

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der CT-gesteuerten Hochdosis- Brachytherapie zur Ablation von
primären und sekundären Lungen- und Lebertumoren**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Federico Collettini

aus Rom, Italien

GUTACHTER:

1. Prof. Dr. med. B. Gebauer
2. Prof. Dr. med. T. Albrecht
3. Prof. Dr. med. M. Pech

Datum der Promotion: 01.02.2013

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-----------|------------------------------------|-----------|
| 1. | Zusammenfassung | 1 |
| 1.1. | Abstract | 1 |
| 1.2. | Einleitung und Zielsetzung | 2 |
| 1.3. | Patienten und Methodik | 4 |
| 1.4. | Ergebnisse | 7 |
| 1.5. | Diskussion | 8 |
| 1.6. | Referenzen | 11 |
| 2. | Anteilerklärung | 13 |
| 3. | Ausgewählte Publikationen | 14 |
| 4. | Lebenslauf | 36 |
| 5. | Publikationsliste | 37 |
| 6. | Selbstständigkeitserklärung | 40 |

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1. Abstract

Die CT-gesteuerte-Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) ist eine neue radioablativ Therapieoption, die vor ca. 10 Jahren, als Ergebnis einer engen wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Strahlentherapie an der Charité entstand. Unsere Studien sollten die Sicherheit und Effizienz der CT-HDRBT zur lokalen Tumorkontrolle bei Lungen- und Lebermalignomen untersuchen.

In der Studie zu Lungenmalignomen (**LM-Studie**) wurden 22 Patienten eingeschlossen, bei denen 33 Lungentumoren mittels CT-HDRBT behandelt wurden. In diesem Patientenkollektiv zeigte die CT-HDRBT vielversprechende Ergebnisse mit einer sehr guten lokalen Tumorkontrolle. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 13,7 Monaten betrug die lokale Tumorkontrollrate 93,75%. Die progressionsfreie Zeit betrug im Mittel 7,8 Monate (2-29 Monate). Die Ergebnisse der LM-Studie verdeutlichen die Vorteile dieser Technik gegenüber den thermischen Ablationsverfahren: die CT-HDRBT eignet sich nämlich auch für die Behandlung von hilusnahen und größeren Tumoren sowie von Läsionen in der Nähe größerer Blutgefäße.

In der Studie zur Behandlung von intrahepatischen Cholangiokarzinomen (**IHC-Studie**) schlossen wir insgesamt 15 Patienten mit 22 IHC ein. Die mittlere lokale Tumorkontrolle nach Ablation lag bei 10 Monaten (range: 1-25). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 13 Monate (range: 1-27). Das mittlere Gesamtüberleben nach der primärer Ablation betrug $16 \pm 8,4$ Monate (range: 4-30). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die CT-HDRBT dazu führen kann das Überleben von inoperablen IHC-Patienten zu verlängern. Der Hauptvorteil der CT-HDRBT ist die Möglichkeit selbst große Tumormassen, wie sie sich oft bei symptomatischen IHC-Patienten bei Diagnosestellung präsentierten, zu therapieren.

Sieben Patientinnen mit 12 isolierten Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms wurden in die **OC-Studie** eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 15,4 Monate (range: 11-19). Keine der Patientinnen entwickelte eine lokale Progression während der Nachbeobachtungsdauer. Bei 2 Patientinnen zeigte sich im Verlauf ein systemisches Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zeigen, dass die CT-HDRBT als sichere und effektive Alternative für die minimal invasive Zytoreduktion von isolierten Lebermetastasen bei Ovarialkarzinom eingesetzt werden kann.

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine sichere und aussichtsreiche Behandlungsoption für Patienten mit primären und sekundären Lungen- und Lebertumoren handelt. Der große Vorteil der CT-HDRBT gegenüber den thermischen Ablationstechniken ist die Unabhängigkeit dieser radioablativen Technik von der Größe und der Lokalisation der zu behandelnden Tumoren. Dank der computertomographischen 3D-Bestrahlungsplanung besitzt diese Technik eine sehr hohe Genauigkeit in der Dosisapplikation. Diese ermöglicht eine sehr hohe Strahlenexposition innerhalb des klinischen Zielvolumens und eine gleichzeitige Schonung benachbarter Risikoorgane.

