

Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Direktor: Prof. Dr. Thomas Brunner -

Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten interstitiellen HDR-Brachytherapie primärer und sekundärer Lungenmalignome

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

(doctor medicinae)

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

von
Fabian Sieber
aus Bad Urach

Magdeburg 2019

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Sieber, Fabian:

Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten interstitiellen HDR-Brachytherapie primärer und sekundärer Lungenmalignome. - 2019. - 56 Bl., 4 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat

In der Therapie metastasierter Tumorerkrankungen kommen lokalablativ Verfahren wie die stereotaktische Bestrahlung und Radiofrequenzablation zum Einsatz. Ziel dieser Dissertation ist die Evaluation der Sicherheit und Effektivität der CT-gesteuerten, interstitiellen High Dose Rate-Brachytherapie (HDRBT) mit ¹⁹²Iridium an primären und sekundären Lungenmalignomen als ein alternatives strahlentherapeutisches, lokalablativ Verfahren.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Therapie- und Nachsorgedaten von 174 Patienten, die im Zeitraum von 03/2006 bis 01/2015 am Universitätsklinikum Magdeburg behandelt wurden. Dabei wurden in 275 Sitzungen Therapien an 359 Tumoren vorgenommen. Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von 3, 6, 9 und 12 Monaten nach Therapie wurden ausgewertet und Nebenwirkungen anhand CTCAE-Kriterien erfasst. Daten zum Gesamtüberleben und der lokalen Tumorkontrolle wurden mithilfe statistischer Verfahren wie der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Die lokale Kontrollrate nach 12 bzw. 24 Monaten betrug 76,7 % bzw. 60,9 %. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 78 %, das mediane Überleben 22,8 Monate. Es zeigten sich Unterschiede in den lokalen Kontrollraten der Histologie-Subgruppen, wobei Plattenepithelkarzinome am häufigsten rezidierten und Nierenzellkarzinome keine Rezidive aufwiesen. Als Nebenwirkungen traten in 21,8 % unkomplizierte Pneumothoraces 1°/2° auf, 11,6 % erhielten eine Thoraxsaugdrainage. Blutungen traten in 2,2 %, Hämoptysen in 1,1 % auf. Eine Strahlenpneumonitis trat in 1,8 % auf.

Schlüsselwörter

Brachytherapie, CT-Fluoroskopie, Dosimetrie, Interventionelle Radiologie, Iridium, Kolorektales Karzinom, Lokale Ablation, Lokalrezidiv, Lungenmetastasen, Lungentumoren, Retrospektive Studie, Strahlenpneumonitis, Strahlentherapie.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt.....	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
1 Einführung	8
1.1 Primäre und sekundäre Lungenmalignome.....	8
1.1.1 Oligometastasierung.....	9
1.2 Therapeutische Optionen bei Lungenmalignomen.....	10
1.2.1 Chirurgie	10
1.2.2 Chemotherapie	11
1.2.3 Stereotaktische Bestrahlung.....	13
1.2.4 Interventionelle Verfahren.....	15
1.2.4.1 Radiofrequenzablation (RFA).....	16
1.2.4.2 Laser-induzierte Thermoablation (LITT).....	17
1.2.4.3 Mikrowellenablation (MWA)	17
1.2.4.4 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	18
1.2.4.5 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)	18
1.2.4.6 CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie	19
1.3 Strahlentoleranz der Lunge und Strahlenpneumonitis.....	20
1.4 Zielstellung	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Verfahren der CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ¹⁹² Iridium von Lungentumoren	23
2.1.1 Vorbereitung und Katheterplatzierung	23
2.1.2 Bestrahlungsplanung.....	24
2.1.3 Bestrahlung in Afterloadingtechnik	24
2.1.4 Katheterentfernung	25
2.1.5 Nachsorge	25
2.2 Retrospektive Analyse.....	25
2.2.1 Grundlage.....	25
2.2.2 Einschlusskriterien.....	26
2.2.3 Patientenkollektiv.....	26

2.2.4	Datenermittlung	27
2.3	Statistische Analyse	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Patienten	29
3.2	Therapie	29
3.3	Lokale Kontrolle	31
3.4	Gesamtüberleben.....	35
3.5	Sicherheit	36
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	46
	Literaturverzeichnis	47
	Danksagungen	55
	Ehrenerklärung.....	56
	Darstellung des Bildungsweges	57

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AC	Adenokarzinom (Adenocarcinoma)
BED	Biologisch äquivalente Dosis (Biologically effective dose)
BT	Brachytherapie
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CRC	Kolorektales Karzinom (Colorectal Carcinoma)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FA	Folinsäure (Folinic Acid)
FOLFIRI	Chemotherapie mit 5-Fluoruracil, Folinsäure, Irinotecan
FOLFOX	Chemotherapie mit 5-Fluoruracil, Folinsäure, Oxaliplatin
HDR	Hohe Dosisrate (High Dose Rate)
INR	International Normalized Ratio
LC	Lokale Kontrolle (Local Control)
LDR	Niedrige Dosisrate (Low Dose Rate)
LITT	Laser-induzierte Thermoablation
MM	Malignes Melanom
MRT	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-small cell lung cancer)
PACS	Picture Archiving and Communication System
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PEK	Plattenepithelkarzinom
PR	Partielle Remission (Partial Response)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PTV	Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume)
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carinoma)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILT	Strahleninduzierte Lungenschädigung (Radiation induced lung injury)
SBRT	Stereotaktische Radiotherapie (Stereotactic Body Radiation Therapy)
SCC	Plattenzellkarzinom (Squamous Cell Carcinoma)
SD	Konstante Erkrankung (Stable Disease)
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Primärtumoren im Patientenkollektiv	26
Tabelle 2. Therapiecharakteristika für n=359 Zielvolumen	30
Tabelle 3. Lokale Kontrolle im Follow-Up	31
Tabelle 4. Lokale Kontrolle im Follow Up, nach Histologie	32
Tabelle 5. Lokale Kontrolle im Follow Up, nach Primärtumor	32
Tabelle 6. Komplikationen	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm der erzielten BED (tumorumschließend) für n=359 Zielvolumen.....	30
Abbildung 2: LC für n=272 Zielvolumen (n. Kaplan-Meier).....	33
Abbildung 3: LC für n=272 Zielvolumen nach Histologie (n. Kaplan-Meier) ...	34
Abbildung 4: Gesamtüberleben für n=174 Patienten (n. Kaplan-Meier)	35

1 Einführung

1.1 Primäre und sekundäre Lungenmalignome

Lungenkrebs stellt eine der weltweit häufigsten Todesursachen und in Europa die häufigste Krebstodesursache bei Männern dar [1]. Die Inzidenz beträgt in Europa etwa 410/100.000 pro Jahr, wobei sie bei Männern inzwischen rückläufig, bei Frauen weiter zunehmend ist [2]. In Deutschland ist es die vierthäufigste neu diagnostizierte Krebserkrankung [3]. Primärer Risikofaktor für die Entwicklung von Bronchialkarzinomen ist das Tabakrauchen, das etwa für 85% dessen Inzidenz verantwortlich gemacht wird [4].

Noch häufiger ist die Lunge von der Metastasierung extrapulmonaler Tumoren betroffen [5]. Bei etwa 30% aller extrapulmonalen bösartigen Tumoren können im Verlauf der Erkrankung Lungenmetastasen nachgewiesen werden [6]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lungenmetastasen ist dabei von der Entität des Primärtumors und der einhergehenden organotropen Eigenschaften abhängig [7]. Bei den Metastasierungsweisen werden die hämatogene und die lymphogene Metastasierung unterschieden, wobei der hämatogene Weg mit über 90% der Lungenfiliae der Bedeutendere ist [8]. Bei der hämatogenen Metastasierung zirkulieren Tumorzellen nach stattgefundener Intravasation im Blutkreislauf. Da nahezu der gesamte venöse Blutfluss des großen Kreislaufs zunächst das feine Kapillarsystem der Lunge passiert, ist diese für die Aufnahme von Tumorzellen und Ansiedlung von Metastasen prädestiniert. Die lymphogene Tumorausbreitung dagegen erfolgt durch das Eindringen von Tumorzellen in die Lymphspalten und Transport entlang der Lymphabflussbahn. Auf diesem Weg können Tumorzellen sich entlang der thorakalen Lymphbahnen ausbreiten und das Lymphgefäßsystems der Lunge infiltrieren, dies kann auch retrograd erfolgen [5][8].

Eine große Herausforderung in der Therapie von Patienten mit Lungentumoren ist die meist späte Diagnosestellung aufgrund der relativ spät auftretenden klinischen Symptomatik. Beim primären Lungenkarzinom treten dabei etwa gleich häufig spezifische Symptome wie Husten, Atemnot und Hämoptysen und unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, und Erschöpfung auf [9]. Lungenmetastasen zeigen prinzipiell eine ähnliche Symptomatik. Sofern der Primärtumor nicht früher Symptome verursacht, ist ebenfalls ein über lange Zeit subklinischer Verlauf möglich. Da pulmona-

le Metastasen meist peripher liegen und daher im Mittel später in das Bronchialsystem einbrechen als Bronchialkarzinome, treten Symptome wie Hämoptysen und Obstruktionszeichen sogar noch später auf [10].

Die hohe gemeinsame Inzidenz von Bronchialkarzinomen und Lungenmetastasen in Verbindung mit der oft späten Diagnosestellung lässt erahnen, welche Bedeutung individuell stadiengerechten Therapieansätzen dieser Erkrankung zukommt.

1.1.1 Oligometastasierung

Eine kurative Behandlung mit Ziel der vollständigen Genesung („restitutio ad integrum“) von Tumorpatienten setzt im Allgemeinen voraus, dass der Primärtumor und alle weiteren Tumormanifestationen unter Kontrolle gebracht werden können. Dies gilt im speziellen auch für Lungentumoren. Eine metastasierte Tumorerkrankung schloss in der Vergangenheit in den meisten Fällen eine Behandlung mit kurativer Intention per se aus. Ausnahmen stellten lediglich einzelne, resezierbare Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor dar. Dass im fernmetastasierten Stadium prinzipiell auf eine weitere Lokalthherapie verzichtet wurde, begründete sich auf das Verständnis des Fortschreitens von Tumorerkrankungen. Dabei wurde zu Beginn der Erkrankung von einem lokal begrenzten Primärtumor ausgegangen. Eine vollständige Entfernung des Tumors führe demnach im Allgemeinen zur Heilung. Das Auftreten von Fernmetastasen wurde dagegen unabdingbar mit Fähigkeit des Tumors verknüpft, in Blut- oder Lymphstrom einzuwandern. Daher wurde der Auftritt der Fernmetastasen als sicheres Indiz einer systemisch disseminierten Krebserkrankung erachtet. In diesem Stadium sei die Manifestation der Krebszellen im gesamten Organismus nicht umkehrbar, da Tumorzellen im Lymph- und Blutkreislauf zirkulieren würden und jederzeit neue Filiae bilden könnten. Eine lokale Therapie von Metastasen habe daher keine Auswirkung auf den weiteren Erkrankungsverlauf. So wurde auch bei Patienten, die von inoperablen Lungentumoren betroffen waren, eine weitere lokale Therapie nicht verfolgt – unabhängig vom konkreten Ausmaß der Metastasierung [11, 12].

Diese generelle Vorenthaltung lokaler Maßnahmen im metastasierten Stadium unterschlägt jedoch nach späteren Erkenntnissen wesentliche prognostische Unterschiede, die innerhalb des metastasierten Stadiums bestehen können [13 – 15]. So zeigten zahlreiche Studien, dass bei selektieren Patienten in metastasiertem Stadium eine lo-

kale Therapie von Metastasen das Langzeitüberleben verbessern kann. Eine Resektion von Lebermetastasen bei selektierten Patienten mit metastasiertem Kolonrektalem Karzinom (CRC) konnte beispielsweise 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 39% erreichen [16]. Auch wenn hierzu aus ethischen Gründen keine kontrollierte Studie möglich ist, zeigt der Vergleich mit älteren Daten, welche ein 5-Jahres-Überleben in diesem Stadium von unter 5 % zeigten, die Relevanz dieser Ergebnisse [17].

Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass ein Modell aus zwei Stadien - dem kurativen Stadium, in dem eine Heilung versucht wird, und dem palliativen Stadium, in dem die Metastasierung als systemische Erkrankung aufgefasst und eine Kontrolle einzelner Herde nicht mehr angestrebt wird - dem Spektrum von Tumorerkrankungen und deren Stadien nicht gerecht wird. Der Gewinn an Überlebenszeit bei Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen durch lokale Therapien rechtfertigt den Ansatz, auch Patienten in metastasierten Tumorstadien durch stadiengerechte Therapiekonzepte gerecht zu werden. Im Jahr 1995 beschrieben Hellmann und Weichselbaum diese Problematik und schlugen den Begriff der Oligometastasierung für ein Tumorstadium vor, das eine limitierte Fernmetastasierung darstellt, ohne hierfür eine scharfe Definition einzuführen [14]. Für die Lokalthherapie von pulmonalen Metastasen stehen heute chirurgische, interventionelle und konservative Therapieverfahren zur Verfügung.

1.2 Therapeutische Optionen bei Lungenmalignomen

1.2.1 Chirurgie

Nach wie vor gilt die chirurgische Resektion von primären Lungentumoren und Lungenmetastasen als primär anzustrebendes Therapieverfahren. Dabei wurden in den letzten Jahrzehnten die Indikationen für eine Resektion von Metastasen der Lunge erweitert und im Sinne des Prinzips der Oligometastasierung auf multiple Lungenmetastasen ausgeweitet.

So zeigte sich bei Patienten mit pulmonalen Metastasen nach radikaler Metastasektomie ein 5-Jahres-Überleben von 30-40 % [18] [19].

Als wesentliche Kriterien für die Indikation einer Metastasenresektion werden die Kontrolle des Primärtumors, die Überprüfung der Machbarkeit einer totalen Resektion von Metastasen durch Computertomografie (CT)-Untersuchung, eine ausreichende Lun-

genfunktionsreserve und ein guter Allgemeinzustand sowie das Fehlen einer effektiveren Behandlungsmethode als der Resektion angesehen [20]. Dabei ist die komplette Resektion aller Metastasen das wichtigste prognostische Kriterium. Ein weiterer prognostischer Faktor ist das krankheitsfreie Intervall bei metachronen Lungenmetastasen [21][22]. Auch rein palliative Indikationen für eine chirurgische Resektion können bestehen. Dies kann beispielsweise bei Tumoren der Fall sein, die durch Infiltration der Brustwand oder des Bronchialsystems massive Schmerzen, Obstruktionen oder Hämoptysen verursachen [23]. Nach wie vor ist es eine große klinische Herausforderung, einzuschätzen, welche Patienten von einer Metastasektomie durch ein verlängertes Gesamtüberleben profitieren können [24].

