

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie mit den Bereichen Kinderradiologie und Neuroradiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT): Ergebnisse der Therapie von Lebertumoren innerhalb und jenseits der Indikationen der Radiofrequenzablation (RFA)

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Federico Colletini

geboren in Rom

Eingereicht: Juli 2016
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Professor Dr. med. Maciej Pech
2. Gutachter: Professor Dr. med. Norbert Hosten

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	4
1.1. Primäre und sekundäre Lebermalignome.....	4
1.2. Radiofrequenzablation: Errungenschaften und Limitationen.....	5
1.3. CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT).....	8
1.3.1. Patientenselektion und Indikationsstellung.....	10
1.3.2. Behandlungsplanung und Interventionelle Technik.....	10
1.3.3. Therapeutische Wirksamkeit und Follow-up.....	13
1.4. Struktur und Zielsetzung der Arbeit.....	14
2. Eigene Arbeiten	15
2.1. Evaluation der CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen und rezidivierenden primären Lebertumoren	15
2.1.1. CT-HDRBT beim inoperablen HCC (Originalarbeit 1).....	15
2.1.2. CT-HDRBT bei intrahepatischen Cholangiokarzinom-Rezidiven (Originalarbeit 2).....	25
2.2. Evaluation der CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen und rezidivierenden sekundären Lebertumoren	34
2.2.1. CT-HDRBT von nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen (Originalarbeit 3).....	34
2.2.2. CT-HDRBT von inoperablen Lebermetastasen bei Brustkrebs (Originalarbeit 4).....	42
2.3. Evaluation der CT-HDRBT jenseits der Indikationen der Radiofrequenzablation	53
2.3.1. CT-HDRBT von „großen“ und "sehr großen“ Lebertumoren (Originalarbeit 5).....	53
2.3.2. CT-HDRBT von hilusnahen Lebermetastasen (Originalarbeit 6).....	64
3. Diskussion	72
4. Zusammenfassung	88
5. Literaturverzeichnis	92
6. Appendix	99
6.1. Übersicht der verwendeten Originalarbeiten.....	99
6.2. Danksagung.....	101
6.3. Eidesstattliche Erklärung.....	102

Abkürzungen

%	Prozent
BCLC	Barcelona Clinic for Liver Cancer
BCLM	Lebermetastasen von Mammakarzinom
BDA	Biliodigestive Anastomose
bzw.	beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetat (Primovist®, Bayer-Shering, Berlin, Germany)
Ci	Curie
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomographie
CT-HDRBT	CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie
CTV	Klinisches Zielvolumen
Gy	Grey
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IORT	Intraoperative Strahlentherapie
LITT	Laser induzierte Thermotheapie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PT	Thromboplastinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RE	Radioembolisation
REILD	Radioembolisationinduzierte Lebererkrankung
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Strahleninduzierte Lebererkrankung
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Primäre und sekundäre Lebermalignome

Primäre und sekundäre Lebertumore stellen weltweit ein erhebliches Gesundheitsproblem dar, wobei große geographische Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Arten von Leberkrebs bestehen [Torre et al. 2016]. Während in den westlichen Ländern überwiegend sekundäre, metastatische Lebertumore auftreten, sind primäre Lebermalignome vor allem in Asien und Afrika eine häufige Diagnose [Bray et al. 2015]. Primäre Lebertumore stellen mit einer globalen Inzidenz von etwa 750.000 neuen Fällen pro Jahr die fünfthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar [Torre et al. 2016]. Zu den primären Lebertumoren zählen das hepatozelluläre Karzinom (HCC), ein maligner Tumor der Leberzellen (Hepatozyten), der etwa 80-90% der primären Lebertumoren ausmacht, und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), ein seltener, von den Gallengängen ausgehender Tumor. Neuere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass in den letzten Jahren auch in den westlichen Ländern ein deutlicher Anstieg der Inzidenz und Mortalität dieser Tumore zu verzeichnen ist [Gamboa et al. 2015]. Die Leber ist außerdem das am häufigsten von Fernmetastasen betroffene Organ. Lebermetastasen treten am häufigsten als Folge von Dickdarm-, Mamma-, Pankreas- sowie Lungentumoren auf. Etwa 50% der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung hepatische Lebermetastasen, wobei bei ca. 30% dieser Patienten die Leber den einzigen Metastasierungsort darstellt [Bengtsson et al. 1981]. Das Vorliegen von Lebermetastasen ist prognostisch von großer Relevanz, da eine fortschreitende metastatische Durchsetzung des Leberparenchyms im weiteren Verlauf durch Leberversagen und Tumorkachexie zum Tod des Patienten führt [Wood et al. 1976]. Laut Literaturangaben beläuft sich das mittlere Überleben von Patienten mit Lebermetastasen ohne angemessene Therapie auf ca. 6 Monate [Wood et al. 1976].

Ein interdisziplinäres Vorgehen bietet die besten Therapiemöglichkeiten in der modernen Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren. Ziel jeglicher operativer und

interventionell-radiologischer Verfahren ist eine Verlängerung des Überlebens durch das gezielte Aufhalten des lokalen Tumorwachstums, die sogenannte „lokale Tumorkontrolle“. Seit den 70er Jahren gilt die chirurgische Leberresektion als Standardtherapie für Patienten mit CCC sowie mit Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, während beim HCC im frühen Stadium, gemäß den Mailand-Kriterien, die Lebertransplantation die Methode der Wahl darstellt [Schindl et al. 2001; Guglielmi et al. 2009; de Lope et al. 2012]. Diesen operativen Behandlungen sind jedoch aufgrund der Anzahl und Lokalisation der Lebertumoren sowie durch eine unzureichende Leberreserve oder Komorbiditäten der Patienten Grenzen gesetzt [Schindl et al. 2001; de Lope et al. 2012]. Tatsächlich sind bei Diagnosestellung nur die wenigsten Lebertumore chirurgisch therapierbar. Die genannten Einschränkungen der chirurgischen Therapie und das entsprechende Bedürfnis für alternative, parenchymchonende, zytoreduktive Verfahren haben in den letzten zwei Jahrzehnten zur Entwicklung verschiedener minimal-invasiver Therapien für Patienten mit nicht operablen Lebertumoren geführt.

1.2. Radiofrequenzablation: Errungenschaften und Limitationen

Eine der wichtigsten Errungenschaften der letzten zwanzig Jahre in der Behandlung maligner Lebertumore, ist die Einführung von minimal-invasiven, bildgesteuerten Therapieverfahren zur lokalen Tumorablation. Zahlreiche Techniken der perkutanen Tumorthherapie sind bisher entwickelt und in klinischen Studien untersucht worden. Diese Studien haben gezeigt, dass lokale Ablationsverfahren bei ausgewählten Patienten dieselbe Radikalität erreichen wie das chirurgische Vorgehen [Peng et al. 2010], dabei jedoch schonender und potenziell kostengünstiger sind [Cucchetti et al. 2013]. Somit haben sich ablativetechniken inzwischen als valide Behandlungsalternativen zu potenziell kurativen, konventionellen Therapieverfahren bzw. als hilfreiche adjuvante Verfahren in der Palliativsituation etabliert [Forner et al. 2012]. Eine Reihe unterschiedlicher Methoden wurde bisher evaluiert, darunter chemische Verfahren wie die intratumorale Ethanol- oder Essigsäureinjektion, sowie hypertherme

Ablationsverfahren wie die Radiofrequenz-, Laser- und Mikrowellenablation als auch die Kryoablation. Über viele Jahre war die perkutane Ethanolinjektion (PEI) die am weitesten verbreitete lokale Ablationstherapie, sie ist jedoch durch hohe lokale Rezidivraten von bis zu 43% limitiert und wurde daher schließlich durch thermische Verfahren ersetzt [Livraghi et al. 1995]. Als bisher wirksamste Methode hat sich die Radiofrequenzablation (RFA) erwiesen und ist aktuell an den meisten Zentren als das primäre Tumorablationsverfahren etabliert [Lencioni et al. 2003]. Basierend auf den Ergebnissen der in den 90er Jahren publizierten Studien, galt die RFA bis vor kurzem als Therapie der Wahl für nicht transplantierbare oder nicht resektable Patienten mit HCC im frühen Stadium [Llovet et al. 2004]. Durch den technischen Fortschritt der letzten 15 Jahre haben sich die Ergebnisse der RFA stetig verbessert und nähern sich den Ergebnissen der chirurgischen Leberresektion immer mehr an. In einer im Jahre 2006 von Chen et al. veröffentlichten prospektiven, randomisierten Vergleichsstudie erwies sich die perkutane RFA der chirurgischen Resektion bei kleinen HCC-Knoten, hinsichtlich der Gesamt- und tumorfreien Überlebenszeit, als ebenbürtig [Chen et al. 2006]. In einer weiteren großen retrospektiven Studie konnten Peng und Kollegen belegen, dass die perkutane RFA der chirurgischen Resektion bei HCCs bis 2 cm Größe sogar überlegen ist, insbesondere bei zentral gelegenen Tumoren [Peng et al. 2012]. Aufgrund der vielversprechenden Studienergebnisse der letzten Jahre zogen einige Autoren den Schluss, dass die perkutane RFA für Patienten mit HCC im sehr frühen Krankheitsstadium besser geeignet sein könnte als die chirurgische Resektion und sie schlugen vor, dass die perkutane RFA auch für chirurgisch resektable, isolierte HCC-Knoten bis max. 2 cm Durchmesser als Methode der Wahl angesehen werden könnte [Livraghi et al. 2008; Peng et al. 2012]. Die daraus resultierende hitzige Diskussion der akademischen Welt über den Stellenwert der RFA in der Behandlung des HCC führte schließlich zur Überarbeitung der Leitlinien der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), die international am weitesten verbreitete und anerkannte Leitlinie zur Stadieneinteilung und Therapie des hepatozellulären Karzinoms [Forner et al. 2012]. In der letzten, im Jahre 2012 in der Zeitschrift Lancet publizierten Überarbeitung der BCLC-Leitlinien, rückte somit die Ablation für Patienten mit HCC

im sehr frühen Stadium, bei denen eine Transplantation nicht möglich ist, zur Therapie der ersten Wahl auf, während eine chirurgische Resektion nur noch für Patienten nach erfolgloser oder bei kontraindizierter Ablation empfohlen wird [Forner et al. 2012].

Auch in der multimodalen Behandlung von Patienten mit sekundären Lebertumoren spielt die RFA eine wesentliche Rolle. Die RFA gilt heute als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit kolorektalem Karzinom und begrenzter Lebermetastasierung wenn eine chirurgische Resektion, aufgrund klinischer oder technischer Limitationen, nicht in Frage kommt [Siperstein et al. 2007]. Zur RFA bei kolorektalen Lebermetastasen gibt es in der internationalen Literatur zahlreiche prospektive und retrospektive Studien mit medianen Überlebensraten nach RFA von 24 bis 52 Monaten und 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 44 % [Gillams et al. 2009]. In der ersten randomisierten Studie zur RFA von nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen konnten Ruers et al. zeigen, dass die RFA in Kombination mit systemischer Chemotherapie zu einer signifikant längeren progressionsfreien Überlebenszeit führt als die alleinige Chemotherapie (16,8 vs. 9,9 Monate) [Ruers et al. 2012].

Die zahlreichen Studien zur RFA von Lebertumoren der letzten 20 Jahre haben jedoch auch einige wichtige Limitationen der thermischen Ablationsverfahren aufgezeigt. Generell ist die RFA auf die Behandlung von Lebertumoren bis 5 cm Größe beschränkt [Mulier et al. 2005]. Auch ist die mittels RFA erzielbare lokale Tumorkontrolle, durch den raschen Wärmeabtransport bei stark vaskularisierten bzw. perivaskulär gelegenen Läsionen durch den sogenannten „Heat-Sink-Effekt“, limitiert [Lu et al. 2002]. Ferner kann die zur thermischen Ablation erforderliche Gewebserhitzung benachbarte, sensible Strukturen, wie Darm oder Gallengänge, schädigen [Raman et al. 2004]. Aus den genannten Gründen entmutigen die „Leitlinien zur Qualitätsverbesserung der Radiofrequenzablation von Lebertumoren“ den Einsatz der RFA zur Behandlung subkapsulär gelegener oder hilusnaher Lebertumoren [Crocetti et al. 2010].

1.3. CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie: Hintergrund und Rationale

Bei der Brachytherapie (vom griechischen *brachy* - kurz, nah) handelt es sich um ein Bestrahlungsverfahren mit umschlossenen Strahlungsquellen, die innerhalb oder in der Nähe des zu behandelnden Tumors platziert werden [Mazeron et al. 1998; Vahrson et al. 1988]. Diese Art der Bestrahlung ist zwar seit fast einem Jahrhundert ein integraler Bestandteil der onkologischen Therapie, ihre weite Verbreitung in den letzten Jahrzehnten verdankt sie jedoch der Entwicklung der Afterloading-Technik sowie der Einführung künstlicher Radionuklide.