1.2. Einleitung und Zielsetzung

Primäre und sekundäre Lungen- und Lebertumoren stellen weltweit die häufigste Krebstodesursache dar (1). Die Resektion gilt nach wie vor als Standardverfahren bei Patienten mit resezierbaren Tumoren und mehrere Studien konnten nachweisen, dass mittels chirurgischer Resektion, sowohl bei Lungen- als auch bei Lebertumoren die besten Langzeitüberlebensraten erreicht werden konnten (2-5). Dennoch, kann leider wegen multifokaler Erkrankung, die Nähe des Tumors zu wichtigen Gefäß- oder Hilusstrukturen, unzureichende funktionelle Leber- oder Lungenfunktion oder zu hohem operativem Risiko, lediglich die Minderheit der Patienten einer chirurgischen Resektion unterzogen werden (3,6). Traditionell werden Patienten, die als technisch oder medizinisch inoperabel gelten, mittels Chemotherapie behandelt. Auch wenn diese Therapien in der Regel die Überlebenszeit bei ausgewählten Patienten erhöhen können, bleiben die langfristigen Überlebensraten nicht zufriedenstellend und die Toxizität oft hoch. In diesem Szenario haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten minimal-invasive Ablationstechniken stark entwickelt, die eine zunehmende Rolle in der integrierten onkologischen Versorgung einnehmen. Verschiedene thermische Ablationsverfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Laserthermotherapie (LITT) sowie die Mikrowellenablation (MWA) sind als ergänzende Behandlungsverfahren oder gar als Alternativen zur operativen Resektion primärer und sekundärer Tumoren erforscht worden. Von all diesen Techniken ist die RFA die am weitesten in der klinischen Praxis eingesetzte Technik und mehrere Studien konnten belegen, dass es sich bei der RFA um eine effektive und komplikationsarme Behandlungsalternative zur Behandlung primärer und sekundärer Leber- und Lungentumore handelt (7-9). Allerdings, trotz der großen technischen Fortschritte, die die klinischen Errungenschaften der RFA begleitet haben, hat diese Technik noch einige wichtige Einschränkungen, die ihren Anwendungsbereich limitieren. Tumoreigenschaften wie Größe und Lage können sich auf die Wirksamkeit der thermischen Ablation auswirken. Der sogenannte „Heat-Sink-Effekt“ beschreibt den konvektiven Wärmeverlust in der Nähe großer Gefäße, was zu einer unvollständigen Zerstörung von Tumorzellen durch thermische Ablationsverfahren in vaskularisierten, großen Tumoren und Tumoren in der Nähe großer Gefäße, führen kann (10,11). Darüber hinaus kann die RFA in der Nähe von Risikostrukturen (u.a. Leber- oder Lungenhilus, Gallenblase, Magen, Darm) oft nicht ohne hohes Risiko und hohen Komplikationsraten durchgeführt werden (12).

Die CT-gesteuerte-Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) ist eine neue radioablativ Therapieoption, die Anfang des letzten Jahrzehnts, als Ergebnis einer engen wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Strahlentherapie entstand. Diese zeigt im Vergleich zu anderen Ablationstechniken erhebliche Vorteile bezüglich interferenzfreier und präzise vorhersagbarer Energieverteilung sowie der Größe und der Lokalisation der zu behandelnden Läsionen (13). In den vorliegenden Studien untersuchten wir die Sicherheit und Effizienz der CT-HDRBT zur lokalen Tumorkontrolle bei Lungen- und Lebermalignomen.

1.3. Patienten und Methodik

Patienten

In der *LM-Studie* wurden alle konsekutiven Patienten mit **inoperablen Lungenmalignomen (LM)**, die an unserer Klinik, im Zeitraum zwischen November 2007 und Mai 2010 mittels CT-HDRBT behandelt wurden eingeschlossen. Die Einschlusskriterien für die CT-HDRBT waren: (1) ein oder mehrere primäre oder sekundäre Lungenmalignome, (2) ein Karnofsky-Index $\geq 75\%$, sowie (3) Kontraindikationen zur operativen Resektion bzw. Ablehnung der Operation. Als Kontraindikationen zur Ausführung der CT-HDRBT galten (1) unkorrigierbare Gerinnungsstörungen (Zielwerte: Thrombozyten $> 50.000/\text{nl}$, Quick $> 50\%$, Partielle Thromboplastinzeit < 50 s) und (2) fehlende Einwilligung. Hinsichtlich der Größe der Läsion bestanden keine Einschränkungen.

