292.
113. **Mavligit GM, Charansangavej C, Carrasco CH, Patt YZ, Benjamin RS, Wallace S.** Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA*. 1988 Aug 19;260(7):974-6.
114. **Feun LG, Reddy KR, Yrizarry JM, Savaraj N, Guerra JJ Jr, Purser RK, Waldman S, Levi JU, Moffatt F, Morrell L, et al.** A phase I study of chemoembolization with cisplatin and lipiodol for primary and metastatic liver cancer. *Am J Clin Oncol*. 1994 Oct;17(5):405-10.
115. **Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P, Schanz S, Duda SH, Wietholtz H, Rozeik C, Claussen CD.** Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol*. 2010 Jun;74(3):e38-44.
116. **Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW.** Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol*. 2009 May;127(5):628-32.
117. **Schuster R, Lindner M, Wacker F, Krössin M, Bechrakis N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U, Schmittl A.** Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Res*. 2010 Jun;20(3):191-6.
118. **Sakane M, Sato Y, Yamaura H, Kato M, Kanamoto T, Tomozawa Y, Inaba Y, Muro K.** [A case of hepatic metastases from uveal melanoma treated effectively by transcatheter arterial

- chemoembolization with cisplatin and degradable starch microspheres]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Jun;39(6):959-61.
119. **Shibayama Y, Namikawa K, Sone M, Takahashi A, Tsutsumida A, Sugawara S, Arai Y, Aihara Y, Suzuki S, Nakayama J, Imafuku S, Yamazaki N.** Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol*. 2017 Jun;22(3):577-584.
 120. **Schicho A, Pereira PL, Michalik K, Beyer LP, Stroszczyński C, Wiggermann P.** Safety and efficacy of transarterial chemoembolization with degradable starch microspheres (DSM-TACE) in the treatment of secondary liver malignancies. *Onco Targets Ther*. 2018 Jan 12;11:345-350.
 121. **Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú S, et al.** Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):742-746.
 122. **Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, Rosumeck S, Dressler C, Ruzicka T, Nast A, Berking C.** Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017 Nov;60:44-52.
 123. **Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, Glover MS, Simien R, Diab A, Hwu P, Carter BW, Patel SP.** Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):599-607.
 124. **Khoja L, Atenafu EG, Suciú S, Leyvraz S, Sato T, et al.** Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1370-1380.
 125. **Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB.** Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):8076-80.
 126. **Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M.** Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Oct;243(10):985-93. doi: 10.1007/s00417-005-1188-8.
 127. **Diem S, Kasenda B, Martin-Liberal J, Lee A, Chauhan D, Gore M, Larkin J.** Prognostic score for patients with advanced melanoma treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2015 Dec;51(18):2785-91.
 128. **Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT.** Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019 Dec;29(6):561-568.
 129. **Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al.; IMCgp100-202 Investigators.** Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
 130. **Heusner TA, Antoch G, Wittkowski-Sterczewski A, et al.** Transarterial Hepatic Chemoperfusion of Uveal Melanoma Metastases: Survival and Response to Treatment. *Fortschr Röntgenstr*. 2011; 183(12): 1151-1160
 131. **Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T.** Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen. *Fortschr Röntgenstr*. 2011; 183: 12,23.
 132. **Silva A, Evans J, McCullough A, Jatoi M, Vargas H, Hara A:** MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques. *Radiographics* 2009; 29:385–402.
 133. **Fowler K, Brown J, Narra V:** Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011;54: 2227–2237.

134. **Kelekis NL, Semelka RC, Woosley JT.** Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 291-4.
135. **Rantala ES, Peltola E, Helminen H, Hernberg M, Kivelä TT.** Hepatic Ultrasonography Compared With Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging at Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2020 Aug; 216:156-164.
136. **Eberhardt SC, Choi PH, Bach AM, Funt SA, Felderman HE, Hann LE.** Utility of sonography for small hepatic lesions found on computed tomography in patients with cancer. *J Ultrasound Med* 2003;22(4):335–343.
137. **Patel M, Winston CB, Marr BP, et al.** Characterization of Computed Tomography Scan Abnormalities in Patients With Biopsy-Proven Hepatic Metastases From Uveal Melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1576–1582.
138. **Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, et al.** Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophthalmol* 2015;38(6):526–534.
139. **Ebel S, Struck MF, van Boemmel F, et al.** Chemosaturation der Leber – ein Update. *Fortschr Röntgenstr* 2023; 195: 30–37.
140. **Vogl TJ, Koch SA, Lotz G, et al.** Percutaneous isolated hepatic perfusion as a treatment for isolated hepatic metastases of uveal melanoma: patient outcome and safety in a multi-centre study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40:864–872.
141. **de Leede EM, Burgmans MC, Meijer TS, et al.** Prospective Clinical and Pharmacological Evaluation of the Delcath System’s Second-Generation (GEN2) Hemofiltration System in Patients Undergoing Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 1196-1205.
142. **Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al.** Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: A single center experience. *Cancer Imaging* 2019; 19:31.
143. **Estler A, Artzner C, Bitzer M, et al.** Efficacy and tolerability of chemosaturation in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Acta Radiologica* 2021 63:5, 577-585.
144. **Ponti A, Denys A, Digkila A, et al.** First-line selective internal radiation therapy in patients with uveal melanoma metastatic to the liver. *J Nucl Med* 2020; 61:350–356.
145. **Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, et al.** Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res.* 2022 Sep; 90:101041.
146. **Kaštelan S, Mrazovac Zimak D, Ivanković M, et al.** Liver metastasis in uveal melanoma - treatment options and clinical outcome. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022 Feb 21; 27(2):72.
147. **Stålhammar, G.** Sex-based differences in early and late uveal melanoma-related mortality. *Cancer Med.* 2022; 00: 1- 11.
148. **Sakane M, Sato Y, Yamaura H, et al.** A case of hepatic metastases from uveal melanoma treated effectively by transcatheter arterial chemoembolization with cisplatin and degradable starch microspheres. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012 Jun; 39(6):959-61.
149. **Boumezrag M, Banovac F.** Oncologic Interventions: Periprocedural Medications. *Semin Intervent Radiol.* 2022 Nov 17;39(4):406-410.
150. **Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Wannemacher M.** Stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen [Stereotactic irradiation of liver metastases]. *Radiologe.* 2001 Jan;41(1):64-8.

