

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Pech)

***Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten HDR-Brachytherapie
von abdominalen Lymphknotenmetastasen***

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Sophie Neumann
aus	Magdeburg
Magdeburg	2020

Bibliographische Beschreibung:

Neumann, Sophie:

Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten HDR-Brachytherapie von abdominalen Lymphknotenmetastasen. – 2020. – 63 Bl., 19 Abb., 10 Tab.

Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit wurde die Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten HDR-Brachytherapie von abdominalen Lymphknotenmetastasen verschiedener Tumorentitäten untersucht. Im Rahmen der Analyse wurden Patientendaten von Januar 2008 bis Dezember 2018 ausgewertet. Als primäre Endpunkte wurden die lokale Tumorkontrollrate sowie Komplikationen erfasst, die Überlebenszeiten wurden als sekundäre Endpunkte dokumentiert. Behandelt wurden im Rahmen von 75 Brachytherapien insgesamt 91 Lymphknotenmetastasen bei 55 Patienten. Die lokale Tumorkontrollrate im medianen Nachsorgezeitraum von 15,9 Monaten betrug 80,2%. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 14,7%, die Rate an Majorkomplikationen betrug 8,0%. Die 30-Tage-Mortalität betrug 0,0%. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 21,1 Monate. Die multivariate Datenanalyse ergab keine signifikanten Einflussfaktoren auf die lokale Kontrollrate oder das Auftreten von Komplikationen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die CT-gestützte HDR-Brachytherapie eine sichere und wirksame Methode zur Behandlung von abdominalen Lymphknotenmetastasen darstellt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Säulen der onkologischen Therapie	1
1.2 Minimalinvasive Interventionen in der interventionell-radiologischen Onkologie	2
1.2.1 Thermale Ablationstechniken	3
1.2.2 Irreversible Elektroporation	5
1.2.3 Transarterielle Chemoembolisation	5
1.2.4 Selektive interne Radiotherapie	6
1.3 Anwendungsmöglichkeiten der HDR-Brachytherapie	7
1.4 Therapiemöglichkeiten bei Lymphknotenmetastasen	7
1.4 Zielsetzung der Arbeit	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Einschlusskriterien und Patientengruppe	10
2.2 Einteilungen	11
2.3 Zielvolumen	12
2.3.1 Lage	12
2.3.2 Größe	12
2.4 Therapie	12
2.4.1 Indikation und Voraussetzungen	12
2.4.2 Technische Durchführung	13
2.5 Nachsorge	15
2.6 Studiendesign und statistische Analyse	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Allgemeines	19
3.2 Primarius	21

3.3 Zielvolumenlokalisierung	22
3.4 Lokale Kontrollrate und Überlebenszeiten	25
3.4.1 Einflussgrößen auf die lokale Kontrollrate	29
3.4.1.1 Dosis	29
3.4.1.3 Lokalisation des Zielvolumens	32
3.4.1.4 Primarius	33
3.4.1.5 Patientenalter	33
3.4.1.6 Systemtherapie	34
3.4.1.7 Vorhandensein weiterer Tumormanifestationen	35
3.5 Komplikationen	36
3.5.1 Periinterventionelle Komplikationen	36
3.5.3 Postinterventionelle Komplikationen	37
3.5.4 Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate	38
4. Diskussion	41
4.1 Lokale Tumorkontrolle	41
4.2 Komplikationen	43
4.3 Limitationen und Ausblick in die Zukunft	45
5. Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	48
Danksagungen	54
Ehrenerklärung	55
Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	56
Bildungsweg	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	Best Supportive Care
CCC	Cholangiocellular Carcinoma, Cholangiozelluläres Karzinom
CRC	Colorectal Cancer, kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
cTACE	Konventionelle Transarterielle Chemoembolisation
CTV	Clinical Target Volume
DEB	Drug Eluting Beads
DNA	Desoxyribonuclein Acid
ECOG	East Cost Oncology Group
FU	Follow Up, Nachsorge
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GTV	Gross Tumor Volume
HCC	Hepatocellular Carcinoma, Leberzellkarzinom
HDR	High Dose Rate
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
INR	International Normalized Ratio
IRE	Irreversible Elektroporation
IVC	Inferior Vena Cava
LC	Local Control
LITT	Laser Induced Tumor Therapy
MAA	Makroalbumin

MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NCC	Nierenzellkarzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
ND:YAG	Neodymium:Yttrium Aluminium Granat
o. g.	oben genannt
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PTT	Partial Thromboplastin Time, Partielle Thromboplastinzeit
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SBRT	Stereotactic Body Irradiation Therapy
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
ZV	Zielvolumen

1. Einleitung

1.1 Säulen der onkologischen Therapie

Tumorerkrankungen stellen laut Angaben des Robert-Koch-Instituts nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar, dabei führt in den meisten Fällen nicht der Primärtumor selbst, sondern die Tumorzellaussaat in entfernte Organe zum Tod des Patienten (1). Eine wichtige Rolle in der Therapie maligner Erkrankungen spielen die Tumorchirurgie, Systemtherapie, Strahlentherapie und lokale radiologische Eingriffe.

Chirurgische Maßnahmen können in diagnostischer, potenziell kurativer, palliativer und prophylaktischer Intention durchgeführt werden (2). Ziel potentiell kurativer Eingriffe ist die Entfernung des Tumors im Gesunden unter Einhaltung eines entsprechenden Sicherheitsabstandes (2). Die Indikation zu einem palliativen chirurgischen Eingriff (wenn keine R0-Resektion erreicht werden kann) muss immer individuell unter Berücksichtigung nichtoperativer Behandlungsmethoden gestellt werden und sollte komplikationsarme Eingriffe mit rascher Beschwerdebesserung und möglichst kurzer Hospitalisierung umfassen (2).

Die systemische Tumorthherapie umfasst neben der klassischen Chemotherapie mit Zytostatika auch die zielgerichtete Therapie, welche im Wesentlichen aus monoklonalen Antikörpern oder kleinmolekularen Tyrosinkinaseinhibitoren besteht und in Stoffwechselwege/Signalkaskaden von Tumorzellen eingreift sowie die antihormonelle Therapie (3). Die Chemotherapie führt hauptsächlich durch zwei Mechanismen zum Absterben von Tumorzellen, und zwar einerseits durch Nekrose über Verlust der osmotischen Regulation und andererseits durch Induktion einer Apoptose (3). Ein Vorteil der systemischen Therapie ist, dass auch makroskopisch nicht sichtbare Tumorzellen im gesamten Körper von der Therapie erfasst und somit eliminiert werden können. Nachteile sind jedoch, dass diese Therapien durch Wirkung auch auf gesundes Gewebe häufig starke Nebenwirkungen verursachen, was mitunter zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen kann (3).

Ca. 60-70% aller Tumorerkrankten erhalten eine Strahlentherapie in kurativer oder palliativer Intention, wobei der Fokus vor allem auf einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle liegt (4). Die Strahlentherapie kann allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt werden. Aufgrund der lokal begrenzten Wirkung der Bestrahlung sind schwere Nebenwirkungen selten und treten hauptsächlich im Bereich des Bestrahlungsfeldes oder organbezogen auf (4). Ionisierende Strahlen wirken entweder direkt oder indirekt auf die DNA, Enzyme oder Membranbestandteile. Die indirekte Wirkung beruht dabei auf der Bildung von toxischen freien Radikalen. Dadurch wird der Zellmetabolismus geschädigt und DNA-Mutationen hervorgerufen, die zur Apoptose führen können (5).

Im Gegensatz zur perkutanen Bestrahlung, bei der sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers befindet, kann die Strahlenquelle auch in Form der Brachytherapie mit einem Katheter direkt in das zu bestrahlende Tumolvolumen eingebracht werden. Durch den steilen Dosisabfall in unmittelbarer Nähe der Strahlenquelle kann unter Schonung der umgebenden Organe eine sehr hohe Dosis im Tumor appliziert werden (6). Die HDR-Brachytherapie bei interstitiellen Tumoren im Afterloadingverfahren wird seit dem Jahr 2006 in unserer Klinik hauptsächlich im Rahmen von Studien durchgeführt. Hier konnten bereits sehr gute Ansprechraten und geringe Komplikationsraten für verschiedene Entitäten und Tumorlokalisationen aufgezeigt werden (7-11).

1.2 Minimalinvasive Interventionen in der interventionell-radiologischen Onkologie

Minimalinvasive Eingriffe in der Tumorthherapie spielen eine wichtige Rolle für Patienten ohne (weitere) Chemotherapieoptionen oder bei denen eine Bestrahlung oder ein chirurgischer Eingriff aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommt (12). Neben der Brachytherapie gibt es noch weitere minimalinvasive Interventionen in der interventionell-radiologischen Onkologie, die hier näher betrachtet werden sollen.

1.2.1 Thermale Ablationstechniken

Die wichtigsten thermalen Verfahren sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA) (13). Weiterhin sind die Lasertherapie und die Kryoablation zu erwähnen. Das Prinzip von RFA und MWA sowie Laserablation beruht auf Tumorzellzerstörung durch Hitzeentwicklung, wobei eine Temperatur von mindestens 60°C angestrebt wird, um eine Koagulationsnekrose herbeizuführen (12). Die Kryoablation beruht auf einer Abkühlung des Gewebes auf mindestens -40°C, wodurch ebenfalls eine Koagulationsnekrose entsteht (12).

Die RFA ist eine etablierte Methode zur Behandlung des lokal begrenzten hepatozellulären Karzinoms (HCC) und zur Therapie von Lebermetastasen (14). Außerdem kann sie zur Therapie von Malignomen der Lunge (15) und der Nieren (16) eingesetzt werden und ist mittlerweile erste Wahl zur Therapie des benignen Osteoidosteoms (17). Erstmals wurde die RFA im Jahre 1991 bei einer Gruppe Patienten mit HCC (18) eingesetzt. Bei der RFA wird eine Nadelelektrode perkutan mittels CT-, MRT- oder Ultraschall-Führung in das zu behandelnde Tumolvolumen eingeführt, anschließend wird durch einen Hochfrequenzgenerator ein Wechselstrom erzeugt, wodurch es zur Hitzeentwicklung kommt (19). In der Literatur findet man Gesamt-Komplikationsraten bei HCC Patienten zwischen 2 - 10,5 %, die Lokalrezidivrate schwankt zwischen 59,8 und 63,1 % (13). Für HCC-Läsionen <3 cm ist das Outcome der Patienten vergleichbar mit dem einer Resektion, sodass die RFA als Alternative für einen chirurgischen Eingriff bei kleinen (frühen) HCCs angesehen werden kann (20). In der AWMF-Leitlinie für die Therapie des HCC wird die RFA für Herde bis maximal 5 cm und bei Vorliegen von maximal 3 Herden bei Leberzirrhose als Alternative für eine Resektion genannt (21). Außerdem wird die RFA in der S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms für die Therapie nicht resektabler Lebermetastasen empfohlen (22). Limitiert wird die Therapie jedoch durch den sogenannten „heat sink effect“, der einen Kühlungseffekt durch nahegelegene Blutgefäße beschreibt. Dadurch wird die zur Tumorzellabtötung notwendige Temperatur nicht erreicht, was eine inkomplette Ablation zur Folge hat, wodurch wiederum das Rezidivrisiko steigt (12, 13, 23).

Bei der Mikrowellenablation (MWA) wird eine entsprechende Sonde, auch Antenne genannt, perkutan unter Bildführung in das zu behandelnde Tumolvolumen eingeführt. Ein

entsprechender MWA-Generator erzeugt elektromagnetische Wellen im Frequenzspektrum 915 MHz oder 2540 MHz. Durch die dadurch ausgelöste Rotation von Wassermolekülen entsteht Wärme (24). Die MWA kann wie die RFA zur Therapie von Malignomen der Leber, der Lunge und der Nieren eingesetzt werden, das Outcome ist dabei mit dem der RFA vergleichbar (13, 24, 25). Vorteile der MWA gegenüber der RFA sind eine kürzere Ablationszeit, eine höhere erreichbare Temperatur im Tumor, eine größere Ablationszone und ein geringerer „heat sink effect“ (12, 13).

Die Laserinduzierte interstitielle Tumorthherapie (LITT) ist eine thermale Ablationsmethode, bei der fokussiertes Licht aus einem Neodymium:Yttrium Aluminium Granat Laser (ND:YAG) mit einer Wellenlänge von 1064 nm mit Hilfe eines Glasfaserapplikators auf das zu behandelnde Tumorgewebe angewendet wird (12, 26), wodurch Wärme entsteht. Sie stellt eine Möglichkeit zur Therapie u. a. in der Lunge, der Leber, der Prostata und in Knochen dar (26). Ein Vorteil ist hierbei die MRT-Kompatibilität des Applikators, was eine gute Therapieplanung und Therapieüberwachung in Echtzeit durch die Anwendung thermosensitiver Sequenzen ermöglicht (12, 26). Die Ansprechraten und Komplikationsraten sind auch bei der LITT vergleichbar mit denen der RFA (26).

Die Kryoablation beruht auf einer Abkühlung des Gewebes auf mindestens -40°C durch Gasdruckveränderungen innerhalb der Kryosonde. Bei Verwendung von Argon kann eine Temperatur bis -140°C erreicht werden (12). Die Kryoablation wird hauptsächlich zur Therapie des NCC und von Knochenmetastasen, seltener zur Therapie von Lebermetastasen eingesetzt (12, 27). Außerdem finden sich in der Literatur auch Studien zur Anwendung beim lokal begrenzten HCC (28, 29), die lokale Tumorkontrollrate und die Komplikationsrate entsprechen etwa jenen der RFA (27, 28). In der S3-Leitlinie des NCC werden die Kryotherapie und die RFA bei kleinen Nierentumoren bei Patienten mit Komorbiditäten empfohlen (30). Das vereiste Areal kann sehr gut bildgebend mittels Sonographie, CT oder MRT dargestellt werden, was eine gute Therapiekontrolle ermöglicht.

1.2.2 Irreversible Elektroporation

Bei der irreversiblen Elektroporation (IRE) werden kurze Hochvolt-Stromimpulse für wenige Mikro- bzw. Millisekunden mittels einer Elektrode im Zielvolumen appliziert. Dies bewirkt eine irreversible Schädigung der Zellmembran und eine Initiierung der Apoptose (12, 31). Die nadelähnliche Elektrode kann Ultraschall- oder CT-gestützt perkutan eingeführt werden (31). Für diese Therapie ist eine Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxierung und kontinuierlichem Monitoring erforderlich, da durch die induzierten Veränderungen der Zellmembranpermeabilität Herzrhythmusstörungen und Muskelspasmen auftreten können (31). Die IRE kann bei Patienten angewendet werden, die nicht für eine Resektion oder thermale Ablation infrage kommen, weil das Zielvolumen in der Nähe großer Gefäße oder anderer wichtiger Strukturen wie beispielsweise dem Gallengang liegt (31). Studien belegen ein gutes Therapieansprechen der IRE bei Lebermalignomen < 3cm von 93 – 100 % und > 3 cm von 67 – 100 % (32). Außerdem findet man Daten über die erfolgreiche Anwendung der IRE unter anderem beim HCC, beim Klatskin-Tumor und auch bei abdominalen Lymphknotenmetastasen eines HCC (33).

1.2.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein etabliertes Verfahren in der Therapie des HCC. Sie beruht auf einer Induktion einer Tumornekrose durch selektive intraarterielle Applikation von Zytostatika und Embolisation der tumorversorgenden Arterien mit konsekutiver Hypoxie. Die TACE kann bei limitierter Leberfunktion als alleiniges Verfahren sowie neoadjuvant vor RFA oder zum Erreichen einer Resektabilität eingesetzt werden. Außerdem ist sie das häufigste Verfahren zum Bridging vor Lebertransplantation (21). Es gibt zwei Formen der TACE, die konventionelle (cTACE) und die DEB-TACE (34). Bei der konventionellen Variante wird eine Emulsion aus Lipiodol und beispielsweise Doxorubicin oder Cisplatin in die tumorversorgenden Arterien injiziert, anschließend folgt die Applikation eines Embolisats (35). Die DEB-TACE beruht hingegen auf der Applikation von Zytostatika-beladenen Mikrosphären (sog. „drug eluting beads“, kurz DEB), die nach erfolgter Embolisation der tumorversorgenden Gefäße langsam ihren Wirkstoff freisetzen. Für die DEB-

TACE stehen Epirubicin oder Doxorubicin in der Therapie des HCC und Irinotecan in der Therapie von kolorektalen Lebermetastasen als Zytostatika zur Verfügung (21, 34-36). Durch die cTACE kann gegenüber supportiver Behandlung ein Überlebensvorteil von mindestens 6 Monaten erreicht werden (37). Außerdem konnte in einer Untersuchung von Patienten mit nicht-resektablem HCC eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten nach ein bis drei Jahren nachgewiesen werden, die Überlebensrate nach einem Jahr betrug beispielsweise nach TACE 57% und nach supportiver Therapie lediglich 32% (38).

