

Chemosaturation durch perkutane hepatische Perfusion mit Melphalan bei hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom: eine Überlebens- und Sicherheitsanalyse

Chemosaturation with Percutaneous Hepatic Perfusion: Outcome and Safety in Patients with Metastasized Uveal Melanoma

Autoren

Cornelia Lieselotte Angelika Dewald¹, Jan B. Hinrichs¹ , Lena Sophie Becker¹, Sabine Maschke¹, Timo C. Meine¹, Anna Saborowski², Leon Jonas Schönfeld², Arndt Vogel², Martha M. Kirstein³, Frank K. Wacker¹

Institute

- 1 Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Hannover Medical School, MHH, Hannover, Germany
- 2 Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, MHH, Hannover, Germany
- 3 1st Department of Medicine, University Medical Center Schleswig-Holstein Lübeck Campus, Lübeck, Germany

Key words

angiography, chemotherapy, interventional procedures, percutaneous, interventional oncology

eingereicht 21.07.2020

akzeptiert 04.01.2021

online publiziert 2021

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2021; 193: 928–936

DOI 10.1055/a-1348-1932

ISSN 1438-9029

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Frank K Wacker

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany

Tel.: +49/5 11/5 32 34 21

Fax: +49/5 11/5 32 94 21

wacker.frank@mh-hannover.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Die Chemosaturation mittels perkutaner hepatischer Perfusion mit Melphalan (CS-PHP) ist ein palliatives Therapieverfahren für Patienten mit nicht kurativ behandelbaren Lebertumoren. Die CS-PHP erlaubt eine selektive intrahepatische Anreicherung von hochdosiertem Melphalan bei minimaler systemischer Toxizität durch venöse Hämofiltration. Ziel dieser Studie war es, das Ansprechen und Überleben sowie die

Sicherheit der CS-PHP-Prozedur bei Patienten mit leberdominant metastasiertem Aderhautmelanom zu evaluieren.

Material und Methoden Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) und Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) wurden anhand von Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST1.1) ermittelt. Medianes Gesamtüberleben (mOS), medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) und hepatisches mPFS (mhPFS) wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Nebenwirkungen wurden entsprechend der einheitlichen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen (CTCAE) v5 klassifiziert.

Ergebnisse 30 Patienten wurden zwischen Oktober 2014 und Januar 2019 mit 70 Chemosaturationen behandelt. Die ORR betrug 42,3 % und die DCR 80,8 %. Das mOS betrug 12 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 7–15) Monate, das mPFS 6 (95 %-KI 4–10) und das mhPFS ebenfalls 6 (95 %-KI 4–13) Monate. Signifikante, aber transiente hämatotoxische Nebenwirkungen waren häufig (87 % Grad-3/4-Thrombozytopenie), hepatische Toxizität bis Leberversagen (n = 1/70) sowie kardiovaskuläre Komplikationen (ischämischer Insult, n = 1/70) waren selten.

Schlussfolgerung Das palliative Therapiekonzept der Chemosaturation ist bei Patienten mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom effektiv. Die interventionelle Prozedur ist sicher, seltene, aber schwerwiegende kardiovaskuläre und hepatische Komplikationen erfordern eine sorgfältige Patientenselektion und intensive Aufmerksamkeit.

Kernaussagen:

- CS-PHP ist eine sichere Behandlungsform für selektierte Patienten mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom.
- CS-PHP führte bei 80 % der Patienten zu einer intrahepatischen Krankheitsstabilisierung.
- Hämatologische Nebenwirkungen nach CS-PHP sind häufig, aber therapierbar.

Zitierweise

- Dewald CL, Hinrichs JB, Becker LS et al. Chemosaturation with Percutaneous Hepatic Perfusion: Outcome and Safety in Patients with Metastasized Uveal Melanoma. *Fortschr Röntgenstr* 2021; 193: 928–936

ABSTRACT

Purpose Chemosaturation percutaneous hepatic perfusion (CS-PHP) allows selective intrahepatic delivery of high dose cytotoxic melphalan in patients with curatively untreatable liver tumors while limiting systemic toxicity through hemofiltration of the hepatic venous blood. Aim of this study was to investigate the response to therapy, survival and safety of the CS-PHP procedure in patients with liver-dominant metastatic uveal melanoma (UM).

Materials and Methods Overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were assessed according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST1.1). Median overall survival (mOS), median progression-free survival (mPFS) and hepatic progression-free survival (mhPFS) were analyzed using Kaplan-Meier estimation. Adverse events were evaluated with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.

Results Overall, 30 patients were treated with 70 CS-PHP in a salvage setting from October 2014 to January 2019. In total, ORR and DCR were 42.3 % and 80.8 %, respectively. Overall, mOS was 12 (95 % confidence interval (CI) 7–15) months, and both, mPFS and mhPFS were 6 months, respectively (95 % CI 4–10; 95 % CI 4–13). Adverse events (AE) most frequently included significant but transient hematologic toxicities (87 % of grade 3/4 thrombocytopenia), less frequent AEs were hepatic injury extending to liver failure (3 %), cardiovascular events including one case of ischemic stroke (3 %).

Conclusion Salvage treatment with CS-PHP is effective in selected patients with UM. The interventional procedure is safe. Serious hepatic and cardiovascular events, although rare, require careful patient selection and should be closely monitored.

Einleitung

Beim metastasierten Aderhautmelanom (uveales Melanom, UM) ist die Leber oftmals das erste und einzige betroffene Organ. Patienten mit Lebermetastasen haben eine desolante Prognose mit einem medianen Überleben von 4–15 Monaten [1]. Während neue Erkenntnisse im Feld der zielgerichteten Therapie und Immuntherapie Einfluss auf die Prognose von metastasierten kutanen Melanomen nehmen [2, 3], sind für das metastasierte UM keine etablierten systemischen Therapien verfügbar [4]. Da die Leber in ca. 50 % der Fälle das einzige von Fernmetastasen betroffene Organ ist [5], können lokale Lebertherapien zu einer Verzögerung der Tumorprogression und damit Lebensverlängerung bei geringen Nebenwirkungen führen. Insbesondere bei inoperablen oder multifokalen Lebermetastasen treten endovaskuläre Therapieansätze wie Chemo-, Radio- und Immunembolisation und Chemosaturation durch perkutane hepatische Perfusion mit Melphalan (CS-PHP) in den Fokus [6].

