



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Analyse der Anwendung einer Hochpräzisionsradiotherapie bei
Patienten mit Leber- und Nebennierenmetastasen hinsichtlich
Toxizität und Überleben**

Theresa Voglhuber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. apl. Prof. Dr. Jochen Gaa

Die Dissertation wurde am 13.12.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen.

Betreuerin: Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs

Mentorin: Dr. sc. hum. Kerstin A. Eitz

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Motivation und Fragestellung	9
1.2 Grundlagen	11
1.2.1 Ätiologie der Metastasen	11
1.2.2 Symptome und klinische Präsentation.....	11
1.2.3 Diagnostik.....	13
1.2.4 Therapieoptionen.....	18
1.2.5 RT-assoziierte Nebenwirkungen	26
2. Material und Methoden	28
2.1 Datenerhebung	28
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	28
2.1.2 Erhobene Parameter	29
2.2 Patientenkollektiv.....	30
2.2.1 Patienten mit Nebennierenmetastasen.....	30
2.2.2 Patienten mit Lebermetastasen.....	31
2.3 Behandlung.....	33
2.3.1 Bestrahlungsplanung.....	33
2.3.2 Prätherapeutische Untersuchung	34
2.3.3 Stereotaktische Radiotherapie.....	35
2.4 Follow-Up	36
2.5 Statistische Methoden und Endpunkte.....	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Patientencharakteristika	39
3.1.1 Patienten mit Nebennierenmetastasen.....	39
3.1.2 Patienten mit Lebermetastasen.....	42
3.2 Überlebenszeitanalysen und lokale Tumorkontrolle	43
3.2.1 Überleben im Kollektiv der Nebennierenpatienten.....	43
3.2.2 Überleben im Kollektiv der Leberpatienten.....	45

3.3 Toxizität	50
3.3.1 Toxizitäten der Nebennierenbestrahlung	50
3.3.2 Toxizitäten der Leberbestrahlung	51
4. Diskussion.....	55
4.1 Therapieergebnisse	55
4.2 Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung.....	57
4.3 Einfluss der Hochpräzisionsbestrahlung auf Überleben und lokale Kontrolle	57
4.3.1 Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen	57
4.3.2 Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen	59
4.4 Therapieassoziierte Toxizität.....	60
4.5 Ausblick und Limitationen	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis.....	70
7. Danksagung	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagramm des gerichteten Stromflusses innerhalb der Portalvenen	12
Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Portalvene.....	12
Abbildung 3: Darstellung von Lebermetastasen mittels verschiedener bildgebender Verfahren	15
Abbildung 4: Ultraschall-Morphologie von adrenalen Metastasen verschiedenster Entitäten	16
Abbildung 5: Graphische Darstellung einer transgastrischen Embolisation mit Ethanol bei NNM.....	21
Abbildung 6: RT-Lagerung mittels Blue-bag, Wingstep, Kniekeil und Bauchpresse	34
Abbildung 7: Patientenfall SBRT bei Nebennierenmetastase.....	40
Abbildung 8: OS bei Nebennierenpatienten.....	44
Abbildung 9: Subgruppenvergleich nach PTV (Nebenniere)	44
Abbildung 10: PFS der Nebennierenpatienten	44
Abbildung 11: Competing-risk Analyse Nebenniere	44
Abbildung 12: OS bei Leberpatienten.....	47
Abbildung 13: Subgruppenvergleich nach PTV (Leber)	47
Abbildung 14: PFS der Leberpatienten	47
Abbildung 15: Competing-risk Analyse Leber	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen	30
Tabelle 2: Patientencharakteristika der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen.....	31
Tabelle 3: Bestrahlungsparameter der Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen.....	41
Tabelle 4: Zusammenfassung der Bestrahlungsparameter (Leber).....	42
Tabelle 5: Aufstellung der Überlebensparameter der Patienten mit Nebennierenmetastasen	43
Tabelle 6: Progresswahrscheinlichkeit bei Nebennierenmetastasen	45
Tabelle 7: Überlebensparameter der Nebennierenkohorte.....	45
Tabelle 8: Aufstellung der Überlebensparameter der Patienten mit Lebermetastasen	46
Tabelle 9: Progresswahrscheinlichkeit bei Lebermetastasen	48
Tabelle 10: Überlebensparameter der Leberkohorte.....	48
Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse von prognostischen Einflussfaktoren (Nebenniere).....	49
Tabelle 12: Uni- und multivariate Analyse von prognostischen Einflussfaktoren (Leber).....	49
Tabelle 13: Aufstellung der aufgetretenen akuten postradiogenen Toxizitäten (Nebenniere)	51
Tabelle 14: Aufstellung der aufgetretenen späten postradiogenen Toxizitäten (Nebenniere).....	51
Tabelle 15: Grad 3 Toxizitäten bei Leberpatienten.....	52
Tabelle 16: Aufstellung der aufgetretenen akuten postradiogenen Toxizitäten (Leber)	53
Tabelle 17: Aufstellung der aufgetretenen späten postradiogenen Toxizitäten (Leber)	54
Tabelle 18: Studien der Jahre 2009 - 2020 - LC- und OS-Raten (Nebenniere).....	58
Tabelle 19: Studien der Jahre 2007 - 2020 - LC- und OS-Raten (Leber).....	60
Tabelle 20: Studien der Jahre 2009 - 2020 - Toxizitäten (Nebenniere)	62
Tabelle 21: Studien der Jahre 2007 - 2020 - Toxizitäten (Leber)	63

Abkürzungsverzeichnis

4D-CT	Vierdimensionale Computertomographie
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
BED	Biologische Äquivalenzdosis
CBCT	Cone-Beam Computertomographie
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound (Kontrastmittelverstärkter Ultraschall)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ED	Einzeldosis
ED-PT	Erstdiagnose Primärtumor
FU	Follow-Up
FSRT	Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
GD	Gesamtdosis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTV	Gross Tumor Volume (Makroskopisches Tumolvolumen)
Gy	Gray
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Score
LC	Local Control (Lokale Tumorkontrolle)
LDH	Laktatdehydrogenase
LF	Local Failure (Lokalrezidiv)
LPV	Linke Portalvene
LM	Lebermetastase
MIRO	Munich innovative Radiation Oncology Database
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
n	Anzahl
NNM	Nebennierenmetastase
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer

OP	Operation
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PV	Portalvene
PTV	Planning Target Volume (Planungs-Zielvolumen)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation-induced Liver Disease (Strahleninduzierte Lebererkrankung)
ROC	Receiver Operating Characteristics
RT	Radiotherapie
RPV	Rechte Portalvene
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (Stereotaktische Strahlentherapie)
SFS	Stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
ST	Systemtherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
US	Ultraschall
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Volumenmodulierte Radiotherapie)

1. Einleitung

Die Diagnose Krebs ereilt in der heutigen Zeit immer mehr Menschen. Es wird geschätzt, dass bis zum Jahr 2030 51 % aller Männer und 43 % der Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an einer malignen Tumorerkrankung leiden werden. An oberster Stelle der häufigsten Manifestationen stehen dabei das Prostatakarzinom, Mammakarzinom und Lungenkarzinom (Quante et al. 2016). In vielen Fällen ist es nicht der Primärtumor, der zum Tod des Patienten führt, sondern Metastasen, die eine Resistenz gegen alle herkömmlichen systemischen Therapeutika entwickelt haben und außer Kontrolle geraten (Fidler et al. 2015). Die stetige Zunahme verschiedenster Tumorerkrankungen und die große Menge an Betroffenen, fordert zur fortwährenden Verbesserung der vorhandenen Therapieprinzipien auf bzw. zur Einführung neuer Regime, um die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu berücksichtigen.

1.1 Motivation und Fragestellung

Bedingt durch die gute Blutversorgung sind sowohl die Leber als auch die Nebenniere häufige Organe, die von einer Fernmetastasierung eines zugrundeliegenden Primärtumors betroffen sind (Kung et al. 1990; Aitken et al. 2015). Alleine bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben etwa 20 % bereits bei Diagnosestellung Metastasen in der Leber entwickelt und im weiteren Krankheits- und Therapieverlauf kommen weitere 25 - 50 % dazu (Khatri et al. 2005). Die häufige Ausprägung dieser Krankheitsbilder und die variable Erscheinungsform macht die Behandlung von Metastasen in den oben genannten Lokalisationen zu einer interdisziplinären Herausforderung. Da initiale Behandlungen mit chirurgischer Tumorexzision bzw. systemischer Tumortherapie nicht immer das für den Patienten bestmögliche Behandlungsergebnis liefern bzw. viele Patienten aufgrund von Komorbiditäten und Inoperabilität des Tumors nicht dafür geeignet sind, treten andere Optionen, wie die stereotaktische Radiotherapie in den Vordergrund (Aitken et al. 2015; Elias et al. 2016; König et al. 2020). Bei der Therapieplanung und der Behandlung ist darauf zu achten, dass das Tumorgewebe allumfassend miteingeschlossen und die umliegenden gesunden Strukturen und Organe bestmöglich geschont werden, um eine gute Tumorkontrolle mit tolerablen Nebenwirkungen zu garantieren (Stone et al. 2003; Pan et al. 2010; Burjakow et al. 2019). Da posttherapeutisch auftretende Toxizitäten die größten limitierenden Faktoren darstellen, ist die Anwendung einer Hochpräzisionsbestrahlung zur Metastasentherapie, aufgrund ihrer bisher nur geringen Nebenwirkungsraten ebenso von Vorteil. In den bislang publizierten

Einleitung

Studien traten vor allem bei der Nebennierenbestrahlung keine höhergradigen therapieassoziierten Beschwerden auf (Zhao et al. 2018; König et al. 2020; Ippolito et al. 2015). Die Radiotherapie der Leber ist größtenteils ebenso gut verträglich und die größere Vielfalt von Toxizitäten im Anschluss an eine Leberbestrahlung ist dabei auf die generelle Strahlensensibilität dieses Organs zurückzuführen (Guha et al. 2011; van der Pool et al. 2010; McPartlin et al. 2017).

Da die Datenlage bezüglich der Auswirkungen und der Ergebnisse einer lokalen stereotaktischen Radiotherapie im Rahmen einer Behandlung von Nebennieren- und Lebermetastasen noch eher als schwach zu werten ist, soll diese retrospektive Studie dazu beitragen, die Daten zur hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung von Nebennieren- und Lebermetastasen zu erweitern und den Informationsgehalt zu erhöhen. Es ergeben sich schwerpunktmäßig folgende Fragestellungen für diese Arbeit:

- Ist die stereotaktisch fraktionierte Radiotherapie ein geeignetes ablatives Verfahren für die Therapie von Nebennieren- und Lebermetastasen, vor allem auch bei Oligometastasierung und Oligoprogression?
- Wie effektiv beeinflusst die stereotaktische Radiotherapie die Überlebensparameter und die Tumorkontrolle der Patienten?
- Wie wird die Behandlung im Allgemeinen toleriert und welche akuten und späten Toxizitäten treten im Rahmen der Therapie auf?

In der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar wurden in den letzten 16 Jahren 31 Personen an der Nebenniere und 115 Personen an der Leber mit einer Hochpräzisionsbestrahlung behandelt. Anhand dieser Patientenkohorte wurden insbesondere die lokale Kontrolle (LC), das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizitätsraten bewertet. Durch das Sammeln und Analysieren verschiedener relevanter Parameter soll evaluiert werden, wie diese Therapieform bei ebendiesen metastatischen Herden, den Organismus beeinflusst. Ziel war es, mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen, ob die stereotaktische Bestrahlung eine valide Therapiealternative für betroffene Patienten, die für invasive Maßnahmen nicht in Frage kommen, darstellt und eine klinisch relevante Behandlungsempfehlung abgeben zu können.

Einleitung

1.2 Grundlagen

1.2.1 Ätiologie der Metastasen

Als Metastasierung wird der Prozess bezeichnet, bei dem sich Tumorzellen an anderen Orten bzw. Organen des Körpers manifestieren, die nicht dem Gebiet des Primärtumors entsprechen (Talmadge et al. 2010). Damit dieser Prozess überhaupt stattfinden kann, müssen viele einzelne, miteinander interagierende, molekulare Schritte erfolgen, die es den Tumorzellen ermöglichen, zu wachsen und Nährstoffe zu erhalten. Dazu gehört vor allem eine ausreichende Blutversorgung, die die Läsionen vor allem durch Initiierung einer Neovaskularisation gewährleisten (Nagy et al. 2012). Metastasierung findet bei nahezu allen soliden Tumoren statt. Die Größe des Primärtumors ist dabei von entscheidender Bedeutung, da die Wahrscheinlichkeit von losgelösten Zellen mit jedem Millimeter Durchmesser steigt (Talmadge et al. 2014). Je nach vorhandenem Primärtumor gibt es verschiedene Wege der Metastasierung und charakteristische Organe, in denen sich Tumorkläsionen bilden. Einige Tumore formen Metastasen in einem bestimmten Organ, wie z.B. Sarkome in der Lunge oder Prostatakarzinome im Knochen, wobei sich andere wiederum systemisch ausbreiten (Vanharanta et al. 2013). Von all den Primärtumoren, die am häufigsten in die Nebenniere streuen, sind das Lungenkarzinom, das maligne Melanom und das Mammakarzinom an vorderster Stelle. Lebermetastasen werden ebenfalls in den meisten Fällen von Mammakarzinomen, malignen Melanomen, Lungenkarzinomen und zusätzlich von Kolorektalen-, Ovarial- und Pankreaskarzinomen verursacht (diSibio et al. 2008).

1.2.2 Symptome und klinische Präsentation

Je nach Sitz des Primärtumors und Lokalisation der Metastasen, äußern die betroffenen variierende Symptome bezüglich ihrer Erkrankung. Häufig spielen die Größe der Läsion, mechanischer Druck auf umliegendes Gewebe und Infiltration in Nachbarstrukturen dabei eine große Rolle. Unter Umständen können metastatische Läsionen auch vorerst asymptomatisch verlaufen und erst durch Zufall, zum Beispiel während einer Staging-Untersuchung, auffallen.

1.2.2.1 Lebermetastasen

Hepatische Metastasen kommen bei sehr vielen Tumoren vor. Sie stellen durch das progressive Tumorwachstum eine häufige Todesursache dar und sind oftmals der Grund für die überwiegenden Beschwerden der Betroffenen (Sherman et al. 1978). Patienten mit

Einleitung

Lebermetastasen äußern oft vielfältige Symptome. Im Anfangsstadium wird häufig von gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit und Appetitverlust berichtet. Später kommt es zu abdominalen Schmerzen, Leberkapselspannungsschmerz, einem Ikterus oder auch zu Aszites (Prasad et al. 1977). Durch das infiltrative Wachstum kommt es selten auch zur Manifestation eines tumorinduzierten Leberversagens, das sich durch eine Hepatomegalie, einen Ikterus, einer verstärkten Blutungsneigung oder in Form einer hepatischen Enzephalopathie äußert (Rich et al. 2015). Je nach Primärtumor unterscheiden sich die Lokalisationen der Lebermetastasen. Die portale Blutzirkulation unterliegt einem gerichteten Stromfluss, das heißt, dass das Blut aus der Milz und den unteren Mesenterialvenen eher zum linken Leberlappen gelangt, während das Blut der oberen Mesenterialvenen eher nach rechts geleitet wird (Desai et al. 1985). Demnach sind Lebermetastasen von Pankreas- bzw. kolorektalen Karzinomen signifikant häufiger im rechten Leberlappen zu finden als im linken, siehe Abbildung 1 und Abbildung 2. Zwischen den einzelnen Lebersegmenten gibt es in der Verteilung keine wesentlichen Unterschiede (Pathak et al. 2016; Ambrosetti et al. 2016).

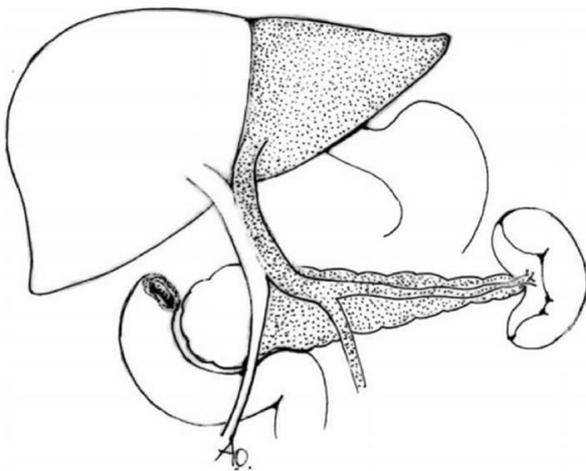


Abbildung 1: Diagramm des gerichteten Stromflusses innerhalb der Portalvenen: Das Blut der oberen Mesenterialvenen geht vorwiegend in den rechten Leberlappen und das Blut aus der Milz und den unteren Mesenterialvenen bevorzugt in den linken Leberlappen. Ebenso folgt das Blut des Pankreas der Milzvenen-Strombahn (Ambrosetti et al. 2016).

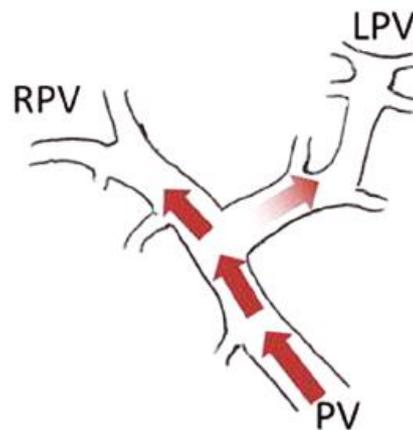


Abbildung 2: Anatomische Darstellung der Portalvene: Pathak et al. stellten die Hypothese auf, dass die anatomische Biegung der rechten Portalvene die häufigere Ansiedelung von Metastasen im rechten Leberlappen bedingt (Pathak et al. 2016).

1.2.2.2 Nebennierenmetastasen

Laut Lam et. al. sind nur in etwa 4 % aller Nebennierenmetastasen symptomatisch. Das heißt, nur sehr wenige Patienten mit metastatischen Läsionen in der Nebenniere leiden an

Einleitung

tumorbedingten Beschwerden. Diese können sein: eine tastbare Masse im genannten Bereich, Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz, wie zum Beispiel Hypotonie, Schwächegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Hyperpigmentation, abdomineller- und Flankenschmerz. In deren Kohorte traten die Symptome am häufigsten bei den jüngeren Patienten auf und resultierten in nahezu allen Fällen aus beidseitigem Nebennierenbefall (Lam et al. 2002; Soffen et al. 1990).