Im Bezug auf die Risiken der Operation konnten in den letzten Jahrzehnten deutliche Verbesserungen mit einer geringen perioperativen Mortalität erzielt werden. Diese wird in verschiedenen Studien mit 0-2 % angegeben [24]. Neue Ansätze beinhalten beispielsweise den Einsatz der Video-assistierten Thorakoskopie zur Resektion von Lungenmetastasen. Dies ermöglicht einen weniger invasiven Zugang und damit weniger Schmerzbelastung und einen kürzeren stationären Aufenthalt. Jedoch erhöht sich die Gefahr, dass kleinere Metastasen übersehen werden können [25].

Für die Risiko-Nutzen-Abwägung der Operation ist eine präoperative funktionelle Diagnostik unabdingbar. Ziel ist die Abschätzung, ob der Patient die Funktionseinschränkung durch die Metastasenresektion kompensieren kann. Gleichzeitig muss die technische Realisierbarkeit der Resektion gewährleistet sein. Weiterhin werden in der Regel die Kontrolle des Primärtumors und keine weitere Fernmetastasierung abseits resezierbarer Lebermetastasen gefordert. Aus diesen Gründen steht die chirurgische Resektion nur einer Minderheit der betroffenen Patienten mit metastasierter Erkrankung als Therapieoption zur Verfügung [23].

1.2.2 Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie kann in jedem Stadium einer Tumorerkrankung Bestandteil der Therapie sein, sowohl bei kurativer Absicht in Form einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie als Ergänzung der definitiven chirurgischen Therapie, als auch bei disseminierter Metastasierung in palliativer Absicht. Bei einer limitierten Metastasierung im Sinne der Oligometastasierung erfolgt die Chemotherapie oft in Kombination mit einer Lokalthherapie der Metastasen in Form eines multimodalen Kon-

zeptes. Die genaue Ausgestaltung der systemischen Chemotherapie ist vom Stadium der Krebserkrankung, der Entität und den Eigenschaften des Tumors sowie dem Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Häufig wird simultan oder sequentiell eine Radiotherapie eingesetzt, was dann als Radiochemotherapie bezeichnet wird. Durch die Entwicklung der sog. Biologicals, meist monoklonalen Antikörper, sind inzwischen auch zielgerichtete Eingriffe in die Tumorbilogie möglich. Die routinemäßige molekulargenetische Untersuchung von Tumoren ermöglicht es bei einigen dieser Therapeutika, Patienten mit hoher Ansprechrate zu selektieren [26, 27].

Beispielhaft kann ein multimodales Therapiekonzept bei einem oligometastasierten CRC aus Chemotherapie und lokalablativer Therapie zur Tumorreduktion bestehen. Für die Wahl des Therapieregimes sind, abgesehen vom Stadium der Erkrankung, der Allgemeinzustand des Patienten und die molekularbiologischen Eigenschaften des Tumors maßgebend. Als Erstlinientherapie bei Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand kommen Kombinationsregime zum Einsatz, die sich aus 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure (Folinic acid, FA) zusammensetzen sowie meist Oxaliplatin (sog. FOLFOX) oder Irinotecan (sog. FOLFIRI). Unter letzterem wurden bei metastasiertem CRC Ansprechraten von rund 60% und mediane Überlebenszeiten von bis zu 20 Monaten beobachtet. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch für das FOLFOX-Regime gezeigt [28, 29].

Eine molekularbiologische Untersuchung des Tumors wird inzwischen meist durchgeführt, denn bei molekulargenetischem Nachweis eines all-RAS-Wildtyps können monoklonale Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Antikörper wie Cetuximab das Gesamtüberleben erheblich verbessern. Die Kombination von FOLFIRI und Cetuximab erzielte bei 599 Patienten ein medianes Überleben von 24,9 Monaten [26]. Alternativ können unabhängig vom Genotyp Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Antikörper wie Bevacizumab eingesetzt werden. Mit der Kombination von FOLFOX und Bevacizumab wurde ein medianes Überleben von 26 Monaten erreicht [27]. Die FOLFOX- und FOLFIRI-Therapieschemata sind effektiv, weisen jedoch auch ein nennenswertes Nebenwirkungsprofil auf. In einer Phase III Studie wurden 3° Neutropenien (41.7 %), 3° Diarrhoe (11.9 %) und 3° Neurotoxizität in Form von Polyneuropathien (18.2 %) beobachtet (Einstufung nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ [30]) [31].

Auch bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) und nur wenigen extrathorakalen Metastasen kann eine multimodale Therapie angezeigt sein, häufig bestehend aus einer Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapie und einer Lokalthherapie. In einer prospektiven Phase II-Studie mit 39 Patienten mit NSCLC in Stadium IV konnte unter Platin-haltiger Radiochemotherapie ein medianes Gesamtüberleben von 13,5 Monaten, sowie bei 13.6 % ein Progressfreies Überleben über 3 Jahre erzielt werden [32, 33, 33].

Die Ergänzung der Primärtumor-spezifischen Chemotherapie um eine geeignete Lokalthherapie ist das grundlegende Therapieprinzip bei pulmonaler Oligometastasierung im Falle einer Inoperabilität. Klassischerweise stehen hierfür die konventionelle Strahlentherapie oder die hypofraktionierte stereotaktische Körper-Radiotherapie (Stereotactic body radiation therapy, SBRT) zur Verfügung. Nebst deren Optimierung fand in den letzten Jahrzehnten auch eine ganze Palette weiterer minimalinvasiver Verfahren Einzug in die klinische Praxis. Während sich nicht alle Verfahren behaupten konnten, bewährten sich einige von ihnen und erweitern nun das Therapiespektrum pulmonaler Metastasen. Im Folgenden soll im Bezug auf pulmonale Tumoren eine Auswahl der relevantesten, momentan verfügbaren Therapien erläutert werden.

1.2.3 Stereotaktische Bestrahlung

In der Therapie von Lungenmetastasen konnte die Wirksamkeit einer stereotaktischen Bestrahlung (SBRT) gezeigt werden. Hierbei erfolgt im Gegensatz zur großvolumigen Strahlentherapie eine exakte vierdimensionale Planung des Zielvolumens und anschließende Bestrahlung aus mehreren Richtungen. Dabei addiert sich die Dosis innerhalb des Zielvolumens und es ist möglich, lokal ablative Dosen zu erreichen, während im umliegenden Lungengewebe Komplikationen wie Pneumonitiden oder Fibrosierungen vermieden werden [34]. In Studien konnten so an pulmonalen Tumoren 2-Jahres-LC-Raten von 81-94% gezeigt werden [35 – 38].

Ein Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrollrate und der Bestrahlungsdosis ist für die SBRT gut belegt. Es zeigte sich in eine deutliche bessere lokale Kontrollrate bei einer höherer biologisch effektiven Dosis (Biologically effective dose, BED). Diese quantifiziert die biologischen Auswirkungen einzelner oder fraktionierter Bestrahlungen.

Die Berechnung der BED wird am häufigsten anhand des linear-quadratischen Modells (LQ-Modell) vorgenommen:

$$BED = n d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

(mit n = Anzahl der Fraktionen, d = Tumorumschließende Einzeldosis, α / β = strahlenbiol. Konstante. In diesem Falle wird die sog. BED_{10} verwendet, d.h. $\alpha / \beta = 10$.) [39].

Da die quadratische Komponente des linear-quadratischen Modells für einzelfraktionierte, hohe Bestrahlungsdosen sehr stark ansteigt, wurde die Anwendbarkeit des Modells in solchen Situationen in Frage gestellt. Als Alternative wurde das LQ-L Modell entwickelt, das sich in niedrigen Dosisbereichen wie das LQ-Modell verhält, ab einer zu definierenden Grenzdosis jedoch nur noch linear ansteigt. In einer retrospektiven Analyse mit 582 Patienten mit NSCLC, die durch SBRT behandelt wurden, zeigte sich bei Guckenberger et al. keine Überlegenheit des LQ-L-Modells gegenüber dem LQ-Modell [40]. Ein Vorteil ist bei einzelfraktionierte Bestrahlungen denkbar. Aufgrund der Notwendigkeit der vorherigen Bestimmung einer Grenzdosis für das LQ-L-Modell wurde in dieser Analyse dennoch auf das LQ-Modell zurückgegriffen.

In Studien zur pulmonalen Stereotaxie wurde angestrebt, einen angemessenen Zielwert der Biologisch effektiven Dosis festzustellen, der einen geeigneten Kompromiss zwischen möglichst hoher lokaler Effektivität bei Vermeidung von Nebenwirkungen darstellt. Voraussetzung für die Bestimmung dieses BED-Zielwertes war die Annahme, dass die lokale Kontrollrate eines Tumors mit steigender BED prinzipiell zunimmt. Um einen solchen Zielwert auszumachen, wurde die Gesamtmenge der eingeschlossenen pulmonalen Läsionen, die mittels SBRT therapiert wurden, anhand eines BED-Cut-Off-Wertes in zwei Gruppen getrennt und bezüglich der lokalen Kontrollrate verglichen. Bei BED-Cut-Off-Werten von 100-105 Gy zeigte sich bei Rieber, Grills et al. der größte Unterschied in den lokalen Kontrollraten beider Gruppen, weshalb aktuell bei Erreichen dieser Dosiswerte eine suffiziente Bestrahlung pulmonaler Tumoren angenommen wird. Die Höhe der BED war gleichzeitig der aussagekräftigste Prädiktor für einen Therapieerfolg [35, 36].

Die Ergebnisse bezüglich eines Einflusses der Tumorhistologie auf die Lokalrezidivrate nach stereotaktischer Bestrahlung sind inkonsistent. So zeigten Grills et al. 2012 für

Plattenepithelkarzinome (PEK) eine tendenziell, jedoch nicht signifikant höhere Rezidivrate [36]. Ricco et al. fanden keine Auswirkung von Tumorhistologie auf die Lokalrezidivrate, jedoch ein signifikant besseres Überleben für Mamma- und kolorektale Karzinome sowie Karzinome aus dem Kopf-Hals-Bereich [41]. Guckenberger et al. beschrieben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der lokalen Kontrollrate hinsichtlich der Histologie [37]. Dagegen fanden Takeda et al. eine signifikant schlechtere LC-Rate für kolorektale Karzinome [15]. Ahmed et al. beschrieben in der SBRT von Lebermetastasen gleichwohl eine signifikante Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit von der Histologie (das beste Ansprechen zeigten hier PEK, gefolgt von Adenokarzinomen (AC), am geringsten sprachen maligne Melanome (MM) an [42]). Das Langzeitüberleben nach SBRT pulmonaler Metastasen wird mit etwa 25-50% angegeben. Durch die große Inhomogenität der Patientenkohorten mit Metastasierung und der negativen Selektion inoperabler und Rezidivmetastasen für die SBRT ist der Vergleich zur chirurgischen Resektion nur bedingt möglich [35, 38, 43].

Als Komplikation der pulmonalen SBRT beschrieben Rieber et al. 2016 unter 648 Patienten in erster Linie strahleninduzierte Pneumonitis 2°-4° nach CTCAE in 6,5 % der Patienten. Deren Auftreten korrelierte positiv mit der erzielten BED. Eine Pneumonitis 5° wurde in einem Fall (0,2 %) beschrieben. Weitere Nebenwirkungen von 2° oder höher wurden nur in 3,2% beobachtet, darunter am häufigsten Atemnot in 1,2 % sowie pulmonale Fibrose in 0,5 % der Fälle. Noch seltener traten Atelektasen, Pleuraergüsse und Übelkeit auf [38]. Yamashita et al. beschrieben ebenso die 2°-4° Strahlenpneumonitis als häufigste Nebenwirkung in 9-28% [44].

1.2.4 Interventionelle Verfahren

Abseits der chirurgischen Therapie und der externen Bestrahlung von pulmonalen Malignomen existieren eine Reihe interventioneller Methoden zur lokalen Tumorablation. Der gemeinsame Vorteil dieser Verfahren liegt in ihrer minimalinvasiven Natur und dem damit verbundenen geringeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu systemischen oder operativen Verfahren. Man spricht dabei auch von in-situ-Ablation, denn all diesen Verfahren ist gemein, dass der Zugang zum Tumor zwar invasiv erfolgt, das Tumorgeewebe aber nach Therapie als nekrotisches Gewebe im Körper (in situ) verbleibt.

Lokale Ablationsverfahren können anhand der physikalischen Natur der Gewebsschädigung in thermische und radiologische Ablationsverfahren sowie endovaskuläre Interventionen unterteilt werden. Zu den thermischen Ablationsverfahren zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die Laser-induzierte Thermoablation (LITT) und die Mikrowellenablation (MWA). Zu den radiologischen Ablationsverfahren wird die interstitielle High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDRBT) gezählt, die Gegenstand der vorliegenden Analyse ist. Zu den endovaskulären Verfahren gehören die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie die Radioembolisation (Selektive interne Radiotherapie, SIRT), wobei letztere auch einen radiologischen Ablationseffekt beinhaltet.

1.2.4.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Insbesondere die Radiofrequenzablation hat dabei einen hohen Stellenwert in der Tumorthherapie erreicht und wurde sowohl als Ergänzung wie auch als Alternative zur chirurgischen Resektion von Lungentumoren untersucht. Sie ist die weltweit häufigste Methode der Lokalablation von Lebertumoren und etabliert sich zunehmend in der Therapie von Lungentumoren. Entwickelt im frühen 20. Jahrhundert, konnte sie durch die Entwicklung neuerer Generatoren und Sonden in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert werden. Bei diesem Verfahren wird unter bildgebender Kontrolle (meist CT oder MRT) eine Elektrode in den Tumor eingeführt, während die andere (Neutral-) Elektrode dem Körper des Patienten mit geringem elektrischem Widerstand anliegt. Das Anlegen von hochfrequentem Wechselstrom an der Elektrodenspitze führt nun durch das elektrische Wechselfeld zur mechanischen Anregung elektrisch geladener Ionen und Moleküle und damit einer Erhöhung der thermischen Energie des Gewebes. Temperaturen von etwa 60-100°C bewirken eine Denaturierung von Proteinen, insbesondere auch von DNA-Strukturproteinen. Eine thermische Nekrose ist die Folge. Eine Temperatursonde an der Elektrodenspitze erlaubt die Dosierung des Hitzeeffektes. Eingeschränkt wird der Ablationseffekt durch das Auftreten des sogenannten „heat-sink“-Effektes in der Nähe größerer Gefäße. Hier wird die thermische Energie im Blutstrom abgeführt und notwendige Temperaturen in Randbereichen des Tumors können unter Umständen nicht erreicht werden [45].