Die computertomographisch gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) steht seit nunmehr über 10 Jahren zur Verfügung und wird seit ihrer klinischen Einführung zunehmend für die Behandlung von primären und sekundären Leber- und Lungenmalignomen eingesetzt [Ricke et al. 2004]. Die CT-HDRBT ist eine weniger invasive und präzisere Weiterentwicklung der intraoperativen Radiotherapie (IORT) [Ricke et al. 2011]. Bei der IORT, die erstmalig Ende der 1980er Jahre zum Einsatz kam, handelt es sich um ein invasives und dosimetrisch weitestgehend ungenaues Verfahren, da die Katheterpositionierung meistens palpatorisch bzw. ultraschallgesteuert erfolgt [Willett et al. 2001]. Dagegen ermöglicht die neuere Technik der perkutanen CT-HDRBT eine genaue Positionierung der Afterloadingkatheter ebenso wie eine exakte dreidimensionale Dosisplanung anhand von dezidierten CT-Datensätzen [Ricke et al. 2011]. Durch die Platzierung der Strahlenquelle innerhalb des Tumors, die präzise Bestrahlungsplanung und genaue Dosisapplikation innerhalb des Zielvolumens mit starkem Dosisabfall außerhalb dieses Bereichs, ermöglicht die CT-HDRBT die Bestrahlung des Zielvolumens mit sehr hohen Dosen (>50 Gy im Tumorzentrum) bei gleichzeitiger Schonung sensibler Organe und Strukturen in der Nähe der Zielläsion [Ricke et al. 2011].

Für die CT-HDRBT sind in der Literatur niedrige Komplikationsraten beschrieben [Mohnike et al. 2016]. Durch die bildgesteuerte Punktion lassen sich in der Regel Verletzungen benachbarter

Organe (z.B. Lunge, Magen, Darm) sowie Blutungen vermeiden. Zu möglichen strahlenbedingten Komplikationen gehören Entzündungen der Magenschleimhaut bis hin zu Magengeschwüren. Verbrennungen der Haut durch Dislokation der Katheter sind in der Literatur beschrieben, sind allerdings äußerst selten. Um strahleninduzierte Komplikationen zu umgehen werden im Rahmen der Bestrahlungsplanung strahlensensible Strukturen, wie das gesunde Leberparenchym, der Magen, Darmanteile, die Lunge oder das Rückenmark, gekennzeichnet und möglichst geschont (**Tabelle 1**).

Organ	Dosis in 1 ml (D_{1ml})	Dosis in 0,1 ml ($D_{0,1ml}$)
Dünndarm	12 Gy	15 Gy
Dickdarm	12 Gy	15 Gy
Magen	12 Gy	15 Gy
Ösophagus	15 Gy	18 Gy
Spinalkanal	10 Gy	12 Gy
Hilusstrukturen	18 Gy	20 Gy
Hautoberfläche	10 Gy	

Tabelle 1) Dosisgrenzen für Risikostrukturen bei der CT-HDRBT bezogen auf 1 ml bzw. 0,1 ml Organvolumen.

Im Falle einer kritischen Exposition des Magens oder des Dünndarms wird routinemäßig eine sechswöchige Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern angesetzt. Wenn sehr große Tumervolumina behandelt werden, kann es, durch Zerfall des Tumorgewebes, zu einer entzündlichen Reaktion mit Zytokinfreisetzung kommen, wodurch 4 bis 6 Stunden nach Behandlung Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit auftreten können. Diese Symptome halten jedoch nur einige Stunden an und sind medikamentös gut zu beherrschen.

1.3.1. Patientenselektion und Indikationsstellung

Die Indikation zur CT-HDRBT wird in domo im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards, bestehend aus Viszeralchirurgen, Gastroenterologen, Onkologen, Pathologen, Radiologen und Strahlentherapeuten im Konsensus gestellt. Hier wird in erster Linie die Möglichkeit einer kurativen Lebertransplantation oder -resektion geprüft. Erst wenn diese Therapien ausgeschlossen wurden, werden weitere Therapiemöglichkeiten kritisch erörtert. Zu den Einschlusskriterien für die CT-HDRBT gehören: (1) Leberfunktionsstatus in Child-Pugh Klasse A oder B, (2) Gesamt-Bilirubin <2 mg/dl, (3) Thrombozytenzahl >50,000/nl, (4) Prothrombinzeit (PT) >50%, und (5) partielle Thromboplastinzeit (PTT) <50 s. Bei Bedarf wird die hämostatische Funktion, zum Beispiel mit Hilfe von Thrombozytenkonzentraten, korrigiert. Bei Patienten mit Aszites wird dieser vor der Intervention abgelassen, um Blutungen zu vermeiden. Ausschlusskriterien für die CT-HDRBT umfassen (1) den Nachweis eines progressiven extrahepatischen Tumorleidens und (2) mehr als fünf intrahepatische Tumore. Bezüglich des maximalen Tumordurchmessers wird in domo keine Obergrenze gesetzt.

1.3.2. Behandlungsplanung und Interventionelle Technik

Die CT-gesteuerte Hochdosis Brachytherapie (CT-HDRBT) von Lebertumoren wird an unserer Institution auf der Grundlage einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Oberbauches nach Verabreichung eines Hepatozyten-spezifischen MR-Kontrastmittels (Gd-EOB-DTPA-Primovist®, Bayer Schering, Berlin, Deutschland) geplant. Diese erfolgt etwa 24h vor der geplanten Intervention und ermöglicht eine genaue Beurteilung des Ausmaßes des zu behandelnden Lebertumors sowie eine zuverlässige Einschätzung der technischen Durchführbarkeit der geplanten Therapie. Ferner dient die präoperative MRT dem Ausschluss eines neu aufgetretenen Tumorprogresses, der den Nutzen einer fokalen Therapie zunichtemachen würde.

Die interventionelle Technik der CT-HDRBT besteht grob aus drei aufeinanderfolgenden Schritten:

1. Die Implantation der Afterloadingkatheter unter CT-fluoroskopischer Sicht.
2. Die computerbasierte dreidimensionale Bestrahlungsplanung.
3. Die High-Dose-Rate Bestrahlung in Afterloading-Technik.

Die intratumorale Implantation der Afterloadingkatheter erfolgt in domo unter CT-fluoroskopischer Sicht (Somatom Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland). Nach perkutaner Punktion des Lebertumors mit einer 17-G-Nadel wird eine 6-F-Angiografieschleuse (Radiofokus Introducer II FR 6, Terumo™, Tokio, Japan) in Seldinger-Technik über einen steifen angiografischen Führungsdraht (Amplatz 145 cm, 0,35“, Boston Scientific, Boston, MA, USA) eingeführt. Anschließend wird der Führungsdraht entfernt und ein endgeschlossener, 350 mm langer 6-F-Afterloadingkatheter (Primed™, Halberstadt Medizintechnik GmbH Halberstadt, Germany) in die Schleuse eingeführt. Die eingebrachten Katheter werden schließlich durch Hautnähte fixiert, nummeriert und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Die Anzahl und die Anordnung der eingesetzten Katheter hängen von der Größe und Form des Tumors sowie von seiner Lagebeziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen (z.B. Magen, Darm, Niere oder Rückenmark) ab. Unmittelbar nach der Positionierung der Afterloadingkatheter wird zur Bestrahlungsplanung eine kontrastmittelgestützte Computer-Tomographie der Leber in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Die Computer-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung erfolgt anhand des erworbenen Datensatzes und der Software Brachyvision™ (Gammamed™, Varian, Palo Alto, CA, USA). Zu diesem Zweck werden alle Afterloadingkatheter von der Spitze bis zum Körperaustrittspunkt eingezeichnet. Anschließend wird der Lebertumor als klinisches Zielvolumen (CTV) eingezeichnet und alle relevanten Risikostrukturen (z.B. Magen, Ösophagus, Duodenum und Spinalkanal) markiert (**Abbildung 1**).

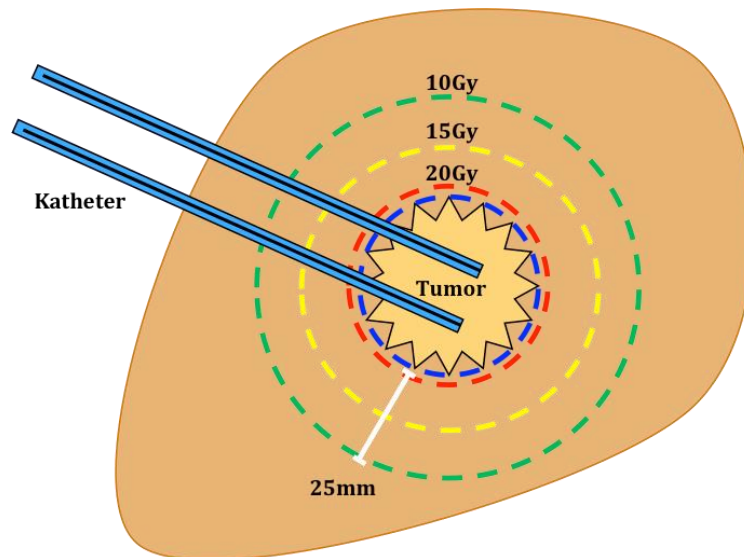


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bestrahlungsplanung. Die sichtbaren Tumorgrenzen werden als klinisches Zielvolumen definiert (blaue gestrichelte Linie). Die rote, die gelbe und die grüne gestrichelte Linien stellen jeweils die Bereiche dar, die mit einer minimalen, tumorumschließenden Dosis von jeweils 20Gy, 15Gy und 10Gy bestrahlt werden.

Sämtliche Bestrahlungen erfolgen als Einzelfraktionsbestrahlung mittels eines Afterloadingsystems (Gammamed™, Varian, Palo Alto, CA, USA). Als Strahlenquelle dient eine Iridium-192 (^{192}Ir) Festkörperquelle mit einer Nennaktivität von 10 Ci und einem Durchmesser von < 1 mm. Die Haltezeiten der Strahlenquelle im Katheter werden semiautomatisch optimiert, um eine vollständige Abdeckung des Zielvolumens, unter Schonung der Risikostrukturen, zu gewährleisten. Die Minimaldosis zur Abdeckung des klinischen Zielvolumens beträgt, in Abhängigkeit von der Tumorentität, zwischen 15 und 20 Gy. Im Tumorzentrum werden während der Bestrahlung Maximaldosen > 50 Gy erreicht. Die Dauer der Bestrahlung variiert stark in Abhängigkeit des zu behandelnden Zielvolumens, beträgt allerdings in der Regel zwischen 20 und 40 Minuten. Nach erfolgter Bestrahlung werden die Angiographieschleusen sorgfältig gezogen. Um Nachblutungen zu vermeiden werden nach Entfernung der Schleusen die Punktionskanäle mit resorbierbarem thrombogenem Material (Gelfoam; Pfizer Inc, New York, New York) verschlossen. Alle Interventionen erfolgen unter i.v. Analgosedierung mit einer initialen Dosis von 50 μg Fentanyl und 1 mg Midazolam, bei Bedarf können die Dosen individuell

angepasst werden. Zusätzlich erfolgt eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit ca. 10-20 ml Lidocain (Xylonest 1%).

1.3.3. Therapeutische Wirksamkeit und Follow-up

Die Therapiekontrollen nach CT-HDRBT erfolgen, genauso wie die präoperative Bildgebung, mittels Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT des Oberbauches (Primovist®, Bayer Schering, Berlin, Deutschland) nach sechs Wochen und anschließend jeweils in einem Intervall von drei Monaten. Bei erfolgreicher Behandlung, zeigt sich in der T1-gewichteten Sequenz 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA Applikation um die Läsion ein hypointenser Randsaum. Dieser entspricht dem strahleninduzierten Verlust der Hepatozyten leberspezifisches Kontrastmittel aufnehmen zu können und wird ab einer Strahlendosis von 10 Gy erreicht [Ricke et al. 2010]. Eine Größenzunahme des behandelten Tumors, sowie jedes neu aufgetretene knotige Wachstum im Ablationsareal, wird als lokale Tumorprogression gewertet. Das Neuauftreten von intra- oder extrahepatischen Tumoren, sowie die Größenprogredienz nicht behandelter Tumore, wird als systemische Tumorprogression gewertet.

1.4. Struktur und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retrospektiven Auswertung, der an unserer Klinik im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Dezember 2013 durchgeführten CT-HDRBT von primären und sekundären Lebertumoren. Sämtliche Daten der in domo behandelten Patienten wurden routinemäßig in unserer klinikeigenen digitalen Datenbank (ASENA®) eingetragen und gespeichert. Dieser Vorgang ermöglicht einen raschen Zugriff auf sämtliche klinische und radiologische Daten der behandelten Patienten und vereinfacht somit nicht nur das Patientenmanagement in der klinischen Routine, sondern ermöglicht auch eine detaillierte und zuverlässige retrospektive Auswertung der prospektiv akquirierten Daten.

Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung des Stellenwerts der CT-HDRBT in der multimodalen Behandlung von Patienten mit nicht resektablen Lebermalignomen. Dabei wurden die therapeutischen Ergebnisse der CT-HDRBT sowohl für die Behandlung von primären, nicht resektablen Lebertumoren (**Originalarbeit 1**), als auch in der Rezidivsituation (**Originalarbeit 2**) sowie für die Behandlung von Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen und anderen Primärtumoren (**Originalarbeit 3 und 4**) untersucht. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war die Evaluierung möglicher Vorteile der CT-HDRBT gegenüber der Radiofrequenzablation (RFA) in der Behandlung von nicht resektablen Lebermalignomen. Hierzu wurde die CT-HDRBT an einem Unterkollektiv von Patienten mit Lebermalignomen über 5 cm Durchmesser (**Originalarbeit 5**) sowie an einem weiteren Unterkollektiv mit hilusnahen Lebertumoren (**Originalarbeit 6**) untersucht.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Evaluation der CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen und rezidivierenden primären Lebertumoren

2.1.1. CT-HDRBT beim inoperablen HCC (Originalarbeit 1)

Collettini 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 May;191(5):405-12.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0781-3>

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die TACE als Therapie der Wahl zur palliativen Behandlung von Patienten mit inoperablen, großen oder multifokalen HCC ohne Invasion der Pfortader oder extrahepatischen Metastasen. Trotz des weltweit umfangreichen klinischen Einsatzes der TACE, haben in den letzten Jahren einige Autoren die Debatte über die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinter dem Einsatz der TACE entfacht, wodurch die Notwendigkeit für Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen, alternativen Behandlungsstrategien für Patienten mit inoperablem HCC untersuchen befürworteten. Ziele der Originalarbeit 1 waren daher die Analyse der klinischen Effektivität der CT-HDRBT bei Patienten mit inoperablem HCC, sowie die Identifikation klinischer Prognosefaktoren, die eine Auswirkung auf das Outcome der genannten Therapie haben könnten. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 98 konsekutiven Patienten mit 212 inoperablen HCC, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2013 an unserer Institution mittels CT-HDRBT behandelt wurden, ausgewertet. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 70 Jahren. Die meisten Patienten hatten eine Leberzirrhose (79,6%) und ein multifokales HCC (52%). Der mittlere Durchmesser der behandelten Tumoren lag bei 5 cm (Spannweite: 1,8–12 cm). Die meisten Patienten hatten zum Zeitpunkt der CT-HDRBT keine weitere Therapie erhalten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach CT-HDRBT betrug 23,1 Monate. Nach einer mittleren LTC von 21,1 Monaten zeigten 18 von 212 Tumoren (8,5 %) eine lokale Tumorprogression. Bei 67 Patienten (68,4 %) konnte während der Nachbeobachtungszeit ein

Progress der Erkrankung in Form einer nichtlokalen Tumorprogression nachgewiesen werden. Das mittlere PFS betrug 15,2 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit verstarben 46 Patienten. Das mediane OS nach CT-HDRBT betrug 29,2 Monate. Gemäß Kaplan-Meier-Analyse betragen die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-OS-Raten 80, 62 und 46 %.

In der durchgeführten Analyse zur Bewertung möglicher einflussnehmender klinischer Faktoren auf das Überleben konnte gezeigt werden, dass weder das Alter der Patienten noch der maximale Durchmesser der behandelten Läsion entscheidend für den Erfolg der CT-HDRBT sind. Lediglich Patienten mit einer besseren Leberfunktion gemäß der Child-Pugh-Klassifikation zeigten ein besseres Gesamtüberleben, wenn auch nicht statistisch signifikant. Einen Trend zu einer besseren Prognose konnte auch in Patienten mit Virushepatitis als Ursache für die Leberzirrhose und in Patienten mit einer tumorumgebenden Dosis ≥ 20 Gy gezeigt werden.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Originalarbeit 1 darauf hin, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine sichere und wirksame Therapie für Patienten mit inoperablem HCC handelt, die sehr wohl als valide Alternative zu den bestehenden therapeutischen Optionen bei Patienten mit inoperablem HCC in Betracht gezogen werden sollte.

2.1.2. CT-HDRBT bei intrahepatischen Cholangiokarzinom-Rezidiven (Originalarbeit 2)

Kamphues C, Seehofer D, Collettini F, Bahra M, Neuhaus P, Wust P, Denecke T, Gebauer B, Schnapauff D.

Preliminary experience with CT-guided high-dose rate brachytherapy as an alternative treatment for hepatic recurrence of cholangiocarcinoma

HPB (Oxford). 2012 Dec; 14 (12):791-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00537.x>

In Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom (CCC) sind die Rezidivraten nach kurativer Leberresektion sehr hoch, wobei die Leber die häufigste Lokalisation des Rezidivs darstellt [Weber et al. 2001]. Bislang hat sich keine standardisierte Therapie bei Patienten mit intrahepatischem Rezidiv eines CCC etablieren können. In der Originalarbeit 2 haben wir uns vorgenommen die technische Machbarkeit und onkologische Effizienz der CT-HDRBT als alternative Behandlungsoption für Patienten mit intrahepatischem Rezidiv eines CCC nach primärer Leberresektion zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir die Ergebnisse von 10 Patienten, die an unserer Klinik mittels CT-HDRBT behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Patienten waren im Durchschnitt 64 Jahre alt. Alle Patienten hatten in domo eine Leberresektion erhalten und litten an einem intrahepatischen Tumorrezidiv. Bei vier der Patienten handelte es sich ursprünglich um ein intrahepatisches Cholangiokarzinom, während die restlichen sechs Patienten ein hiläres Cholangiokarzinom hatten. Die chirurgische Therapie bestand bei neun Patienten aus einer erweiterten Leberresektion, ein einziger Patient erhielt eine Wedge-Resektion. Bei einem weiteren Patient wurde zusätzlich eine intraoperative RFA einer weiteren intrahepatischen Tumormanifestation durchgeführt. Die intrahepatischen Rezidive traten im Median von 19 Monaten nach Resektion auf. Die mittlere Größe der intrahepatischen Rezidive betrug 3,1 cm (Spannweite: 1,1-5,4 cm) und das daraus resultierende durchschnittliche klinische Zielvolumen des bestrahlten Tumors lag bei 23 ml (Spannweite: 4-85 ml). Nach einem medianen Follow-up von 46 Monaten (Spannweite: 12-105 Monate) nach primärer Leberresektion waren noch sechs der zehn Patienten am Leben. Bei allen Patienten war der Tumor lokal kontrolliert und keiner der genannten sechs Patienten erhielt eine

zusätzliche Chemotherapie nach der letzten CT-HDRBT. Alle vier Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben waren, erlitten ein multifokales Tumorrezidiv und wurden daher einer kurzfristigen palliativen Chemotherapie unterzogen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach primärer Leberresektion betrug 85 Monate. Die 1- und 5-Jahres Überlebensrate der gesamten Kohorte lag bei 100% und 78,7%. Nach dem Auftreten des intrahepatischen Rezidivs betrug die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate jeweils 77,1% und 51,4%.

Die Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie zeigen, dass die CT-HDRBT eine valide Behandlungsoption für Patienten mit intrahepatischem CCC-Rezidiv nach Leberresektion darstellt. Im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungskonzepts, könnte die CT-HDRBT das Überleben in dieser Patienten möglicherweise verlängern. Weitere große, prospektive Studien sind allerdings erforderlich, um dieses Konzept zu beweisen, und gegebenenfalls die CT-HDRBT als anwendbare alternative Behandlung für diese Patienten zu etablieren.

2.2. Evaluation der CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen und rezidivierenden sekundären Lebertumoren

2.2.1. CT-HDRBT von nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen (Originalarbeit 3)

Collettini 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-HDRBT)

Rofo. 2014 Juni; 186 (6): 606-12.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1355887>

Ziel der **Originalarbeit 3** war die klinische Evaluation der CT-HDRBT in einer Kohorte von 80 stark vorbehandelten Patienten mit 179 nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), die zwischen Januar 2008 und November 2012 behandelt wurden. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 65,7 Jahren. 62% der Patienten hatte synchrone Lebermetastasen und bei 48,8% lag der Primarius im Rektum. Der mittlere Tumordurchmesser lag bei 28,5 cm. Alle Patienten hatten bereits eine Resektion des Primarius erhalten und 61 (76,3 %) hatten zum Zeitpunkt der CT-HDRBT ebenfalls eine vorangegangene Leberresektion. Keiner der Patienten durchlief zum Zeitpunkt der CT-HDRBT eine simultane Chemotherapie. Die 179 Metastasen wurden in insgesamt 142 Therapiesitzungen behandelt. 37 (46,25 %) der Patienten erhielten eine Einzelsitzung, 29 (36,25%) erhielten zwei Ablationen, 11 (13,75 %) Patienten drei, 2 Patienten (2,5 %) 4 Ablationen und lediglich bei einem Patienten (1,25 %) wurden sechs Ablationen durchgeführt. Die mittlere tumorumschließende Strahlendosis betrug 19,1 Gy (Range: 15-20 Gy). Im Mittel betrug das CTV 43,9 ml (0,8-319 ml). Die Abdeckung lag im Mittel bei 94,9 % (51-100 %). Bei keinem der behandelten Patienten traten in den ersten 90 Tagen nach der Ablation schwerwiegende Komplikationen auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach CT-HDRBT lag bei 16,9 Monaten. Während dieser Zeit kam es bei 23 von den insgesamt 179 behandelten Lebermetastasen (12,9 %) zu einer LTP. Die LTC nach 12, 24 und 36 Monaten betrug 88,3% und 81,2% sowie 68,4%. Die mediane LTC lag bei 10,7 Monaten. Die LTC bei

Metastasen mit einem Durchmesser < 4 cm betrug 94% und 86,8% nach 12 und 24 Monaten, bei den Metastasen \geq 4 cm 65,8% und 58,5% ($p = 0,00421$). Bei 12 Patienten (52%) wurde die lokale Progression mit einer erneuten CT-HDRBT behandelt, 2 Patienten (8,7%) erhielten als Salvage-Therapie eine Radioembolisation. Bei 9 Patienten (39%) ging die lokale Progression mit einer gleichzeitigen systemischen Progression in Form einer disseminierten intrahepatischen oder extrahepatischen Progression einher, sodass eine lokoregionäre Therapie nicht mehr zielführend erschien und diese mittels systemischer Chemotherapie behandelt wurden. Fünfzig der 80 (62,5%) Patienten zeigten im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine systemische Progression im Sinne eines nicht lokalen intrahepatischen oder extrahepatischen Tumorprogresses. Das mediane PFS betrug 5 Monate. Das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 36 Monaten belief sich auf 87,6% und 57,3% sowie auf 41,6%. Die mediane Überlebenszeit nach CT-HDRBT betrug 18 Monate.

Zusammenfassend hat sich die CT-HDRBT in der vorliegenden Studie als geeignetes Behandlungsverfahren für die fokale Ablation von nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen erwiesen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Lokalrezidivrate bei Metastasen mit einem Tumordurchmesser von über 4 cm steigt. Eine Kombinationstherapie, zum Beispiel mit vorgeschalteter Chemoembolisation der größeren Metastasen, sollte bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden.

2.2.2. CT-HDRBT von inoperablen Lebermetastasen bei Brustkrebs (Originalarbeit 4)

Collettini 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 May; 23 (5):618-26.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.01.079>

Anders als isolierte kolorektale Lebermetastasen, gelten Lebermetastasen des Mammakarzinoms (BCLM) als systemische Erkrankung und, obgleich etliche Studien erfolgversprechende Ergebnisse der chirurgischen Resektion von selektierten Patienten mit BCLM berichtet haben, erhalten in der klinischen Routine viele Patientinnen lediglich eine Salvage-Therapie mittels Chemotherapie oder Hormontherapie [Adam et al. 2006]. Ziel der **Originalarbeit 4** war die Evaluation der CT-HDRBT als therapeutische Alternative zur minimal-invasiven Zytoreduktion bei Patientinnen mit isolierten BCLM. Ausgewertet wurden die Daten von 37 Patientinnen mit 80 nicht resektablen BCLM, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 mittels CT-HDRBT behandelt wurden. 36 der 37 Patientinnen hatten ein einseitiges Adenokarzinom der Brust, lediglich eine Patientin hatte einen bilateralen Tumor. Alle Patientinnen hatten zuvor eine kurative Mastektomie erhalten. Keine der Patientinnen erhielt zum Zeitpunkt der CT-HDRBT eine systemische Therapie. 23 Patientinnen hatten zusätzliche Lymphknotenmetastasen, 11 stabile ossäre Metastasen und fünf stabile Lungenmetastasen. Die mittlere Größe der behandelten Lebermetastasen betrug 2,5 cm (Spannweite: 0,8-7,4 cm), die mittlere tumorumschließende Dosis betrug 18,57 Gy. Das durchschnittliche Follow-up betrug 11,6 Monate (Spannweite: 3-32 Monate). Während der Nachbeobachtungszeit trat bei einer Patientin eine schwerwiegende Komplikation auf. Die Dislokation von einem der eingesetzten Afterloadingkatheter vor der Bestrahlung führte zu einer kutanen Nekrose, die auf eine Überdosierung im Bereich der Kutis und Subkutis zurückzuführen ist. Diese wurde im Verlauf

chirurgisch saniert und führte zu keiner permanenten Beeinträchtigung der Patientin. Eine lokale Tumorprogression nach CT-HDRBT konnte lediglich in zwei (2,6%) der behandelten Metastasen festgestellt werden. Der lokale Progress fand jeweils 9 und 10 Monate nach der CT-HDRBT statt. Beide progrediente Metastasen konnten erfolgreich, mittels erneuter CT-HDRBT behandelt werden und blieben progressionsfrei im weiteren Verlauf. 11 von 35 Patienten (31,4%) entwickelten neuen Lebermetastasen im Verlauf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8 Monate. Sieben Patienten (20%) starben während des Follow-up. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 18 Monate (Spannweite: 3-39 Monate).

Abschließend erscheint unsere erste klinische Erfahrung mit der CT-HDRBT von isolierten BCLM sehr positiv. Unsere Daten zeigen erfolgversprechende lokale Kontrollraten und geringe Komplikationsraten. Die bei dieser Tumorentität erzielten Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle erscheinen, im Vergleich zu den Ergebnissen, der CT-HDRBT bei anderen Tumorentitäten vielversprechend. Dies erklärt sich unserer Meinung, nach in erster Linie durch die hohe Strahlensensibilität der Mammakarzinome.