1.2.4 Selektive interne Radiotherapie

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist wie die TACE ein Eingriff in der Angiographie. Dabei werden mit dem Beta-Strahler Yttrium-90 beladene Mikrosphären in die Leberarterien injiziert, wodurch sie sich in Tumorgefäßen ansammeln sollen, um so maligne Zellen zu schädigen. Dabei macht man sich zunutze, dass Malignome in der Leber hauptsächlich arteriell versorgt werden, während das normale Lebergewebe zu einem großen Teil aus der Portalvene versorgt wird (39). Dem Eingriff geht eine vorbereitende Angiographie voraus, in deren Rahmen arterielle Verbindungen zum Gastrointestinaltrakt embolisiert werden, sodass die Leber separiert wird. Zudem wird das Shuntvolumen zur Lunge mit Hilfe von Technetium 99m MAA bestimmt (39). Die SIRT wird bei inoperablen primären und sekundären Lebermalignomen eingesetzt, die aufgrund ihrer Größe oder Anzahl mit einem perkutanen Eingriff nicht sinnvoll therapierbar sind. Eine Studie von D`Avola et al. (2009) ergibt einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten mit inoperablem HCC nach SIRT gegenüber best supportive care (BSC) (40). Auch für Patienten mit chemotherapierefraktärem hepatisch metastasiertem CRC konnte ein Vorteil durch die SIRT belegt werden (41). Für die Kombination von SIRT und Standard-Systemtherapie im Gegensatz zur alleinigen Systemtherapie für das hepatisch metastasierte CRC und für das HCC zeigt die aktuelle Datenlage jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil (42, 43).

1.3 Anwendungsmöglichkeiten der HDR-Brachytherapie

Während die meisten der oben genannten Eingriffe in erster Linie bei Malignomen der Leber angewendet werden, sind die Anwendungsmöglichkeiten für die Brachytherapie vielseitig. Die Dosis kann dabei als Einzelfraktion oder fraktioniert in mehreren Sitzungen appliziert werden. Unter anderem ist die fraktionierte Brachytherapie eine Standardtherapie zur Behandlung gynäkologischer Tumore (44, 45). Beispielsweise ergab eine Untersuchung von Patel et al. (2005) an 121 Patientinnen mit Zervixkarzinom Stadium I-III eine lokale Kontrollrate von insgesamt 74,5 % und im Stadium I sogar von 100% bei einem geringen Risiko für schwere Nebenwirkungen von nur 3,31 % (45). Aktuelle Studien belegen zudem die komplikationsarme Anwendung der HDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (46, 47). Weiterhin wird die Brachytherapie zur Behandlung von Lebermalignomen eingesetzt, wobei die Rate an schwerwiegenden Komplikationen bei unter 5 % liegt (48). Auch in der Therapie von Nieren- und Pankreasraumforderungen konnten mit der Brachytherapie gute Ergebnisse erzielt werden; eine Studie zur Therapie von Nierenmalignomen ergab eine lokale Kontrollrate von 95 % (9) und eine weitere zur Therapie von Pankreasraumforderungen 92,3 % (10) bei jeweils geringen Nebenwirkungen.

Ein großer Vorteil gegenüber den thermalen Therapieverfahren wie RFA, MWA oder Kryoablation ist der fehlende „heat sink effect“ und somit die Unabhängigkeit der Therapie von der Lage des Tumors an großen Gefäßen. Auch die Tumorgröße ist kein limitierender Faktor, da durch die gleichzeitige Applikation mehrerer Katheter auch in großen Tumoren eine ausreichend hohe Dosis erzielt werden kann. Lediglich die Nähe zu Risikoorganen wie beispielsweise Gastrointestinaltrakt oder Ureter führt zu Dosislimitationen.

1.4 Therapiemöglichkeiten bei Lymphknotenmetastasen

Neben viszerale Manifestationen metastasieren viele Tumore außerdem lymphogen in regionale oder entfernte Lymphknoten. Untersuchungen haben gezeigt, dass Tumorzellen aus dem Lymphsystem über Anastomosen und den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf rezirkulieren und zudem als Ausgangspunkt für eine Metastasierung in entfernte Organe fungieren können (49). Weiterhin führt das Vorhandensein entfernter

Lymphknotenmetastasen zu einer deutlichen Reduktion der Lebenserwartung (50). Daher erscheint es sinnvoll und notwendig, gerade auch Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Tumorbehandlung wirkungsvoll zu therapieren. Therapeutischer Standard ist die Resektion regionaler Lymphknoten bereits möglichst En-bloc mit dem Primärtumor (2). Bei entfernten Lymphknotenmetastasen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sollten multimodale Therapiekonzepte geprüft werden (2). Zusätzlich zur Gabe einer Chemotherapie können im Falle einer Oligometastasierung vorhandene Lymphknotenmetastasen operativ entfernt werden. Bei para-aortalen Lymphknotenmetastasen wird dabei eine para-aortale Lymphknotendisektion durchgeführt, wobei die konventionelle Laparoskopie oder Roboter-assistierte Verfahren angewendet werden können (51).

Chirurgische Eingriffe müssen in der Regel in Vollnarkose erfolgen und stellen eine nicht unerhebliche Belastung für den Patienten dar. Daher sind vor allem multimorbide Patienten häufig für eine Operation ungeeignet oder lehnen diese ab. Weiterhin liegen insbesondere retroperitoneale Lymphknotenmetastasen häufig in der Nähe großer Gefäße sowie wichtiger Nerven und treten multipel auf, sodass eine Resektion schwer umzusetzen ist. Lokalablativ Eingriffe, welche minimalinvasiv in Lokalanästhesie erfolgen können, stellen eine gute Alternative dar. In der Literatur findet man Daten über die erfolgreiche Anwendung der perkutanen Laserablation, HIFU, RFA, Cryoablation und IRE bei abdominalen Lymphknotenmetastasen (52-56). Eine weitere Möglichkeit ist die Brachytherapie, bei der in verschiedenen Studien sehr gute lokale Kontrollraten von 80 % (57) und 95,7 % (58) nachgewiesen werden konnten. Schwerwiegende Komplikationen wurden dabei kaum beobachtet.

Zusätzlich zu den minimalinvasiven lokalen radiologischen Interventionen wird auch die stereotaktische Bestrahlung (stereotactic body radiation therapy - SBRT) bei Lymphknotenmetastasen erfolgreich angewendet (59), es konnten bereits gute Ergebnisse mit einer lokalen Tumorkontrolle von beispielsweise 94% in einer Studie von Yeung et al (2017) erzielt werden (60).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der interstitiellen HDR-Brachytherapie an Lymphknotenmetastasen im Bauchraum, nicht nur retroperitoneal, sondern auch peritoneal und mesenterial. Die vorliegenden Studien zur Brachytherapie an retroperitonealen Lymphknotenmetastasen von Colletini et al. (2013) und Heinze et al. (2019) umfassen lediglich 10 bzw. 24 Patienten. Anhand eines etwas größeren Patientenkollektivs sollen die sehr guten Ergebnisse der vorhandenen Studien bezüglich Effektivität und Therapiesicherheit gestützt werden um die Brachytherapie weiter als Therapiemöglichkeit bei oligometastasierten Tumorleiden zu etablieren.

2. Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Patientengruppe

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten aller Patienten der Klinik für Radiologie der Universitätsklinik Magdeburg ausgewertet, welche im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2013 eine HDR-Brachytherapie mindestens einer intraabdomiellen Lymphknotenmetastase erhalten haben. Die Entität des Primarius war für den Studieneinschluss irrelevant. Um in die Studie einbezogen zu werden, musste die Therapie CT-gestützt erfolgt sein und mindestens eine hausinterne Nachsorgeuntersuchung im Zeitraum bis zu 3 Monate nach Therapie vorliegen. Außerdem wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine vollständige Datenakquirierung bezüglich Zieldosis und erreichter Dosis möglich war. Multipel metastasierte Patienten, bei denen die Therapie lediglich der Linderung einer Schmerzsymptomatik diente, sowie Patienten, welche eine MRT-gestützte Brachytherapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das Vorliegen weiterer Metastasen bzw. Tumormanifestationen außer der bestrahlten Lymphknoten stellte für diese Studie kein Ausschlusskriterium dar. Die Patienten wurden allerdings nach Anzahl der vorliegenden weiteren aktiven Tumormanifestationen unterteilt ($n=0$ bis $n>5$). Als aktive Tumormanifestationen wurden dabei diejenigen angesehen, die in der Bildgebung unmittelbar vor der Therapie nachweisbar waren und Malignitätskriterien erfüllten (Größenprogredienz, Vaskularisation, Inhomogenität, schlechte Abgrenzbarkeit zur Umgebung, bei Lymphknoten pathologischer Durchmesser).

Metastasen/Tumormanifestationen, die in der Vergangenheit operativ entfernt wurden oder lokalablativ behandelt wurden und sich in Vollremission befanden, galten in der Auswertung nicht mehr als aktive Metastasen.

Außerdem wurde dokumentiert, ob die Patienten vor oder nach der Brachytherapie eine tumorgerichtete Systemtherapie erhalten haben.

2.2 Einteilungen

In der Literatur existieren viele verschiedene Einteilungen bzw. Zuordnungen retroperitonealer Lymphknoten zu Lymphknotenstationen. In dieser Arbeit wurden die paraaortalen/paracavalen Zielvolumen analog zu einer Einteilung von Nagakawa et al. (1994) (61) der dort benannten Regio 16 zugeordnet, welche nochmals in 16a, 16b1 und b2 sowie 16c unterteilt wurde. Der Regio 16a entsprechen somit Lymphknoten oberhalb des Truncus coeliacus, Regio 16b enthält Lymphknoten unterhalb des Truncus coeliacus bis zur A. mesenterica inferior (16b1 oberhalb der Nierenarterien, 16b2 unterhalb der Nierenarterien) und Regio 16c entspricht der Region unterhalb der A. mesenterica inferior einschließlich der Bifurkation. Weiterhin wurden die Zielvolumen in der entsprechenden Region anhand ihrer Lokalisation zum Gefäß in preaortal, precaval, lateroaortal, laterocaval, retroaortal, retrocaval und interaortocaval eingeteilt (siehe Abbildung 1).

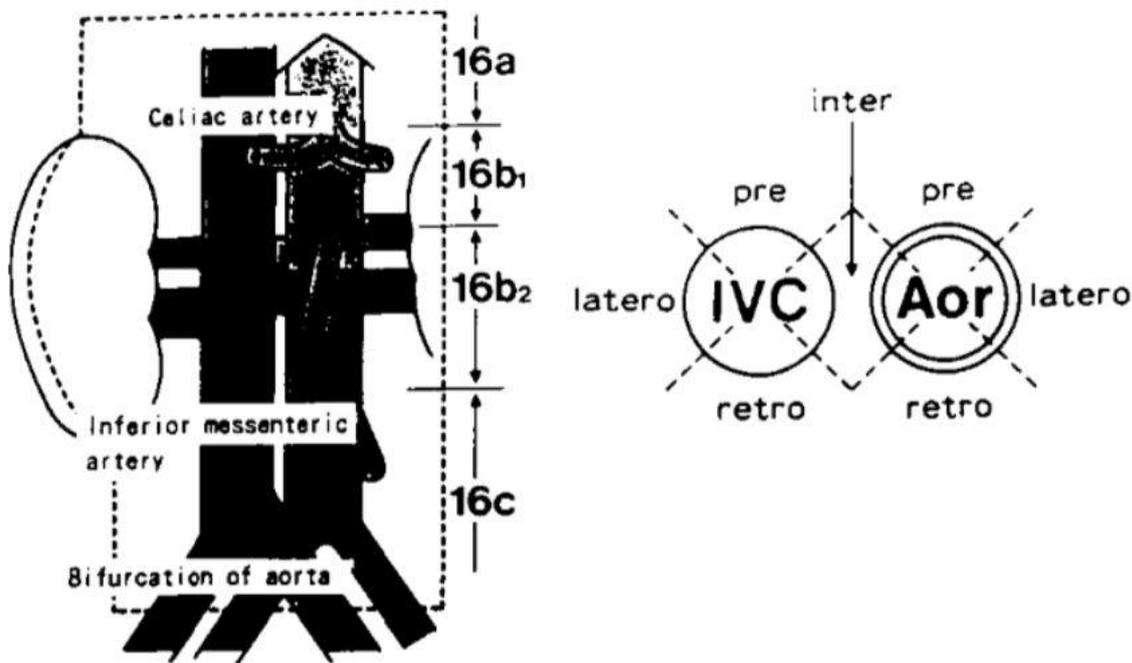


Abbildung 1: Regio 16 von Nagakawa et al. (1994)

2.3 Zielvolumen

2.3.1 Lage

Die bestrahlten Lymphknoten befanden sich allesamt infradiaphragmal und wurden unterteilt in retroperitoneale und mesenteriale Lage. Retroperitoneale Lymphknoten, welche nicht paravasal gelegen waren, wurden den entsprechenden angrenzenden Strukturen/Logen zugeteilt (Nierenloge oder paravertebral).

Die nicht retroperitoneal gelegenen Lymphknoten wurden in mesenterial/peritoneale Lage zusammengefasst und anhand ihrer Lagebeziehung zu Organen (Milz, Magen, Duodenum, Pankreas) genauer benannt. Einige mesenteriale/peritoneale Lymphknoten wiesen keine nähere Lagebeziehung zu Organen auf und wurden nicht weiter zugeordnet.

2.3.2 Größe

Die Größe der Zielläsionen wurde an zwei Zeitpunkten erfasst: initial unmittelbar vor der Therapie und in der geplanten Follow-up (FU) Untersuchung nach etwa 6 Monaten. Lag keine FU-Untersuchung nach etwa 6 Monaten vor, wurde die zuletzt verfügbare vorhergehende Nachsorgeuntersuchung für die Messung des Zielvolumens verwendet.

Die Messung erfolgte in der transversalen Ebene, es wurde jeweils der maximale Durchmesser dokumentiert.

2.4 Therapie

2.4.1 Indikation und Voraussetzungen

Die Indikationsstellung zur Therapie erfolgte stets interdisziplinär mit dem behandelnden Onkologen bzw. als Tumorboardbeschluss bei Vorliegen eines Krankheitsprogresses in Form von infradiaphragmalen Lymphknotenmetastasen. Gründe für die Vorstellung zur Therapie waren ein Versagen der Systemtherapie, fehlende systemische Therapieoptionen, schlechte

Verträglichkeit der Systemtherapie oder Verweigerung einer Systemtherapie durch den Patienten sowie nichtresektable Metastasen, Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Metastasenresektion oder Komorbiditäten. Um die Therapie erhalten zu können, mussten die Patienten einen East Coast Oncology Group (ECOG) Performance Status von unter 2 aufweisen, die Thrombozytenzahl musste über 50 000/nl und der INR > 1,5 liegen, die PTT musste < 50s betragen. Es durfte keine aktive Infektion vorliegen. Die Größe des Zielvolumens spielte für die Therapieentscheidung keine Rolle.

2.4.2 Technische Durchführung

Vor Durchführung der Therapie erhielten die Patienten am Aufnahmetag eine aktuelle Bildgebung, je nach Krankheitssituation mittels kontrastmittelgestützter MRT der Leber/des Abdomens oder CT des Abdomens, ggf. auch CT des Thorax zur Komplettierung des Stagings, falls die vorliegende Bildgebung älter als 6 Wochen war. Außerdem erhielten alle Patienten am Aufnahmetag eine vollständige Erfassung des Status präsens mittels körperlicher Untersuchung und Laborkontrolle.