1.2.3 Diagnostik

Tumorerkrankungen sind bekannt für ihr infiltratives, aggressives Wachstum und ihre Tendenz zur metastatischen Ausbreitung. Sobald die Diagnose Krebs gestellt wird, beginnt im Rahmen des Stagings, die Evaluierung von organüberschreitendem Tumorwachstum und die Suche nach einer Fernmetastasierung. Die Leber und die Nebenniere, sind aufgrund ihrer ausgeprägten Blutversorgung ein häufiges Ziel maligner Zellen verschiedenster Entitäten und bedürfen deshalb einer genauen und exakten Begutachtung (Kung et al. 1990; diSibio et al. 2008).

1.2.3.1 Diagnostik von Lebermetastasen

Lebermetastasen können mithilfe verschiedenster Techniken diagnostiziert werden. Es stehen leberspezifische biochemische Tests, bildgebende Verfahren, wie Ultraschall, CT, MRT und PET, sowie invasive Maßnahmen, wie Biopsien, zur Diagnosesicherung zur Verfügung. Häufig wird zu non-invasiven Maßnahmen gegriffen, da diese weniger risikobehaftet und angenehmer für die Patienten sind. Eine einfache Blutuntersuchung kann in vielen Fällen bereits sehr aufschlussreich sein. Dabei wird besonders auf die leberspezifischen Laborwerte, wie GOT, GPT, Bilirubin und alkalische Phosphatase sowie Zellzerfallsparameter wie LDH geachtet (Lind et al. 1986). Metastasen der Leber können ein variables Erscheinungsbild aufzeigen. Sie treten häufig multifokal auf, können aber auch singulär sein oder sich in konfluierenden Massen darstellen (Silva et al. 2009). Weiters zeigen die Leberläsionen je nach Dignität sehr heterogene Eigenschaften in Bezug auf die Vaskularisation, das Kontrastmittelverhalten und die Morphologie (Yu et al. 2006).

Ultraschall

Der Ultraschall ist eine kostengünstige, effektive und vor allem schnelle und einfache Methode, Lebermetastasen zu diagnostizieren, wobei die Qualität und Aussagekraft oftmals

Einleitung

stark vom Untersucher abhängig ist. Bei der Ultraschalldiagnostik unterscheidet man zwischen konventionellem Ultraschall und kontrastmittelverstärktem Ultraschall. Die konventionelle Sonographie ist in ihrer Sensitivität (69 %) der kontrastmittelverstärkten (91 %) stark unterlegen, weswegen diese nur noch selten im Rahmen der spezifischen Diagnostik und des Stagings zur Anwendung kommt. Sogar verglichen mit dem KM-CT ist die KM-Sonographie äquivalent bzw. überlegen (Dietrich et al. 2006; Lincke et al. 2017). Laut den Guidelines von Claudon et. al. bezüglich der Nutzung von KM-Sonographie (CEUS) bei Leberläsionen sollte diese diagnostische Methode bei folgenden Szenarien verwendet werden: zur Charakterisierung von Läsionen unbekannter Dignität, die bereits in anderen bildgebenden Verfahren aufgefallen waren, zum Ausschluss von Lebermetastasen, außer wenn sich diese bereits in typischer Form im konventionellen Ultraschall zeigen, für die Behandlungsplanung und zur Überwachung und Kontrolle von Patienten mit bereits bekannten Leberläsionen (Claudon et al. 2013).

Kontrastmittelgesteuerte Bildgebung (CT und MRT)

Das KM-CT wird häufig zur Diagnose von Lebermetastasen verwendet, da die Sensitivität laut den Studiendaten der letzten 15 Jahre zwischen 60,2 % und 83,6 % liegt. Für Läsionen unter 10 mm ist die Sensitivität des MRTs jedoch signifikant höher als die des CTs (Nielke et al. 2010; Adams et al. 2013; Renzulli et al. 2020). Die dünnen Schichten, sowie die hohe Bildqualität und die Abbildung des gesamten Abdomens sind bei dieser Art der Diagnostik von Vorteil. Die hohe Strahlenbelastung muss jedoch als Risikofaktor beachtet werden. Die Mehrzahl der Metastasen in der Leber ist hypovaskularisiert und dadurch am besten in der portalvenösen Phase zu erkennen (Lincke et al. 2017). Der Goldstandard zur Einschätzung der Leber-Tumorlast und zur Metastasendiagnostik ist das MRT bzw. das diffusionsgewichtete MRT. Die diagnostische Genauigkeit wird durch hepatozytenspezifische Kontrastmittel weiter verbessert und das Risiko der Strahlenbelastung ist bei der Verwendung eines MRTs nicht gegeben. Zusätzlich erreichte es eine diagnostische Sensitivität von nahezu 100 % in den vergangenen Studien (Vreugdenburg et al. 2016; Lincke et al. 2017).

PET-CT und PET-MRT

Die Charakterisierung und Untersuchung von Lebermetastasen mit Hilfe eines PET-CTs bzw. PET-MRTs ist kein Standardverfahren und wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Weiters kommen die veröffentlichten Arbeiten zu keinem einheitlichen Entschluss, was die

Einleitung

Sensitivität der Verfahren betrifft. Die beschriebene Sensitivität reicht von 90 % (Vergleich US, CT, MRT – 55 %, 72 % und 55 %) im Jahr 2002 bis hin zu 93% (Vergleich MRT und CT – 100 % und 98 %) im Jahr 2015 (Maffione et al. 2015; Kinkel et al. 2002; Lincke et al. 2017). Abbildung 3 zeigt die unterschiedliche Darstellung von Lebermetastasen im MRT und PET-CT. Es ist bekannt, dass Lebermetastasen ein charakteristisches Stoffwechselverhalten mit 18-Fluorodeoxyglukose zeigen, jedoch gibt es Limitationen bei der PET-Untersuchung. Die Sensitivität wird zum Beispiel von der applizierten Chemotherapie beeinflusst, daher sollte diese Form der bildgebenden Untersuchung frühestens 1 Monat nach systemischer Tumortherapie erfolgen (Glazer et al. 2010). Die Vorteile der PET-Bildgebung finden sich in der Tumorverlaufskontrolle, da man die Stoffwechselaktivität nach erfolgter Therapie beurteilen kann, sowie in der Detektion extrahepatischer Metastasen. Insgesamt stellen das PET-CT und PET-MRT jedoch vielversprechende Methoden zur Diagnostik von Lebermetastasen dar (Lincke et al. 2017).

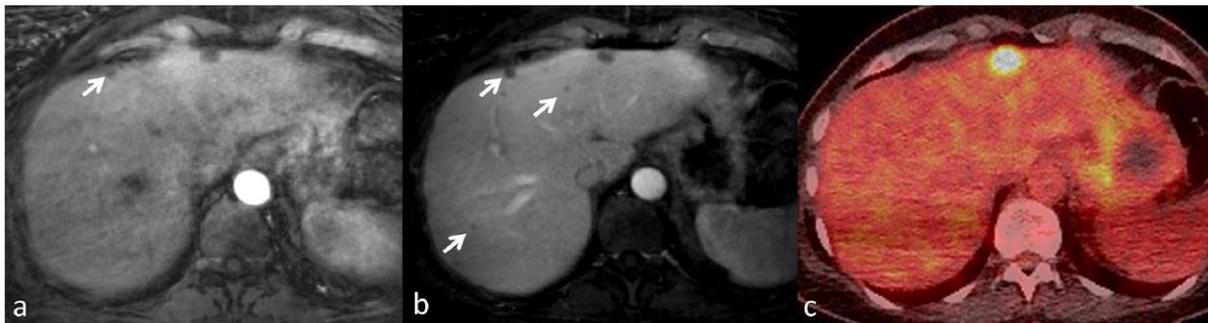


Abbildung 3: Darstellung von Lebermetastasen mittels verschiedener bildgebender Verfahren: **a** Darstellung von Lebermetastasen mit Hilfe eines dynamischen KM-MRTs in der arteriellen Phase **b** späte KM-Phase **c** Vergleich mit FDG-PET/CT-Bildgebung (durch das MRT konnten die Metastasen insgesamt besser und sensitiver dargestellt werden – siehe Markierung mit weißen Pfeilen) (Lincke et al. 2017).

1.2.3.2 Diagnostik von Nebennierenmetastasen

Ebenso wie bei der Diagnostik der Lebermetastasen werden bei den Nebennierenmetastasen sowohl invasive Verfahren (Biopsie), als auch non-invasive Verfahren (KM-Bildgebung, Ultraschall) verwendet. Nebennierentumore sind in den meisten Fällen asymptomatisch und benigne, vor allem wenn kein bekannter Primärtumor vorliegt und werden häufig durch den steigenden Einsatz von bildgebenden Verfahren per Zufall diagnostiziert (Lam et al. 2002; Ozturk et al. 2009). Für die weitere Therapieentscheidung ist es wichtig zu wissen, um welche

Einleitung

Art von adrenalem Tumor es sich handelt. Daher ist die radiologische Bildgebung, vor allem das CT, ein unverzichtbares Instrument in der Diagnostik von Nebennierenläsionen, da sich maligne und benigne Tumoren durch ihre charakteristische KM-Aufnahme unterscheiden (Uberoi et al. 2009; Ilias et al. 2005; Zhao et al. 2018). Die Feinnadelbiopsie zur histologischen Sicherung Bedarf einer strengeren Indikation, da sie als invasive Maßnahme gilt (Nürnberg 2005).

Transabdominaler und endosonographischer Ultraschall

Mithilfe der transabdominalen Sonographie können diverse adrenale Tumore dargestellt werden, jedoch ist die Sensitivität geringer als beim MRT und die Untersuchung und der zusätzliche Informationsgewinn an sich, sehr Behandler-abhängig (Suzuki et al. 2001; Chira et al. 2017). Viele Arten von Läsionen zeigen spezifische Eigenschaften, die auch durch einen transabdominalen Ultraschall gut zu erkennen sind, jedoch gibt es auch viele Fälle mit nicht-spezifischen Merkmalen, bei denen der US weniger Aussagekraft besitzt (Chira et al. 2017). In Abbildung 4 sind Nebennierenmetastasen verschiedenster Entitäten und die damit verbundenen morphologischen Unterschiede im Ultraschall zu erkennen. Weiters ist aus anatomischen Gründen, die rechte Nebenniere transabdominal besser zu schallen als die linke. Bei der endoskopischen Sonographie sind häufig die linke Nebenniere sowie die Gewebestruktur besser zu beurteilen und kleinere Läsionen können exakter abgegrenzt werden (Dietrich et al. 1997; Chira et al. 2017).

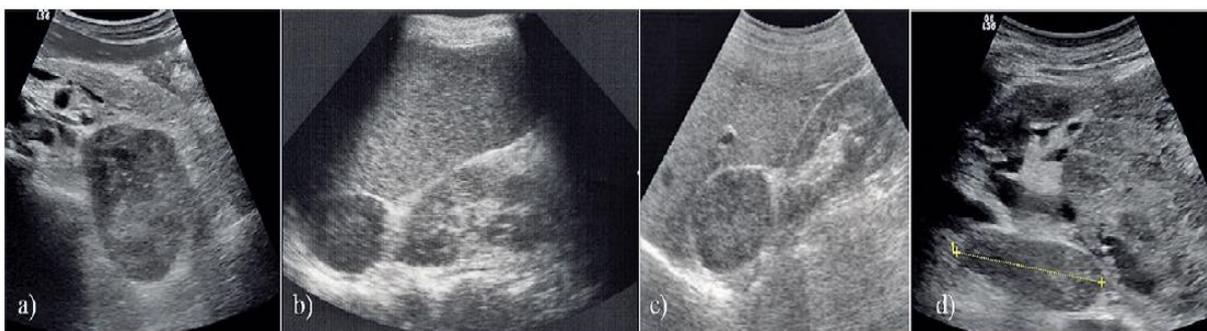


Abbildung 4: Ultraschall-Morphologie von adrenalen Metastasen verschiedenster Entitäten: **a** Metastase eines NSCLC **b** Metastase eines Magenkarzinoms **c** Nebennierenmetastase eines ipsilateralen klarzelligen Nierenzellkarzinoms **d** Metastase eines malignen Melanoms (Chira et al. 2017).

Einleitung

Kontrastmittelgesteuerte Bildgebung (CT und MRT)

Das CT ist der Goldstandard für die Untersuchung und Charakterisierung von Nebennierentumoren. Durch die dreidimensionale Bildgebung können die Größe der Läsion, die Vaskularisierung, die Tumordinfiltration und pathologische Lymphknoten dargestellt werden. Die Nebenniere kann am besten in den axialen Schichten des CTs beurteilt werden, dabei sollten die Schichten nicht dicker als 2,5 - 3 mm sein, um auch kleinste Metastasen zu erkennen (Ozturk et al. 2009; Ilias et al. 2007). Bei den meisten Metastasen der Nebenniere findet man keine charakteristischen Zeichen im CT und MRT. In einigen Fällen kommt es zu Kalzifikationen, Einblutungen oder zu irregulärer Kontrastmittelaufnahme, die im CT sichtbar werden. Im MRT zeigen Nebennierenmetastasen eine Signalarmut in der T1-Wichtung und Signalreichtum in der T2-gewichteten Bildgebung, sie können jedoch auch isointens in beiden Wichtungen vorliegen (Wang et al. 2018).

PET-CT

Das PET-CT tritt für die Diagnose von Raumforderungen in der Nebenniere immer mehr in den Vordergrund. Da im PET-CT sowohl die Anatomie der Nebenniere, als auch die funktionelle Beschaffenheit und Stoffwechselaktivität beurteilt werden können, wird diesem bildgebenden Verfahren eine wachsende Rolle in der Diagnostik von Nebennierenläsionen zugesprochen. Die Sensitivität der Untersuchung ist vergleichbar mit der eines CTs oder MRTs bzw. laut einigen Studien sogar überlegen. Die Datenlage ist aber derzeit noch limitiert (Wu et al. 2017; Kim et al. 2018).

Feinnadelbiopsie

Die Feinnadelbiopsie ist ein sehr effektives Verfahren mit hoher Sensitivität (90 - 95 %). Da jedoch heutzutage viele ausgezeichnete andere, nicht-invasive bildgebende sowie minimalinvasive chirurgische Maßnahmen zur Diagnosesicherung zur Verfügung stehen, sind die Indikationen für eine Feinnadelbiopsie nur noch sehr eingeschränkt: bei Metastasenverdacht mit therapeutischer Konsequenz, Verdacht auf eine lymphatische Malignität und bei unklarem hormoninaktivem Tumor > 3 cm. Die Punktion kann US- und CT-gezielt erfolgen (Nürnberg 2005). Eine rechtsseitige Läsion ist transhepatisch mithilfe von US gut zu punktieren, für die linke Seite und für kleinere Läsionen, wird eher das CT verwendet.

Einleitung

Komplikationen, wie ein Pneumothorax oder Blutungen, treten dabei nur sehr selten auf (Dock et al. 1992).

1.2.4 Therapieoptionen

Zur Therapie von Leber- und Nebennierenmetastasen stehen sehr viele unterschiedliche Konzepte zur Verfügung. Radikale Operationen, systemische Tumorthherapie, Strahlentherapie und diverse ablativ Verfahren zählen zu den therapeutischen Maßnahmen in der Metastasentherapie. Welche Therapie für den individuellen Patienten am besten geeignet ist, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel Alter, Allgemeinzustand, Tumorlast, Symptomatik, bildmorphologischer Beschaffenheit und Ausbreitung des Tumors. Die Therapieentscheidung wird daher meist in einem interdisziplinären Rahmen getroffen.

1.2.4.1 Operation

Die chirurgische Entfernung von isolierten Lebermetastasen hat sich in den letzten Jahrzehnten als einzige potentiell kurative Maßnahme herausgestellt und ist somit Methode der Wahl bei ausgewählten Patienten (Ito et al. 2010). Häufig wird die Resektion noch mit einer systemischen Tumorthherapie oder lokalen ablativen Verfahren kombiniert, um das Outcome zu verbessern. Da die Operation eine sehr geringe Mortalität aufweist, wurden die Indikationen in den letzten Jahren erweitert, sodass auch extrahepatische Metastasen und ein hohes Alter keine Kontraindikationen mehr darstellen. Dennoch sind aufgrund technischer, anatomischer oder körperlicher Gründe trotzdem nur 10 - 20 % der Lebermetastasen primär resektabel (Adam et al. 2004). Studien zeigten, dass es keine Rolle spielt, ob die Resektion anatomisch oder nicht-anatomisch erfolgt und lediglich der Resektionsrand frei von Tumorgewebe sein sollte. Bei der nicht-anatomischen Resektion tritt jedoch ein deutlich geringerer Blutverlust auf und die Hospitalisierungszeit verläuft kürzer (Ito et al. 2010; Akgül et al. 2014).

Die Operation stellt auch bei isolierten Nebennierenmetastasen die einzige potenziell kurative Methode dar. Es stehen zwei operative Verfahren zur Verfügung; die offene und die laparoskopische chirurgische Adrenalectomie. Die laparoskopische Variante gewinnt seit 1999 immer mehr an Bedeutung, da die postoperativen Schmerzen geringer und die Hospitalisierungszeit kürzer verlaufen (Hauch et al. 2015; Prinz 1995). Solange die Resektionsränder tumorfrei hinterlassen werden, ist die lokale Tumorkontrolle bei beiden Methoden vergleichbar bzw. schneidet die laparoskopische Tumorexzision laut einigen

Einleitung

Studien sogar etwas besser ab (Moreno et al. 2020; McCauley et al. 2008). Heutzutage wird weitestgehend laparoskopisch operiert, jedoch gibt es einige Indikationen, die für eine offene OP sprechen; eine bildgebend festgestellte großflächige Infiltration des Tumors ins Nachbargewebe, große adrenale Tumore die einen Durchmesser von über 9 cm aufweisen oder eine signifikante Lymphadenopathie. Weiters müssen der Allgemeinzustand sowie Vor-Operationen berücksichtigt werden (Gunjur et al. 2014; Uberoi et al. 2009).

1.2.4.2 Systemische Tumorthherapie

Die systemische Therapie von Leber- und Nebennierenmetastasen richtet sich nach den molekularbiologischen und morphologischen Eigenschaften des Primärtumors und kann im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlich bearbeitet werden.