CS-PHP ist ein minimalinvasiver Therapieansatz zur Behandlung primärer oder sekundärer hepatischer Malignome. Hochdosierte Melphalan wird über einen Katheter in der Leberarterie verabreicht und sättigt das erkrankte Lebergewebe. Das venöse Blut wird über einen Doppelballonkatheter in der V. cava inferior (VCI) abgesaugt, mittels eines spezifischen extrakorporalen Filtersystems von Melphalan gereinigt und dem systemischen Kreislauf transjugulär wieder zugeführt, sodass die systemische Toxizität minimiert wird [7, 8].

Die Effizienz der CS-PHP wurde in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit Aderhaut- und kutanen Melanomen gezeigt: Im Vergleich zu best available care (BAC) verbesserten sich das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) und die Ansprechrate nach CS-PHP mit dem Filtersystem der 1. Generation [9]. Seit 2012 ist ein Filtersystem der 2. Generation mit verbesserter Filtrationsrate verfügbar. Seitdem haben mehrere Studien vielversprechende Ergebnisse bezüglich Sicherheit und Effizienz der CS-PHP bei Patienten verschiedener primärer und sekundärer Primäris erzielt [3, 7, 8, 10–12]. Nur wenige Studien haben periinterventionelle

Sicherheit und Überleben ausschließlich von Patienten mit Lebermetastasen von UM untersucht [3, 11], sodass ein Bedarf an weiteren, aktuellen Daten bezüglich der Effektivität der CS-PHP-Technik der 2. Generation (Verwendung des Filtersystems der 2. Generation) besteht.

Ziel dieser Studie war es, eine Analyse der periinterventionellen Komplikationen, des Ansprechens und des Überlebens von Patienten mit hepatisch metastasiertem UM nach palliativer CS-PHP zu erstellen.

Material und Methoden

Studiendesign/Patientenselektion

Diese retrospektive, monozentrische Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Bei allen Patienten wurde die CS-PHP als geeignete Therapie in einer multidisziplinären Tumorkonferenz beschlossen. Voraussetzungen für eine CS-PHP waren ein leberdominanter Tumorbefall, eine suffiziente hämatologische, hepatische und renale Funktion (Hämoglobin > 8 g/dL; Leukozyten > 2000/μL; Thrombozyten > 50 000/μL; Bilirubin ≤ 3 × Obergrenze; Serumkreatinin > 60 μmol/L). Patienten wurden nicht behandelt, wenn sie an Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %), signifikanten chronisch-obstruktiven oder restriktiven Atemwegserkrankungen litten oder blutungsgefährdete intrakranielle Läsionen, einen Apoplex oder transitorische ischämische Attacken in der Anamnese aufwiesen.

Chemosaturation

Alle CS-PHP werden unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Über eine femorale Schleuse wird ein arterieller Katheter in den tumorversorgenden Leberarterien positioniert. Um eine systemische Verbreitung des Melphalan einzudämmen, wird ein Doppelballonkatheter in die VCI eingebracht und aufgeblasen. Der kraniale Ballon okkludiert dabei den cavoatrialen Übergang und der kaudale Ballon die VCI unterhalb der Lebervenen (► **Abb. 1**). Über

die multiplen Seitenlöcher des Doppelballonkatheters kann das venöse Blut abfließen. Sobald die korrekte Position des Katheters angiografisch bestätigt ist, saugt eine Pumpe das venöse, Melphalan-angereicherte Blut in ein extrakorporales Filtrationssystem, welches bis zu 96 % des Melphalan aus dem Blut separiert [13, 14]. Der Kreislauf schließt sich durch die Rückführung des gefilterten Bluts über einen ZVK in der V. jugularis. Nun wird über den arteriellen Katheter Melphalan (2,5–3 mg/kg Körpergewicht, maximal 220 mg), gelöst in einer 500cc-Lösung, in Portionen von je 100cc infundiert. Beim Auftreten flusslimitierender Vasospasmen wird intraarteriell Nitroglycerin appliziert. Für die sichere extrakorporale Filtration ist eine activated clotting time (ACT) über 500 s erforderlich. Hierfür werden initial 400 IE Heparin pro kg Körpergewicht i. v. appliziert. Im Laufe der Intervention wird die ACT alle 20–30 min gemessen und nach Bedarf Heparin verabreicht. Im Anschluss an die Chemosaturation wird das venöse Blut über weitere 30 min extrakorporal gefiltert. Die Patienten erhalten 24–72 h nach der CS-PHP eine 1-malige Antibiose und einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF).

Bewertung von Ansprechen/Überleben

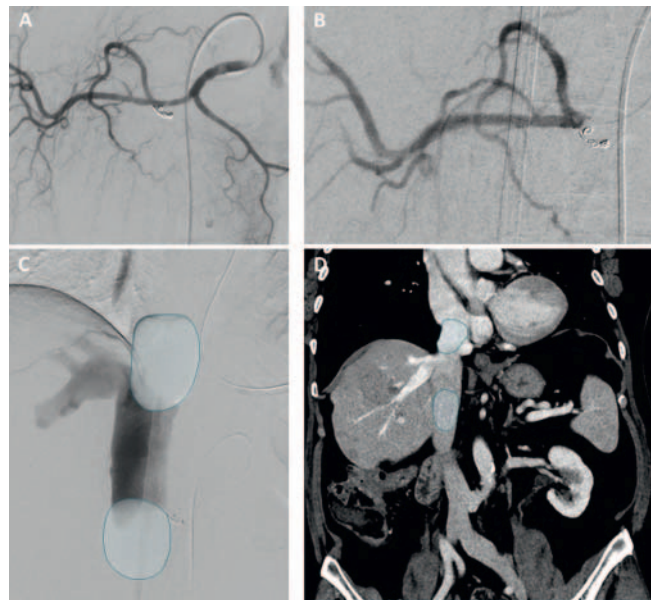
Die erste Verlaufs bildgebung (CT oder MRT) wurde im Schnitt 7 Wochen nach der CS-PHP durchgeführt. Das Ansprechen wurde mittels Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST1.1) [15] evaluiert. Die overall response rate (ORR) wurde definiert als partial response (PR) oder complete remission (CR) und die disease control rate (DCR) als PR, CR oder stable disease (SD) nach RECIST1.1. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) wurde nach Erstdiagnose (ED) des UM, nach ED der hepatischen Metastasierung und nach erster CS-PHP bis zur letzten Kontrolluntersuchung oder Tod (je nachdem was zuerst auftrat) berechnet. Ein Vergleich der Überlebenskurven bzgl. der Therapielinie wurde durchgeführt. mPFS wurde von der ersten Intervention bis zum Progress (nach RECIST1.1), hepatisches PFS (mhPFS) von der ersten Chemosaturation bis zum hepatischen Progress, der letzten Kontrolluntersuchung oder dem Tod berechnet. Kontraindikationen für weitere CS-PHP waren progressive disease (PD) oder schlechte Verträglichkeit der Therapie.

