

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

DISSERTATION

Quantifizierung von Komplikationen und Stichkanalmetastasen nach
CT-gesteuerter Hochdosis-Brachytherapie im Afterloadingverfahren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Büttner

aus Strausberg

Datum der Promotion: 13.12.2019

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll zur sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstract - English.....	9
Abstrakt - Deutsch.....	10
1. Einleitung	11
1.1 Onkologische Therapieoptionen	11
1.2 Methoden minimalinvasiver Verfahren	12
1.2.1 Transarterial Chemoembolization (TACE).....	12
1.2.2 Thermale Verfahren	13
1.2.3 Selective Internal Radiotherapy (SIRT).....	14
1.2.4 Irreversible Electroporation (IRE)	14
1.2.5 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT).....	14
1.2.6 CT-guided High-Dose Rate Brachytherapy (CT-HDRBT)	14
1.3 Zielentitäten für interventionell-onkologische Verfahren.....	18
1.3.1 Hepatozelluläres Karzinom	18
1.3.2 Kolorektales Karzinom	19
1.3.3 Mammakarzinom	20
1.4 Tumor Seeding	20
2. Herleitung der Fragestellung.....	21
3. Methodik	23
3.1 Studienaufbau.....	23
3.2 Patientenkollektiv.....	23
3.3 Endpunkte der Studie	24
3.4 Informationsquellen	27
3.5 Statistische Methoden	28

4. Ergebnisse	30
4.1 Epidemiologische Daten zum Patientenkollektiv	30
4.2 Statistische Auswertung der Komplikationen nach CT-HDRBT	34
4.3 Statistische Auswertung der Stichkanalmetastasen nach CT-HDRBT	42
5. Diskussion	48
6. Zusammenfassung	54
7. Literaturverzeichnis.....	55
Eidesstattliche Versicherung	63
Lebenslauf	64
Publikationsliste	65
Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDA	Biliodigestive Anastomose
CCA	Cholangiocarcinoma
CRC	Colorectal carcinoma
CT	Computertomographie
cTACE	Conventional transarterial chemoembolization
CT-HDRBT	Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy
CTV	Clinical target volume
DEB-TACE	Drug-eluting bead transarterial chemoembolization
ESMO	European Society of Medical Oncology
et al.	Et alii
F	French gauge
G	Gauge
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HCC	Hepatocellular carcinoma
IQR	Interquartile range
IRE	Irreversible electroporation
LITT	Laser-induced thermotherapy
max	Maximum
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWA	Microwave ablation
n	Anzahl
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET-CT	Positronen Emissions Tomographie mit Computertomographie
PRC	Procedure-related Complications
RFA	Radiofrequency ablation
RILD	Radiation-induced Liver Disease

RIS	Radiologie-Informationssystem
ROI	Region of Interest
SD	Standard deviation
SIR	Society of Interventional Radiology
SIRT	Selective intraarterial radiotherapy
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
TACE	Transarterial chemoembolization
TAE	Transarterial embolisation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIBE	Volumetric interpolated breath-hold examination
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Zeichnung zur Visualisierung der Stichkanalbestrahlung	16
Abbildung 2: Bildbeispiel eines Bestrahlungsplan	27
Abbildung 3: Anzahl behandelter Läsionen pro CT-HDRBT	31
Abbildung 4: Komplikation im Rahmen der CT-HDRBT kategorisiert nach Beathard et al.	34
Abbildung 5: Fallbeispiel einer Blutung im Rahmen einer CT-HDRBT.....	39
Abbildung 6: Fallbeispiel einer postinterventionellen Infektion nach CT-HDRBT	40
Abbildung 7: Fallbeispiele für Tumor Seeding nach CT-HDRBT.	43
Abbildung 8: Fallbeispiel einer Tumoraussaat durch Blutung im Rahmen einer CT-HDRBT	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In der Studie erhobene Parameter	24
Tabelle 2: Bewertung interventionsassoziierter Komplikationen nach Beathard et al.	26
Tabelle 3: Überblick über die verwendeten statistischen Tests und die getesteten Variablen.....	29
Tabelle 4: Erfasstes Patientenkollektiv mit epidemiologischen Daten	30
Tabelle 5: Übersicht über die in der Studie erfassten Tumorentitäten	32
Tabelle 6: Übersicht der Interventionsregionen mit Angabe der Häufigkeit	32
Tabelle 7: Zusammenfassung der technischen Parameter der CT-HDRBT	33
Tabelle 8: Übersicht über die Durchmesser der mit CT-HDRBT behandelten Läsionen.....	33
Tabelle 9: Übersicht über die häufigsten Komplikationen untergliedert nach SIR-Kategorie	35
Tabelle 10: Häufigkeiten der peri- und postinterventionell aufgetretenen Komplikationen	35
Tabelle 11: Häufigkeiten der unkomplizierten und komplizierten Verläufe für die drei häufigsten Interventionsregionen.	37
Tabelle 12: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluation von Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen.....	37
Tabelle 13: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluation von Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen.....	38
Tabelle 14: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von interventionsassozierten Infektionen.	41
Tabelle 15: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von interventionsassozierten Infektionen.....	41
Tabelle 16: Vergleich der erfassten Laborparameter vor und nach der Intervention.....	42
Tabelle 17: Tumor Seeding Rate bezogen auf die Tumorentität	45
Tabelle 18: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von Stichkanalmetastasen.	46
Tabelle 19: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von Stichkanalmetastasen.....	47

Abstract - English

Background and Purpose: Our center has about 15 years of experience with computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) and currently performs nearly 250 interventions per year. It is a minimally invasive therapeutic option for the local ablation of unresectable tumors. Patients undergo CT-guided placement of an applicator and CT-HDRBT with iridium¹⁹². Procedural complications are related to puncture and radiation. Furthermore, puncturing of the tumor and subsequent applicator retraction has the potential risk of tumor seeding along the puncture track.

The purpose of this study therefore is to quantify complications and tumor seeding rates in patients undergoing CT-HDRBT.

Methods: We retrospectively analyzed 1106 patients treated with CT-HDRBT at our center between 2006 and 2017. Information on complications was retrieved from electronic patient histories and imaging data. Complications were categorized by time of appearance, need for treatment, and other factors. Tumor seeding along former puncture tracks was assessed by an interventional radiologist with more than 15 years of experience in the field using imaging data and patient history. Statistical analysis was performed.

Results: The vast majority of interventions were performed without any complications (84.8%). Minor complications not requiring treatment were recorded in 9.7 % of interventions, and major complications requiring treatment in 5.6%. Bleedings including hematomas (5.6%), infections (2.6%), and prolonged pain (1.9%) were the most common complications. A potential risk factor for complications is the summarized diameter of all treated lesions (odds ratio 1.010; $p=0.001$). Patients with biliodigestive anastomosis (BDA) were more likely to develop infections (odds ratio 9.198; $p=0.001$). Tumor seeding along puncture tracks was found in 1.4% of interventions (14 cases) after a mean of 6 months. A risk factor for seeding was the number of catheters used per lesion (odds ratio 2.024; $p=0.004$).

Conclusion: CT-HDRBT is a safe minimally invasive treatment option for patients with various tumor entities. Tumor seeding along puncture tracks is possible but rare. A risk factor for seeding is the number of catheters inserted per lesion. Patients with BDA are more likely to develop infections, and the summarized lesion diameter is a risk factor for complications.

Abstrakt - Deutsch

Hintergrund und Fragestellung: Die CT-gesteuerte Brachytherapie im Afterloadingverfahren (CT-HDRBT) ist eine minimal- invasive Therapieoption für verschiedene Tumorentitäten. Das Verfahren wird seit mehr als 15 Jahren mit etwa 250 Interventionen jährlich an unserem Zentrum durchgeführt. Es erfolgt eine CT- gesteuerte Punktion der Zielläsion und deren Bestrahlung mit einer Iridium¹⁹² Quelle. Komplikationen können durch die Punktion selbst, sowie durch die Bestrahlung auftreten. Außerdem besteht die Gefahr einer Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals. Der Zweck dieser Studie ist eine Quantifizierung der aufgetretenen Komplikationen und der Rate der Stichkanalmetastasen.

Methoden: Das Patientenkollektiv umfasst 1106 Patienten, die sich im Zeitraum von 2006 bis 2017 an unserem Zentrum einer CT-HDRBT unterzogen haben. Die notwendigen Informationen konnten der elektronischen Patientenakten sowie der durchgeführten Bildgebung entnommen werden. Die Überprüfung der Stichkanalmetastasen wurde durch einen Radiologen mit mehrjähriger Erfahrung auf diesem Gebiet durchgeführt. Es erfolgte eine deskriptive und explorative Analyse der Ergebnisse.

Resultate: In der großen Mehrheit der Interventionen traten keine Komplikationen auf (84,8%). Geringe Komplikationen, ohne Notwendigkeit einer Behandlung, wurden in 9,7% der Interventionen registriert, schwerwiegende Komplikationen mit Notwendigkeit einer Therapie in 5,6% der Fälle. Am häufigsten kam es zu Blutungen (inklusive Hämatomen, 5,6%), Infektionen (2,6%) und verlängerten postinterventionellen Schmerzen (1,9%). Ein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen ist der summierte Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen (Odds Ratio 1,010; $p=0,001$). Patienten mit BDA entwickeln häufiger Infektionen (Odds Ratio 9,198; $p= 0,001$). Stichkanalmetastasen wurden in 1,4% der Interventionen gefunden (insgesamt 14 Fälle) nach einer medianen Follow-Up Zeit von 6 Monaten. Ein Risikofaktor für das Auftreten von Stichkanalmetastasen ist die Anzahl der verwendeten Katheter pro Läsion (Odds Ratio 2,024; $p=0,004$).

Schlussfolgerung: Die CT-gesteuerte Brachytherapie ist eine sichere, minimal-invasive Behandlungsoption für Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten. Ein Risikofaktor für postinterventionelle Komplikationen ist der summierte Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen. Patienten mit BDA entwickeln häufiger Infektionen. Eine Tumorzellverschleppung ist möglich, sie tritt jedoch sehr selten auf. Das Risiko einer Stichkanalmetastasierung nimmt mit Anzahl der verwendeten Katheter pro Läsion zu.

1. Einleitung

1.1 Onkologische Therapieoptionen

Die konventionelle Krebstherapie lässt sich in drei Säulen unterteilen: systemische Therapie, Strahlentherapie und chirurgische Tumorbehandlung. Die systemische Therapie wird über den Blutkreislauf verabreicht und kann so nicht nur den Primärtumor, sondern auch lymphogen oder hämatogen gestreute Tumorzellen erreichen (1). Für eine breite Anwendung etabliert sind dabei vor allem Zytostatika, wohingegen Immuntherapeutika oder endokrine Therapien bisher vorrangig bei einzelnen Entitäten, wie beispielsweise den Mammakarzinomen, eingesetzt werden (2). Zielpunkte der zytostatischen Therapie sind die Tumorzellproliferation, das Tumorzellüberleben, die Tumorzellmigration und die Angiogenese des Tumors (1). Systemische Therapien können als kurative, adjuvante oder palliative Strategien eingesetzt werden (3). Der Einsatz der Chemotherapie ist aufgrund ihrer Toxizität häufig limitiert, bei Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion oder bei zu starker hämatologischer Toxizität sind teilweise Dosisanpassungen oder Therapieabbrüche notwendig (4).

Die Strahlentherapie kann, wie die Chemotherapie, kurativ, adjuvant oder palliativ eingesetzt werden (5). Die Strahlung wird für die Ionisierung der DNA-Moleküle und für die Bildung freier Radikale verwendet (5). Dies führt zu Schäden auf molekularer Ebene; wie DNA-Strangbrüchen, Basenmodifikationen oder Basenaustauschen (6). Aus diesen Schäden an der DNA folgt der Zelltod, wenn keine effektive Reparatur erfolgt (5). Die Therapie selbst kann als Teletherapie erfolgen, dabei befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Patienten (7). Im Unterschied dazu wird bei der CT-HDRBT die Strahlenquelle in die unmittelbare Nähe des Tumors oder in den Tumor selbst eingebracht, sodass die Bestrahlung lokal unter Schonung des umliegenden Gewebes erfolgt (8). Da die Strahlentherapie örtlich begrenzt angewendet wird, kommt es in der Regel nur zu lokalen Nebenwirkungen, die vor allem von der Größe des bestrahlten Bereiches, von der Dosis und der Strahlensensibilität des einzelnen Gewebes abhängig sind (7). Schnell proliferierende Gewebe, wie etwa Haut, Schleimhaut oder Knochenmark, reagieren mit geringem zeitlichem Verzögerung auf die Therapie (9). Dies kann passagere, akute Effekte zur Folge haben, wie entzündliche Veränderungen der Schleimhaut des Verdauungstraktes (9). Langsam proliferierende Gewebe, wie Parenchymgewebe, Gefäße oder Bindegewebe, reagieren mit einer gewissen Latenz, sodass sich Spätfolgen, wie etwa eine Fibrosierung des Leberparenchyms, erst nach mehreren Jahren zeigen können (9).

Ziel der onkologischen Chirurgie ist die vollständige Entfernung des Tumors bei Erhalt der Organfunktion; die Radikalität der Operation muss dabei gegen die individuellen Risiken des Patienten abgewogen werden (10). Die Therapie kann unter kurativer oder palliativer Indikation erfolgen und dabei mit anderen Verfahren, wie Chemotherapie, in einem adjuvanten oder neoadjuvanten Therapiekonzept kombiniert werden (11). Limitierend bei der Indikationsstellung kann dabei die Operationsfähigkeit des Patienten sein, besonders ältere Patienten besitzen häufig nicht mehr ausreichend funktionelle Reserven oder sind durch Vorerkrankungen zu eingeschränkt, um in ein chirurgisches Therapiekonzept mit einbezogen zu werden (12).

Zu den lokalen Therapieverfahren, wie der onkologischen Chirurgie, können auch die minimalinvasiven Verfahren der interventionellen Radiologie gezählt werden. Dabei werden mit lokal-ablativen Verfahren in Leber und Lunge bei ausgewählten Patienten ähnliche Ergebnisse erzielt wie mit konventioneller Chirurgie (13). Die Vorteile der bildgebungsgesteuerten Therapieverfahren sind eine reduzierte Mortalität und Morbidität sowie geringere Kosten (14). Des Weiteren sind die Verfahren weniger invasiv, gut mit anderen Verfahren kombinierbar und wiederholt anwendbar (15). Die interventionell-onkologischen Verfahren finden aufgrund der genannten Vorteile im klinischen Alltag immer häufiger Anwendung, da sich zudem gute lokale Kontrollraten erzielen lassen (15, 16).

1.2 Methoden minimalinvasiver Verfahren

Auch wenn sich die einzelnen Verfahren in ihrer Wirkungsweise unterscheiden, ist ihnen allen das bildgebende Element zur Durchführung gemein.

1.2.1 Transarterial Chemoembolization (TACE)

Der Ansatz der TACE ist primär die Reduktion der arteriellen Tumorperfusion, dabei wird die vollständige Devaskularisierung des Tumors angestrebt, die zur Tumornekrose führt (17). Dazu wird die tumorversorgende Arterie mithilfe eines Mikrokatheters sondiert, anschließend erfolgt die intraarterielle Applikation des Embolisationsmaterials und ggf. eines Zytostatikums (13). Die Aufnahme des Chemotherapeutikums durch den Tumor wird durch die hypoxischen Bedingungen verstärkt (18). Bis zur Erreichung des Therapieziels sind teilweise mehrere Zyklen notwendig (17). In den aktuellen Leitlinien zum Hepatozellulären Karzinom (HCC) wird die TACE für Patienten ohne kurative Behandlungsoption mit einem solitären oder multifokalen HCC ohne extrahepatische Metastasierung, sowie zum Bridging vor Lebertransplantation empfohlen (19). Da die Substanzen die Peripherie kaum erreichen, sind systemische Nebenwirkungen selten, obwohl in der Interventionsregion selbst höhere Wirkspiegel erreicht werden (20). Im Vergleich zur

konventionellen Chemotherapie konnten bei Patienten mit HCC bei der Behandlung mit einer Drug Eluting Beads-TACE (DEB-TACE) ähnliche Überlebensraten (11 Monate versus 11,7 Monate) ohne systemische Nebenwirkungen erreicht werden (21). Die Nekroseraten bei TACE werden in der Literatur für Patienten mit HCC mit 64,7% angegeben (22). Im Vergleich zur best supportive care zeigt die TACE einen Überlebensvorteil bei Patienten mit HCC (23). Es gibt jedoch Hinweise, dass die Methode bei größeren Tumoren an Wirksamkeit verliert (24). Eine Studie, welche den Therapieerfolg anhand pathologischer Resektate bestimmte, zeigte ein Therapieansprechen von 77,3% (25). Problematisch ist, dass für die TACE keine Standardisierung der Protokolle vorliegt und die vorhandenen Studien daher nur eingeschränkt vergleichbar sind (26). Im Rahmen der TACE kommt es häufig zu einem Postembolisationssyndrom, das durch Fieber, Übelkeit und Schmerzen charakterisiert ist und sich innerhalb von 1-2 Tagen zurückbildet (27). Eine vorübergehende Leberfunktionsstörung nach Intervention und eine Verschleppung des Embolisates sind weitere mögliche Komplikationen (28).

1.2.2 Thermale Verfahren

Die RFA ist eine verbreitete Methode zur lokalen Tumorablation (29). Dabei wird sich zunutze gemacht, dass bei Konversion von Radiowellen thermische Energie entsteht, die zur Koagulation der Tumorzellen durch Temperaturen von 60-100°C führt (30). Sie wird von den aktuellen Leitlinien der AWMF als Standardmethode der Ablationsverfahren bei Patienten mit HCC und Leberzirrhose empfohlen, wenn mehrere (1-3) Tumoreläsionen mit einer Größe von 3-5cm vorliegen, sowie zum Bridging vor Lebertransplantation (31). Für die RFA werden in der Literatur bei Patienten mit HCC Progressionsraten von 29-70% angegeben (32). Bei Tumoren über 3cm sowie bei sehr großen Tumoren (5cm) ist das Risiko für ein lokales Rezidiv erhöht, der Anwendungsbereich ist daher auf Tumore unter 5 cm beschränkt (33). Bei stark vaskularisierten Tumoren kann die lokale Tumorkontrolle durch den sogenannten „heat sink effect“ reduziert werden, da durch die Gefäße womöglich Wärme abtransportiert wird und die Tumorzellen nicht ausreichend geschädigt werden (34). Wegen hoher Komplikationsraten kann das Verfahren nicht bei benachbarten Risikostrukturen, wie dem Leberhilus, der Gallenblase, dem Kolon, oder bei subkapsulärer Tumorumlage, eingesetzt werden (26).