In der *IHC-Studie* wurden alle Patienten mit **inoperablem intrahepatischem Cholangiokarzinom (IHC)** ohne extrahepatische Erkrankung eingeschlossen, die durch CT-HDRBT an unserer Klinik zwischen Januar 2005 und Juni 2009 behandelt wurden. Alle Tumoren wurden histologisch gesichert und die Irresektabilität wurde durch die Viszeralchirurgen unserer Universitätsklinik bestimmt. Die Indikation zur lokalen Tumorablation wurde von einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Als Kontraindikationen zur Ausführung der CT-HDRBT galten (1) ein Gesamtbilirubinwert $> 2,5$ mg/dl (nach interner Cholangio-Drainage bei schwerer Cholestase) (2) multiple, disseminierte Leberläsionen ($n > 5$) (3) unkorrigierbare Gerinnungsstörungen und (4) massiver Aszites. Im Gegensatz zur thermischen Ablation, hat die CT-HDRBT keine Begrenzung hinsichtlich der Tumorgöße, so dass auch Patienten mit größeren Läsionen (> 5 cm) eingeschlossen werden konnten.

In der *OC-Studie* wurden alle konsekutiven Patientinnen mit **Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms (OC)**, die mittels CT-HDRBT an unserer Klinik zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 behandelt wurden, eingeschlossen. Alle Patientinnen wurden von ihren behandelnden Gynäkologen überwiesen und die Indikation zur CT-HDRBT wurde in Absprache mit dem interventionellen Radiologen gestellt, nachdem sichergestellt wurde, dass alle chirurgischen Behandlungsalternativen ausgeschöpft waren. Weitere Einschlusskriterien waren: (1) eine Leberfunktion im Child-Pugh Stadium A oder B, (2) ein Gesamtbilirubin < 2 mg/dl, (3) gute Gerinnungswerte (Thrombozyten $> 50.000/\text{nl}$, Quick $> 50\%$, Partielle Thromboplastinzeit < 50 s).

Therapieplanung und interventionelle Technik

Die Therapieplanung erfolgte anhand einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie des Thorax bei Patienten mit Lungentumoren und anhand einer MRT des Oberbauchs mit Hepatozyten-spezifischem MR-Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA; Primovist®, Bayer Schering, Berlin- Deutschland) bei Patienten mit Lebertumoren, jeweils einen Tag im Voraus zur CT-HDRBT um die technische Machbarkeit zu beurteilen.

Die Platzierung der Brachytherapiekatheter erfolgte unter CT-Fluoroskopie (Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland). Nach perkutaner Punktion der Läsion über eine 17-G Nadel, wurde eine 270 mm lange 6-F Schleuse (Radiofocus, Terumo™, Tokio, Japan) über einen steifen angiographischen Führungsdraht (Amplatz, Boston Scientific, Boston, USA) eingeführt. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und ein endgeschlossener 350 mm langer 6-F Afterloadingkatheter (Primed™, Halberstadt Medizintechnik GmbH Halberstadt, Germany) in die Schleuse eingesetzt. Unmittelbar nach Platzierung der Brachytherapiekatheter wurde zur Bestrahlungsplanung eine kontrastmittelverstärkte CT der Lunge bzw. des Oberbauchs in Atemanhaltetechnik angefertigt. Die Computer-gestützte 3D Bestrahlungsplanung erfolgte mittels des erworbenen Datensatzes und der Software Brachyvision™ (Gammamed™, Varian, Palo Alto, CA, USA). Zu diesem Zweck wurden alle Afterloadingkatheter von der Spitze bis zum Körperaustrittspunkt eingezeichnet. Anschließend wurde die Tumoren als klinisches Zielvolumen (CTV) eingezeichnet und alle relevanten Risikostrukturen (z.B. Haut, Ösophagus, Myelon, Magen, Darm, Gallenblase..) markiert. Die Haltezeiten der Iridium-192 Festkörperquelle im Katheter wurden semiautomatisch und manuell optimiert, um die vollständige Abdeckung des Zielvolumens unter Schonung der Risikostrukturen zu gewährleisten. Die Minimaldosis zur Abdeckung des klinischen Zielvolumens betrug 20 Gy. Maximaldosen > 50 Gy waren im Tumorzentrum zugelassen.

Bei der Behandlung von Lungentumoren wurde, um das Risiko eines beidseitigen Pneumothorax zu reduzieren, jeweils nur ein Lungenflügel pro Sitzung behandelt. Sämtliche Bestrahlungen erfolgten als Einzelfraktionsbestrahlung mittels eines Afterloadingsystems (Gammamed™, Varian, Palo Alto, CA, USA). Als Strahlenquelle diente Iridium-192 (¹⁹²Ir) mit einer Nennaktivität von 10 Ci und einem Durchmesser < 1 mm. Beim Entfernen der Brachytherapiekatheter wurde Fibrinkleber (Tissucol™, Baxter, Unterschleißheim, Germany) bei den Lungeninterventionen und einen Gelatineschwamm (Gelfoam, Pfizer Inc., NY, NY) bei den Leberinterventionen durch die Schleuse in den Stichkanal injiziert.