Analyse von Nebenwirkungen

Periinterventionelle klinische Berichte, Befunde und Laborwerte wurden retrospektiv analysiert. Toxizität wurde mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEv5.0) klassifiziert, welche die Schwere der Nebenwirkungen in 5 Grade (mild bis Tod) einteilt. Präinterventionelle Laborwerte wurden als Ausgangswert betrachtet und Laborwerte an Tag 1, 3, 7, 14 und 21 nach CS-PHP erfasst. Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) und periinterventionelle Mortalität wurden analysiert.

Statistik

Die Daten wurden retrospektiv aus digitalen Krankenakten ermittelt. GraphPad Prism Version 8.4.2 wurde verwendet, um das Ansprechen und Überleben mit Kaplan-Meier-Schätzer zu ermitteln, Vergleiche wurden mittels Log-Rank (Mantel-Cox) -Test berechnet. Kontinuierliche Daten wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. Ein p-Wert von <0,05 wurde als signifikant festgelegt.



► **Abb. 1** Ablauf der Chemosaturation. **A** Arteriografie des Truncus coeliacus: Es zeigt sich eine typische arterielle Leberversorgung über die A. hepatica dextra und A. hepatica sinistra aus der A. hepatica propria. Die zuvor verschlossene A. gastrica dextra zeigt keine Kontrastierung. **B** Positionierung des Katheters in der A. hepatica propria vor der 1. Aufzweigung (Position der Chemosaturation). Daraufhin wird ein Doppelballonkatheter in die V. cava inferior vorgelegt und entfaltet **C**, die Ballonkonturen sind blau umrandet. Der kraniale Ballon wird am cavoatrialen Übergang positioniert, der kaudale Ballon unterhalb der Konfluenz der Lebervenen. **D** Schematische Darstellung der Ballonpositionen (blau umrandet) in einer koronaren CT des Abdomens.

Die Studienpopulation ist Bestandteil einer aktuellen Studie, welche die Gesamtheit der in unserer Institution durchgeführten Chemosaturationen bei unterschiedlichen Primärtumorentitäten analysiert [16]. Ein Teil der Studienpopulation (n = 19) wurde bereits in einer monozentrischen Beobachtungsstudie inkludiert [7].

Ergebnisse

Patienten- und Interventionsdaten

Insgesamt wurden 30 Patienten mit hepatisch metastasiertem UM zwischen Oktober 2014 und Januar 2019 in unserem Institut mittels CS-PHP behandelt. Das Alter der Patienten betrug 57 (52–66) Jahre (Median und Interquartilsabstand). Bei 4 Patienten zeigte sich bei ED des UM eine synchrone hepatische Metastasierung, bei den übrigen Patienten betrug die mediane Zeit zwischen ED des UM und ED der hepatischen Metastasierung 40 (17–73) Monate. Die mediane Zeit zwischen ED der hepatischen Metastasierung und erster CS-PHP betrug 5 (3–18) Monate. Während 53 % der Patienten CS-PHP als Erstlinientherapie zur Behandlung der hepatischen Metastasen erhielten, wurden die übrigen Patienten zuerst mit anderen Therapieansätzen behandelt und erhielten CS-PHP erst als Zweit- bis Fünftlinientherapie (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Demografische Patientendaten und klinische Parameter.

Parameter	Werte	Prozent
Geschlecht		
▪ männlich	9	30
▪ weiblich	21	70
Alter (Jahre)**	57 (52–66)	
LDH vor 1. CS-PHP*		
▪ ≤ 247 U/L	5	17,2
▪ > 247 U/L	24	82,8
Tumolvolumen vor 1. CS-PHP*		
▪ > 30 %	8	27,6
▪ ≤ 30 %	21	72,4
extrahepatischer Tumor*		
▪ nein	24	82,8
▪ ja	5	17,2
ECOG-Score*		
▪ 0	19	65,5
▪ 1–2	10	34,5
vorherige Therapien der Lebermetastasen		
▪ SIRT	4	13,3
▪ TACE	2	6,7
▪ Leberresektion	8	26,6
▪ Chemotherapie	5	16,7
▪ Immuntherapie	3	10
CS-PHP zur Behandlung der Lebermetastasen als		
▪ 1. Therapielinie	16	53,3
▪ 2. Therapielinie	7	23,3
▪ 3. Therapielinie	4	13,3
▪ 4. Therapielinie	2	6,7
▪ 5. Therapielinie	1	3,3

CS-PHP = chemosaturation percutaneous hepatic perfusion; ECOG = eastern cooperative oncology group; RFA = Radiofrequenzablation; SIRT = selective internal radiotherapy; TACE = transarterial chemoembolization.

** Median mit Interquartilsabstand.

* Daten von 29/30 Patienten verfügbar.

Insgesamt 5 (17,2 %) der Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten CS-PHP extrahepatische Tumormanifestationen. 24 Patienten zeigten einen LDH-Ausgangswert von > 247 U/l (82,2 %). Insgesamt wurden 70 CS-PHP durchgeführt, mit maximal 6 Interventionen pro Patient (n = 1/30). Alle durchgeführten CS-PHP wurden mit dem Filtersystem der 2. Generation durchgeführt und waren technisch erfolgreich. Ausführliche demografische, klinische und interventionelle Charakteristiken sind in den ► **Tab. 1, 2** dargestellt.

► **Tab. 2** Kenndaten der CS-PHP-Prozeduren.