Unter adäquater Analgesie und leichter Sedierung (intravenöse Gabe von Fentanyl und Midazolam) wurden die Brachytherapiekatheter unter CT-Fluoroskopie (Toshiba, Aquilion Prime, Japan) in das Zielvolumen eingebracht. Hierfür wurde das Zielvolumen zunächst unter zusätzlicher Lokalanästhesie mit einer Koaxialnadel punktiert und eine lange 6F Angiographieschleuse (Radiofocus, Terumo, Japan) über einen starren Führungsdraht (Amplatz, Boston Scientific, USA) eingebracht. Die Angiographieschleuse diente dabei dem Einführen des 6F Afterloadingkatheters (Primed, Halberstadt Medizintechnik GmbH, Halberstadt). Je nach Größe und Anzahl der Zielvolumen wurden mehrere Katheter eingeführt um das gesamte Zielvolumen abzudecken. Nachdem die Brachytherapiekatheter im Tumor positioniert wurden, wurde anschließend eine kontrastmittelgestützte Multidetektor-Spiral-CT zur Dokumentation der Katheterlage und Bestrahlungsplanung durchgeführt (Iod-basiertes i.v. Kontrastmittel, 80-150 ml, körpergewichtsadaptiert). Anhand dieser Planungsbilder wurde das Zielvolumen (CTV) durch den Interventionellen Radiologen und den Strahlentherapeuten definiert. Außerdem wurden die Risikoorgane markiert, welche bei der Bestrahlung berücksichtigt werden mussten (siehe Abbildung 2). Die Katheter wurden durch eine Naht an

der Haut des Patienten fixiert, damit sie nicht dislozierten und das geplante Zielvolumen später auch weiterhin dem klinischen Zielvolumen entsprach. Die Bestrahlungsplanung erfolgte dann durch einen Physiker und den Strahlentherapeuten anhand einer Bestrahlungsplanungssoftware (BrachyVision, Varian Medical Systems, Charlottesville, VA, USA; oder Oncentra, Nucletron, Elekta AB, Stockholm, Schweden). Es wurden allesamt Einzelfractionen unter Nutzung einer 192-Iridium-Quelle mit einer festen Aktivität von 10 Ci durchgeführt. Die Strahlenquelle wurde innerhalb des Katheters an festgelegten Orten für festgelegte Zeiten gestoppt, damit die optimale Dosis unter Berücksichtigung der Risikoorgane erreicht wurde.

Es wurde anschließend die jeweilige Dosis erfasst, mit welcher 100% (D100) bzw. 90% (D90) des Tumolvolumens abgedeckt wurden. Die enge Lagebeziehung zu Risikoorganen wie Darm oder Magen führte in einigen Fällen zu Dosislimitationen.

Nach der Bestrahlung wurden die Katheter entfernt und die Stichkanäle mit Gelfoam® verschlossen (Pfizer Inc., New York, NY). Die Patienten erhielten in den folgenden 4 Stunden engmaschige Blutdruck- und Pulskontrollen und verblieben anschließend weitere 2 Tage stationär.

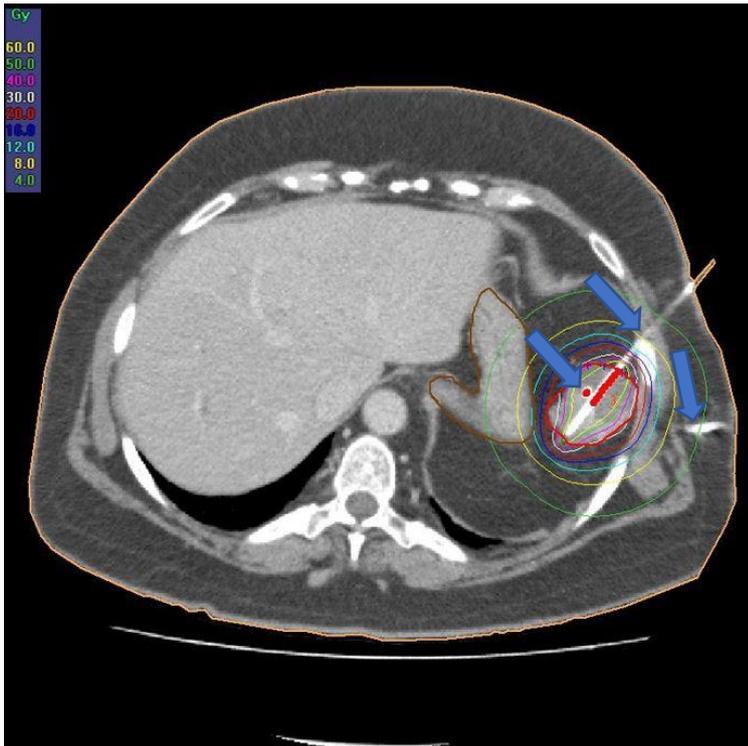


Abbildung 2: Axiales Planungs-CT des Oberbauchs. Die Tumormanifestation in der Milzloge wurde mit insgesamt 3 Kathetern gespickt (blaue Pfeile), die berechneten Positionen der Strahlenquelle wurden mit den roten Punkten markiert. Das Zielvolumen (CTV) wurde entlang seiner sichtbaren Grenzen umrandet (kräftige rote Linie). Die übrigen Linien entsprechen den Isodosen, beispielsweise entspricht die dünne rote Linie der 20 Gy-Isodosis. Der Magen wurde als Risikoorgan braun umrandet.

2.5 Nachsorge

Alle Patienten erhielten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen mittels CT oder MRT in Kombination mit einer Erfassung des klinischen Status und Laborkontrollen. Diese wurden je nach Tumorbiologie bzw. Aggressivität des Krankheitsverlaufs in unterschiedlichen Abständen durchgeführt. Die meisten Patienten erhielten Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate, nach mindestens zwei Jahren Vollremission wurde das Intervall auf 6 Monate erweitert. Einige Patienten erhielten die erste Nachsorge aufgrund eines eher zu erwartenden Tumorprogresses bereits nach 6 oder 8 Wochen und weitere Nachsorgen zunächst ebenfalls in diesem Abstand. Für die Erfassung der Nachsorge wurden alle dokumentierten Untersuchungen von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2018 berücksichtigt.

Lokaler Progress wurde definiert als Größenzunahme des ehemaligen Zielvolumens, dabei muss beachtet werden, dass insbesondere große Metastasen im kurzen Nachsorgeintervall nach der Therapie eine leichte Größenzunahme aufgrund postradiogener Veränderungen (Pseudoprogess) aufweisen können. Hier musste die Entscheidung, ob tatsächlich ein lokaler Progress vorliegt im klinischen Kontext getroffen werden und ggf. das Ergebnis der nächsten Nachsorgeuntersuchung in die Entscheidung einbezogen werden.

Zusätzlich zum lokalen Progress wurde der allgemeine Krankheitsprogress erfasst, d. h. Auftreten oder Größenprogredienz weiterer Metastasen oder Tumormanifestationen im Körper.

Dies wurde anschließend zur Berechnung der lokalen Kontrollrate (LC) und des lokalen und allgemeinen progressionsfreien Überleben (PFS) verwendet. Weiterhin wurde das Gesamtüberleben (OS) erfasst und die Überlebensrate nach 1, 2 und 5 Jahren berechnet.

Im Nachsorgezeitraum wurde außerdem das Auftreten von Komplikationen dokumentiert und eine Komplikationsrate berechnet. Als Komplikationen wurden alle unerwünschten Ereignisse angesehen, die im zeitlichen oder örtlichen Zusammenhang mit dem Eingriff selbst oder der Strahlenwirkung standen und peri- oder postinterventionell aufgetreten sind. Die unerwünschten Ereignisse wurden dabei in peri- und postinterventionelle Komplikationen unterteilt, welche folgendermaßen definiert wurden: periinterventionell – am Tag der Intervention, postinterventionell – ab dem Tag nach der Intervention über den gesamten Nachsorgezeitraum. Zusätzlich wurden die Komplikationen analog der CTCAE Version 5.0 in Schweregrade unterteilt (62). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Definition der einzelnen Grade.

Schweregrad	Definition
Grad 1	Mild; asymptomatisch, geringe oder milde Symptome ohne therapeutische Konsequenz, nur klinische oder diagnostische Beobachtungen
Grad 2	Moderat; minimaler, lokaler oder nicht invasiver Eingriff indiziert
Grad 3	Schwer oder medizinisch signifikant ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein; Hospitalisierung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes notwendig
Grad 4	Akut lebensbedrohlich, Notfalleingriff indiziert
Grad 5	Tod

Tabelle 1: Schweregrade von unerwünschten Ereignissen nach CTCAE (62)

2.6 Studiendesign und statistische Analyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus den Jahren 2008 bis 2018. Die Daten wurden aus der internen Datenbank der Klinik für Radiologie ASENA® (LoeScap Technology GmbH) extrahiert und zunächst in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Fehlende Daten wurden über die Durchsicht der Patientenakten, Kontaktierung der behandelnden Hausärzte bzw. Onkologen und das Krebsregister Sachsen-Anhalt ergänzt. Eine zusätzliche Optimierung der Daten erfolgte durch nochmalige Durchsicht sämtlicher Bilddateien. Die gesammelten Daten wurden anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM

Corp) ausgewertet. Eine multivariate Analyse bezüglich Einflüssen auf die lokale Kontrollrate und die Komplikationsrate wurde mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Erfassung der Überlebenszeiten erfolgte mit der Kaplan-Meyer-Methode. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Da einige Patienten mehrere Therapien erhalten haben und während der Therapien mitunter mehrere Zielläsionen gleichzeitig behandelt wurden, kommt es zu unterschiedlichen Häufigkeitsangaben, je nachdem, ob sich die entsprechende Berechnung auf die Patienten selbst, die Therapien oder die Zielvolumina bezieht.

Als primäre Endpunkte der Arbeit wurden die lokale Tumorkontrolle und Therapiesicherheit festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden in diesem Zusammenhang das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben erfasst.

Ein positives Ethikvotum über die vorliegende Datenauswertung vom 13.02.2017 liegt vor (Nr. 14/17).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

In die vorliegende Auswertung einbezogen wurden insgesamt 55 Patienten, von diesen waren 33 männlich (60%) und 22 weiblich (40%), siehe Abbildung 3. Das mediane Alter der Patienten zur Therapie betrug 61,50 Jahre (26,83 – 80,58 Jahre). Aufgrund einiger Mehrfachbehandlungen pro Patient wurden insgesamt 75 Brachytherapien durchgeführt, bei denen insgesamt 91 Läsionen bestrahlt worden sind. In 3 Fällen erfolgte gleichzeitig eine Brachytherapie einer Lebermetastase. Pro Therapie wurden 1 – 8 Katheter verwendet (27 x 1 Katheter, 26 x 2 Katheter, 9 x 3 Katheter, 3 x 4 Katheter, 5 x 5 Katheter, 3 x 6 Katheter, 1 x 7 Katheter und 1 x 8 Katheter), siehe Abbildung 4.

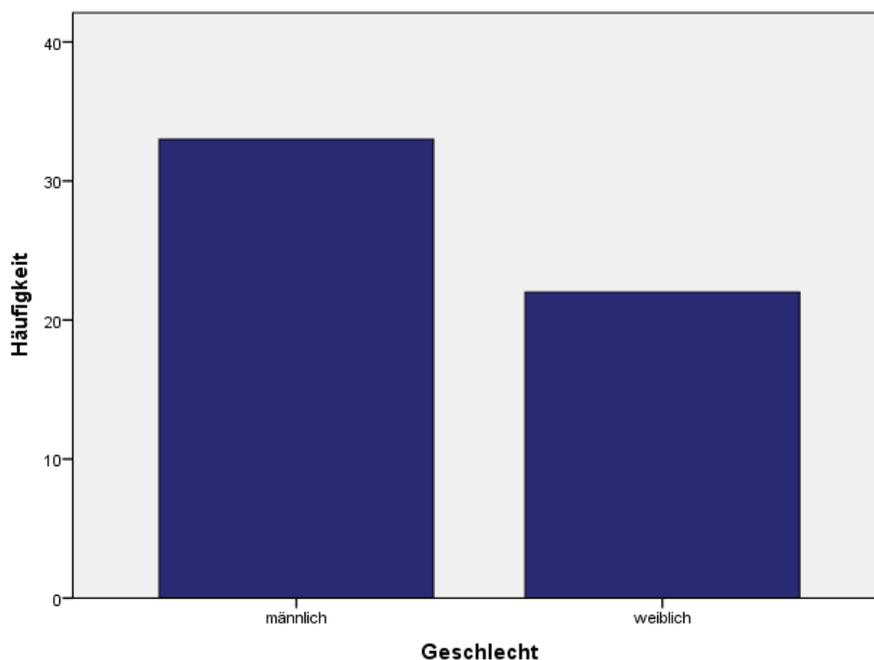


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung

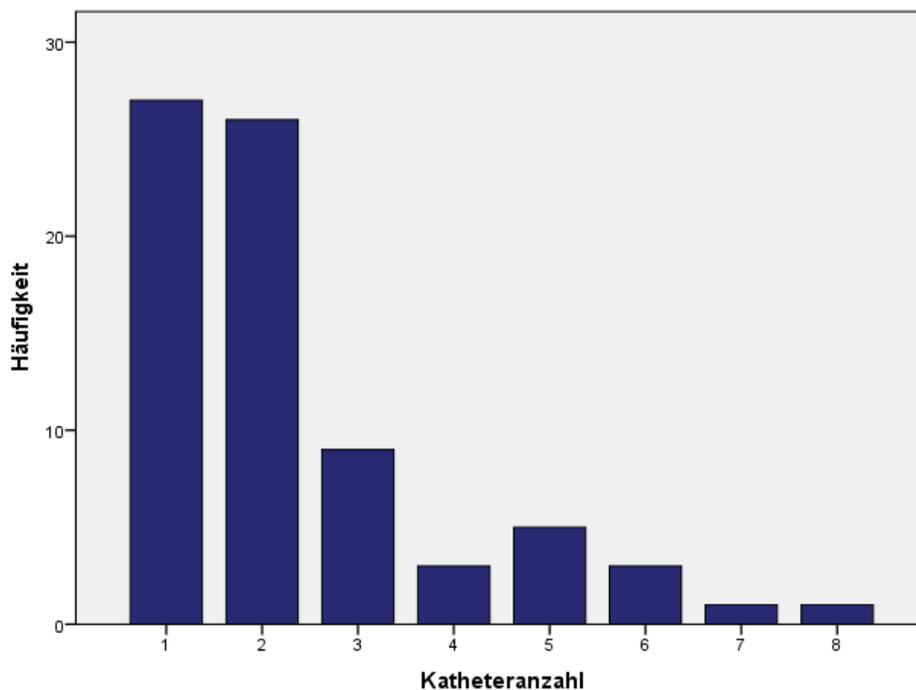


Abbildung 4: Katheteranzahl pro Brachytherapie

Vor den 75 Brachytherapien erfolgte in 60 Fällen (80 %) eine tumorgerichtete Systemtherapie, in 15 Fällen (20 %) ging der Brachytherapie keine Systemtherapie voraus. Im Anschluss an die Therapie erfolgte in 36 Fällen (48 %) die Durchführung einer Systemtherapie, in 39 Fällen (52 %) erfolgte nach der Brachytherapie keine Systemtherapie mehr.

Zum Zeitpunkt der Therapie lagen in 62 Fällen (82,7 %) weitere aktive Tumormanifestationen vor, davon 33 mal (53,23 %) 1-3 weitere Herde, 8 mal (12,90 %) 4-5 weitere Herde und 21 mal (33,87 %) mehr als 5 weitere Herde. In 13 Fällen (17,30 %) lagen zum Therapiezeitpunkt keine weiteren Tumormanifestationen vor. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Lokalisationen der weiteren Tumormanifestationen. Am häufigsten befanden sich diese in der Leber (52 %), der Lunge (22,7 %) oder es waren weitere Lymphknoten betroffen (37,3 %).

Lokalisation	Häufigkeit	Anteil bei 75 Therapien
Leber	39	52,0 %
Lymphknoten	28	37,3 %
Lunge	17	22,7 %
Sonstige	7	9,3 %
Knochen	5	6,7 %
Nebennieren	4	5,3 %
Hirn	2	2,7 %
Peritoneal	1	1,3 %

Tabelle 2: Weitere Tumormanifestationen zum Therapiezeitpunkt

3.2 Primarius

Bei den therapierten Lymphknoten handelt es sich um Metastasen folgender Entitäten: kolorektales Karzinom (20), Sarkom (14), Ovarialkarzinom (10), Nierenzellkarzinom (7), Hepatozelluläres Karzinom (7), Zervixkarzinom (5), Urothelkarzinom (5), Mamma-Karzinom (4), Cholangiozelluläres Karzinom (3), Gastrointestinaler Stromatumor (2), Ösophaguskarzinom (2), neuroendokriner Tumor (2), malignes Melanom (2), Endometriumkarzinom (2), Pankreaskarzinom (2), Magenkarzinom (1), Bronchialkarzinom (1), Papillenkarzinom (1), Jejunalkarzinom (1) (siehe Tabelle 3).