2.3. Evaluation der CT-HDRBT jenseits der Indikationen der Radiofrequenzablation

2.3.1. CT-HDRBT von „großen“ und "sehr großen“ Lebertumoren (Originalarbeit 5)

Colletti 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 May;22(5):1101-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2352-7>

Die bildgestützte Radiofrequenzablation (RFA) stellt eine klinisch etablierte und international anerkannte minimal-invasive Behandlung für Patienten mit Lebertumoren dar. Dennoch, trotz der hervorragenden Ergebnisse bei kleinen Tumoren, wird die Effektivität der RFA von einer Reihe von Faktoren wie Tumorgöße, Tumorage und Vaskularisierung eingeschränkt. Tumoren >3,5 cm im Durchmesser sind zu voluminös um mittels RFA behandelt zu werden und verzeichnen daher hohe Raten an unvollständigen Ablationen sowie ein hohes Lokalrezidivrisiko [Mulier et al. 2005]. Ziel der **Originalarbeit 5** war die Evaluation der CT-HDRBT als nicht-thermische ablative Technik zur Ablation von Tumoren mit einem Durchmesser von über 5 cm. Primärer Endpunkt dieser Studie war die, mittels CT-HDRBT erzielte lokale Tumorkontrolle. Zu diesem Zweck werteten wir eine Untergruppe von Patienten mit primären Lebertumoren größer als fünf Zentimeter im Durchmesser aus, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 mittels CT-HDRBT an unserer Klinik behandelt wurden. In dem zweijährigen Zeitraum identifizierten wir insgesamt 35 Patienten, dessen Tumore einen Durchmesser zwischen 5 und 12 cm (Mittelwert: 7,1 cm) hatten. Die identifizierten Patienten wurden in zwei Untergruppen eingeteilt in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Neunzehn dieser Tumore wurden als "groß" (> 5 cm im Durchmesser) und 16 als "sehr groß" (> 7 cm Durchmesser) klassifiziert. Abgesehen von der Tumorgöße gab es keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Merkmalen beider Patientengruppen. Zwei Patienten

hatten eine vorangegangene Leberresektion und wurden wegen einem intrahepatischen Tumorrezidiv behandelt, die restlichen 33 Patienten wurden primär als nicht operabel eingestuft oder hatten eine chirurgische Therapie verweigert. Zweiunddreißig Tumore wurden in jeweils einer einzelnen CT-HDRBT-Sitzung behandelt. Bei drei der Patienten mit sehr großen Tumoren waren zwei Sitzungen erforderlich, dabei wurde das klinische Zielvolumen in zwei Regionen (eine obere und eine untere) unterteilt und im Abstand von 6 Wochen separat bestrahlt. Das mittlere klinische Zielvolumen (CTV) betrug 185,5 ml, die mittlere Tumorabdeckung des CTV betrug 95.4%. Alle Tumore konnten mittels CT-HDRBT erfolgreich behandelt werden. Nach einem mittleren Follow-up von 12,8 Monaten zeigten zwei der behandelten Patienten eine lokale Progression (6,7%), einer in jeder Gruppe. Neun Patienten (30%) zeigten eine systemische Progression der Krankheit, fünf davon (26,3%) in der Untergruppe mit "großen" Tumoren und vier (25%) in der Untergruppe mit "sehr großen" Tumoren. Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug 8,75 Monate (Spannweite: 2–21 Monate). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,4 Monate.

Zusammenfassend erwies sich in unserer Studie die CT-HDRBT als geeignete Therapie zur lokalen Ablation inoperabler großer und sehr großer Lebertumore mit Durchmessern bis 12 cm. Hierbei zeigten sich besonders gute Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle.

2.3.2. CT-HDRBT von hilusnahen Lebermetastasen (Originalarbeit 6)

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 Oct;82(10):e509-14.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.04.046>

Hilusnahe Lebermetastasen stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Da bei zentraler Tumurlage oft eine ausgedehnte Leberresektion notwendig ist um die onkologische Radikalität zu garantieren, sind viele Patienten mit hilusnahen Lebermetastasen, aufgrund unzureichender Leberreserve, häufig nicht einer chirurgischen Therapie zugänglich. Auch parenchymschonende, thermische Ablationsverfahren, wie die RFA, sind in dieser Lokalisation, aufgrund der Nähe zu den großen Blutgefäßen des Leberhilus, weniger wirksam (heat-sink-effect) und, angesichts der erhöhten Verletzungsgefahr der zentralen Gallenwege, relativ kontraindiziert [Crocetti et al. 2010]. Die **Originalarbeit 6** untersuchte die Wirksamkeit der CT-HDRBT, als nicht thermisches Ablationsverfahren, in der Behandlung irresektabler, hilusnaher Lebermetastasen hinsichtlich der technischen Machbarkeit, der Sicherheit, der lokalen Tumorkontrolle sowie des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens der therapierten Patienten. Die Daten einer Subpopulation von 32 Patienten mit 34 hilusnahen Lebermetastasen wurden retrospektiv ausgewertet. Der mittlere Durchmesser der behandelten Metastasen lag bei 4,3 cm (Spannweite: 1,3 – 10,7 cm). Die angestrebte minimale tumorumschließende Dosis von 20 Gy musste bei 14 Patienten auf 15 Gy reduziert werden um umliegende strahlensensible Strukturen (u.a. Magen und Duodenum) zu schonen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach CT-HDRBT betrug 18,75 Monate (Spannweite: 3–56 Monate). Es konnte nur eine schwerwiegende Komplikation (biliogener Leberabszess 7 Monate nach Ablation) verzeichnet werden. Während der Nachbeobachtungszeit trat bei vier der 32 Patienten (11,8%) ein lokaler Progress auf. Die mittlere lokale Tumorkontrolle betrug 17,3 Monate. Bei 22 unserer 32 Patienten (68,75 %)

zeigte sich während des Follow-ups ein systemischer Progress der Tumorerkrankung in Form eines nicht-lokalen intra- bzw. extrahepatischen Tumorwachstums. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 12,9 Monaten. Neun Patienten starben während der Nachbeobachtungszeit. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 20,24 Monate.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die CT-HDRBT, im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren, auch in bei Patienten mit Lebermetastasen mit ungünstiger, leberhilusnaher Lokalisation hinsichtlich Sicherheit der Technik und erzielter lokaler Tumorkontrolle, sehr vielversprechende Ergebnisse erlangen kann.

3. Diskussion

Angesichts der, bereits im Einleitungsteil, erwähnten Einschränkungen der thermischen Ablationsverfahren wurde in den letzten Jahren verstärkt nach alternativen, nicht thermischen Ablationstechniken gesucht. Ziel war es, diese Limitationen zu überwinden und so die ablativen Behandlungsverfahren für eine größere Anzahl an Patienten verfügbar zu machen und darüber hinaus die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Aus dieser Forschung ist unter anderem die gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) entstanden. Die CT-HDRBT wurde vor etwa 10 Jahren an der Charité - Universitätsmedizin Berlin von Professor Jens Ricke und Kollegen eingeführt und weiterentwickelt [Ricke et al. 2004]. Der therapeutische Effekt der CT-HDRBT beruht auf der intratumoralen Applikation einer hohen Strahlendosis, üblicherweise in einer einzigen Fraktion, wodurch in einem umschriebenen Zielvolumen eine erhebliche zytotoxische Wirkung erzielt werden kann. Weitere Vorteile der CT-HDRBT, die zur Attraktivität dieses Verfahrens beitragen, sind die hohe Genauigkeit in der Dosisverteilung und die Tatsache, dass keine mit den thermischen Verfahren vergleichbaren Einschränkungen bezüglich der behandelbaren Tumorgöße oder -lokalisation bestehen [Ricke et al. 2001].

Gegenstand dieser Habilitationsschrift sind die Auswertungen der technischen und klinischen Ergebnisse der CT-HDRBT in der ablativen Behandlung von nicht resektablen primären und sekundären Lebertumoren im Vergleich zu den Behandlungsergebnissen mit konventionellen Therapieverfahren, einschließlich anderer ablativer Verfahren sowie intraarterielle lokoregionäre Therapien. Eine weitere Fragestellung, die, die Durchführung der in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Arbeiten animiert hat, ist die Evaluierung der Effektivität der CT-HDRBT bei Tumoren, die aufgrund der Tumorgöße oder -lokalisation einer thermischen Ablation nicht zugänglich sind.

Nach Auslegung der technischen und methodischen Grundlagen soll im folgenden Diskussionsteil der Arbeit auf die Bedeutung und den Stellenwert der CT-HDRBT in der

multimodalen Behandlung von Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren eingegangen werden.

Die CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen oder rezidivierenden primären Lebertumoren

Nicht operables hepatozelluläres Karzinom - Bildgesteuerte lokoregionäre Therapien spielen in der modernen, multimodalen Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) eine prominente Rolle. Während die RFA allgemein als potenziell kuratives Verfahren bei frühen Formen des HCC gilt, wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) in den internationalen Leitlinien als Methode der Wahl für nicht kurativ behandelbare HCC-Knoten im intermediären Krankheitsstadium empfohlen [Bruix et al. 2016]. Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf eine im Jahre 2003 veröffentlichten Metaanalyse von sechs randomisierten, kontrollierten Studien, die eine verbesserte Überlebensrate nach TACE, im Vergleich zur bestmöglichen supportiven Therapie oder zu suboptimalen Therapieformen, nachgewiesen hat [Llovet et al. 2003]. Seit der Veröffentlichung dieser revolutionären Metaanalyse wurde eine große Anzahl an Studien zu der Anwendung der TACE in der Behandlung von Patienten mit nicht resektablem HCC publiziert. Diese wiesen jedoch erhebliche Schwankungen der Überlebenszeiten zwischen 3,4 und 48 Monaten (im Median 14 Monate) auf, welche auf eine große Heterogenität in den angewandten TACE-Techniken und in der Patientenauswahl zurückzuführen sind. Eine kürzlich von Oliveri et al. durchgeführte Metaanalyse, kam zu dem Schluss, dass die gegenwärtige Datenlage keine eindeutige Empfehlung für oder gegen die Behandlung mit TACE bei Patienten mit nicht resektablem HCC zulässt [Oliveri et al. 2011]. Zusammenfassend bleibt also offen, ob die TACE tatsächlich bei allen Patienten mit inoperablem HCC im intermediären Krankheitsstadium wirksam ist, obgleich sie weiterhin die alleinige empfohlene Erstbehandlung bei diesen Patienten darstellt. Kürzlich hat ein Expertengremium die Notwendigkeit von Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von neuen, alternativen Behandlungsstrategien bei Patienten mit großem bzw. multifokalem HCC

empfohlen [Raoul et al. 2001]. In der **Originalarbeit 1** wurde der Einsatz der CT-HDRBT als alternative therapeutische Option für Patienten mit inoperablem HCC evaluiert. Vergleichend mit der verfügbaren publizierten Literatur handelt es sich bei dieser Kohorte von 98 Patienten mit 212 Tumoren um die größte bis dato publizierte Serie zur CT-HDRBT bei Patienten mit HCC. Mit einer lokalen Tumorprogressionsrate von lediglich 8,5% kann das Behandlungsergebnis dieser Studie als sehr positiv beurteilt werden, insbesondere wenn man bedenkt, dass der mittlere Tumordurchmesser 5 cm überschritt und in der Mehrzahl der Fälle (52%) multifokale Läsionen vorlagen. Das in unserer Studie berichtete mediane progressionsfreie Überleben von 15,2 Monaten, bei einer Gesamtüberlebenszeit von 29,2 Monaten, ist ebenfalls vielversprechend, auch im Vergleich mit den Ergebnissen anderer lokaler Therapien einschließlich TACE und Radioembolisation [Salem et al. 2011; Jung et al. 2013]. Auch traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Insbesondere kam es bei keinem Patienten, nach CT-HDRBT, zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung (RILD). Die RILD ist eine gefürchtete Komplikation nach Bestrahlung der Leber. Eine schwerwiegende RILD wird laut Literaturangaben bei bis zu 18,5 % der Patienten nach stereotaktischer Körperbestrahlung (SBRT), sowie bei bis zu 13,3% der Patienten nach RE beobachtet [Gil-Alzugaray et al. 2013]. Bei vier Patienten unserer Studie kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme nach CT-HDRBT, welcher sich jedoch rasch wieder normalisierte. Das Ausbleiben einer RILD lässt sich wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei der CT-HDRBT lediglich ein geringer Anteil an gesundem Leberparenchym bestrahlt wird. Vorteil der CT-HDRBT ist hierbei, dass durch die intratumorale Platzierung der Strahlenquelle, die präzise 3D-Bestrahlungsplanung sowie den steilen Dosisabfall außerhalb des Zielgebietes die Applizierung einer hohen Strahlendosis im Zielgebiet unter Schonung des gesunden Lebergewebes und anderer sensitiver Organe ermöglicht wird. Prognostische Faktoren, die das Gesamtüberleben nach CT-HDRBT beeinflussen, konnten in unserer Studie nicht identifiziert werden. Es zeigte sich allerdings ein Trend, ohne statistische Signifikanz, zugunsten von Patienten mit leichter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A), Bestrahlung mit einer minimalen tumorumschließenden Dosis von 20 Gy sowie Virushepatitis als Ursache

der Leberzirrhose gegenüber Patienten mit intermediärer Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B), Bestrahlung mit einer minimalen tumorumschließenden Dosis von weniger als 20 Gy sowie alkoholischer Zirrhose.

Insgesamt zeigt die Originalarbeit 1, dass es sich bei der CT-HDRBT um eine schonende und effektive Alternative zur TACE für die Behandlung von großen und multifokalen HCC-Knoten handelt und bestätigt damit die bereits zuvor von anderen Gruppen publizierten Resultate [Mohnike et al. 2010]. Die bereits abgeschlossene prospektiv randomisierte Vergleichsstudie zwischen CT-HDRBT und TACE in der Behandlung von nicht resektablen hepatozellulären Karzinomen (NCT00807300) wird zuverlässige und wissenschaftlich wertvolle Erkenntnisse über den Stellenwert der CT-HDRBT in dieser Patientenkohorte bringen.