Therapeutische Wirksamkeit und Follow-Up

Die Bildgebungskontrollen nach der Behandlung erfolgten mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie (CT) des Thorax bei Patienten mit Lungenmalignomen und mittels kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens mit leberspezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA - Primovist[®], Bayer, Berlin, Germany) bei Patienten mit Lebermalignomen. Die Kontrollen erfolgten nach sechs Wochen und anschließend alle drei Monate im Verlauf. Zwei Beobachter befundeten sämtliche CT oder MRT-Untersuchungen im Konsensus. Der technische Erfolg sowie das Fortschreiten des Tumors nach Ablation wurden tabellarisch erfasst, ebenso wie mögliche Komplikationen. Der technische Erfolg der Behandlung (vollständige Umfassung der behandelten Läsion einschließlich nachweisbaren Sicherheitssaums in der ersten postinterventionellen Verlaufskontrolle) wurde anhand der primären Baseline-Untersuchungen ausgewertet. Eine vollständige Umfassung des Tumors mit einer maximalen symmetrischen Zunahme des Tumordurchmessers von weniger als 25% im Vergleich zur primären Baseline-Untersuchung, in Abwesenheit von asymmetrischem Läsionswachstum während des Follow-ups wurde als lokale Tumorkontrolle (LTC) definiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als lokale Tumorkontrolle nach CT-HDRBT ohne Tumorprogression an anderer Stelle definiert. Leichte und schwerwiegende Komplikationen wurden gemäß den Standards der „Society of Interventional Radiology“ stratifiziert (14).

Statistische Auswertung

Primäre Endpunkte der Studien waren die lokale Tumorkontrolle, sowie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, berechnet ab dem Datum der Ablationsbehandlung. Die statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS Version 18.0 (SPSS, Chicago, Ill). Die Kaplan-Meier-Analyse wurde zur Abschätzung der Überlebensfunktionen sowie der lokalen Tumorprogression und des progressionsfreien Intervalls angewandt.

1.4. Ergebnisse

In der **LM-Studie** wurden 22 Patienten mit 33 Lungentumoren eingeschlossen. Der Altersdurchschnitt betrug 65,4 Jahre (range: 45 – 82). Ein Patient hatte ein primäres Plattenepithelkarzinom der Lunge im Stadium IIIa. Bei den übrigen 21 Patienten lagen Lungenmetastasen folgender Primärtumore vor: Vier kolorektale Karzinome, je ein Larynx-, Mamma- sowie Ovarialkarzinom, zwei Ösophaguskarzinome, drei Pankreaskarzinome und acht Weichteilsarkome. Der mittlere Durchmesser der 33 Lungenherde betrug 33,3 mm (range: 10-86; SD = 20,4). Die technische Erfolgskontrolle nach 6 Wochen zeigte in allen Fällen eine vollständige Umfassung der behandelten Läsion (primäre technische Erfolgsrate von 100%). Es gab keine perinterventionelle Mortalität und keine schwerwiegenden Komplikationen. Drei Patienten (13,6 %) entwickelten nach der Behandlung einen Pneumothorax, welcher in allen drei Fällen mit einer Thoraxdrainage therapiert werden konnte. Ein Patient entzog sich den Nachsorgeuntersuchungen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer für die restlichen Patienten betrug 13,7 Monate (range: 3-29 Monate). Innerhalb dieser Nachbeobachtungsdauer entwickelten 2 von 32 Tumoren (6,25 %) einen lokalen Tumorprogress (LP). Diese konnten beide mit einer erneuten CT-HDRBT erfolgreich behandelt. Bei 8 von 22 Patienten (36,3 %) zeigte sich im Verlauf ein systemisches Fortschreiten der Tumorerkrankung in Form eines nicht-lokalen intrapulmonalen Tumorprogresses. Die progressionsfreie Zeit betrug im Mittel 7,8 Monate (2-29 Monate). Zum Zeitpunkt der Analyse (mittlere Nachbeobachtungsdauer: 17,7 Monate) lebten 13 Patienten, 9 waren verstorben. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse für die 21 vollständig verfolgten Patienten errechnete Überlebenschance betrug 90 % nach einem Jahr und 55% nach 2 Jahren.