Primarius	Häufigkeit	Prozent
CRC	20	22,0
Sarkom	14	15,4
Ovarial	10	11,0
NCC	7	7,7
HCC	7	7,7
Cervix	5	5,5
Urothel	5	5,5
Mamma-Ca	4	4,4
CCC	3	3,3
NET	2	2,2
Malignes Melanom	2	2,2
GIST	2	2,2
Pankreas-Ca	2	2,2
Endometrium	2	2,2
Ösophagus	2	2,2
Papillen-Ca	1	1,1
Bronchial-Ca	1	1,1
Jejunal-Ca	1	1,1
Magen	1	1,1
Gesamt	91	100,0

Tabelle 3: Verteilung der Tumorentitäten

3.3 Zielvolumenlokalisierung

Insgesamt wurden 91 Lymphknoten bestrahlt, von diesen befanden sich 70 retroperitoneal und 21 mesenterial oder peritoneal (siehe Abbildung 5). Von den mesenterialen/peritonealen Zielvolumen befanden sich 7 paragastral/parapankreatisch/paraduodenal, 4 in der Milzloge bzw. perisplenisch, 3 im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale und weitere 7 wurden nicht genauer spezifiziert.

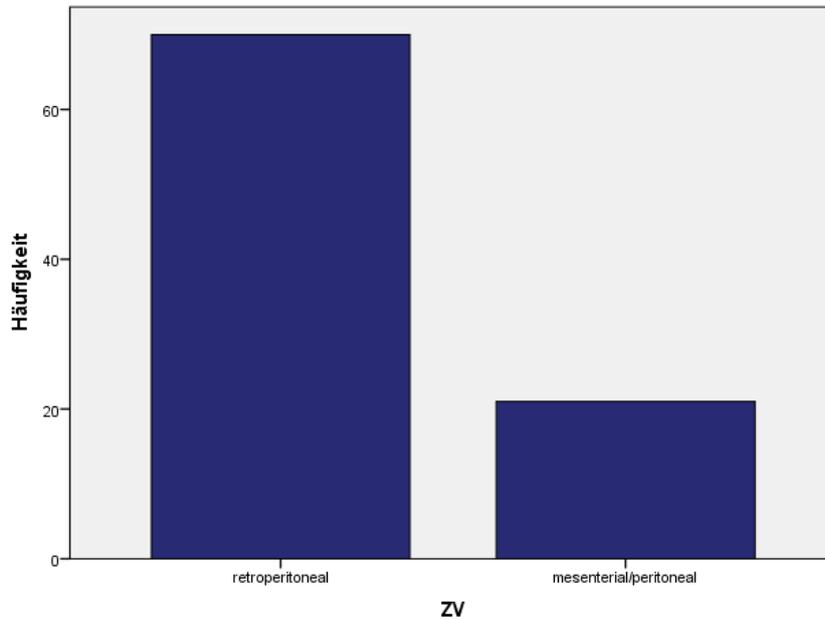


Abbildung 5: Verteilung der Zielvolumenlokalisierung

Von den retroperitonealen Zielvolumen befanden sich 63 paravasal (paraaortal, paracaval, iliaca), 7 im Bereich der Nierenloggen und 1 paravertebral. Von den paravasalen Lymphknoten lassen sich unter Ausschluss der 4 iliakalen Zielvolumen 59 in Lymphknotenstationen nach Nagakawa einteilen: 14 befanden sich in der Regio 16a, 9 in der Regio 16b1, 21 in der Regio 16b2, 9 in der Regio 16c und weitere 9 ließen sich aufgrund ihrer großen kraniokaudalen Ausdehnung nicht klar einer Region zuordnen (siehe Abbildung 6). Innerhalb der Regionen befanden sich 10 Lymphknoten interaortocaval, 14 lateroortal, 7 precaval, 5 retrocaval, 14 preaortal, 3 im Bereich der Bifurkation und weitere 6 ließen sich aufgrund ihrer großen axialen Ausdehnung nicht zuordnen (siehe Abbildung 7).

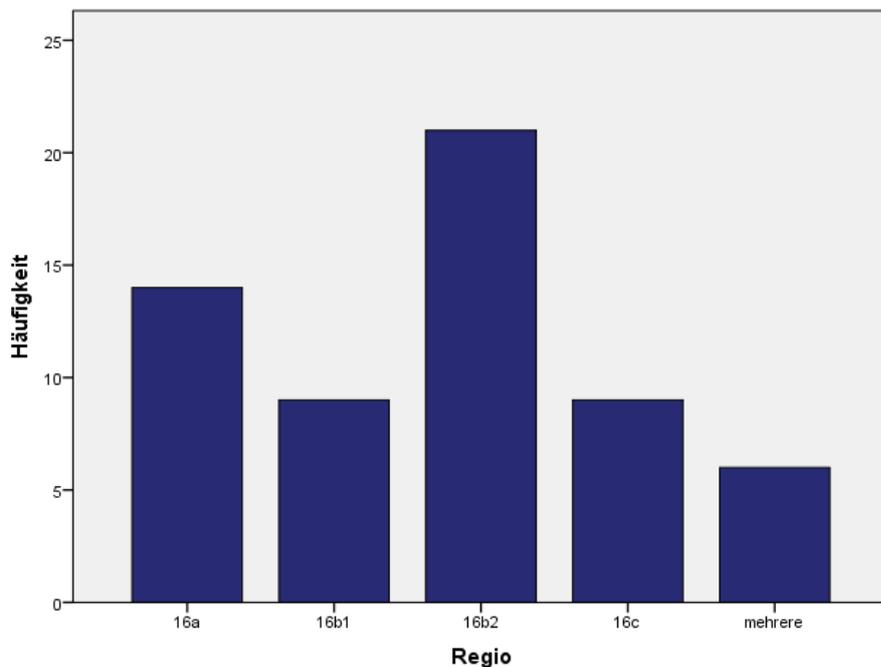


Abbildung 6: Verteilung der paravasalen Lymphknoten innerhalb der Regio 16 nach Nagakawa et al.

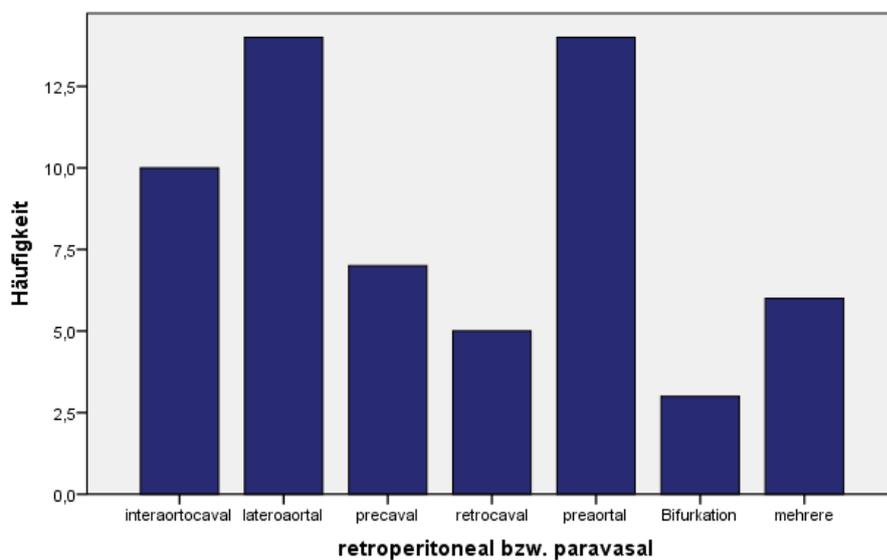


Abbildung 7: Lagebeziehung der paravasalen Lymphknoten zu den großen Gefäßen

3.4 Lokale Kontrollrate und Überlebenszeiten

Der Nachsorgezeitraum betrug im Median 15,9 Monate (1,13 – 91,6 Monate). Im Nachsorgezeitraum sind 45 Patienten (81,8 %) verstorben, 10 Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben (18,2 %).

Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten nach den Brachytherapien betrug 2,2 – 109,2 Monate (Median 21,1 Monate). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betragen 69,3 % und 44,0 % und die 5-Jahres-Überlebensrate 16,0 % (siehe Abbildung 8).

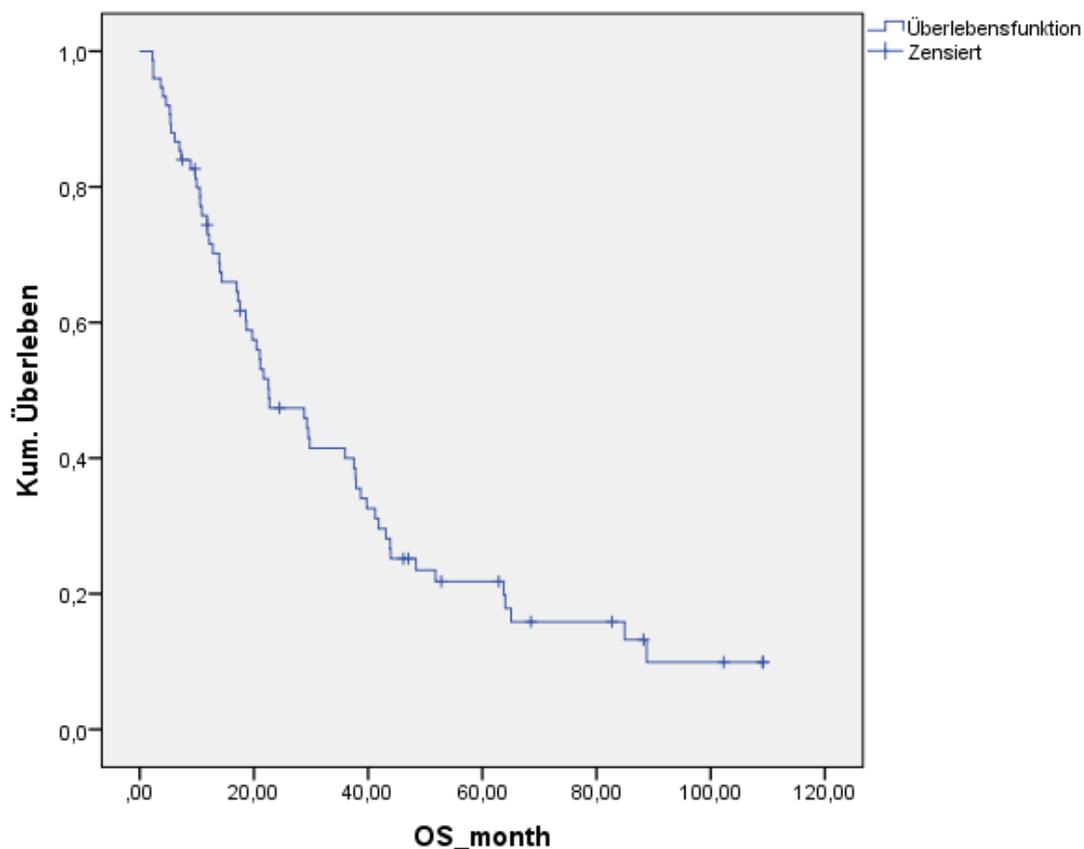


Abbildung 8: Gesamtüberlebenszeit nach Brachytherapie

Ein allgemeiner Krankheitsprogress nach der jeweiligen Therapie wurde in 71 Fällen (94,7 %) dokumentiert, in 4 Fällen (5,3 %) wurde kein erneutes Tumorwachstum während der Beobachtungszeit im Körper diagnostiziert. Das allgemeine progressionsfreie Überleben betrug 1,13 – 88,23 Monate (Median 4,87 Monate), nach einem Jahr waren noch 20 % progressionsfrei (siehe Abbildung 9).

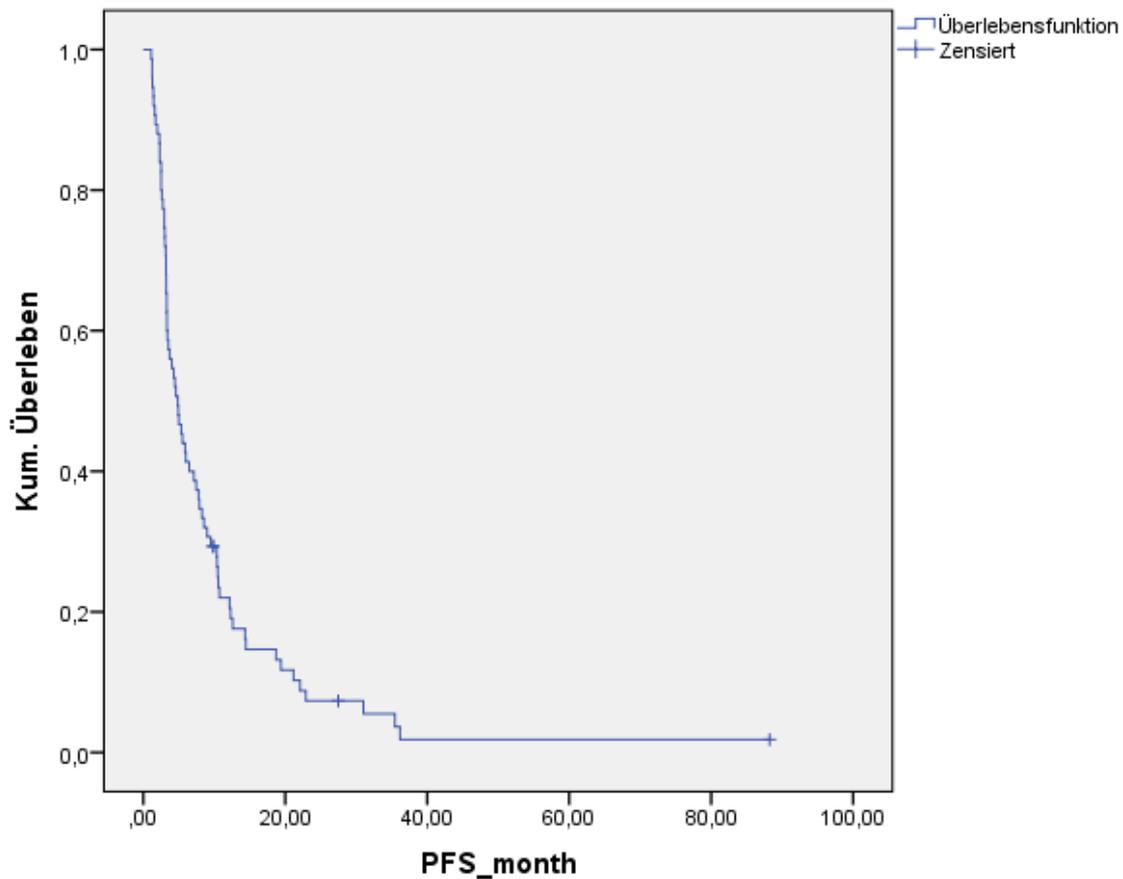


Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben

Progresslokalisationen waren hauptsächlich Lymphknoten (40 %), die Leber (38,7 %), und die Lunge (12 %). Tabelle 4 zeigt eine Auflistung der Progresslokalisationen.

Lokalisation	Häufigkeit	Anteil bei 75 Therapien
Lymphknoten	30	40,0 %
Leber	29	38,7 %
Lunge	9	12,0 %
Sonstige	7	9,3 %
Peritoneal	6	8,0 %
Knochen	5	6,7 %

Tabelle 4: Progresslokalisationen

Von 91 therapierten Läsionen befanden sich im Beobachtungszeitraum 73 (80,2 %) in lokaler Kontrolle, während 18 Läsionen (19,8 %) einen lokalen Progress aufwiesen. Der Zeitraum bis zum Auftreten eines lokalen Progresses betrug im Median 12,42 Monate (2,53 – 35,40 Monate). Das lokale progressionsfreie Überleben betrug im Median 12,97 Monate (1,13 – 91,6 Monate), nach 6 Monaten 84,0 %, nach einem Jahr 79,0 % und nach zwei Jahren 67,5 % (siehe Abbildung 10). Die Abbildungen 11 – 13 zeigen ein repräsentatives Beispiel einer erfolgreichen Lymphknotenablation retroperitoneal mit lokaler Kontrolle im Verlauf.