Rezidivierendes intrahepatisches Cholangiokarzinom - Die Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem intrahepatischem Cholangiokarzinom (CCC) sind begrenzt und die mittels systemischer Therapie erzielten Ergebnisse sind nur bedingt zufriedenstellend [Eckel et al. 2007; Valle et al. 2010]. Wiederholte Leberresektionen stellen eine gangbare Therapieoption für ausgewählte Patienten dar, allerdings kommt diese Option für die Mehrzahl der Patienten, wegen einer unzureichenden Leberreserve, nicht in Frage [Shimada et al. 2007]. In den letzten Jahren haben mehrere Gruppen Studien zur RFA bei Patienten mit rezidivierenden intrahepatischen Cholangiokarzinomen durchgeführt. In einer Studie von Kim et al. fand sich bei 29 Patienten, nach RFA-Behandlung, eine mediane Überlebenszeit von 27,4 Monaten [Kim et al. 2011]. In einer 2012 veröffentlichten Studie konnte unsere Gruppe zeigen, dass die CT-HDRBT eine vielversprechende und sichere Behandlungsoption für Patienten mit inoperablem intrahepatischem CCC darstellt [Schnapauff et al. 2012]. Der Stellenwert der CT-HDRBT in der Behandlung von intrahepatischen Rezidiven eines CCC wurde allerdings bislang noch nicht erforscht. Diese Wissenslücke inspirierte die zweite, in dieser Habilitationsschrift inkludierte, Originalarbeit. Im Rahmen einer retrospektiven Studie (**Originalarbeit 2**) wurde der Einsatz der CT-HDRBT bei 10 Patienten mit intrahepatischem CCC-Rezidiv ausgewertet. Die

Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass sich die CT-HDRBT nicht nur in der Behandlung von primären Lebertumoren (Originalarbeit 1), sondern auch in der Rezidivsituation bewährt. Alle eingeschlossenen Patienten wurden erfolgreich in insgesamt 15 CT-HDRBT-Sitzungen komplikationslos behandelt. Der technische Erfolg und das Ausbleiben von schwerwiegenden Komplikationen sind gerade in Anbetracht der Tatsache, dass alle eingeschlossenen Patienten bereits einer Leberresektion unterzogen wurden, als erfreulich anzusehen. Vorangegangene Leberresektionen stellen nämlich einen anerkannten Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen nach ablativen Therapien dar. Darüber hinaus zeigt die vorliegende Studie, dass auch bei Patienten mit rezidivierendem Cholangiokarzinom ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Lediglich zwei, der in der Studie eingeschlossenen Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten des intrahepatischen Rezidivs, bei den anderen Patienten dieser Studie konnten Überlebenszeiten von über 40 Monaten erzielt werden. Insgesamt beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate der Gesamtkohorte nach initialer Leberresektion 78,7% und liegt damit höher als in den meisten publizierten Studien [Endo et al. 2008]. Diese Ergebnisse erscheinen besonders vielversprechend wenn man bedenkt, dass die initiale R0-Resektionsrate in dieser Kohorte bei lediglich 60% lag. Diese Überlebensdaten könnten allerdings durch den späten Zeitpunkt des Rezidivs limitiert sein. Im analysierten Patientenkollektiv kam es nämlich bei lediglich 30% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Resektion zum Rezidiv. Nichtsdestotrotz betrug die 5-Jahres-Überlebensrate, selbst nach Auftreten des intrahepatischen Rezidivs, immerhin 51,4%. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die CT-HDRBT, im Rahmen einer multidisziplinären Behandlungsstrategie, auch bei rezidivierendem Cholangiokarzinom für ausgewählte Patienten eine vielversprechende Therapiemöglichkeit darstellt. Trotz des kleinen Patientenkollektivs legt diese Studie eindrucksvoll Zeugnis ab, dass es sich bei der CT-HDRBT um ein sicheres und effektives Behandlungsverfahren handelt, wenn andere Therapien ausgeschöpft sind. Prospektiv durchgeführte Studien an größeren Patientenkollektiven werden klären, ob der Einsatz der CT-HDRBT in diesem besonderen Patientenkollektiv tatsächlich zu einem Überlebensvorteil führen kann.

Die CT-HDRBT in der Behandlung von nicht resektablen oder rezidivierenden sekundären Lebertumoren

Kolorektale Lebermetastasen (CRLM) - Synchrone oder metachrone Lebermetastasen werden in etwa der Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom im Verlauf der Erkrankung diagnostiziert [Bengtsson et al. 1981]. Die Leberresektion bietet nach wie vor die größte Chance auf Heilung bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen mit angegebenen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 37% und 58% [Schindl et al. 2002; Vigano et al. 2012]. Eine primäre chirurgische Resektion der Lebermetastasen ist jedoch nur in etwa einem Viertel der Patienten möglich [Adam et al. 2001]. Obwohl mit neuen systemischen Therapien, unter Einbeziehung von Biologika, wie Cetuximab und Bevacizumab, bis zu 28% der Patienten mit primär nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen anschließend einer Leberresektion zugeführt werden können, ist bei der überwiegenden Zahl der Patienten, trotz neoadjuvanter Chemotherapie, keine Resektion möglich und in 70% der Fälle treten nach Leberresektion erneut Lebermetastasen auf [Folprecht et al. 2010; Adam et al. 2009]. Das hat zur Entwicklung und zum Einsatz verschiedener alternativer Tumorablationsverfahren bei nicht resektablen bzw. rezidivierenden kolorektalen Lebermetastasen geführt, wobei thermische Ablationsverfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA) und die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die am weitesten verbreiteten und am Besten untersuchten Techniken darstellen und aktuell als valide Behandlungsoption für Patienten mit inoperablen Lebermetastasen gelten [Solbiati et al. 2001; Gillams et al. 2009]. In der nachfolgend dargelegten Studie (**Originalarbeit 3**) wurde die Anwendung der CT-HDRBT als alternatives, nicht-thermisches Ablationsverfahren in der Behandlung von nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen evaluiert. Unsere Ergebnisse in einer relativ großen Kohorte von 80, bereits mehrfach vorbehandelten Patienten zeigen, dass es sich bei der CT-HDRBT um ein sicheres und zuverlässiges minimal-invasives Ablationsverfahren handelt. Obwohl die Mehrheit (76,3%) der Patienten bereits operativ vorbehandelt waren (z.B. Leberresektion), traten in unserer

Patientenkohorte keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Die mittels CT-HDRBT erzielte lokale Tumorkontrolle betrug nach 12, 24 und 36 Monaten 88,3%, 81,2% und 68,4%. Die mediane lokale Tumorkontrolle lag bei 10,7 Monaten. Die in der Literatur angegebenen lokalen Tumorkontrollraten nach RFA sind sehr unterschiedlich und reichen von 60% bis 88% [Solbiati et al. 2001; Siperstein et al. 2007; Gillams et al. 2009; Veltri et al. 2012]. Unsere Ergebnisse sind somit hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, im Vergleich zu den lokalen Tumorkontrollraten nach RFA vielversprechend, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass deutlich größere Metastasen behandelt wurden, als typischerweise bei der RFA. Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit CRLM, bei denen andere systemische und lokale Therapien (Chemotherapie, Chirurgie, lokal ablativ Verfahren) ausgeschöpft waren oder als nicht indiziert bezeichnet wurden, zählen die Radioembolisation (RE) und die stereotaktische Bestrahlung (SBRT). In einer der größten Studien zur RE bei kolorektalen Lebermetastasen konnten Kennedy et al., in einer Kohorte von 208 stark vorbehandelten Patienten, eine vielversprechende mediane Überlebenszeit (10,5 Monate) mit akzeptabler Toxizität (24% Grad 2 und 4% Grad 3) und eine signifikante objektive Ansprechrate (PR=35%, 55%=SD) zeigen [Kennedy et al. 2006]. Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) erlaubt eine präzise, hypofraktionierte Dosisapplikation mit hohen lokalen Tumorkontrollraten und niedriger Toxizität. In einer 2010 veröffentlichten Studie zeigten van der Pool et al, dass die SBRT eine valide und sichere therapeutische Alternative für die Behandlung von nicht resektablen und nicht abladiablen Lebermetastasen darstellt [van der Pool et al. 2010]. Die lokalen Tumorkontrollraten mittels SBRT schwanken stark in der Literatur: Van der Pool et al. geben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten eine lokale Tumorkontrollrate von 31% [van der Pool et al. 2010] an. Exzellente lokale Tumorkontrollraten werden hingegen in neueren Studien beschrieben: So beschreiben Scorsetti et al. z.B. nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten eine lokale Tumorkontrolle von 94% an [Scorsetti et al. 2013]. Die SBRT scheint somit eine valide und effektive Alternative für die Behandlung von nicht resektablen Lebermetastasen darzustellen. Eine jedoch immer noch vorhandene Limitation der

SBRT ist aus unserer Sicht die mit der SBRT verbundene Morbidität, die auch in neueren Studien noch relativ hoch erscheint (6% schwerwiegende Komplikationen bei CRLM) [Berber et al. 2013].

Vergleicht man die Ergebnisse der CT-HDRBT bei kolorektalen Lebermetastasen mit denen anderer Tumorarten, erscheinen die erreichten Ergebnisse weniger zufriedenstellend. So konnten mittels CT-HDRBT beim hepatozellulären Karzinom eine lokale Tumorkontrolle von 93,3 - 96,1 % und beim hepatisch metastasierten Mammakarzinom von 96,5 - 97,4 % erreicht werden. Dies ist unserer Meinung nach auf die, im Vergleich zu anderen Karzinomen, geringere Radiosensitivität des kolorektalen Karzinoms zurückzuführen. Darüber hinaus zeigte sich in unsere Kohorte, im Gegensatz zu früheren Studien, die eine zufriedenstellende lokale Tumorkontrolle selbst bei sehr großen Läsionen fanden, eine signifikante Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle bei Tumorgrößen von über 4 cm ($p = 0,00421$). Hier besteht die Möglichkeit, für die Behandlung von Tumoren mit einer Größe von über 4 cm die Ablation mit anderen lokoregionären Therapien, wie zum Beispiel der transarteriellen Chemoembolisation, zu kombinieren. Bei 62,5% der Patienten kam es im Nachbeobachtungszeitraum zur Progression in Form von Fernmetastasen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in unserem Patientenkollektiv 6 Monate. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es sich hier um Patienten mit einem fortgeschrittenen Krebsleiden handelt, bei denen auch ein geringer Gewinn an tumor- und chemotherapiefreie Zeit von großer Bedeutung ist. Ricke und Kollegen kamen in früheren Studien zu ähnlichen Ergebnissen: In einer prospektiven Phase-III-Studie mit 73 Patienten kam es bei 25,1% der Patienten zu einer lokalen Tumorprogression [Ricke et al. 2010]. Die höhere lokale Progressionsrate in der Studie ist darauf zurückzuführen, dass es sich um eine Dosisfindungsstudie zur Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen handelte. Daher wurde ein Teil der Patienten mit einer Strahlendosis behandelt, die sich als suboptimal für diese Tumorentität erwies. Ausgehend von den Ergebnissen der Studie von Ricke und Kollegen, wurden in der vorliegenden Studie, bei denen dies möglich war, mit einer minimalen Tumoreinschließenden Dosis von 20 Gy behandelt. Dies ist unserer Meinung nach der entscheidende

Grund für die höhere lokale Tumorkontrolle in unserer Studie. Weiterhin war die durchschnittliche Tumorgöße (36 mm) in der Studie von Ricke und Kollegen größer, was auch bei Behandlung mit CT-HDRBT mit einer höheren Rezidivrate verbunden ist.

Lebermetastasen bei Brustkrebs - Da Brustkrebs-Lebermetastasen (BCLM), im Gegensatz zu kolorektalen Lebermetastasen als systemische Erkrankung betrachtet werden, wird die Rolle der Leberresektion bei Patientinnen mit BCLM in der internationalen Literatur noch intensiv diskutiert. Obwohl einzelne Gruppen über vielversprechende Ergebnisse der chirurgischen Zytoreduktion von selektierten Patienten mit BCLM berichtet haben, erhalten heutzutage noch viele Patienten lediglich eine Salvage-Therapie mittels Chemotherapie oder Hormontherapie mit entsprechend schlechter Prognose [Adam et al. 2006; Caralt et al. 2008; Ye et al. 2015]. Eine weniger invasive und weniger belastende zytoreduktive Therapieoption wäre daher wünschenswert, um das Operationsrisiko mit ungewissen Erfolgsaussichten zu umgehen. Aus diesem Hintergrund haben sich minimal-invasive ablativ Verfahren als mögliche Alternativen oder Ergänzungen zu einer systemischen Chemotherapie und Hormontherapie erwiesen. Vor etwa 15 Jahren publizierten Livraghi und Kollegen die erste Studie zur RFA von Lebermetastasen bei Mammakarzinom [Livraghi et al. 2001]. Seitdem wurden Validität und Sicherheit dieser Therapieoption in einzelnen weiteren Studien an eher spärlichen Patientenkollektiven weiter untersucht. Die wenigen vorhandenen Daten zeigen vielversprechende Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle für Lebermetastasen unter 5 cm Größe und bezeugen die Tatsache, dass eine minimal-invasive Zytoreduktion der Lebermetastasen in diesen Patienten sicher und effektiv durchführbar ist [Vogl et al. 2013]. Die zuvor beschriebenen Erfolge mit der CT-HDRBT von anderen Tumorentitäten, sowie die bekannte hohe Strahlensensitivität von Mammakarzinomen waren für uns Anlass, die Wirksamkeit der CT-HDRBT bei diesen Patientinnen zu untersuchen. In einer 2012 veröffentlichten Studie (**Originalarbeit 4**) konnten wir in 37 Patientinnen mit 80 nicht