Parameter	Wert	
Durchleuchtungszeit (min)*	10	(6–15,5)
Dosisflächenprodukt (cGy × cm ²)*	3926	(2539–7440)
Melphalan-Dosis (mg)*	156	(145–177)
jodhaltiges Kontrastmittel (ml)*	140	(110–160)
Interventionszeit (min)*	178	(173–208)
Vasospasmus behandelt mit Nitroglyzerin		
▪ nach der 1. CS-PHP	12	
▪ nach allen CS-PHP	24	
Anzahl an Interventionen/Patient		
▪ 1	13	(43,3 %)
▪ 2	4	(13,3 %)
▪ 3	6	(20 %)
▪ 4	5	(16,7 %)
▪ 5–6	2	(6,7 %)
Zeit zwischen den Interventionen (Tage)*	102	(66–141)
Zeit 1. CS-PHP bis 1. Verlaufsbildgebung (Tage)*	46	(39–70)
Follow-up-Zeit nach 1. Intervention (Monate)*	10	(2–15)

CS-PHP = chemosaturation percutaneous hepatic perfusion.

* Median mit Interquartilsabstand.

Ansprechen

Für die Berechnung des Ansprechens waren 26/30 (87 %) der Patientendaten verfügbar. Nach der ersten CS-PHP zeigte sich bei 11 Patienten ein Ansprechen (42,3 %), bei 10 Patienten SD (38,5 %) und bei 5 Patienten PD (19,3 %), davon 1 Patient mit ausschließlich extrahepatischem PD. Die ORR betrug 42,3 % (n = 11). Insgesamt wurde eine Krankheitsstabilisierung bei 21 Patienten erreicht (DSR: 80,8 %).

Überleben

Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 10 (2–15) Monaten lag das mOS nach erster CS-PHP zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 12 Monaten (95 %-Konfidenzintervall (KI) 7–15 Monate). Das mOS nach ED der Lebermetastasen betrug 28 Monate (95 %-KI 17–32). Ein Vergleich der Überlebenskurven nach ED der Lebermetastasen zeigte ein tendenziell verlängertes medianes Überleben der Patienten mit CS-PHP als Erstlinientherapie (24,1 Monate) gegenüber den Patienten mit Zweit- und Drittlinientherapie (23,6 Monate), wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p = 0,97). Das mPFS nach erster CS-PHP betrug 6 (95 %-KI 4–10) Monate, das mhPFS ebenfalls 6 (95 %-KI 4–13) Monate (p = 0,52). Kaplan-Meier-Kurven des OS und PFS sind in ► **Abb. 2, 3** darge-

stellt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 18 Patienten verstorben. Weitere CS-PHP sind für 10 der 12 übrigen Patienten (83 %) geplant. Individuelle Überlebens- und Ansprechzeiten sind in ► **Abb. 4** dargestellt.

Toxische Nebenwirkungen und weitere Komplikationen

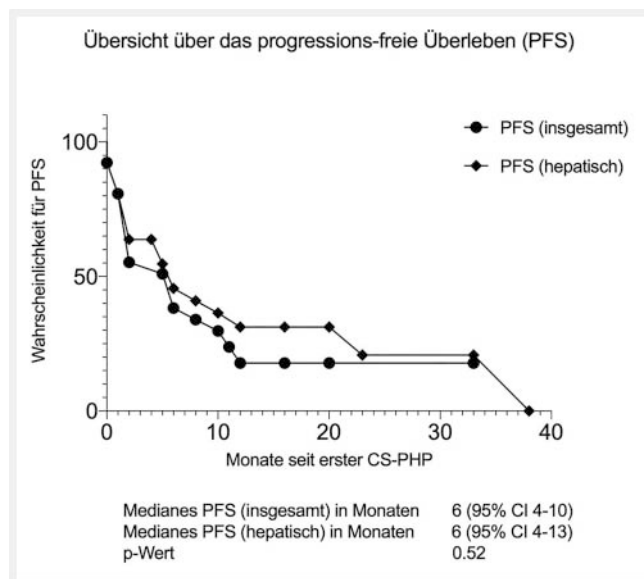
Nach der CS-PHP kam es bei insgesamt 87 % der Patienten zu einer klinisch relevanten Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4). Eine Grad-3/4-Anämie trat bei 40 % und Leukozytopenie bei 10 % der Patienten auf (► **Tab. 3**). Insgesamt war der myelosuppressive Effekt transitorisch; die Blutwerte regenerierten sich innerhalb von 3 Wochen (► **Abb. 5a–c**). Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate wurden bei 23 % bzw. 17 % der Patienten verabreicht.

Hepatische Toxizität nach CS-PHP führte regelmäßig zu einem Anstieg (Grad 3–4) der Leberenzyme (AST-Anstieg bei 33 %; ALT-Anstieg bei 23 % der Patienten); weniger häufig zeigte sich eine Einschränkung der Lebersyntheseleistung (Hyperbilirubinämie bei 10 %; Hypalbuminämie bei 17 % der Patienten). und ein kombinierter Anstieg von ALT, AST und Bilirubin zeigte sich nur bei einem Patienten (3 %; ► **Tab. 3**).

Die periinterventionelle Mortalität betrug 10 %: Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb ein Patient 3 Tage nach der ersten CS-PHP an einer Sepsis. Zwei weitere Patienten verstarben 3 und 12 Tage nach der ersten Intervention aufgrund einer Kombination aus Tumolyse-syndrom und rapider Tumorprogression – schon präinterventionell wiesen beide Patienten eine hohe Tumorlast mit entsprechend hohem Tumolvolumen (73 % und 32 %) und hohem LDH-Wert (3370 U/L und 3280 U/L) auf.

Ein Patient erlitt am Tag nach der ersten CS-PHP einen Verschluss der A. cerebri media links, woraufhin eine sofortige Thrombektomie durchgeführt wurde (MACE-Rate 3 %). Aufgrund persistierender neurologischer Symptome wurde der Patient in eine neurologische Rehabilitationsklinik verlegt.