1.2.4.3 Ablative Verfahren

Als Alternative zur Operation stehen verschiedenste ablativ Methoden zum interdisziplinären Therapiemanagement zur Verfügung. Dazu zählen perkutane Radiofrequenz- und Mikrowellenablation, transarterielle Chemoembolisation (TACE), Kryoablation und selektive internale Radioembolisation. Diese Verfahren können auch in palliativen Situationen und zur Schmerz- bzw. Symptomkontrolle eingesetzt werden (Tsitskari et al. 2019).

Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) zählt zu den thermalen Ablationsverfahren. Die Zellschäden im Tumorgewebe werden durch punktuelle starke Erhitzung verursacht. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie wiederholt anwendbar und das Risiko sehr gering ist (Tsitskari et al. 2019). Mehrere Studien berichten, dass die Radiofrequenzablation eine sichere und effektive Therapie darstellt. Schwerwiegende Komplikationen treten nur selten und therapieassoziierte Todesfälle gar nicht auf (Solbiati et al. 2012; Bonne et al. 2018). Auch hier sollte der Tumorrand möglichst frei sein, um die beste lokale Kontrolle zu gewährleisten, deshalb sind Läsionen unter 3 cm Durchmesser am besten zur Behandlung geeignet (Tsitskari et al. 2019; Shady et al. 2018).

Die RFA kommt auch immer mehr bei der Behandlung von Nebennierenmetastasen zum Einsatz. Vor allem für Patienten, bei denen eine OP nicht möglich ist, stellt sie eine gute Alternative mit vielversprechenden Ergebnissen bezüglich der lokalen Tumorkontrolle dar. Es

Einleitung

sollten jedoch Follow-Up Untersuchungen in kurzen Abständen erfolgen, um einen Tumorprogress schnellstmöglich feststellen zu können, vor allem in den ersten 2 Jahren nach der Intervention, da in diesem Zeitraum die häufigsten Rezidive auftreten (Venkatesan et al. 2010). Diese Methode eignet sich am besten für Metastasen < 3 - 5 cm Durchmesser. Insgesamt gibt es jedoch noch wenige Daten zu diesem ablativen Verfahren im Zusammenhang mit einer Therapie von Nebennierenmetastasen, sodass prospektive Studien zur weiteren Evaluation nötig sind (Zhou et al. 2018; Liu et al. 2020).

Mikrowellenablation

Ebenso wie die RFA zählt auch die Mikrowellenablation (MWA) zu den thermischen Ablationsverfahren. Dabei wird ein elektromagnetisches Signal dazu verwendet, lokal Hitze zu erzeugen, was wiederum zum Zelltod und zu einer Koagulationsnekrose des Tumorgewebes führt. Vorteile im Vergleich zur RFA sind die höheren intratumoralen Temperaturen, schnellere Erhitzung, Behandlung größerer Volumina und geringerer Schmerz während und nach der Prozedur (Tsitskari et al. 2019). Die lokale Kontrolle ist vergleichbar mit der der RFA bzw. sogar besser (Pathak et al. 2011).

Bisher wurde über die Verwendung der Mikrowellenablation bei Nebennierenmetastasen nur sehr wenig berichtet. Da es sich um eine relativ neue Methode handelt, existieren nur kleine Fallzahlen und Studien dazu. Die Raten der lokalen Tumorkontrolle ähneln in den durchgeführten Studien der der RFA und sind somit ebenfalls gut. Nebenwirkungen der Therapie traten selten auf, am häufigsten wurde über postinterventionelle Schmerzen, lokale retroperitoneale Hämatome und milde Hypertension berichtet. In manchen Fällen kam es jedoch zu einer schwerwiegenden hypertensiven Krise nach Anwendung der MWA, da die rasche Erhitzung des Gewebes zu einer massiven Katecholaminfreisetzung geführt hatte. Die Möglichkeit einer hypertensiven Entgleisung sollte in jedem Fall bei der Behandlung beachtet werden (Venkatesan et al. 2010; Botsa et al. 2017; Men et al. 2016).

1.2.4.4 Intraarterielle Therapie

Intraarterielle Therapien stellen auch eine größere Gruppe von Therapiealternativen zur OP dar. Sie sind indiziert, wenn Patienten an einer oligometastatischen Tumorerkrankung leiden oder für andere lokoregionäre Therapien nicht in Frage kommen. Ziel ist es, durch die lokale Intervention einen positiven Effekt auf die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben zu erzielen (Tsitskari et al. 2019).

Einleitung

Transarterielle Chemoembolisation (TACE):

Die transarterielle Chemoembolisation funktioniert über die kathetergesteuerte Verabreichung von Chemotherapeutika und embolischen Partikeln über das hepatische Gefäßsystem, um den Tumor bestmöglich zu erreichen, während das gesunde Gewebe geschont wird. Die Blutzufuhr kann auch rein durch die Applikation von embolischen Substanzen blockiert werden ohne zusätzliche zytotoxische Therapie, dieses Verfahren nennt man transarterielle Embolisation (TAE) (Tsitskari et al. 2019; Massmann et al. 2015). Durch die Unterbrechung der Blutzufuhr des Tumors wird dieser nekrotisch und die malignen Zellen werden abgetötet (Mokkarala et al. 2019).

Die TACE findet in der Behandlung von Nebennierenmetastasen nur sehr wenig Anwendung, aufgrund der anatomisch schwierigen Durchführung. Da es drei arterielle Gefäße gibt, die die Nebenniere mit Blut versorgen, ist eine Kathetherisierung und Verabreichung von zytotoxischen Agenzien oftmals sehr schwierig. Es besteht die Gefahr, dass embolisierende Chemikalien in ein falsches Blutgefäß gelangen und somit einen Verschluss in einem nicht betroffenen Gewebeanteil oder Organ verursacht wird (Hokotate et al. 2003). In der Studie von Artifon et al. wurde auch noch die transarterielle Applikation von Ethanol bei symptomatischen Nebennierenmetastasen beschrieben. Hierbei erfolgte die Behandlung rein zur Schmerzlinderung. Aussagen über den Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben wurden dabei nicht getroffen (Artifon et al. 2007).

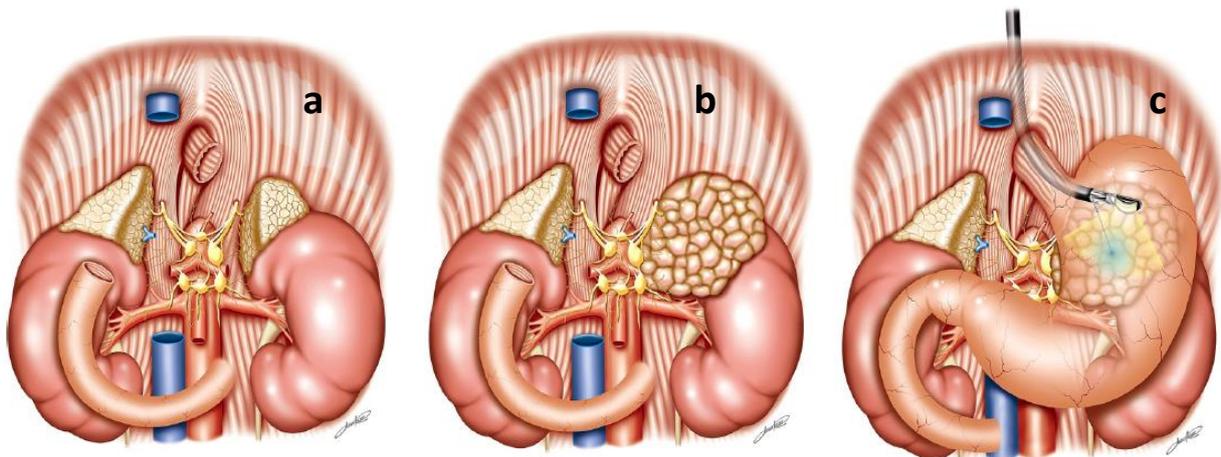


Abbildung 5: Graphische Darstellung einer transgastrischen Embolisation mit Ethanol bei NNM: **a** Normale anatomische Anordnung **b** Linksseitige adrenale Metastase **c** Transgastrische EUS-gesteuerte Embolisation der Nebennierenmetastase mit Ethanol (Artifon et al. 2007).

Einleitung

Selektive internale Radioembolisation (SIRT):

Die selektive internale Radioembolisation zählt ebenso zu den ablativen interventionellen Therapiemaßnahmen. Dieses Verfahren nutzt hohe Strahlungs Dosen, die fokal in der Leber appliziert werden, während das normale Gewebe ausgespart wird. Häufig wird Yttrium 90, ein Beta-Strahler, verwendet und über die Leberarterien zur behandelnden Läsion geführt (Elias et al. 2016). Die Eindringtiefe der Strahlung beträgt nur 2,5 mm und die gesamte radioaktive Strahlung wird aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von 64,1 Stunden innerhalb von etwa 11 Tagen vom Körper ausgeschieden (Jakobs et al. 2008; Kiszka et al. 2017). Um bei dieser Behandlung Schäden am gesunden Gewebe zu vermeiden, müssen vorab alle kollateralen Blutgefäße embolisiert werden und die Durchführung muss zu allererst mit einem nicht-zytotoxischen Agens simuliert werden (Elias et al. 2016). Die Anwendung der SIRT ist rein auf primäre und sekundäre Leberläsionen, sowie Gallengangskarzinome beschränkt und wird somit nicht in der Therapie von Nebennierenmetastasen verwendet (Sundram et al. 2017).

Kryoablation:

Ein weiteres lokales ablatives Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen ist die Kryoablation. Dabei wird dem Tumorgewebe flüssiger Stickstoff oder Argon zugeführt, woraufhin es zu einer rapiden Kühlung kommt und sich intrazelluläre Eiskristalle bilden. Durch die Kristalle wird die Blutzufuhr unterbrochen und die Ischämie führt zum Zelltod. Es werden Temperaturen zwischen -20 und -40 °C benötigt, um den gewünschten Effekt zu erzielen; der verwendete Stickstoff zirkuliert bei -196 °C durch das Gewebe. Für gewöhnlich werden 1 - 3 Zyklen á jeweils 15 Minuten durchgeführt. Histopathologische Untersuchungen konnten zeigen, dass Läsionen, die sich in räumlicher Nähe zu größeren Blutgefäßen befinden, durch die Kryoablation nicht effektiv behandelt werden können. Der umgekehrte Wärmeableitungseffekt, der in so einem Fall auftritt, kann das Risiko erhöhen, dass lebensfähige Tumorzellen auch nach abgeschlossener Behandlung in der Läsion zurück bleiben und somit die lokale Rezidivrate höher ist, als bei anderen lokalen Therapiemethoden. Bisher wurden keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der Kryoablation als Therapie bei Lebermetastasen ausgesprochen (Pathak et al. 2011; Khatri et al. 2004; Bhardwaj et al. 2010).

Für die Behandlung von Nebennierenmetastasen wurde die Kryoablation bisher nicht sehr häufig verwendet. Erst in den letzten Jahren zog dieses Verfahren mehr Aufmerksamkeit auf sich und es wurden vor allem Studien zur CT-gesteuerten Kryoablation von

Einleitung

Nebennierenmetastasen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass die Anwendung sicher und effektiv ist, insbesondere für Metastasen unter 5 cm Durchmesser. Weiters ist das Risiko einer hypertensiven Krise bei der Kryoablation deutlich geringer als bei anderen thermischen Ablationsverfahren (Zhang et al. 2018). Auch die Raten der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens sind vergleichbar mit denen der Radiofrequenz- und Mikrowellenablation (Hasegawa et al. 2015; Pathak et al. 2011).

1.2.4.5 Stereotaktische Körperradiotherapie

Die stereotaktische Körperradiotherapie (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) ist eine neue Methode im Feld der Radioonkologie und Strahlentherapie und wurde bisher größtenteils nur zur palliativen Behandlung von inoperablen Tumoren im Bereich der Lunge, Prostata und des Gehirns eingesetzt. Diese Art der Therapie umfasst drei verschiedene Formen: die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als einzeitige Bestrahlung für intrakranielle maligne und benigne Prozesse, die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (FSRT) als Bestrahlung in mehreren Fraktionen für intrakranielle maligne und benigne Prozesse und die SBRT als Radiotherapie für extrakranielle maligne und benigne Prozesse (Guckenberger et al. 2020).

Stereotaktische Radiochirurgie

Der Ursprung der SRS findet sich im Jahr 1951. Damals wurde sie hauptsächlich zur Bestrahlung von kleineren intrakraniellen Metastasen genutzt, da sich diese üblicherweise gut vom hirneigenen Gewebe abgrenzen, nur in limitierter Anzahl vorhanden sind und das Gehirn ein sich nicht bewegendes Organ darstellt, was wiederum das Bewegungsmanagement erleichtert. Zur Immobilisation der bestrahlten Region wurden in den Anfängen der stereotaktischen Radiochirurgie invasive stereotaktische Rahmen verwendet, die direkt am Kopf des Patienten befestigt wurden. Durch diese Maßnahme konnte eine effektive Immobilisation und exakte Ziellokalisierung erreicht werden, jedoch wirkte sich die Invasivität nachteilig auf das Wohlbefinden der Patienten aus, da bei der Prozedur mit lokalen Schmerzen, Entzündungen und Blutungen gerechnet werden musste. Heutzutage ist das invasive Bewegungsmanagement in den Hintergrund getreten und es finden sich stattdessen neue, non-invasive Maskensysteme und bildgebende Verfahren, wie das Cone-beam CT zur exakten Tumorkonfirmierung (Kocher et al. 2014). Zum Nebenwirkungsspektrum der einzeitigen Radiochirurgie zählen im Wesentlichen die Radionekrose, neurokognitive

Einleitung

Veränderungen und Defizite, sowie Kopfschmerzen, Krampfanfälle, motorische, sensorische und visuelle Störungen und Hämorrhagien (Minniti et al. 2011; Williams et al. 2009). In einer Studie von Minniti et al. traten in bis zu 24 % der bestrahlten Hirnmetastasen Radionekrosen auf, die in weiterer Folge bei 5,8 % der Patienten zu schweren \geq Grad 3 kognitiven Einschränkungen führten (Minniti et al. 2011).

Fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie

In vielen Fällen sind Patienten mit Hirnmetastasen nicht für eine einzeitige radiochirurgische Strahlentherapie geeignet. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn das Tumolvolumen zu groß ist, um es mit einer einzigen Dosis unter Kontrolle zu bringen, aber auch, wenn sich die zu bestrahlende Metastase in einer, für die Radiochirurgie unzugänglichen Position befindet. In einer solchen Situation kommt die FSRT zur Anwendung. Durch die Vereinigung von einem rasch abfallenden Dosisgradienten und den radiobiologischen Vorteilen der Fraktionierung, stellt diese Form der Radiotherapie bei cerebralen Tumorabsiedelungen eine vielversprechende, sichere Alternative dar. Zur Immobilisierung der Patienten werden auch hier non-invasive Methoden, wie individuell angefertigte Masken und bildgesteuerte Systeme verwendet. Ebenso sind die Toxizitäten der fraktionierten Variante vergleichbar mit der einzeitigen Bestrahlung, diese sind jedoch in Schwere und Häufigkeit in geringerer Anzahl vertreten (Kocher et al. 2014; Fokas et al. 2012).

Stereotaktische fraktionierte Körpertherapie

Seit der Einführung der Hochpräzisionsbestrahlung werden fortlaufend neue Technologien entwickelt, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern und die therapieassoziierten Nebenwirkungen, durch die Schonung von gesundem Gewebe, so gering wie möglich zu halten. Mitte der 90er Jahre wurden die Indikationen zur SBRT immer weiter ausgeweitet. Der größte Teil an Publikationen findet sich im Bereich der pulmonalen Radiotherapien, wobei auch die ossäre und hepatische Strahlentherapie immer mehr an Bedeutung gewinnen (Guckenberger et al. 2014; Sterzing et al. 2014). Im vergangenen Jahrzehnt entwickelte sich diese Methode zu einer immer gefragteren Therapieoption, da durch die präzise, bildgestützte Applikation hoher Einzeldosen und den rapiden Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens, das umliegende Gewebe bestmöglich geschont werden kann (Ippolito et al. 2015; Palma et al. 2015; Zhao et al. 2018). Die hohen Einzeldosen und die geringe Fraktionierung führen zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle, bergen jedoch auch Risiken. Bisher noch nicht erfasste

Einleitung

Spättoxizitäten sind möglich, insbesondere, wenn die applizierte Dosisverteilung, aufgrund verschiedener Faktoren, wie Tumorbewegungen oder Positionierungsfehler, nicht der der Behandlungsplanung entspricht. Die atemabhängigen Tumorbewegungen müssen für eine sichere Behandlung und Vermeidung von Nebenwirkungen, weitestgehend durch verschiedene Bewegungsmanagement-Techniken eliminiert werden. Dazu zählen abdominelle Kompression, Vakuummatratzen, Kniekeile, Atemtechniken und der Einsatz des 4D-CTs, sowie die tägliche Lagerungskontrolle mit Hilfe eines Cone-beam CTs (CBCT) vor jeder Bestrahlungsfraction (Aitken et al. 2015; Velec et al. 2012). Es ist bereits länger bekannt, dass Lebermetastasen und auch lebereigene Tumoren sensibel auf Bestrahlung reagieren, jedoch hat die Radiotherapie in den vergangenen Jahren, aufgrund der schwierigen Nutzen-Risikoabwägung, eine wenig signifikante Rolle bei der Behandlung gespielt. Insgesamt ist die Leber ein sehr strahlenempfindliches Organ, darum muss die Strahlendosis möglichst exakt und lokal appliziert werden, da ansonsten mit hohen Toxizitäten und schweren Leberschäden zu rechnen ist (Guha et al. 2011; Aitken et al. 2015). Allumfassend stellt die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen eine sehr gute Alternative für Patienten dar, die nicht operativ versorgt werden können. Vor allem bei Patienten, bei denen eine Oligometastasierung vorliegt, konnten bisher gute Effekte auf die lokale Kontrolle und das Langzeitüberleben gezeigt werden. Die verzeichneten therapieassoziierten Nebenwirkungen waren insgesamt sehr gering und es kam bisher nur sehr selten zu lebensgefährlichen Komplikationen (Aitken et al. 2015; Elias et al. 2016; Guha et al. 2011).