Die RFA konnte in ihrer Wirksamkeit an pulmonalen Tumoren bestätigt werden, es zeigten sich 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 48 und 57%. Gleichzeitig wurde aber eine relativ große Komplikationsrate von rund 30% und eine periinterventionelle Morta-

lität beschrieben, die trotz der geringen Invasivität mit jenen der chirurgischen Therapie vergleichbar oder sogar höher ist. Häufigste Komplikationen sind dabei Pneumothoraces und Pleuraergüsse [46 – 48]. Aufgrund der fehlenden histologischen Kontrolle der Tumorablation im Vergleich zur chirurgischen Resektion, der fehlenden Beurteilbarkeit von Lymphknotenbefall, der Einschränkung durch Kühlungseffekte und der nicht zu vernachlässigenden Komplikationsrate ist die RFA weiterhin Patienten vorbehalten, bei denen eine chirurgische Therapie nicht möglich ist.

1.2.4.2 Laser-induzierte Thermoablation (LITT)

Die Laser-induzierte Thermoablation ist die Anwendung von Laserstrahlung zur Zerstörung von Tumorgewebe. Dabei wird analog zur RFA unter bildgesteuerter Kontrolle ein Lichtwellenleiter in das Tumolvolumen eingeführt. Eine externe Laserquelle gibt Laserstrahlung ab, die über den Lichtleiter in das Tumorgewebe geleitet wird. Durch Absorption des Lichts erhitzt sich das Gewebe auf etwa 60°C, wodurch die Zellen analog zur RFA irreversibel geschädigt werden und eine thermische Nekrose auftritt. Studien zeigten für die LITT ähnliche Erfolgsraten wie für die RFA, allerdings bei ebenfalls relativ hohem periinterventionellem Risiko. Es ist derzeit nicht abzusehen, welche Rolle die LITT im Indikationsfeld lokalablativer Verfahren an pulmonalen Tumoren in der Zukunft spielen wird [49 – 51].

1.2.4.3 Mikrowellenablation (MWA)

Die Mikrowellenablation stellt neben der RFA und LITT eine weitere Form der thermischen Ablation dar. Hierbei werden höherfrequente elektromagnetische Wellen verwendet, die auch als Mikrowellen bezeichnet werden. Ihre Frequenz liegt im Bereich von 900-2500 MHz. In dieser Frequenz treten Wassermoleküle in Resonanz, weshalb die Energieabsorption vom Wassergehalt des Gewebes abhängig ist. Die Energie geht in mechanische Schwingung der Wassermoleküle und durch mechanische Stöße in eine Temperaturerhöhung des Gewebes über. Der im Allgemeinen hohe Wassergehalt von Tumorgewebe bewirkt jedoch aufgrund der resultierenden starken Absorption der Mikrowellen eine geringe Eindringtiefe, welche mit etwa 3 cm angegeben wird. Als weitere thermoablativ Therapie muss sich auch die Mikrowellenablation gegenüber anderen Verfahren wie der RFA behaupten. Aufgrund fehlender maßgebender Vorteile ge-

genüber der RFA und einer tendenziell höheren Komplikationsrate in durchgeführten Studien wird die Indikation zur Mikrowellenablation zur Zeit zurückhaltend gestellt [52 – 54].

1.2.4.4 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle oder transpulmonale Embolisation bzw. Chemoembolisation ist ein endovaskuläres Verfahren, bei dem der embolische Verschluss von tumorversorgenden Gefäßen erfolgt und ggf. im selben Eingriff ein Chemotherapeutikum intravasal appliziert wird. Zur Durchführung der TACE wird ein Katheter über einen venösen Zugangsweg (meist V. femoralis) durch den rechten Vorhof und rechten Ventrikel in die entsprechende Pulmonalarterie vorgeschoben und unter angiographischer Kontrolle die tumorversorgende Segment- oder Subsegmentarterie aufgesucht. Es folgt eine Applikation von soliden (sog. coils) oder flüssigen (Lipiodol) okkludierenden Materialien. In der Folge werden Arteriolen und Kapillaren embolisiert und der Tumor von seiner Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abgeschnitten. Bei der Chemoembolisation erfolgt das Aufsuchen der versorgenden Gefäße analog. Es folgt jedoch nach der Embolisation eine Applikation von Chemotherapeutika (bspw. Mitomycin C) und anschließend eine erneute Embolisation. Die Transpulmonale (Chemo-)Embolisation muss aufgrund der Gefäßneubildung meist mehrfach wiederholt werden. Als Nebenwirkungen der TACE wurden in insgesamt unter 10% der Fälle Fieber, Leukozytose und Husten beschrieben [55, 56].

1.2.4.5 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der selektiven internen Radiotherapie wird radioaktives Material, das gleichzeitig eine embolisierende Wirkung hat, transvasal in den Tumor eingebracht und verbleibt dort. Es handelt sich somit um eine Anwendung des Brachytherapie-Prinzips in Kombination mit einer Embolisation. Analog zur TACE werden tumorversorgende Gefäße durch einen Katheter zugänglich gemacht. Es erfolgt dann die Applikation von embolisierenden Mikrosphären, die als radioaktiven Strahler Yttrium-90 enthalten. Dieses zerfällt mit einer Halbwertszeit von etwa 64 Stunden im β^- -Zerfall unter Emission von Elektronen. Auf diese Weise erfolgt die gezielte Bestrahlung der pulmonalen Tumoren mit vergleichsweise geringer Belastung des umgebenden Lungengewebes.

Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bei pulmonaler Anwendung sind erst unzureichend untersucht [57 – 59].

1.2.4.6 CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie

Ein alternatives lokales Ablationsverfahren, das nicht den Einschränkungen der thermischen Ablationsverfahren unterliegt und gleichzeitig die Vorteile einer nicht-transvasalen Ablation mit sich bringt, ist die interstitielle Brachytherapie. Diese wird anhand der applizierten Dosisleistung unterschieden. Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT) unterscheidet sich von der Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BT), bei welcher eine Implantation radioaktiver Partikel (Seeds) in das Tumorumfolumen erfolgt. Dies ist insbesondere beim Prostatakarzinom etabliert [60]. Bei der Brachytherapie mit höherer Dosisleistung wie der HDR-BT wird die Tumorbestrahlung ebenfalls durch eine lokale Strahlenquelle appliziert, die allerdings aufgrund der hohen Aktivität der verwendeten radioaktiven Isotope eine ablative Dosis innerhalb von Minuten erreicht. Dieses Verfahren wurde bei verschiedenen Tumorentitäten zunächst intraoperativ betrieben, d.h. die Strahlenquelle wurde nach operativer Freilegung für einige Minuten am Tumor platziert. Dieses Verfahren zeigte sich als sicher und effektiv, kann jedoch nur im Rahmen einer Operation durchgeführt werden [61, 62].

Bei der CT-gesteuerten, interstitiellen HDR-Brachytherapie mit Iridium-192 dagegen erfolgt eine Zuführung der Strahlenquellen durch spezielle Brachytherapiekatheter, die durch perkutane Punktion der Tumoren eingebracht werden. Durch die CT-fluoroskopische Positionierung und anschließende Anfertigung eines Bildsatzes ist die Grundlage für eine Bestrahlungsplanung mit genauer 3D-Dosimetrie geschaffen. Die eigentliche Bestrahlung erfolgt, indem die Katheter an eine sog. Afterloading-Einheit angeschlossen werden. Diese befährt die Katheter automatisch mit einer Iridium-192-Strahlenquelle. Die ordinierten Zielvolumendosen können exakt berechnet werden und stellen eine Funktion der Haltezeiten der Strahlenquelle innerhalb des Katheters dar, wobei die tagesaktuelle Aktivität der Strahlenquelle berücksichtigt wird. Nach dem automatischen Befahren der Katheter und Applikation der Dosis fährt die Strahlenquelle wieder in das abschirmende Gehäuse der Afterloading-Einheit zurück [63 – 65].

Am häufigsten wird die HDR-Brachytherapie beim Prostata- sowie Mamma-Karzinom eingesetzt, sowie nachgeordnet auch in wenigen Zentren als Therapieoption bei Leber-

und Nebennierenmalignomen. Für die Anwendung an Patienten mit Lungentumoren ist die Datenlage bisher weniger ergiebig. Es zeigten sich jedoch in kleineren Studien ebenfalls LC-Raten von über 90%. Durch die Platzierung der Katheter im Tumor sind Atemexkursionen im Gegensatz zur Stereotaktischen Bestrahlung weitgehend zu vernachlässigen. Als Nebenwirkungen einer pulmonalen Anwendung der HDR-Brachytherapie wurden am häufigsten 1°-3° Pneumothoraces mit einer Häufigkeit von 9-14% beschrieben [66 – 68].

1.3 Strahlentoleranz der Lunge und Strahlenpneumonitis

Der Begriff der strahleninduzierten Lungenschädigung (radiation induced lung injury, RILT) fasst unterschiedliche Strahlenreaktionen der Lunge zusammen, die klinisch und subklinisch, akut und chronisch verlaufen können. Die Annahmen zur Strahlentoleranz der Lunge beruhen überwiegend aus Erfahrungen mit der thorakalen, sowohl pulmonalen als auch extrapulmonalen Anwendung der Strahlentherapie. Die Inzidenz der RILT wird unterschiedlich angegeben und ist abhängig von deren Definition, da die Ausprägung und das Erscheinungsbild sehr unterschiedlich sein können. Typischerweise erfolgt eine Einteilung in akute und chronische Strahlenschädigungen der Lunge, welche unabhängig voneinander auftreten können. Die bedeutendste Akutreaktion ist die Strahlenpneumonitis, die innerhalb von 1 bis 6 Monaten auftritt. Diese zeigt sich klinisch durch Atemnot, Husten und seltener Fieber. Es handelt sich um eine primär klinische Diagnose, da die radiologischen Zeichen oft unspezifisch sind. Typischerweise erfolgt nach Ausschluss einer Infektion die Therapie mit Glucocorticoiden. Eine verzögert auftretende Strahlenreaktion nach mehreren Monaten bis Jahren ist meist durch fibrotische Veränderungen der Lungen geprägt. Wesentliches Symptom ist hier die progrediente Atemnot. Nach hohen Bestrahlungsdosen sind fibrotische Veränderungen der Lungen regelmäßig radiologisch nachweisbar. Sofern die Lungenfunktion ausreichend kompensiert wird, ist ein subklinischer Verlauf der Fibrosierungen möglich [44, 69, 70].

Diverse Studien geben die Häufigkeit einer symptomatischen Strahlenreaktion der Lunge nach externer Radiotherapie mit 8-25 % an. Schwere Verläufe mit Notwendigkeit einer Therapie mit Glucocorticoiden oder Sauerstoff wurden in 1-8 % der Fälle beobachtet. Ein letaler Verlauf wurde nicht beschrieben [71 – 76].

Die Abhängigkeit der Inzidenz einer Strahlenreaktion der Lunge von der applizierten Strahlendosis ist gut belegt. Für die Untersuchung eines solchen Zusammenhangs ist es notwendig, passende Parameter für die Strahlenbelastung des gesunden Lungengparenchyms zu finden. Häufig wird hierfür der prozentuale Volumenanteil der (ipsilateralen) Lunge angegeben, in dem die Strahlungsdosis einen bestimmten Wert erreichte bzw. überschritt. So berechneten Hernando et al. den prozentualen Anteil des Lungenvolumens, das mit mindestens 30 Gy bestrahlt wurde ($= V_{30\text{Gy}}$) und teilten die Studienteilnehmer anhand diesem Wert in zwei Gruppen. Bei einem Cut-Off von $V_{30\text{Gy}} = 18\%$ ergaben sich die deutlichsten Unterschiede, die Inzidenzen der symptomatischen Pneumonitis betragen dann 6 % bzw. 24 % [76]. Graham et al. zeigten bei $V_{20\text{Gy}}$ unter 22% des Lungenvolumens keine Inzidenz und bei $V_{20\text{Gy}}$ über 40% eine Inzidenz von 36%. Ähnliche Werte lieferten Armstrong et al. bei einem Cutoff $V_{25\text{Gy}}$ bei 30% mit Inzidenzen der symptomatischen Pneumonitis von 4% bzw. 38%. Die Ergebnisse waren jeweils signifikant [77, 78].

1.4 Zielstellung

Die Studienlage bezüglich der Anwendung der interstitiellen HDR-Brachytherapie an Lungentumoren ist im Vergleich zur Datenlage hinsichtlich der Anwendung an Lebertumoren weniger ergiebig. Insbesondere mangelt es an Studien mit größeren Patientenkollektiven und mit mehrjähriger Nachbeobachtung der Patienten. Auf Basis der großen Zahl durchgeführter Therapien der letzten Jahre und der sorgfältigen Dokumentation der Therapiedaten soll diese Arbeit einen Beitrag zur Evaluation und Optimierung dieser Therapieform leisten.

Erstrangiges Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Wirksamkeit der interstitiellen HDR-Brachytherapie bei Lungentumoren. Primärer Endpunkt ist dabei die lokale Kontrollrate aller bestrahlten Tumoren.

Auf Basis dessen ergeben sich sekundäre Endpunkte, etwa die Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der applizierten Dosis und der Tumorhistologie. Hier soll auch geprüft werden, ob einzelne Tumorhistologien unterschiedliche Strahlenempfindlichkeiten aufweisen. Ziel dieser Untersuchungen soll es sein, Rückschlüsse für eine weitere Optimierung und ggf. individuelle Dosisanpassung der HDR-Brachytherapie zu liefern.

Als weiterer sekundärer Endpunkt soll das Gesamtüberleben der Patienten untersucht und ebenso der Einfluss von Tumorhistologie, Ort des Primärtumors und weiterer Merkmale geprüft werden.

Drittes, wesentliches Ziel dieser Arbeit soll die Untersuchung der Therapiesicherheit sein. Sekundäre Endpunkte sind die Kategorisierung und Erfassung der Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen und Komplikationen. Ein besonderer Schwerpunkt soll dabei auf der Häufigkeit und klinischen Relevanz der Strahlenpneumonitis liegen.