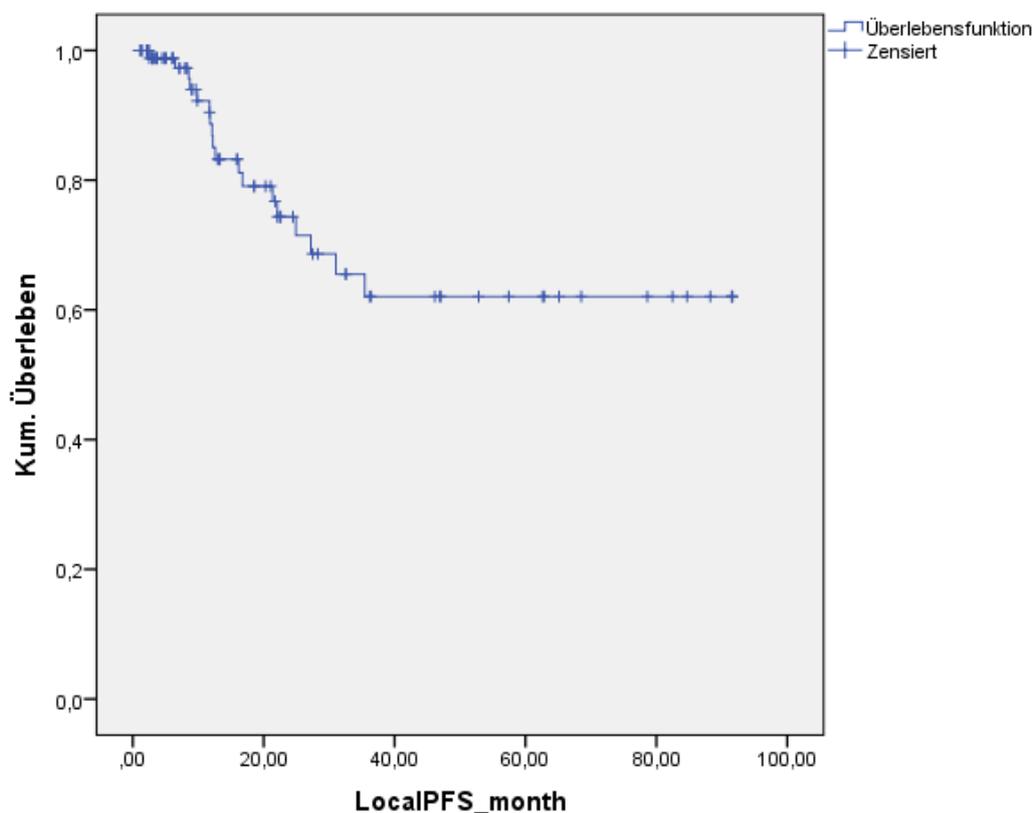


Abbildung 10: Lokales progressionsfreies Überleben

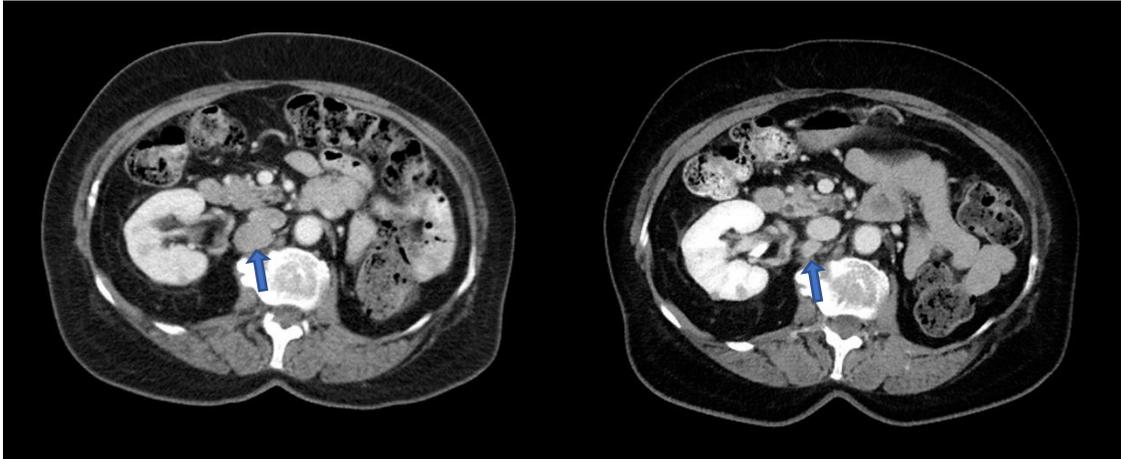


Abbildung 11: Axiales CT-Schnittbild einer 75-jährigen Patientin mit einer retrocaval gelegenen Lymphknotenmetastase (Pfeil) eines Karzinooidtumors der Lunge prätherapeutisch (links) und in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten (rechts) mit deutlicher Größenabnahme.

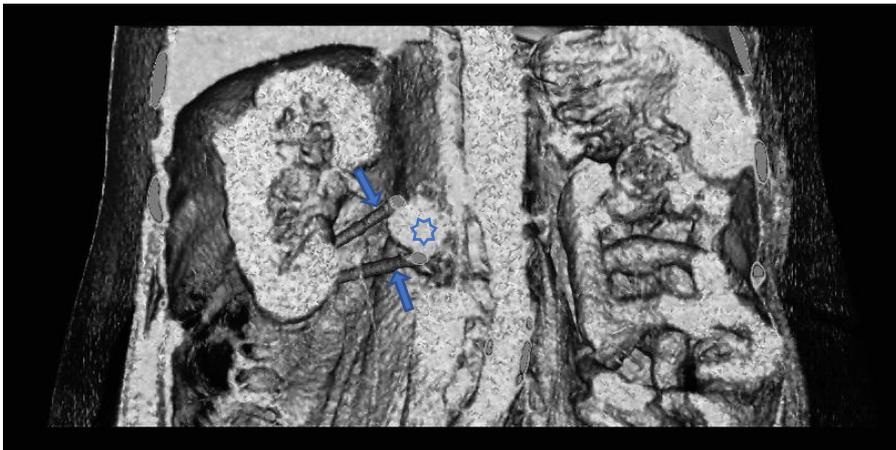


Abbildung 12: Coronare 3D-Rekonstruktion der periinterventionell angefertigten Computertomographie der o. g. Patientin nach Katheteranlage. Die beiden Katheter (Pfeile) befinden sich im kranialen und kaudalen Randbereich der Metastase (Stern).

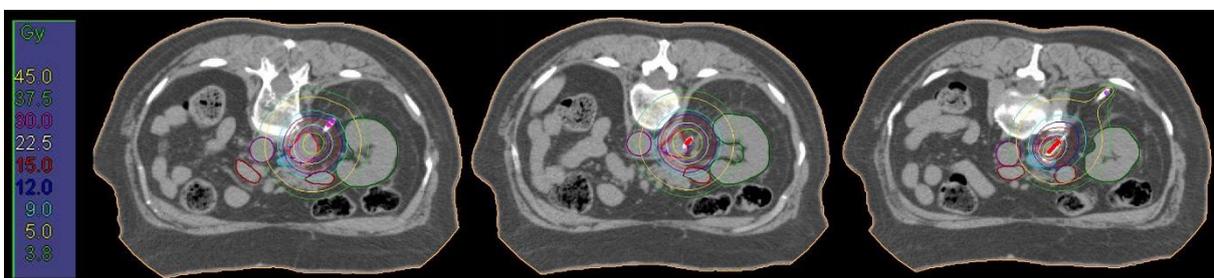


Abbildung 13: Bestrahlungsplanung der o. g. Patientin. Die Katheterverläufe wurden zur Vorbeugung von Stichkanalmetastasen mitbestrahlt. Die umgebenden Risikostrukturen wurden wie folgt umrandet: V. cava inferior hellblau, Aorta lila, Darmschlingen braun, Niere grün.

3.4.1 Einflussgrößen auf die lokale Kontrollrate

3.4.1.1 Dosis

Die Zieldosis betrug im Median 15 Gy (10, 12, 15 oder 20 Gy) und wurde je nach Tumorentität und Nähe zu Risikoorganen festgelegt; dabei wurden 47 Läsionen (51,6 %) mit einer Zieldosis von 15 Gy, 40 Läsionen (44,0 %) mit einer Zieldosis von 20 Gy und jeweils 2 Läsionen mit einer Zieldosis von 10 Gy und 12 Gy (je 2,2 %) bestrahlt (siehe Tabelle 5).

Primarius	Zieldosis_Gy				Gesamt
	10,00	12,00	15,00	20,00	
CRC	2	0	3	15	20
Sarkom	0	0	6	8	14
Ovarial	0	0	4	6	10
NCC	0	0	7	0	7
HCC	0	1	6	0	7
Cervix	0	0	1	4	5
Urothel	0	0	5	0	5
Mamma-Ca	0	0	4	0	4
NET	0	0	2	0	2
CCC	0	0	2	1	3
Malignes Melanom	0	0	1	1	2
GIST	0	0	1	1	2
Endometrium	0	1	1	0	2
Pankreas-Ca	0	0	1	1	2
Ösophagus	0	0	1	1	2
Papillen-Ca	0	0	0	1	1
Bronchial-Ca	0	0	1	0	1
Jejunal-Ca	0	0	0	1	1
Magen	0	0	1	0	1
Gesamt	2	2	47	40	91

Tabelle 5: Dosisverteilung je Tumorentität

Die D90 betrug im Median 21,30 Gy (7,90 – 36,50 Gy). Die D100 betrug im Median 14,60 Gy (5,80 – 23,64 Gy), somit wurden im Median 84,8 % der Zieldosis (31,0 – 123,2 %) erreicht (siehe Abbildung 14).

Bei Vorliegen eines lokalen Progresses betrug die D100 im Median 13,35 Gy (6,89 – 17,80 Gy) und somit 74,5 % (45,93 – 116 %) der Zieldosis (siehe Abbildung 15). Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben ergab sich hier jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,172$).

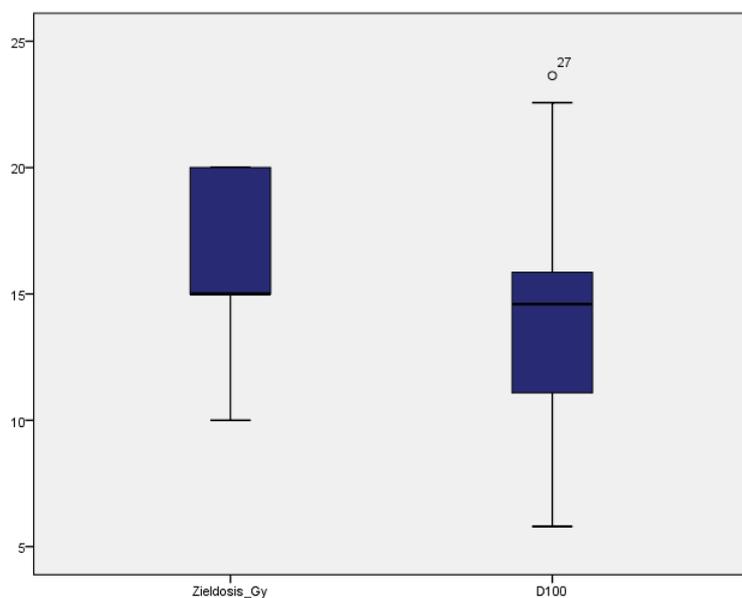


Abbildung 14: Zieldosis und erreichte tumorumschließende Dosis insgesamt

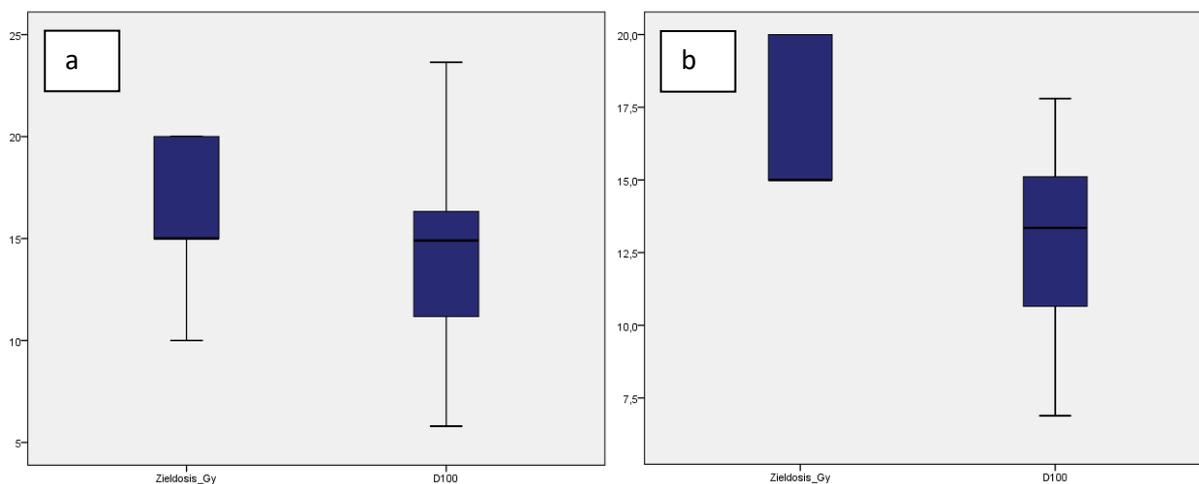


Abbildung 15: Zieldosis und erreichte tumorumschließende Dosis bei lokaler Kontrolle (a) und bei lokalem Progress (b)

3.4.1.2 Größe des Zielvolumens

Die Zielvolumen hatten initial eine mediane Größe von 2,8 cm (0,8 bis 8,1 cm). Nach im Median 5,47 Monaten (1,13 – 7,9 Monaten) betrug die mediane Größe der Zielvolumen 1,6 cm (0,0 – 7,7 cm), dies entspricht im Median 60 % (0,0 – 171,4 %) des Ausgangsdurchmessers.

Bei Patienten mit langfristiger lokaler Kontrolle der bestrahlten Läsion hatte diese initial eine mediane Größe von 2,7 cm (0,8 – 7,7 cm), bei Patienten mit lokalem Progress hatte das Zielvolumen initial eine mediane Größe von 3,5 cm (1,6 – 8,1 cm). Hier ergab sich ebenfalls keine Signifikanz ($p = 0,173$). Die Größenunterschiede der beiden Gruppen sind in Abbildung 16 dargestellt.

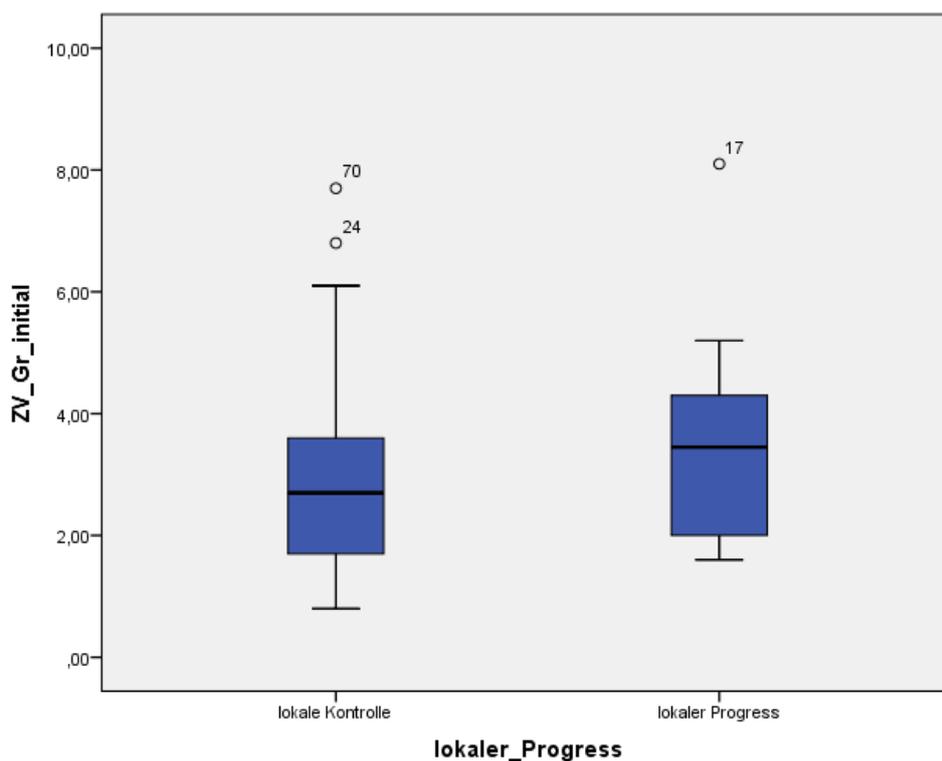


Abbildung 16: Initiale Zielvolumengröße von Patienten mit und ohne lokale Progredienz

Die lokal kontrollierten Metastasen zeigten in der Nachsorge nach median 5,47 Monaten noch 59,98 % der Ausgangsgröße, dies entspricht einem Median von 1,5 cm (0,0 – 7,7 cm), während die Lymphknotenmetastasen, welche einen lokalen Progress aufwiesen nach dieser Zeit noch 64,96 % der Ausgangsgröße aufwiesen, also median 2,1 cm (0,6 – 3,8 cm), siehe Abbildung 17. Auch hier ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,432$).