resektablen Brustkrebs-Lebermetastasen mittels CT-HDRBT vielversprechende Ergebnisse bezüglich der primären technischen Effektivität und lokalen Tumorkontrolle der behandelten Lebermetastasen, bei gleichzeitig geringer Toxizität, erzielen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,6 Monaten beobachteten wir bei lediglich zwei (2,6%), der behandelten Metastasen eine lokale Progression. Die Arbeitsgruppe um Jens Ricke berichtete im Jahre 2011 über die ersten Ergebnisse der CT-HDRBT in der Behandlung von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Mit einer lokalen Tumorprogressionsrate von 4,3%, nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten, entsprechen diese Ergebnisse unseren eigenen. Vermutlich aufgrund der hohen Strahlensensitivität von Mammakarzinomen haben sich auch andere radioablative Verfahren in der Behandlung von BCLM als vielversprechend erwiesen. Obwohl der Strahlentherapie historisch bei der Behandlung von Lebermetastasen durch die Lebertoxizität Grenzen gesetzt waren, haben Fortschritte in der Bestrahlungsplanung und -applikation es heutzutage ermöglicht, hohe und konformale Dosen sicher und effektiv zu applizieren. Modernere Techniken wie die SBRT erreichen verbesserte Tumorkontrollraten bei gleichzeitiger Verringerung der Toxizität. Im Rahmen einer im Jahre 2009, in der Zeitschrift *Journal of Clinical Oncology* veröffentlichten Studie, behandelten Lee und Mitarbeiter unter anderem zwölf Patientinnen mit Mammakarzinom und inoperablen Lebermetastasen mittels SBRT unter Verwendung einer medianen vorgeschriebenen Dosis von 41,4 Gy in sechs Fraktionen [Lee et al. 2009]. In dieser Serie von Patientinnen mit relativ großen Lebermetastasen (mittleres makroskopisches Tumolvolumen = 75,2 ml) erzielten die Autoren eine lokale Tumorkontrollrate nach 12 Monaten von 71% sowie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 60%. In einer weiteren Studie behandelten Milano et al. 51 Patientinnen mit Mammakarzinom-Lebermetastasen [Milano et al. 2009]. Bei 40 Patientinnen erfolgte eine SBRT mit kurativer Zielsetzung und bei 11 Patientinnen mit fünf oder mehr Metastasen als palliative Behandlung. Im palliativen Arm zeigte sich ein Progress der Metastasen nach im Median 4 Monaten, bei einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten. In der kurativen Behandlungsgruppe zeigte sich lediglich bei sieben der 40 Patientinnen (17.5%), nach im

Median 12 Monaten nach Behandlungsende, ein lokaler Progress. Die Radioembolisation stellt, gerade bei Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Lebermetastasierung, wenn andere fokale Therapien nicht mehr möglich sind, eine weitere strahlenbasierte Behandlungsmöglichkeit dar. Fendler et al. haben kürzlich in der aktuell größten Studie zu dieser bestimmten Tumorentität, ihre zehnjährige Erfahrung mit der RE in der Behandlung von nicht resektablen BCLM veröffentlicht. Die Studie analysiert das Outcome der RE bei 81, zum Großteil vortheraPIerten, Patientinnen mit BCLM [Fendler et al. 2016]. Das Therapieansprechen wurde bei 69% der Patientinnen mittels PET/CT und bei 100% der Patientinnen anhand des Tumormarkers CA15-3 beurteilt. Gemessen an der Bildgebung lag das Ansprechen auf die RE bei 52%, das laborchemische Ansprechen (CA15-3) wurde mit 61% berechnet. Das mediane Überleben nach RE lag in dieser Kohorte bei 35 Wochen. Abschließend erscheint unsere erste klinische Erfahrung mit CT-HDRBT in der Behandlung von isolierten BCLM vielversprechend. Dank der hohen Strahlensensitivität der Mammakarzinome können mittels CT-HDRBT sehr hohe lokale Tumorkontrollraten erzielt werden. Diese erscheinen nicht nur vielversprechend im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Therapiemöglichkeiten, sondern übersteigen auch die mittels CT-HDRBT erzielten Ergebnisse bei anderen Tumorentitäten.

Die Anwendung der CT-HDRBT jenseits der Indikationen der Radiofrequenzablation

Tumorgröße - Die Tumorgröße hat einen wesentlichen Einfluss auf die Anwendbarkeit thermischer Ablationstechniken wie der RFA. In der wissenschaftlichen Literatur besteht nahezu einstimmig die Meinung, dass die lokale Rezidivrate nach RFA entscheidend von der Tumorgröße abhängt und dass die lokale Tumorkontrolle nach RFA bei einem Tumordurchmesser über 3 cm konsekutiv abnimmt [Komorizono et al. 2003]. Bereits in einer der ersten klinischen Studien zur RFA von kolorektalen Lebermetastasen, konnten Solbiati und Kollegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Metastasengröße und Lokalrezidiven belegen [Solbiati et al. 2001]. Auch bei der Behandlung primärer Lebertumore konnten Mulier et

al. nachweisen, dass die lokale Progressionsrate nach Ablation mit der Tumorgröße zunahm: So betrug sie 14% für Tumoren bis 3 cm Größe, 24,5% für 3–5 cm große Tumoren und sogar 58,1% für Tumoren über 5 cm [Mulier et al. 2005]. Zum vermehrten Auftreten von Lokalrezidiven nach RFA von größeren Tumoren tragen mehrere Faktoren bei. Zunächst ist die Größe der Koagulationsnekrose, die pro Ablation erreicht werden kann, begrenzt [Kim et al. 2011]. Dieser Koagulationsbereich reicht zur kompletten Abdeckung von kleinen Tumorknoten inklusive eines Sicherheitsabstands von 1 cm aber nicht zur Abdeckung von Tumoren über eine bestimmte Größe hinaus aus. Einige Autoren schlagen deshalb für die Behandlung größerer Tumore multiple, überlappende Ablationen vor, wobei jedoch hier ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive beschrieben worden ist [Dodd III et al. 2001]. Ein weiterer möglicher Grund für das erhöhte Rezidivrisiko bei größeren Tumoren, liegt in der Tatsache, dass größere Tumore öfter eine unregelmäßige Randbegrenzung bzw. Satellitenläsionen aufweisen. Solche Läsionen können bei Beschränkung der Ablationszone auf den Haupttumor, ohne zusätzlichen Sicherheitsabstand, unbehandelt bleiben und zu einer lokalen Progression am Ablationsrand führen. Aufgrund dieser Limitationen werden in aller Regel größere Tumore nicht mittels RFA, sondern mittels intraarteriellen Verfahren, wie der TACE behandelt [Forner et al. 2012]. Erste Studien haben gezeigt, dass, mittels CT-HDRBT, sehr hohe Strahlendosen in Zielvolumen appliziert werden können, woraus, unabhängig von der Tumorgröße, ein hoher zytotoxischer Effekt resultiert [Ricke et al. 2004]. In der nachfolgend diskutierten Arbeit (**Originalarbeit 5**) evaluierten wir die Anwendung der CT-HDRBT in der Behandlung von insgesamt 35 Patienten mit nicht resektablen hepatozellulären Karzinomen von über 5 cm Durchmesser. Die erzielten Ergebnisse an einem Patientenkollektiv mit einer mittleren Tumorgröße von 7,1 cm und Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 12 cm, belegen eindeutig, dass mittels CT-HDRBT auch große Lebertumore erfolgreich therapierbar sind. Alle Tumore konnten mittels CT-HDRBT erfolgreich abgedeckt werden. Die lokale Tumorkontrolle nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten lag bei über 90%. Im Vergleich liegt die mittels RFA

erzielte lokale Tumorkontrolle, laut Literatur, bei ca. 40%. Besonders hervorzuheben ist, dass wir bei keinem der Patienten mit den fünf größten Läsionen in dieser Serie ein lokales Tumorfortschreiten feststellen konnten.

Leberhilusnahe Tumore - Die Behandlung von hilusnahen Lebertumoren stellt wegen der anatomischen Nähe des Tumors zu Risikostrukturen wie Gallengängen und Lebergefäßen eine Herausforderung dar. Die meisten Therapieoptionen sind bei Patienten mit hilären hepatischen Malignomen nur eingeschränkt anwendbar bzw. gehen mit einer erhöhten Morbidität einher. Hilär gelegene Lebertumore sind operationstechnisch anspruchsvoller und oft nur durch eine einfache oder erweiterte Hemihepatektomie mit der onkologisch erforderlichen Radikalität resektabel. Daher gelten zentral, in der Leber gelegene Lebermetastasen in den meisten Fällen, wegen der verbleibenden geringeren Leberreserve als nicht resektabel [Healy et al. 2006]. Hilusnahe Lebermalignome stellen auch die thermischen Ablationsverfahren vor besondere Herausforderungen: (1) Durch den bereits in der Einleitung dieser Habilitationsschrift erwähnten „Heat-Sink-Effekt“ und den damit verbundenen rascheren Abtransport der zur Thermoablation erforderlichen Wärme, kommt es häufiger zu unvollständigen Ablationen bzw. lokalen Rezidiven [Lu et al. 2002]. (2) Da die Gallengänge besonders anfällig für eine thermische Schädigung sind, besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende biliäre Komplikationen [Raman et al. 2004].

Der „Heat-Sink-Effekt“ wurde erstmals von Goldberg et al. im Jahre 1998 beschrieben und bezeichnet die perfusionsbedingte Wärmeableitung durch angrenzende Gefäße [Goldberg et al. 1998]. Durch das ständig neu in das Zielgebiet einfließende und dann abfließende Blut wird die, bei der thermischen Ablation erzeugte Wärme, in perivaskulärer Lokalisation rascher abtransportiert als dies durch das normale Lebergewebe geschieht. Da das Volumen und somit die Wirksamkeit der durch die RFA induzierten Koagulationsnekrose aber von der lokalen Wärmedeposition abhängt, wird durch den Wärmeabtransport mit dem Blut die Ausdehnung

der RFA-induzierten Koagulationszone reduziert und so kann um ein Gefäß vitales Tumorgewebe zurückbleiben. Tierexperimentell konnte an perfundierten Lebern gezeigt werden, dass um Gefäße mit Durchmessern > 5 mm in 100% der Fälle ein Randsaum an vitalem Tumorgewebe verbleibt, bei Gefäßen von 3 – 5 mm Größe in 29% der Fälle und bei Gefäßen < 3 mm in lediglich 3% der Fälle verbleibt [Lu et al. 2002]. Nach RFA oder LITT fand sich verbliebenes Tumorgewebe bei 100% der Tumoren in der Nähe der Vena Cava, bei 57% in der Nähe der Pfortader und bei 33% der Tumoren in der Nähe der Lebervenen [Lu et al. 2002]. Zudem wurde eine perivaskuläre Tumorlokalisierung in mehreren klinischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für lokales Therapieversagen nach RFA identifiziert [Mulier et al. 2005].

Das Risiko einer thermischen Schädigung durch die RFA oder LITT ist für die Gallengänge besonders hoch. Von mehreren Gruppen konnte gezeigt werden, dass thermische Ablationsverfahren die empfindlichen Gallengangsstrukturen gefährden und dass die Komplikationsrate bei thermischer Ablation zentral gelegener Lebertumore deutlich ansteigt [Bilchik et al. 2001; Raman et al. 2004]. Deshalb gilt die thermische Ablation als kontraindiziert, wenn eine Leberläsion einen Abstand von 10 mm oder weniger zu einem zentralen Gallengang aufweist [Crocetti et al. 2010]. Dagegen zeigen die in **Originalarbeit 6** dargestellten Ergebnisse, dass die CT-HDRBT auch für die Behandlung hilusnaher Lebermetastasen geeignet ist. In diesem Patientenkollektiv trat bei insgesamt 38 Ablationen lediglich eine schwerwiegende Komplikation auf (gemäß der Klassifikation der amerikanischen Gesellschaft für interventionelle Radiologie). Bei einem Patienten kam es zu der Ausbildung eines Abszesses im Ablationsareal, der sich erfolgreich mittels Antibiotika und perkutaner Drainagen behandeln ließ. Der Patient wurde wegen Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms behandelt und hatte, im Rahmen der vorangegangenen Resektion des Primarius, eine biliodigestive Anastomose (BDA) erhalten. Die BDA ist ein anerkannter Risikofaktor für die Ausbildung von infektiösen Komplikationen nach lokoregionären Lebertherapien. Wahrscheinlich kam es bei diesem Patienten nach Ausbildung

der strahleninduzierten Nekrosezone zur anschließenden Besiedelung mit Keimen über die BDA. Der wesentliche Vorteil der CT-HDRBT bei der Behandlung von Tumoren in unmittelbarer Nähe von Risikostrukturen besteht dabei in der Möglichkeit, eine sehr hohe Strahlendosis im Tumor in einer einzigen Fraktion zu applizieren, wodurch ein sehr hoher zytotoxischer Effekt erzielt wird. Die CT-gesteuerte 3D-Bestrahlungsplanung ermöglicht zudem eine sehr genaue Applikation der Dosis im klinischen Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung nahegelegener Risikostrukturen wie des normalen Leberparenchyms, der Gallengänge sowie extrahepatischer Organe (z.B. Magen und Darmschlingen). Sämtliche hiläre Lebermetastasen konnten in dieser Studie erfolgreich mittels CT-HDRBT behandelt werden und alle Patienten wurden mit einer tumorumschließenden Dosis von 15 bzw. 20 Gy bestrahlt. Die, in der Literatur berichteten lokalen Progressionsraten nach RFA von Lebermetastasen, zeigen eine große Variation in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und -größe, wobei es bei hilusnahen Metastasen sowie bei größeren Läsionen sehr viel häufiger zu einem lokalen Fortschreiten kommt. In einer neueren Studie an 100 Patienten mit 237 nicht resektablen Lebermetastasen, bei denen eine RFA durchgeführt wurde, fanden van Tilborg et al., für hilusnahe Metastasen sowohl eine höhere Komplikationsrate, als auch eine höhere Rezidivrate [Van Tilborg et al. 2014]. Die Ergebnisse unserer Studie sind bezüglich der lokalen Tumorkontrolle sehr aussichtsreich: Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 18,75 Monaten zeigte sich bei 30 von 34 Metastasen (88,2%) eine lokale Tumorkontrolle. Dies entspricht einer niedrigen lokalen Rezidivrate von lediglich 11,8% trotz der ungünstigen hilusnahen Lokalisation aller in dieser Studie behandelten Läsionen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass mittels CT-HDRBT, im Gegensatz zu den thermischen Ablationsverfahren, auch Patienten mit Lebermetastasen in ungünstiger, leberhilusnaher Lokalisation sicher und erfolgreich behandelt werden können. Der Einsatz dieser strahlenbasierten Technik könnte somit das Einsatzspektrum der bildgeführten ablativen Therapien erweitern und somit einer größeren Anzahl an Patienten eine potentiell radikale Therapie ermöglichen.