In der Vergangenheit zeigten sich bei der HDR-BT Schwierigkeiten in der Nachsorge, da Tumoren nach Anwendung der HDR-BT in den ersten Monaten nach Therapie eine unterschiedliche Größenentwicklung als nach anderen lokalablativen Maßnahmen zeigten. Es resultierten Unsicherheiten, inwiefern größenprogrediente Tumoren als Rezidive eingestuft werden sollen. Um dem zu begegnen, sollen in dieser Studie die Veränderungen therapierter Läsionen in den CT-Follow-Up-Untersuchungen beschrieben und untersucht werden, anhand welcher Kriterien und zu welcher Zeit eine verlässliche Unterscheidung von Lokalrezidiv und kontrollierter Läsion bzw. Narbe möglich ist.

2 Material und Methoden

2.1 Verfahren der CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ^{192}Ir von Lungentumoren

2.1.1 Vorbereitung und Katheterplatzierung

Die Therapieplanung erfolgte anhand einer kontrastmittelverstärkten (100ml Iopromid (Ultravist®-370, Bayer Schering Pharma®, Berlin, Deutschland), Flussrate 1 ml/s; Startverzögerung: 80s) Computertomographie des Thorax mit 5 mm Schichtdicke in Atemanhaltetechnik. Als Prämedikation erhielten die Patienten zur Analgosedierung vor dem Eingriff eine Kombination aus Midazolam (Dormicum®, Roche®, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag®, Neuss, Deutschland) über einen periphervenösen Zugang. Im Falle fortbestehender Schmerzen oder Unruhe konnte eine weitere Bolusgabe erfolgen. Während der gesamten Intervention wurde ein Monitoring von peripherem Puls, Sauerstoffsättigung und Blutdruck vorgenommen. An der geplanten Punktionsstelle wurde zunächst eine Lokalanästhesie durch subkutane Injektion von Lidocain (Xylocain® 1%, AstraZeneca®, Wedel, Deutschland) erzeugt. Anschließend erfolgte unter CT-Fluoroskopie die perkutane Punktion der Lungenherde mit einer 14-G-Nadel. In Anwendung der Seldinger-Technik wurde darüber ein steifer angiographischer Führungsdraht (Amplatz®, Boston Scientific®, USA) und mit dessen Hilfe eine 6F-Angiographieschleuse (Radifocus®, Terumo®, Tokyo, Japan) eingebracht. Der Führungsdraht wurde entfernt und ein 16G-Brachytherapiekatheter (Lumencath®, Nucletron®, Veenendaal, Niederlande) im Zielvolumen platziert. Bei mehreren Kathetern wurden diese nummeriert. Die Katheter wurden mit einer Hautnaht fixiert. Nach abgeschlossener Platzierung der Katheter erfolgte eine kontrastmittelverstärkte CT mit 5 mm Schichtdicke in Atemanhaltetechnik als Grundlage für die Planung der Bestrahlung.

Abhängig vom Tumolvolumen wurden meist 1–3, in Einzelfällen bis zu 10 Katheter je Zielvolumen platziert. Innerhalb einer Sitzung wurden auf diese Weise bis zu 5 Zielvolumen simultan bestrahlt, die Gesamtzahl aller Katheter pro Sitzung lag bei 1–11.

2.1.2 Bestrahlungsplanung

Für die Bestrahlungsplanung diente das Bestrahlungsplanungssystem (Brachyvision®, Varian Medical Systems®, Charlottesville, USA), in das der CT-Datensatz im DICOM-Format transferiert wurde. Die Zielvolumen und die Lage der Katheter wurden markiert und unter Angabe einer Zieldosis die Dosimetrie automatisch errechnet. Die angestrebte Zieldosis lag bei 10-30 Gy, abhängig von umgebenden Risikostrukturen. Die entstandene Dosimetrie wurde Schicht für Schicht kontrolliert und auf Dosisüberschreitungen für Risikoorgane und mangelnde Abdeckung der Zielvolumina überprüft. Gegebenenfalls wurden die Haltezeiten korrigiert. Der entstandene Bestrahlungsplan wurde auf die Bestrahlungseinheit übertragen.

In der Bestrahlungsplanung werden unterschiedliche Tumor- und Planungsvolumina definiert. Hierbei sind insbesondere das sog. gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV) und planning target volume (PTV) von Interesse. Das GTV umfasst dabei die (hier bildmorphologisch) feststellbare Ausdehnung des Tumors. Das CTV entspricht dem wünschenswerten Zielvolumen für die Bestrahlung und umfasst neben dem GTV in aller Regel einen Randsaum. Das PTV schließlich ist das resultierende, geplante Bestrahlungsvolumen, um abhängig im Rahmen der technischen Möglichkeiten eine suffiziente Bestrahlung des CTV zu gewährleisten [79]. In dieser Analyse wurde das CTV aller therapierten Läsionen erfasst.

2.1.3 Bestrahlung in Afterloadingtechnik

Das verwendete Afterloading-System (Gammamed® 12i; Varian Medical Systems®, Charlottesville, USA) enthält eine 192-Iridium-Strahlenquelle mit einem zylinderförmigen Ausmaß von 3,5 x 0,7 mm, die sich an der Spitze eines ausfahrbaren Drahtes befindet. Im inaktiven Zustand befindet sich die Strahlenquelle in einer Abschirmung aus Wolfram innerhalb des Applikators. Vor Beginn der Bestrahlung wurden die Brachytherapiekatheter des Patienten über Verbindungsstücke fester Länge an je einen Ausgang der Afterloading-Einheit angeschlossen. Nach Verlassen des Raumes wurde die Bestrahlung begonnen und die Strahlenquelle in die Brachytherapiekatheter eingefahren. An den vorgegebenen Haltepositionen im Abstand von 5 mm verweilte die Quelle je nach im Bestrahlungsplan vorgesehener Haltezeit. Nachdem die Strahlenquelle wieder in das Gerät zurückgeführt worden ist, war der Vorgang beendet.

¹⁹²Iridium besitzt eine Halbwertszeit von 72d. Um der sinkenden Aktivität der Quellen im Lauf der Zeit Rechnung zu tragen, wurde die tagesaktuelle Aktivität bestimmt und im Verhältnis zur kalibrierten Aktivität von 10 Ci (370 GBq) ein Aktivitätsfaktor errechnet. Das Afterloadingsystem berücksichtigte diesen Faktor und korrigierte die Haltezeiten entsprechend.

2.1.4 Katheterentfernung

Nach erfolgter Bestrahlung wurden die Katheter entfernt. Es erfolgte dabei eine erneute intravenöse Analgosedierung gemäß 2.1.1. Um dem Risiko eines Pneumothorax vorzubeugen, wurde im letzten Abschnitt des Rückzugs der Katheter Fibrinkleber (Tissuecol® Duo S, Baxter®, Unterschliessheim, Deutschland) in den Stichkanal appliziert.

2.1.5 Nachsorge

Die Patienten erhielten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (Follow-Ups) im Abstand von 3, 6, 9 und 12 Monaten nach Intervention. Im Rahmen der Nachsorge wurde unter anderem jeweils eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie des Thorax in 5 mm Schichtdicke in Atemanhaltetechnik angefertigt. Die Auswertung und Befundung mit Größendokumentation aller therapierten Tumorläsionen sowie die Auswertung hinsichtlich Strahlenreaktionen der Lunge erfolgte durch einen Radiologen.

2.2 Retrospektive Analyse

2.2.1 Grundlage

Im Rahmen einer Retrospektiven Analyse sollte die Effizienz und Sicherheit der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit ¹⁹²Iridium untersucht werden. Das Vorhaben wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg positiv bewertet. Eine schriftliche Einwilligung aller Patienten in die Erhebung und anonymisierte Auswertung ihrer Daten liegt vor.

2.2.2 Einschlusskriterien

Es wurden zunächst alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die am Universitätsklinikum Magdeburg durch eine CT-gesteuerte interstitielle HDR-Brachytherapie an Lungentumoren therapiert wurden. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die eine Therapie von Rezidivmetastasen erhielten, die bereits durch Brachytherapie behandelt wurden.

2.2.3 Patientenkollektiv

In die retrospektive Studie wurden 174 Patienten nach den oben genannten Kriterien eingeschlossen. Die Behandlungen fanden im Zeitraum von März 2006 bis Januar 2015 statt, die letzte Follow-Up-Untersuchung im Juni 2016. Das Patientenkollektiv besteht aus 61 Frauen und 113 Männern. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung betrug 68 Jahre (10–87). Bei 18 Patienten (10,3 %) lag ein primäres nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) vor, bei 156 Patienten (89,7 %)

Tabelle 1. Primärtumoren im Patientenkollektiv

Primarius	Patienten		Zielvolumen	
	n	rel. (%)	n	rel. (%)
NSCLC	18	10,3	26	7,2
Lungenmetastasen	156	89,7	333	92,8
<i>darunter:</i>				
Kolorektales Karzinom	88	50,6	184	51,3
Nierenzellkarzinom	11	6,3	16	4,5
Mammakarzinom	9	5,2	17	4,7
Malignes Melanom	8	4,6	14	3,9
Sarkom	6	3,4	8	2,2
Ösophaguskarzinom	4	2,3	11	3,1
Andere	30	17,2	83	23,1
Summe	174	100	359	100

waren es Lungenmetastasen eines extrapulmonalen Primarius (Tabelle 2).

5 Patienten (2,9 %) erhielten Therapien in mehreren Sitzungen, um größere Zielvolumen suffizient bestrahlen zu können. Es fanden dann 2–3 Therapiesitzungen innerhalb von 4-42 Tagen statt.

Bei 165 Patienten (94,8 %) lag ein pathohistologischer Befund des Primärtumors vor. Am Tag vor der Intervention und wenige Tage danach wurden folgende Laborwerte dokumentiert: CRP, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, INR und PTT.

Eine ggf. durchgeführte Chemotherapie wurde mindestens einen Monat vor der Brachytherapie abgesetzt.

2.2.4 Datenermittlung

Im Zuge der Therapievorbereitung sowie der Befundung der Nachsorge-CT-Bildsätze durch einen Radiologen wurde die Größe der zu behandelnden Lungentumoren gemessen. Durch Vergleich mit der jeweiligen Voruntersuchung erfolgte die Einteilung in die Kategorien Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD) gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) [80].

Komplikationen, die sich während der Intervention oder des Nachsorgezeitraums ergaben, wurden dokumentiert und mithilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Katalogs kodiert [30].

2.3 Statistische Analyse

Patienten- und Interventionsbezogene Daten wurden fortlaufend in einer Datenbank gespeichert. Bilddaten wurden in einem PACS archiviert. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurde für Häufigkeitsklassen die absolute Anzahl und die relative Häufigkeit in Prozent, für kontinuierliche Daten der Median und die Reichweite angegeben. Zur Darstellung und Analyse des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens sowie der Zeit unter lokaler Kontrolle einzelner Läsionen wurde eine

Kaplan-Meier-Statistik und zum Vergleich der Stichproben der Log-rank-Test verwendet. Der Einfluss unabhängiger Variablen auf die Zielgrößen wurde mithilfe von uni- und multivariater Cox-Regression untersucht. Ein $p < 0.05$ wurde für alle statistischen Tests als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Von 174 Patienten, die durch die CT-HDRBT behandelt wurden, waren 58 (33,3 %) bereits durch eine Operation an Lungenmetastasen behandelt worden. Bei 81 Patienten (46,6 %) war der Therapieansatz bei erstdurchgeführter Therapie kurativ. Bei 97 Patienten (55,7 %) lagen extrapulmonale Metastasen vor.

144 Patienten (82,8 %) hatten zuvor Chemotherapie erhalten, innerhalb dieser Gruppe im Mittel 2 (1-8) unterschiedliche Chemotherapielinien. 29 Patienten erhielten bis 1 Monat vor Intervention eine Chemotherapie (7 x FOLFIRI, 4 x Capecitabin, 3 x Cetuximab, 2 x Cisplatin, 2 x Fotemustin, 2 x Panitumumab, 2 x FOLFOX, je 1 x Gemcitabin, Doxorubicin, Bevacizumab, Irinotecan, Pemetrexed, Sunitinib und Trabectedin).

3.2 Therapie

Bei 174 Patienten wurden insgesamt 359 Tumoren in 275 Sitzungen behandelt.

Bei 64 Patienten (36,8%) wurden mehrere Sitzungen zur Bestrahlung unterschiedlicher Tumore durchgeführt. Die Notwendigkeit mehrerer Sitzungen ergab sich teilweise aus der Einschränkung, dass nur ein Lungenflügel pro Sitzung behandelt wurde.

Bei 5 Patienten (2,9 %) wurde aufgrund der Größe der Tumoren die Bestrahlung in mehreren Fraktionen vorgenommen. Hiervon wurden bei 4 Patienten Tumoren zweizeitig, bei einem Patient ein Tumor in drei Sitzungen therapiert. Im letzteren Fall betrug das Zielvolumen 40,6 cm³. Der Abstand zwischen diesen Behandlungen lag im Mittel bei 21 Tagen (3-31). Unter diesen Patienten zeigten sich keine Lokalrezidive.

Tabelle 2. Therapiecharakteristika für n=359 Zielvolumen

Merkmal	Median	Range	Mittelwert	SD
Katheter je Sitzung	2	1-11	2,25	1,26
Zieldosis (Gy)	20	10-30	18,7	2,63
Tumorumschließende Dosis (Gy)	20,5	1,7-29,7	19,3	4,4
Biologisch effektive Dosis (BED) (Gy)	62,5	2,0-117	58,4	19,7
Tumordurchmesser (mm)	18	5-134	23,6	18,2
Klinisches Zielvolumen (CTV) (cm ³)	6,1	0,3-986	21,6	71,0
15 Gy% Lunge (%)	3,5	0,04-113	5,0	7,5

Im Mittel wurde 1 Zielvolumen (1-7) mithilfe von 2 Kathetern (1-11) je Sitzung therapiert. Zur Auswertung wurde bei der Tumorlokalisierung eine zentrale von einer peripheren Lage unterschieden. Ein peripherer Tumor hat dabei am Tumorrand mindestens 2 cm Abstand zu Lobärbronchien, Hauptbronchien, Carina und distalen 2 cm der Trachea [81]. Von 359 Tumoren waren 260 (72,4%) peripher und 99 (27,6 %) zentral gelegen.