Auch in der Therapieplanung von Nebennierenmetastasen spielt die stereotaktische Strahlentherapie eine immer größere Rolle. Immer wieder kommt es vor, dass Patienten mit Nebennierenmetastasen, aufgrund diverser Komorbiditäten oder Ausdehnung des Tumors, nicht operiert werden können. Die SBRT bietet diesen Patienten in solchen Fällen eine vielversprechende Alternative zu invasiven Verfahren. Vor allem Patienten mit Oligometastasierung profitieren von dieser Methode, da die Ergebnisse für lokale Kontrolle und Gesamtüberleben in den bisher durchgeführten Studien als exzellent zu werten sind (König et al. 2020). Die aufgetretenen Toxizitäten waren insgesamt sehr mild und gut behandelbar. In allen bisher veröffentlichten Studien traten keine höhergradigen Nebenwirkungen auf, lediglich in der Kohorte von Zhao et al. kam es zu einer Grad 3 Diarrhoe (Zhao et al. 2018; Ippolito et al. 2015). Ebenso bleibt laut Toesca et al., die in ihrer Studie die glomeruläre Filtrationsrate der Patienten vor und nach der Therapie verglichen, die

Einleitung

Nierenfunktion auch nach der Behandlung weitestgehend erhalten (Toesca et al. 2018). Die 1-jahres Tumorkontroll-Raten bewegen sich, laut den Studien der letzten 7 Jahre, im Rahmen von 73 – 97 %, was wiederum gleichwertig bzw. sogar besser im Vergleich zu den anderen lokalen ablativen Verfahren ist (Zhao et al. 2018; Toesca et al. 2018; Rudra et al. 2013; Franzese et al. 2017; König et al. 2020; Plichta et al. 2017).

1.2.5 RT-assoziierte Nebenwirkungen

Die Strahlentherapie ist mittlerweile eine sehr wichtige Säule in der Tumorthherapie und wird dementsprechend häufig zur Behandlung verschiedenster Tumorentitäten eingesetzt. Trotz der immer besser werdenden technischen Genauigkeit der Strahlenapplikation, wird gesundes umliegendes Gewebe zwangsläufig mehr oder weniger mitbestrahlt und es entwickeln sich akute und späte Nebenwirkungen als Therapiefolge. Je nach bestrahltem Gewebe können diese Toxizitäten innerhalb von Tagen bis Wochen oder auch erst nach Jahren auftreten. Der Prozess der Gewebeschädigung beginnt innerhalb kürzester Zeit nach der Bestrahlung, die limitierenden Auswirkungen sind jedoch nicht die akuten Folgen, sondern die Langzeitergebnisse, so findet man z.B. in der Lunge einige Wochen nach der Radiotherapie nur milde Veränderungen, wohingegen nach 6 Monaten eine ausgeprägte Fibrose besteht. Akute Schäden findet man häufig bei Gewebe mit rasch proliferierenden Zellen wie zum Beispiel Epithelien der Haut oder des Verdauungstraktes. Die Stammzellen werden geschädigt und somit kommt es nach dem Verlust der funktionierenden Zellen zu keiner suffizienten Nachbildung und es entwickeln sich Symptome. Die Spättoxizitäten treten häufig bei langsam proliferierendem Gewebe auf, wie z.B. Fettgewebe, subkutanem Gewebe, Muskeln, Gehirn, und Leber. Histologisch und pathologisch äußern sich radiogene Spätfolgen im Sinne von Atrophie, Fibrose und vaskulären Schäden (Stone et al. 2003; Denham et al. 2001).

Die Leber ist ein sehr komplexes Organ mit verschiedensten lebenswichtigen Aufgaben im Bereich Stoffwechsel, Gerinnung und Entgiftung. Sie wird häufig im Zuge von primären oder sekundären Lebertumorerkrankungen, aber auch akzidentiell bei anderen Bestrahlungsindikationen im oberen Abdomen, der rechten unteren Lunge oder des distalen Ösophagus bestrahlt (Pan et al. 2010). Die Leber ist ein sehr strahlensensibles Organ, sodass die Strahlendosen sehr genau appliziert werden müssen, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden (Guha et al. 2011). Insgesamt sind die Nebenwirkungen bei der stereotaktischen Bestrahlung der Leber jedoch gering ausgeprägt. In der Vergangenheit wurde am häufigsten

Einleitung

über die radiation-induced liver disease (RILD) berichtet. Diese tritt auf, wenn das Lebergewebe schon vor der Bestrahlung funktionell geschädigt ist, oder bei der Behandlung zu viel gesundes Lebergewebe in Mitleidenschaft gezogen wird. Dabei werden zwei Arten von RILD unterschieden; die klassische RILD zeigt sich mit Aszites bei fehlendem Ikterus, Fatigue, Gewichtszunahme, Zunahme des abdominalen Umfangs, isolierter Anstieg der alkalischen Phosphatase und Hepatomegalie und tritt meist innerhalb von 4 Monaten nach der Therapie auf. Im Gegensatz dazu tritt die nicht-klassische RILD bei Patienten auf, bei denen bereits vor der Radiotherapie eine chronische Lebererkrankung vorliegt, wie zum Beispiel eine virale Hepatitis. Sie geht mit Leberdysfunktionen einher, inklusive Ikterus und/oder stark erhöhten Serum-Transaminasen und manifestiert sich innerhalb von 3 Monaten nach Therapieabschluss (Guha et al. 2011; Dawson et al. 2002). Weitere Nebenwirkungen der Leberbestrahlung können sein: Nausea, Anstieg der Leberenzyme, Thrombozytopenie, Dyspepsie, gastrointestinale Blutungen, Gallengangstenosen, Fatigue, chronische Thoraxschmerzen, Diarrhoe, Haut-Irritationen, Pneumonitis, Erbrechen usw. (McPartlin et al. 2017; Anstadt et al. 2019).

Die stereotaktische Bestrahlung der Nebenniere ist trotz der vielen angrenzenden Organe und Strukturen, wie zum Beispiel der Nieren, Rückenmark und Darmabschnitte, eine sehr gut tolerierte Therapieform mit größtenteils nur gering ausgeprägten Nebenwirkungen (Burjakow et al. 2019). Früher wurde von der perkutanen Bestrahlung von Nebennierenläsionen eher abgesehen, da die Nähe zu radiosensitiven Organen und die Verwendung von großen Bestrahlungsfeldern zu schweren Nebenwirkungen geführt hatte. Mittlerweile wurden die Toxizitätsraten durch die exaktere Applikation und Dosierung und die Schonung des umliegenden gesunden Gewebes jedoch deutlich reduziert (Milgrom et al. 2012). Die auftretenden Nebenwirkungen sind häufig sehr mild und gut therapierbar. Am häufigsten wird von leichten gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhoe berichtet. Weiters kam es in der Vergangenheit zu Fatigue (während bzw. in der Zeit nach der Behandlung), Schmerzen im Bestrahlungsfeld, Leukopenie und Thrombozytopenie (Zhao et al. 2018; Burjakow et al. 2019). Zu den schwersten aufgetretenen therapieassoziierten Zwischenfällen zählen gastrointestinale Blutungen und gastrointestinale Ulcera (Plichta et al. 2017; Holy et al. 2011). Die endokrine Funktion der Nebenniere wird nur in den seltensten Fällen beeinträchtigt bzw. tritt eher gehäuft bei beidseitiger Behandlung auf. Auch die Nierenfunktion wird nur wenig bis gar nicht beeinflusst (Toesca et al. 2018).

2. Material und Methoden

Im folgenden Teil dieser Arbeit werden alle Materialien und Methoden erläutert, die zur Erhebung und Auswertung der Daten erforderlich waren. Weiteres wird das analysierte Patientenkollektiv genauer beschrieben und vorgestellt.

Jegliche Schritte der Datenakquirierung und Auswertung wurden zuvor von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar freigegeben (Referenznummer 307/19 und 367/19). Die Auswertung der Patientendaten erfolgte irreversibel anonymisiert und lässt keine Rückschlüsse auf die individuellen Personen zu.

2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung für die Analyse erfolgte ausschließlich retrospektiv. Alle Daten wurden aus archivierten und digitalisierten Patientenakten der Abteilung erhoben und mit Hilfe der digitalen Plattform MIRO (Munich innovative Radiation Oncology Database) dokumentiert und parallel dazu in eine elektronische Arbeitsmappe (Microsoft Excel für Windows, Microsoft Corporation) übertragen. Die gesammelten Informationen entstammten verschiedensten Berichten zu Erstuntersuchungen, Bilddaten und Befundberichten, Pathologiebefunden, mikrobiologischen Untersuchungen, Tumorboard-Mitschriften, Anamnesebögen, Operationsberichten, Arztbriefen, Unterlagen aus vorherigen Krankenhausaufenthalten, Follow-Up Untersuchungen und Fragebögen und Einträgen aus der Klinikstatistik. Patienten, bei denen der letzte persönliche Nachsorgetermin über 12 Monate zurücklag, wurden auf dem Postweg kontaktiert und aufgefordert, einen Fragebogen zum derzeitigen Zustand und zu eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen der Behandlung, auszufüllen (patient-reported outcome). Waren auch auf diesem Weg keine Auskünfte zu erzielen, wurden die jeweiligen zuständigen Einwohnermeldebehörden kontaktiert. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Informationsgewinnung nicht mehr in Deutschland wohnhaft waren, wurden von diesen Prozeduren ausgenommen und galten als „lost to follow-up“.

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die zur Therapie von einzelnen/mehreren Leber- bzw. Nebennierenmetastasen eine stereotaktische Radiotherapie oder mindestens eine intensitätsmodulierte/volumenmodulierte Hochpräzisionsbestrahlung erhalten haben. Alle anderen applizierten Formen der Radiotherapie, sowie Ganzleber-

Material und Methoden

Bestrahlungen galten als Ausschlusskriterium. Es wurden keine weiteren Ausschlusskriterien definiert, auch nicht eine fortgeschrittene Primärtumorerkrankung, ausgeprägte Metastasierung oder ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten. Als Endpunkt der Datenerhebung wurde der Mai 2020 festgelegt.

2.1.2 Erhobene Parameter

Im Einzelnen wurden die folgenden Daten bei der Erhebung berücksichtigt und separat aufgeführt:

Individuelle Patientendaten:

Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Überleben in Monaten, spezifische Tumorthherapie, Symptome vor und nach der Therapie

Informationen zum Primärtumor:

Datum der Erstdiagnose des Primärtumors, Datum der Erstdiagnose der Metastasierung, Histologie, Mutationsstatus (je nach Tumor- EGFR, KRAS, ALK, BRAF, PD-L1-Expression, etc.), primäre TNM-Klassifikation, initiale Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie, OP, Radiotherapie), Ort der Metastasierung

Informationen zur Leber- und Nebennierenmetastasierung:

Datum der Erstdiagnose der Nebennieren-/Leberläsion, Lokalisation (Seite, Leberlappen), Symptomatik vor der Therapie, kontrollierter Primarius vor SBRT, Anzahl an weiteren Metastasen außerhalb der oben genannten Lokalisation, Oligoprogression

Informationen zur Radiotherapie:

Datum des Therapiebeginns und Therapieendes, Diagnostik zur Bestrahlungsplanung (MRT, CT, PET-CT), Immobilisation des Patienten während der Therapie, Bestrahlungsparameter (Dosis, Fraktionierung, Volumenangaben), weitere Therapien zum Zeitpunkt der SBRT (Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie)

Informationen zum Therapieergebnis:

Angaben zur lokalen Tumorkontrolle, Datum der Diagnose des Lokalrezidivs/des Tumorprogresses, Datum der letzten Bildgebung, Angaben zum generellen progressionsfreien

Material und Methoden

Überleben in Monaten, Todesdatum im Falle des Todes des Patienten, ansonsten letztes Datum, an dem der Patient bekanntermaßen am Leben war

Informationen zur Toxizität der Therapie:

Unterteilung in akute (Auftreten < 6 Monate nach Therapie) und späte Toxizitäten (Auftreten > 6 Monate nach Therapie) und Beurteilung nach Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Patienten mit Nebennierenmetastasen

Alle Patientencharakteristika der Nebennieren-Patientenkohorte sind in Tabelle 1 aufgelistet. Insgesamt erfüllten 31 Patienten mit 34 Nebennierenmetastasen die Einschlusskriterien dieser Studie. Davon waren 14 weiblich und 17 männlich. Alle Metastasen wurden im Zeitraum von Juli 2006 bis Juli 2019 im Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München stereotaktisch bestrahlt. Drei der Patienten hatten progrediente Metastasen in beiden Nebennieren und wurden demnach beidseitig radiotherapiert.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen.

Patientencharakteristik	Werte
Anzahl der Patienten (n)	31
Anzahl der NNM (n)	34
Geschlecht (n)	
•Männlich	17 (54,8 %)
•Weiblich	14 (45,2 %)
Alter bei RT (Median, Spannweite) [Jahre]	66,1 (26,7-82,1)
Primärtumore (n)	
•NSCLC	13 (41,9 %)
•Mamma Ca	6 (19,4 %)
•Malignes Melanom	4 (12,9 %)
•Andere	8 (25,8 %)
Symptome (n)	
•Vorhanden	2 (6,5 %)
•Nicht vorhanden	29 (93,5 %)
KPS (n)	
•100 %	1 (3,2 %)
•90 %	19 (61,3 %)
•80 %	10 (32,3 %)
•≤ 70 %	4 (12,9 %)

Material und Methoden

Lokalisation der NNM (n)	
•Links	15 (48,4 %)
•Rechts	13 (41,9 %)
•Bilateral	3 (9,7 %)
Kontrollierter Primärtumor (n)	
•Ja	25 (80,6 %)
•Nein	6 (19,4 %)
Diagnose der NNM (n)	
•Synchron	15 (48,4 %)
•Metachron	19 (61,3 %)
Metastasen in anderen Lokalisationen (n)	
•Ja	25 (80,6 %)
•Nein	6 (19,4 %)
Systemische Therapie innerhalb 4 Wochen vor/nach SBRT (n)	
•Ja	19 (61,3 %)
•Nein	12 (38,7 %)
FU-Zeit (Median, Spannweite) [Monate]	
	11,3 (0 - 130,1)

2.2.2 Patienten mit Lebermetastasen

Die Patientencharakteristika dieser Kohorte finden sich in Tabelle 2. Bei den Patienten mit Lebermetastasen konnten 115 Patienten mit 150 bestrahlten Metastasen akquiriert werden. Davon waren 56 weiblich und 59 männlich. Die Therapien erfolgten alle im Zeitraum von Mai 2004 bis Jänner 2020 ebenfalls klinikintern im Klinikum rechts der Isar. Die größte Gruppe von 145 Metastasen wurde stereotaktisch bestrahlt. Bei 4 Metastasen erfolgte eine IMRT und bei einer Metastase eine VMAT zur Therapie der Lebermetastasen. 24 der Patienten erhielten eine Radiotherapie an mehr als einer Metastase, darunter 3 Patienten, die aufgrund eines lokalen Rezidivs an derselben vorbehandelten Metastase re-bestrahlt wurden.

Tabelle 2 Patientencharakteristika der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen.

Patientencharakteristik	Werte
Anzahl der Patienten (n)	115
Anzahl der LM (n)	150
Form der Radiotherapie (n)	
•SBRT	145 (96,7 %)
•IMRT	4 (2,7 %)
•VMAT	1 (0,7 %)
Geschlecht (n)	
•Männlich	59 (51,3 %)
•Weiblich	56 (48,7 %)

Material und Methoden

Alter bei RT (Median, Spannweite) [Jahre]	66,1 (34,7 - 86,1)
Primärtumore (n)	
•Rektum	16 (13,9 %)
•Colon	38 (33,0 %)
- Colon Ascendens	4 (10,5 %)
- Colon Transversum	1 (2,6 %)
- Colon Descendens	2 (5,3 %)
- Coecum	3 (7,9 %)
- Linke/rechte Flexur	3 (7,9 %)
- Sigma	16 (42,1 %)
- Unbekannt	9 (23,7 %)
•Ösophagus/AEG/Magen	12 (10,4 %)
•Mamma Ca	20 (17,4 %)
• NSCLC	5 (4,3 %)
•Pankreas	4 (3,5 %)
•Ovar	4 (3,5 %)
•Andere	16 (13,9 %)
Symptome (n)	
•Vorhanden	8 (7,0 %)
•Nicht vorhanden	107 (93,0 %)
KPS (n)	
•100 %	6 (4,0 %)
•90 %	83 (55,3 %)
•80 %	46 (30,7 %)
•≤ 70 %	15 (10,0 %)
Lokalisation der LM (n)	
•Linker Leberlappen	46 (30,7,4 %)
- S1	9 (19,6 %)
- S2	6 (13,0 %)
- S3	8 (17,4 %)
- S4	24 (52,2 %)
•S4a	12 (50,0 %)
•S4b	4 (16,7 %)
•Unbekannt	8 (33,3 %)
•Rechter Leberlappen	75 (50,0 %)
- S5	13 (17,3 %)
- S6	14 (18,7 %)
- S7	27 (36,0 %)
- S8	21 (28,0 %)
•Überlappend	26 (17,3 %)
- Grenze S1/S8	1 (3,8 %)
- Grenze S2/S3	6 (23,1 %)
- Grenze S2/S4a	1 (3,8 %)
- Grenze S4a/S4b	2 (7,7 %)

Material und Methoden

- Grenze S4a/S8	6 (23,1 %)
- Grenze S5/S6	2 (7,7 %)
- Grenze S5/S8	1 (3,8 %)
- Grenze S6/S7	2 (7,7 %)
- Grenze S7/8	5 (19,2 %)
•Unbekannt	3 (2,0 %)
Kontrollierter Primärtumor (n)	
•Ja	103 (89,6 %)
•Nein	12 (10,4 %)
Diagnose der LM (n)	
•Synchron	35 (23,3 %)
•Metachron	115 (76,7 %)
Metastasen in anderen Lokalisationen (n)	
•Ja	58 (50,4 %)
•Nein	57 (49,6 %)
Systemische Therapie innerhalb 4 Wochen vor/nach RT (n)	
•Ja	38 (33,0 %)
•Nein	77 (67,0 %)
FU-Zeit (Median, Spannweite) [Monate]	11,4 (0 - 123,3)

2.3 Behandlung

2.3.1 Bestrahlungsplanung

Vor der eigentlichen Radiotherapie erfolgte die Therapieplanung mit Hilfe bildgesteuerter Systeme, wie CT, MRT, PET oder einer Kombination aus mehreren dieser Optionen.