Der Funktionsmechanismus der MWA basiert ebenfalls auf elektromagnetischer Energie, es werden dabei zwei Frequenzspektren genutzt (915MHz und 2.45GHz) (16). Erzielt werden vergleichbare lokale Kontrollraten und Überlebensraten im Vergleich zur Ablation mittels RFA (35). Gleichzeitig bietet das Verfahren einige Vorteile gegenüber der RFA, beispielsweise eine

schnellere Ablation, einen größeren Ablationsbereich und einen weniger starken „heat sink effect“ (35).

1.2.3 Selective Internal Radiotherapy (SIRT)

Analog zur TACE erfolgt bei der SIRT die Sondierung der A. hepatica bzw. ihrer Äste mittels Mikrokatheter, anschließend wird die Embolisation mit dem β -Strahler Yttrium-90 (^{90}Y) durchgeführt (36). Das Verfahren wird auch zum Downstaging vor Lebertransplantationen bei HCC Patienten verwendet (37). Das mediane Überleben betrug laut einer europäischen Multicenterstudie an Patienten mit unresektablem HCC 12,8 Monate (38). Die SIRT wird bei Patienten mit HCC vor allem als Alternative zur TACE in Betracht gezogen (39).

1.2.4 Irreversible Electroporation (IRE)

Im Gegensatz zu thermalen Ablationsverfahren tritt bei der Irreversible Elektroporation (IRE) kein heat sink effect auf (40). Das Verfahren basiert auf kurzen Impulsen hochfrequenter Energie, die zu Löchern in der Zellmembran führen und den Zelltod induzieren (41). IRE findet besonders in den Fällen Anwendung, in denen sich Tumore in der Nähe von großen Gefäßen oder Hilusstrukturen befinden und thermale Ablationsverfahren nicht eingesetzt werden können (40).

1.2.5 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

Unter SBRT versteht man die präzise Applikation hoher Strahlendosen in ein definiertes Zielvolumen; außerhalb des Zielvolumens fällt die Strahlendosis steil ab, sodass umliegende Strukturen geschont werden (42). Ermöglicht wird dies durch stereotaktische Lokalisations- und Positionierungssysteme (43). Das Verfahren findet beispielsweise Anwendung bei disseminiertem Tumorbefall der Leber (42). In der Literatur werden lokale Kontrollraten von 70-100% bei Patienten mit Lebermetastasen beschrieben (42, 43).

1.2.6 CT-guided High-Dose Rate Brachytherapy (CT-HDRBT)

CT-HDRBT gehört zu den lokal-ablativen Verfahren. CT-gestützt wird über einen Katheter temporär die Strahlenquelle Iridium¹⁹² eingebracht, nach Abschluss der lokalen Tumorbestrahlung werden Katheter und Strahlenquelle wieder entfernt (44). Die Tumorgöße stellt dabei keine Therapieeinschränkung dar (45). Auch bei Infiltration von Gefäßen, bei direkter Nähe zu sensiblen anatomischen Strukturen oder bei Leberkapselnähe, kann das Verfahren eingesetzt werden (46). Ein diffuses Tumorwachstum, sowie Störungen der Blutgerinnung oder nicht therapierbarer Aszites, stellen relative Kontraindikationen dar (44).

Ablauf der CT-HDRBT

Die meisten Patienten, die sich einer CT-HDRBT unterziehen, werden zunächst im multidisziplinären Tumorboard der Charité beurteilt. Besteht keine Möglichkeit zur Resektion oder zur Einleitung konventioneller Therapien, erhalten Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum eine Empfehlung für ein lokal-ablatives Verfahren. In den ESMO Guidelines zur Therapie von metastasiertem CRC wird die CT-HDRBT als Therapieoption für Patienten mit Oligometastasierung empfohlen (47). Oligometastasierung beschreibt dabei eine Tumormass mit beschränkt auf 2-3 Organsysteme und bis zu 5 Metastasen (47). CT-HDRBT wird hier als Teil einer Tool-Box lokal-ablativer Verfahren beschrieben und als nicht-thermische, lokale Therapieoption empfohlen (47). In den ESMO Guidelines zur Therapie des metastasierten HCC wird die CT-HDRBT als Alternative zur RFA oder MWA in frühen Tumorstadien (Einzelne Tumorknoten oder bis zu 3 Läsionen < 3cm bei erhaltener Leberfunktion) empfohlen, beispielsweise in Fällen in denen thermische Verfahren aufgrund der Nähe zu Gefäßen nicht einsetzbar sind (48). Vor CT-HDRBT müssen folgende Laborwerte erfüllt werden: Gesamtbilirubin ≤ 2.0 mg/dl, aPTT < 50 Sekunden, Quick > 50%, Thrombozyten $50000/\mu\text{l}$. Nach entsprechender Aufklärung der Patienten wird zunächst ein Planungs-CT durchgeführt. Nach steriler Desinfektion und Abdeckung der Interventionsregion erfolgt die Analgosedierung des Patienten mit Midazolam und Fentanyl. Vor Einbringen der Katheter mittels Stichinzision wird zusätzlich eine Lokalanästhesie durchgeführt. Die zu behandelnde Läsion wird mit einer 17G Nadel (17 G CT Punktionsnadel, KLS Martin, Umkirch, Deutschland) punktiert. Anschließend wird über einen Führungsdraht in Seldinger-Technik eine 6-French-Angiografieschleuse eingebracht. Durch diese Schleuse wird der 6F-Brachytherapie-Katheter (Primed, Halberstadt, Deutschland) geschoben, bis dessen Spitze die Angiografie-Schleuse etwa um einen Zentimeter überragt. Der Katheter wird mithilfe einer kleinen Hautnaht fixiert. Außerdem wird die Katheterlänge markiert, sodass potenzielle Dislokationen des Katheters kontrolliert werden können. Nach Positionierung der Katheter erfolgt ein CT (ggf. mit Kontrastmittel) zur Überprüfung der Lage der Katheter. Der Patient wird anschließend zur Bestrahlung in die Strahlentherapie transportiert. Parallel erfolgt die Bestrahlungsplanung an einer speziellen Workstation (Brachyvision™, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) in Zusammenarbeit mit Physikern und Radioonkologen. Hier wird das Zielvolumen markiert und die Bestrahlungsdosis (Gy) definiert. Die Dauer der Bestrahlung ergibt sich aus den vorgenannten Faktoren. Die Strahlendosis an Risikostrukturen (z.B. Kolon, Dünndarm oder Magen) wird ebenfalls vorkalkuliert und ggf. wird die Planung angepasst. Die Bestrahlung der Läsion findet in der Afterloadingtechnik mit einer Iridium¹⁹² Quelle (Gammamed 12i™, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) statt. Abhängig von der Läsionsgröße und der Nachbarschaft zu umliegenden

Strukturen werden als Tumor umschließende Dosis 15Gy oder 20Gy angestrebt. Es besteht die Möglichkeit, zusätzlich zur Läsion selbst, auch den Stichkanal zu bestrahlen (vergleiche Abbildung 1). Diese Option wird besonders genutzt, wenn es im Rahmen der Punktion zu einer Durchstechung der Läsion kommt.

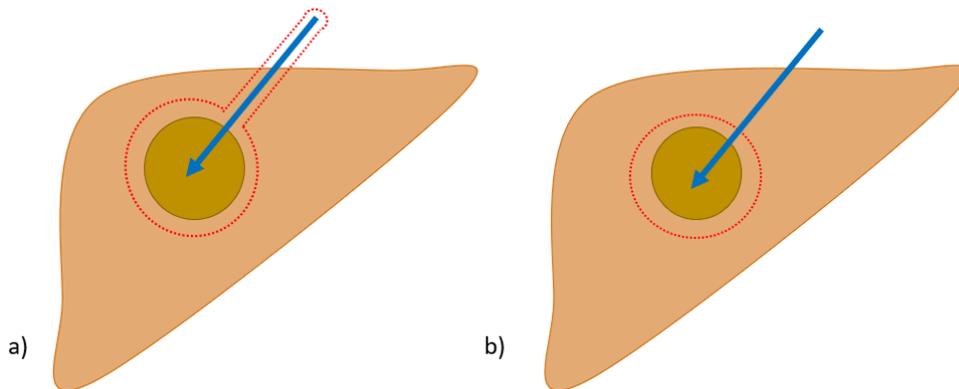


Abbildung 1: Schematische Zeichnung zur Visualisierung der Stichkanalbestrahlung
Schematische Zeichnung einer Leber mit Metastase. a) Einliegender Afterloadingkatheter (blauer Pfeil). Der Katheter wird hier zusätzlich zum Tumor selbst in die Bestrahlung miteingeschlossen (rote Linie). b) Einliegender Afterloadingkatheter (blauer Pfeil). Bestrahlung der Läsion (rote Linie), der Stichkanal selbst wird nicht bestrahlt.

Nach erfolgter Bestrahlung werden die Katheter entfernt und die Stichkanäle mit Gelatin-Torpedos (Gelfoam™, Pfizer Inc., NY, USA) aufgefüllt, um Blutungen zu verhindern. Der Patient wird für 90 Minuten überwacht und im Anschluss auf der Normalstation betreut. Für Patienten nach Papillotomie, nach Anlage einer biliodigestiver Anastomose (BDA), sowie Patienten mit sehr großen, zentralen Tumoren wird ein höheres postinterventionelles Risiko beschrieben (49). Patienten mit biliodigestiver Anastomose (BDA) erhielten in der Mehrheit eine prophylaktische Antibiotikagabe mit Ciprofloxacin (500mg) für Tage. Am Folgetag erfolgen eine erneute Laborkontrolle sowie eine Sonographie des Abdomens. Nach CT-HDRBT erfolgte die erste Bildgebung (meist MRT) im Intervall von 6-12 Wochen. Etwa 12 Wochen nach CT-HDRBT sollte auch eine etwaige ödematöse Schwellung der Läsion abgeklungen sein, sodass der Therapieerfolg beurteilt werden kann (50). Für die Nachsorge wird der Patient für die nächsten 1,5 Jahre zur vierteljährlichen Kontrolluntersuchung eingeladen, bei Rezidivfreiheit wird der Kontrollzeitraum auf 6 Monate, später auf 12 Monate ausgedehnt. Müssen mehrere Läsionen behandelt werden, kann dies individuell entweder zeitgleich oder im Abstand von 6-8 Wochen erfolgen. In ausgewählten Fällen, z.B. bei der Behandlung eines sehr großen hypervaskulären Tumors, wurde CT-HDRBT mit anderen Techniken wie TAE (Transarterial embolization) oder TACE

(conventional TACE (cTACE), Irinotectan-TACE, Drug-eluting bead-TACE (DEB-TACE)) kombiniert.

Vorteile der CT-HDRBT

Die Vorteile der CT-HDRBT liegen vor allem in dem breiten Einsatzspektrum. Eine Vielzahl an unterschiedlicher Tumorentitäten in unterschiedlichen Lokalisationen kann therapiert werden (46, 51-55). In dieser Arbeit wurden u.a. auch Fälle erfasst, in denen die Zielläsion in der Niere oder im Knochen lag. Dabei wurden mithilfe der CT-HDRBT sehr gute lokale Kontrollraten erreicht. In einer Studie von Schnapauff et al. lagen diese bei HCC-Rezidiven nach Resektion bei 95,7% (56). Auch für andere Tumorentitäten hat sich die CT-HDRBT als äußerst wirkungsvoll erwiesen (51-55, 57).

Die Tumorgöße stellt offenbar keine Einschränkung dar, so konnten Colletini et al., auch für große (5-7cm) und sehr große (>7cm) HCC-Tumore lokale Kontrollraten von 92,3% erzielen (45). Bei der Ablation treten aufgrund des Einsatzes von Gammastrahlen keine Kühleffekte, wie beispielsweise bei der RFA, auf, sodass auch Läsionen in der Nähe von Gefäßen oder dem Leberhilus bestrahlt werden können (46). Durch diesen Vorteil kann die CT-HDRBT auch zur Ablation von Lymphknoten in der Nähe großer Gefäße eingesetzt werden (58).

Im Vergleich mit TACE werden bessere Nekroseraten erreicht, was von Denecke et al. in einer Studie mittels pathologischer Beurteilung von Leber-Resektaten aufgezeigt werden konnte (59). Die Milan Kriterien wurden nach CT-HDRBT besser erreicht und auch die Rezidivrate war verglichen mit TACE etwas niedriger, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (60).

Nachteile der CT-HDRBT

Im Rahmen der CT-HDRBT kommt es nur selten zu schweren Einschränkungen der Leberfunktion (radiation-induced liver disease (RILD)) (61, 62). Das RILD präsentiert sich gewöhnlich zwei bis zwölf Wochen nach Therapie mit Hepatomegalie, Aszites und erhöhten Leberenzymen (insbesondere eine Erhöhung der alkalische Phosphatase) (63). Das Risiko für Funktionseinschränkungen nimmt zu, wenn das gesamte Organ bestrahlt wurde (64). Daher sollte das Zielvolumen klar definiert werden, um Kollateralschäden zu minimieren. Außerdem regeneriert sich bestrahltes Lebergewebe im Verlauf von mehreren Wochen, die Parenchymdysfunktion durch die CT-HDRBT ist demnach meist reversibel (65). Auch die wiederholte Anwendung einer CT-HDRBT ist sicher (64). In einer größeren Studie zu Komplikationen im Rahmen der CT-HDRBT mit 192 Patienten konnte kein Fall eines RILD nachgewiesen werden (66). Dennoch kann es durch die Bestrahlung zu Schäden an benachbarten Organen kommen. Beispielsweise führt die Bestrahlung von Magen oder Darmschleimhaut

potenziell zu Ulzerationen oder Gastritiden, doch protektiv können in diesen Fällen Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden (67).

Neben Strahlenschäden kann auch die Intervention selbst zu Komplikationen führen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Therapie zählen Übelkeit und Erbrechen (66). Das Einbringen der Katheter kann zudem zu Blutungen führen. Niedrige Thrombozytenzahlen sowie Leberzirrhose sind Risikofaktoren für postinterventionelle Blutungen (66). Weitere mögliche Komplikationen sind postinterventionelle Infektionen, dabei kann es auch zu Abszessen im bestrahlten Bereich und Cholangitiden kommen (66). In der Literatur zeigt sich, dass Patienten mit biliodigestiver Anastomose (BDA) ein erhöhtes Risiko für post-interventionelle Infektionen aufweisen (68). Außerdem werden Komplikationsraten von 5% für schwere Komplikationen angegeben (51). Insgesamt ist die CT-HDRBT bisher trotzdem als sicheres Verfahren zu werten.

Neben diesen akuten Komplikationen besteht die Möglichkeit, dass durch die perkutane Punktion Tumorzellen verschleppt werden und neue Metastasen im Stichkanal des Katheters entstehen (69). Die Datenlage zu diesem Thema ist in der Literatur bisher uneinheitlich. Zusätzlich gibt es bisher nur wenige Studien, die dieses sog. „Seeding“ nach CT-HDRBT untersucht haben. In einer Studie an 100 Patienten wurde nach interstitieller CT-HDRBT eine Katheter-basierte Seeding Rate von 1,5% angegeben (69).

1.3 Zielentitäten für interventionell-onkologische Verfahren

1.3.1 Hepatozelluläres Karzinom

Weltweit nimmt die Inzidenz an bösartigen Lebertumoren zu (70). Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören chronische Hepatitiden, Alkoholabusus und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) (71). Häufig führen diese Faktoren zu einem zirrhotischen Umbau der Leber, wodurch das Wachstum von Karzinomen begünstigt wird (72). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 9,2-10,7/100.000 Einwohner für Männer und liegt bei 1,6-3,6/100.000 Einwohner für Frauen (31). Zu den kurativen Therapieoptionen gehören Resektion und Organtransplantation (72). Bei 70-80% der Patienten kann eine primäre Resektion aufgrund von multiplen Läsionen, diffusem Tumorwachstum, Inoperabilität bei multimorbiden Patienten oder Leberzirrhose nicht in Betracht gezogen werden (51). Weitere Ausschlusskriterien können extrahepatische Manifestationen oder ein Tumorbefall der Lebergefäße sein (71). Viele Patienten scheiden für Transplantationen aus, da sie die Milan-Kriterien (Einzelläsion ≤ 5 cm oder maximal 3 Läsionen mit einem Durchmesser ≤ 3 cm) nicht erfüllen (60). Diese Kriterien dienen zur Abschätzung des Transplantationserfolgs

(60). Der Mangel an Spenderorganen schränkt diese Therapieoption zudem ein (51, 71, 72). In palliativen Situationen, d.h. bei Patienten mit Fernmetastasen oder einer anderweitig nicht zu kontrollierenden, hepatischen Tumormanifestation, wird den Patienten u.a. eine systemische Therapie mit Sorafenib angeboten (73). Bei fortgeschrittenen Tumorstadien haben auch Immuntherapien, insbesondere Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab an Bedeutung gewonnen (48). Neben diesen etablierten Verfahren haben sich innerhalb der letzten Jahrzehnte verschiedene interventionell-onkologische Verfahren entwickelt, die das therapeutische Spektrum erweitern (56). Die Leitlinie zur Therapie hepatozellulärer Karzinome empfiehlt in frühen Tumorstadien bei bis zu 3 Herden unter 5cm Diameter eine kurative Radiofrequenzablation, wenn eine Resektion nicht möglich ist (19). Bei Patienten ohne kurative Behandlungsoption wird hingegen eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei einem solitären oder multifokalen HCC ohne extrahepatische Metastasierung empfohlen (19). Als Alternative zur TACE, z.B. bei Therapieversagen, kann die SIRT in Erwägung gezogen werden (48). In verschiedenen Studien z.B. SARAH oder SIRveNIB konnte jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Sorafenib gezeigt werden (48). Laut Leitlinien sind lokal-ablative Verfahren zudem adjuvant vor einer Resektion oder zum Bridging vor einer Lebertransplantation einsetzbar (19).