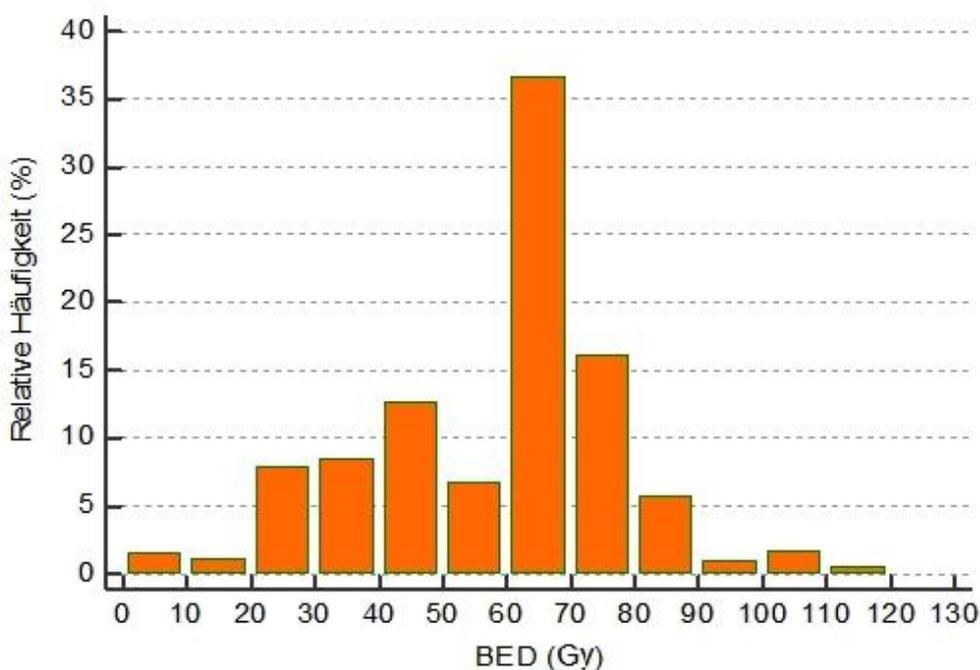
**Abbildung 1:** Histogramm der erzielten BED (tumorumschließend) für n=359 Zielvolumen

Tabelle 3. Lokale Kontrolle im Follow-Up

Status	FU 6		FU 9		FU 12	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
LC	216	89,6 %	176	88,9 %	131	84,0 %
Rezidiv	25	10,4 %	22	11,1 %	25	16,0 %
Follow Up verfügbar (initial n=359)	241	100 %	198	100 %	156	100 %

Die mediane angestrebte Zieldosis betrug 20 Gy (10-30). Bei 268 Läsionen (74,7 %) lag sie bei 20 Gy, bei 68 Läsionen (18,9 %) bei 15 Gy, bei 16 Läsionen (4,5 %) im Bereich von 10 - 12 Gy. Nur bei 3 Läsionen (1,7 %) wurde eine Zieldosis von 20 Gy überschritten, sie lag dann bei 25 bzw. 30 Gy.

Die erreichte PTV-umschließende Dosis (D99,9) betrug median 20,5 Gy (1,7 - 29,7). Die umschließende Biologische Äquivalenzdosis (BED) wurde anhand des linear-quadratischen Modells berechnet. Die mediane umschließende BED betrug 62,5 Gy, wobei über die Hälfte der Werte bei 60-80 Gy lagen und nur in 8 Zielvolumen (2,2%) eine Dosis von 100 Gy erreicht bzw. überschritten wurde. Bei 109 Zielvolumen (30,3 %) lag die umschließende BED unter 50 Gy (Abbildung 1).

3.3 Lokale Kontrolle

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der Patienten durch CT-Untersuchungen betrug 11 Monate (4 - 69). Insgesamt wurden in 68 (18,9%) der therapierten Läsionen Lokalrezidive nachgewiesen. Die Lokalrezidive traten im Mittel nach 9,2 Monaten (4 - 27) auf. 72 % der Lokalrezidive traten innerhalb eines Jahres und 98,5 % innerhalb von zwei Jahren nach Therapie auf.

Im Rahmen des 3-Monate-Follow-Ups lag bei 57 Läsionen (15,9 %) eine Vergrößerung des Durchmessers um mindestens 20% *und* mindestens 5 mm und damit eine Einstufung als Progress (PD) vor. 178 (49,6%) zeigten sich größenstabil (SD), 72 (20,1%) zeigten eine Verkleinerung um mindestens 30% des Durchmessers (Partial Remission, PR). Für 52 Tumore (14,5 %) lag keine FU-3-Nachsorge vor.

Tabelle 4. Lokale Kontrolle im Follow Up, nach Histologie

Histologie	initial	FU6		FU9		FU12	
	n	n	LC %	n	LC %	n	LC %
AC	236	155	89,0	134	89,6	107	83,2
andere	60	37	94,6	27	96,3	21	100
PEK	34	26	76,9	21	66,7	16	56,3
RCC	16	12	100	11	100	10	100
MM	13	11	100	5	100	2	100
Gesamt	359	241	89,6	198	88,9	156	84,0

Tabelle 5. Lokale Kontrolle im Follow Up, nach Primärtumor

Primärtumor	initial	FU6		FU9		FU12	
	n	n	LC %	n	LC %	n	LC %
andere	149	110	89,1	85	93,0	59	86,4
CRC	184	115	89,6	86	85,4	82	80,5
NSCLC	26	16	93,8	17	88,2	15	93,3
Gesamt	359	241	89,6	198	88,9	156	84,0

Im 6 Monate-Follow-Up waren 25 Läsionen (7,0%) im Vergleich zur Voruntersuchung progredient (PD), 169 (47,1%) zeigten keine signifikante Veränderung (SD) und 47 (13,1%) waren kleiner geworden, darunter 35 (9,7%) in partieller Remission (PR) und 12 (3,3%) waren nicht mehr nachweisbar (CR).

Die Rate an PD-Einstufungen und damit formalen Lokalrezidiven war im 3-Monate-Follow-Up mit 15,9 % auffällig hoch. In den weiteren Nachsorgeuntersuchungen dieser 57 Läsionen hat sich jedoch nur in 12 dieser Fälle (21,1% von 57) der Verdacht eines Lokalrezidivs bestätigt. Bei 32 Läsionen (56,1% von 57) blieb der Durchmesser in den folgenden Untersuchungen konstant oder nahm ab, so dass hier von lokaler Kontrolle ausgegangen werden kann. Bei 8 (14% von 57) Tumoren lag keine weitere Nachsorge vor. Die lokale Rezidivrate von Tumoren, die im 3-Monate-Follow-Up eine Einstufung als PD erhielten, war nicht signifikant größer als für Tumoren, die zu diesem Zeitpunkt als Stable Disease (SD) oder Partial Remission (PR) eingestuft wurden. Ein Rezidiv

trat in den Gruppen bei 26,9 % (PD) bzw. 26,3% (SD oder PR) ein. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Hazard Ratio 1,1 (95%-KI 0,6-2,0) für das Entwickeln eines Rezidivs bei initialer Einstufung als PD). Somit ist auf Basis dieser Beobachtungen eine anfängliche Größenzunahme behandelter Läsionen in den ersten drei Monaten post interventionem weder als Rezidiv zu werten, noch als Prognosefaktor für die Entwicklung eines Rezidivs. Aufgrund dieser Tatsache wurde bei der anschließenden Kaplan-Meier-Analyse eine Größenzunahme im Follow Up nach 3 Monaten nicht als Rezidiv gewertet und somit 87 Herde (24,2%) nicht in der Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt, da für sie keine Nachsorgeuntersuchung jenseits des 3-Monate-Follow-Ups verfügbar war.

Die Kaplan-Meier-Analyse der verbleibenden 272 Lokalbefunde ergab eine mittlere Zeit bis zum lokalen Progress von 45,6 Monaten (95%-KI 40,7-50,5 Monate). Die berechnete lokale Kontrollrate betrug 76,7 % nach 12 Monaten und 60,9 % nach 24 Monaten.

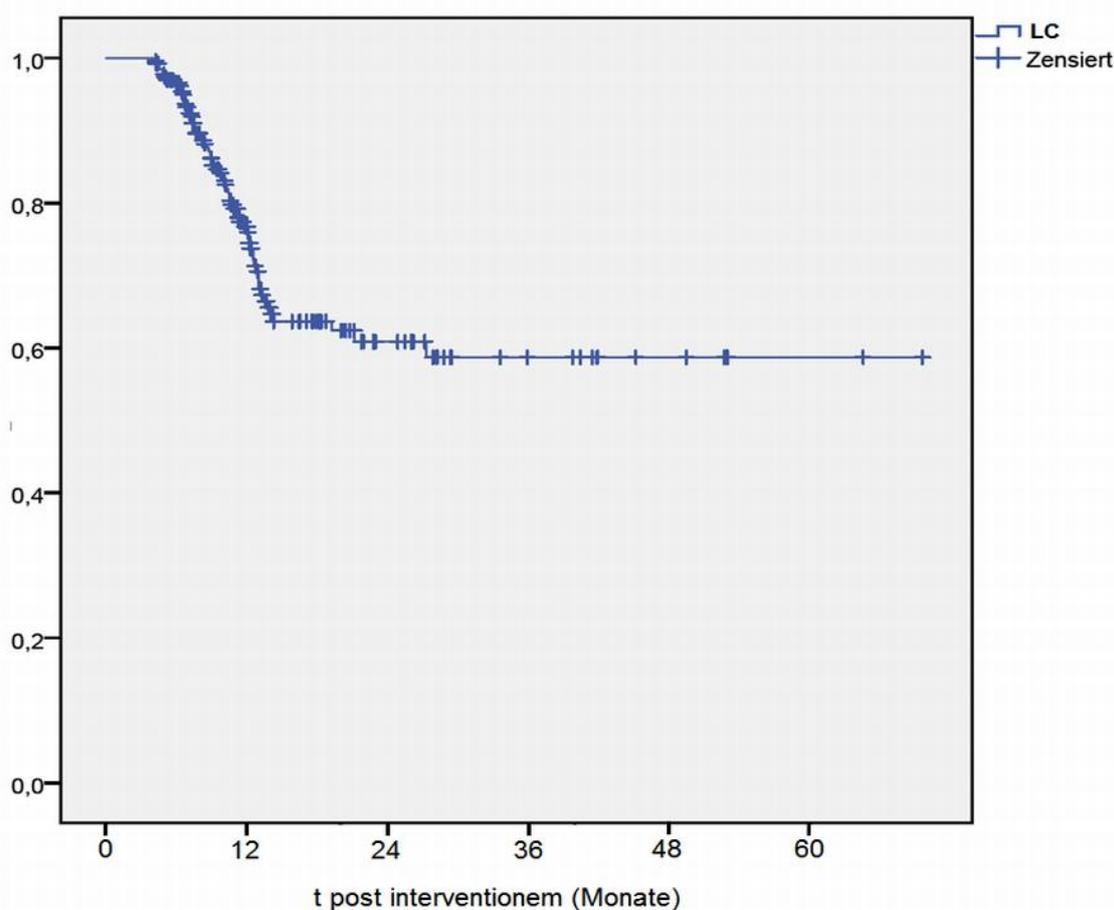


Abbildung 2: LC für n=272 Zielvolumen (n. Kaplan-Meier)

Die Lokalrezidivrate und die mittlere Zeit bis zum Auftritt eines Rezidivs waren signifikant von der Histologie des Tumors abhängig. So zeigten Plattenepithelkarzinome die höchste Rezidivrate (55,2%), gefolgt von Adenokarzinomen (27,6 %), während bei Nierenzellkarzinomen (RCC) gar keine Rezidive auftraten (Tabelle 4). Die Unterschiede von AC vs. PEK, AC vs. RCC, AC vs. andere, PEK vs. andere, RCC vs. PEK waren im Log-Rank-Test signifikant ($p=0.003$, $p=0.033$, $p=0.006$, $p=0.000$, $p=0.001$).

Die Höhe der Tumorumschließenden Dosis sowie der BED und die Lage des Tumors hatten keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrollrate.

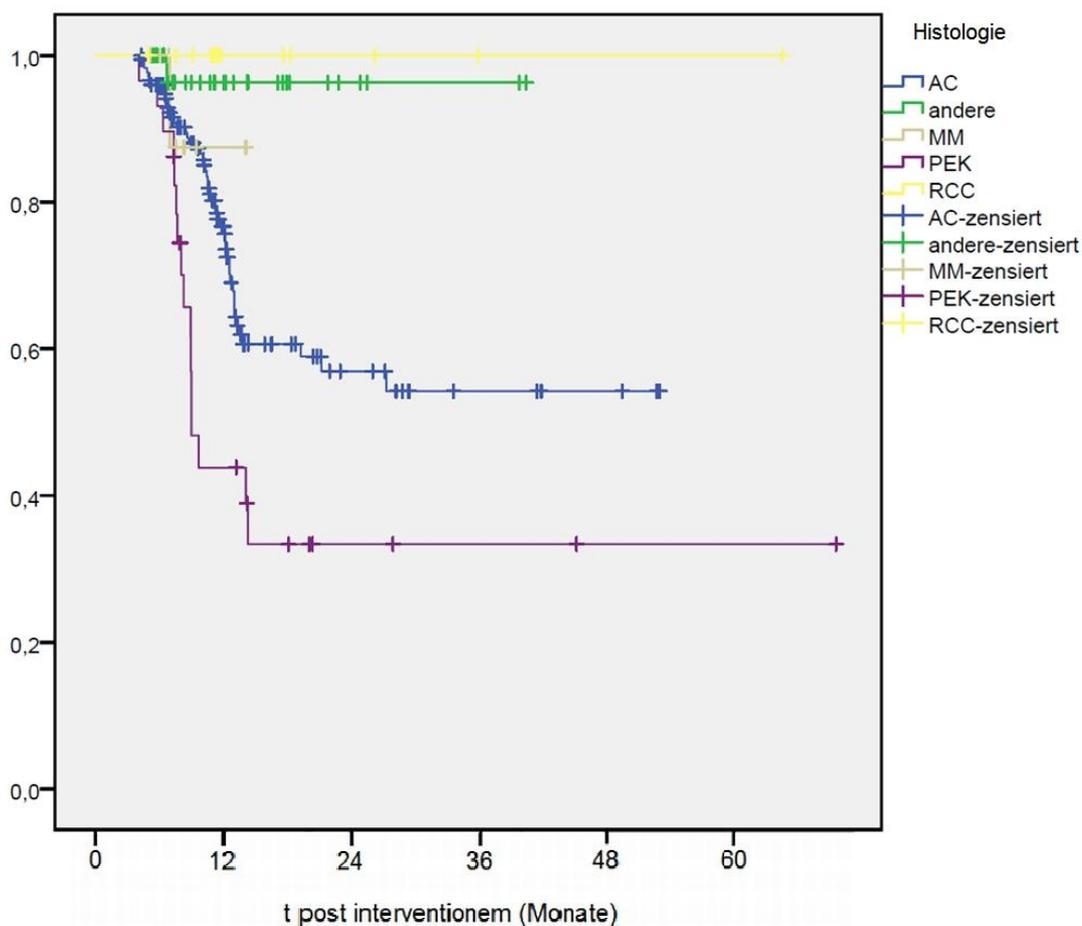


Abbildung 3: LC für n=272 Zielvolumen nach Histologie (n. Kaplan-Meier)

3.4 Gesamtüberleben

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer der Patienten betrug 15,4 Monate (9 Tage - 69 Monate). Von 174 Patienten waren 108 (62,1 %) im Beobachtungszeitraum verstorben, 66 (37,9 %) wurden zensiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,8 Monate (95% KI 19,0 - 26,6). In 95 Fällen (54,6%) wurde ein extrapulmonaler Tumorprogress festgestellt, im Mittel nach 6,8 Monaten (95%-KI 5,0 - 7,8).