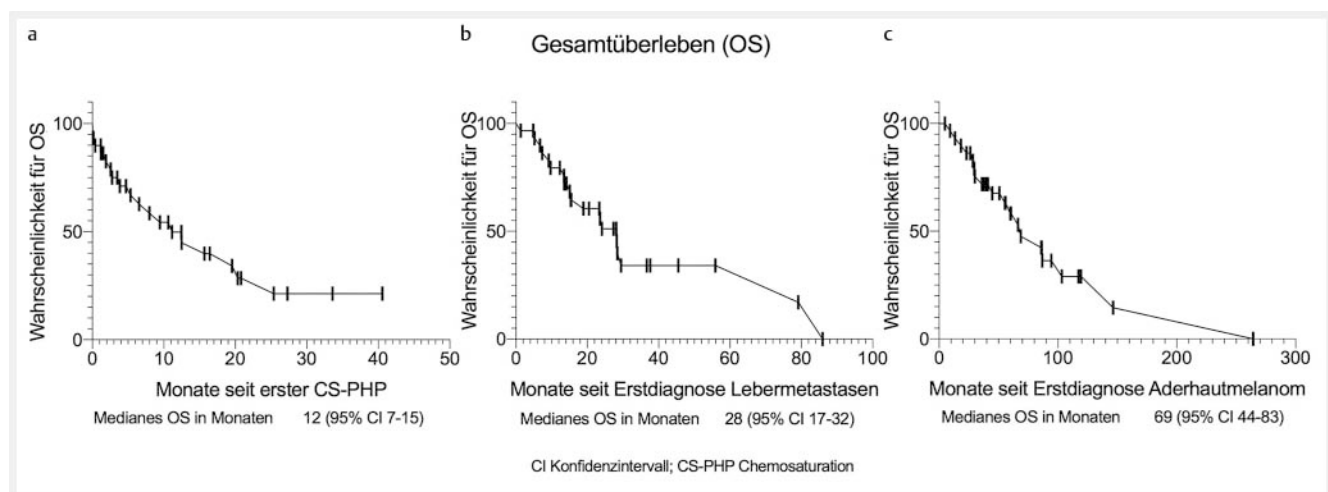
Weitere, nichthämatoxische und nichthepatotoxische postinterventionelle Komplikationen umfassten zum einen iatrogene Überwässerung und/oder Hypalbuminämie, die nach 11 % der Interventionen zu generalisierten oder fokalen Ödemen und zu Aszites und/oder Pleuraergüssen führten und durch Diuretika und Parazentese behandelt werden konnten. Zum anderen traten nach 10 % der Eingriffe Blutungskomplikationen auf, neben nicht interventionspflichtigen Blutungen/Hämatomen an den Punktionsstellen jeweils in einem Fall Ulkusblutung (chirurgische Versorgung), Epistaxis (Tamponade) und okuläre Gefäßblutung (nicht interventionspflichtig).



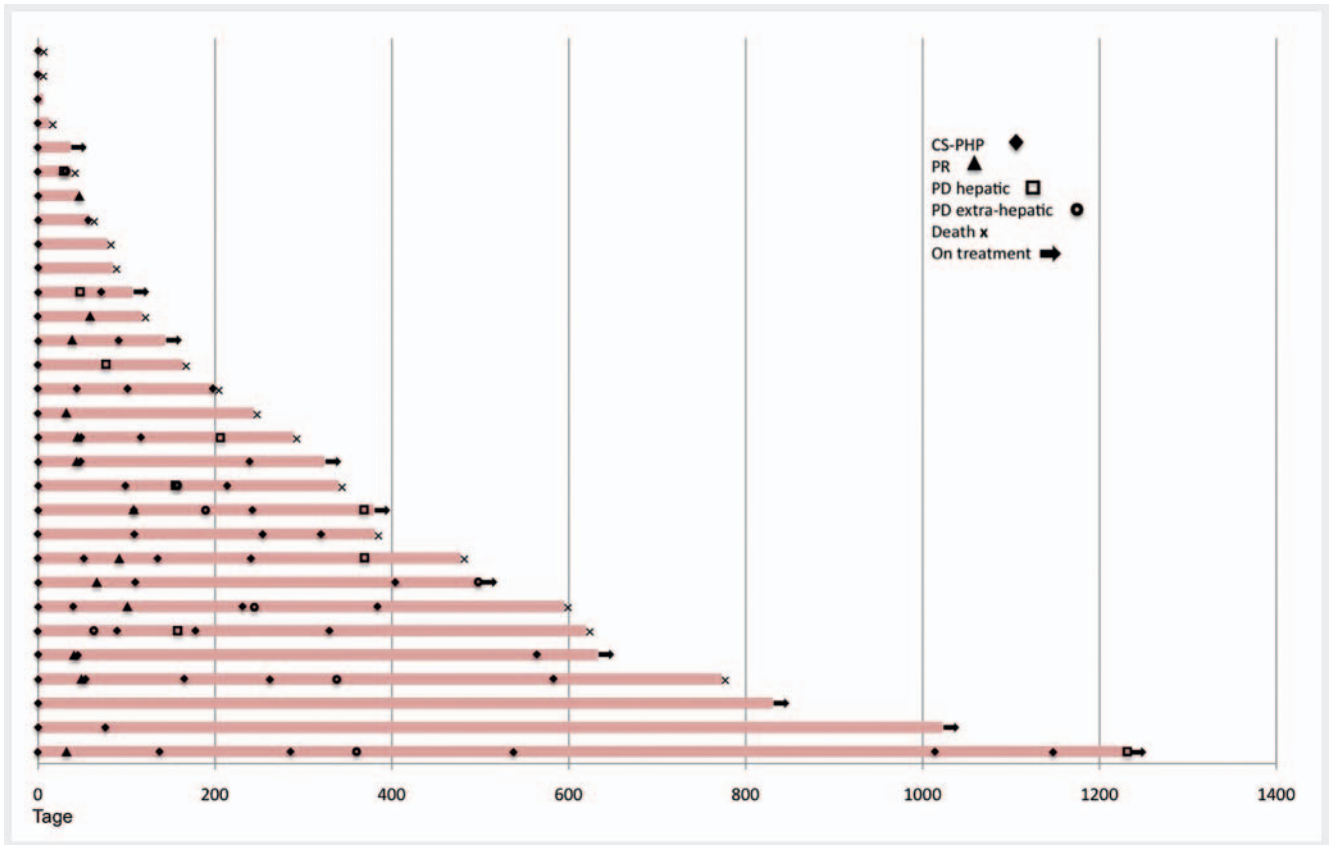
► **Abb. 2** Ansprechanalyse: Progressionsfreie Überlebenszeit (hepatisch und insgesamt) seit erster Chemosaturierung (CS-PHP).