1.3.2 Kolorektales Karzinom

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms (CRC) liegt bei 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr, es ist bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung (74). Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung dieses Tumors gehören Übergewicht, fehlende sportliche Aktivität und Tabakkonsum (75). Zum Diagnosezeitpunkt finden sich in der prätherapeutischen Bildgebung bei 25% der Patienten mit CRC Fernmetastasen, der häufigste Manifestationsort ist die Leber (19%), gefolgt von Lunge (3%) und Peritoneum (9%) (76). Die Leitlinie "Kolorektales Karzinom" des Leitlinienprogrammes Onkologie empfiehlt die RFA als lokalablatives Verfahren bei nicht resektablen Lebermetastasen oder bei nicht operationsfähigen Patienten (77). Das Verfahren kann aber auch primär in Kombination mit einer chirurgischen Resektion eingesetzt werden (77). Einzelne Studien zeigten, dass bei solitären Lebermetastasen mit einer Größe < 3cm mit der RFA ähnliche Erfolge wie mit einer operativen Resektion erzielt werden können, jedoch fehlen hier große randomisierte Kontrollstudien (78). Als palliatives Konzept für Patienten mit einem disseminierten Tumorwachstum in der Leber empfiehlt die Leitlinie den Einsatz einer SIRT im Rahmen von klinischen Studien (77). Studien zeigten hier, dass ein verlängertes medianes Überleben und eine Verzögerung des Progresses erreicht werden

kann (36). Auch die laser-induced thermotherapy (LITT) wird von den Leitlinien bisher nur im Rahmen von Studien empfohlen, da es sich zwar nach Fallserien um eine sichere und wirksame Methode handelt, bisher aber große Studien zum Evidenzvergleich mit der RFA fehlen (77, 79). Colletini et al. zeigen, dass auch die CT-HDRBT eine vielversprechende Therapieoption für kolorektale Lebermetastasen ist, wobei bei 80 Patienten ein progressfreies Überleben von 6 Monaten beobachtet wurde (80).

1.3.3 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau (29% aller Malignome), allein in Deutschland erkranken jedes Jahr 60000 Frauen (81). Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei Frauen bei 12,8% (81). Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen ist die Sterblichkeit beim Mammakarzinom mit 17,8% am höchsten (2). Als kurative Erstlinientherapie wird eine operative Therapie in Kombination mit einer systemischen Therapie oder einer Strahlentherapie angestrebt. Das Therapiekonzept wird individuell an die Patienten angepasst (82). Die Strahlentherapie spielt auch im palliativen Therapiekonzept, z.B. zur Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen, eine wichtige Rolle (83). Fernmetastasen, beispielsweise in der Leber, werden nach Möglichkeit reseziert (84). Laut aktueller Leitlinie kann als Alternative zu einer Resektion von Lebermetastasen auch eine RFA als lokalablatives Verfahren erwogen werden (2, 85, 86). In einer Studie zur Evaluation des Therapieerfolgs von CT-HDRBT bei Lebermetastasen bei Mammakarzinom stellte sich das Verfahren als vielversprechende Therapieoption dar, wobei das mediane, progressfreie Überleben bei 8 Monaten lag (57).

1.4 Tumor Seeding

Durch perkutane Punktion von malignen Läsionen können vitale Tumorzellen dem Katheter bzw. der Punktionsnadel anhaften und beim Zurückziehen des Interventionsgeräts verschleppt werden (87). Solche Stichkanalmetastasen können im Peritoneum, entlang von Muskeln, entlang der Pleura oder im subkutanen Gewebe entstehen (88). Ursächlich dafür kann der weniger starke Zell-Zell-Verband der Tumorzellen verglichen mit dem Normalgewebe sein; Tumorzellen können daher leichter migrieren und neue Zellverbände gründen (89). Ein einziger Tumor kann auf diese Weise bis zu 10000 Tumorzellen streuen (90). Ein weiterer möglicher Pathomechanismus ist der Stichkanal selbst, durch ihn können auch flüssige Anteile des Tumors in das umliegende Gewebe treten (88).

2. Herleitung der Fragestellung

Onkologische Erkrankungen folgen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems als zweithäufigste Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland (91). Mehr als zwei von fünf Frauen und jeder zweite Mann erkrankt im Verlauf seines Lebens an Krebs (92). Das Robert-Koch-Institut (RKI) geht zudem davon aus, dass aufgrund des demografischen Wandels die Inzidenz von Tumorerkrankungen bis 2020 weiter zunehmen wird (93). In den letzten Jahren haben minimalinvasive Verfahren der interventionellen Radiologie in der Therapie von Tumorpatienten an Bedeutung gewonnen (15). Ein häufiges Anwendungsgebiet sind Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren (46, 51-55). Diese Therapieverfahren entsprechen vielen Wünschen der Patienten: kurzer stationärer Aufenthalt, kleine Schnitte, wenig Schmerzen und Nebenwirkungen und geringere Risiken verglichen mit chirurgischen Interventionen (15). Patienten die für eine konventionelle Therapie aufgrund von Multimorbidität oder Inoperabilität nicht in Frage kommen, können daher von lokal-ablativen Verfahren profitieren; im Besonderen bei palliativer Therapiestrategie (94). CT-HDRBT bietet gegenüber anderen ablativen Verfahren viele Vorteile, wie keine Limitation bezüglich der Tumorgröße (45, 95). Außerdem kann das Verfahren auch bei hilus- und gefäßnahen Tumoren eingesetzt werden (44, 46). Bei vorhandener Evidenz zum Outcome ist zur Einordnung des Verfahrens in Therapieregimes eine Risikostratifizierung im Hinblick auf mögliche Komplikationen und Stichkanalmetastasen notwendig (45, 57, 58, 69, 80, 96). Zu geringe Fallzahlen in den bisher durchgeführten Studien lassen nur unzureichende Rückschlüsse auf die Häufigkeit von Komplikationen und Stichkanalmetastasen zu, daher ist eine Analyse anhand großer Fallzahlen geboten.

Im Rahmen dieser Arbeit soll das Auftreten von Komplikationen und Stichkanalmetastasen quantifiziert und im Hinblick auf potentielle Risikofaktoren betrachtet werden.

Folgende Hypothesen sollen dabei untersucht werden:

1. Die CT-HDRBT im Afterloadingverfahren weist im Vergleich zu anderen, ablativen Therapieverfahren geringe Komplikationsraten auf. In der Literatur finden sich bisher Komplikationsraten von ca. 5% (66).
2. Ein potentieller Einflussfaktor für das Auftreten von Komplikationen könnte das bestrahlte Tumolvolumen sein. Bei größeren Tumoren müssen in der Regel mehrere Katheter verwendet werden. Durch die damit einhergehenden, häufigeren Punktionen könnte es daher häufiger zu Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen, kommen.

3. Patienten mit biliodigestiver Anastomose (BDA) sind möglicherweise vulnerabler für das Auftreten von Infektionen nach lokaler Ablation.
4. Es ist eine Seeding-Rate vergleichbar mit anderen lokal-ablativen Verfahren zu erwarten. Die Seeding Rate bei RFA liegt bei 0,0-4,4% (97, 98). Für CT-HDRBT wurde in der Literatur eine Seeding-Rate von 1,5% (auf Katheter-Ebene) angegeben (69).
5. Die Anzahl der verwendeten Katheter könnte die Wahrscheinlichkeit einer Stichkanalmetastasierung steigern. Es wird vermutet, dass durch Bestrahlung des Stichkanals eine Tumorzellverschleppung reduziert werden kann.

3. Methodik

Der Klinik für Radiologie und Strahlenmedizin liegt für diese retrospektive Datenauswertung ein entsprechendes Ethikvotum (Antragsnummer: EA4/089/17) vor. Die Dissertation wurde entsprechend der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis angefertigt.

3.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Mittels elektronisch gespeicherter Patientenakten, Untersuchungsbefunde und Interventionsberichte aus der Klinik für Radiologie und Strahlenmedizin am Virchow-Klinikum wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Datenbank erstellt. Es wurden hierbei verschiedene potentielle Risikofaktoren, wie z.B. Tumorentität oder das Patientenalter erfasst. Mithilfe der erfassten Daten erfolgte anschließend eine Analyse der Häufigkeit von HDRBT-assoziierten Komplikationen und des Auftretens von Stichkanalmetastasen unter Berücksichtigung der angenommenen, potentiellen Risikofaktoren.

3.2 Patientenkollektiv

Die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns eingeschränkt. Für die Untersuchung wurden insgesamt 1106 Patienten erfasst. Die erfassten Parameter sind in Tabelle 1 dargestellt.

Einschlusskriterien:

- Patienten, die sich zwischen 2006 und 2017 einer CT-HDRBT an der Klinik für Strahlenheilkunde an der Charité- Universitätsmedizin Berlin unterzogen haben
- alle Altersgruppen
- alle Tumorentitäten
- elektronisch vorliegende Dokumentation

Ausschlusskriterien:

- Fehlende/unzureichende elektronische Dokumentation

Tabelle 1: In der Studie erhobene Parameter

Patientenspezifische Daten:	Patientennummer Geburtsdatum Geschlecht Alter BDA
Diagnosespezifische Daten	Tumorentität Histopathologischer Befund Letzte Vorbehandlung Letzter Patientenkontakt und Follow Up Todeszeitpunkt
Interventionsbezogene Daten	Interventionsdatum Alter bei Intervention Prä-/Postinterventioneller Quick-Wert, Bilirubin-Wert, PTT-Wert und Thrombozyten-Wert Interventionsregion Kombinationsbehandlung Anzahl behandelter Läsionen Anzahl der verwendeten Katheter Maximale Anzahl der Katheter pro Läsion Zieldosis CTV Maximale Läsionsabdeckung Bestrahlungsvolumen bei 15Gy Läsionsdurchmesser Stichkanalbelegung
Endpunkt Komplikation	SIR Kategorie Art der aufgetretenen Komplikation Zeitpunkt des Auftretens der Komplikation Therapie der Komplikation Outcome nach Komplikation Verlängerung Krankenhausaufenthalt Verlegung auf ITS
Endpunkt Stichkanalmetastasen	Lokalrezidiv mit Auftrittsdatum Therapie des Lokalrezidivs Stichkanalmetastasen mit Auftrittsdatum

Abkürzungen: CTV-Clinical target volume, ITS- Intensivtherapiestation

3.3 Endpunkte der Studie

Primäre Endpunkte dieser Studie sind die Ermittlung der Rate an Komplikationen, die im Rahmen des Verfahrens auftreten, sowie die Anzahl an Stichkanalmetastasen, die auf die CT-HDRBT zurückgeführt werden können.

Als Komplikation wurde jede unerwünschte Folge, die in unmittelbarem Zusammenhang zur durchgeführten Therapie aufgetreten ist, gewertet. Komplikationen, die unmittelbar während oder nach CT-HDRBT auftraten, wie beispielsweise Blutungen aus Kathetereinstichstellen, wurden direkt in den Interventionsberichten vermerkt. Der postinterventionelle Verlauf konnte anhand nachfolgender Befunde in der Bildgebung sowie anhand von Labordiagnostik rekonstruiert werden. Zudem ist er in Arztbriefen, die für jede CT-HDRBT angelegt wurden, beschrieben.

Komplikationen, die außerhalb des stationären Aufenthaltes zur CT-HDRBT auftraten, wie etwa die Entwicklung von Abszessen, sind erfasst worden, sofern die betroffenen Patienten in einer Rettungsstelle der Charité vorstellig wurden oder sie sich mit der Klinik für Radiologie in Verbindung setzten.

Bei der Bewertung der Komplikationen orientiert sich diese Arbeit an der Einteilung von *procedure-related complications (PRC)* nach Beathard et al (92). Dieses Bewertungssystem ist angelehnt an die Klassifikation der *Society of Interventional Radiology (SIR)* in geringe und schwere Komplikationen, wobei das System nach Beathard et al. schwere Komplikationen exakter unterteilt (vergleiche Tabelle 2). Komplikationen werden hiernach anhand zweier systematischer Fragen kategorisiert: Erfordert die Komplikation eine Therapie oder zieht sie Folgeerscheinungen nach sich? Wird diese Frage verneint, kann die Komplikation der Kategorie I zugeordnet werden. Zu dieser Kategorie zählen beispielsweise Hämatome, die durch Einstiche der Katheter verursacht werden. Wird die Frage bejaht, schließt sich eine zweite Frage an: War der Umfang der notwendigen Therapie zur Behandlung der aufgetretenen Komplikation gering (Kategorie II), intermediär (Kategorie III), groß (Kategorie IV) oder hatte die Komplikation das Versterben des Patienten zur Folge (Kategorie V) (92)? Aufgetretene Komplikationen wurden bezüglich der Art der Komplikation, dem Auftrittszeitpunkt, der notwendigen Therapie, etwaiger Krankenhausaufenthalte, einschließlich Aufenthalte auf der Intensivstation sowie dem Outcome nach Therapie erfasst. Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung anhand des zeitlichen Auftretens. Traten Komplikationen am gleichen Tag auf, wurden diese als perinterventionelle Komplikationen gewertet. Komplikationen im weiteren Verlauf wurden als postinterventionelle Komplikationen definiert.

Tabelle 2: Bewertung interventionsassoziierter Komplikationen nach Beathard et al.

Kategorie 1	Keine Therapie, keine Konsequenz oder nachteilige Folgeerscheinungen
Kategorie 2	Erfordert ungeplante Erhöhung der Zuwendung in geringem Maße, Minimale Konsequenz oder nachteilige Folgeerscheinungen
Kategorie 3	Erfordert ungeplante Erhöhung der Zuwendung in intermediärem Maße, intermediäre Nebenwirkungen, schließt Hospitalisierung über Nacht zur Beobachtung und kleinere Krankenhausaufenthalte ein
Kategorie 4	Erfordert eine ungeplante Erhöhung der Zuwendung in hohem Maße, starke Nebenwirkungen, verlängerter Krankenhausaufenthalt (> 48 Stunden)
Kategorie 5	Tod im direkten oder indirekten Zusammenhang mit dem Verfahren

Zur Identifikation potentieller Risikofaktoren als sekundäre Endpunkte wurden diesbezügliche Subgruppenanalysen der Komplikationskategorien Blutung und Infektion durchgeführt.

Der zweite, primäre Endpunkt dieser Studie ist die Quantifizierung des Auftretens von Stichkanalmetastasen. Grundlage ihrer Identifikation ist das Planungs-CT, das nach Einbringen der Katheter bei jedem Patienten durchgeführt wurde. Durch Follow-Up-Bildgebung konnte der Verlauf der Katheter und deren Lagebeziehung zu benachbarten Strukturen nachvollzogen und Zusammenhänge zu neu aufgetretenen Metastasen hergestellt werden. Ergänzende Informationen sind dem Bestrahlungsplan entnommen worden (vergleiche Abbildung 2). Der Bestrahlungsplan wird für jeden Patienten in Zusammenarbeit von Operateur und zuständigem Physiker erstellt. Der Bestrahlungsplan definiert Dosis, Zielvolumen sowie das Ausmaß der Bestrahlung von Risikoorganen (z.B. Darm oder Magen).

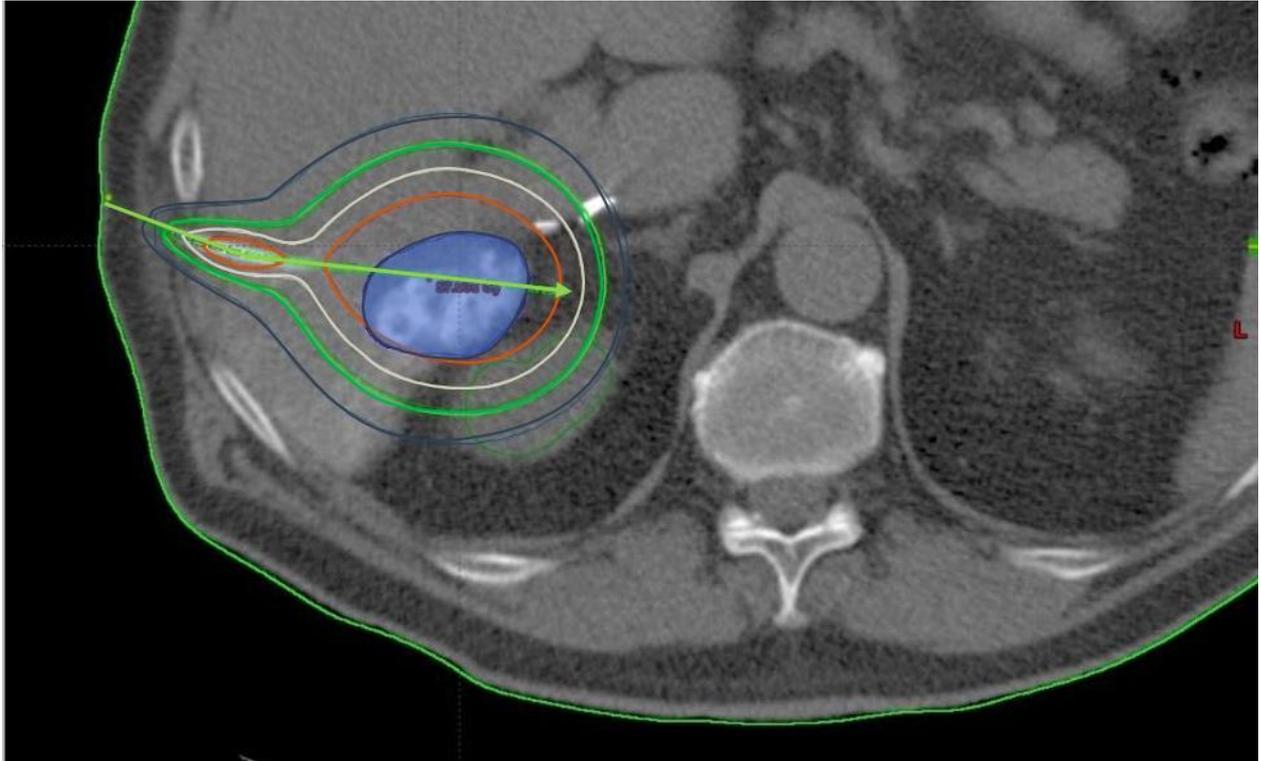


Abbildung 2: Bildbeispiel eines Bestrahlungsplan

Raumforderung in der Leber. Grüner Pfeil: eingebrachte Katheter, blau hinterlegt: Tumor, rote Umrandung: Isodosis 15Gy, weiße Umrandung: Isodosis 10Gy, grüne Umrandung: Isodosis 7,5Gy, blaue Umrandung: Isodosis 5Gy. Hier mit Bestrahlung des Stichkanals.

Als Stichkanalmetastase wurde jede neue Metastase, außerhalb des Zielorgans, im Verlauf eines vormals einliegenden Brachytherapie-Katheters definiert. Es wurden nur Metastasen außerhalb des bestrahlten Organs betrachtet. Eine Peritonealkarzinose war aus selbigem Grund Ausschlusskriterium für eine Wertung als Stichkanalmetastasierung. Die Lage von neu aufgetretenen Metastasen wurde dabei mit dem vorhandenen Bestrahlungsplan und dem Planungs-CT auf Korrelation geprüft.