Für Patienten mit einer vorangegangenen Operation pulmonaler Metastasen ergab sich in der Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test ein signifikant besseres Gesamtüberleben (33,5 vs. 20,1 Monate, $p=0.003$). Der Tumordurchmesser hatte in der Cox-Regression einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($HR=1,012$ je mm Tumordurchmesser, $p=0.02$). Es wurden Altersgruppen (zum Zeitpunkt der Intervention) von 10-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-87 Jahren gebildet, in welchen das mediane Überleben 18.3, 22.8, 33.5, 16.1 bzw. 35.2 Monate betrug. Diese Unterschiede

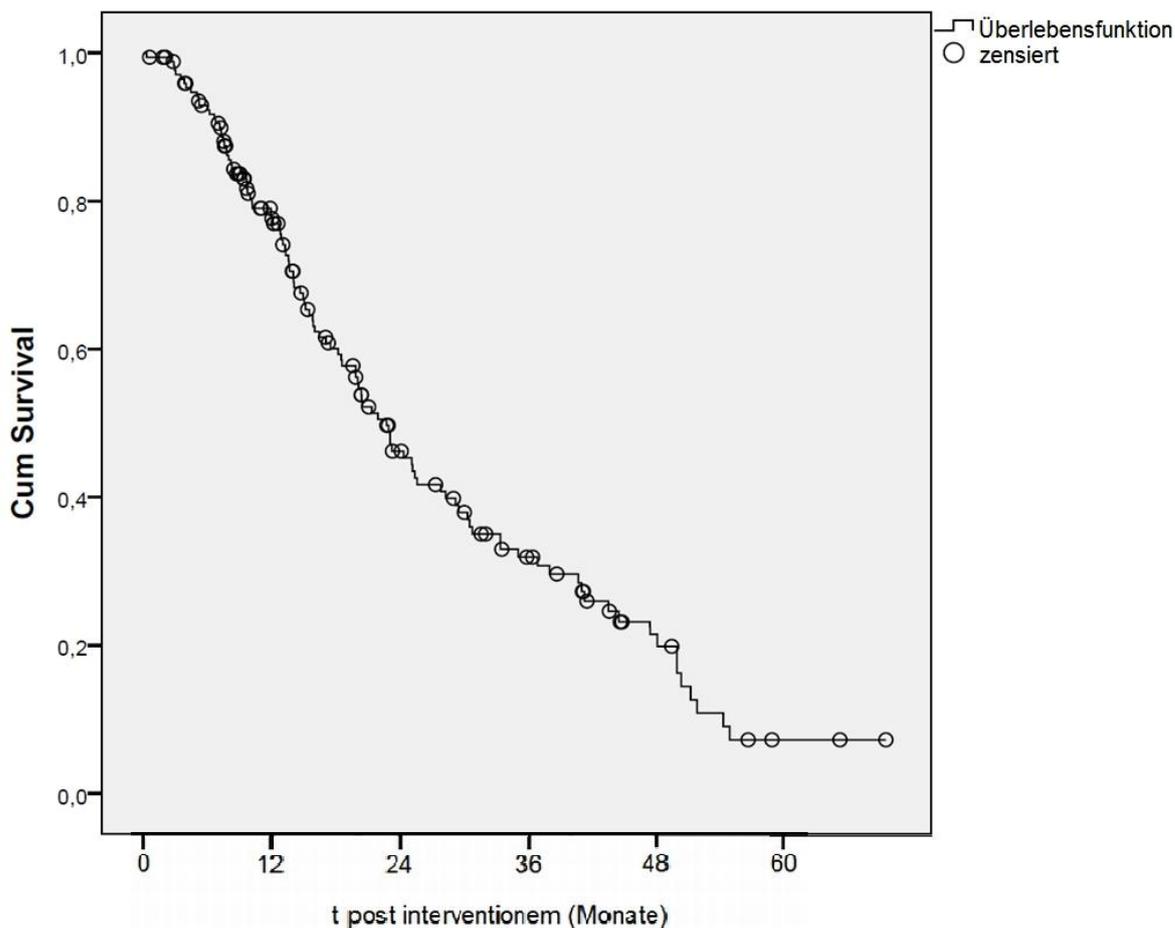


Abbildung 4: Gesamtüberleben für n=174 Patienten (n. Kaplan-Meier)

waren im Log-Rank-Test signifikant ($p=0.005$).

Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten Primärtumorlokalisation, Histologie, Karnofsky-Index, Chemotherapie und Geschlecht.

3.5 Sicherheit

Um die Sicherheit der HDR-Brachytherapie an Lungenmalignomen zu evaluieren, wurden aufgetretene Ereignisse erfasst und anhand der CTCAE-Kriterien in den Stufen 1-5 codiert (Tabelle 5) [80].

Bei insgesamt 76 Interventionen (27,6%) traten Komplikationen auf, darunter am häufigsten Pneumothoraces (60 Fälle, 21,8%). Hiervon wurde in 32 Fällen (11,6 %) eine Thorax-Saugdrainage angelegt (2°), in 28 Fällen (10,2 %) war dies nicht nötig (CTCAE 1°). Eine weitere Komplikation waren Einblutungen ins Lungenparenchym ohne Symptomatik (6 Fälle, 2,2%). Bei einem Patienten (0,4 %) wurde die Blutung durch Embolisation einer Intercostalarterie kontrolliert (3°), fünf Patienten waren asymptomatisch und bedurften keiner Intervention (1°) (1,8 %).

Hämoptysen traten in 3 Fällen auf (1,1%). Hiervon wurde ein Patient nach einem Blutverlust von ca. 1 l intubiert und für einen Tag intensivmedizinisch überwacht (4°) (0,4%), 2 Patienten zeigten nur geringen Blutverlust (1°) (0,7 %).

Ein Patient entwickelte eine fulminante Pneumonie, an der er 9 Tage nach Intervention im Krankenhaus verstarb (5°) (0,4%).

Ein Patient zeigte eine anaphylaktische Reaktion auf den Gewebekleber, die medikamentös zu kontrollieren war (0,7%) (3°).

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Entwicklung einer Strahlenpneumonitis gelegt. Dies wurde bei 5 Fällen (1,8 %) beobachtet, davon verliefen 3 Fälle symptomatisch (1,1 %) (2°) und 2 asymptomatisch (0,7 %) (1°). Bei letzteren, asymptomatischen Patienten wurde der Verdacht auf eine Strahlenpneumonitis durch einen Radiologen anhand der CT-Nachsorgeuntersuchungen gestellt.

Weitere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 6. Komplikationen

Komplikation	Interventionen n=276	
	<i>n</i>	<i>rel. %</i>
Pneumothorax	60	21,8
CTCAE 1	28	10,2
CTCAE 2	32	11,6
Blutung	6	2,2
CTCAE 1	4	1,5
CTCAE 2	1	0,4
CTCAE 3	1	0,4
Strahlenpneumonitis	5	1,8
CTCAE 1	3	1,1
CTCAE 2	2	0,7
Hämoptyse	3	1,1
CTCAE 1	2	0,7
CTCAE 4	1	0,4
Sonstige	2	0,7
Anaphylaxie (CTCAE 3)	1	0,4
Fulminante Pneumonie, Tod (CTCAE 5)	1	0,4
Gesamt	75	27,2
CTCAE 1	37	13,5
CTCAE 2	34	12,4
CTCAE 3	2	0,7
CTCAE 4	1	0,4
CTCAE 5	1	0,4

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der monofraktionären, CT-gesteuerten HDR-Brachytherapie mit Ir¹⁹² an primären Lungentumoren und Lungenmetastasen zu evaluieren. Grundlage hierfür sind die Daten aus 275 durchgeführten Therapien an 174 Patienten und 359 Tumorkläsionen. Es zeigte sich, dass die CT-gesteuerte, interstitielle HDR-Brachytherapie von Lungenmalignomen technisch sicher durchführbar, wirksam und komplikationsarm ist.

Bei Patienten mit Lungenmetastasen bzw. -karzinomen ist die Tumorresektion die Therapie erster Wahl, die derzeit in der Literatur die höchsten Überlebensvorteile zeigt. Eine potentiell kurative Resektion von Lungenmetastasen kann dann erwogen werden, wenn der Primärtumor kontrolliert ist und außer den Lungenmetastasen keine weiteren Metastasen mit Ausnahme resezierbarer Lebermetastasen existieren [24]. Die 5-Jahres Überlebensraten nach einer solchen Resektion werden mit 30% bis 45% angegeben. Für die große Mehrheit der Patienten mit Lungenmetastasen steht jedoch aufgrund des häufigen Befalls weiterer Organe oder einer Inoperabilität aus internistischen Gründen keine kurative Therapie mehr zur Verfügung [18, 82].

In diesen Fällen kommt eine palliative Chemotherapie zum Einsatz und eine lokalablative Therapie von Lungenmetastasen kann erwogen werden. Aufgrund der Selektion potentiell kurativer Patienten für die chirurgische Therapie ist ein Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen chirurgischer und lokalablativer Therapien wie der interstitiellen HDR-Brachytherapie nur bedingt aussagekräftig. Stattdessen muss die HDR-Brachytherapie an anderen lokalablativen Verfahren wie der SBRT sowie nachrangig der RFA, LITT und MWA gemessen werden. Hier ist aufgrund der ähnlichen Patientenselektion am ehesten ein Vergleich des Langzeitüberlebens möglich. Dennoch bleibt dieses stets abhängig von den gewählten Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie, welche sich in dem heterogenen Feld der fortgeschrittenen Tumorerkrankungen deutlich unterscheiden können.

Geeigneter und weniger abhängig von Patientencharakteristika ist die Beurteilung der lokalen Wirksamkeit einer lokalablativen Therapie anhand der lokalen Tumorkontrollrate. Hierfür ist es üblich, die Größenentwicklung eines therapierten Herdes durch bildgebende Verfahren zu beobachten. Dauerhaft ausbleibendes Wachstum oder Verklei-

nerung eines Herdes definieren eine lokale Kontrolle und damit den lokalen Therapieerfolg. Die Differenzierung erfolgt anhand festgelegter Kriterien (RECIST) [80]. Für die statistische Auswertung kommen Kaplan-Meier-Analysen zur Anwendung, analog zur Auswertung von Überlebenszeiten. So kann die lokale Kontrollrate unter Berücksichtigung von aus der Nachsorge ausgetretenen (zensierten) Patienten nach festen Intervallen wie 12 oder 24 Monaten berechnet und mit anderen Studienergebnissen verglichen werden. In dieser Studie zur HDR-BT ergab sich eine LC-Rate von 84,0 % nach 12 Monaten.

Zur Einordnung der erzielten lokalen Kontrollrate der HDR-Brachytherapie bietet sich innerhalb der Gruppe der interventionellen lokalablativen Therapien an pulmonalen Tumoren die Radiofrequenzablation an, welche in diesem Anwendungsfeld am besten untersucht ist. Für die RFA zeigten Baére et al. an 566 Patienten eine LC-Rate von 94,1% bzw. 91,5% nach 1 bzw. 2 Jahren [83]. Zum Vergleich dieses Ergebnisses müssen jedoch Selektionseffekte berücksichtigt werden, denn die methodisch bedingte abnehmende Effizienz der RFA für große Tumolvolumen (siehe 1.2.4.1) war in der Studie von Baére et al. Anlass zur Selektion von Patienten mit kleineren Herden. Der mittlere Durchmesser der therapierten Tumoren betrug in deren Studie 15 mm (4-70). Lediglich 8 % der Tumoren waren über 3 cm groß [83]. Im Gegensatz hierzu betrug in dieser Analyse zur HDR-BT der mittlere Tumordurchmesser 18 mm (5-134 mm), 26,5 % der Tumoren waren über 3 cm groß. Diese Selektion von kleineren Tumoren für die Studie zur RFA von Baére et al. muss somit beim Vergleich der erzielten LC-Raten berücksichtigt werden.

Der begünstigende Effekt kleinerer Tumoren bestätigte sich in der Studie zur RFA von Baére et al. in Form einer erheblich höheren Rezidivrate bei Tumoren von über 2 cm Durchmesser (HR=3,59, p=0.0004), die mit den Überlegungen zur Limitation der RFA durch Kühlungseffekte in Einklang stehen [83]. Auch in einer Studie von Simon et al. zur RFA an primären und sekundären Lungentumoren wurde eine deutliche Abhängigkeit der LC-Rate vom Tumordurchmesser beschrieben, mit besseren Ergebnissen für kleinere Tumoren [47]. Insbesondere im Hinblick auf die große Spannweite der Tumorgrößen in der vorliegenden Analyse zur HDR-BT ist bemerkenswert, dass die Tumorgröße hier keine Auswirkung auf die erzielte LC-Rate hatte. Während die RFA also bei limitierter Tumorgröße überzeugende Ergebnisse erzielt, ist es naheliegend, dass die HDR-BT für größere Tumoren gegenüber der RFA Vorteile, gemessen an der LC-Rate, bieten könnte, da sie offensichtlich keinen signifikanten Wirkungsverlust bei größeren

Tumoren zeigt. Für großvolumige Tumoren kann daher die HDRBT eine effizientere Alternative zur RFA darstellen. Für welche Tumorumfänge dies gilt, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Die Stereotaktische Bestrahlung (SBRT) ist ein weiteres etabliertes Verfahren in der Therapie pulmonaler Tumoren. Einschränkungen in der SBRT ergeben sich jedoch, wie in allen strahlentherapeutischen Ablationsverfahren, durch die Strahlenempfindlichkeit von Nachbarstrukturen und -Organen. Berücksichtigt werden müssen zudem die Atemexkursionen des Patienten, die die Lage der Zielstrukturen verändern. Bei der HDRBT sind die Katheter im Tumorgewebe fixiert, sodass im Regelfall weder Atemexkursion noch mäßige Patientenbewegungen einen Einfluss auf die Präzision der Bestrahlung haben. Zusätzlich resultiert die HDR-BT in einem steileren Dosisleistungsgradienten am Tumorrand, wodurch Nachbargewebe geschont werden. Bei optimaler Katheterlage im Tumorzentrum werden deutlich höhere Maximaldosen als in der SBRT erreicht [63, 64]. Die HDR-BT muss sich an den mit der SBRT erreichbaren 2-Jahres-LC-Raten von 81-94 % messen lassen. Die SBRT kann jedoch hinsichtlich der potentiellen Toxizität bei mehreren kleinen Zielläsionen nachteilig sein. [35 – 38].