Einige wichtige **Limitationen** der vorliegenden Arbeit müssen genannt und bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Habilitationsschrift berücksichtigt werden. Zu den wichtigsten Limitationen gehören zweifellos das retrospektive Studiendesign sowie die relativ geringen Patientenzahlen der hier vorgestellten Studien. Vor allem das retrospektive Studiendesign hat dazu geführt, dass die untersuchten Patientenkohorten sehr inhomogen waren, vor allem in Bezug auf vorangegangene und Folgetherapien vor und nach der CT-HDRBT. Aus diesen Gründen lassen sich die Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten nicht unmittelbar mit denen nach RFA, Chemotherapie, TACE oder RE vergleichen - den häufigsten Therapieverfahren bei Patienten mit nicht resektablen Lebertumoren. Auch der Nachbeobachtungszeitraum variierte sehr stark in den beigelegten Studien. Bei einem Mittel von über 19 Monaten können die berichteten Ergebnisse bezüglich der lokalen Tumorkontrolle dennoch als aussagekräftig angesehen werden, da die lokalen Progressionen nach CT-HDRBT üblicherweise innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlung beobachtet werden.

Trotz dieser Limitationen lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass die CT-HDRBT eine sichere und effektive ablativ-technische Technik darstellt zur minimal-invasiven Zytoreduktion bei Patienten mit nicht resektablen und rezidivierenden, primären und sekundären Lebertumoren. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass die CT-HDRBT, im Gegensatz zu thermischen Ablationsverfahren, auch für die Ablation von großen und hilusnahen Lebertumoren geeignet ist. Die CT-HDRBT stellt somit eine weitere wirksame und sichere lokale Therapieoption im Arsenal der interventionellen Onkologie dar und erweitert das therapeutische Spektrum zur Behandlung von Patienten mit nicht resektablen, primären und sekundären Lebertumoren.

4. Zusammenfassung

Die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT) ist ein radiogenes Ablationsverfahren bei dem, CT-gesteuert, ein spezieller Katheter in den Tumor eingebracht wird und über den eine Iridium-192 (^{192}Ir) Strahlenquelle temporär eingebracht wird. Zu den wesentlichen Vorteilen der CT-HDRBT gegenüber der perkutanen Bestrahlung zählen die genaue Dosisapplikation innerhalb des Zielvolumens und die hohe Dosis innerhalb des Zielvolumens bei raschem Dosisabfall gegenüber der Umgebung. Dank dieser Vorteile ermöglicht die CT-HDRBT die Bestrahlung der Zielläsion mit sehr hohen Dosen bei weitestgehender Schonung umliegender Strukturen. Ziel der vorliegenden Arbeiten war die Untersuchung der onkologischen Effektivität dieser Technik in der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren innerhalb und jenseits der Indikationen der Radiofrequenzablation. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse mit den publizierten Daten anderer minimal-invasiver Techniken wie der Radiofrequenzablation (RFA) und der transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Relation gesetzt.

Für das hepatozelluläre Karzinom (**Originalarbeit 1**) konnte bei 98 Patienten und 212 HCC-Tumoren mittels CT-HDRBT eine lokale Tumorkontrollrate von 91,5% erreicht werden. Der Durchmesser der HCC-Knoten betrug im Mittel 5 cm, die Tumore reichten jedoch von 1,8 cm bis 12 cm im Durchmesser. Von der Tumorcharakteristik entsprachen die meisten Patienten einem BCLC-Stadium B, so dass nach Leitlinien eine Chemoembolisation (TACE) zu empfehlen wäre. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 23,1 Monaten verstarben 46 Patienten. Das mediane OS nach CT-HDRBT betrug 29,2 Monate. Gemäß Kaplan-Meier-Analyse betrugen die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-OS-Raten 80, 62 und 46 %.

Insgesamt beweisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die CT-HDRBT eine sichere und wirksame Therapie für Patienten mit inoperablem HCC darstellt. Die hohe lokale Tumorkontrolle und die vielversprechenden Überlebensraten nach CT-HDRBT machen aus dieser Therapie eine erfolgversprechende Alternative zu den bestehenden therapeutischen Optionen bei Patienten mit inoperablem HCC.

Beim cholangiozellulären Karzinom (CCC) kommt es trotz kurativ intendierter Leberresektion häufig zu einem intrahepatischen Tumorrezidiv. In der anschließenden Arbeit (**Originalarbeit 2**) wurde untersucht, ob diese Patienten erfolgreich mittels CT-HDRBT behandelt werden können. Bei allen Patienten hatte eine Leberresektion stattgefunden und ein intrahepatisches Tumorrezidiv war bildgebend nachgewiesen. Mittels der CT-HDRBT konnte die mediane Überlebenszeit der Patienten nach primärer Leberresektion auf 85 Monate verlängert werden. Keiner, der zum Zeitpunkt der Analyse noch lebenden Patienten (60%) entwickelte ein lokales Rezidiv nach CT-HDRBT. Vier Patienten erlitten ein multifokales Rezidiv und waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben. Die 1- und 5-Jahres Überlebensrate der gesamten Kohorte betrug 100% und 78,7%. Nach dem Auftreten des intrahepatischen Rezidivs betrug die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate jeweils 77,1% und 51,4%. Insgesamt suggerieren die Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie, dass die CT-HDRBT als alternative Behandlungsoption für Patienten mit intrahepatischem Rezidiv eines CCC nach Leberresektion eingesetzt werden kann.

Lebermetastasen stellen im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar und oftmals sind diese Determinanten der weiteren Prognose der Patienten. In einer Kohorte von 80 Patienten mit 179 nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen (**Originalarbeit 3**) konnte mittels der CT-HDRBT eine lokale Tumorkontrolle (LTC) von 87,1% innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von 16,9 Monaten erreicht werden. Bei den Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms war die lokale Tumorkontrolle abhängig vom Durchmesser der Metastasen: Die LTC bei Metastasen mit einem Durchmesser < 4 cm betrug 94% und 86,8% nach 12 und 24 Monaten, bei den Metastasen \geq 4 cm 65,8% und 58,5% ($p = 0,00421$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5 Monate. Das Gesamtüberleben nach 12, 24 und 36 Monaten war 87,6% und 57,3% und 41,6%. Die mediane Überlebenszeit nach CT-HDRBT betrug 18 Monate.

Lebermetastasen eines Mammakarzinoms (BCLM) sind eine therapeutische Herausforderung. Im Gegensatz zu kolorektalen Lebermetastasen sind Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Ausdruck einer systemischen Metastasierung und die meisten Patientinnen haben simultane extrahepatische Metastasen. In einer weiteren Studie (**Originalarbeit 4**) wurde das onkologische Ergebnis nach CT-HDRBT im Sinne einer minimal- invasiven Cytoreduction bei 37 Patientinnen mit 80 nicht resektablen BCLM untersucht. Das durchschnittliche Follow-up nach CT-HDRBT betrug 11,6 Monate. Eine lokale Tumorprogression konnte lediglich in zwei (2,6%) der behandelten Metastasen festgestellt werden. Beide progrediente Metastasen konnten erfolgreich mittels erneuter CT-HDRBT behandelt werden und blieben progressionsfrei im weiteren Verlauf. Etwa ein Drittel der Patientinnen (31,4%) entwickelten neue Lebermetastasen im Verlauf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8 Monate. Sieben Patienten (20%) starben während des Follow-up. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 18 Monate (Spannweite: 3-39 Monate).

Die Tumorgröße hat einen wesentlichen Einfluss auf die Anwendbarkeit thermischer Ablationstechniken wie der RFA und die internationalen Leitlinien empfehlen den Einsatz thermischer Verfahren nur für Tumore bis 3,5 cm im Durchmesser. Bei Tumoren zwischen 3,5 und 5 cm Durchmesser wird über die Kombination von TACE und thermischer Ablation nachgedacht. Ziel einer weiteren Arbeit (**Originalarbeit 5**) war es, den Einfluss der Tumorgröße auf die lokale Kontrolle nach CT-HDRBT bei großen Tumoren zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Daten einer Untergruppe von 35 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen größer als 5 cm im Durchmesser gesondert analysiert. Der mittlere Tumordurchmesser betrug 7,1 cm (Spannweite: 5-12 cm). Nach einem mittleren Follow-up von 12,8 Monaten zeigten zwei der behandelten Patienten eine lokale Progression (6,7%). Neun Patienten (30%) zeigten eine systemische Progression. Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug 8,75 Monate (Spannweite: 2-21 Monate). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 15,4 Monate. Somit konnte gezeigt werden, dass die lokale Tumorkontrolle der CT-HDRBT beim HCC primär nicht von der Größe der HCC-Herde abhängig ist.

Eine hilusnahe, intrahepatische Tumorlokalisation stellt eine große therapeutische Herausforderung dar. In der Chirurgie muss bei einer Resektion, aufgrund der zentralen Lage der Blut- und Gallengangsgefäße, oftmals ein größerer Leberanteil mitentfernt werden. Bei der thermischen Ablation führen die zentralen Blutgefäße zu einer Kühlung der Tumorzellen und somit zu einer onkologischen Ineffektivität der Therapie mit hoher Lokalrezidivrate („heat sink effect“). Darüberhinaus kann die thermische Verletzung der Gallengangsstrukturen zu schwerwiegenden postinterventionellen Komplikationen führen. Aus diesem Grund wurde der Einsatz der CT-HDRBT bei der Behandlung von hilusnahen Lebermetastasen untersucht (**Originalarbeit 6**). Die Daten von 32 Patienten mit 34 hilusnahen Lebermetastasen wurden retrospektiv ausgewertet. Es konnte nur eine schwerwiegende Komplikation (biliogener Leberabszess 7 Monate nach Ablation) verzeichnet werden. Während der Nachbeobachtungszeit trat bei vier der 32 Patienten (Lokale Tumorkontrollrate 88,2%) ein lokaler Progress auf. Die mittlere lokale Tumorkontrolle betrug 17,3 Monate. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 20,2 Monate.

Die vorgestellten Studien konnten nicht nur die Sicherheit und Effektivität der CT-HDRBT als mögliche therapeutische Alternative zu den etablierten Therapien zeigen, sondern auch ihren sicheren und erfolgreichen Einsatz jenseits der Indikationen der thermischen Ablationsverfahren bei Patienten mit großen oder ungünstig gelegenen Lebertumoren.

5. Literaturverzeichnis

Adam, R., Aloia, T., Krissat, J., Bralet, M. P., Paule, B., Giacchetti, S., ... & Castaing, D. (2006). Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?. *Annals of surgery*, 244(6), 897-908.

Adam, R., Avisar, E., Ariche, A., Giacchetti, S., Azoulay, D., Castaing, D., ... & Bismuth, F. (2001). Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases. *Annals of surgical oncology*, 8(4), 347-353.

Adam, R., Wicherts, D. A., de Haas, R. J., Ciaccio, O., Lévi, F., Paule, B., ... & Castaing, D. (2009). Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?. *Journal of Clinical Oncology*, 27(11), 1829-1835.

Bengtsson, G., Carlsson, G., Hafström, L., & Jönsson, P. E. (1981). Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *The American Journal of Surgery*, 141(5), 586-589.

Berber, B., Ibarra, R., Snyder, L., Yao, M., Fabien, J., Milano, M. T., ... & Aucejo, F. (2013). Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB*, 15(11), 851-857.

Bilchik, A. J., Wood, T. F., & Allegra, D. P. (2001). Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned. *The Oncologist*, 6(1), 24-33.

Bray, F., Ferlay, J., Laversanne, M., Brewster, D. H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., ... & Soerjomataram, I. (2015). Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *International Journal of Cancer*, 137(9), 2060-2071.

Bruix, J., Reig, M., & Sherman, M. (2016). Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), 835-53.

Caralt, M., Bilbao, I., Cortes, J., Escartín, A., Lázaro, J. L., Dopazo, C., ... & Charco, R. (2008). Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(10), 2804-2810.

Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., Guo, R. P., Liang, H. H., Zhang, Y. Q., ... & Lau, W. Y. (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*, 243(3), 321-328.

Crocetti, L., de Baere, T., & Lencioni, R. (2010). Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovascular and interventional radiology*, 33(1), 11-17.

Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., Colecchia, A., Ercolani, G., Bolondi, L., & Pinna, A. D. (2013). Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 59(2), 300-307.

de Lope, C. R., Tremosini, S., Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2012). Management of HCC. *Journal of hepatology*, 56, S75-S87.

Dodd III, G. D., Frank, M. S., Aribandi, M., Chopra, S., & Chintapalli, K. N. (2001). Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *American Journal of Roentgenology*, 177(4), 777-782.