In der **IHC-Studie** wurden insgesamt 15 Patienten mit 22 ICH behandelt. Das Patientenkollektiv bestand aus 5 Männern und 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 64 (Range: 52-76) Jahren. Drei Patienten erhielten eine intraarterielle Chemotherapie als Vortherapie, bei den übrigen 12 Patienten war die CT-HDRBT der erste therapeutische Ansatz. Neun der Patienten hatten eine einzige Tumormanifestation, bei 5 Patienten lagen zwei und bei einem Patient drei Läsionen vor. Bei vier der 15 Patienten lag eine Infiltration des Leberhilus vor. Der mittlere Durchmesser der Läsionen betrug 5,25 cm (1-12 cm). Sechs Patienten zeigten eine intrahepatische Cholestase, wobei bei 2 Patienten eine biliäre Dekompression notwendig war. Andere komplizierte Bedingungen wie eine Teilokklusion der Pfortader lagen in 5 Fällen vor. Bei 4 Patienten wurde die Ablation, bei Vorliegen großer Tumore, in zwei separaten Behandlungen durchgeführt. Die angestrebte tumorumschließende Dosis betrug 20 Gy, in 4 Fällen musste die Zieldosis auf 15 Gy und in einem Fall auf 17 Gy reduziert werden, um angrenzende Risikostrukturen mit einer geringen Strahlentoleranz (u.a. Magen und Niere) zu schonen. Die mediane lokale Tumorkontrolle nach Ablation lag bei 10 Monaten (Range 1-25); die mediane assistierte lokale Tumorkontrolle – nach wiederholter lokaler Ablation – war 11 Monate (Range 1-26). Zum Zeitpunkt der Analyse waren sechs Patienten noch am Leben und vier davon ohne Tumornachweis. Das mediane

progressionsfreie Überleben betrug 13 Monate (Bereich 1-27). Das mediane Gesamtüberleben nach der primärer Ablation betrug 14 Monate, die mittlere Überlebenszeit betrug $16 \pm 8,4$ Monate (Bereich 4-30).

In der **OC-Studie** wurden insgesamt sieben Patientinnen mit 12 isolierten Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patientinnen betrug 67,1 Jahren (Bereich: 45-79 Jahren). Der mittlere Durchmesser der 12 Metastasen betrug 31,9 mm (Bereich: 13-120 mm). Alle Patientinnen wurden vor der CT-HDRBT einer chirurgischen Resektion des Primarius unterzogen sowie einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie. Alle Patientinnen wurden aufgrund eines isolierten Rezidivs im Bereich der Leber behandelt. Allerdings wurde vor der Behandlung mittels CT-HDRBT keine der Patientinnen einer Leberresektion oder einer weiteren invasiven Lebertherapie unterzogen. Keine der Patientinnen zeigte extrahepatische Tumormanifestationen im prä-interventionellen Staging. Zum Zeitpunkt der CT-HDRBT wurde bei fünf der sieben Patientinnen eine einzelne Lebermetastasen erkannt und behandelt, während bei den anderen beiden Patientinnen jeweils zwei und drei Läsionen behandelt wurden. Es wurden insgesamt 9 Interventionen durchgeführt: Alle bis auf einen Tumor wurden während einer einzigen Behandlungssitzung behandelt. Ein großer solitärer Tumor mit einem maximalen Durchmesser von 12 cm wurde mit einem zweizeitigen Ansatz im Abstand von 4 Wochen behandelt; hierbei wurde der CTV in Regionen (caudal und cranial) unterteilt, die jeweils in einer Sitzung behandelt wurden. Die technische Erfolgskontrolle nach 6 Wochen zeigte in allen Fällen eine vollständige Umfassung der behandelten Läsion. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 15,4 Monate (11-19 Monate). Keine der Patientinnen entwickelte eine lokale Progression während der Nachbeobachtungsdauer. Bei zwei Patientinnen zeigte sich im Verlauf ein systemisches Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die mittels Kaplan-Meier-Analyse errechnete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 100% nach einem Jahr. Zwei Patientinnen verstarben nach jeweils 15 und 25 Monaten.