Als sekundärer Endpunkt wurde in diesem Zusammenhang der zeitliche Abstand zwischen CT-HDRBT und Auftreten der Stichkanalmetastase erfasst.

3.4 Informationsquellen

Für die Datenerhebung wurde auf verschiedene Informationssysteme zurückgegriffen, die im klinischen Alltag der Charité genutzt werden. Mithilfe des *Radiologie-Informationssystems (RIS)* wurde auf die notwendigen Patientendaten zugegriffen und mittels Schnittstelle zum *Picture Archiving and Communication System (PACS)* gleichzeitig die entsprechende Bildgebung angefordert. Neben dem Zugriff auf das RIS/PACS sind weitere Patientendaten, wie Arztbriefe oder Laborausdrucke, aus dem Patientenverwaltungssystem der Charité (SAP) bezogen worden.

Die Feststellung der Todesdaten erfolgte anhand der Internetseite des *Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS)*. Genaue Informationen zum Ablauf der CT-HDRBT, zu den Bestrahlungsplänen, zu Korrespondenzen mit Hausärzten und Onkologen oder Angehörigen der Patienten sind der Ambulanz-Datenbank der Klinik für Radiologie (ASENA) entnommen worden.

Die gesammelten Informationen wurden in einer Excel-Tabelle zusammengeführt und anonymisiert. Im Anschluss erfolgte eine statistische Auswertung mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 24 für Windows 10 (IBM Corp., Armonk, NY; USA).

3.5 Statistische Methoden

Viele der eingeschlossenen Patienten sind mehrfach mit einer CT-HDRBT behandelt worden. In dem ursprünglichen Datensatz waren demnach verbundene und unverbundene Variablen enthalten. Um auf statistische Modelle, die den Umfang dieser medizinischen Dissertation übersteigen würden, zu verzichten, wurde in Abstimmung mit dem Institut für Bioinformatik eine Baseline-Analyse durchgeführt. Es wurden alle Fälle ausgewertet, in denen sich der Patient zum ersten Mal einer CT-HDRBT unterzog. Die Zahl der ausgewerteten CT-HDRBT entspricht demnach dem Patientenkollektiv mit 1106 Patienten. Die Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Statistics 24. Die erfassten Daten wurden deskriptiv und explorativ ausgewertet. Die Deskription des Datensatzes erfolgte für quantitative Variablen mithilfe der gängigen Lage- (Median, Mittelwert) und Streuungsmaße (IQR, Minimum, Maximum, Standardabweichung). Qualitative Variablen wurden durch Häufigkeitstabellen beschrieben. Anschließend wurden die Daten durch Diagramme und Tabellen visualisiert. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten teilweise nicht alle Parameter für jeden Patienten erhoben werden. In dieser Arbeit werden daher nur die gültigen Prozente angegeben. Durch die deskriptive Statistik wurden Zusammenhänge und Unterschiede deutlich, die im Anschluss mithilfe statistischer Tests überprüft wurden. Es wurde keine Bonferroni-Adjustierung der p-Werte durchgeführt. Für diese Arbeit wurde ein p-Wert von $p=0,05$ festgelegt. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde die Nullhypothese H_0 abgelehnt und die Alternativhypothese H_1 angenommen. Da es sich um einen explorativen Ansatz handelt, haben die Ergebnisse keinen beweisenden Charakter. Eine Zusammenfassung der durchgeführten statistischen Tests ist in Tabelle 3 aufgeführt. Für den Vergleich der Laborparameter vor und nach der CT-HDRBT wurde der Wilcoxon-Test für nichtparametrische, verbundene Stichproben durchgeführt. Für die signifikant getesteten Variablen ist für den jeweiligen Endpunkt ein Regressionsmodell erstellt worden. Für die Endpunkte

Stichkanalmetastasen, Komplikationen, Blutungen und Infektionen wurde dazu eine logistische Regression durchgeführt.

Tabelle 3: Überblick über die verwendeten statistischen Tests und die getesteten Variablen

Endpunkt	Test	Variablen
Stichkanalmetastasen	Chi-Quadrat Test	Geschlecht, Tumorentität, Vorbehandlung, Interventionsregion, Kombinationsbehandlung
	Mann Whitney U	Patientenalter, Anzahl der Katheter pro CT-HDRBT, max. Anzahl Katheter pro Läsion, Durchmesser der Läsion, Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen, Bestrahlungsvolumen 15Gy sowie 20Gy, Abdeckung, CTV
Komplikationen	Chi-Quadrat Test	Geschlecht, Tumorentität, Vorbehandlung, Interventionsregion, Kombinationsbehandlung, BDA
	Mann Whitney U	Patientenalter, Anzahl der Katheter pro CT-HDRBT, max. Anzahl Katheter pro Läsion, Durchmesser der Läsion, Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen, Zieldosis, CTV
Blutung	Chi-Quadrat Test	Geschlecht, Tumorentität
	Mann Whitney U	Patientenalter, Anzahl der Katheter pro CT-HDRBT, max. Anzahl Katheter pro Läsion, CTV, Durchmesser der Läsion, Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen
Infektion	Chi-Quadrat Test	Geschlecht, BDA
	Mann Whitney U	Anzahl der Katheter pro CT-HDRBT, max. Anzahl Katheter pro Läsion, CTV, Durchmesser der Läsion

Dargestellt sind die statistischen Tests und Variablen bei der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die beiden Endpunkte Stichkanalmetastasen und Komplikationen. Des Weiteren sind die Tests für die Komplikationssubgruppenanalyse Blutung und Infektion gezeigt.

Abkürzungen: CTV- clinical target volume, BDA- Biliodigestive Anastomose

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten zum Patientenkollektiv

Insgesamt wurden für diese Studie 1106 Patienten erfasst, die sich in der radiologischen Abteilung am Campus Virchow Klinikum der Charité einer CT-HDRBT unterzogen haben. Für epidemiologische Daten vergleiche Tabelle 4. 12 CT-HDRBT sind u.a. aufgrund zu starker Schmerzen oder mangelnder Compliance abgebrochen worden. Diese wurden erfasst und der Abbruch der CT-HDRBT als Komplikation gewertet.

Tabelle 4: Erfasstes Patientenkollektiv mit epidemiologischen Daten

Charakteristikum	Kategorie	n	%
Alter	Median [min, max], Jahre	67,2 [16,7; 90,1]	-
	IQR	15,8	
	MW ± SD	65,8 ± 11,4	
Geschlecht	Weiblich/ Männlich	424/ 682	38,3/ 61,7
Tumorentität	HCC	401	36,3
	CRC	262	23,7
	Mammakarzinom	107	9,7
	Andere	336	30,3
BDA	BDA/ Keine BDA	1042/59	94,6/5,4
Interventionsregion	Leber	1044	94,6
	Lunge	32	2,9
	Lymphknoten	12	1,1
	Andere	18	1,4
Vorbehandlung	Keine Vorbehandlung	336	32,7
	Systemisch	426	41,4
	Chirurgisch	126	12,3
	Interventionell-radiologisch	140	13,6
Kombinationsbehandlung	Keine	977	88,9
	cTACE	58	5,3
	DEB-TACE	30	2,7
	Irinotecan -TACE	30	2,7
	TAE	4	0,4
Behandelte Läsionen pro CT-HDRBT	Minimale Anzahl	1 Läsionen	67,7
	Durchschnitt	1 Läsionen	
	Maximale Anzahl	5 Läsionen	0,1
Follow Up	Median	13,8 Monate	-

Insgesamt wurden 1106 Patienten erfasst. Die Mehrheit der Patienten war männlich, das Durchschnittsalter betrug im Median 67,2 Jahre. Die meisten Patienten litten an einem HCC. In der Mehrheit der Fälle wurde eine Läsion behandelt.

Abkürzungen: IQR-Interquartil range, min-minimum, max-maximum, SD-standard deviation, MW-Mittelwert, cTACE- Conventional transarterial chemoembolization, DEB-TACE- Drug-eluting bead transarterial chemoembolization, Irinotecan-TACE- Ironotecan-transarterial chemoembolization, TAE-

Transarterial embolisation, BDA- Biliodigestive Anastomose, HCC- Hepatocellular carcinoma, CRC- Colorectal carcinoma

Die Patienten waren bei CT-HDRBT im Median 67,2 Jahre alt. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 16,7 Jahre, das des ältesten Patienten 90,1 Jahre. Die überwiegende Anzahl der Patienten war männlich (61,7%) (vergleiche Tabelle 4).

In der Mehrheit der CT-HDRBT wurde eine einzige Läsion (67,7%) und maximal 5 Läsionen gleichzeitig behandelt (vergleiche Abbildung 3).

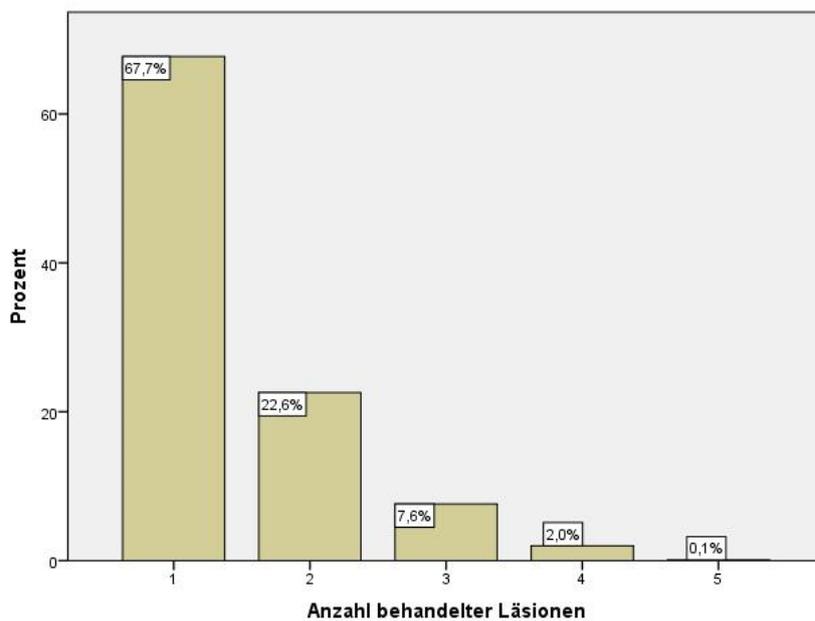


Abbildung 3: Anzahl behandelter Läsionen pro CT-HDRBT

Die am häufigsten behandelten Tumorentitäten waren in absteigender Reihenfolge das hepatozelluläre Karzinom (36,3%), das kolorektale Karzinom (23,7%) und das Mammakarzinom (9,7%). Weitere therapierte Tumorentitäten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Übersicht über die in der Studie erfassten Tumorentitäten mit mind. 10 Fällen

Tumorentität	n	%
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	401	36,3
Kolorektales Karzinom (CRC)	262	23,7
Mammakarzinom	107	9,7
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)	89	8,0
Neuroendokriner Tumor	45	4,1
Pankreaskarzinom	42	3,8
Nierenzellkarzinom	23	2,1
Ovarialkarzinom	21	1,9
Magenkarzinom	17	1,5
Sarkom	11	1,0
Karzinom des gastroösophagealen Übergang	11	1,0
Zökumkarzinom	11	1,0
Bronchialkarzinom	11	1,0
Andere*	55	4,9

Abkürzungen: n-Anzahl, Andere*: Malignes Melanom, Dünndarmkarzinom, Aderhautmelanom Urothelkarzinom, CUP, Schilddrüsenkarzinom, GIST, Endometriumkarzinom, Prostatakarzinom, Oropharynxkarzinom, ACC, Hämangioperizytom, Cervixkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, SFT, Parotiskarzinom, Thymom, Nebennierenkarzinom, Lymphom, Sinusnasales Karzinom, Nasopharynxkarzinom.

Insgesamt 59 Patienten des Kollektivs hatten eine BDA, das entspricht 5,4% der Patienten.

In der Mehrheit der Fälle befand sich die Zielläsion in der Leber (94,6%), gefolgt von Läsionen in der Lunge (2,9%) und Lymphknotenmanifestationen (1,1%) (vergleiche Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der Interventionsregionen mit Angabe der Häufigkeit

Interventionsregion	n	%
Leber	1044	94,6
Lunge	32	2,9
Lymphknoten	12	1,1
Mediastinale Raumforderung	3	0,3
Weichteilmetastase	3	0,3
Nebenniere	3	0,3
Peritoneale Läsion	2	0,2
Ossäre Läsion	2	0,2
Wirbelkörper	1	0,1
Niere	1	0,1
Pleura	1	0,1

Abkürzungen: n-Anzahl

In den meisten Fällen wurden im Median 2 Katheter pro Intervention verwendet (36,4%). Die maximale Anzahl an Kathetern pro einzelner Läsion lag mehrheitlich bei einem Katheter (46,3%). In 31,5% wurden maximal zwei Katheter pro Läsion und in 15,6% der CT-HDRBT wurden maximal drei Katheter pro Läsion verwendet. Maximal wurden 13 Katheter für eine Läsion verwendet (n= 1; 0,1%). Eine Zusammenfassung der technischen Details der CT-HDRBT ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Zusammenfassung der technischen Parameter der CT-HDRBT

Zieldosis (Gy)	CTV (ml)	Maximale Läsionsabdeckung (%)	Bestrahlungsvolumen (20Gy)	Bestrahlungsvolumen (15 Gy)
n = 1090	n = 980	n = 997	n = 659	n= 931
20,0	33,0	99,7	87,6	140,0
[10,0;25,0]	[0,1;1429,6]	[35,0; 100,0]	[2,8; 1692,0]	[5,0; 877,0]
18,42 ± 2,5	73,0 ± 124,3	96,2 ± 8,6	114,5 ± 107,2	184,4 ± 149,3

Legende:

Median

[Minimum; Maximum]

Mittelwert ± Standardabweichung

Abkürzungen: n-Anzahl

Der Durchmesser der größten behandelten Läsion pro CT-HDRBT lag im Median bei 38 mm. Die Summe der Durchmesser aller behandelten Läsionen war im Median bei 46 mm (vergleiche Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht über die Durchmesser der mit CT-HDRBT behandelten Läsionen

Maximaler Durchmesser der größten Läsion (mm)	Summierter Gesamtdurchmesser (mm)
38,0 [2,0; 144,0]	46,0 [2,0; 162,0]
31,0	37,0
42,6 ± 25,0	50,8 ± 27,5

Legende:

Median [Minimum; Maximum]

Interquartilsabstand

Mittelwert ± Standardabweichung

Die Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt der CT-HDRBT bereits vorbehandelt (68,3%). Eine Vielzahl der Patienten hatte im Verlauf ihrer Erkrankung bereits eine systemische Therapie erhalten (41,1%). 12,3% der Patienten waren chirurgisch und 13,6% mit interventionell-

radiologischen Verfahren vorbehandelt worden. Erfasst wurde daher die zuletzt verwendete systemische oder lokal auf die Interventionsregion gerichtete Therapie.

In einigen Fällen wurde CT-HDRBT mit anderen minimal-invasiven Therapieformen kombiniert. In 5,3% erfolgte die Kombination mit cTACE, in 2,7% mit DEB-TACE, in 2,7% mit Irinotecan-TACE und in 0,3% mit TAE. Bei 88,8% der Interventionen wurde die CT-HDRBT allein angewendet.

4.2 Statistische Auswertung der Komplikationen nach CT-HDRBT

Bei dem Großteil der CT-HDRBT traten keine Komplikationen auf (84,8%). Kam es zu Komplikationen, handelte es sich in der Mehrheit der Fälle um Komplikationen der Kategorie 1 gemäß SIR-Kriterien, bei denen keine Therapie notwendig war (9,7%). Die Verteilung auf die verschiedenen Kategorien ist in Abbildung 4 dargestellt.

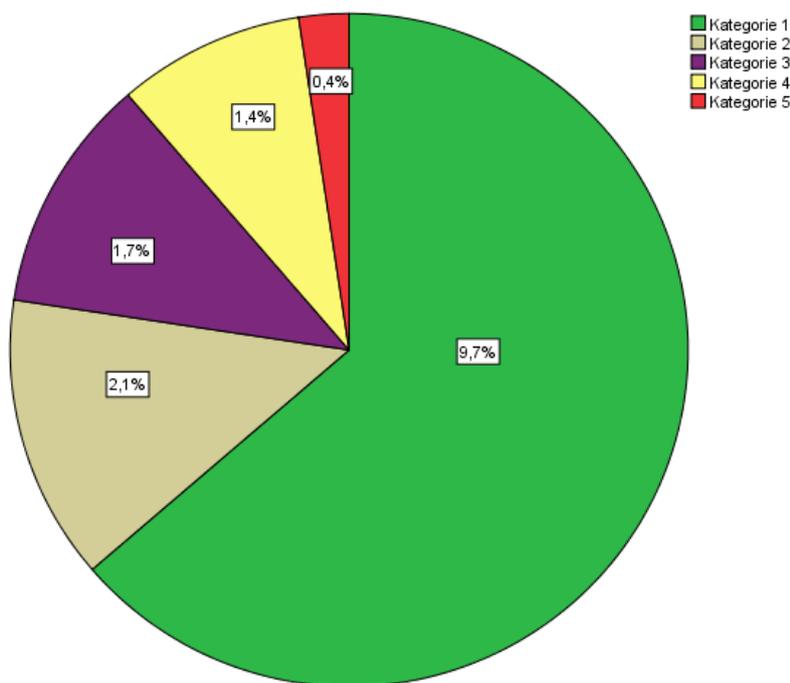


Abbildung 4: Komplikation im Rahmen der CT-HDRBT kategorisiert nach Beathard et al. Für Legende vergleiche Tabelle 2.

Die drei häufigsten Komplikationen waren Blutungen (inklusive Hämatomen), Infektionen und verlängerte postoperative Schmerzen. Die Verteilung der drei häufigsten Komplikationen über die einzelnen Kategorien ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht über die häufigsten Komplikationen untergliedert nach SIR-Kategorie

	Blutung	Infektion	Schmerzen	Andere*
Kategorie 1	n=42 39,3%	n=4 3,7%	n=19 17,8%	n=42 39,2%
Kategorie 2	n=8 34,8%	n=8 34,8%	n=1 4,3%	n=6 26,1%
Kategorie 3	n=5 26,3%	n=9 47,4%	-	n=5 26,3%
Kategorie 4	n=5 33,3%	n=6 40,0%	-	n=4 26,7%
Kategorie 5	n=2 50,0%	n=2 50,0%	-	-

*Andere: Leberfunktionseinschränkung, Cholestase, Schüttelfrost/Fieber, Gallengangsverletzung, Blutdruckentgleisung, Durchgangssyndrom, gastrointestinale Beschwerden, Pneumothorax, Bestrahlungsschäden, Arterioportale Fistelung, Gastritis, Synkope, Pleuraerguss.