In der Gruppe der Patienten mit Nebennierenmetastasen erfolgte die Bestrahlungsplanung bei allen Patienten mittels Kontrastmittel-CT. Zusätzlich erhielten fünf Patienten ein MRT und vier Patienten ein PET-CT zur Evaluierung des Tumorzvolumens.

Bei der größeren Kohorte der Patienten mit zu bestrahlenden Lebermetastasen wurde ebenfalls bei allen ein Kontrastmittel-CT zur Planung durchgeführt. Weiters wurde als Ergänzung der Bestrahlungsplanung bei 98 (65,3 %) der Metastasen ein zusätzliches MRT und bei 43 (28,7 %) Metastasen ein PET-CT durchgeführt.

Der mediane Zeitabstand vom Planungs-CT bis zum ersten Therapietag betrug bei den Patienten mit Nebennierenmetastasen 7 Tage (Zeitspanne: 2 – 21) und bei den Patienten mit Lebermetastasen 6 Tage (Zeitspanne: 0 – 30).

Material und Methoden



Abbildung 6: RT-Lagerung mittels Blue-bag, Wingstep, Kniekeil und Bauchpresse: Lagerung eines Patienten der stereotaktisch an der Lunge bestrahlt wird. Die Lagerung ist identisch mit der der Nebennieren- und Leberbestrahlung. Für das Motion-Management wird ein Blue-bag, ein Wingstep, ein Kniekeil und optional eine Bauchpresse verwendet. Der Patient liegt dabei in Rückenlage.

Seit 2010 wird zur Planung der Therapie auch ein 4D-CT verwendet. Die bessere zeitliche Auflösung erlaubt eine noch genauere Rekonstruktion des zu bestrahlenden Tumervolumens, da auch respirationsbedingte Bewegungen miteingerechnet werden und schützt somit das umliegende tumorfreie Gewebe (Riegel et al. 2014; Sindoni et al. 2016). Bereits für die Bestrahlungsplanung wurden die Patienten exakt so gelagert wie zur eigentlichen Therapie. Die Immobilisation erfolgte über eine Vakuummatratze, einen Wingstep und einen zusätzlichen Kniekeil. Abbildung 6 zeigt einen Patienten in stereotaktischer Lagerung mit allen Motion-Management Hilfsmitteln. Je nach Tumorsituation und Patientenbewegung wurde noch additiv eine Bauchpresse verwendet, um die Tumorbeweglichkeit zu verringern und die Schädigung des gesunden Gewebes einzuschränken. Der Prozess der Bestrahlungsplanung und die Konturierung des Zielvolumens erfolgten mittels verschiedener Planungssoftwares: Eclipse Treatment Planning System (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) sowie TomoTherapy Planning Station (Accuray Inc., Madison, USA) und wurde von Strahlenphysikern und Radioonkologen ausgeführt.

2.3.2 Prätherapeutische Untersuchung

Bei jedem Patienten, bei dem die Indikation für eine Strahlentherapie bezüglich der Therapie der Leber- bzw. Nebennierenmetastasen gestellt wurde, wurde vor Therapiebeginn ein ausführliches Anamnesegespräch und eine Aufnahmeuntersuchung durchgeführt. Dabei wurde im Speziellen auf tumorbedingte Symptome, Schmerzen und Leidensdruck geachtet und alle Informationen objektiviert und dokumentiert. Der Sinn dieser umfassenden prätherapeutischen Examinierung besteht unter anderem darin, dass der Zustand des

Material und Methoden

Patienten abgeschätzt und eventuelle vorbestehende Krankheitszeichen von, möglicherweise durch die therapeutische Intervention verursachten Nebenwirkungen, abgegrenzt werden können. Des Weiteren wurden die erhobenen Befunde zur individuelleren Therapieplanung des Bestrahlungskonzeptes bzw. zu einer Einschätzung der kurativen oder palliativen Intention verwendet.

2.3.3 Stereotaktische Radiotherapie

Nach abgeschlossener Bestrahlungsplanung erfolgte die stereotaktische bzw. intensitätsmodulierte Radiotherapie in Rückenlage mit den oben genannten Mitteln zur Immobilisation des Patienten (vgl. Kapitel 2.3.1). Alle Patienten mit Nebennierenmetastasen erhielten eine stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie (SFS). Bei den Patienten mit Lebermetastasen wurde bei einem Anteil von 3,3 % eine intensitätsmodulierte bzw. volumenmodulierte Radiotherapie durchgeführt. Die Behandlung erfolgte je nach Verfahren an einem Clinac Trilogy Linearbeschleuniger (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) für die SFS und bei fraktionierten IMRT-Regimen mithilfe eines Tomotherapiebeschleunigers (Accuray, Madison, Wisconsin, USA) oder ebenfalls am Clinac Trilogy Linearbeschleuniger. Vor jeder Bestrahlungsfraction wurde zur Lagerungskontrolle des Patienten ein Cone-beam CT (CBCT) durchgeführt, um eine Hochpräzisionstherapie zu gewährleisten. Die Entscheidung für das jeweilige individuelle Therapiekonzept wurde im Rahmen einer interdisziplinären Diskussion getroffen. Es wurden dabei verschiedenste Patienten- und Tumoreigenschaften und Parameter wie Allgemeinzustand des Patienten, Symptome und Tumolvolumen, miteinbezogen.

Nebennierenmetastasen:

Bei den Patienten mit Nebennierenmetastasen betrug die mediane applizierte kumulative Gesamtdosis 35 Gy (Spannweite: 25 – 57) und die mediane Einzeldosis 7 Gy (Spannweite: 3 – 8) in 5 Fraktionen (Spannweite: 3 – 14). Zwei der Patienten wurden mithilfe eines speziellen Boost-Regimes mit 42 Gy (35/2,5 Gy Basisplan mit simultanem integriertem Boost 42/3 Gy) und 57 Gy (54/1,8 Gy Basisplan mit sequenziellem Boost 12/4 Gy auf das Metastasengewebe) bestrahlt. Die berechneten Dosen wurden auf die 60 - 80 % Isodosis appliziert. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie vorzeitig beendet oder zwischenzeitlich abgebrochen und kein Patient ist während der Therapie verstorben.

Material und Methoden

Lebermetastasen:

In der Gruppe der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen wurde eine mediane kumulative Dosis von 35 Gy (Spannweite: 12 – 60) mit einer medianen Einzeldosis von 7 Gy (Spannweite: 2,5 – 20) in 5 (Spannweite: 2 – 16) Fraktionen appliziert. Bei vier der Patienten erfolgte eine Umplanung bzw. ein vorzeitiger Abbruch der Therapie. Die Gründe dafür waren wie folgt: ein vorzeitiger Abbruch der Therapie erfolgte aufgrund eines Sturzes des Patienten und daraus resultierender Oberschenkelhalsfraktur, somit musste die letzte Fraktion der Strahlentherapie entfallen, da es dem Patienten aufgrund der Verletzung nicht möglich war, im Klinikum zu erscheinen. Geplant wären 35 Gy á 7 Gy gewesen, appliziert wurden jedoch nur 28 Gy kumulative Dosis. Ebenso wurde die letzte Fraktion bei einem Patienten mit geplant 18 Gy á 6 Gy nicht appliziert, da am letzten Bestrahlungstag eine ausgeprägte AZ-Verschlechterung mit Schüttelfrost und körperlicher Schwäche aufgetreten war, somit wurden hier nur 12 Gy verabreicht. Eine Radiotherapie wurde als Notfall deklariert, da der Patient an einem massiven Tumorprogress der Lebermetastase litt und es zu einer Kompression der Pfortader gekommen ist. Bei diesem Patienten wurde anfangs ein Bestrahlungsschema von 21 Gy á 3 Gy angewendet, dieses wurde später auf 37 Gy á 1,6 Gy umgeplant. Die Einzeldosis von 1,6 Gy wurde dabei zur besseren Tumolvolumenreduktion zweimal täglich appliziert. Ein einziger Patient starb, bevor die Radiotherapie beendet werden konnte. Bei diesem Patienten waren 35 Gy á 7 Gy geplant, die letzte Fraktion konnte jedoch nicht mehr verabreicht werden, da der Patient an den Folgen seiner Tumorerkrankung vor Beendigung der Therapie verstarb. Bei keinem der Patienten erwies sich die Strahlentherapie als Ursache für den vorzeitigen Abbruch oder die Umplanung des Regimes.

2.4 Follow-Up

Jeder Patient, der in die Studie, obgleich der Nebennieren- oder Lebermetastasenbestrahlung eingeschlossen wurde, erhielt zeitgleich einen genauen Plan bezüglich des Nachsorgemanagements. Alle Patienten wurden sowohl vor der Therapie, als auch währenddessen und danach eingehend untersucht, um therapieassoziierte Nebenwirkungen frühestmöglich zu erkennen. Die erste reguläre Follow-Up Untersuchung (FU) fand ca. 4 – 6 Wochen nach Abschluss der fraktionierten Radiotherapie statt. Jeder weitere Nachuntersuchungstermin fand im ersten Jahr post-therapeutisch alle drei Monate statt, danach alle 6 - 12 Monate. Abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten, einer

Material und Methoden

Tumorprogression oder Verschlechterung der Symptome, konnten Follow-Up Termine auch individualisiert öfter oder seltener erfolgen. Jeder Nachsorgetermin umfasste ein ausführliches Patientengespräch mit dem anwesenden Radioonkologen, eine vollständige körperliche Untersuchung und eine bildgebende Maßnahme, in Form eines CTs, MRTs, PET-CT/MRT oder einer Ultraschalluntersuchung, um den Tumorstatus zu evaluieren. Bei jedem bestrahlten Patienten wurde im Rahmen des Gesprächs und der körperlichen Examinierung genau auf eventuelle Folgen der Therapie geachtet. Die akuten und späten Toxizitäten wurden laut Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 in Schweregrade eingeteilt. Jede Toxizität wird dabei über bestimmte Kriterien einem Ausprägungsgrad zugeordnet und so die Schwere der Nebenwirkung bestimmt. Dabei wurde Grad 1 als mild gewertet und Grad 5 als Tod des Patienten aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkung. Die aufgetretenen therapieassoziierten Nebenwirkungen wurden zeitlich in zwei Gruppen unterteilt; die akuten und die späten Toxizitäten. Die akute Periode wurde als Zeitraum von 6 Monaten nach abgeschlossener Therapie definiert. Jegliche Nebenwirkungen, die sich außerhalb dieses Zeitraums manifestierten bzw. weiterhin bestanden, wurden als späte Toxizitäten deklariert. Die Dokumentation der Nebenwirkung berücksichtigte jeweils die höchstgradige Ausprägung im genannten Zeitraum. Folgende Merkmale und Toxizitäten wurden im Speziellen aufgezeichnet: Magen/Darm-Toxizität (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Gastritis, Blähungen), Fatigue, Flankenschmerz, Nebenniereninsuffizienz, Thoraxschmerzen, Reizhusten, Reflux, Gewichtsverlust, Leberabszesse, postradiogene Hepatitis, Subileus/Ileus, Cholestase, Ikterus, Cholangitis, Hyperpigmentierung der Haut, Radiodermatitis, Schüttelfrost, und postradiogene Lungenveränderungen/radiogene Pneumonitis. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit, konnte in manchen Fällen die Ausprägung und Zuordnung der Toxizität nicht exakt beurteilt werden; die Graduierung erfolgte dann mittels dokumentierter Nachsorgeberichte des betreuenden Radioonkologen und dem Krankheitsverlauf des Patienten. Bei jedem Follow-Up wurde neben dem körperlichen Befinden des Patienten auch sehr genau auf die Tumorsituation und -ausprägung geachtet. Durch die bildgebenden Staging-Untersuchungen und die tumorbedingte Symptomatik wurden das Tumorwachstum und die lokale sowie die distante Tumorkontrolle beurteilt.

Material und Methoden

2.5 Statistische Methoden und Endpunkte

Für jegliche statistische Analysen wurde die Software SPSS Statistics Version 25 (IBM, USA) verwendet. Basierend auf den multiplen vorherrschenden konkurrierenden Risiken (z. B. dem Tod eines Patienten vor dem Auftreten eines lokalen Progresses an der Nebenniere/Leber) wurde die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Tumorwachstums unter Verwendung einer competing-risk Analyse berechnet, um die Genauigkeit zu erhöhen (Dutz et al. 2019; Scrucca et al. 2007). Diese Analyse wurde mit Hilfe von R-Statistics (R-Foundation, Wien) durchgeführt. Die primären definierten Endpunkte umfassten die lokale Tumorkontrolle (LC), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Patienten. Die Überlebensanalysen erfolgten via Kaplan-Meyer Methode und werden inklusive des 95 % Konfidenzintervalls angegeben (KI). Der log-rank-Test wurde hierbei zur Testung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Merkmalsausprägungen von Gruppen verwendet. Bei Patienten, die an beiden Nebennieren bestrahlt wurden, wurde jeweils die erste Behandlung zur Berechnung des OS und PFS verwendet, für die lokale Kontrolle wurde jede einzelne Metastase gewertet. Dasselbe galt ebenso für die bestrahlten Lebermetastasen. Die lokale Kontrolle wurde vom letzten Tag der Bestrahlung bis zum Progress der behandelten Metastase oder dem letzten bekannten Follow-Up Termin berechnet, das PFS vom Ende der Behandlung bis zum generellen Tumorprogress (die behandelte Metastase ausgenommen) und das OS vom letzten Behandlungstag bis zum Tod des Patienten bzw. dem letzten Tag an dem der Patient bekanntermaßen am Leben war. Die BED₁₀ wurde anhand der Formel $BED (Gy) = \text{Dosis/Fraktion} \times \text{Fraktionsnummer} (1 + \text{Fraktionsdosis} / \alpha/\beta)$ berechnet; wir verwendeten eine α/β Ratio von 10 für das Tumorgewebe (Park et al. 2008). Für die Festlegung von Grenzwerten von gruppierten Variablen wurde die Receiver operating characteristics Analyse (ROC) verwendet. Uni- und multivariate Analysen erfolgten unter Verwendung der Cox-Regression, dabei wurden die folgenden prognostischen Faktoren analysiert: Alter bei Strahlentherapie, Alter bei Erstdiagnose des Primärtumors, Geschlecht, Karnofsky Performance Score (KPS), GTV, PTV, systemische Therapie 4 Wochen vor/nach Radiotherapie, Oligoprogression, kontrollierter Primärtumor und biologische Äquivalenzdosis (BED₁₀). Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden alle Ergebnisse in Bezug auf die Überlebensanalysen und die Toxizitäten der bestrahlten Leber- und Nebennierenpatienten aufbereitet und dargestellt. Der Fokus der Analyse lag dabei auf der Auswirkung der Bestrahlung auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die lokale Tumorkontrolle. Im Rahmen der Überlebensanalyse wurden ebenso Prognosefaktoren identifiziert und durch uni- und multivariate Analysen herausgearbeitet und validiert. Weiters wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen vermerkt und zeitlich sowie nach Schweregrad eingeordnet und tabellarisch dargestellt.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Patienten mit Nebennierenmetastasen

Das mediane Alter der Nebennierenpatienten bei Erstdiagnose der adrenalen Metastase betrug 65,8 Jahre (Spannweite: 24,5 – 81,7) und bei Therapiebeginn 66,1 Jahre (Spannweite: 26,7 – 82,1). Insgesamt litten 25 (25/31, 81 %) Patienten an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit multiplen Metastasen in verschiedensten Organen. Eine große Gruppe von 28 (28/31, 90 %) Patienten präsentierte eine Oligoprogression im Zeitraum vor der Bestrahlung, das heißt, dass von allen Tumorlokalisationen und metastatischen Absiedelungen nur maximal ≤ 3 einen Progress zeigten und in nahezu allen Patienten (25/31, 81 %) lag ein kontrollierter Primärtumor vor. In sechs (6/31, 19 %) der Patienten wurden isolierte Nebennierenmetastasen gefunden und radiotherapiert. Nur zwei der Patienten berichteten vor der Radiotherapie über metastasenbezogene Schmerzen, darunter waren Rückenschmerzen, Flankenschmerzen und Bauchschmerzen. Die applizierte Therapie zeigte einen positiven Effekt bei beiden Schmerzpatienten und die Beschwerden konnten effektiv gelindert werden. Bei 44 % (15/34) der Patienten wurden die Nebennierenmetastasen synchron zur Diagnose des Primärtumors diagnostiziert, während die Metastasen bei 56 % (19/34) der Patienten metachron, das heißt > 3 Monate nach der initialen Diagnose, festgestellt wurden. Die mediane Zeit zwischen Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von adrenalen Metastasen betrug 12,3 Monate (Spannweite: 0 – 169,0). Vortherapien in Form von systemischer Chemo-, Hormon- und Immuntherapie wurden von 19 (19/31, 61 %) Patienten in Anspruch genommen und innerhalb von 4 Wochen vor bzw. nach der Therapie appliziert. Dabei wurde sichergestellt, dass die systemische Tumorthherapie nur

Ergebnisse

in Ausnahmefällen zeitgleich mit der Radiotherapie verabreicht wurde, um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Keiner der Patienten wurde an derselben Nebennierenläsion zweimal bzw. mehrfach bestrahlt. Das mediane bestrahlte Volumen (PTV) betrug 76,8 ml (Spannweite: 24,1 – 434,8). Alle Planungs- und Bestrahlungsparameter sind in Tabelle 3 aufgelistet. Abbildung 7 zeigt einen Beispielfall aus dem Klinikum rechts der Isar in München. Der Patient wurde erfolgreich aufgrund einer Nebennierenmetastase stereotaktisch bestrahlt und die Läsion war 4 Wochen nach der Behandlung nicht mehr lokalisierbar.