Schlussfolgerung

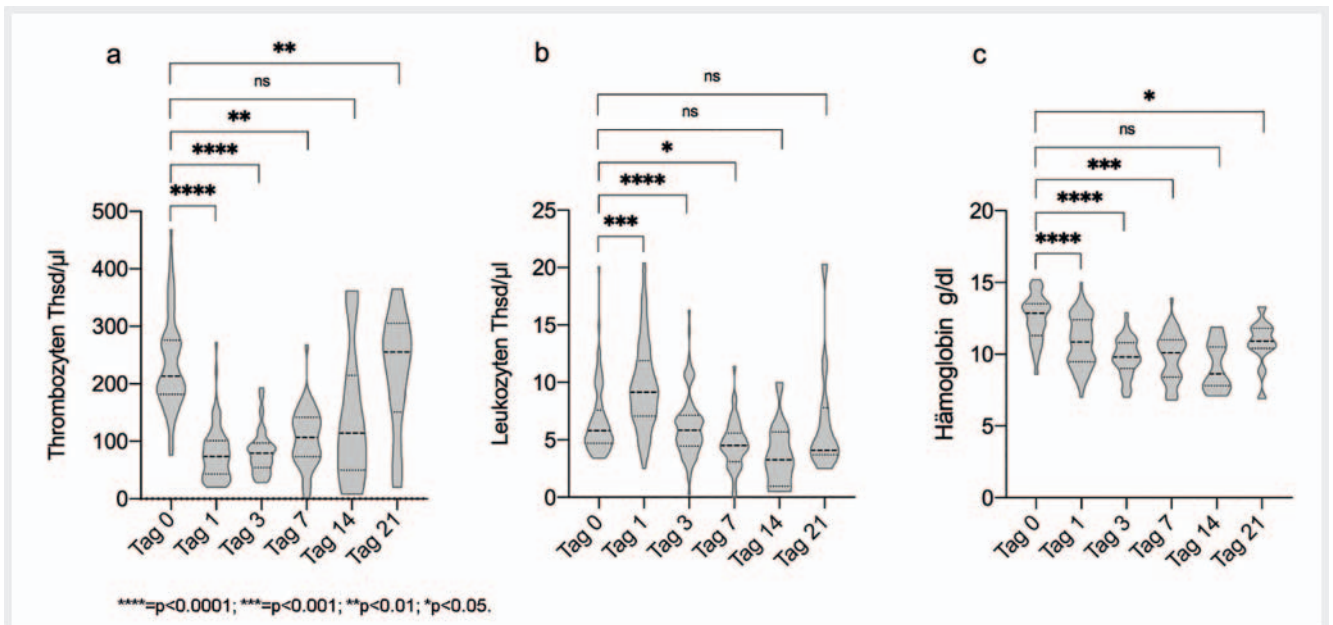
Das palliative Therapiekonzept der CS-PHP ist bei Patienten mit hepatisch metastasiertem UM effektiv. CTCAE-Grad 3–4 hämato-



► **Abb. 3** Überlebensanalyse: Medianes Überleben **a** nach erster Chemosaturierung (CS-PHP), **b** nach Erstdiagnose der Lebermetastasen und **c** nach Erstdiagnose des Aderhautmelanoms.



▶ **Abb. 4** Individuelle Überlebenszeiten nach erster Chemosaturation (CS-PHP) bis zur letzten Kontrolluntersuchung oder zum Tod. Ansprechen, hepatische und extrahepatische Progression und Abstände zwischen den CS-PHP sind dargestellt.



▶ **Abb. 5** Violinplot des Laborverlaufs ab Tag 0 bis Tag 21 nach Chemosaturation (CS-PHP). Darstellung von Hämoglobin **a**, Leukozyten **b** und Thrombozyten **c**. Die gestrichelte Linie markiert den Median, die gepunkteten Linien den Interquartilsabstand. Paarweise Analysen wurde mittels Wilcoxon-matched-pairs-signed-rank-Tests durchgeführt.

► **Tab. 3** Hämatologische, hepatische und biliäre Nebenwirkungen Grad 3 und 4 (klassifiziert nach CTCAE v.5) für Patienten nach der ersten und nach allen CS-PHP sowie analysiert je CS-PHP-Prozedur. Anzahl (und Prozentsatz) der transfundierten Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate.

	AEs nach erster CS-PHP (n = 30) /ro Prozedur		AE nach allen CS-PHP/pro Pa- tient (n = 30)		AE nach allen CS-PHP/pro Prozedur (n = 70)	
	n	%	n	%	n	%
Thrombopenie						
▪ Grad 3	5	16,67	18	60	18	25,71
▪ Grad 4	5	16,67	8	26,67	8	11,43
▪ Grad 3 + 4	10	33,33	26	86,67	26	37,15
Leukopenie						
▪ Grad 3	0	0	1	3,34	1	1,43
▪ Grad 4	2	6,67	2	6,67	2	2,86
▪ Grad 3 + 4	2	6,67	3	10,01	3	4,29
Anämie						
▪ Grad 3	6	20	12	40	12	17,14
▪ Grad 4	0	0	0	0	0	0
▪ Grad 3 + 4	6	20	12	40	12	17,14
AST-Anstieg						
▪ Grad 3	4	13,3	9	30	9	12,86
▪ Grad 4	1	3,34	1	3,34	1	1,43
▪ Grad 3 + 4	5	16,67	10	33,34	10	14,29
ALT-Anstieg						
▪ Grad 3	2	6,67	7	23,34	7	10
▪ Grad 4	0	0	0	0	0	0
▪ Grad 3 + 4	2	6,67	7	23,34	7	10
Hyperbilirubinämie						
▪ Grad 3	1	3,34	3	10	3	4,29
▪ Grad 4	0	0	0	0	0	0
▪ Grad 3 + 4	1	3,34	3	10	3	4,29
Hypoalbuminämie						
▪ Grad 3	2	6,67	5	16,67	5	7,14
▪ Grad 4	0	0	0	0	0	0
▪ Grad 3 + 4	2	6,67	5	16,67	5	7,14
Thrombozytenkonzentrat	7	23,34	7	23,34		
Erythrozytenkonzentrat	5	16,67	7	23,34		

CS-PHP = chemosaturation percutaneous hepatic perfusion; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Transaminase.

logische und hepatische Nebenwirkungen sind häufig, aber handhabbar. Kardiovaskuläre Ereignisse sind selten, aber ernst zu nehmen, und müssen bei der Patientenselektion berücksichtigt werden. Patienten mit hoher Tumorlast haben häufig schwerwiegende Komplikationen und sollten nur in Ausnahmefällen behandelt werden.