Eckel, F., & Schmid, R. M. (2007). Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *British journal of cancer*, 96(6), 896-902.

Endo, I., Gonen, M., Yopp, A. C., Dalal, K. M., Zhou, Q., Klimstra, D., ... & Kemeny, N. (2008). Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Annals of surgery*, 248(1), 84-96.

Fendler, W. P., Lechner, H., Todica, A., Paprottka, K. J., Paprottka, P. M., Jakobs, T. F., ... & Haug, A. R. (2016). Safety, efficacy and prognostic factors after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer: A large single center experience in 81 patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(4), 517-23.

Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W. O., Raab, H. R., Lordick, F., Hartmann, J. T., ... & Konopke, R. (2010). Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The lancet oncology*, 11(1), 38-47.

Forner, A., Llovet, JM, & Bruix, J. (2012) Hepatocellularcarcinoma. *Lancet*, 379(9822), 1245.

Gamboa, A., Lin, Q., Jin, P., Zhou, Y., Liu, Q., Hao, J., ... & Bostick, R. M. (2015). The Descriptive Epidemiology of Gastrointestinal Malignancies. *Gastrointestinal Malignancies: New Innovative Diagnostics and Treatment*, 22, 1.

Gil-Alzugaray, B., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Bilbao, J. I., Rodriguez-Fraile, M., Rodriguez, J., ... & Quiroga, J. (2013). Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*, 57(3), 1078-1087.

- Gillams, A. R., & Lees, W. R. (2009). Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *European radiology*, 19(5), 1206-1213.
- Goldberg, S. N., Hahn, P. F., Halpern, E. F., Fogle, R. M., & Gazelle, G. S. (1998). Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology*, 209(3), 761-767.
- Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Campagnaro, T., Pachera, S., Valdegamberi, A., Nicoli, P., ... & Iacono, C. (2009). Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World journal of surgery*, 33(6), 1247-1254.
- Healy, A., Tracey, J., Habib, N. A., & Jiao, L. R. (2006). Indications for Liver Resection. In *Liver and Biliary Tract Surgery* (pp. 357-362). Springer Vienna.
- Jung, J., Yoon, S. M., Kim, S. Y., Cho, B., Park, J. H., Kim, S. S., ... & Kim, J. H. (2013). Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiation oncology*, 8(1), 249.
- Kennedy, A. S., Coldwell, D., Nutting, C., Murthy, R., Wertman, D. E., Loehr, S. P., ... & Sailer, S. (2006). Resin 90 Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 65(2), 412-425.
- Kim, J. H., Won, H. J., Shin, Y. M., Kim, K. A., & Kim, P. N. (2011). Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 196(2), W205-W209.
- Kim, Y. S., Rhim, H., Lim, H. K., Choi, D., Lee, M. W., & Park, M. J. (2011). Coagulation necrosis induced by radiofrequency ablation in the liver: histopathologic and radiologic review of usual to extremely rare changes. *Radiographics*, 31(2), 377-390.
- Komorizono, Y., Oketani, M., Sako, K., Yamasaki, N., Shibatou, T., Maeda, M., ... & Arima, T. (2003). Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer*, 97(5), 1253-1262.
- Lee, M. T., Kim, J. J., Dinniwell, R., Brierley, J., Lockwood, G., Wong, R., ... & Dawson, L. A. (2009). Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *Journal of clinical oncology*, 27(10), 1585-1591.

- Lencioni, R. A., Allgaier, H. P., Cioni, D., Olschewski, M., Deibert, P., Crocetti, L., ... & Bartolozzi, C. (2003). Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection 1. *Radiology*, 228(1), 235-240.
- Livraghi, T., Giorgio, A., Marin, G., Salmi, A., De Sio, I., Bolondi, L., ... & Torzilli, G. (1995). Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 197(1), 101-108.
- Livraghi, T., Goldberg, S. N., Solbiati, L., Meloni, F., Ierace, T., & Gazelle, G. S. (2001). Percutaneous Radio-frequency Ablation of Liver Metastases from Breast Cancer: Initial Experience in 24 Patients 1. *Radiology*, 220(1), 145-149.
- Livraghi, T., Meloni, F., Di Stasi, M., Rolle, E., Solbiati, L., Tinelli, C., & Rossi, S. (2008). Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?. *Hepatology*, 47(1), 82-89.
- Llovet, J. M., & Bruix, J. (2003). Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37(2), 429-442.
- Llovet, J. M., Fuster, J., & Bruix, J. (2004). The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation*, 10(2 Suppl 1), 115-20.
- Lu, D. S., Raman, S. S., Vodopich, D. J., Wang, M., Sayre, J., & Lassman, C. (2002). Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *American Journal of Roentgenology*, 178(1), 47-51.
- Mazeron, J. J., & Gerbaulet, A. (1998). The centenary of discovery of radium. *Radiotherapy and oncology*, 49(3), 205-216.
- Milano, M. T., Zhang, H., Metcalfe, S. K., Muhs, A. G., & Okunieff, P. (2009). Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast cancer research and treatment*, 115(3), 601-608.
- Mohnike, K., Wieners, G., Schwartz, F., Seidensticker, M., Pech, M., Ruehl, R., ... & Berg, T. (2010). Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(1), 172-179.

- Mohnike, K., Wolf, S., Damm, R., Seidensticker, R., Fischbach, F., Peters, N., ... & Ricke, J. (2016). Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy: Complications and risk factors. *Strahlentherapie und Onkologie*, 192(5), 288-296.
- Mulier, S., Ni, Y., Jamart, J., Ruers, T., Marchal, G., & Michel, L. (2005). Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Annals of surgery*, 242(2), 158-171.
- Oliveri, R. S., Wetterslev, J., & Gluud, C. (2011). Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 16(3), CD 004787.
- Peng, Z. W., Lin, X. J., Zhang, Y. J., Liang, H. H., Guo, R. P., Shi, M., & Chen, M. S. (2012). Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology*, 262(3), 1022-1033.
- Peng, Z. W., Zhang, Y. J., Chen, M. S., Lin, X. J., Liang, H. H., & Shi, M. (2010). Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: long-term results. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36(11), 1054-1060.
- Raman, S. S., Aziz, D., Chang, X., Ye, M., Sayre, J., Lassman, C., & Lu, D. S. (2004). Minimizing Central Bile Duct Injury during Radiofrequency Ablation: Use of Intraductal Chilled Saline Perfusion—Initial Observations from a Study in Pigs 1. *Radiology*, 232(1), 154-159.
- Raoul, J. L., Sangro, B., Forner, A., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Bolondi, L., & Lencioni, R. (2011). Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*, 37(3), 212-220.
- Ricke, J., & Wust, P. (2011). Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 21, No. 4, pp. 287-293). WB Saunders.
- Ricke, J., Mohnike, K., Pech, M., Seidensticker, M., Rühl, R., Wieners, G., ... & Wust, P. (2010). Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases From Colorectal Carcinoma by Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(2), 479-485.
- Ricke, J., Thormann, M., Ludewig, M., Jungnickel, K., Grosser, O., Wybranski, C., ... & Fischbach, F. (2010). MR-guided liver tumor ablation employing open high-field 1.0 T MRI for image-guided brachytherapy. *European radiology*, 20(8), 1985-1993.

Ricke, J., Wust, P., Stohlmann, A., Beck, A., Cho, C. H., Pech, M., ... & Hänninen, E. L. (2004). CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(5), 1496-1505.

Ruers, T., Punt, C., Van Coevorden, F., Pierie, J. P. E. N., Borel-Rinkes, I., Ledermann, J. A., ... & Van Cutsem, E. (2012). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of oncology*, 23(10), 2619-26.

Salem, R., Lewandowski, R. J., Kulik, L., Wang, E., Riaz, A., Ryu, R. K., ... & Yaghamai, V. (2011). Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 140(2), 497-507.

Schindl, M., Gruenberger, T., & Längle, F. (2002). Current strategies in the treatment of colorectal cancer liver metastases: aspects of surgical treatment. *European Surgery*, 34(6), 332-336.

Schnapauff, D., Denecke, T., Grieser, C., Colletini, F., Seehofer, D., Sinn, M., ... & Gebauer, B. (2012). Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*, 35(3), 581-587.

Scorsetti, M., Arcangeli, S., Tozzi, A., Comito, T., Alongi, F., Navarria, P., ... & Tomatis, S. (2013). Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 86(2), 336-342.

Shimada, K., Sano, T., Sakamoto, Y., Esaki, M., Kosuge, T., & Ojima, H. (2007). Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World journal of surgery*, 31(10), 2016-2022.

Siperstein, A. E., Berber, E., Ballem, N., & Parikh, R. T. (2007). Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Annals of surgery*, 246(4), 559-567.

- Solbiati, L., Livraghi, T., Goldberg, S. N., Ierace, T., Meloni, F., Dellanoce, M., ... & Gazelle, G. S. (2001). Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients 1. *Radiology*, 221(1), 159-166.
- Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(1), 16-27.
- Vahrson, H., & Glaser, F. H. (1988). History of HDR afterloading in brachytherapy. *Sonderbände zur Strahlentherapie und Onkologie*, 82, 2-6.
- Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., ... & Roughton, M. (2010). Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(14), 1273-1281.
- Van der Pool, A. E., Méndez Romero, A., Wunderink, W., Heijmen, B. J., Levendag, P. C., Verhoef, C., & IJzermans, J. N. (2010). Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*, 97(3), 377-382.
- Van Tilborg, A. A., Meijerink, M. R., Sietses, C., Van Waesberghe, J. H. T. M., Mackintosh, M. O., Meijer, S., ... & Van Den Tol, P. (2014). Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *The British journal of radiology*, 84 (1002), 556-65.
- Veltri, A., Guarnieri, T., Gazzera, C., Busso, M., Solitro, F., Fora, G., & Racca, P. (2012). Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): size as the leading prognostic factor for survival. *La radiologia medica*, 117(7), 1139-1151.
- Viganò, L., Russolillo, N., Ferrero, A., Langella, S., Sperti, E., & Capussotti, L. (2012). Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Annals of surgical oncology*, 19(6), 2035-2044.
- Vogl, T. J., Farshid, P., Naguib, N. N., & Zangos, S. (2013). Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *European radiology*, 23(3), 797-804.
- Weber, S. M., Jarnagin, W. R., Klimstra, D., DeMatteo, R. P., Fong, Y., & Blumgart, L. H. (2001). Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, 193(4), 384-391.

Willett, C. G. (2001). Intraoperative radiation therapy. *International journal of clinical oncology*, 6(5), 209-214.

Wood, C. B., Gillis, C. R., & Blumgart, L. H. (1976). A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clinical oncology*, 2(3), 285-288.

Ye, T., Yang, B., Tong, H., Zhang, Y., & Xia, J. (2015). Long-Term Outcomes Of Surgical Resection for Liver Metastasis from Breast Cancer. *Hepato-gastroenterology*, 62(139), 688-692.

6. Appendix

6.1. Übersicht der verwendeten Originalarbeiten

Collettini 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 May;191(5):405-12.

Kamphues C, Seehofer D, **Collettini F**, Bahra M, Neuhaus P, Wust P, Denecke T, Gebauer B, Schnapauff D.

Preliminary experience with CT-guided high-dose rate brachytherapy as an alternative treatment for hepatic recurrence of cholangiocarcinoma.

HPB (Oxford). 2012 Dec; 14 (12):791-7.

Collettini 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 Juni; 186 (6): 606-12.

Collettini 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 May; 23 (5):618-26.

Collettini 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 May;22(5):1101-9.

Collettini 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 Oct;82(10):e509-14.

6.2. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der mir an der Charité die exzellente klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat, die ich in Deutschland gesucht hatte. Ohne seine Unterstützung, Diskussionsbereitschaft und fundierte Kritik wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Besonders möchte ich ihm allerdings für das Vertrauen, das er mir von Anfang an geschenkt hat danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem klinischen Lehrer, Mentor und Freund, Herrn Professor Dr. med. Bernhard Gebauer, der mir während meiner Ausbildung stets in allen Belangen und Lagen zur Seite stand. Ihm danke ich von ganzem Herzen für die langjährige, enge Zusammenarbeit, den professionellen wie freundschaftlichen Gedankenaustausch und die stete Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit. Er wird mir, durch seine gewissenhafte und engagierte Arbeit in Klinik, Forschung und Lehre, immer ein Vorbild sein.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund und Kollege Dr. med. Julius Chapiro. In einem bekannten italienischen Lied heißt es: „Certi amori non finiscono. Fanno dei giri immensi e poi ritornano“.

Mein Dank geht darüber hinaus an meine Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie. Stellvertretend seien hier PD Dr. med. Alexander Pöllinger, Dr. med. Dirk Schnapauff, PD Dr. med. Vera Schreiter, PD Dr. med. Nils Schreiter, PD Dr. med. Dominik Geisel, PD Dr. med. Tahir Durmus, Prof. Dr. med. Marcus Makowski und PD Dr. med. Maximilian de Bucourt genannt.

Ein großer Dank geht an die von mir mitbetreuten Doktoranden Dr. med. Mascha Golenia, Dr. med. Anju Singh, Herr Alexander Schippers, Frau Anna Lutter, Frau Nadja Schreiber und Frau Marta Della Seta für die unermüdliche aktive Mitarbeit und die Unmengen an Zeit, die sie in unsere gemeinsamen Projekte gesteckt haben.

Ein besonderer Dank geht an Frau Bettina Herwig, eine unverzichtbare Hilfe bei der Erstellung zahlreicher Manuskripte und dieser Habilitationsschrift. Ich bin sehr dankbar, dass wir alle von Ihrer Kompetenz und Professionalität profitieren können.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Frau Jasmin bedanken, das schönste Geschenk, das mir die Charité gemacht hat.

6.3. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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.

Datum

Unterschrift