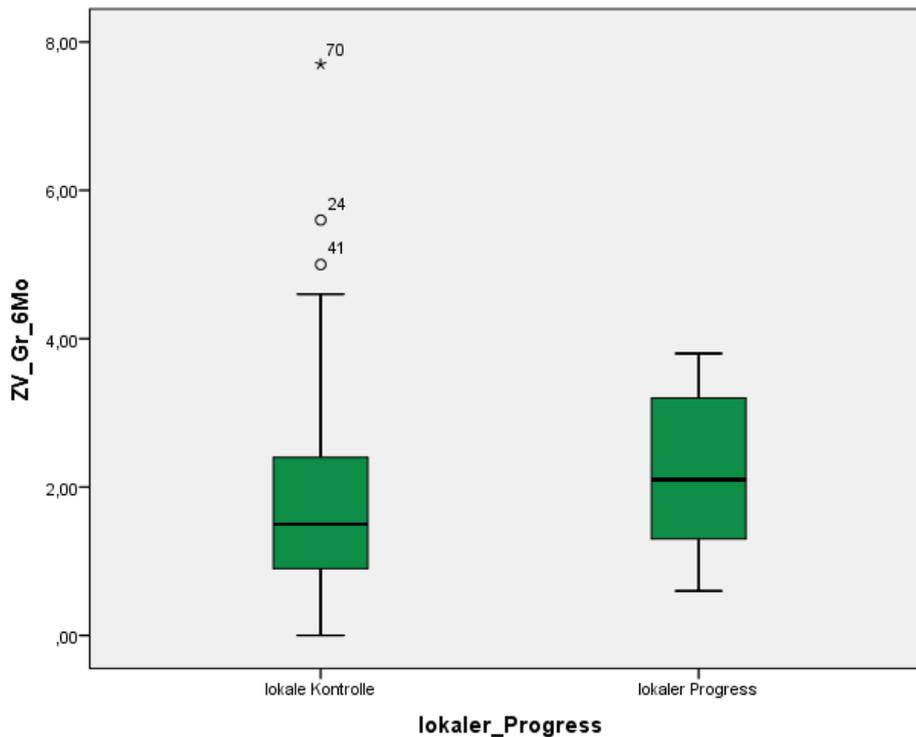


Abbildung 17: Zielvolumengröße nach median 5,47 Monaten von Patienten mit und ohne lokale Progredienz im Beobachtungszeitraum

3.4.1.3 Lokalisation des Zielvolumens

Von den 73 lokal kontrollierten Lymphknoten befanden sich 54 (74,0 %) retroperitoneal und 19 (26,0 %) mesenterial. Von den 18 Lymphknotenmetastasen mit lokalem Progress befanden sich 16 (88,9 %) retroperitoneal und 2 (11,1 %) mesenterial. Unter Verwendung des Chi-Quadrat Testes ergab sich hier kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,179$).

Schaut man sich die einzelnen retroperitonealen Lymphknotenstationen nach Nagakawa et al. an, lagen von den 59 zur Auswertung berücksichtigten Lymphknotenmetastasen 14 in der

Regio 16a, von denen einer (7,1 %) im Verlauf eine lokale Progredienz zeigte. Von den 9 Lymphknoten der Regio 16b1 zeigten 3 (33,3 %) eine lokale Progredienz, von 21 Lymphknoten der Regio 16b2 waren 6 (28,6 %) lokal progredient und von den 9 Zielvolumen in der Regio 16c zeigten ebenfalls 3 (33,3 %) im Verlauf wieder ein Wachstum. Der Chi-Quadrat-Test ergab für keine der Regionen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Auftreten einer lokalen Progredienz und der Lokalisation der bestrahlten Metastase (16a: $p = 0,095$; 16b1: $p = 0,462$; 16b2: $p = 0,516$; 16c: $p = 0,462$).

3.4.1.4 Primarius

Von den 18 Lymphknotenmetastasen, welche im Beobachtungszeitraum einen lokalen Progress aufwiesen, waren 5 (27,8 %) Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, 3 (16,7 %) Metastasen von Sarkomen, jeweils 2 (11,1 %) Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, eines Zervixkarzinoms und eines Ovarialkarzinoms und jeweils eine (5,6 %) Metastase eines Bronchialkarzinoms, eines cholangiozellulären Karzinoms, eines hepatozellulären Karzinoms und eines Endometriumkarzinoms. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines lokalen Progresses und einer bestimmten Tumorentität ($p = 0,785$).

3.4.1.5 Patientenalter

In den Fällen, in denen während des Beobachtungszeitraumes ein lokaler Progress dokumentiert wurde, lag das mediane Patientenalter bei 64,83 Jahren (26,83 – 74,75 J.) In den Fällen mit lokaler Kontrolle lag das mediane Patientenalter bei 62,75 Jahren (37,67 – 80,58 J.). Somit ergibt sich kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die lokale Kontrollrate ($p = 0,319$). Eine Gegenüberstellung des Alters der Patienten in den beiden Gruppen ist in Abbildung 18 veranschaulicht.

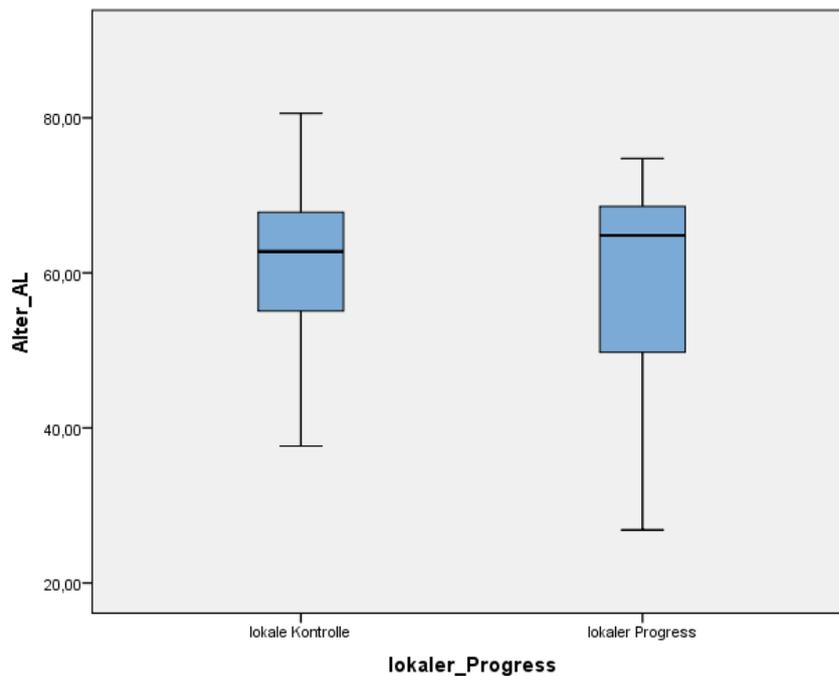


Abbildung 18: Patientenalter zur Therapie bei Patienten mit und ohne lokale Progredienz im Beobachtungszeitraum

3.4.1.6 Systemtherapie

Von den 18 Fällen mit lokaler Progredienz wurde in 15 Fällen (83,3 %) vor der Brachytherapie eine tumorgerichtete Systemtherapie durchgeführt. In 3 Fällen (16,7 %) erfolgte zuvor keine tumorgerichtete Systemtherapie. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrollrate und der vorherigen Applikation einer Systemtherapie dargestellt werden ($p = 0,623$).

In 10 Fällen (55,6 %) wurde nach der Brachytherapie während des Beobachtungszeitraumes eine tumorgerichtete Systemtherapie durchgeführt. In 8 Fällen (44,4 %) wurde keine weitere Systemtherapie verabreicht. Auch hier ergibt sich kein signifikanter Einfluss der postinterventionellen Applikation einer Systemtherapie auf die lokale Kontrollrate ($p = 0,711$).

3.4.1.7 Vorhandensein weiterer Tumormanifestationen

In 15 von 18 Fällen (83,3 %) mit lokalem Progress lagen weitere Tumormanifestationen vor. In 3 Fällen (16,7 %) war die bestrahlte Läsion die einzige aktive Tumormanifestation zum Zeitpunkt der Therapie. Von den 73 lokal kontrollierten Fällen wurden 62 mal (84,9 %) weitere und 11 mal (15,1 %) keine weiteren aktiven Tumormanifestationen dokumentiert. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,866$).

Bei weiterer Aufschlüsselung nach Anzahl der weiteren Tumormanifestationen ergab sich, dass in den 18 progredienten Fällen wie oben beschrieben 3 mal (16,7 %) keine weiteren Metastasen vorlagen ($n = 0$), 8 mal (44,4 %) lagen 1 – 3 weitere Manifestationen vor ($n = 1 – 3$), 4 mal (22,2 %) lagen 4 oder 5 weitere Manifestationen vor ($n = 4 – 5$) und in 3 Fällen (16,7 %) lagen mehr als 5 weitere Tumormanifestationen vor ($n > 5$). (Siehe Tabelle 6)

		Anzahl weiterer Tumormanifestationen ohne die behandelte				Gesamt
		n=0	n=1-3	n=4-5	n>5	
lokale Kontrolle	Anzahl	11	30	9	23	73
	Prozent	15,1%	41,1%	12,3%	31,5%	100,0%
lokaler Progress	Anzahl	3	8	4	3	18
	Prozent	16,7%	44,4%	22,2%	16,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	14	38	13	26	91
	Prozent	15,4%	41,8%	14,3%	28,6%	100,0%

Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit weiteren Tumormanifestationen zum Zeitpunkt der Therapie bezüglich einer lokalen Progredienz im Beobachtungszeitraum

Es ergab sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bzw. der Anzahl weiterer Tumormanifestationen und der lokalen Kontrollrate ($p = 0,539$).

3.5 Komplikationen

Bei 75 Brachytherapien wurden in insgesamt 11 Fällen (14,7 %) Komplikationen dokumentiert (siehe Tabelle 3.7), 64 Therapien (85,3 %) verliefen komplikationslos. Kein Patient ist während oder unmittelbar nach der Therapie verstorben. In 5 Fällen (6,67 %) konnten die Komplikationen einem Grad 1 nach CTCAE zugeordnet werden, in 6 Fällen lag Grad 2 oder 3 vor, was einer Rate an Majorkomplikationen von 8,0 % entspricht. Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der peri- und postinterventionellen Komplikationen.

Zeitpunkt	Art der Komplikation	CTCAE	Häufigkeit	Prozent
periinterventionell	Pneumothorax	Grad 1	1	1,3
	Blutung	Grad 1	2	2,7
	Katheterdislokation	Grad 1	1	1,3
	Tachykardie	Grad 1	1	1,3
postinterventionell	Harnstau	Grad 3	3	4,0
	Stichkanalmetastasen	Grad 3	2	2,7 (Katheter-basiert 1,14 %)
	Magenausgangsstenose	Grad 2	1	1,3
	Gesamt		11	14,7

Tabelle 7: Dokumentierte Komplikationen

3.5.1 Periinterventionelle Komplikationen

Einmal kam es zum Auftreten eines Pneumothorax bei Therapie eines retroperitonealen Zielvolumens in der Regio 16b1 mit einem Katheter, welcher asymptomatisch war und sich spontan ohne Notwendigkeit einer Thoraxdrainage zurückbildete (CTCAE Grad 1).

Weiterhin traten zwei Blutungskomplikationen von retroperitonealen Zielvolumina jeweils der Regio 16b2 auf, einmal interaortocaval und einmal lateroaortal gelegen.

Es wurden 2 bzw. 5 Katheter verwendet. Die Blutungen sistierten spontan und waren nicht interventionsbedürftig (CTCAE Grad 1).

Außerdem wurde bei einer Therapie eine Katheterdislokation beobachtet, der dislozierte Katheter wurde nicht bestückt, die Therapie wurde nach einigen Tagen wiederholt. Durch die Dislokation selbst traten keine Beschwerden auf (CTCAE Grad 1).

Am Tag der Intervention wurde bei einem Patienten eine Tachykardie beobachtet, wobei die genaue Höhe der Herzfrequenz nicht dokumentiert wurde. Die Tachykardie sistierte während des stationären Aufenthaltes spontan (CTCAE Grad 1).

3.5.3 Postinterventionelle Komplikationen

Insgesamt kam es dreimal zum Auftreten eines Harnstaus, und zwar nach 0,83 Monaten, 1,53 und 6,90 Monaten, jeweils nach Therapie retroperitonealer Lymphknotenmetastasen. Diese befanden sich dabei zweimal in der Regio 16c und einmal überlappend in der Regio 16b2 und 16c. Es wurden 2, 4 und 6 Katheter für die Therapien verwendet. Die D100 betrug 10,6 und 12,7 Gy bei einer Zieldosis von 15 Gy sowie 15,3 Gy bei einer Zieldosis von 20 Gy. Es erfolgte anschließend jeweils die Einlage einer Ureterschleife durch die Urologie (CTCAE Grad 3). Die Ureterdosis ist lediglich von einem der drei Patienten bekannt und betrug bei diesem 20 Gy.

Zweimal wurden Stichkanalmetastasen dokumentiert. Die erste 8,57 Monate nach Therapie einer Metastase in der Milzloge mit 3 Kathetern und im zweiten Fall 16,77 Monate nach Therapie einer retroperitonealen Lymphknotenmetastase der Regio 16c mit 2 Kathetern. Das Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen beträgt pro Katheter 1,14 %. Die Stichkanalmetastasen wurden jeweils erfolgreich einer erneuten Brachytherapie zugeführt. (jeweils CTCAE Grad 3).

Weiterhin trat eine Magenausgangsstenose auf, und zwar nach 49,17 Monaten nach der dokumentierten Brachytherapie einer retroperitonealen Lymphknotenmetastase der Regio 16b1 preaortal mit einer D100 von 15,11 Gy bei einer Zieldosis von 15 Gy. Eine operative oder endoskopische Intervention ist nicht dokumentiert (CTCAE Grad 2).

3.5.4 Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss von Patientenalter und -geschlecht, der Dosis (D100 und D90 sowie prozentualer Anteil der D100 an der Zieldosis), der initialen Zielvolumengröße oder der präinterventionellen Gabe einer Systemtherapie auf das Auftreten von Komplikationen (siehe Tabelle 8).

Variable	Komplikationen	Keine Komplikationen	p
Geschlecht			0,930
M	6	34	
W	5	30	
Alter	57,83 Jahre	60,99 Jahre	0,444
Dosis			
D100	13,33 Gy	14,13 Gy	0,447
D90	20,19 Gy	21,89 Gy	0,209
Err. Dosis in Prozent	83,50 %	82,99 %	0,936
ZV-Größe initial	3,70 cm	3,19 cm	0,142
Präther. Systemtherapie	9	51	1,000

Tabelle 8: Untersuchte Einflussgrößen auf die Komplikationsrate

Bei den Patienten, welche eine Komplikation erlitten haben, wurden einmal ein Katheter, sechsmal zwei Katheter und jeweils einmal drei, vier, fünf oder sechs Katheter verwendet (siehe Tabelle 9). Auch hier ergab sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl der verwendeten Katheter auf das Auftreten einer Komplikation ($p = 0,507$).

		Katheteranzahl								Gesamt
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Komplikationen	nein	26	20	8	2	4	2	1	1	64
	ja	1	6	1	1	1	1	0	0	11
Gesamt		27	26	9	3	5	3	1	1	75

Tabelle 9: Katheteranzahl bei Fällen mit und ohne Komplikationen

Bei dem Primarius der Patienten mit Komplikationen handelte es sich dreimal um ein hepatozelluläres Karzinom, je zweimal um ein kolorektales Karzinom und ein Ovarialkarzinom sowie je einmal um ein Endometriumkarzinom, ein Sarkom, ein cholangiozelluläres Karzinom und ein Jejunalkarzinom (siehe Tabelle 10). Es ergab sich auch hier keine Signifikanz ($p = 0,274$).

Primarius	Häufigkeit	Prozent
HCC	3	27,3
Ovarial	2	18,2
CRC	2	18,2
Endometrium	1	9,1
Sarkom	1	9,1
CCC	1	9,1
Jejunal-Ca	1	9,1
Gesamt	11	100,0

Tabelle 10: Primarius bei Fällen mit Komplikationen

Die bestrahlten Zielvolumen befanden sich bei den Fällen mit Komplikationen 10 Mal retroperitoneal und einmal in der Milzloge (siehe Abbildung 19). Von den retroperitonealen befanden sich drei in der Regio 16c und je zwei in der Regio 16a, 16b1 und 16b2, ein Zielvolumen konnte aufgrund seiner Größe nicht eindeutig zugeordnet werden. Auch die Lage der Zielvolumina hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen ($p = 0,341$).