Diskussion

Chemosaturation mit Melphalan ist eine neuartige Technik, welche eine Hochdosis-Chemotherapie von Lebertumoren bei limitierter systemischer Toxizität gewährleistet. Besonders geeignete Kandidaten für diesen palliativen Therapieansatz sind Patienten mit metastasiertem UM, da diese häufig ausschließlich Leberme-

tastasen entwickeln, die sensitiv auf Melphalan reagieren [17, 18]. Darüber hinaus mangelt es im Hinblick auf das metastasierte UM an effektiven systemischen Therapien [4], was die Relevanz der Weiterentwicklung minimalinvasiver Ansätze wie der CS-PHP erhöht. Die Ergebnisse dieser monozentrischen retrospektiven Studie zeigen, dass die CS-PHP eine effektive Methode zur Behandlung von Patienten mit leberdominant metastasiertem UM ist.

Nach 70 CS-PHP bei 30 Patienten zeigten sich eine ORR von 42,3%, ein mPFS und mhPFS von 6 Monaten und ein mOS von 12 Monaten. Unsere Überlebensdaten sind vergleichbar mit der für den Einsatz der CS-PHP richtungsweisenden Phase-III-Studie, die eine verbesserte Tumorkontrolle (ORR 36%, mPFS 5,4 und mhPFS 7 Monate) nach CS-PHP von 93 Patienten im Vergleich zu einem Studienarm mit BAC ermittelt hatte [9]. Das OS zeigte in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, was durch eine hohe „Crossover“-Rate im Falle von hepatischer Progression beeinflusst wurde.

Bezüglich der Überlebenszeiten in unserer Studie muss beachtet werden, dass die CS-PHP relativ spät nach ED der Lebermetastasen zum Einsatz kam. Ferner wurden aus unterschiedlichen Gründen auch Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorleiden und entsprechend schlechter Prognose behandelt. Grundsätzlich streben wir an, unsere Patienten zeitnah nach Diagnosestellung zu behandeln, um damit die Prognose zu verbessern. Diese Bemühung wird häufig konterkariert durch verzögerte Kostenzusagen der Kostenträger, die trotz positiver Phase-III-Studie [9] und inzwischen in Leitlinien empfohlener CS-PHP [19] eher zurückhaltend sind. Da nur sehr wenige Zentren die Methode einsetzen, werden aufgrund der Verzögerung andere lokale Therapien eingesetzt, was häufig zu einem unnötigen Tumorprogress führt.

Aufgrund eines Mangels an randomisierten Studien bzgl. des metastasierten UM fehlt es an verlässlichen Daten, an denen der Erfolg neuer Therapien gemessen werden kann. Die Qualität der meisten Metaanalysen leidet an der begrenzten Vergleichbarkeit der häufig kleinen Studien [20, 21]. Khoja et al. [22] analysierten anhand der Originaldaten 29 Phase-II-Studien, um eine Benchmark für mPFS und mOS zu ermitteln. Dabei ergab sich ein – im Vergleich zu unseren Daten – deutlich kürzeres mPFS (3,3 Monate) und mOS (10,2 Monate). Darüber hinaus wurden die Ansprech- und Überlebensdaten lokoregionärer Lebertherapien und verschiedener systemischer Therapien verglichen – hier zeigte sich eine Überlegenheit der lokoregionären Ansätze (mPFS 5,2; mOS 14,6 Monate) gegenüber den systemischen Verfahren (z. B. Immuntherapie: mPFS 2,8 und mOS 8,9 Monate; Chemotherapie: mPFS 2,6 und mOS 9,1 Monate). Um weiterführend einzugrenzen, welche Patientengruppe von welchem lokoregionären Verfahren am meisten profitiert, wäre die Durchführung einer randomisierten Studie mit unterschiedlichen lokalen Therapien ideal, zumindest sollte eine Registerstudie erwogen werden. Dabei sollten, wie bei jedem palliativen Verfahren, auch Lebensqualität und Therapiekosten berücksichtigt werden.

Auch wenn die systemischen Verfahren und insbesondere die Immuntherapie, die beim kutanen Melanom erfolgreich ist, bei Khoja et al. [22] keine Vorteile zeigten, liefert eine aktuelle multizentrische retrospektive Evaluation zur kombinierten Checkpoint-Blockade bei metastasiertem UM mit einem mOS von 16,1 Monaten ein vielversprechendes Resultat, bei jedoch kurzem mPFS

(3 Monate) und geringer ORR (15,5%) [23]. 90% der untersuchten Patienten hatten Lebermetastasen, die bereits bei 50% lokal behandelt wurden. Zusätzlich waren die Patienten in 36% pulmonal, in 27% ossär, in 19% lymphatisch und in 6% zentralnervös metastasiert. Nur die Hälfte der Patienten hatte ein erhöhtes prätherapeutisches LDH – somit stand die hepatische Tumorlast nicht im Vordergrund, was die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive und auch der Therapien einschränkt. Insgesamt ist die CS-PHP sicher nicht als Konkurrenz zur systemischen Therapie zu sehen, sondern als additive Behandlungsmethode für leberdominant metastasierte Patienten.