Komplikationen wurden nach Auftrittszeitpunkt in peri- und postinterventionelle Komplikationen aufgeteilt. 4,8% der Komplikationen traten im postinterventionellen Verlauf auf, während 10,6% periinterventionell aufgetreten sind. Zu den häufigsten periinterventionellen Komplikationen gehörten Blutungen, die häufigste postinterventionelle Komplikation waren Infektionen (vergleiche Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeiten der peri- und postinterventionell aufgetretenen Komplikationen

Art der Komplikation	Periinterventionell n=117	Postinterventionell n=55
Blutung	n=62 53,0%	
Infektion	n=8 6,8%	n=21 39,6%
Leberfunktionseinschränkung/Versagen	n=2 1,7%	n=9 17,0%
Schmerzen	n=14 12,0%	n=7 13,2%
Strahlenschaden Thorax/Lunge		n=6 11,3%
Pneumothorax	n=7 6,0%	
Abbruch der Intervention	n=7 6,0%	
Strahlenschaden Leber		n=3

Art der Komplikation	Periinterventionell n=117	Postinterventionell n=55
		5,7%
Cholestase	n=1 0,9%	n=3 5,7%
Osteonekrose		n=2 3,8%
Fieber	n=4 3,4%	
Blutdruckentgleisung	n=3 2,6%	
Gastrointestinale Beschwerden	n=3 2,6%	
Synkope		n=1 1,9%
Strahlenschaden Niere		n=1 1,9%
Pleuraerguss	n=2 1,7%	
Arterioportale Fistel	n=1 0,9%	
Gastritis	n=1 0,9%	
Durchgangssyndrom	n=1 0,9%	
Gallengangsverletzung	n=1 0,9%	

Abkürzung: n-Anzahl

Insgesamt ist es bei 14,2% der Frauen und bei 16,2% der Männer zu Komplikationen gekommen ($p=0,370$), das mediane Alter der Patienten bei Intervention mit Komplikationen lag bei 68,0 Jahren (MW $66,0 \pm 11,2$; vergleiche komplikationsloser Verlauf: Median 67,0 Jahre, MW $65,8 \pm 11,4$; $p=0,844$). In den vorgenannten Fällen hatten die meisten Patienten ein HCC (38,8%) oder ein kolorektales Karzinom (20,6%, $p=0,132$).

In beiden Gruppen wurden im Median 2 Katheter pro Intervention verwendet ($p=0,011$). Die Anzahl der Katheter pro Läsion lag in beiden Gruppen im Median bei 2 ($p=0,096$).

Bei Interventionen, in denen die Leber die Interventionsregion war, traten häufiger Komplikationen auf (89,9%; $p=0,032$). Eine Zusammenfassung der Komplikationshäufigkeiten nach Interventionsregionen ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Häufigkeiten der unkomplizierten und komplizierten Verläufe für die drei häufigsten Interventionsregionen.

Interventionsregion	Unkomplizierter Verlauf	Komplizierter Verlauf
Leber n = 1040	n= 889 85,5%	n = 151 14,5%
Lunge n = 32	n = 21 65,6%	n = 11 34,4 %
Lymphknoten n= 12	n = 10 83,3%	n = 2 16,7%

Abkürzungen: n-Anzahl

Das CTV lag bei Patienten, die Komplikationen entwickelt haben, im Median bei 46,9 ml (MW 103,6 ± 175,4) und damit signifikant über dem der Patienten ohne Komplikationen (Median 32,0; MW 67,2 ± 111,0; p=0,006).

Patienten mit Komplikationen hatten zudem im Median einen größeren maximalen Tumordurchmesser (Median 42 mm, MW 48,5 ± 27,0), als Patienten mit komplikationslosem Verlauf (Median 37,0 mm, MW 41,6 ± 24,6, p = 0,001). Patienten mit Komplikationen wiesen einen größeren summierten Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen auf (Median 55,0 mm; MW 57,8 ± 28,3), als Patienten mit komplikationslosem Verlauf (Median 45,0 mm, MW 49,5 ± 27,2; p < 0,001).

Patienten mit BDA hatten häufiger Komplikationen (22,0%) als Patienten ohne BDA (14,9%, p= 0,138).

Für die Regressionsanalyse wurden daher Modelle mit den folgenden Variablen erstellt: Anzahl der Katheter pro Intervention, Interventionsregion, CTV, Maximaler Tumordurchmesser sowie der summierte Gesamtdurchmesser. Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes (p = 0,001) als auch die Variable summierter Gesamtdurchmesser (p = 0,001) signifikant ist. Steigt der summierte Gesamtdurchmesser um eine Einheit, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen mit einer Odds Ratio von 1,010 zu. Eine Zusammenfassung der Regressionsmodelle ist in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 12: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluation von Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert

	Anzahl der Katheter pro Intervention	0,476	1,080	0,874	1,334
	Interventionsregion	0,062	1,143	0,993	1,316
	CTV	0,205	1,001	0,999	1,003
	Summierter Gesamtdurchmesser	0,227	1,008	0,995	1,021
	Maximaler Tumordurchmesser	0,574	0,996	0,981	1,010
	Konstante	<0,001	0,109		
Schritt 4	Interventionsregion	0,071	1,138	0,989	1,308
	Summierter Gesamtdurchmesser	0,001	1,010	1,004	1,016
	Konstante	<0,001	0,097		

Rückwärtsgerichtete logistische Regression. Anzahl der Katheter pro Intervention, Interventionsregion, CTV, Summierter Tumordurchmesser und Maximaler Tumordurchmesser sind Variablen in diesem logistischen Regressionsmodell. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Zwischenschritte verzichtet. Im letzten Schritt blieben nur der summierte Gesamtdurchmesser und die Konstante als Teil der Gleichung erhalten. Es wurde festgestellt, dass der summierte Gesamtdurchmesser eine signifikante Variable ($p=0,001$) mit einer Odds ratio von 1,010 ist.

Abkürzungen: Sig-significance, CTV-clinical target volume

Tabelle 13: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluation von Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für Odds ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	Summierter Gesamtdurchmesser	0,001	1,010	1,004	1,016
	Konstante	<0,001	0,113		

Vorwärtsgerichtete logistische Regression. Nur die Konstante sowie der summierte Tumordurchmesser sind Variablen in diesem logistischen Regressionsmodell. Es wurde festgestellt, dass der summierte Gesamtdurchmesser eine signifikante Variable ($p=0,001$) mit einer Odds ratio von 1,010 ist.

Abkürzungen: Sig-significance.

Subgruppenanalyse Blutung

Insgesamt traten in 62 Fällen Blutungen auf (5,6%). Ein Fallbeispiel für eine periinterventionelle Blutung ist in Abbildung 5 dargestellt. In der Subgruppenanalyse Blutung konnten keine Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen evaluiert werden.

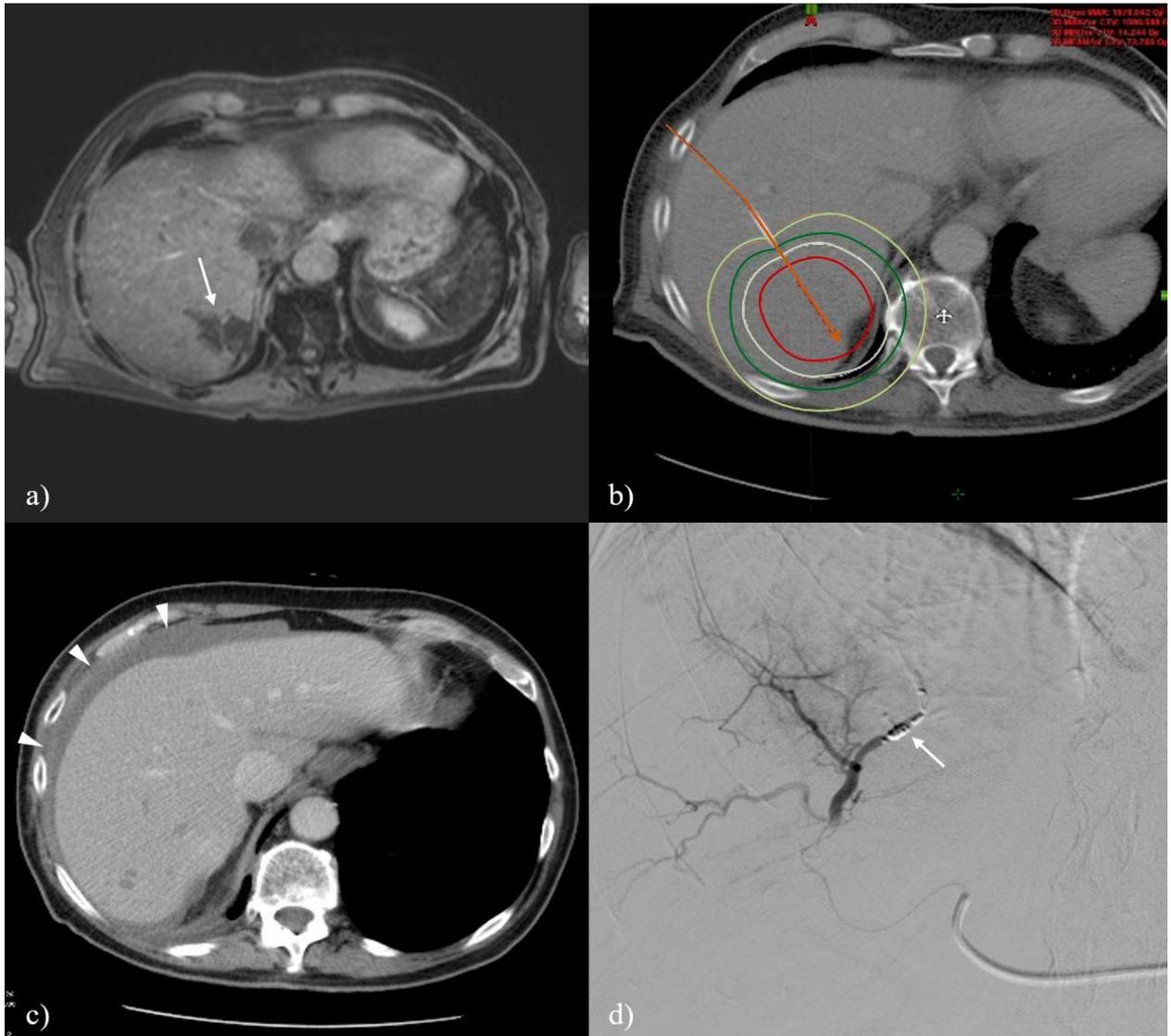


Abbildung 5: Fallbeispiel einer Blutung im Rahmen einer CT-HDRBT

75-jähriger männlicher Patient mit HCC a) MRT (T1), Pfeil: HCC in Lebersegment VII b) Bestrahlungsplan: das CTV von 53,3 ml wurde mit einer Dosis von mindestens 15 Gy zu 99,95% abgedeckt. Bestrahlungsvolumina farbig hervorgehoben. (Hier ohne Bestrahlung des Stichkanals) c) CT nach Intervention, freie Flüssigkeit perihepatisch bis 18mm Saumbreite (Pfeilspitzen), kein Nachweis eines aktiven Kontrastmittel-Extravasats. Aufgrund eines Hb-Abfalls wurde die Indikation zur Angiographie gestellt. d) Angiographie, Darstellung der A. hepatica dextra mit Mikrokatheter und selektive Sondierung der Segmentarterie 7 mit Mikrokatheter. Transarterielle Embolisation (TAE) mit Contour-Partikeln und 4 Coils bis zur Stase, Coils mit Pfeilspitze markiert.

Subgruppenanalyse Infektion

Insgesamt kam es bei 29 Patienten zu Infektionen (2,6%). Ein Fallbeispiel für eine postinterventionelle Infektion ist in Abbildung 6 dargestellt.

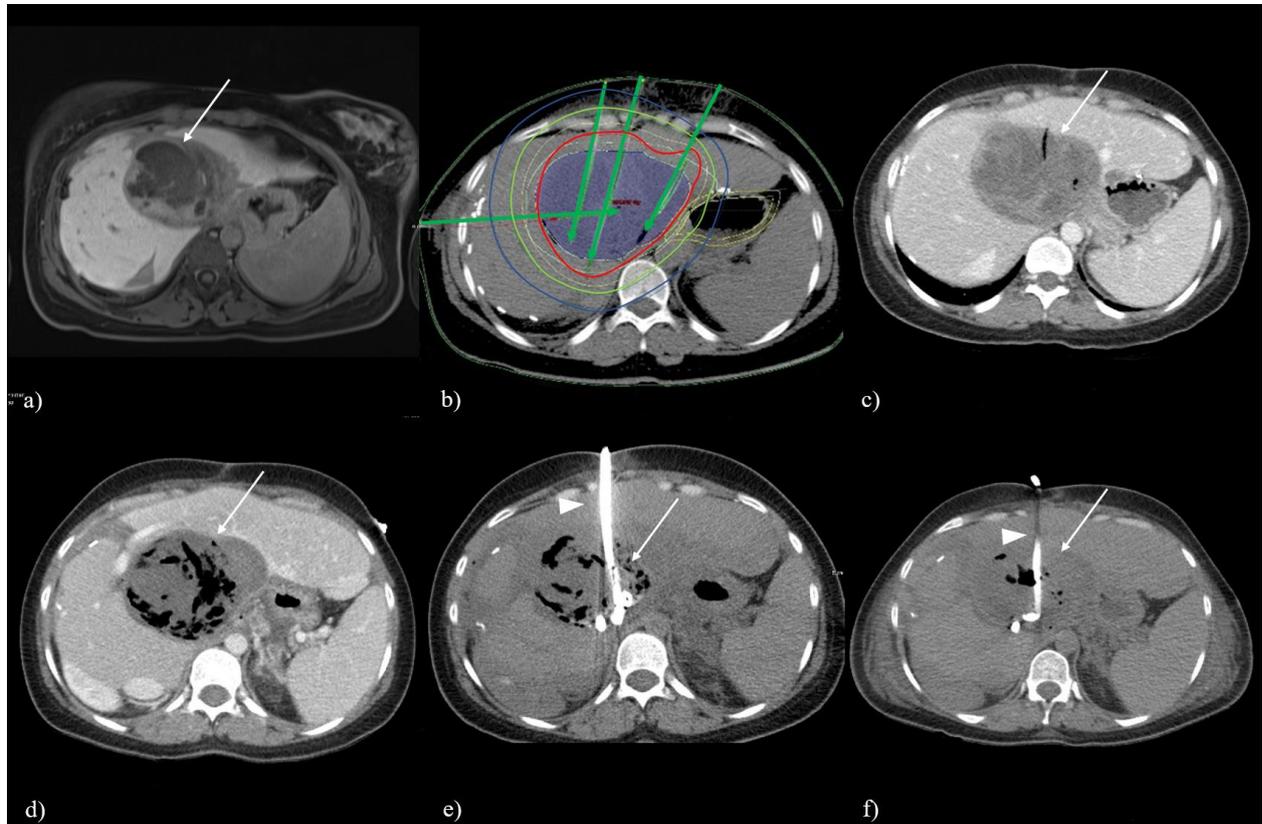


Abbildung 6: Fallbeispiel einer postinterventionellen Infektion nach CT-HDRBT

30-jährige Patientin mit Rhabdomyosarkom. a) MRT (T1 Gd-EOB Spätphase), Pfeil: Lebermetastase in Segment IV (109x109x75mm). b) Bestrahlungsplan: Das CTV von 536 ml wurde mit einer Dosis von mindestens 15Gy zu 39.8% abgedeckt, Bestrahlungsvolumina farblich hervorgehoben. c) CT, 2 Tage nach Intervention, Pfeilspitze: geringe intrafokale Luftansammlung entlang der Punktionsstellen sowie intraparenchymatöse Flüssigkeitskolektion entlang des Katheterverlaufs. d) CT 8 Tage nach Intervention, deutlich progrediente, grobblasige Lufteinschlüsse, im kurzen Verlauf Größenkonstanz der Läsion, somit Verdacht auf eine Superinfektion der behandelten Lebermetastase (Pfeil), Indikation zur CT-gestützten Drainage. e) CT-gesteuerte Punktion der hepatischen Abszessformation mit 18G-Trokarnadel und Einlage von zwei gekrümmten 16F-Saug-Spül-Drainagen (Pfeilspitze) über Führungsdrähte in die superinfizierte Läsion (Pfeil). Zudem Beginn einer antibiotischen Therapie mit Tazobac und Ciprofloxacin; in der mikrobiologischen Diagnostik konnte *C. perfringens* nachgewiesen werden, die antibiotische Therapie wurde um Clindamycin und Metronidazol erweitert. f) CT 12 Tage nach Intervention; regrediente Lufteinschlüsse bei Größenkonstanz der Abszesshöhle (Pfeil), weiterhin einliegende Drainage (Pfeilspitze).

Patienten mit BDA entwickelten im postinterventionellen Verlauf signifikant häufiger Infektionen als Patienten ohne BDA (Patienten mit BDA 15,3%, ohne BDA 1,9%; $p < 0,001$). Darüber hinaus konnten keine potentiellen Einflussfaktoren für das Auftreten von postinterventionellen Infektionen gefunden werden.

In das Regressionsmodell ist die Variable BDA eingegangen. Das Modell ist als Ganzes und für die Variable BDA signifikant. Das Vorhandensein einer BDA ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion mit einer Odds Ratio von 10,885 (vergleiche Tabelle 14 und Tabelle 15).

Tabelle 14: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von interventionsassoziierten Infektionen.

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für Odds ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	BDA	<0,001	9,198	3,985	21,228
	Konstante	<0,001	0,020		

Rückwärtsgerichtete logistische Regression. Nur die Konstante und die Variable BDA sind Variablen in diesem logistischen Regressionsmodell. Die Odds ratio für die Variable BDA beträgt 9,198 ($p < 0,001$).
Abkürzung: BDA- biliodigestive Anastomose, Sig-significance.

Tabelle 15: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von interventionsassoziierten Infektionen.

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	BDA	<0,001	9,198	3,985	21,228
	Konstante	<0,001	0,020		

Vorwärtsgerichtete logistische Regression. Nur die Konstante und die Variable BDA sind Variablen in diesem logistischen Regressionsmodell. Die Odds ratio für die Variable BDA beträgt 9,198 ($p < 0,001$).
Abkürzung: BDA- biliodigestive Anastomose, Sig-significance.