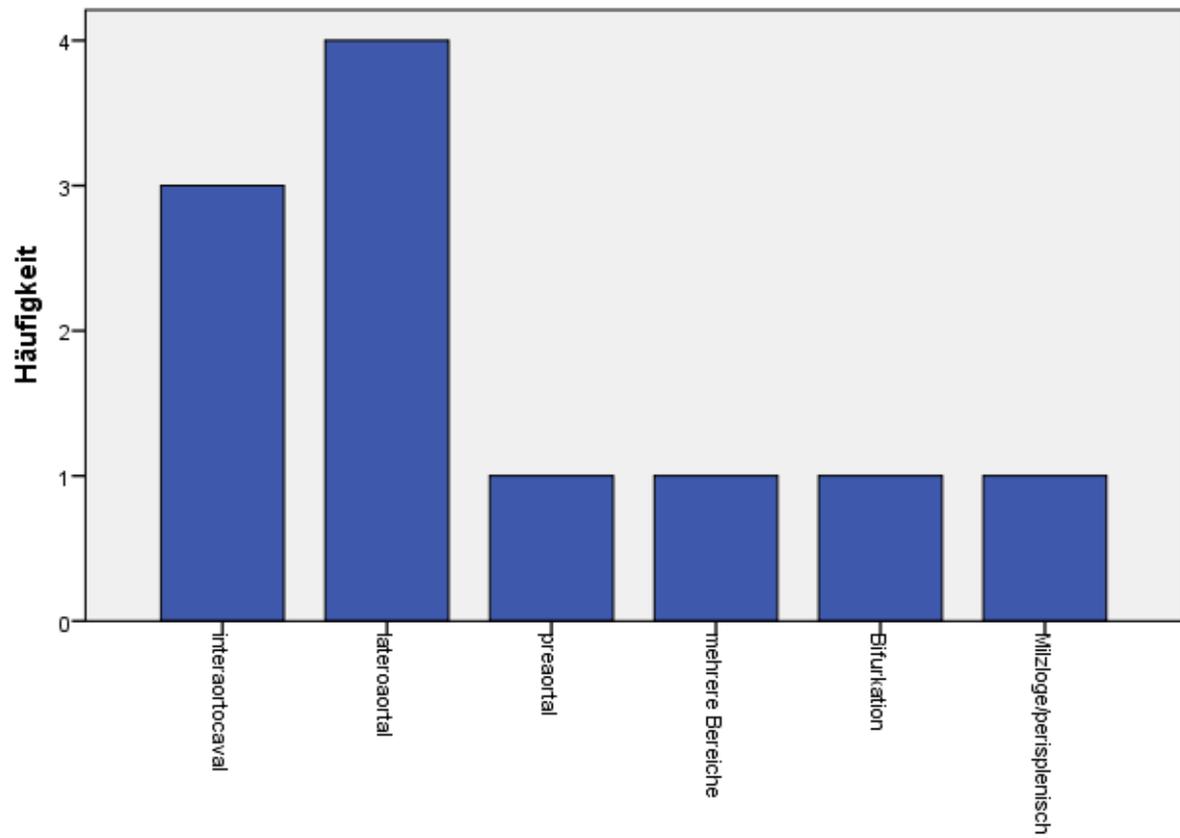


Abbildung 19: Lokalisation der Zielvolumina bei Fällen mit Komplikationen

4. Diskussion

4.1 Lokale Tumorkontrolle

Die Brachytherapie wird seit vielen Jahren in der Therapie verschiedener maligner Erkrankungen eingesetzt. Diese Studie über die HDR-Brachytherapie an abdominalen Lymphknotenmetastasen ergab eine lokale Tumorkontrollrate von 80,2 % im Nachsorgezeitraum von im Median 15,9 Monaten, die lokale 1-Jahres-Tumorkontrollrate betrug 79,0 %. Dies entspricht etwa dem Ergebnis der Auswertung von Colletini et al. (2013), bei der 8 von 10 Patienten (80%) mit Lymphknotenmetastasen verschiedener Tumorarten eine lokale Kontrolle nach Brachytherapie im Beobachtungszeitraum von 13,2 Monaten zeigten (57). Beide Ergebnisse liegen unterhalb der von Heinze et al. (2019) in einer ähnlichen Auswertung an 24 Patienten errechneten lokalen Tumorkontrollrate von 95,7% über 9,6 Monate (58). Die Zeit bis zum Auftreten eines lokalen Progresses wurde in unserer Auswertung mit im Median 12,62 Monaten berechnet. Ein Grund der höheren lokalen Kontrollrate von Heinze et al. könnte also sein, dass der Nachsorgezeitraum zu kurz war, um erneutes Tumorwachstum im Bestrahlungsfeld zu detektieren. An dieser Stelle sei jedoch bereits auf die relativ geringen Fallzahlen der beiden Vergleichsstudien und auch der vorliegenden Studie verwiesen, wodurch es zu Schwankungen in der Statistik kommen kann.

Unsere errechnete Tumorkontrollrate von 80,2 % liegt etwa im Bereich derer anderer Therapiemöglichkeiten abdominaler Lymphknotenmetastasen. Beispielsweise konnten Bignardi et al. (2011) in einer Studie an 19 Patienten mit der SBRT in einem medianen Nachsorgezeitraum von einem Jahr eine lokale Tumorkontrolle von 77,8 % \pm 13,9 % (Median \pm Standardfehler) erreichen (63). In einer jüngeren Studie von Yeung et al. (2017) konnte mit der SBRT an 18 Patienten mit Lymphknotenmetastasen verschiedener Tumorentitäten sogar eine lokale Tumorkontrolle von 94 % nach einem Jahr erreicht werden (60). Über die Anwendung thermaler Verfahren existieren nicht viele Daten. Eine kleine Studie von Mou et al. (2016) an 8 Patienten mit 11 Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum und der Leberpforte, welche mit Sonographie-gestützter Laserablation therapiert wurden, ergab eine lokale Tumorkontrolle von 75,0 % nach 6 Monaten (64). Gao et al. (2012) erreichten bei einer Gruppe von 19 HCC-Patienten mit Lymphknotenmetastasen nach Behandlung mit der RFA

nach 6 Monaten eine lokale Tumorkontrolle von 73,3 %, nach 10 Monaten lag diese jedoch nur noch bei 41,7 %.

Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der erreichten tumorumschließenden Dosis (D100), der Größe und Lokalisation der behandelten Metastasen, des Primarius, des Patientenalters zum Therapiezeitpunkt, der zusätzlichen Applikation einer Systemtherapie oder dem Vorhandensein weiterer Tumormanifestationen auf das Auftreten eines lokalen Tumorprogresses bzw. die lokale Kontrollrate feststellen. Jedoch erhielten die entsprechenden Lymphknotenmetastasen, welche im Verlauf einen lokalen Progress zeigten, eine etwas geringere tumorumschließende Dosis von median nur 13,35 Gy im Gegensatz zu median 14,60 Gy bei den lokal kontrollierten Metastasen. Auf die Zieldosis bezogen wurden also nur 74,5 % anstatt 84,8 % erreicht. Auch wenn sich hier statistisch keine Signifikanz ergab ($p=0,172$), lässt sich doch eine Tendenz erkennen. Dass die Strahlendosis im Tumor ausreichend hoch sein muss, um eine vollständige Zerstörung der Tumorzellen zu erreichen, ist unstrittig. Die fehlende Signifikanz des Ergebnisses könnte auch hier durch die relativ kleine Stichprobe erklärt werden.

Die behandelten Metastasen hatten initial eine mediane Größe von 2,8 cm, in der Nachsorge-Untersuchung nach etwa einem halben Jahr (median 5,47 Monate) betrug die mediane Tumorgröße insgesamt nur noch 1,6 cm, also 60 % der Ausgangsgröße. Dies bedeutet, dass sich nach 6 Monaten insgesamt betrachtet bereits ein sehr gutes Therapieansprechen zeigte. Die behandelten Metastasen, welche einen lokalen Progress im Verlauf zeigten, waren initial tendenziell größer (median 3,5 cm vs. 2,7 cm) und zeigten eine etwas geringere Größenreduktion bis zur 6-Monats-Nachsorge (64,96 % der Ausgangsgröße vs. 59,98 %). Es existieren keine Daten, die einen Einfluss der Tumorgröße auf das Auftreten eines Lokalrezidivs nach Brachytherapie belegen. In einer Studie von Mohnike et al. (2017), in welcher die Autoren unter anderem Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle nach interstitieller Brachytherapie von Nebennierenmetastasen untersuchten, konnte ebenfalls kein Einfluss der Tumorgröße auf die lokale Kontrollrate festgestellt werden (65). Während beispielsweise thermale Verfahren wie die RFA nur bis zu einer bestimmten Tumorgröße angewendet werden sollen, da mit zunehmender Größe das Risiko für eine inkomplette Ablation und somit auch das Rezidivrisiko steigt (13, 66), existiert diese Einschränkung bei der

Brachytherapie nicht, da mehrere Katheter verwendet werden können, um das gesamte Tumolvolumen ausreichend abzudecken.

Die Gesamt-Überlebenszeit der Patienten betrug median 21,1 Monate und das allgemeine progressionsfreie Überleben median 4,87 Monate. Aufgrund der Heterogenität der Patientenkohorte sind diese Ergebnisse schlecht mit onkologischen Daten in der Literatur vergleichbar. Das progressionsfreie Überleben entspricht aber etwa dem der Auswertung von Heinze et al. (2019) mit 4,2 Monaten, welcher eine ähnlich heterogene Patientengruppe zugrunde lag (58).

4.2 Komplikationen

In dieser Auswertung verliefen 85,3 % der Therapien komplikationslos, die Gesamtkomplikationsrate liegt somit bei 14,7 %. Komplikationen mit der Notwendigkeit eines therapeutischen Eingreifens (Grad 2 oder höher) traten in 8,0 % der Fälle auf. Die Rate an Major-Komplikationen liegt somit etwas oberhalb der Ergebnisse vorhandener Studien: In der Auswertung von Heinze et al. (2019) trat bei einem von 24 Patienten eine Grad 3 Komplikation auf, was einer Rate von 4,2 % entspricht (58); Colletini et al. (2013) verzeichnete in seiner Studie über 10 Patienten keine einzige Major-Komplikation (57). In einer Studie an 192 Patienten, die eine Brachytherapie der Leber erhalten haben, lag die Rate an Major-Komplikationen ebenfalls unter 5 % (48).

Bei unseren dokumentierten Grad 3 Komplikationen handelt es sich um drei Patienten mit Harnstau und zwei Patienten mit Stichkanalmetastasen. Bei der dokumentierten Grad 2 Komplikation handelt es sich um eine Magenausgangsstenose, welche nach mehreren Brachytherapien im Leberhilus bei einem Patienten mit CCC im Nachsorgezeitraum aufgetreten ist. Es handelt sich hier also wahrscheinlich um eine Komplikation, die nicht aufgrund einer einzelnen Therapie, sondern aufgrund einer Dosisakkumulation über einen längeren Zeitraum aufgetreten ist. Von den drei Fällen mit Harnstau war nur von einem Patienten die Ureter-Dosis bekannt, diese betrug 20 Gy. In der Literatur findet man Daten über eine Toleranzdosis des Ureters von 30 Gy, bevor Strikturen mit konsekutivem Harnstau auftreten (67). Möglicherweise spielten bei der Entwicklung des Harnstaus auch

Vernarbungen durch Vorbehandlung/Operation der initialen Tumorerkrankung eine Rolle. Der Patient, bei dem die Ureterdosis bekannt ist, litt an einem Jejunalkarzinom und zum Zeitpunkt der Brachytherapie bereits an einer Peritonealkarzinose. Die anderen beiden Patientinnen litten an einem Endometriumkarzinom und einem Ovarialkarzinom.

Stichkanalmetastasen können auftreten, da durch den Brachytherapiekatheter Tumorzellen verschleppt werden können. Untersuchungen haben gezeigt, dass beispielsweise bei Feinnadelbiopsien bis zu 10 000 Tumorzellen entlang des Stichkanals verschleppt werden können (68). Die beiden Patienten mit Stichkanalmetastasen wurden jeweils erfolgreich einer erneuten Brachytherapie zugeführt. Pro Katheter ließ sich ein Risiko für das Auftreten von Stichkanalmetastasen von 1,14 % errechnen. Dieses Ergebnis liegt etwa im Bereich anderer Studien: Eine Auswertung von Damm et al. (2019), welche das Auftreten von Stichkanalmetastasen an 100 Patienten nach Brachytherapie von HCC-Manifestationen untersuchte, ergab ein Katheter-basiertes Risiko von 1,5 % (69), eine weitere aktuelle Auswertung von Büttner et al. (2020), bestehend aus 1765 Brachytherapien, ergab ein Katheter-basiertes Risiko von 0,7 % für das Auftreten von Stichkanalmetastasen (70). Um Metastasenbildung durch Zellverschleppung im Stichkanal vorzubeugen, wird häufig der Stichkanal mitbestrahlt, jedoch konnte gezeigt werden, dass dies keine Reduktion der Rate an Stichkanalmetastasen bewirkt (70).

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss von Alter und Geschlecht der Patienten, der applizierten Dosis, der Metastasengröße, der zusätzlichen Applikation einer Systemtherapie, der Katheteranzahl, des Primarius oder der Lage der bestrahlten Metastase festgestellt werden. Eine andere Studie, in der 1877 Brachytherapien ausgewertet wurden, konnte den summierten Durchmesser aller behandelten Läsionen, also letztlich die Tumorgröße, als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen identifizieren (71). Obwohl auch in der genannten Studie für die Katheteranzahl kein Einfluss auf die Komplikationsrate nachgewiesen werden konnte, ist es doch vorstellbar, dass durch die mehrfache Punktion das Risiko für damit im Zusammenhang stehende Komplikationen wie Blutung oder Pneumothorax steigt. An dieser Stelle ließe sich auch ein Zusammenhang mit der Tumorgröße vermuten, denn je größer die zu behandelnde Zielläsion, desto mehr Katheter werden für eine vollständige Ablation benötigt. Im Hinblick auf andere lokalablativ Verfahren konnte für die

RFA in einer Studie über die Therapie an 335 Nierentumoren ein Einfluss der Tumorgöße auf die Häufigkeit von Majorkomplikationen festgestellt werden (72).

Im Gegensatz zur Auswertung von Böning et al. (2020) stellten die Blutungen in dieser Studie nicht die Häufigste Komplikation dar. Dies liegt in erster Linie daran, dass in der genannten Studie vornehmlich Lebermalignome therapiert worden sind (71). Die Leber stellt ein extrem gut durchblutetes Organ dar, was das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht. Die beiden Blutungen in unserer Auswertung traten retroperitoneal auf und waren selbstlimitierend. Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen liegen häufig in der Nähe großer Gefäße, die sehr gut während der CT-Bildführung abgegrenzt werden können, sodass schwere Blutungen häufig vermieden werden können. Auch bei erfahrenen Interventionalisten kann es jedoch in seltenen Fällen zur Verletzung kleinerer Gefäße mit Ausbildung von Hämatomen kommen.

4.3 Limitationen und Ausblick in die Zukunft

Die größte Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist sicherlich das retrospektive Studiendesign. Durch die retrospektive Datenerfassung kann es mitunter zu Informationsverlust kommen. Beispielsweise berichten der klinischen Erfahrung nach viele Patienten nach Brachytherapie über leichte, nicht therapiebedürftige Schmerzen oder auch Übelkeit. Diese Symptome werden jedoch häufig nur bei Notwendigkeit einer Therapie in der Patientenakte festgehalten und stehen dann für die spätere Auswertung zur Verfügung. Dies ist der wahrscheinlichste Grund, warum Angaben über postinterventionelle Schmerzen in der Auswertung fehlen. Weiterhin fehlen Angaben über die Dosisexposition der Ureteren als Risikoorgane, welche zur Interpretation der Harnstau-Komplikationen interessant gewesen wären. Einige Patienten erhielten einen Teil der Nachsorgen auswärtig, was mitunter zur Folge hatte, dass das therapierte Areal nicht oder nur unvollständig bei der entsprechenden Nachsorge abgebildet war. Dies war insbesondere auch dann der Fall, wenn im Verlauf noch eine Therapie der Leber erfolgte und anschließend der Fokus der Nachsorge auf der Leber lag.