1.5. Diskussion

In der **LM-Studie** untersuchten wir die Sicherheit und Effizienz der CT-HDRBT zur lokalen Tumorkontrolle bei primären und sekundären Lungenmalignomen. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine sichere und aussichtsreiche Behandlungsoption für Patienten handelt, deren Operationsrisiko als zu hoch eingeschätzt wird. In unserem Patientenkollektiv zeigte die CT-HDRBT vielversprechende Ergebnisse mit einer hervorragenden primären technischen Erfolgsrate und einer sehr guten lokalen Tumorkontrolle. Der große Vorteil der CT-HDRBT gegenüber den thermischen Ablationstechniken ist die Unabhängigkeit dieser radioablativen Technik von der Größe und der Lokalisation der behandelbaren Läsionen. Dank der computertomographischen 3D-Bestrahlungsplanung besitzt diese Technik eine sehr hohe Genauigkeit in der intratumoralen Dosisapplikation mit hoher Strahlenexposition innerhalb des klinischen Zielvolumens und gleichzeitiger Schonung benachbarter Risikoorgane. Diese Besonderheit der CT-HDRBT ermöglichte in unserem Patientenkollektiv eine vollständige Tumorumfassung sowohl bei kleinen Tumoren mit Durchmessern unter 3 cm als auch bei großen Tumoren mit Durchmessern über 5 cm. Dank der akkuraten Dosisapplikation konnten wir mittels CT-HDRBT auch zentral gelegene Läsionen erfolgreich behandeln ohne Nachweis von schwerwiegenden Komplikationen. Das Phänomen der perfusionsbedingten Gewebekühlung in der Nachbarschaft großer Gefäße, die eine weitere Limitation der thermischen Ablationsverfahren darstellt, tritt bei der CT-HDRBT methodisch bedingt nicht auf. Somit ermöglicht die CT-HDRBT nicht nur die Behandlung von hilusnahen und deutlich größeren Läsionen im Vergleich zu den thermischen Ablationsverfahren, sondern auch die effektive und sichere Behandlung von Läsionen in der Nähe von großen Blutgefäßen. Bezüglich des lokalen Tumorprogresses sind die in dieser Studie erzielten Ergebnisse (LP = 6,25 %) sehr ermutigend. Hinsichtlich der Sicherheit der Technik zeigen unsere Daten, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine sichere Therapie handelt. In unserem Kollektiv gab es keine perinterventionelle Mortalität und keine schwerwiegenden Komplikationen. Drei Patienten (13,6 %) entwickelten nach der Behandlung einen Pneumothorax, welcher in allen drei Fällen mit einer Thoraxdrainage erfolgreich therapiert werden konnte.

Die Zielsetzung der **IHC-Studie** war es, das klinische Outcome von Patienten mit unresektablen IHCs zu analysieren und somit neue Strategien für diese Patienten mit schlechter Prognose und wenig therapeutischen Optionen aufzuzeigen. IHCs zeigen sich üblicherweise in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien, mit einhergehendem raschen Progress und einer insgesamt schlechten Prognose. Ein chirurgischer Eingriff bietet die einzig kurative Möglichkeit für IHC-Patienten, mit dem Ziel tumorfreier Resektionsränder. Aufgrund des schnellen Wachstums und der oft sehr späten Erkennung des Tumors ist die Anzahl der Patienten, die sich für eine Resektion eignen, jedoch gering. Die verzeichnete Überlebensrate beträgt im Median nach einem chirurgischen Eingriff an der Leber ca. 12-36 Monate im Vergleich zu 6-12 Monaten bei nicht-resektablen Fällen (15,16). Die Ergebnisse unserer Analyse deuten darauf hin, dass die CT-HDRBT dazu führen kann das Überleben von inoperablen IHC-Patienten zu verlängern. Der Hauptvorteil der CT-HDRBT ist die Möglichkeit selbst große Tumormassen, wie sie sich oft bei symptomatischen IHC-Patienten bei Diagnosestellung präsentierten, zu therapieren. In unseren Studien hatten wir 3 Patienten mit ummauerten Lebervenen, welche mittels CT-HDRBT lokal kontrollieren werden konnten. Jede thermale Ablationsmethode würde an diesem Punkt scheitern, aufgrund des Kühl-Effekts angrenzender Gefäße. Durch die genaue dreidimensionale Planung des CTV mithilfe von CT-Datensätzen, konnten wir das gesamte Tumolvolumen abdecken und somit die Bestrahlung von Nachbarorganen und angrenzenden Strukturen reduzieren. Wir hatten keine schwereren Komplikationen, wobei die Signifikanz bei der Größe der Studienpopulation nur begrenzt ist. Die Patienten tolerierten die Behandlung gut und aufgrund des lokalen Anwendungscharakters der CT-HDRBT, zeigten sich keine systemischen Nebeneffekte, wie sie oft bei Chemotherapien mit 5-FU zu verzeichnen sind. CT-HDRBT versagt in manchen Fällen, wie auch in unserer Studiengruppe: Es gab 6 Fälle, die multiple Metastasen kurz nach der Intervention in der restlichen Leber zeigten oder extrahepatisches Tumorwachstum mit Lymphknotenmetastasen, sowie peritonealkarzinose-bedingter Aszites, welche natürlich nicht durch unsere lokale Tumorablation ohne systemischen Effekt gestoppt werden konnten. Mit den sehr geringen therapeutischen Optionen für Patienten mit inoperablen IHCs kann die CT-HDRBT sich zu einer bedeutenden Behandlungsmöglichkeit zwischen chirurgischer und systemischer Therapie entwickeln. Vor allem Patienten, die sich keiner RFA unterziehen können, ist es möglich eine lokale Kontrolle zu erzielen, Chemotherapie-freie Intervalle und Überlebenszeiten zu verlängern oder sogar mit der Absicht auf Kuration zu behandeln.