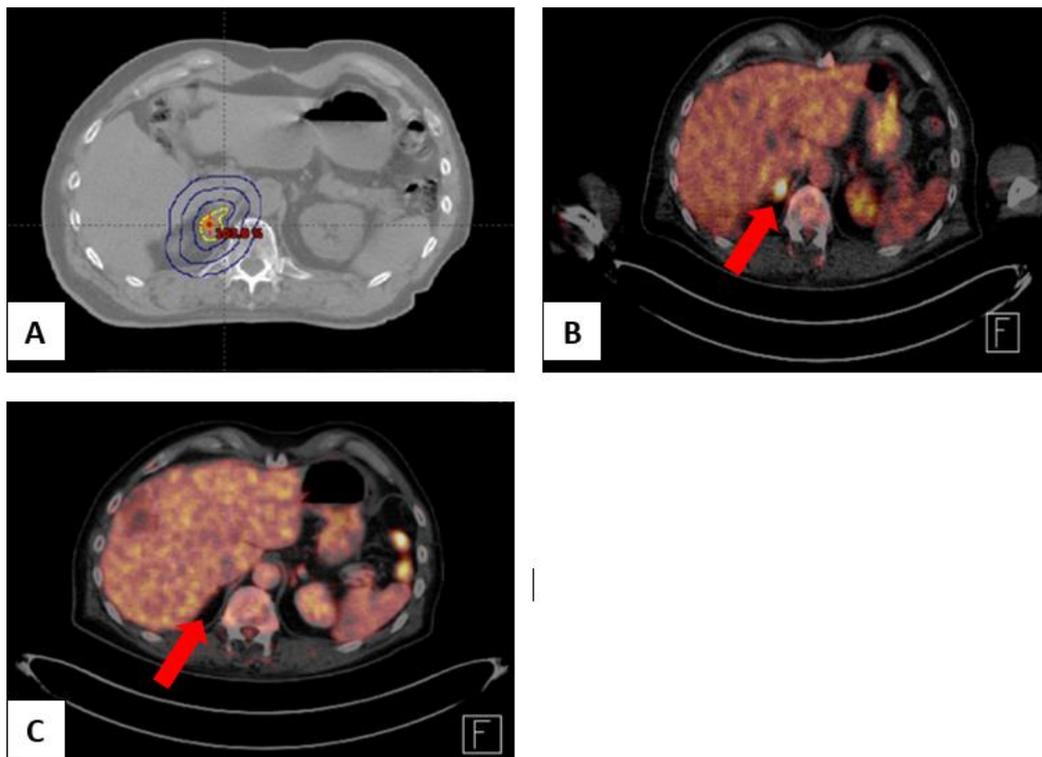


Abbildung 7: Patientenfall SBRT bei Nebennierenmetastase: Beispiel eines Patienten mit malignem Melanom, der aufgrund einer Nebennierenmetastase erfolgreich bestrahlt wurde. **A** Bestrahlungsplan und CT-scan vor Therapie mit 40 Gy á 8 Gy **B** PET-CT vor Bestrahlung (Nebennierenmetastase ist mit rotem Pfeil markiert) **C** PET-CT 4 Wochen nach SBRT – die adrenale Läsion ist nicht mehr sichtbar.

Ergebnisse

Tabelle 3: Bestrahlungsparameter der Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen.

ID	PTV (ml)	GTV (ml)	GD (Gy)	ED (Gy)	Fractionen	Isodosis	PTV-Dmax (Gy)	PTV-D2% (Gy)	PTV-D50% (Gy)	PTV-D98% (Gy)	GTV-D50% (Gy)	BED ₁₀
1	175,8	57,8	25,0	5,0	5,0	60 %	42,8	42,3	37,7	29,0	41,3	37,5
2	376,0	225,5	25,0	5,0	5,0	60 %	28,1	27,8	26,6	24,6	26,8	37,5
3	123,0	53,8	25,0	5,0	5,0	60 %	41,8	41,7	39,6	29,7	41,1	37,5
4	45,0	x	25,0	5,0	5,0	60 %	x	25,3	21,0	x	x	37,5
5	39,3	14,0	25,0	5,0	5,0	60 %	42,0	41,5	34,5	26,3	39,1	37,5
6	37,3	8,3	35,0	7,0	5,0	65 %	54,3	53,8	47,3	33,7	52,6	59,5
7a	40,7	12,9	40,0	8,0	5,0	65 %	61,7	59,2	48,8	39,0	53,8	72,0
7b	24,1	6,9	40,0	8,0	5,0	65 %	61,0	59,7	49,1	40,5	55,3	72,0
8	87,4	13,3	35,0	7,0	5,0	60 %	47,1	46,3	40,4	22,8	44,5	59,5
9	71,9	21,0	25,0	5,0	5,0	60 %	43,1	30,5	23,9	30,6	41,5	37,5
10	98,8	37,3	25,0	5,0	5,0	60 %	x	25,5	23,3	x	24,6	37,5
11	69,8	25,6	40,0	8,0	5,0	65 %	61,9	60,3	49,3	39,9	54,8	72,0
12	134,0	55,0	35,0	7,0	5,0	60 %	x	37,7	31,9	x	34,0	59,5
13	122,2	51,3	35,0	7,0	5,0	60 %	59,9	58,8	44,3	22,1	51,5	59,5
14	49,2	12,7	25,0	5,0	5,0	60 %	41,9	41,9	38,6	30,1	41,0	37,5
15	82,8	33,0	25,0	5,0	5,0	80 %	31,7	31,5	29,8	25,1	30,9	37,5
16	294,2	154,6	36,0	3,0	12,0	60 %	62,7	59,2	47,6	33,3	50,6	46,8
17	434,8	247,5	27,0	5,4	5,0	60 %	45,9	44,6	37,1	27,8	40,9	41,6
18	35,8	3,1	35,0	7,0	5,0	60 %	61,8	60,8	47,6	31,9	58,9	59,5
19	81,6	22,3	35,0	7,0	5,0	60 %	63,3	62,7	49,3	28,4	60,5	59,5
20	138,7	71,4	25,0	5,0	5,0	60 %	39,5	37,7	26,3	25,3	27,6	37,5
21	58,5	12,2	35,0	7,0	5,0	60 %	58,6	58,3	54,3	41,4	57,7	59,5
22	37,9	7,7	35,0	7,0	5,0	65 %	56,0	54,8	43,2	24,9	50,7	59,5
23a	54,6	19,1	35,0	7,0	5,0	65 %	55,9	55,3	46,7	35,8	53,2	59,5
23b	35,0	9,3	39,0	3,0	13,0	60 %	68,2	67,0	50,3	36,4	62,7	50,7
24	25,1	4,2	36,0	3,0	12,0	60 %	58,8	50,4	37,1	34,0	43,2	46,8
25	33,7	5,8	40,0	8,0	5,0	65 %	63,4	61,9	50,3	41,1	57,5	72,0
26a	101,9	29,8	40,0	8,0	5,0	60 %	70,7	69,4	54,6	29,6	66,6	72,0
26b	132,6	64,8	35,0	7,0	5,0	65 %	55,5	54,7	51,6	38,4	53,8	59,5
27	71,6	17,1	40,0	8,0	5,0	60 %	71,7	70,2	48,4	25,1	65,0	72,0
28	249,4	191,8	42,0*	3,0	14,0	60 %	70,2	67,9	41,4	34,3	58,2	54,6
29	149,0	63,1	12,0*	4,0	3,0	60 %	21,2	20,5	15,8	10,5	18,9	69,9
30	31,8	11,6	35,0	7,0	5,0	65 %	53,9	52,1	43,8	35,7	46,9	59,5
31	78,8	27,8	40,0	8,0	5,0	65 %	61,9	59,6	49,2	42,4	55,5	72,0

*ID 28: 35 Gy á 2,5 Gy mit simultan integriertem Boost auf die Nebennierenmetastase bis zu einer kumulativen Dosis von 42 Gy á 3 Gy

*ID 29: 45 Gy á 1,8 Gy mit einem sequentiellen Boost auf die Nebennierenmetastase von 12 Gy á 4 Gy

Ergebnisse

3.1.2 Patienten mit Lebermetastasen

Das mediane Alter der Lebermetastasenpatienten bei Erstdiagnose der Lebermetastasierung betrug 65,0 Jahre (Spannweite: 34,6 – 86,1) und das mediane Alter bei Therapieantritt 66,1 Jahre (Spannweite: 34,7 – 86,1). Bei 58 (58/115, 50,4 %) Patienten lag zum Zeitpunkt der Therapieplanung eine diffuse, multiple Tumorausbreitung vor und 88 (88/115, 76,5 %) Patienten wurden als oligoprogressiv eingestuft. Der Primärtumor war bei 103 (103/115, 89,6 %) Patienten vor der Radiotherapie kontrolliert und 57 (57/115, 49,6 %) der Patienten litten an isolierten Lebermetastasen und zeigten keine weitere Tumormanifestation. 8 (8/115, 7,0 %) Patienten zeigten eine tumorbedingte Symptomatik, die sich anhand von Übelkeit, Cholestase, Ikterus, Bauchschmerzen und Verdauungsbeschwerden äußerte. Bei fünf dieser acht symptomatischen Patienten wurde durch die applizierte Strahlentherapie eine eindeutige Besserung der Beschwerden erzielt. Die verbliebenen 3 Personen beschrieben keine wesentliche Besserung der tumorbedingten Symptomatik nach Radiotherapie, berichteten jedoch auch über keine Verschlechterung der Beschwerden. Die Lebermetastasen sind in 23,3 % (35/150) der Fälle synchron aufgetreten und in 76,7 % (115/150) metachron zur Diagnose des Primärtumors. Die mediane Zeitspanne zwischen Primärtumordiagnose und Auftreten der Lebermetastasen betrug 18,8 Monate (Spannweite: 0 – 257,0). Auch in dieser Kohorte wurden 38 (38/115, 33,0 %) Patienten innerhalb von 4 Wochen vor/nach Strahlentherapie systemisch therapiert und bei 14 der Patienten wurde vor der Radiotherapie eine chirurgische Lebermetastasen-Entfernung durchgeführt und die stereotaktische Bestrahlung als lokale Zweitlinientherapie, bei Zustand nach erneutem Tumorprogress bzw. Verbleiben einer Restmetastase, herangezogen. Das mediane bestrahlte PTV betrug 116,8 ml (Spannweite: 6,2 – 3707,6). Die Planungs- und Bestrahlungsparameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Bestrahlungsparameter (Leber): Aufgliederung der Volumen- und Dosisparameter in der Kohorte der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen.

	Median	Minimum	Maximum
PTV (ml)	116,8	6,2	3707,6
GTV (ml)	30,5	0,5	691,7
GD (Gy)	35,0	12,0	60,0
ED (Gy)	7,0	2,5	20,0
Fraktionen	5,0	2,0	16,0
Isodosis (%)	60,0	60,0	100,0
PTV-Dmax	56,0	23,1	94,2

Ergebnisse

PTV-D2%	59,5	24,2	93,3
PTV-D50%	52,3	21,8	73,9
PTV-D98%	39,3	9,8	55,1
GTV-D50%	57,7	23,0	85,3
BED ₁₀	59,5	19,2	180,0

3.2 Überlebenszeitanalysen und lokale Tumorkontrolle

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den klinischen Ergebnissen in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die lokale Kontrolle (LC).

3.2.1 Überleben im Kollektiv der Nebennierenpatienten

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 10 (32 %) der Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen noch am Leben. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten betrug 18,3 Monate (95%-KI: 12,4 – 24,2) und lag nach 6 Monaten bei 80,2 %, nach 12 Monaten bei 66,2 %, nach 18 Monaten bei 51,8 % und nach 24 Monaten bei 34,9 %. Eine Übersicht der Überlebensparameter ist in Tabelle 5 und Tabelle 7 zu finden und Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben. Die Patienten wurden zur weiteren Analyse des OS nach Tumorzvolumen in zwei Gruppen unterteilt. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben von Patienten mit kleinerem Tumorzvolumen festgestellt werden ($p=0,671$), siehe Abbildung 9. Im Rahmen der durchgeführten univariaten Analyse zum Identifizieren von prognostischen Faktoren stellten sich ein größeres GTV ($p=0,001$), ein größeres PTV ($p=0,003$) und eine niedrigere applizierte BED₁₀ ($p=0,048$) als signifikante Risikofaktoren bezüglich eines kürzeren Gesamtüberlebens heraus. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse erwies sich keiner der oben genannten Faktoren mehr als signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 5: Aufstellung der Überlebensparameter der Patienten mit Nebennierenmetastasen. Überlebensraten gegliedert nach zeitlichem Verlauf hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens.

	Anteil der Überlebenden nach:			
	6 Monaten	12 Monaten	18 Monaten	24 Monaten
OS	80 %	66 %	52 %	35 %
PFS	33 %	23 %	19 %	19 %

Ergebnisse

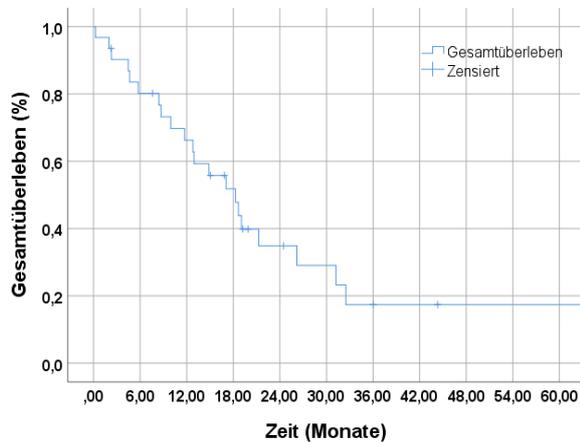


Abbildung 8: OS bei Nebennierenpatienten: Darstellung des Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs (Nebenniere) im Verlauf der Zeit.

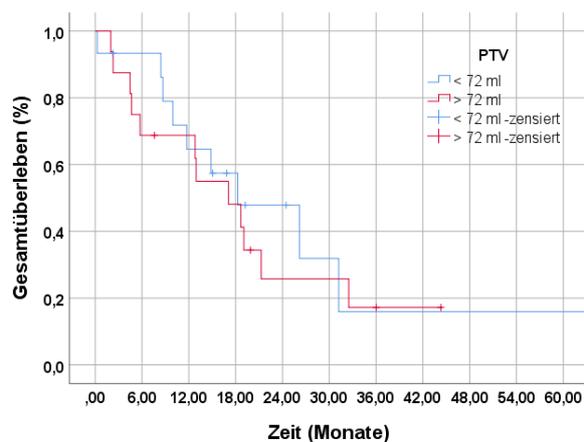


Abbildung 9: Subgruppenvergleich nach PTV (Nebenniere): Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des bestrahlten Tumorzvolumens ($p=0,671$). Vergleich zweier Subgruppen mit PTV $</> 72$ ml innerhalb des Nebennierenkollektivs.

Die Auswertung des progressionsfreien Überleben ergab ein medianes PFS von 2,9 Monaten (95%-KI: 1,6 – 4,2), siehe Abbildung 10. Nach dem Zeitraum eines Jahres erlitten nur 23,4 % der Patienten keinen distanten Tumorprogress. Sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den getesteten Einflussfaktoren und dem progressionsfreien Überleben festgestellt werden.

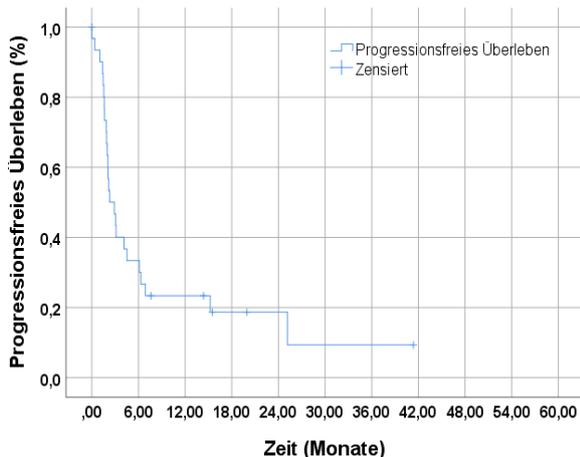


Abbildung 10: PFS der Nebennierenpatienten: Darstellung des progressionsfreien Überleben in der Kohorte der Patienten mit Nebennierenmetastasen.

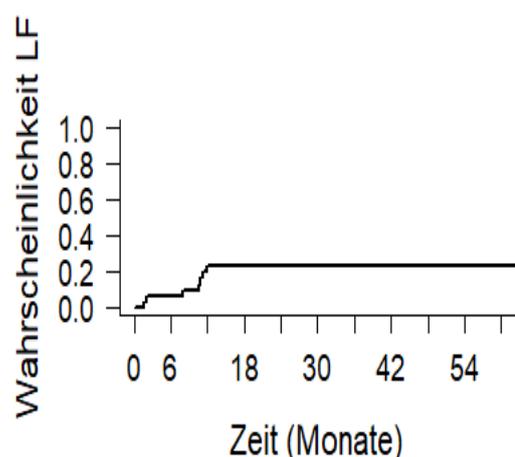


Abbildung 11: Competing-risk Analyse Nebenniere: Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines lokalen Progresses der bestrahlten Nebennierenmetastasen im Verlauf der Zeit.

Ergebnisse

Im Rahmen dieser Analyse wurde ebenso ein besonderes Augenmerk auf die lokale Tumorkontrolle gelegt. Die mittlere lokale Kontrolle der Patientenkohorte betrug 89,5 Monate (95%-KI: 64,1 – 114,8; der Median wurde nicht erreicht). Aufgrund der vorherrschenden konkurrierenden Ereignisse wurde eine competing-risk Analyse zur weiteren Abschätzung der Progresswahrscheinlichkeit der Nebennierenmetastase durchgeführt, siehe Abbildung 11. Die 1-jahres-Wahrscheinlichkeit einen lokalen Tumorprogress zu erleiden, lag dabei bei 23 %. Die Wahrscheinlichkeitsangaben nach Zeit sind in Tabelle 6 dargestellt. Weiters wurde der Einfluss verschiedener Faktoren getestet. Es konnte jedoch bei keiner einzigen der getesteten Variablen ein signifikanter Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle festgestellt werden.

Tabelle 6: Progresswahrscheinlichkeit bei Nebennierenmetastasen: Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress der behandelten Nebennierenmetastase nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Berechnet anhand einer competing-risk Analyse.

	Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress nach:			
	6 Monaten	12 Monaten	18 Monaten	24 Monaten
LF	6 %	23 %	23 %	23 %

Tabelle 7: Überlebensparameter der Nebennierenkohorte: Tabellarische Aufstellung der deskriptiven Überlebensparameter (LF, PFS, OS) inklusive 95%- Konfidenzintervall der Kohorte mit Nebennierenmetastasen.