Vergleich der prä- und postinterventionellen Laborwerte

Zur Beurteilung von Leberfunktion und Gerinnung wurden vor und nach der Intervention Quick-Wert, PTT-Wert, Thrombozyten-Wert und Bilirubin-Wert erfasst. Der Quick-Wert nahm im Median im Rahmen der Intervention signifikant ab (Wilcoxon-Test, $p = 0,000$), blieb jedoch im Referenzbereich der Charité. Die PTT-Zeit nahm im Vergleich zum Ausgangswert signifikant zu (Wilcoxon-Test, $p = 0,000$), die Werte lagen jedoch im Median weiterhin im Referenzbereich. Die Anzahl der Thrombozyten war im Vergleich zum Ausgangswert nach der Intervention signifikant (Wilcoxon-Test, $p = 0,000$) geringer, jedoch im Median ohne pathologischen Wert. Bei vielen

Patienten lag bereits vor der Intervention ein erhöhter Bilirubin-Wert vor, nach der Intervention sind diese Werte im Median zusätzlich signifikant angestiegen ($p=0,000$, vergleiche Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der erfassten Laborparameter vor und nach der Intervention

Parameter *	Vor der CT-HDRBT	Nach der CT-HDRBT
Quick [%]	94,0	85,0
(Referenzbereich 70 - 130 %)	19,0	17,0
	93,3 ± 15,1	84,4 ± 13,8
PTT [sec]	33,8	34,1
(Referenzbereich 26-40 sec)	5,4	5,2
	34,4 ± 4,6	34,9 ± 5,3
Thrombozyten [/nl]	193,0	169,5
(Referenzbereich 150 - 400 /nl)	116,0	101,1
	201,8,0 ± 92,4	176,8±83,4
Bilirubin konjugiert [mg/dl]	0,5	0,9
(Referenzbereich < 0,3 mg/dl)	0,4	0,8
	0,7±0,6	1,2±1,1

Legende:

Median

Interquartilsabstand

Mittelwert ± Standardabweichung

*Referenzbereich der Charité (99)

4.3 Statistische Auswertung der Stichkanalmetastasen nach CT-HDRBT

Insgesamt wurde bei 14 Patienten ein Tumor Seeding beobachtet, d.h. bei 1,4% der Interventionen. Beispiele für ein Tumor Seeding sind in Abbildung 7 dargestellt. Auf Katheter-Ebene bedeutet dies ein Seeding-Risiko von 0,6% (14 Stichkanalmetastasen/ 2434 Katheter).

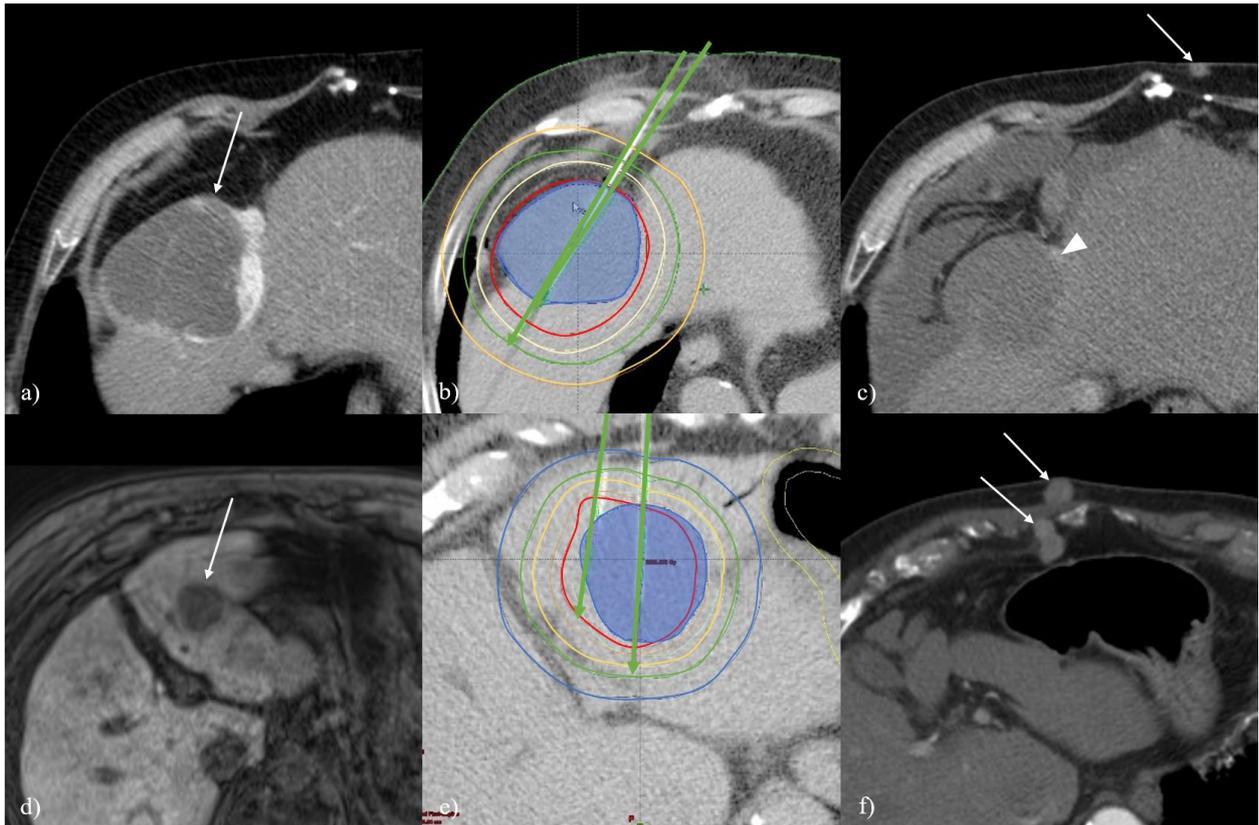


Abbildung 7: Fallbeispiele für Tumor Seeding nach CT-HDRBT.

Reihe 1: 65-jähriger Patient mit HCC in Lebersegment IV a/VIII. a) Computertomographie (CT), Pfeil: HCC-Läsion mit einer max. Ausdehnung von aktuell 63 x 61 mm. b) Bestrahlungsplan: Mit grünen Pfeilen hervorgehobene Afterloadingkatheter, die farbigen Kreise stellen die Bestrahlungsvolumina dar, es erfolgte keine Bestrahlung des Stichkanals. c) CT 7 Monate nach CT-HDRBT, Stichkanalmetastase im subkutanen Fett, freie Flüssigkeit perihepatisch, Pfeil: Stichkanalmetastase, Pfeilspitze: Ehemaliges Bestrahlungsareal. Reihe 2: 78-jähriger Patient mit malignem Thymom. d) MRT T1 Gd-EOB, Pfeil: Hepatische Metastase eines malignen Thymoms mit 30 mm Durchmesser in Segment II. e) Bestrahlungsplan: Mit grünen Pfeilen hervorgehobene Afterloadingkatheter, die farbigen Kreise stellen die Bestrahlungsvolumina dar. f) CT 18 Monate nach CT-HDRBT, Pfeile: subkutane Metastase sowie intraperitoneale Stichkanalmetastasen.

Im Kollektiv fand sich auch ein Fall, indem vermutlich eine Blutung ursächlich für das Tumor Seeding war (Vergleiche Abbildung 8).

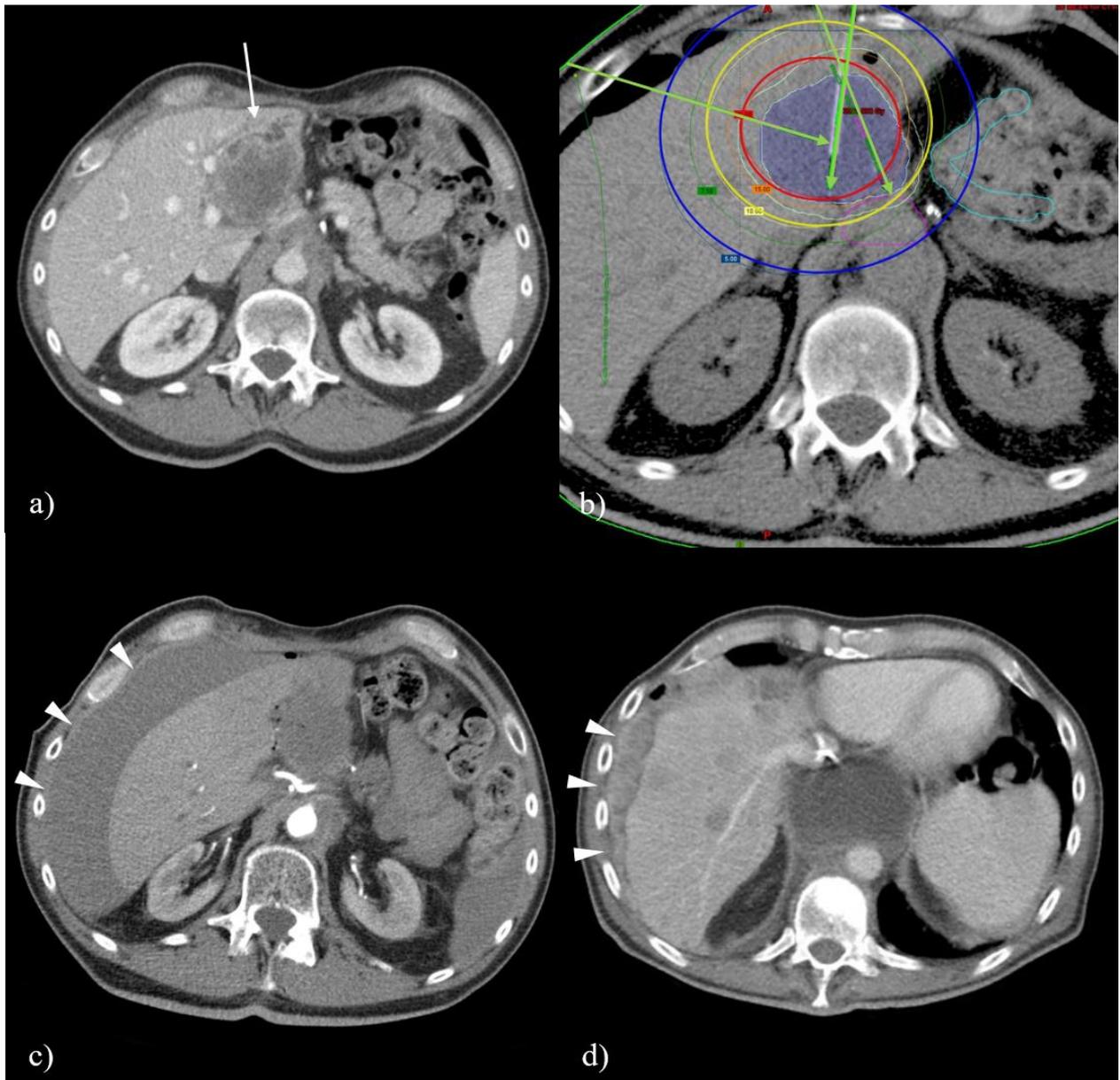


Abbildung 8: Fallbeispiel einer Tumorausbreitung durch Blutung im Rahmen einer CT-HDRBT. 57-jähriger männlicher Patient mit Ösophaguskarzinom und hepatischer Metastasierung in den Segmenten II/III sowie VI. Nach der Intervention kam es zu einer Blutung mit einem etwa 4cm breiten, perihepatischen Hämatom und Zeichen einer aktiven Blutung. Es wurde die Indikation für ein Coiling gestellt. a) CT, Pfeil: Lebermetastase in Segment II/III. b) Bestrahlungsplan: farblich hervorgehobener Katheter (grün) sowie Bestrahlungsdosen (blau 5Gy, gelb 10Gy und rot 20Gy). c) Postinterventionelles CT, Pfeilspitzen markieren das perihepatische Hämatom. d) CT 14 Monate nach Intervention, Pfeilspitzen markieren die perihepatische Tumorausbreitung im Bereich des vormaligen Hämatoms. Nebenbefund: Z.n. Magenhochzug.

Der zeitliche Abstand zwischen Intervention und dem Auftreten einer Stichkanalmetastase lag im Median bei 6 Monaten (IQR 12 Monate; min. 3 Monate, max. 34 Monate; MW $10,5 \pm 9,2$).

35,7% der betroffenen Patienten waren weiblichen (n=5) und 64,3% männlichen Geschlechts (n=9; p=0,883). Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei Patienten, die

Stichkanalmetastasen entwickelt haben, bei 70,1 Jahren (Patienten ohne Stichkanalmetastasen: 67,4 Jahre; $p=0,081$). Von den Patienten, bei denen eine Tumorzellverschleppung stattgefunden hat, hatten die meisten Patienten ein HCC (36,8%) oder Metastasen bei CRC (23,5%; $p=0,803$). Die Verteilung der Stichkanalmetastasen auf die verschiedenen Tumorentitäten ist der Tabelle 17 zu entnehmen. In allen beobachteten Fällen trat die Tumorzellverschleppung nach Interventionen im Bereich der Leber auf.

Tabelle 17: Tumor Seeding Rate bezogen auf die Tumorentität

Primarius	Keine Stichkanalmetastasierung	Stichkanalmetastasierung
HCC n = 375	n = 369 98,4%	n = 6 1,6%
CRC n = 239	n = 235 98,3%	n = 4 1,7%
Mammakarzinom n = 97	n = 96 99,0%	n = 1 1,0%
Pankreaskarzinom n = 38	n = 37 97,4%	n = 1 2,6%
Schilddrüsenkarzinom n = 3	n = 2 66,7%	n = 1 33,3%
CCA n = 78	n = 77 98,7%	n = 1 1,3%

* Tabelle reduziert auf die Tumorentitäten in denen eine Metastasierung gefunden wurde.

Abkürzungen: n-Anzahl, HCC- Hepatocellular carcinoma. CRC- Colorectal carcinoma, CCA- Cholangiocarcinoma.

Patienten, bei denen es zu einer Tumorzellverschleppung kam, hatten im Median eine höhere Anzahl an Kathetern pro einzelne Läsion (Median 2,5) als Patienten, bei denen es zu keinem Tumor Seeding kam (Median 2, $p=0,007$).

Ob ein Katheter selbst bestrahlt wurde oder nicht, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Stichkanalmetastasen ($p=0,673$). Wurden Katheter nicht bestrahlt, lag die Seeding-Rate bei 1,6%, bei Bestrahlung bei 1,2%. Bei kombinierter Anwendung von CT-HDRBT mit TACE oder TAE wurden keine Stichkanalmetastasen gefunden ($p=0,864$).

Bei Patienten, bei denen es zu einer Verschleppung von Tumorzellen kam, wurden signifikant größere Läsionen behandelt (Median 54,0mm, MW $59,3 \pm 33,4$) als bei Patienten, bei denen es zu keiner Streuung kam (Median 37,0 mm, MW $41,8 \pm 24,7$; $p=0,040$). Der summierte Gesamtdurchmesser war bei Patienten mit Stichkanalmetastasierung größer (Median =54,0mm)

als bei nicht betroffenen Patienten (Median 45,0mm; p=0,212). Das CTV war bei Patienten, bei denen es zu einer Metastasierung kam, signifikant höher (Median 101,8; MW 163,4 ± 179,9) als bei Patienten ohne Tumorzellverschleppung (Median 31,6; MW 71,3 ± 124,8; p=0,031).

In das Regressionsmodell sind die Variablen CTV, die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion und der maximale Läsionsdurchmesser eingegangen. In der logistischen Regression rückwärts blieb im letzten Schritt die Variable maximale Anzahl Katheter pro Läsion sowie die Konstante übrig, in der Regression vorwärts die Variable maximale Anzahl Katheter pro Läsion sowie die Konstante. Es konnte somit ein signifikantes Regressionsmodell gebildet werden (p=0,006). Die Anzahl der Katheter pro Läsion ist mit einer Odds Ratio = 2,024 ein Risikofaktor für das Auftreten von Stichkanalmetastasen (vergleiche Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Rückwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von Stichkanalmetastasen.

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für Odds ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	CTV	0,736	1,001	0,997	1,005
	Max. Anzahl Katheter pro Läsion	0,070	1,829	0,951	1,516
	Maximaler Läsionsdurchmesser	0,903	1,002	0,998	1,037
	Konstante	<0,001	0,003		
Schritt 3	Max. Anzahl Katheter pro Läsion	0,004	2,024	1,259	3,252
	Konstante	<0,001	0,003		

Rückwärtsgerichtete logistische Regression. Das CTV, die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion, und der Maximaler Läsionsdurchmesser sind Variablen in diesem logistischen Regressionsmodell. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Zwischenschritte verzichtet. Im letzten Schritt blieben nur die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion und die Konstante als Teil der Gleichung erhalten. Es wurde festgestellt, dass die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion eine signifikante Variable (p=0,004) mit einer Odds ratio von 2,024 ist.

Abkürzungen: Sig-Significance, CTV-clinical target volume

Tabelle 19: Vorwärtsgerichtete, logistische Regression zur Evaluierung von Einflussfaktoren für die Entwicklung von Stichkanalmetastasen.

Schritt 1	Variablen in der Gleichung	Sig.	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für Odds ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
	Max. Anzahl Katheter pro Läsion	0,004	2,024	1,259	3,252
	Konstante	<0,001	0,003		

Vorwärtsgerichtete logistische Regression. Nur die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion und die Konstante sind Teil der Gleichung. Es wurde festgestellt, dass die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion eine signifikante Variable ($p=0,004$) mit einer Odds ratio von 2,024 ist.

Abkürzungen: Sig-Significance, CTV-clinical target volume

5. Diskussion

Komplikationen

Insgesamt verliefen 84,8% der CT-HDRBT ohne Komplikationen. Komplikationen mit der Notwendigkeit einer therapeutischen Option (Kategorie 2 bis 5) traten in 5,6% der Fälle auf. Am häufigsten traten in unserer Analyse Komplikationen periinterventionell auf (10,6%). In einer Studie mit 192 Patienten zu Komplikationen nach CT-HDRBT fand sich eine vergleichbare Komplikationsrate, die Rate der Major-Komplikationen lag dabei unter 5% (66).

Wir konnten die Anzahl der verwendeten Katheter, die Interventionsregion, die Größe des Zielvolumens (CTV) sowie den Tumordurchmesser der größten behandelten Läsion und der summierte Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen als potentielle Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen evaluieren. In dieser Arbeit konnte anhand der logistischen Regression der Läsionsdurchmesser als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen bestimmt werden. In der Literatur finden sich bisher keine großen Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen bei CT-HDRBT und dem Tumordurchmesser bzw. dem Tumolvolumen aufzeigen. Eine Studie, die Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen nach RFA untersuchte, konnte feststellen, dass mit zunehmendem Durchmesser der Tumoraläsion auch die Wahrscheinlichkeit einer Major-Komplikation zunimmt (100).