Ziel der **OC-Studie** war es, die Machbarkeit und die klinischen Ergebnisse der minimal invasiven Zytoreduktion mittels CT-HDRBT bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom und metachronen Lebermetastasen zu untersuchen. Der Wert wiederholter Debulking-Operationen bei rezidivierendem Ovarialkarzinom wird weiterhin kontrovers diskutiert. Obwohl einige Studien einen Vorteil einer optimierten chirurgischen Zytoreduktion hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit bei ausgewählten Patientinnen festgestellt haben, spielt die operative Behandlung bei rezidivierendem Ovarialkarzinom derzeit in der klinischen Routine außerhalb von auf die Behandlung gynäkologischer Tumore spezialisierten Zentren nur eine untergeordnete Rolle. Insbesondere zwei Faktoren gelten als Kontraindikationen für eine operative Behandlung bei diesen Patientinnen: ein reduzierter Allgemeinzustand, der oft aus medizinischer Sicht einen größer chirurgischen Eingriff im Oberbauch ausschließt, sowie die Tumorlokalisation/-konstellation, die eine Resektion mit ausreichendem, makroskopisch negativem Rand unwahrscheinlich erscheinen lässt (17). Noch weniger Einvernehmen besteht bezüglich der Behandlung metachroner Lebermetastasen beim Ovarialkarzinom. Obwohl nach den Prinzipien der Zytoreduktion die Resektion von Lebermetastasen vorteilhaft ist, wird ein operatives Vorgehen bei Lebermetastasen in der Regel vermieden, wobei das Vorliegen von parenchymalen Lebermetastasen oft als Ausschlusskriterium gilt, das einer optimalen Zytoreduktionsbehandlung entgegensteht (18). Wir unterzogen 7 bereits mehrfach vorbehandelte Patientinnen mit metachronen Lebermetastasen eines Ovarialkarzinoms einer minimal invasiven Zytoreduktion mittels CT-HDRBT EOC. Die hierbei erzielten klinischen Ergebnisse sind vielversprechend; alle Leberläsionen konnten gemäß der 6 Wochen nach CT-HDRBT durchgeführten Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT erfolgreich abgeladert werden, und es fand sich nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten keine lokale Tumorprogression. Dabei erwies sich die CT-HDRBT als durchführbar, sicher und minimalinvasiv für die Patientin. Obwohl sich sämtliche behandelte Patientinnen nach mehrfachen abdominalen Eingriffen in einem reduzierten Zustand befanden, traten keine leichten oder schweren Komplikationen auf. Wegen der geringen Fallzahl erlauben die Ergebnisse lediglich die Schlussfolgerung, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine sichere und durchführbare Methode handelt. Darüber hinaus erachten wir die Methode als eine attraktive Alternative für die Zytoreduktion von Lebermetastasen bei Ovarialkarzinom, wobei die hier vorgestellten Ergebnisse bei den mehrfach vorbehandelten Frauen unserer Studie überzeugend die Verträglichkeit der Methode zeigen. Dabei eignet sich die CT-HDRBT nicht nur als ernstzunehmendes Alternativverfahren zur Zytoreduktion bei metachronen Lebermetastasen des Ovarialkarzinoms, sondern könnte darüber hinaus auch als kombiniertes Verfahren zusammen mit dem operativen Debulking zur Erzielung einer vollständigen Zytoreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und synchronen oder metachronen Lebermetastasen eingesetzt werden.