Es ergab sich in dieser Auswertung eine signifikante Abhängigkeit der LC-Rate von der Tumorphistologie des Primärtumors. Die geringste LC-Rate zeigte sich bei Plattenepithelkarzinomen, die höchste bei Nierenzellkarzinomen sowie malignen Malignomen. Die LC-Rate bei Adenokarzinomen lag im Bezug auf die vorgenannten Gruppen im mittleren Bereich. Diese deutlichen Unterschiede in der LC-Rate der unterschiedlichen Tumorphistologien wurden bisher in der RFA nicht beobachtet [84].

Bei der HDR-Brachytherapie besteht scheinbar eine mit der Histologie assoziierte Dosisabhängigkeit. Retrospektive Studien zur SBRT zeigen eine Schwelle der BED von 100 Gy, die nicht unterschritten werden sollte, wobei die Daten auch hier eine Abhängigkeit der LC-Rate von der Tumorphistologie nahelegen. Teilweise wurde eine geringere LC-Rate bei kolorektalen Metastasen vermutet [15, 85], weitere Studien konnten das Ergebnis jedoch nicht bestätigen [37, 86, 87]. Die in SBRT-Arbeiten genannte, nicht zu unterschreitende BED von 100 Gy ist tumorumschließend hier nicht erreicht worden. Den dennoch erzielten Ansprechraten könnte die Tatsache zugrunde liegen, dass in dieser Analyse die BED mithilfe der tumorumschließenden Dosis berechnet wurde. Jedoch ist die Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens bei der HDR-BT

nicht mit jener der SBRT vergleichbar, da bei der HDR-BT teils starke Dosisüberhöhungen in der Nähe der Strahlungsquelle erzielt werden. Diese resultieren aus dem hohen Dosisleistungsgradienten in direkter Nähe der Strahlungsquelle. Die Dosisüberhöhungen im Tumorrinneren werden bei der HDR-BT in Kauf genommen, um eine ausreichende tumorumschließende Dosis zu erreichen. Es ist möglich, dass die Dosisüberhöhungen im Tumorrinneren bei der HDR-BT einen Vorteil gegenüber der homogeneren Dosisverteilung bei der SBRT darstellen, der sich in der verhältnismäßig guten Ansprechrate innerhalb dieser Studie bei vergleichsweise niedrigen tumorumschließenden BED widerspiegelt.

Die erzielte tumorumschließende biologisch effektive Dosis (BED) lag in über der Hälfte der therapierten Tumorkläsionen im Bereich von 60-80 Gy. Nur in 2,2 % der therapierten Tumorkläsionen wurde eine tumorumschließende BED von 100 Gy überschritten. Zwischenzeitlich konnte für die Stereotaxie gezeigt werden, dass eine Erhöhung der BED auf über 100 Gy eine verbesserte LC-Rate erzeugt (vgl. 1.2.3). Im Allgemeinen ist die Verbesserung der Wirksamkeit der SBRT durch höhere Dosen gut belegt [35, 36]. Obwohl eine Erhöhung der Dosis laut Studienlage zur SBRT mit einer verbesserten LC-Rate einhergehen könnte, konnte dies innerhalb dieser Studie nicht eindeutig nachgewiesen werden. Vorherige Studien zur Brachytherapie von Nebennierenmalignomen zeigten eine Tendenz für eine Abhängigkeit der LC-Rate von der tumorumschließenden BED [88]. Ein Grund für einen fehlenden eindeutigen statistischen Zusammenhang zwischen der tumorumschließenden BED und LC-Rate in dieser Studie könnte sein, dass die Variation der Strahlendosen innerhalb dieser Studie insgesamt zu gering war, um einen Vorteil einer höheren Dosis zu zeigen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass eine entsprechende Korrelation erst bei höheren Dosen auftritt, da sie bei o.g. Studien zur SBRT am stärksten bei etwa 100 Gy BED nachweisbar war. In dieser Studie wurden dagegen lediglich 2,2 % der Tumoren mit über 100 Gy BED bestrahlt. Trotz des fehlenden Nachweises einer signifikanten Korrelation zwischen tumorumschließender BED und LC-Rate erscheint eine Dosisescalation aufgrund der o.g. Ergebnisse zur SBRT im Falle der HDR-Brachytherapie angebracht. Zukünftige Studien sollten die Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie mit höheren Strahlendosen von regelhaft über 100 Gy BED untersuchen.

Das Gesamtüberleben in unserer Studie betrug 77,7%, 46,2% bzw. 31,9% nach 1, 2 bzw. 3 Jahren. Die mediane Überlebenszeit betrug 22,8 Monate. Patienten mit vorangegangener Operation pulmonaler Metastasen hatten ein deutlich verbessertes Über-

leben (33,5 vs. 20,1 Monate, $p=0,003$). Dies ist am ehesten auf Selektionseffekte zurückzuführen, welche durch die strenge Indikationsstellung zur operativen Metastasektomie zustande kommen (siehe 1.3.1). Der Tumordurchmesser hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Zum Vergleich wurden in Studien zur pulmonalen Metastasektomie 5-Jahres-Überlebensraten von 30-40 % beobachtet. Dies sind für eine pulmonal metastasierte Tumorerkrankung beachtliche Werte, die jedoch auch auf die strengen Selektionskriterien zur Metastasektomie zurückzuführen sind [18, 19]. In einer gepoolten Analyse zur SBRT an 700 Patienten lag das 1-Jahres- bzw. 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 81,2% bzw. 54,4% [38]. Es ist damit in etwa vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Analyse. Für die Radiofrequenzablation wurde in einer Studie an 566 Patienten ein 1 bzw. 2 Jahres-Gesamtüberleben von 92,4 % bzw. 79,4 % und damit vergleichbare Werte wie bei der Resektion beobachtet. Dies führen die Autoren jedoch auf strenge Selektionskriterien innerhalb deren Studie zurück. [83]. Eine Studie zur RFA an 153 inoperablen Patienten ergab ein 1- bzw. 2-Jahres-Gesamtüberleben von 78 % bzw. 57 % [47]. Die vorgenannten Studien zeigen den maßgeblichen Einfluss der Selektionskriterien einer Studie auf das Gesamtüberleben der Patienten. In der vorliegenden Analyse wurden im Wesentlichen inoperable Patienten eingeschlossen, die eine prognostisch ungünstigere Gruppe darstellen, weshalb der Vergleich zur Studien zur pulmonalen Resektion nur eingeschränkt möglich ist. Gleichzeitig ist der Vergleich zu Studien zur RFA erschwert, da in diesen Studien aufgrund der technischen Limitationen der RFA meist kleinere Tumorumfänge selektiert werden. In diesem Zusammenhang ist das erzielte Gesamtüberleben in dieser Analyse im Bereich der zu erwartenden Werte anzusiedeln.

Als sekundärer Endpunkt sollte die Sicherheit der HDR-Brachytherapie von Lungentumoren untersucht werden. Insgesamt zeigte sich die Therapie mit den zu erwartenden Nebenwirkungen einer pulmonalen Intervention (s. Tabelle 5). Akut war das Auftreten eines Pneumothorax mit 21,8 % der Fälle erwartungsgemäß die häufigste Komplikation, in 11,6 % erfolgte die Anlage einer Thoraxdrainage. Zum Vergleich beschrieben Baére et al. in einer Studie zur RFA an 60 Patienten in 54 % einen Pneumothorax, sowie in 9 % die Anlage einer Drainage [89]. In einer späteren, größer angelegten Studie zeigten sich sogar in 67 % der Fälle Pneumothoraces, in 39 % mit Anlage einer Drainage [83]. Simon et al. beobachteten bei der RFA an 153 Patienten in 28,4 % einen Pneumothorax, in 9,8 % mit Anlage einer Drainage [47]. Das seltenere Auftreten eines Pneumothorax in unserer Studie lässt sich möglicherweise auf die Anwendung von

Gewebekleber im finalen Rückzug der Katheter zurückführen. Angesichts der im Vergleich geringeren Pneumothoraxrate und der fehlenden Nebenwirkungen des Gewebeklebers bis auf eine unkomplizierte allergische Reaktion hat sich der Einsatz des Fibrinklebers bewährt. Weitere akute Nebenwirkungen traten nur in Einzelfällen auf. Hierunter waren am häufigsten radiologisch darstellbare, asymptotische Einblutungen ins Lungenparenchym in 2,2 %. Lediglich bei einem Patienten (0,4 %) trat eine Blutung auf, die durch angiographisches Coiling versorgt werden musste. Hämoptysen traten in 3 Fällen (1,1 %) auf. In einem Fall (0,4 %) wurde eine Intubation nach Hämoptysen nötig. Zum Vergleich beschrieben bei der RFA Simon et al Hämoptysen bei 2,7 % [47]. Zusammenfassend entsprechen die interventionstypischen Nebenwirkungen somit denen der Radiofrequenzablation, mit einer geringeren Pneumothorax-Rate.

Als subakute bzw. chronische Nebenwirkungen der Therapie waren lediglich in 2 Fällen (0,7 %) eine symptomatische Strahlenpneumonitis zu beobachten, in weiteren 3 Fällen (1,1 %) bestand der radiologische Verdacht ohne klinische Symptomatik. Die Studienlage zeigt für die Stereotaxie der Lunge höhere Werte. So beschrieben Rieber et al. für die Stereotaxie an 648 Patienten eine symptomatische Strahlenpneumonitis in 6,5 %. Grills et al beobachteten bei 505 Patienten eine symptomatische Pneumonitis in 7 % der Fälle, mit einem Auftreten im Mittel nach 0,4 Jahren [36]. In beiden Studien wurde je ein letaler Fall von Strahlenpneumonitis beschrieben. Taketa et al. dagegen beschrieben für die pulmonale SBRT an 232 Patienten eine symptomatische Strahlenpneumonitis in 1,3 % [15]. Insgesamt war Inzidenz der Strahlenpneumonitis, der einzigen beobachteten strahlenspezifische Toxizität der HDRBT in dieser Studie, deutlich geringer als für die Stereotaxie beschrieben. Dies ist vor allem hinsichtlich einer potentiellen Dosiserhöhung in der Zukunft bedeutsam.

Bei der Nachsorge zeigte sich wie erwartet das Phänomen, dass innerhalb von 3 Monaten nach Therapie das Tumolvolumen häufig scheinbar größer wurde. Dies wurde bereits von Ricke et al 2004 bei der Brachytherapie von Lebertumoren beschrieben [90]. Die vorliegende Analyse zeigte erneut, dass innerhalb der ersten 3 Monate nach HDRBT häufig eine Volumenzunahme der therapierten Tumorkläsionen stattfindet. Im weiteren Verlauf imponierten diese Tumorkläsionen größenkonstant bzw. regredient, was als Lokale Kontrolle (LC) gewertet werden kann. Dies bedeutet, dass die Evaluation der Größenentwicklung therapierter Tumorkläsionen anhand der RECIST-Kriterien innerhalb der ersten Monate nach Anwendung der HDR-Brachytherapie in dieser Ana-

lyse nicht zuverlässig angewendet werden konnte. Diese Beobachtung spiegelte sich auch statistisch wieder. So war eine nach RECIST-Kriterien als Rezidiv zu wertende Tumorvergrößerung innerhalb von 3 Monaten nach Therapie nicht signifikant mit einem späteren Rezidiv assoziiert. Es bestätigt sich die These, dass innerhalb der ersten Monate nach Therapie aus einer Bildgebung allein kein zuverlässiger Rückschluss auf den Therapieerfolg der HDRBT gezogen werden kann. Um die Resultate nicht zu verfälschen, wurden daher zur Bewertung lokaler Wirksamkeit nur Nachsorgeuntersuchungen ab 6 Monaten nach Therapie eingeschlossen. Patienten, die nur ein 3-monatiges Follow-Up erhalten hatten, konnten aus diesem Grund nicht berücksichtigt werden. Dies gilt auch, wenn sich in dieser Untersuchung bereits ein lokaler Therapieerfolg abzeichnete.

Limitationen der Aussagekraft dieser Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter und dem Fehlen eines Kontrollarms. Des Weiteren bestand keine histologische Sicherung der Metastasen. Stattdessen wurde angenommen, dass es sich im Falle eines Primärtumors mit bekannter Histologie bei den Metastasen um Absiedlungen dieses Tumors handelt. Bezüglich funktioneller Spätfolgen der HDR-Brachytherapie können keine Aussagen getroffen werden, da keine regelhaften Lungenfunktions-Tests realisiert wurden. Bildmorphologisch konnten in den CT-Nachsorgeuntersuchungen jedoch keine fibrotischen Veränderungen im Sinne einer Strahlenreaktion der Lunge nachgewiesen werden.

Die gefundenen Ergebnisse hatten Auswirkungen auf die aktuelle Therapieausführung der HDRBT. In dieser Studie lagen die applizierten tumorumschließenden, biologisch effektiven Dosen meist zwischen 60-80 Gy. Wie bereits ausgeführt, sind laut Studien zur SBRT der Lunge tumorumschließende Dosen von über 100 Gy BED mit einer verbesserten lokalen Erfolgsrate verbunden. Jedoch ist nicht sicher belegt, inwiefern die tumorumschließende BED auch für eine einzeitige Bestrahlung wie der HDR-BT entscheidend ist, da die Erkenntnisse über die ablative tumorumschließende BED aus Studien zur SBRT stammen, in welchen die Dosis fraktioniert verabreicht wird. Möglicherweise stellt im Falle der HDR-BT die mittlere BED einen weiteren wichtigen Prognosefaktor für die LC-Rate dar. Durch Dosisüberhöhungen in Nähe der Strahlenquelle im Tumorrinneren ist die mittlere BED bei der HDR-BT im Allgemeinen deutlich höher als bei der SBRT.