Für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Anzahl der verwendeten Katheter findet sich in der Literatur kein Beweis (51, 101). Es ist jedoch vorstellbar, dass das Risiko einer Komplikation mit jeder weiteren Punktion durch einen zusätzlichen Katheter steigt. Dass die Interventionsregion Einfluss auf die Auftrittshäufigkeit von Komplikationen hat, liegt vermutlich an der schiefen Datenverteilung. Die große Mehrheit der CT-HDRBT wurde an der Leber durchgeführt.

Postinterventionelle Infektionen zählen zu den häufigeren Komplikationen bei CT-HDRBT. Insgesamt kam es bei 29 Patienten zu Infektionen (2,6%). Ein Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen ist mit einer Odds Ratio von 9,198 das Vorliegen einer BDA. In der Arbeit konnte die Hypothese, dass Patienten mit BDA vulnerabler für postinterventionelle Infektionen sind, bestätigt werden. In einer Studie zur Evaluation von Risikofaktoren für Abszessbildung nach hepatischer Chemoembolisation konnte ebenfalls das Vorliegen einer BDA als Risikofaktor bewertet werden (Odds Ratio 894, $p < 0,001$) (102). Der Gallengang ist physiologisch steril, da durch den Sphinkter Oddi eine Akzession von Bakterien verhindert wird. Bei der Anlage einer BDA wird der Sphinkter

Oddi entfernt, das Aufsteigen pathogener Keime ist dadurch möglich (103). Biliodigestive Anastomosen sind bei 90% der Patienten retrograd mit Bakterien der Darmflora besiedelt, dadurch sind diese Patienten anfälliger für Infektionen (104). Neben der Kontamination des Gallengangsystems zeigen Studien, dass eine Verletzung des Gallengangs selbst im Rahmen der Intervention ein Risikofaktor für die Entwicklung von Abszessen ist (102). Ein erhöhtes Risiko wird auch für Patienten mit Diabetes mellitus, mit Veränderungen der Gallenwege (z.B. Papillotomie) sowie für Patienten mit zentralen Tumoren, wie dem Cholangiozellulärem Karzinom (CCC), nach thermaler Ablation beschrieben (49). In unserem Haus erhielten Patienten mit BDA eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin für 10 Tage. In der Literatur wird keine eindeutige Empfehlung für eine präinterventionelle antibiotische Prophylaxe ausgesprochen (105).

Blutungen gehören zu den häufigen therapieassoziierten Nebenwirkungen, insgesamt traten in 62 Fällen Blutungen auf (5,6%). Es konnten keine Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen bestimmt werden. In der Literatur wird ein signifikanter Unterschied bezüglich des präinterventionellen Thrombozyten-Werts zwischen Patienten mit und ohne Blutung beschrieben (66).

Im Vergleich der Laborwerte vor und nach CT-HDRBT konnte eine Abnahme des Quick-Werts um 9,6% und des Thrombozyten um 12,2% beobachtet werden. Außerdem fand sich eine starke Zunahme des Bilirubin-Werts um 66,67% und eine geringe Zunahme des PTT-Werts um 0,89%. Eine transiente Erhöhung des Bilirubins nach CT-HDRBT wird auch in der Literatur beschrieben (66). Studien geben eine Zunahme des Bilirubins nach CT-HDRBT um bis zu 50% an, jedoch normalisieren sich alle Laborparameter im Verlauf des 6-wöchigen Follow-Ups (61). Es ist daher notwendig, im Vorfeld den funktionsfähigen Anteil des Leberrestparenchyms des Patienten zu beurteilen (59).

Im Rahmen der Studie konnte eine 30-Tage-Mortalität von 0,9% bestimmt werden (5/562). Eine Studie zur Sicherheit und Effektivität von CT-HDRBT bei HCC Patienten konnte ebenfalls eine 30-Tage-Mortalitätsrate von <1 % (51) aufzeigen.

Stichkanalmetastasen

Insgesamt konnten wir eine Seeding-Rate von 1,4 % pro Intervention feststellen. Eine Studie zur Evaluation von Tumor Seeding nach CT-HDRBT bei HCC fand eine Seeding Rate von 1,5% bezogen auf den einzelnen Katheter, das Risiko für intrahepatische Stichkanalmetastasen betrug

1,2% und das extrahepatische Risiko betrug 0,3% (69). In der vorliegenden Arbeit konnten wir ein vergleichbares Risiko von 0,6% pro Katheter feststellen, es wurden jedoch nur extrahepatische Stichkanalmetastasen erfasst. In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren für Tumor Seeding nach perkutaner Läsionspunktion genannt, unter anderem ein Tumordurchmesser über 20mm, eine subkapsuläre Tumorage bei Lebertumoren oder eine vorangegangene Punktion der Läsion (106, 107). Patienten mit Stichkanalmetastasen hatten im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten in unseren Ergebnissen einen größeren Tumordurchmesser. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, hier wird ein großer Tumor als Risikofaktor für eine Tumorzellverschleppung beschrieben (106, 107). Das CTV war dementsprechend bei betroffenen Patienten ebenfalls höher. Bei Patienten mit Stichkanalmetastasen wurden im Median mehr Katheter pro Läsion verwendet. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass das Risiko einer Stichkanalmetastasierung bei Biopsien mit der Anzahl der Punktionen steigt (89). Entgegen der ursprünglichen Erwartung war die Bestrahlung des Katheters selbst nicht ausschlaggebend. Die protektive Stichkanalbestrahlung reicht von der Läsion selbst bis kurz vor Hautniveau, um Strahlenschäden der Haut zu vermeiden (vergleiche auch Abbildung 1). Möglicherweise wird eine Tumorzellverschleppung innerhalb des bestrahlten Organs dadurch verhindert, subkutane Metastasen sind trotzdem möglich. Eine Aussage, ob eine protektive Stichkanalbestrahlung Tumor Seeding reduziert, ist daher nicht abschließend möglich. Für andere ablativ Verfahren, wie zum Beispiel die RFA, wird eine Ablation des Punktionskanals zur Risikoreduktion einer Tumorzellverschleppung empfohlen (88). Für Verfahren, bei denen keine Ablation des Stichkanals technisch möglich ist, wie z.B. der irreversiblen Elektroporation (IRE), sind sehr hohe Raten an Stichkanalmetastasen beschrieben (108).

Als weiterer, möglicher Einflussfaktor ist die Größe des verwendeten Katheters zu nennen. Für die CT-HDRBT wurden 6 French (F) Schleusen und 6F Brachytherapie-Katheter verwendet, für Biopsien werden häufig kleinere Nadeln (20 Gauge (G), entspricht etwa 2,7F) verwendet. In der Literatur ist beschrieben, dass mit zunehmendem Nadeldurchmesser das Risiko einer Tumorzellverschleppung steigt (109).

In der Gruppe mit einer Kombinationsbehandlung von TACE und CT-HDRBT wurde kein Seeding registriert. In der Literatur finden sich keine Hinweise für dieses Phänomen. Durch die TACE wird die Perfusion des Tumors reduziert, es kommt zu einer mangelnden Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, gleichzeitig wirkt das Chemotherapeutikum zytotoxisch auf die Tumorzellen (21). Möglicherweise kommt es dadurch zu weniger Blutungen entlang des

Stichkanals oder es sind weniger vitale Tumorzellen vorhanden, die bei der Retraktion des Katheters verschleppt werden könnten.

Mithilfe des Regressionsmodells ließ sich die maximale Anzahl der Katheter pro Läsion als Risikofaktor für Tumor Seeding nach CT-HDRBT feststellen. Ein ähnlicher Zusammenhang findet sich auch in der Literatur. Chang et al beschrieben die mehrfache Punktion einer Läsion sowie zu häufiges Korrigieren der Nadelposition als mögliche Risikofaktoren für Tumor Seeding (106).

Limitationen und Fehlerbetrachtung

Die vorliegende Arbeit weist jedoch auch Limitationen auf. Das Studiendesign war retrospektiv, die Primärdaten sind teilweise lückenhaft, sodass nicht für jeden Patienten alle Parameter erfasst werden konnten. So fehlte für einen geringen Teil der Patienten die Follow-Up Bildgebung, da die Nachsorge außerhalb unserer Klinik durchgeführt wurde. Die Verteilung der Daten ist teilweise schief. Dies ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten. Beispielsweise wurde die Mehrheit der CT-HDRBT an der Leber durchgeführt, für andere Interventionsregionen lagen nur wenige Fälle vor. Ein weiteres Beispiel ist der Unterschied der Tumor Seeding Rate zwischen einer Kombinationsbehandlung und der HD-HDRBT als Monotherapie. Zwar ist bei der Gruppe der Patienten mit Kombinationsbehandlung von HD-HDRBT und TACE kein Seeding registriert worden, jedoch sind in dieser Gruppe 144 Patienten enthalten, dem gegenüber stehen 893 Patienten ohne Kombinationsbehandlung. Es lässt sich aus diesem Grund auch nicht mit Sicherheit sagen, ob die Kombination von TACE und CT-HDRBT einen protektiven Effekt hat.

Möglicherweise wurde die Seeding-Rate in dieser Arbeit durch unsere Definition unterschätzt. Es wurden nur Metastasen erfasst, die sich außerhalb des bestrahlten Organs befanden, zusätzlich wurden Fälle mit Peritonealkarzinose ausgeschlossen. Die Definition des Tumor Seeding in dieser Arbeit wurde so gewählt, um eine klare Abgrenzung zum Lokalrezidiv bzw. Progress zu ermöglichen. Dieses Problem besteht ebenfalls in der Literatur. Es gibt keine einheitliche Definition für Tumor Seeding. Teilweise wird in den Originalarbeiten nicht angegeben, wie Seeding im jeweiligen Fall definiert wurde. Es ist daher notwendig eine einheitliche Definition zu schaffen, sodass Ergebnisse vergleichbarer werden. Dies hätte den Vorteil, dass auch uneindeutige Fälle, wie der Fall der Tumoraussaat nach ausgedehnter periinterventioneller Blutung (vergleiche Abbildung 8), eingeordnet werden könnten. Wenngleich dieser Fall auch dem Pathomechanismus des Seeding entspricht, wurde er jedoch nicht als Seeding gewertet, da das Metastasierungsmuster

zu diffus und nicht mit Sicherheit abgrenzbar von einer nicht interventionsbedingten, peritonealen Metastasierung war.

Limitierend könnte zudem die unterschiedliche Bildqualität der vorhandenen Daten gewesen sein. MRT und CT-Geräte werden ständig weiterentwickelt und verbessert. Stichkanalmetastasen sind in den meisten Fällen kleine Läsionen (<20mm) (106). Es ist daher vorstellbar, dass diese Läsionen in alten Datensätzen weniger gut zu erkennen waren als in neueren Untersuchungen.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Studie ist das lange Follow-Up (vergleiche Tabelle 4). Für die Beschreibung von Stichkanalmetastasen ist dieser Aspekt essentiell, da nach Angaben aus der Literatur Stichkanalmetastasen von HCC-Tumoren mit einer Verdopplungszeit zwischen 22 und 415 Tagen ein langsames Wachstum und für gewöhnlich einen Durchmesser unter 20mm haben (110). Bis zur Detektion einer Stichkanalmetastase kann es 4-46 Monate dauern (111). Grund für das langsame Wachstum der Metastasen könnte die schlechtere Vaskularisierung im Peritoneum oder im subkutanen Fett sein (112). Die Zeitangaben decken sich mit den Ergebnissen dieser Untersuchung, da Tumor Seeding im Median erst 6 Monate nach der CT-HDRBT detektiert werden konnte.

Bedeutung der Studie und Ausblick in die Zukunft

CT-HDRBT wird bisher aufgrund des baulichen, des apparativen und des personellen Aufwands nur in wenigen Zentren angewendet. Die hierzu durchgeführten Studien wiesen nur geringe Fallzahlen auf, sodass Rückschlüsse auf die Häufigkeit von Komplikationen und Stichkanalmetastasen nur bedingt möglich waren. Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv schließt 1106 Patienten ein.

Die Komplikationsrate bei CT-HDRBT ist insgesamt niedrig. Sehr selten wurden schwere Komplikationen registriert. Als Risikofaktor ließ sich der Tumordurchmesser feststellen. Patienten mit einem großen Tumordurchmesser sollten demnach besonders engmaschig überwacht werden, um Komplikationen schnell zu registrieren und darauf zu reagieren. Gleiches gilt für Patienten mit BDA. Bei diesen Patienten sollte ein besonderer Fokus auf die Entzündungsparameter gelegt werden. Um Komplikationen in interventionellen Verfahren der Radiologie besser zu erfassen und so eine höhere Sicherheit in den Interventionen zu gewährleisten, könnte man die Checklist der Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) verwenden (113). Wichtig ist dabei auch die Klassifizierung auftretender Komplikationen, beispielsweise mit dem für diese Arbeit verwendeten System nach Beathard et.al (92).

Hohe Fallzahlen sind auch im Hinblick auf die Beschreibung der Häufigkeit von Tumor Seeding notwendig, da es sich um eine seltene Komplikation handelt (97, 110, 111). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass nach Möglichkeit so wenig Katheter wie möglich verwendet werden sollten, um das Risiko für Tumor Seeding zu reduzieren. Insgesamt kann die CT-HDRBT als sichere Therapieoption für onkologische Patienten bewertet werden. Patienten sollten vor CT-HDRBT über das potentielle Risiko einer Stichkanalmetastasierung aufgeklärt werden. Auch wenn eine erfolgreich behandelte Seeding-Metastase vermutlich keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, kann es dennoch zu einer Beeinflussung der weiteren Therapiestrategie führen, beispielsweise bezüglich der Operabilität (106, 114). Aus diesem Grund sollte bei den Follow-Up-Untersuchungen nach perkutanen Interventionen ein besonderer Fokus auf Läsionen im Bereich des Interventionsgebiets gelegt werden.

Die CT-HDRBT stellt ein vielversprechendes, onkologisches Therapiekonzept dar. Aufgrund des günstigen Risikoprofils und bei Evidenz für ein erfolgreiches Outcome bietet es neue Möglichkeiten einer verbesserten Individualtherapie. Momentan wird das Verfahren noch nicht in den aktuellen deutschen Leitlinien empfohlen. In der ESMO-Leitlinie zur Behandlung des metastasierten CRC wird eine Empfehlung zur Anwendung einer CT-HDRBT bei Patienten mit Oligometastasierung als lokales, nicht-thermales Therapieverfahren ausgesprochen (47). In den ESMO Guidelines zur Therapie des metastasierten HCC wird die CT-HDRBT als Alternative zur RFA oder MWA empfohlen. (48).

Es ist anzunehmen, das lokal-ablative Verfahren insbesondere bei Patienten mit Oligometastasierung weiter an Bedeutung gewinnen werden. Da die CT-HDRBT viele Vorteile gegenüber anderen ablativen Verfahren hat, ist davon auszugehen, dass diese Therapieoption in weiteren Leitlinien Einzug finden wird.

6. Zusammenfassung

Die CT-HDRBT gehört zu den minimal- invasiven onkologischen Therapiekonzepten. Das Verfahren wird für verschiedene Tumorentitäten bisher meist im Rahmen von Studien angewendet (45, 50, 55, 58, 59, 80, 96, 115, 116). Es erfolgt eine CT-gestützte Tumorpunktion und anschließend eine Einzeit-Hochdosis Bestrahlung mit Iridium¹⁹². Seit mehr als 15 Jahren wird das Verfahren mit etwa 250 Interventionen jährlich an der Charité durchgeführt. Komplikationen können sowohl aus der Punktion selbst als auch aus der Bestrahlung entstehen. Die transkutane Punktion von malignen Tumoren birgt die Gefahr der Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals. Ziel dieser Arbeit war die Quantifizierung aufgetretener Komplikationen und die Ermittlung einer Seeding Rate für Stichkanalmetastasen. Darüber hinaus sollten mögliche Risikofaktoren für das Auftreten dieser Ereignisse festgestellt werden. Es wurden 1106 Patienten erfasst, die sich einer CT- HDRBT in der Klinik für Radiologie des Virchow Klinikums unterzogen haben. Für die Datenakquise wurde auf elektronische Patientenakten sowie auf Bildgebungsdaten zurückgegriffen. Es erfolgte eine deskriptive und explorative Analyse der Ergebnisse. Die Mehrheit der CT-HDRBT verlief komplikationslos (84.6%). Geringe Komplikationen ohne Notwendigkeit einer Behandlung wurden in 9.7% der CT-HDRBT erfasst, schwerwiegende Komplikationen mit Notwendigkeit einer Therapie in 5.6% der Fälle. Zu den häufigsten Komplikationen zählten Blutungen (inklusive Hämatomen, 5,6%), Infektionen (2,6%) und verlängerte postinterventionelle Schmerzen (1,9%). Als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen konnte der summierte Gesamtdurchmesser der behandelten Läsionen (Odds Ratio 1,010; p=0,001) bestimmt werden. Wir konnten zudem feststellen, dass Patienten mit BDA häufiger Infektionen (Odds Ratio 9,198; p= 0,001) entwickelten. Tumor Seeding wurde in 1.4% der CT-HDRBT (insgesamt 14 Fälle) nach einer medianen Follow-Up Zeit von 6 Monaten beobachtet. Das Risiko für das Auftreten dieser Stichkanalmetastasen steigt mit Anzahl der verwendeten Katheter pro Läsion (Odds Ratio 2,024; p=0,004). Insgesamt ist die CT-HDRBT eine sichere, minimal-invasive Therapieoption für onkologische Patienten.