	LF	PFS	OS
Event (Progression/Tod) - absolut/ (%)	7 (20,6)	25 (80,6)	21 (67,7)
Kein Event - absolut/ (%)	27 (79,4)	6 (19,4)	10 (32,3)
Zeit (Monate)	Mittelwert: 89,5	Median: 2,9	Median: 18,3
95%-KI (Monate)	64,1 – 114,8	1,6 – 4,2	12,4 – 24,2

3.2.2 Überleben im Kollektiv der Leberpatienten

In der Kohorte der Lebermetastasenpatienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch 18 (15,7 %) der Patienten am Leben. Von den als lebend deklarierten Patienten galten 3 als lost-to-follow-up, da sie aufgrund eines Umzuges außerhalb von Deutschland nicht mehr an den Nachsorgeuntersuchungen teilnehmen konnten. Das mediane Gesamtüberleben betrug in dieser Kohorte 20,4 Monate (95%-KI: 16,2 – 24,5). Die Überlebensrate im Verlauf der Zeit betrug nach 6 Monaten 86,9 %, nach 12 Monaten 71,8 %, nach 18 Monaten 54,1 % und nach

Ergebnisse

24 Monaten 44,6 %. Eine Übersicht der Überlebensparameter der Kohorte mit bestrahlten Lebermetastasen ist in Tabelle 8 und Tabelle 10 zu finden. Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum OS der Leberpatienten. Wie auch bei den Patienten mit Nebennierenmetastasen, wurden die Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen anhand des Tumolvolumens in zwei Gruppen unterteilt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten mit kleinerem Tumolvolumen ($p= 0,012$), siehe Abbildung 13. Um prognostische Faktoren zu identifizieren wurden auch hier sowohl eine univariate, als auch eine multivariate Analyse verschiedenster Einflussfaktoren durchgeführt. In der univariaten Analyse konnte bei folgenden Faktoren ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden: der Einfluss des GTVs war sowohl als kontinuierliche ($p= < 0,001$), als auch gruppierte Variable ($p= 0,020$) signifikant. Ein größeres GTV ist somit ein Prädiktor für ein kürzeres Gesamtüberleben der Patienten. Weiters konnte auch das PTV ebenso kontinuierlich ($p= < 0,001$) und gruppiert ($p= 0,013$) als signifikanter Prognosefaktor identifiziert werden. Ansonsten ergaben sich in der univariaten Analyse keine weiteren signifikanten Einflüsse auf das Gesamtüberleben der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen. In der daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse konnte allein das GTV als signifikanter Faktor festgestellt werden ($p= 0,043$). Alle Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse der prognostischen Faktoren sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 8: Aufstellung der Überlebensparameter der Patienten mit Lebermetastasen. Überlebensraten gegliedert nach zeitlichem Verlauf hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens.

	Anteil der Überlebenden nach:			
	6 Monaten	12 Monaten	18 Monaten	24 Monaten
OS	87 %	72 %	54 %	45 %
PFS	40 %	20 %	14 %	10 %

Ergebnisse

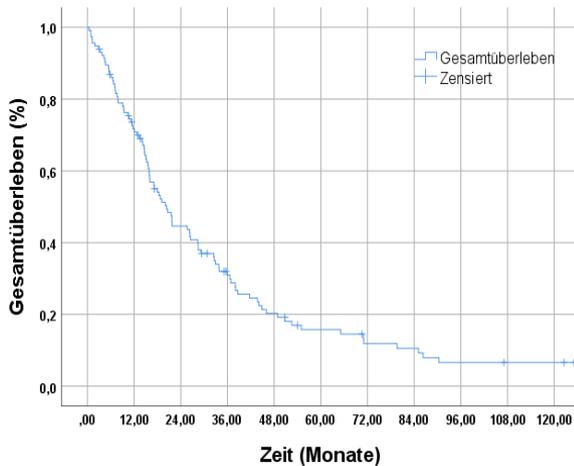


Abbildung 12: OS bei Leberpatienten: Darstellung des Gesamtüberlebens des Gesamtkollektivs (Leber) im Verlauf der Zeit.

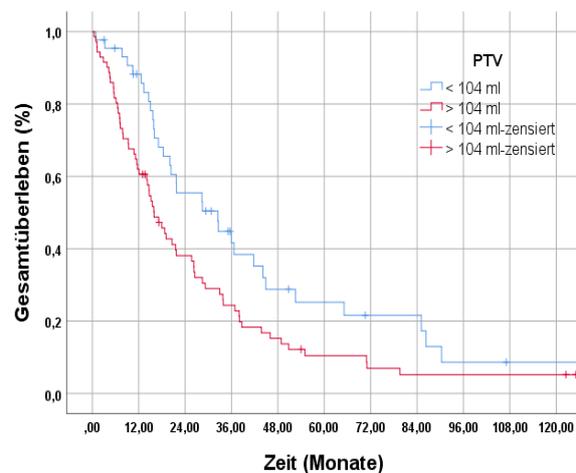


Abbildung 13: Subgruppenvergleich nach PTV (Leber): Darstellung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des bestrahlten Tumorzvolumens ($p = 0,012$). Vergleich zweier Subgruppen mit PTV $</> 104$ ml innerhalb des Leberkollektivs.

Das mediane progressionsfreie Überleben der bestrahlten Leberpatienten betrug 4,3 Monate (95%-KI: 3,2 – 5,4), siehe Abbildung 14. Nach 12 Monaten erlitten lediglich 20,1 % der Menschen keinen distanten Tumorprogress. Die univariate Analyse der Prognosefaktoren für das PFS ergab einen signifikanten Einfluss des Karnofsky Performance Score ($p = 0,008$) vor Strahlentherapieantritt. Weiters wurden das GTV ($p = 0,001$) und das PTV ($p = < 0,001$) als kontinuierliche Variable als signifikant identifiziert. Ebenso hatte das Vorhandensein eines oligoprogressiven Tumorstatus ($p = < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. In der multivariaten Analyse verblieben das GTV ($p = 0,010$) und die Oligoprogression ($0,001$) als signifikante Prognosefaktoren.

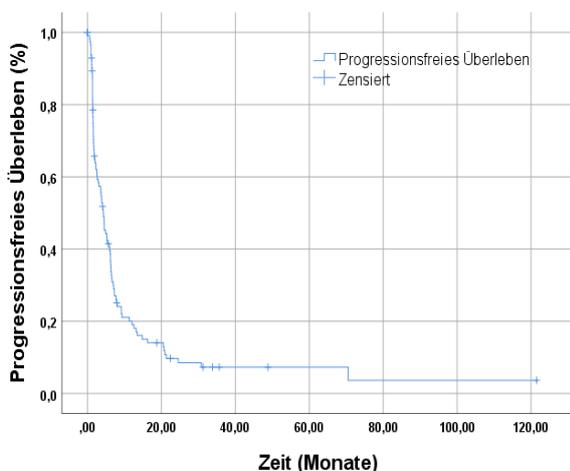


Abbildung 14: Darstellung des progressionsfreien Überlebens in der Kohorte der Patienten mit Lebermetastasen.

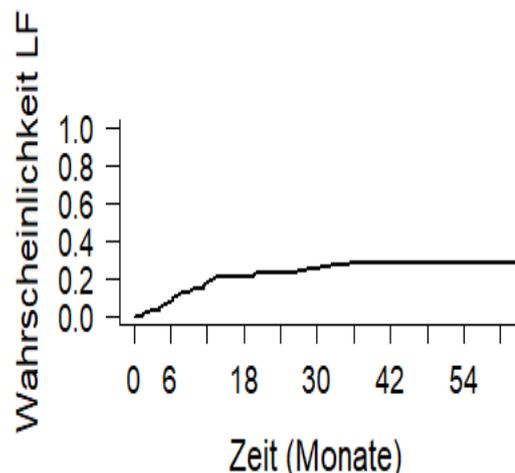


Abbildung 15: Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines lokalen Progresses der bestrahlten Lebermetastasen im Verlauf der Zeit.

Ergebnisse

Tabelle 9: Progresswahrscheinlichkeit bei Lebermetastasen: Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress der behandelten Lebermetastase nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Berechnet anhand einer competing-risk Analyse.

	Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress nach:			
	6 Monaten	12 Monaten	18 Monaten	24 Monaten
LF	7 %	18 %	21 %	23 %

Die Evaluation der lokalen Tumorkontrolle spielte ebenso eine große Rolle im Rahmen der Auswertung. Die mediane lokale Kontrolle in der Kohorte der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen betrug 35,1 Monate (95%-KI: 0,8 – 69,4). Auch hier wurde eine competing-risk Analyse zur Schätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit verwendet, siehe Abbildung 15. Dabei zeigte sich eine 1-jahres-Wahrscheinlichkeit eines erneuten lokalen Tumorwachstums nach Strahlentherapie von 18 %. Alle Wahrscheinlichkeitswerte nach Zeit sind in Tabelle 9 dargestellt. Die durchgeführte univariate Analyse der verschiedenen Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle lieferte folgende Ergebnisse: es zeigte sich ein signifikanter Einfluss eines KPS von ≥ 90 bei Therapieantritt ($p= 0,048$). Ebenso beeinflussen auch hier die Tumorumfänge GTV ($p= 0,021$) und PTV ($p= 0,018$) als kontinuierliche Variable die lokale Kontrolle signifikant. Weiters konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem GTV von < 23 ml ($p= 0,009$) und einem PTV von < 104 ml ($p= 0,016$) signifikant bessere LC-Raten erreichen. Zudem konnten das Vorhandensein einer Oligoprogression ($p= 0,049$) und eines kontrollierten Primärtumors ($p= 0,017$) vor der Radiotherapie als signifikante prognostische Faktoren für die LC identifiziert werden. In der durchgeführten multivariaten Analyse für prognostische Faktoren konnten keine signifikanten Einflussfaktoren evaluiert werden. Alle Ergebnisse bezüglich der uni- und multivariaten Analyse der prognostischen Faktoren sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 10: Überlebensparameter der Leberkohorte: Tabellarische Aufstellung der deskriptiven Überlebensparameter (LF, PFS, OS) inklusive 95%- Konfidenzintervall der Kohorte mit Lebermetastasen.

	LF	PFS	OS
Event (Progression/Tod) - absolut/ (%)	41 (27,3)	99 (86,1)	97 (84,3)
Kein Event - absolut/ (%)	109 (72,7)	16 (13,9)	18 (15,7)
Zeit (Monate)	Median: 35,1	Median: 4,3	Median: 20,4
95%-KI (Monate)	0,8 – 69,4	3,2 – 5,4	16,2 – 24,5

Ergebnisse

Tabelle 11: Uni- und multivariate Analyse von prognostischen Einflussfaktoren auf die Überlebensparameter von Nebennieren-Patienten.

	OS				PFS				LC			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR
Alter bei ED-PT	0,113	0,976	0,608	1,054	0,162	0,981	0,568	1,056	0,864	0,995	0,076	3,155
Alter bei RT	0,071	0,972	0,515	0,930	0,078	0,975	0,315	0,902	0,609	0,986	0,084	0,328
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,826	0,906	0,847	0,892	0,565	0,719	0,714	1,256	0,278	0,402	0,540	1,831
KPS (< 90 vs. ≥ 90)	0,988	0,993	0,417	0,624	0,278	0,638	0,078	3,349	0,772	1,276	0,685	1,504
GTV	0,001*	1,013	0,337	1,020	0,160	1,004	0,388	1,016	0,291	1,008	0,148	0,930
GTV (< 20 ml vs. ≥ 20 ml)	0,340	1,569	-	-	0,548	0,776	-	-	0,066	7,299	-	-
PTV	0,003*	1,007	0,758	0,996	0,278	1,002	0,464	0,992	0,180	1,006	0,110	1,045
PTV (< 72 ml vs. ≥ 72 ml)	0,671	1,208	-	-	0,818	1,099	-	-	0,064	7,422	-	-
ST 4 Wochen vor/nach RT	0,861	1,082	0,981	0,987	0,743	0,876	0,374	1,557	0,938	0,942	0,110	0,970
Oligoprogression	0,170	0,479	-	-	0,983	0,989	-	-	0,159	0,302	-	-
Kontrollierter PT	0,754	1,192	0,780	0,827	0,378	0,640	0,326	1,935	0,705	1,506	0,675	1,719
BED ₁₀	0,048*	0,968	0,583	0,988	0,065	0,973	0,238	0,973	0,098	0,952	0,096	0,914

Tabelle 12: Uni- und multivariate Analyse von prognostischen Einflussfaktoren auf die Überlebensparameter von Leber-Patienten.

	OS				PFS				LC			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR	p-Wert	HR
Alter bei ED PT	0,387	1,008	0,992	1	0,842	0,998	0,77	1,008	0,386	1,014	0,517	1,045
Alter bei RT	0,421	1,008	0,686	1,011	0,942	1,001	0,72	0,99	0,668	0,994	0,476	0,952
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,44	0,853	0,412	1,219	0,689	1,085	0,574	1,139	0,124	0,553	0,176	1,797
KPS (< 90 vs. ≥ 90)	0,009*	0,557	0,566	1,16	0,008*	1,735	0,471	1,203	0,048*	0,524	0,687	1,215
GTV	<0,001*	1,003	0,043*	1,007	0,001*	1,002	0,10*	1,009	0,021*	1,003	0,799	0,998
GTV (< 23 ml vs. ≥ 23 ml)	0,020*	1,684	-	-	0,842	1,044	-	-	0,009*	2,679	-	-
PTV	<0,001*	1,001	0,276	0,997	<0,001*	1,001	0,059	0,995	0,018*	1,002	0,562	1,003
PTV (< 104 ml vs. ≥ 104 ml)	0,013*	1,709	-	-	0,813	1,05	-	-	0,016*	2,312	-	-
ST 4 Wochen vor/nach RT	0,887	1,031	0,41	0,824	0,331	0,812	0,13	0,702	0,195	0,632	0,267	1,755
Oligoprogression	0,057	0,644	0,076	1,647	<0,001*	2,596	0,001*	2,704	0,049*	0,511	0,088	2,49
Kontrollierter PT	0,33	0,729	0,515	1,263	0,177	1,617	0,526	1,295	0,017*	0,341	0,076	2,95
BED ₁₀	0,051	0,988	0,288	0,992	0,29	0,994	0,679	0,997	0,055	0,98	0,235	0,983

*signifikant (p < 0,05), ST = Systemtherapie

Ergebnisse

3.3 Toxizität

Im Folgenden wird über die aufgetretenen Nebenwirkungen nach der applizierten Therapie berichtet. Wie bereits in Kapitel 2.1.2 und 2.4 beschrieben, wurden die Toxizitäten und Symptome der Patienten vor, während und in festgelegten Zeitabständen nach der erfolgten Therapie dokumentiert und nach CTCAE kategorisiert.

3.3.1 Toxizitäten der Nebennierenbestrahlung

Die mediane Follow-Up Zeit des Gesamtkollektivs der Nebennierenpatienten betrug 11,3 Monate (Spannweite: 0 - 130,1). Für alle zum Zeitpunkt der Auswertung noch lebenden Patienten betrug die Follow-Up Zeit im Median 16,8 Monate (Spannweite: 2,2 – 130,1). In die Analyse der Toxizitäten mit eingeschlossen wurden auch diejenigen Patienten, die nach längerem Nichterscheinen bzw. Umzug in ein Gebiet außerhalb Deutschlands als lost-to-follow-up deklariert wurden. Bei dieser Kohorte betrifft das zwei Personen. Insgesamt wurde die Bestrahlung von Nebennierenmetastasen sehr gut vertragen. Es traten keinerlei Nebenwirkungen > Grad 2 in dieser Kohorte auf. Am häufigsten kam es zu akuten Toxizitäten bereits während oder kurz nach der Strahlentherapie. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um eine leichte Übelkeit, Bauchschmerzen und Fatigue. Die meisten dieser akuten Symptome verliefen sehr mild, waren gut behandelbar und besserten sich rasch nach Abschluss der Therapie. Insgesamt litten 67,7 % (21/31) der Patienten an akuten Nebenwirkungen nach der stereotaktischen Radiotherapie, darunter 71,4 % (15/21) gastrointestinaler Natur. Zwei der Patienten entwickelten innerhalb der akuten Periode eine leichte adrenale Insuffizienz, welche eine Hormonsubstitution erforderlich machte. Die beiden Patienten wurden jeweils mit einer kumulativen Dosis von 35 Gy und 25 Gy und einer Einzeldosis von 7 Gy und 5 Gy bezogen auf die 65% und 60% Isodosis bestrahlt. Die dazugehörige applizierte BED₁₀ betrug jeweils 37,5 Gy und für den zweiten Patienten, der an beiden Nebennieren bestrahlt wurde 59,5 Gy für die rechte Nebenniere und 50,7 Gy für die linke. Alle akuten Nebenwirkungen sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei 19,4 % der Patienten kam es zu Spättoxizitäten. Diese umfassten am häufigsten gastrointestinale Beschwerden, sowie Fatigue, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust, siehe Tabelle 14. Kein einziger Patient entwickelte im Zuge der Therapie gastrointestinale und duodenale Ulzera, keine Bestrahlung wurde vorzeitig unter- oder abgebrochen und kein Patient verstarb während der Therapie.

Ergebnisse

Tabelle 13: Tabellarische Aufstellung der aufgetretenen akuten postradiogenen Toxizitäten (Nebenniere): Gliederung nach Symptom und Schweregrad (CTCAE).

Akute Toxizität (n=31)	Grad 1 absolut/ (%)	Grad 2 absolut/ (%)
Übelkeit	2 (6,5)	4 (12,9)
Erbrechen	0 (0,0)	2 (6,5)
Bauchschmerzen	2 (6,5)	3 (9,7)
Gewichtsverlust	1 (3,2)	1 (3,2)
Appetitverlust	2 (6,5)	1 (3,2)
Diarrhoe	2 (6,5)	0 (0,0)
Obstipation	1 (3,2)	3 (9,7)
Fatigue	5 (16,1)	5 (16,1)
Klopfeschmerz Nierenlager	0 (0,0)	2 (6,5)
Nebenniereninsuffizienz	0 (0,0)	2 (6,5)
Radiogene Gastritits	0 (0,0)	1 (3,2)
Flatulenz	1 (3,2)	0 (0,0)

Tabelle 14: Tabellarische Aufstellung der aufgetretenen späten postradiogenen Toxizitäten (Nebenniere): Gliederung nach Symptom und Schweregrad (CTCAE).