In der vorliegenden Analyse zeigte sich ein sehr geringes Radiotherapie-spezifisches Nebenwirkungsprofil. So traten Strahlenpneumonitiden, als einzige beobachtete radio-toxische Nebenwirkung, mit 1,8% nur selten auf. Aus diesen Gründen wurde bereits nach Abschluss der statistischen Analysen zu dieser Studie eine Erhöhung der Be-strahlungsdosis bei der HDRBT angestrebt. Dabei wird künftig auch die Tumorphistolo-gie berücksichtigt. Für Plattenepithelkarzinome wird aufgrund der anzunehmenden geringeren Radiosuszeptibilität eine deutlichere Eskalation der Dosis vorgenommen. Die Effekte dieser Dosisanpassungen sollen in einer Folgestudie untersucht werden.

Zusammenfassend zeigte sich die CT-gesteuerte interstitielle High-Dose-Rate-Brachytherapie mit Ir¹⁹² als eine sichere und wirksame Therapiemethode, deren Nebenwirkungsprofil im Wesentlichen dem anderer interventioneller lokalablativer Ver-fahren wie der RFA entspricht. Die Rate an Strahlenpneumonitiden ist geringer als sie für die SBRT angegeben ist. Insbesondere die Anwendung an großen Tumorumfängen kann im Vergleich zu Thermoablativen Verfahren vorteilhaft sein. Es bestehen erhebliche Unterschiede der Ansprechraten unter den Histologie-Subgruppen. Eine weitere, tumorspezifische Optimierung der applizierten Strahlendosen ist essentiell und wird gegenwärtig untersucht.

5 Zusammenfassung

Lungenkrebs stellt eine der weltweit häufigsten Todesursachen und in Europa die häufigste Krebstodesursache bei Männern dar. Sekundäre Lungenmalignome treten bei etwa 30% aller bösartigen Tumorerkrankungen auf. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund geringer klinischer Symptomausprägung oft in späten Stadien der Erkrankung. Dies kennzeichnet die Bedeutung stadiengerechter Therapien auch bei Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen. Studien zeigten, dass lokalablativ Verfahren in begrenzt metastasierten Tumorstadien das Gesamtüberleben der Patienten verbessern können. In der jüngsten Vergangenheit stellten die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) und die Radiofrequenzablation (RFA) bedeutsame lokalablativ Therapien dar. Diese Studie untersucht die CT-gesteuerte, interstitielle High Dose Rate-Brachytherapie (HDRBT) mit Ir¹⁹² als ein alternatives lokalablativ Therapieverfahren.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Therapie- und Nachsorgedaten von 174 Patienten, die im Zeitraum von 03/2006 bis 01/2015 am Universitätsklinikum Magdeburg behandelt wurden. Dabei wurden 359 Tumoren in 275 Sitzungen therapiert. Nachsorgeuntersuchungen fanden im Abstand von 3, 6, 9 und 12 Monaten nach Therapie statt und beinhalteten eine CT-Untersuchung. Nebenwirkungen wurden anhand CTCAE-Kriterien erfasst. Daten zum Gesamtüberleben und der lokalen Tumorkontrolle wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Die lokale Kontrollrate nach 12 bzw. 24 Monaten betrug 76,7 % bzw. 60,9 %. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben betrug 78 %, das mediane Gesamtüberleben 22,8 Monate. In der Analyse der Subgruppen zeigten sich deutliche Unterschiede in der lokalen Kontrolle hinsichtlich der Histologie der Primärtumoren, wobei Plattenepithelkarzinome am häufigsten rezidierten und Nierenzellkarzinome keine Rezidive aufwiesen. Als Nebenwirkungen traten in 21,8 % unkomplizierte Pneumothoraces 1°/2° auf, 11,6 % erhielten eine Thoraxsaugdrainage. Blutungen traten in 2,2 %, Hämoptysen in 1,1 % auf. Die Strahlenpneumonitis war mit 1,8 % eine ebenfalls seltene Nebenwirkung.

Die interstitielle HDR-BT zeigte sich als eine sichere und effektive strahlentherapeutische Methode zur Therapie von Lungenmalignomen. Die vorliegenden Daten geben zu einer Dosiserhöhung insbesondere für PEK Anlass. Die Pneumonitisrate war in dieser Studie geringer als die der SBRT.

Literaturverzeichnis

- [1] Van't Westeinde SC, van Klaveren RJ. Screening and early detection of lung cancer. *Cancer J* 2011; 17: 3–10. doi:10.1097/PPO.0b013e3182099319.
- [2] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
- [3] Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. Im Internet: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf; Stand: 19.07.2018
- [4] Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 359–364. doi:10.1200/EdBook_AM.2013.33.359
- [5] Tomaszewski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE, Hrsg. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. New York, NY: Springer New York; 2008. doi:10.1007/978-0-387-72114-9
- [6] Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ et al. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001; 10: 35–42
- [7] Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 2006; 12: 895–904. doi:10.1038/nm1469
- [8] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275–292. doi:10.1016/j.cell.2011.09.024
- [9] Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer*. *Chest* 2003; 123: 97S-104S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.97S
- [10] Pogrebniak HW, Pass HI. Initial and reoperative pulmonary metastasectomy. Indications, technique, and results. *Semin. Surg. Oncol.* 1993; 9: 142–149. doi:10.1002/ssu.2980090213
- [11] Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1–19
- [12] Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497–555
- [13] Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology* 2013; 14: e28-e37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7

- [14] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
- [15] Takeda A, Kunieda E, Ohashi T et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* 2011; 101: 255–259. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.033
- [16] Scheele J, Stangl R, Schmidt K et al. Das Tumorrezidiv nach R0-Resektion colorectaler Lebermetastasen. Häufigkeit, Resektabilität und Prognose. *Chirurg* 1995; 66: 965–973
- [17] Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–1410
- [18] Sardenberg, Rodrigo Afonso da Silva, Figueiredo LPd, Haddad FJ et al. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 871–876
- [19] Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 113: 37–49
- [20] Martini N, McCormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 13–27
- [21] Roth JA, Putnam JB, Wesley MN et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361–1366
- [22] Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 18–28
- [23] Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 127: 105–116. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.05.001
- [24] Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 324–338. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.093
- [25] Landreneau RJ, Giacomo T de, Mack MJ et al. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 671-6; discussion 676-7
- [26] van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–1417. doi:10.1056/NEJMoa0805019
- [27] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment

- of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523–3529. doi:10.1200/JCO.2007.15.4138
- [28] Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721–5727. doi:10.1200/JCO.2008.17.7147
- [29] Köhne C-H, van Cutsem E, Wils J et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856–4865. doi:10.1200/JCO.2005.05.546
- [30] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 2009
- [31] Gramont A de, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947. doi:10.1200/JCO.2000.18.16.2938
- [32] Ruyscher D de, Wanders R, van Baardwijk A et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1547–1555. doi:10.1097/JTO.0b013e318262caf6
- [33] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
- [34] Blomgren H, Lax I, Näslund I et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34: 861–870
- [35] Rieber J, Abbassi-Senger N, Adebahr S et al. Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 511–520. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.09.026
- [36] Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1382–1393. doi:10.1097/JTO.0b013e318260e00d
- [37] Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016; 118: 485–491. doi:10.1016/j.radonc.2015.09.008
- [38] Rieber J, Streblow J, Uhlmann L et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer* 2016; 97: 51–58. doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.012

- [39] Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in Radiation Oncology* 2008; 18: 234–239. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.004
- [40] Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M et al. Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2013; 109: 13–20. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.005
- [41] Ricco A, Davis J, Rate W et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017; 12: 35. doi:10.1186/s13014-017-0773-4
- [42] Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 1399–1404. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.050
- [43] Tanadini-Lang S, Rieber J, Filippi AR et al. Nomogram based overall survival prediction in stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung disease. *Radiother Oncol* 2017; 123: 182–188. doi:10.1016/j.radonc.2017.01.003
- [44] Yamashita H, Takahashi W, Haga A et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. *World J Radiol* 2014; 6: 708–715. doi:10.4329/wjr.v6.i9.708
- [45] Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D. Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Rofo* 2003; 175: 20–27. doi:10.1055/s-2003-36612
- [46] Hiraki T, Gobara H, Iishi T et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from colorectal cancer: midterm results in 27 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1264–1269. doi:10.1016/j.jvir.2007.06.027
- [47] Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 268–275. doi:10.1148/radiol.2431060088
- [48] Steinke K, Sewell PE, Dupuy D et al. Pulmonary radiofrequency ablation--an international study survey. *Anticancer Res* 2004; 24: 339–343
- [49] Vogl TJ, Fieguth HG, Eichler K et al. Laserinduzierte Thermotherapie von Lungenmetastasen und primären Lungentumoren. *Radiologe* 2004; 44: 693–699. doi:10.1007/s00117-004-1073-1
- [50] Weigel C, Schuchmann S, Kirsch M et al. Perkutane Laserablation von Lungenmetastasen. Indikation, technische Durchführung, erste Ergebnisse und Bildbefunde. *Radiologe* 2004; 44: 491–499. doi:10.1007/s00117-004-1049-1
- [51] Hosten N, Stier A, Weigel C et al. Laser-induzierte Thermotherapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. *Rofo* 2003; 175: 393–400. doi:10.1055/s-2003-37830

- [52] Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP et al. Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013; 82: 177–181. doi:10.1016/j.ejrad.2012.08.024
- [53] Vogl TJ, Worst TS, Naguib NNN et al. Factors influencing local tumor control in patients with neoplastic pulmonary nodules treated with microwave ablation: a risk-factor analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 665–672. doi:10.2214/AJR.12.8721
- [54] Shibata T, Niinobu T, Ogata N et al. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 276–284
- [55] Vogl TJ, Wetter A, Lindemayr S et al. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. *Radiology* 2005; 234: 917–922. doi:10.1148/radiol.2343032091
- [56] Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol* 2008; 18: 2449–2455. doi:10.1007/s00330-008-1056-0
- [57] Cianni R, Urigo C, Notarianni E et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1179–1186. doi:10.1007/s00270-009-9658-8
- [58] Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH et al. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible? *Eur J Radiol* 2010; 74: 199–205. doi:10.1016/j.ejrad.2009.02.001
- [59] Gray B, van Hazel G, Hope M et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1711–1720
- [60] Nag S, Beyer D, Friedland J et al. American brachytherapy society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1999; 44: 789–799. doi:10.1016/S0360-3016(99)00069-3
- [61] Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2000; 48: 219–226. doi:10.1016/S0360-3016(00)00634-9
- [62] d'Amato TA, Galloway M, Szydowski G et al. Intraoperative Brachytherapy Following Thoracoscopic Wedge Resection of Stage I Lung Cancer. *Chest* 1998; 114: 1112–1115. doi:10.1378/chest.114.4.1112
- [63] Ricke J, Wust P, Stohlmann A et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1496–1505. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.024

- [64] Bretschneider T, Mohnike K, Hass P et al. Efficacy and safety of image-guided interstitial single fraction high-dose-rate brachytherapy in the management of metastatic malignant melanoma. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7: 154–160. doi:10.5114/jcb.2015.51095
- [65] Bretschneider T, Ricke J, Gebauer B et al. Image-guided high-dose-rate brachytherapy of malignancies in various inner organs - technique, indications, and perspectives. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8: 251–261. doi:10.5114/jcb.2016.61068
- [66] Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A et al. Perkutane CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) von primären und metastatischen Lungentumoren in nicht chirurgischen Kandidaten. *Rofo* 2012; 184: 316–323. doi:10.1055/s-0031-1299101
- [67] Peters N, Wieners G, Pech M et al. CT-guided interstitial brachytherapy of primary and secondary lung malignancies: results of a prospective phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 296–301. doi:10.1007/s00066-008-1718-5
- [68] Jens Ricke MD, Peter Wust MD P, Gero Wieners MD et al. CT-Guided Interstitial Single-Fraction Brachytherapy of Lung Tumors
- [69] MARKS L, YU X, VUJASKOVIC Z et al. Radiation-induced lung injury. *Seminars in Radiation Oncology* 2003; 13: 333–345. doi:10.1016/S1053-4296(03)00034-1
- [70] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1995; 31: 1341–1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- [71] Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995; 36: 172–176
- [72] Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M et al. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 91–98
- [73] Fu XL, Jiang GL, Wang LJ et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 545–552
- [74] Nyman J, Bergman B, Mercke C. Accelerated hyperfractionated radiotherapy combined with induction and concomitant chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer--impact of total treatment time. *Acta Oncol* 1998; 37: 539–545
- [75] Monson JM, Stark P, Reilly JJ et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 842–850
- [76] Hernando ML, Marks LB, Bentel GC et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 650–659

- [77] Armstrong JG, Zelefsky MJ, Leibel SA et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 693–697
- [78] Graham MV, Purdy JA, Emami B et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 323–329
- [79] Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE et al. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging* 2004; 4: 153–161. doi:10.1102/1470-7330.2004.0054
- [80] 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: 228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- [81] Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070–1076. doi:10.1001/jama.2010.261
- [82] Ihde DC, Minna JD. Non-small cell lung cancer. Part II: Treatment. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 105–154
- [83] Baère T de, Aupérin A, Deschamps F et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; 26: 987–991. doi:10.1093/annonc/mdv037
- [84] Lencioni R, Crocetti L, Cioni R et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours. A prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *The Lancet Oncology* 2008; 9: 621–628. doi:10.1016/S1470-2045(08)70155-4
- [85] Thibault I, Poon I, Yeung L et al. Predictive factors for local control in primary and metastatic lung tumours after four to five fraction stereotactic ablative body radiotherapy: a single institution's comprehensive experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 713–719. doi:10.1016/j.clon.2014.06.018
- [86] Fode MM, Høyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol* 2015; 114: 155–160. doi:10.1016/j.radonc.2014.12.003
- [87] Guckenberger M, Wulf J, Mueller G et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 47–54. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939
- [88] Mohnike K, Neumann K, Hass P et al. Radioablation von Nebennierenmalignomen mit interstitieller High-dose-rate-Brachytherapie. Wirkung und Outcome. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 612–619. doi:10.1007/s00066-017-1120-2

- [89] Baère T de, Palussière J, Aupérin A et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 2006; 240: 587–596. doi:10.1148/radiol.2402050807
- [90] Ricke J, Wust P, Wieners G et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1279–1286. doi:10.1097/01.RVI.0000141343.43441.06

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

„Sicherheit und Effektivität der CT-gestützten interstitiellen HDR-Brachytherapie primärer und sekundärer Lungenmalignome“

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin sowie der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Magdeburg selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die angegebenen 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.

Fabian Sieber

Bad Urach, den 01.03.2019

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.