7. Literaturverzeichnis

1. Hiddemann W, Bartram CR. Die Onkologie. 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg; 2010. 401-36 p.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, [Accessed 19.10.2018 at [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/.](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/)]
3. Pleyer C. Kapitel 4 - Therapie. In: Pleyer C, editor. Onkologie (Zweite Ausgabe). Munich: Urban & Fischer; 2017. p. 27-48.
4. Schulze-Bergkamen H. Zytostatika-assoziierte Toxizitäten in der geriatrischen Onkologie. In: Ebert M, Härtel N, Wedding U, editors. Geriatrische Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 69-87.
5. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2013. 47-85 p.
6. Christiansen H, Bremer M. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Berlin: Lehmanns; 2018. 69-70 p.
7. Christiansen H, Bremer M. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Berlin: Lehmanns; 2018.
8. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2013. 125-75 p.
9. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2013. 87-98 p.
10. Weitz J, Vogelsang HE, Siewert JR. Prinzipien der onkologischen Chirurgie. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, editors. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 213-23.
11. Siewert JrR. Onkologische Chirurgie mit 218 Tabellen / J. R. Siewert ... (Hrsg.). 3. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Berlin u.a. : Springer; 2010. 213-23 p.
12. Ronellenfitsch U, Post S. Sicherheit und Effektivität der Tumorchirurgie im Alter. In: Ebert M, Härtel N, Wedding U, editors. Geriatrische Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 125-35.
13. Hiddemann W, Bartram CR. Die Onkologie. 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg; 2010. 480-512 p.
14. de Baere T. The IR Evolution in Oncology: Tools, Treatments, and Guidelines. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(1):3-8.
15. Adam A, Kenny LM. Interventional oncology in multidisciplinary cancer treatment in the 21(st) century. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(2):105-13.
16. Floridi C, De Bernardi I, Fontana F, Muollo A, Ierardi AM, Agostini A, Fonio P, Squillaci E, Brunese L, Fugazzola C, Carrafiello G. Microwave ablation of renal tumors: state of the art and development trends. *Radiol Med.* 2014;119(7):533-40.
17. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(1):6-25.
18. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol.* 2007;17(4):1025-34.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL [Accessed 19.10.2018 at [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.htm.](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.htm)]

20. Vogel A, Dudeck O. Is There Any Evidence for a Role of Local Treatment in Cholangiocarcinoma? *Viszeralmedizin*. 2014;30(4):254-60.
21. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, Breidert M, Blum HE, Harder J, Fischer R. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(4):437-43.
22. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, Ravaioli M, D'Errico-Grigioni A, Pinna AD, Bolondi L. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53(5):1580-9.
23. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
24. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, Trevisani F, Bolondi L, (BLOG) BLOG. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):509-17.
25. Jones RP, Sutton P, Greensmith RM, Santoyo-Castelazo A, Carr DF, Jenkins R, Rowe C, Hamlett J, Park BK, Terlizzo M, O'Grady E, Ghaneh P, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ, Kitteringham NR. Hepatic activation of irinotecan predicts tumour response in patients with colorectal liver metastases treated with DEBIRI: exploratory findings from a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(2):359-68.
26. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262(1):43-58.
27. Blackburn H, West S. Management of Postembolization Syndrome Following Hepatic Transarterial Chemoembolization for Primary or Metastatic Liver Cancer. *Cancer Nurs*. 2016;39(5):E1-E18.
28. Schneeweiß S, Horger M, Ketelsen D, Ioanoviciu S, editors. Complications after TACE in HCC–Komplikationen nach transarterieller Chemoembolisierung (TACE) beim hepatozellulären Karzinom. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2015: Georg Thieme Verlag KG.
29. Colletini F, Singh A, Schnapauff D, Powerski MJ, Denecke T, Wust P, Hamm B, Gebauer B. Computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of metastases adjacent to the liver hilum. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):e509-14.
30. Xinyu Q, Jianmin X, Yunshi Z. Multidisciplinary Management of Liver Metastases in Colorectal Cancer: Early Diagnosis and Treatment. Qin X, Xu J, Zhong Y, editors. Dordrecht: Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. 245-6 p.
31. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, [Accessed 19.10.2018 at <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.htm>.]
32. 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;214(3):761-8.
33. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(5):274-80.
34. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(1):47-51.

35. Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms – Review Article. *Fortschr Röntgenstr.* 2017;189(11):1055-66.
36. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(4):Cd007045.
37. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Freesmeyer M, Winkens T, Malessa C, Schierz JH, Teichgraber U, Settmacher U. [Selective internal radioembolization in nonresectable hepatocellular carcinoma]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin.* 2016;87(11):956-63.
38. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, Paprottka PM, Fiore F, Van Buskirk M, Bilbao JJ, Ettorre GM, Salvatori R, Giampalma E, Geatti O, Wilhelm K, Hoffmann RT, Izzo F, Inarrairaegui M, Maini CL, Urigo C, Cappelli A, Vit A, Ahmadzadehfar H, Jakobs TF, Latoria S. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-78.
39. Schultheiß M, Bettinger D, Neeff H, Brunner T, Thimme R. Das hepatozelluläre Karzinom – Therapieoptionen 2015. 2015;140(14):1063-8.
40. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:49-58.
41. Narayanan G, Froud T, Suthar R, Barbery K. Irreversible electroporation of hepatic malignancy. *Seminars in interventional radiology.* 2013;30(1):67-73.
42. Baumann BC, Wei J, Plastaras JP, Lukens JN, Damjanov N, Hoteit M, Hsu C, Levine M, Mondschein J, Nadolski G, Olthoff K, Reiss KA, Rosen M, Siegelman E, Metz JM, Ben-Josef E. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma: High Rates of Local Control With Low Toxicity. *American journal of clinical oncology.* 2018.
43. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. *Strahlentherapie.* 2nd ed. ed. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2013. 177-86 p.
44. Colletini F, Schreiber N, Schnapauff D, Denecke T, Wust P, Schott E, Hamm B, Gebauer B. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(5):405-12.
45. Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Schott E, Berg T, Wust P, Hamm B, Gebauer B. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol.* 2012;22(5):1101-9.
46. Schnapauff D, Denecke T, Grieser C, Colletini F, Colletini 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.* 2012;35(3):581-7.
47. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Kohne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Osterlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taieb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2016;27(8):1386-422.
48. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault J-C, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E, Committee EG.

Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv238-iv55.

49. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Kim SJ, Kim SH, Lee WJ, Lim JH, Paik SW, Yoo BC, Choi MS, Kim S. Liver Abscess After Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinomas: Frequency and Risk Factors. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(6):1860-7.

50. Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, Pech M, Werk M, Rosner C, Hänninen EL, Freund T, Felix R. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(11):1279-86.

51. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R, Wust P, Lopez-Hänninen E, Gademann G, Peters N, Berg T, Malfertheiner P, Ricke J. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):172-9.

52. Wieners G, Schippers AC, Colletini F, Schnapauff D, Hamm B, Wust P, Riess H, Gebauer B. CT-guided high-dose-rate brachytherapy in the interdisciplinary treatment of patients with liver metastases of pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(5):530-8.

53. Colletini 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;31(8):2597-602.

54. Schippers AC, Colletini F, Steffen IG, Wieners G, Denecke T, Pavel M, Wust P, Gebauer B. Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2016.

55. Colletini F, Golenia M, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Wust P, Riess H, Hamm B, Gebauer B. Percutaneous computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy ablation of breast cancer liver metastases: initial experience with 80 lesions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(5):618-26.

56. Schnapauff D, Colletini F, Hartwig K, Wieners G, Chopra S, Hamm B, Gebauer B. CT-guided brachytherapy as salvage therapy for intrahepatic recurrence of HCC after surgical resection. *Anticancer Res*. 2015;35(1):319-23.

57. Wieners G, Mohnike K, Peters N, Bischoff J, Kleine-Tebbe A, Seidensticker R, Seidensticker M, Gademann G, Wust P, Pech M, Ricke J. Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):314-9.

58. Colletini F, Schippers AC, Schnapauff D, Denecke T, Hamm B, Riess H, Wust P, Gebauer B. Percutaneous ablation of lymph node metastases using CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *Br J Radiol*. 2013;86(1027):20130088.

59. Denecke T, Lopez Hänninen E. Brachytherapy of liver metastases. *Recent Results Cancer Res*. 2008;177:95-104.

60. Denecke T, Stelter L, Schnapauff D, Steffen I, Sinn B, Schott E, Seidensticker R, Puhl G, Gebauer B, Hänninen EL, Wust P, Neuhaus P, Seehofer D. CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization? *Eur Radiol*. 2015;25(9):2608-16.

61. Brinkhaus G, Lock JF, Malinowski M, Denecke T, Neuhaus P, Hamm B, Gebauer B, Stockmann M. CT-guided high-dose-rate brachytherapy of liver tumours does not impair hepatic function and shows high overall safety and favourable survival rates. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4284-92.

62. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, Dinniwell RE, Kassam Z, Ringash J, Cummings B, Sykes J, Sherman M, Knox JJ, Dawson LA. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1631-9.

63. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15(4):279-83.
64. Rühl R, Lüdemann L, Czarnecka A, Streitparth F, Seidensticker M, Mohnike K, Pech M, Wust P, Ricke J. Radiobiological restrictions and tolerance doses of repeated single-fraction HDR irradiation of intersecting small liver volumes for recurrent hepatic metastases. *Radiat Oncol*. 2010;5:44.
65. Ricke J, Seidensticker M, Lüdemann L, Pech M, Wieners G, Hengst S, Mohnike K, Cho CH, Lopez Hänningen E, Al-Abadi H, Felix R, Wust P. In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):776-84.
66. Mohnike K, Wolf S, Damm R, Seidensticker M, Seidensticker R, Fischbach F, Peters N, Hass P, Gademann G, Pech M, Ricke J. Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy : Complications and risk factors. *Strahlenther Onkol*. 2016;192(5):288-96.
67. Streitparth F, Pech M, Böhmig M, Ruehl R, Peters N, Wieners G, Steinberg J, Lopez-Haenninen E, Felix R, Wust P, Ricke J. In vivo assessment of the gastric mucosal tolerance dose after single fraction, small volume irradiation of liver malignancies by computed tomography-guided, high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1479-86.
68. Hoffmann R, Rempp H, Schmidt D, Pereira PL, Claussen CD, Clasen S. Prolonged antibiotic prophylaxis in patients with bilioenteric anastomosis undergoing percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(4):545-51.
69. Damm R, Zörkler I, Rogits B, Hass P, Omari J, Powerski M, Kropf S, Mohnike K, Pech M, Ricke J, Seidensticker M. Needle track seeding in hepatocellular carcinoma after local ablation by high-dose-rate brachytherapy: a retrospective study of 588 catheter placements. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2018;10(6):516-21.
70. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the united states: An update. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(10):817-23.
71. Bruix J, Sherman M, Diseases AAftSoL. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
72. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.
73. Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Yang TS, Tak WY, Pan H, Yu S, Xu J, Fang F, Zou J, Lentini G, Voliotis D, Kang YK. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1452-65.
74. Haug U. Aktueller Stand der Evidenz und Entwicklung der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2018.
75. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *British journal of cancer*. 2018;119(7):785-92.
76. Wollschlaeger K, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Acute problems during low-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;76(1):67-72.
77. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL [Accessed 19.10.2018 at [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/.](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/)]
78. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Futterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(9):749-56.

79. Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World journal of surgery*. 2004;28(10):987-94.
80. Colletini F, Lutter A, Schnapauff D, Hildebrandt B, Puhl G, Denecke T, Wust P, Gebauer B. Unresectable colorectal liver metastases: percutaneous ablation using CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDBRT). *Rofo*. 2014;186(6):606-12.
81. Cahill BA. Management of patients who have undergone hepatic artery chemoembolization. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(1):69-75.
82. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(2).
83. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, Silva MF, Chow E. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol*. 2018;126(3):547-57.
84. Tasleem S, Bolger JC, Kelly ME, Boland MR, Bowden D, Sweeney KJ, Malone C. The role of liver resection in patients with metastatic breast cancer: a systematic review examining the survival impact. *Irish journal of medical science*. 2018;187(4):1009-20.
85. Gordon AC, Gradishar WJ, Kaklamani VG, Thuluvath AJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Salem R, Lewandowski RJ. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(10):1523-32, 32.e1-2.
86. Wang M, Zhang J, Ji S, Shao G, Zhao K, Wang Z, Wu A. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36:25-30.
87. Woitzik J, Krauss JK. Polyethylene sheath device to reduce tumor cell seeding along the needle tract in percutaneous biopsy. *Surg Endosc*. 2003;17(2):311-4.
88. Francica G. Needle track seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: prevalence, impact, and management challenge. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017;4:23-7.
89. Shyamala K, Girish HC, Murgod S. Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014;4(1):5-11.
90. Ryd W, Hagmar B, Eriksson O. Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy. A semiquantitative study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1983;91(1):17-21.
91. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, Lipnik AJ, Lewandowski RJ, Salem R, Brown DB, Walker TG, Silberzweig JE, Baerlocher MO, Echenique AM, Midia M, Mitchell JW, Padia SA, Ganguli S, Ward TJ, Weinstein JL, Nikolic B, Dariushnia SR, Committee SoIRSoP. Quality Improvement Guidelines for Transarterial Chemoembolization and Embolization of Hepatic Malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(9):1210-23.e3.
92. Beathard GA, Urbanes A, Litchfield T. The classification of procedure-related complications--a fresh approach. *Semin Dial*. 2006;19(6):527-34.
93. Spies JB, Rosen RJ, Lebowitz AS. Antibiotic prophylaxis in vascular and interventional radiology: a rational approach. *Radiology*. 1988;166(2):381-7.
94. Busemann C, Schmidt CA, Fendrich K, Hoffmann W. Lungenmetastasen kolorektaler Tumoren: klinischer Hintergrund und Entwicklung des Versorgungsbedarfs. *Der Radiologe*. 2004;44(7):711-4.
95. Jonczyk M, Colletini F, Schnapauff D, Geisel D, Boning G, Feldhaus F, Denecke T, Wieners G, Hamm B, Gebauer B. Cholangiocarcinoma: CT-guided High-Dose Rate Brachytherapy (CT-HDRBT) for Limited (<4 cm) and Large (>4 cm) Tumors. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5843-52.

96. Colletini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Banzer J, Golenia MJ, Wust P, Gebauer B. [Percutaneous CT-guided high-dose brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of primary and metastatic lung tumors in nonsurgical candidates]. *Rofo*. 2012;184(4):316-23.
97. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2005;92(7):856-8.
98. Shirai K, Tamai H, Shingaki N, Mori Y, Moribata K, Enomoto S, Deguchi H, Ueda K, Maekita T, Inoue I, Iguchi M, Yanaoka K, Oka M, Ichinose M. Clinical features and risk factors of extrahepatic seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2011;41(8):738-45.
99. (Charité- LfLuP, Berlin) U. Labor für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Charité-Universitätsmedizin Berlin) [Accessed 05.12.2017 at https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/00Start.htm.]
100. Castle SM, Gorin MA, Gorbatiy V, Leveillee RJ. Preoperative patient counseling for diagnostic renal biopsy and complications with renal radiofrequency ablation. *World J Urol*. 2013;31(5):1105-10.
101. Ricke J, Wust P. Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(4):287-93.
102. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(8):965-8.
103. Cammann S, Timrott K, Vonberg RP, Vondran FW, Schrem H, Suerbaum S, Klempnauer J, Bektas H, Kleine M. Cholangitis in the postoperative course after biliodigestive anastomosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(5):715-24.
104. de Baère T, Roche A, Amenabar JM, Lagrange C, Ducreux M, Rougier P, Elias D, Lasser P, Patriarche C. Liver abscess formation after local treatment of liver tumors. *Hepatology*. 1996;23(6):1436-40.
105. Woo S, Chung JW, Hur S, Joo SM, Kim HC, Jae HJ, Park JH. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):1370-7.
106. Chang S, Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Kim YS, Rhim H. Needle tract implantation after percutaneous interventional procedures in hepatocellular carcinomas: lessons learned from a 10-year experience. *Korean J Radiol*. 2008;9(3):268-74.
107. Kang TW, Rhim H, Song KD, Lee MW, Cha DI, Ha SY, Ahn JH. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma with a "Nodule-in-Nodule" Appearance: Long-Term Follow-up and Clinical Implications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(3):401-9.
108. Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, Kraemer NA, Isfort P, Keil S, Kuhl CK, Bruners P. Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*. 2017;285(3):1023-31.
109. Tung WC, Huang YJ, Leung SW, Kuo FY, Tung HD, Wang JH, Hung CH, Lee CM, Changchien CS, Yeh SA, Sun LM, Huang EY, Hsu HC, Wang CJ, Lu SN. Incidence of needle tract seeding and responses of soft tissue metastasis by hepatocellular carcinoma postradiotherapy. *Liver Int*. 2007;27(2):192-200.
110. Chang S, Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Lim JH. Needle tract implantation after sonographically guided percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma: evaluation of doubling time, frequency, and features on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(2):400-5.
111. Fredericks C, Arslan B, Mullane M, Firfer BL, Chan EY. Needle Tract Seeding Following Irreversible Electroporation (IRE) of Metastatic Colorectal Carcinoma to the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(5):1349-51.

112. Akahane M, Koga H, Kato N, Yamada H, Uozumi K, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Ohtomo K. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepato-cellular carcinoma: imaging spectrum and management. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S57-68.
113. Lee MJ, Fanelli F, Haage P, Hausegger K, Van Lienden KP. Patient safety in interventional radiology: a CIRSE IR checklist. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(2):244-6.
114. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-6.
115. Geisel D, Denecke T, Colletini F, Grieser C, Wust P, Thuss-Patience P, Hamm B, Gebauer B. Treatment of hepatic metastases from gastric or gastroesophageal adenocarcinoma with computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT). *Anticancer Res*. 2012;32(12):5453-8.
116. Geisel D, Colletini F, Denecke T, Grieser C, Flörcken A, Wust P, Hamm B, Gebauer B. Treatment for liver metastasis from renal cell carcinoma with computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT): a case series. *World J Urol*. 2013;31(6):1525-30.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Büttner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Quantifizierung von Komplikationen und Stichkanalmetastasen nach CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie im Afterloadingverfahren selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Böning G, Büttner L, Jonczyk M, Lüdemann WM, Gebauer G. P-454 Complications and seeding in CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) – 15 years experience CIRSE 2018; Oct; Lisbon: Cardiovasc Intervent Radiol.; 2018. p. 366

Böning G, Büttner L, Jonczyk M, Lüdemann WM, Gebauer B. 15 Jahre Erfahrung mit CT-gesteuerter Hochdosisbrachytherapie (CT-HDRBT) – Initiale quantitative Analyse von Komplikationen und Stichkanalmetastasen. IROS 2018 Jan; Salzburg: Cardiovasc Intervent Radiol 2018. p. 54-5.

Böning G, Büttner L, Jonczyk M, Lüdemann WM, Gebauer B. Complications and seeding in CT-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) - a preliminary quantitative analysis. ECR 2018 Feb; Vienna. DOI: 10.1594/ecr2018/C-0340 (Accessed 28.02.2019. at <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2018/C-0340>)

Danksagung

Ich danke Prof. Bernhard Gebauer für Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Dissertation. Außerdem möchte ich mich für die ermöglichte Erstautorenschaft sowie für die Kongressreise nach Lissabon bedanken.

Ich möchte mich bei Dr. Georg Böning für die motivierende und enge Betreuung sowie für die wertvollen Anregungen und Hilfestellungen bedanken.

Des Weiteren danke ich Dipl.-Math. Andrea Stroux vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie für die kompetente Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte mich außerdem bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während der Erarbeitung dieser Dissertation bedanken.