Eine weitere wichtige Einschränkung ist, wie bereits mehrfach im Kontext erwähnt, die relativ kleine Fallzahl von 75 Brachytherapien mit 91 behandelten Läsionen, die zwar oberhalb existierender Studien über Brachytherapie bei abdominalen Lymphknotenmetastasen liegt

(57, 58), aber dennoch nicht ausreicht, um belastbare Ergebnisse zu liefern. Dies äußerte sich vor allem darin, dass sich bei Einflussfaktoren auf die lokale Kontrolle oder Komplikationsrate zwar gelegentlich Tendenzen zeigten, jedoch keine Signifikanz erreicht werden konnte.

Auch die sehr heterogene Patientenkohorte stellt eine Einschränkung bezüglich der Vergleichbarkeit von Überlebenszeiten mit anderen Daten über oligometastasierte Patienten dar. Es lässt sich jedoch schwer umsetzen, größere Studien über die Brachytherapie von Lymphknotenmetastasen nur bestimmter Tumorentitäten durchzuführen, da viele Patienten zunächst anderweitig therapiert werden (Resektion oder Chemotherapie) und häufig erst bei fehlenden Optionen zur Brachytherapie vorstellig werden.

Diese Studie konnte jedoch die gute Wirksamkeit der Brachytherapie bei Lymphknotenmetastasen im Bauchraum hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle erneut bestätigen. Die Therapie stellt eine relativ komplikationsarme Alternative zu bestehenden Therapiekonzepten wie Chirurgie oder Stereotaxie dar und sollte in der Onkologie bei oligometastasierten Patienten im Rahmen multimodaler Konzepte weiter etabliert werden, damit diese davon profitieren können. Hierfür sind sicherlich weitere Studien, nach Möglichkeit mit prospektivem Design erforderlich. Dafür könnte man das Ansprechen der therapierten Läsionen nach RECIST 1.1 Kriterien (73) klassifizieren, um einen noch genaueren Überblick über die lokale Tumorkontrolle zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Die interstitielle HDR-Brachytherapie als Methode aus der Therapiesäule der Strahlentherapie gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Behandlung oligometastasierter Tumorerkrankungen, da sie aufgrund der technischen Gegebenheiten einige Vorteile gegenüber thermalen Ablationstechniken wie beispielsweise der RFA bietet. In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit und Therapiesicherheit der HDR-Brachytherapie an abdominalen Lymphknotenmetastasen untersucht.

In einer retrospektiven Auswertung erfolgte die Datenanalyse von 55 Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren, welche in insgesamt 75 Brachytherapien eine Ablation von 91 Lymphknotenmetastasen erhalten haben. Die Metastasen waren dabei entweder retroperitoneal (70-mal) oder peritoneal bzw. mesenterial (21-mal) lokalisiert. Der Nachsorgezeitraum betrug im Median 15,9 Monate (1,13 – 91,6 Monate). Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten betrug 21,1 Monate (2,2 – 109,2 Monate), das mediane allgemeine progressionsfreie Überleben betrug 4,87 Monate (1,13 – 88,23 Monate) und das mediane lokale progressionsfreie Überleben betrug 12,97 Monate (1,13 – 91,6 Monate). Im Nachsorgezeitraum zeigten 18 Lymphknotenmetastasen (19,8 %) einen lokalen Progress. Dies entspricht einer lokalen Kontrollrate von 80,2 %.

Bei 11 der 75 Brachytherapien (14,7 %) wurden Komplikationen dokumentiert. In 6 Fällen lagen symptomatische oder interventionsbedürftige Komplikationen vor (CTCAE Grad 2 oder 3), was einer Rate an Majorkomplikationen von 8,0 % entspricht. Es handelte sich hier dreimal um Harnstau, zweimal um Stichkanalmetastasen und einmal um eine Magenausgangsstenose. Die nicht interventionsbedürftigen Komplikationen umfassten zwei retroperitoneale Blutungen, einen selbstlimitierenden Pneumothorax, eine Katheterdislokation und eine Tachykardie. Die 30-Tage-Mortalität betrug 0,0 %. Die multivariate Analyse ergab keine signifikanten Einflussfaktoren für die lokale Kontrollrate oder das Auftreten von Komplikationen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Brachytherapie eine wirkungsvolle und sichere Therapiemöglichkeit bei abdominalen Lymphknotenmetastasen darstellt, welche in multimodalen Therapiekonzepten bei oligometastasierten Tumorerkrankungen berücksichtigt werden sollte.

Literaturverzeichnis

1. **Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA.** Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017; 168(4), S. 670-691.
2. **Weitz J, Vogelsang HE, Siewert JR.** Prinzipien der onkologischen Chirurgie. [Buchverf.] Rothmund M, Schumpelick V (eds) Siewert JR. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2010.
3. **Fruehauf S, Radujkovic A, Topaly J, Zeller WJ.** Chemotherapie. [Buchverf.] Rothmund M, Schumpelick V (eds) Siewert JR. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2010.
4. **Geinitz H, Röper B, Molls M.** Prinzipien der Strahlentherapie und der kombinierten Radio-/Chemotherapie. [Buchverf.] Rothmund M, Schumpelick V (eds) Siewert JR. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2010.
5. **Weber KJ, Wenz F.** Strahlenbiologische Grundlagen. [Buchverf.] Wenz F, Debus J (eds) Wannemacher M. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2013.
6. **Fritz P, et al.** Grundlagen und Technik der Brachytherapie. [Buchverf.] Wenz F, Debus J (eds) Wannemacher M. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2013.
7. **Omari J, Drewes R, Matthias M, et al.** Treatment of metastatic, imatinib refractory, gastrointestinal stroma tumor with image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019; 18(1), S. 63-70.
8. **Omari J, Heinze C, Damm R, et al.** Radioablation of Hepatic Metastases from Renal Cell Carcinoma With Image-guided Interstitial Brachytherapy. *Anticancer Res*. 2019; 39(5), S. 2501-2508.
9. **Damm R, Streutparth F, Hass P, et al.** Prospective evaluation of CT-guided HDR brachytherapy as a local ablative treatment for renal masses: a single arm pilot trial. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(11), S. 982-990.
10. **Omari J, Heinze C, Wilck A, et al.** Efficacy and safety of CT-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in primary and secondary malignancies of the pancreas. *Eur J Radiol*. 2019; 112, S. 22-27.
11. **Bretschneider T, Peters N, Hass P, Ricke J.** Update interstitielle Brachytherapie [Update on interstitial brachytherapy]. *Radiologe*. 2012; 52(1), S. 70-73.
12. **Knavel EM, Brace CL.** Tumor ablation: Common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013; 16, S. 192-200.
13. **Izzo F, Granata V, Grassi R, et al.** Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*. 2019; 24(10), S. e990-e2005.

14. **Clemmesen TBR, Achiam MP, Pedersen CR, Larsen PN.** Radiofrequency ablation for liver tumour treatment . *Ugeskr Laeger.* 2019; 181(36): V12180868.
15. **Li G, Xue M, Chen W, Yi S.** Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018; 100, S. 92-98.
16. **Fiorini F, Granata A, Mereghetti M, D'Amelio A, Meloni MF.** La radiofrequenza nel trattamento delle neoplasie renali [Radiofrequency in the treatment of the renal neoplasias]. *G Ital Nefrol.* 2015; 32(3): gin/32.3.2.
17. **Sahin C, Oc Y, Ediz N, Altinay M, Bayrak AH.** The safety and the efficacy of computed tomography guided percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019; 53(5), S. 360-365.
18. **Buscarini L, Fornari F, Rossi S.** Interstitial radiofrequency hyperthermia in the treatment of small hepatocellular carcinoma: percutaneous sonography-guidance of electrode needle. [Buchverf.] Despland PA, Otto R, Henner H (eds) Anderegg A. *Ultraschalldiagnostik 91.* Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1992, S. 218-222.
19. **Buscarini E, Savoia A, Brambilla G et al.** Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol* 15. 2005, S. 884-894.
20. **Park EK, Kim HJ, Kim CY et al.** A comparison between surgical resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res.* 2014; 87, S. 72-80.
21. **Leitlinienprogramm Onkologie.** Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion. Mai 2013. Bd. Version a.0. AWMF Registernummer 032/053OL.
22. **S3 Leitlinie kolorektales Karzinom,** Langversion 2.1. Januar 2019. AWMF Registernummer: 021/007OL.
23. **Pillai K, Akhter J, Chua TC, et al.** Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(9), S. e580.
24. **Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN.** Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. Mikrowellenablation (MWA): Grundlagen, Technik und Ergebnisse in primären und sekundären Lebertumoren - Übersichtsarbeit. *Rofo.* 2017; 189(11), S. 1055-1066.
25. **Zhou W, Herwald SE, McCarthy C, Uppot RN, Arellano RS.** Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(7), S. 1035-1042.
26. **Stafford RJ, Fuentes D, Elliott AA, Weinberg JS, Ahrar K.** Laser-induced thermal therapy for tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng.* 2010; 38(1), S. 79-100.

27. **Brace CL.** Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009; 38(3), S. 135-143.
28. **Kim DK, Han K, Won JY, Kim GM, Kwon JH, Kim MD.** Percutaneous cryoablation in early stage hepatocellular carcinoma: analysis of local tumor progression factors. *Diagn Interv Radiol.* 2020; 26(2), S. 111-117.
29. **Yang Y, Wang C, Lu Y, et al.** Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19(6), S. 674-684.
30. **Leitlinienprogramm Onkologie.** Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2. April 2017. AWMF Registernummer 043/017-OL.
31. **Pompili M, Francica G.** Irreversible electroporation for hepatic tumors. *J Ultrasound.* 2019; 22(1), S. 1-3.
32. **Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, et al.** Irreversible electroporation for non thermal tumor ablation in the clinical setting: a systemic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25(7), S. 997-1011.
33. **Giorgio A, Amendola F, Calvanese A, et al.** Ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation of hepatic and abdominal tumors not eligible for surgery or thermal ablation: a western report on safety and efficacy. *J Ultrasound.* 2019; 22(1), S. 53-58.
34. **Kang YJ, Lee BC, Kim JK, et al.** Conventional Versus Small Doxorubicin-eluting Bead Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treating Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2020; 43(1), S. 55-64.
35. **Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T.** Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2019; 72, S. 28-36.
36. **Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G.** Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res.* 2006; 26(5B), S. 3793-3795.
37. **Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9319), S. 1734-1739.
38. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35(5), S. 1164-1171.
39. **Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price TJ.** Selective internal radiation therapy for liver metastasis from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016; 50, S. 148-154.

-
40. **D'Avola D, Lñarraiægui M, Bilbao JI, et al.** A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(96), S. 1683-1688.
 41. **Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al.** Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5), S. 1066-1073.
 42. **Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, et al.** Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019; 71(6), S. 1164-1174.
 43. **Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al.** First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9), S. 1159-1171.
 44. **Reboux PA, Azais H, Canova CH, et al.** Impact of vaginal brachytherapy in intermediate and high-intermediate risk endometrial cancer: a multicenter study from the FRANCOGYN group. *J Gynecol Oncol*. 2019; 30(4), S. e53.
 45. **Patel FD, Rai B, Mallick I, Sharma SC.** High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(1), S. 125-130.
 46. **Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H, et al.** Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 104(5), S. 1038-1044.
 47. **Peters M, van Son MJ, Moerland MA, et al.** MRI-Guided Ultrafocal HDR Brachytherapy for Localized Prostate Cancer: Median 4-Year Results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 104(5), S. 1045-1053.
 48. **Mohnike K, Wolf S, Damm R, Seidensticker M, Seidensticker R, Fischbach F, Peters N, Hass P, Gademann G, Pech M, Ricke J.** Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy: Complications and risk factors. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192(5), S. 288-96.
 49. **Sleeman JP.** The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2000; 157, S. 55-81.
 50. **Steward CL, Warner S, Ito K, et al.** Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018; 55(9), S. 330-379.
 51. **Diaz-Feijoo B, Gil-Ibanez B, Perez-Benavente A, et al.** Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2014; 132(1), S. 98-101.

-
52. **Jiang T, Deng Z, Tian G, et al.** Percutaneous laser ablation: a new contribution to unresectable high-risk metastatic retroperitoneal lesions? *Oncotarget*. 2017; 8(2), S. 2413-2422.
53. **Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH.** Sonographically guided radio frequency thermal ablation for unresectable recurrent tumors in the retroperitoneum and the pelvis. *J Ultrasound Med*. 2003; 22(5), S. 507-513.
54. **Gao F, Gu Y, Huang J, Zhao M, Wu P.** Radiofrequency ablation of retroperitoneal metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma. *Acad Radiol*. 2012; 19(8), S. 1035-1040.
55. **Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP, et al.** Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24(12), S. 1817-1825.
56. **Jiang Z, Zhao Q, Tian G, Chen X, Wu L.** Irreversible electroporation ablation of end-stage metastatic retroperitoneal lesions: Report on three cases and literature review. *Exp Ther Med*. 2019; 18(3), S. 2243-2249.
57. **Colletini F, Schippers AC, Schnapauff D, Denecke T, Hamm B, Riess H, et al.** Percutaneous ablation of lymph node metastases using CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *BR J Radiol*. 2013; 86:20130088.
58. **Heinze C, Omari J, Manig M, et al.** Efficacy and safety of percutaneous computed tomography-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy in treatment of oligometastatic lymph node metastases of retroperitoneal space. *J Contemp Brachytherapy*. 2019; 11(5), S. 436-442.
59. **Matsushita H, Jingu K, Umezawa R, et al.** Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes-A Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818803597.
60. **Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D.** Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol*. 2017; 12(1), S. 105.
61. **Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, Ohta T, Kayahara M, Miyazaki I.** Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer*. 1994; 73(4), S. 1155-1162.
62. **U.S. Department of Health and Human Services.** *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. [Online] 27. November 2017 (Zugriff am 25. Mai 2020).
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

-
63. **Bignardi M, Navarra P, Mancosu P, Cozzi L, Fogliata A, Tozzi A, Castiglioni S, Carnaghi C, Tronconi MC, Santoro A, Scorsetti M .** Int J Radiat Oncol B. Clinical Outcome of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Abdominal Lymph Node Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81, S. 831-838.
64. **Mou Y, Zhao Q, Zhong L, Chen F, Jiang T.** Preliminary results of ultrasound-guided laser ablation for unresectable metastases to retroperitoneal and hepatic portal lymph nodes. *World J Surg Oncol.* 2016; 14 (1), S. 165.
65. **Mohnike K, Neumann K, Hass P, et al.** Radioablation of adrenal gland malignomas with interstitial high-dose-rate brachytherapy : Efficacy and outcome. Radioablation von Nebennierenmalignomen mit interstitieller High-dose-rate-Brachytherapie : Wirkung und Outcome. *Strahlenther Onkol.* 2017; 193(8), S. 612-619.
66. **Lencioni R, Crocetti L.** Radiofrequency ablation of liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007; 10(1), S. 38-46.
67. **Sindelar WF, Kinsella TJ.** Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12(4), S. 925-942.
68. **Ryd W, Hagmar B, Eriksson O.** Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1983; 91(1), S. 17-21.
69. **Damm R, Zörkler I, Rogits B, et al.** Needle track seeding in hepatocellular carcinoma after local ablation by high-dose-rate brachytherapy: a retrospective study of 588 catheter placements. *J Contemp Brachytherapy.* 2018; 10(6), S. 516-521.
70. **Büttner L, Lüdemann WM, Jonczyk M, et al.** Tumor Seeding along the Puncture Tract in CT-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2020; 31(5), S. 720-727.
71. **Böning G, Büttner L, Jonczyk M, et al.** Complications of Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy (CT-HDRBT) and Risk Factors: Results from More than 10 Years of Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020; 43(2), S. 284-294.
72. **Castle SM, Gorin MA, Gorbatiy V, Leveillee RJ.** Preoperative patient counseling for diagnostic renal biopsy and complications with renal radiofrequency ablation. *World J Urol.* 2013; 31(5), S. 1105-1110.
73. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2), S. 228-247.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen herzlich danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Prof. Maciej Pech für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit sowie für die motivierenden Worte und Hilfestellungen.

Mein Dank gilt außerdem Dr. Peter Hass für die Betreuung in der ersten Zeit und für seine stetige Hilfsbereitschaft bei strahlentherapeutischen Fragen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Ermutigung und den Zuspruch während des gesamten Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten HDR-Brachytherapie von abdominalen Lymphknotenmetastasen

im Zentrum für Radiologie/Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. M. Pech

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.09.2020

Unterschrift

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 10.09.2020

Unterschrift

Bildungsweg

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.