In Übereinstimmung mit mehreren Studien, die CS-PHP der 2. Generation bei verschiedenen Patientenkollektiven (Patienten mit ausschließlich metastasierten UM [3, 10, 11] oder Patienten mit diversen Lebertumoren [7, 8, 12, 16]) untersuchten, war die Hämatoxizität nach CS-PHP in unserer Studie zwar signifikant, aber therapierbar und transient. Transaminitis nach CS-PHP wird in der Literatur bei Patienten mit UM zwischen 6 und 20% angegeben [10]. In unserer Studie wurde ein Anstieg von AST oder ALT regelmäßig beobachtet, eine Insuffizienz der Leberfunktion mit Grad-3/4-Transaminitis und Hyperbilirubinämie war mit 3% jedoch selten.

Insgesamt kam es zu 3 postinterventionellen Todesfällen. Zwei Patienten mit hoher Tumorlast verstarben kurz nach der Intervention an einer Kombination aus Tumorprogress und Tumorlysesyndrom. Bei beiden Patienten wurde die CS-PHP trotz des hohen Risikos aufgrund von ausdrücklichem Patientenwunsch ausgeführt. Ein weiterer Patient verstarb wenige Tage nach der CS-PHP an einer Sepsis. Hughes et al. berichten von 6% Todesfällen, darunter 2 Patienten mit Myelotoxizität-assoziiertem Versterben und 1 Patient mit hoher Tumorlast [9]. Eine negative Korrelation von hohem Tumolvolumen und Überleben wurde bereits beschrieben [9–11]. Daher ist eine explizite interdisziplinäre Abwägung des Risikos bei Patienten mit hoher Tumorlast unabdingbar.

Kardiovaskuläre Komplikationen nach CS-PHP sind selten, können aber schwerwiegend verlaufen. Ein Patient in dieser Studie erlitt postinterventionell einen ischämischen Hirninfarkt. Ähnlich zu unseren Beobachtungen sind in der Literatur vereinzelte thromboembolische Ereignisse nach CS-PHP beschrieben [9–11]. Basierend auf unserer Erfahrung und den Berichten anderer Zentren ist eine exakte Anamnese bzgl. kardiovaskulärer Risikofaktoren unerlässlich und die Kontraindikationen sollten beachtet werden.

Eine wesentliche Limitation dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign. Als überregionales Therapiezentrum haben wir eine hohe Zahl an Patienten behandelt, diese wurden uns jedoch z. T. über weite Entfernung zugewiesen und im Einzelfall heimatnah verlaufskontrolliert – Komplikationen können dadurch unterschätzt worden sein. Betrachtet man die Nebenwirkungen, so gibt es eine ganze Reihe von Einflussfaktoren, wie Narkose, Ballonlage und intensivmedizinische Nachsorge, die zwar in einem Protokoll vorgegeben sind, aber trotzdem individuellen Schwankungen unterliegen und Toxizität bzw. Nebenwirkungen beeinflussen können.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass die CS-PHP für sorgfältig ausgesuchte Patienten mit leberdominant metastasiertem UM ein sicherer palliativer Therapieansatz ist, der auch

über die Erstlinientherapie hinaus zu einer effektiven hepatischen Tumorkontrolle führt. Da fortgeschrittenes Tumorleiden zu schlechteren Ergebnissen und Nebenwirkungen führt und wenige Therapiealternativen zur Verfügung stehen, sollte die Therapie möglichst früh begonnen werden.

RELEVANZ DER STUDIE

- Beim hepatisch metastasierten UM mangelt es an etablierten systemischen Therapien, wodurch die lokale Tumorthherapie und insbesondere die CS-PHP in den Fokus rückt.
- Bei sorgfältig ausgesuchten Patienten mit leberdominant metastasiertem UM ist die CS-PHP ein sicherer palliativer Therapieansatz, der bei limitierten systemischen Nebenwirkungen zu einer effektiven hepatischen Tumorkontrolle führt.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Yang J, Manson DK, Marr BP et al. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 175883401875717
- [2] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34
- [3] Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ et al. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol* 2018; 117: 1170–1178
- [4] Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol* 2015; 1 (1): 54–62
- [5] Development of Metastatic Disease After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1639
- [6] Abbott AM, Doepker MP, Kim Y et al. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *American Journal of Clinical Oncology* 2018; 41: 747–753
- [7] Kirstein MM, Marquardt S, Jedicke N et al. Safety and efficacy of chemosaturation in patients with primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2113–2121
- [8] Marquardt S, Kirstein MM, Brüning R et al. Percutaneous hepatic perfusion (chemosaturation) with melphalan in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: European multicentre study on safety, short-term effects and survival. *Eur Radiol* 2019; 29: 1882–1892
- [9] Hughes MS, Zager J, Faries M et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1309–1319
- [10] Meijer TS, Burgmans MC, Fiocco M et al. Safety of Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan in Patients with Unresectable Liver Metastases from Ocular Melanoma Using the Delcath Systems' Second-Generation Hemofiltration System: A Prospective Non-randomized Phase II Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 841–852
- [11] 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
- [12] Vogl T, Zangos S, Scholtz J et al. Chemosaturation with Percutaneous Hepatic Perfusion of Melphalan for Hepatic Metastases: Experience from Two European Centers. *Fortschr Röntgenstr* 2014; 186: 937–944
- [13] Vogel A, Gupta S, Zeile M et al. Chemosaturation Percutaneous Hepatic Perfusion: A Systematic Review. *Adv Ther* 2016; 33: 2122–2138
- [14] Moeslein FM, McAndrew EG, Appling WM et al. Evaluation of Delcath Systems' Generation 2 (GEN 2) Melphalan Hemofiltration System in a Porcine Model of Percutaneous Hepatic Perfusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 763–769
- [15] Schwartz LH, Litière S, de Vries E et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer* 2016; 62: 132–137
- [16] Schönfeld L, Hinrichs JB, Marquardt S et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion is effective in patients with ocular melanoma and cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet] 20. Juni 2020 [zitiert 8. Juli 2020]; Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-020-03289-5>
- [17] Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR. Regional Treatment Options for Patients With Ocular Melanoma Metastatic to the Liver. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 290–297
- [18] Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J et al. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 1230–1244
- [19] S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.2, AWMF, Register-Nummer: 032/024OL 2019.
- [20] Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Research* 2019; 29: 561–568
- [21] Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB* 2020; 22: 497–505
- [22] Khoja L, Atenafu EG, Suci S 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. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1370–1380
- [23] Heppt MV, Amaral T, Kähler KC et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunotherapy Cancer* 2019; 7: 299