1.6. Referenzen

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38(4): 323–330.
3. D’Addario G, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl. 2:ii39–40
4. Tsim NC, Frampton AE, Habib NA, Jiao LR. Surgical treatment for liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2010 Feb 28;16(8):927-33. Review.
5. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):181-200. Review
6. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum.* 1999 May;42(5):632-9.
7. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):621-8.
8. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 2003 Jul;228(1):235-40.
9. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology.* 2001 Oct;221(1):159-66.

10. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Oct;14(10):1267-74.
11. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):761-8.
12. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):11-7.
13. Ricke J, Wust P. Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Oct;21(4):287-93. Review.
14. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jul;20(7 Suppl):S342-7.
15. Hammill, C.W. and L.L. Wong Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg* 2008 Jul; 207:594-603.
16. Endo, I., M. Gonen, A.C. Yopp, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. 2008 Aug; *Ann Surg* 248:84-96.
17. Chi DS, Fong Y, Venkatraman ES, Barakat RR. Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas. *Gynecol Oncol*. 1997 Jul;66(1):45-51.
18. Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, Lesnick TG, Nagorney DM, Podratz KC. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003 Apr;89(1):16-21.

2. ANTEILSERKLÄRUNG

Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Banzer J, Golenia MJ, Wust P, and Gebauer B.

Perkutane CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) von primären und metastatischen Lungentumoren in nicht chirurgischen Kandidaten

Rofo. 2012 Apr;184(4):316-23.

60%: Federico Collettini führte die Auswertung der Patientendaten durch. Anschließend erstellte er eine entsprechende Datenbank, führte die Analyse der Daten in SPSS durch und verfasste selbstständig das entsprechende Manuskript. Außerdem stellte er die Studie auf den Deutschen Kongress der Deutschen Röntgengesellschaft 2011 im Hamburg vor.

Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, **Collettini F**, Seehofer D, Sinn M, Banzer J, Lopez-Hänninen E, Hamm B, Wust P, Gebauer B.

Computed Tomography-Guided Interstitial HDR Brachytherapy (CT-HDRBT) of the Liver in Patients with Irresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Dec;34(6):1338.

10%: Hier bestand Federico Collettinis Anteil in der Unterstützung bei der Auswertung der Patientendaten sowie bei der Zusammenstellung des Manuskripts.

Collettini F, Poellinger A, Schnapauff D, Denecke T, Wust P, Braicu IE, Sehouli J, Hamm B, Gebauer B.

CT-guided high-dose-rate brachytherapy of metachronous ovarian cancer metastasis to the liver: initial experience.

Anticancer Res. 2011 Aug;31(8):2597-602.

60%: Federico Collettini führte die Auswertung der Patientendaten durch. Anschließend erstellte er eine entsprechende Datenbank, führte die Analyse der Daten in SPSS durch und verfasste selbstständig das entsprechende Manuskript. Zusätzlich wurde die Studie als Poster auf den IGCS 2010 in Prag vorgestellt.

3. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

1. **LM-Studie:** Evaluation der CT-HDRBT zur Ablation von primären und sekundären Lungentumoren

Perkutane CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) von primären und metastatischen Lungentumoren in nicht chirurgischen Kandidaten

Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Banzer J, Golenia MJ, Wust P, and Gebauer B.

Rofo. 2012 Apr;184(4):316-23.

IF: 2.473

2. **IHC-Studie:** Evaluation der CT-HDRBT zur Ablation von intrahepatischen Cholangiokarzinomen

Computed Tomography-Guided Interstitial HDR Brachytherapy (CT-HDRBT) of the Liver in Patients with Irresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma.

Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, **Collettini F**, Seehofer D, Sinn M, Banzer J, Lopez-Hänninen E, Hamm B, Wust P, Gebauer B.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Dec;34(6):1338.

IF: 2.003

3. **OC-Studie:** Evaluation der CT-HDRBT zur Ablation von Metastasen eines Ovarialkarzinoms

CT-guided high-dose-rate brachytherapy of metachronous ovarian cancer metastasis to the liver: initial experience.

Collettini F, Poellinger A, Schnapauff D, Denecke T, Wust P, Braicu IE, Sehouli J, Hamm B, Gebauer B.

Anticancer Res. 2011 Aug;31(8):2597-602.

IF 1.656

4. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

6. SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Federico Colletti, an Eides Statt, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, dass die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig an entsprechender Stelle in der Arbeit angegeben sind.

Berlin, 1. Mai 2012

Federico Colletti