Späte Toxizität (n=31)	Grad 1 absolut/ (%)	Grad 2 absolut/ (%)
Gastrointestinal	5 (16,1)	0 (0,0)
•Übelkeit	1 (20,0)	0 (0,0)
•Obstipation	1 (20,0)	0 (0,0)
•Diarrhoe	1 (20,0)	0 (0,0)
•Bauchschmerzen	1 (20,0)	0 (0,0)
•Gewichtsverlust	1 (20,0)	0 (0,0)
Fatigue	1 (3,2)	3 (9,7)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	2 (6,5)

3.3.2 Toxizitäten der Leberbestrahlung

Die mediane FU-Zeit des Gesamtkollektivs betrug 11,4 Monate (Spannweite: 0 - 123,3) und beim Anteil der lebenden Patienten 26,6 Monate (Spannweite: 1,5 – 121,5). Insgesamt wurden 3 Patienten als lost-to-follow-up eingestuft. Diese wurden jedoch trotzdem in der Auswertung der Toxizitäten berücksichtigt, da jeder von ihnen an mindestens einer follow-up Untersuchung teilgenommen hat. In der Kohorte der bestrahlten Lebermetastasen waren die Toxizitäten ebenso überwiegend gering ausgeprägt, dennoch kam es in einigen wenigen Fällen zu schwereren Therapiekomplicationen. Auch in dieser Gruppe traten am häufigsten akute

Ergebnisse

Nebenwirkungen der Therapie während oder direkt nach der Bestrahlung auf. 69,6 % (80/115) der Patienten litten an akuten Toxizitäten. Davon betraf der Großteil den gastrointestinalen Trakt und das Verdauungssystem. Es kam in vielen Fällen zu Grad 1 und 2 Toxizitäten, wie Obstipation (13,9 %), Übelkeit (26,1 %), Appetitverlust (12,8 %), Erbrechen (11,3 %), Diarrhö (10,4 %) und Oberbauschmerzen (21,7 %). Weiters traten bei zwei Patienten akute leichtgradige Schluckbeschwerden auf, die sich im Verlauf schnell besserten. Bei weiteren zwei Patienten wurde im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung via CT eine akute postradiogene Grad 2 Hepatitis festgestellt, die Patienten hatten jedoch keine Symptome und es bedurfte keiner weiteren Intervention. Alle akuten Nebenwirkungen der Leberpatienten sind in Tabelle 16 aufgelistet. Bei 10 der Patienten (8,7 %) kam es in der Zeit nach der applizierten Radiotherapie zu Grad 3 Nebenwirkungen, siehe Tabelle 15. Darunter ein Patient mit einer Ösophagusstenose, einer mit Subileus und einer mit postradiogenem Leberabszess. Der Patient mit postradiogenem Leberabszess wurde aufgrund von rezidivierenden Fieberschüben mit Cholestase in der klinikinternen Notaufnahme vorstellig. Daraufhin wurde mittels Sonographie ein abgekapselter, flüssigkeitsgefüllter Entzündungsprozess in der Leber festgestellt. Der Abszess wurde operativ saniert und eine Drainage gelegt, infolgedessen waren die Cholestaseparameter rasch rückläufig. In weiterer Folge wurde eine systemische Antibiose verabreicht und der Patient konnte einige Tage später in gutem Allgemeinzustand in die hausärztliche Versorgung entlassen werden. Ebenso wurden bei zwei weiteren Patienten im Zeitraum nach der Radiotherapie multiple Abszesse diagnostiziert. Diese konnten jedoch nicht mit der Strahlentherapie assoziiert werden, da sich beide Patienten kurz zuvor einer operativen Stenteinlage unterzogen hatten. Somit wurden diese Komplikationen nicht als Folge der Radiotherapie gewertet.

Tabelle 15: Grad 3 Toxizitäten bei Leberpatienten: Tabellarische Darstellung der Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen und deren Bestrahlungsparametern, die an einer Grad 3 Toxizität litten.

Patient mit G3 Toxizität (n=10)	Gesamtdosis (Gy)	Einzeldosis (Gy)	BED ₁₀ (Gy)
Ösophagusstenose	42,0	3,0	54,6
Subileus	25,0	5,0	37,5
Cholestase bei Gallengangsstenose			
• Patient 1	37,5	12,5	84,4
• Patient 2	35,0	7,0	59,5
• Patient 3	35,0	7,0	59,5

Ergebnisse

• Patient 4	25,0	5,0	37,5
Kolikartige Bauchschmerzen			
• Patient 1	25,0	5,0	37,5
• Patient 2	35,0	7,0	59,5
Leberinsuffizienz/Enzephalopathie	35,0	7,0	59,5
Cholangitis			
• Patient 1	25,0	5,0	37,5
• Patient 2 (Rezidivbestrahlung)	14,0 (25,0)	7,0 (5,0)	23,8 (37,5)
Leberabszess	35,0	7,0	59,5

Abgesehen von den Magen-Darm-Toxizitäten traten posttherapeutisch auch noch andere akute Grad 1 -2 Nebenwirkungen auf, diese umfassten die folgenden Symptome: Fatigue (45,2 %), Thoraxschmerzen (4,3 %), Fieber und Schüttelfrost (6,9 %), radiogene Pneumonitis (1,7 %) und vereinzelt Hauterytheme und postradiogene Haut- und Lungenveränderungen, wie Hyperpigmentierung (4,4 %) und Reizhusten (0,9 %). Von späten Toxizitäten waren in dieser Kohorte 40,9 % betroffen. Auch hier standen die gastrointestinalen Symptome im Vordergrund. Im Langzeitverlauf kam es bei 34,8 % der Patienten zu rezidivierenden bzw. fortbestehenden Grad 1 und 2 gastrointestinalen Nebenwirkungen, darunter waren Bauchschmerzen (12,1 %), Übelkeit (3,5 %), Gewichtsverlust (4,3 %), Obstipation (5,2 %), Appetitlosigkeit (5,2 %) und Cholestase (5,2 %). Alle Informationen zu den späten Toxizitäten in der Leberkohorte sind in Tabelle 17 zu finden.

Tabelle 16: Tabellarische Aufstellung der aufgetretenen akuten postradiogenen Toxizitäten (Leber): Gliederung nach Symptom und Schweregrad (CTCAE).

Akute Toxizität (n=115)	Grad 1 absolut/ (%)	Grad 2 absolut/ (%)	Grad 3 absolut/ (%)
Übelkeit	21 (18,3)	9 (7,8)	0 (0,0)
Erbrechen	7 (6,1)	6 (5,2)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	20 (17,4)	5 (4,3)	0 (0,0)
Gewichtsverlust	4 (3,5)	2 (1,7)	0 (0,0)
Appetitverlust	11 (9,6)	1 (3,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	9 (7,8)	3 (2,6)	0 (0,0)
Obstipation	15 (13,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Flatulenz	4 (3,5)	1 (0,9)	0 (0,0)
Völlegefühl/Reflux	4 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cholestase/Gallengangstenose	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Schluckbeschwerden	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rad. Leberparenchymveränderung	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Ergebnisse

Radiogene Hepatitis	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)
Subileus/Korpostase	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Ösophagusstenose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Fatigue	39 (33,9)	13 (11,3)	0 (0,0)
Erythem/Radiodermatitis	2 (1,7)	1 (0,9)	0 (0,0)
Thorax-/Rippenschmerzen	2 (1,7)	3 (2,6)	0 (0,0)
Fieber/Schüttelfrost/Schweißausbrüche	6 (5,2)	2 (1,7)	0 (0,0)
Postradiogene Lungenveränderungen	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperpigmentierung/Narbenbildung	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Schwindel	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Radiogene Pneumonitis	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)
Reizhusten	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Taubheitsgefühl im Bestrahlungsfeld	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Tabelle 17: Tabellarische Aufstellung der aufgetretenen späten postradiogenen Toxizitäten (Leber): Gliederung nach Symptom und Schweregrad (CTCAE).

Späte Toxizität (n=115)	Grad 1 absolut/ (%)	Grad 2 absolut/ (%)	Grad 3 absolut/ (%)
Übelkeit	3 (2,6)	1 (0,9)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (1,7)	1 (0,9)	0 (0,0)
Bauchschmerzen	9 (7,8)	5 (4,3)	2 (1,7)
Gewichtsverlust	3 (2,6)	2 (1,7)	0 (0,0)
Appetitverlust	4 (3,5)	2 (1,7)	0 (0,0)
Diarrhoe	5 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	3 (2,6)	3 (2,6)	0 (0,0)
Flatulenz	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Völlegefühl/Reflux	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cholestase/Gallengangsstenose	4 (3,5)	1 (0,9)	4 (3,5)
Rad. Leberparenchymveränderung	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)
Cholangitis	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,7)
Leberinsuffizienz/Enzephalopathie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Leberabszess	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Fatigue	7 (6,1)	9 (7,8)	0 (0,0)
Thorax-/Rippenschmerzen	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hyperpigmentierung/Narbenbildung	2 (1,7)	1 (0,9)	0 (0,0)
Reizhusten	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 31 Personen mit 34 Nebennierenmetastasen und 115 Personen mit 150 Lebermetastasen begutachtet, die von Juli 2006 bis Juli 2019 und von Mai 2004 bis Jänner 2020 in der RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar im Zuge ihres Therapieplans eine Hochpräzisionsradiotherapie erhalten haben. Besonderes Interesse galt dabei den Überlebensparametern und der therapieassoziierten Toxizität. Betrachtet man die Ergebnisse für die Nebennierenpatientenkohorte, so ergaben sich 6-, 12-, und 24 Monats- Überlebensraten (OS) von 80 %, 66 % und 35 %; die Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress der bestrahlten Metastase war zu den entsprechenden Zeitpunkten wie folgt: 6 %, 23 % und 23 %. Für die Kohorte mit Lebermetastasen lauten die Ergebnisse der Überlebensanalyse zu den oben genannten Zeitpunkten wie folgt: 87 %, 72 % und 45 % für das Gesamtüberleben und 7 %, 18 % und 23 % für die Wahrscheinlichkeit eines Metastasenrezidivs.

Metastasen stellen ein großes Problem bei jeder onkologischen Erkrankung dar. Je weiter sich der Tumor ausbreitet und je mehr Organe und Strukturen betroffen sind, desto schlechter wird die Prognose des Patienten und desto limitierter und schwieriger das Therapiemanagement. Findet sich zum Beispiel eine metastatische Durchsetzung der Leber, so wird mit einem medianen Überleben des Patienten von ca. 6 Monaten gerechnet, unabhängig davon, ob auch extrahepatische Tumorlokalisationen bestehen (Scheele et al. 1990). Ebenso häufig ist eine Metastasierung in der Nebenniere und auch diese Situation stellt eine therapeutische Herausforderung dar, vor allem bei oligometastasierten Patienten mit kontrolliertem Primärtumor. Bisher gibt es keine einheitlichen evidenzbasierten Leitlinien bezüglich des Vorgehens bei oligometastasierten Patienten, deshalb soll diese Arbeit zur Erweiterung der Kenntnisse beitragen, um in Zukunft bessere, fundierte Therapieentscheidungen treffen zu können (Gunjur et al. 2014).

4.1 Therapieergebnisse

Die zwei analysierten Patientengruppen gestalteten sich insgesamt beide sehr heterogen. Sowohl in der Gruppe der Nebennierenpatienten, als auch in der der Leberpatienten zeigte sich ein variables Bild bezüglich des Alters der Patienten bei Bestrahlungsbeginn, Anzahl und Lokalisation weiterer Metastasen, Tumorhistologie, Tumorausbreitung, Allgemeinzustand,

Diskussion

Voroperationen und tumorbedingter Symptomatik. Weiters ist die Beurteilung eines lokalen Tumorprogresses nicht immer einheitlich. Zwar werden mittlerweile die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) bei der Bewertung eines Tumoransprechens nach der Behandlung zu Hilfe genommen, jedoch konnte in einigen Fällen, aufgrund des langen Zurückliegens der Therapie, die genaue Beurteilung des Progresses nicht mehr exakt nachvollzogen werden und das Ansprechen wurde rein klinisch bzw. bildmorphologisch beurteilt. Beim Vergleich zwischen anderen gleichwertigen Studien sollte also die Heterogenität der Patientenkollektive und Bestrahlungsparameter, sowie der Diagnose- und Beurteilungskriterien berücksichtigt werden. Der mediane Nachsorgezeitraum betrug für die Patienten der Nebennierenkohorte 11,3 Monate und für die der Leberkohorte 11,4 Monate. Für alle, die nicht regelmäßig an der Nachsorge teilgenommen haben oder aufgrund der Entfernung des Klinikums zum Heimatort nicht teilnehmen konnten, wurde ein speziell angefertigter Fragebogen verschickt. Dieser Fragebogen wurde anhand typischer Fragen eines Nachsorgegesprächs konzipiert und konnte einfach vom Patienten selbst ausgefüllt werden. So konnten auch Patienten in das längerfristige Follow-Up einbezogen werden, die aufgrund persönlicher Umstände verhindert waren, selbst im Klinikum zu erscheinen. Als Limitation des Fragebogens ist die sehr subjektive Beurteilung der Beschwerden zu nennen. Die Patienten konnten zwar Art und Intensität ihrer Symptome angeben, ob die Therapie jedoch ursächlich für diese war, konnte nicht immer eindeutig differenziert werden. Dennoch ermöglichte dieses Verfahren einen möglichst langfristigen Patientenkontakt und somit eine lückenlosere Dokumentation der Daten.

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein klareres Bild über die Therapieoption der stereotaktischen Hochpräzisionsbestrahlung und deren Anwendungsbereich zu erhalten, sowie die Vor- und Nachteile für den Patienten bestmöglich zu evaluieren. Im Rahmen der Analyse konnten einige Einflussfaktoren herausgearbeitet werden, die das OS, PFS und auch die lokale Tumorkontrolle maßgeblich beeinflussen. Weiters wurden alle aufgetretenen Nebenwirkungen genauestens verzeichnet und nach Schweregrad beurteilt. Dabei stellte sich heraus, dass die stereotaktische Strahlentherapie eine insgesamt sehr nebenwirkungsarme Therapieform ist und auch für Patienten geeignet ist, die aufgrund unterschiedlichster Komorbiditäten nicht für andere Therapien geeignet sind. Diese Erkenntnisse sind hilfreich, um in Zukunft eine individualisierte Nutzen-Risiko-Abwägung bei jedem Patienten mit Leber- bzw.

Diskussion

Nebennierenmetastasen durchzuführen und somit klarere Strukturen in der Behandlungsstrategie ebendieser zu schaffen.

4.2 Hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung

Bisher erwies sich eine chirurgische Entfernung von Metastasen sowohl im Bereich der Nebennieren als auch der Leber als Goldstandard der Therapie und als einziges potenziell kuratives Verfahren bei oligometastasierten Patienten. Vor allem bei isolierten Metastasen ist die OP die Therapie der Wahl. Je nach Organ, Tumorausbreitung und Patientenverfassung wird noch zwischen offener und laparoskopischer Variante, sowie zwischen anatomischer und nicht-anatomischer Resektion unterschieden (Uberoi et al. 2009; Hauch et al. 2015; Ito et al. 2010). Die Operation stellt jedoch einen sehr invasiven Eingriff dar und ist vor allem bei Lebermetastasen nur bei den wenigsten Patienten anwendbar, aufgrund dessen werden andere ablative, lokale Behandlungsmethoden benötigt, um den Patienten, die für eine chirurgische Exzision nicht geeignet sind, eine Therapiealternative zu bieten. Auch diverse Ablationsverfahren, wie zum Beispiel Radiofrequenz-, Mikrowellen- und Kryoablation, nehmen eine wichtige Rolle in der Behandlung von Metastasen ein. Jedoch sind auch diese invasiv und mit schwerwiegenderen Komplikationen und Nebenwirkungen, wie hypertensiven Entgleisungen assoziiert (Tsitskari et al. 2019; Men et al. 2016). Die stereotaktische hypofraktionierte Hochpräzisionsbestrahlung stellt eine nicht invasive alternative Therapieoption dar und entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer vielversprechenden Methode zur Behandlung vielfältigster Tumoren und Tumorabsiedelungen. Bisher wurde die stereotaktische Bestrahlung sehr häufig zur palliativen Behandlung von Lungen-, Prostata-, Leber- und Gehirntumoren angewendet und entwickelt sich nun zu einer vielversprechenden Methode auch im Bereich der Nebennierenmetastasenbehandlung (Ippolito et al. 2015).

4.3 Einfluss der Hochpräzisionsbestrahlung auf Überleben und lokale Kontrolle

Die Überlebensparameter OS, PFS und LC stellten einen wichtigen Analyse-Endpunkt dieser Arbeit dar. Insgesamt sind die Ergebnisse beider Kohorten weitestgehend ähnlich zu denen der bereits publizierten Studien.

4.3.1 Patienten mit bestrahlten Nebennierenmetastasen

In dieser Kohorte wurde der Einfluss der Therapie auf Überleben und lokale Kontrolle bei 31 Patienten und 34 bestrahlten Metastasen untersucht. Die Publikationen zum Thema

Diskussion

Hochpräzisionsradiotherapie bei Nebennierenmetastasen sind in Tabelle 18 dargestellt. Sowohl die lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben in dieser Kohorte waren vergleichbar mit den Veröffentlichungen der letzten Jahre. Es wurde von Raten der lokalen Kontrolle zwischen 55 – 100 % (Tabelle 18) berichtet. In der analysierten Kohorte konnte mit Hilfe einer competing-risk Analyse eine 1-jahres-Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress von 23 % festgestellt werden. Ebenso wurde bereits in einigen Studien der Effekt der BED₁₀ auf die lokale Tumorkontrolle analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass eine höhere applizierte Dosis mit einer besseren Rate der lokalen Kontrolle assoziiert zu sein scheint. In der Kohorte von Ippolito et al. wurde von einer LC-Rate von > 70 % berichtet, wenn die applizierte BED₁₀ > 60 Gy lag und sogar von einer Rate > 90 %, wenn die Dosis > 90 Gy lag. Bei Chance et al. kam es zu keinen Lokalrezidiven bei Patienten, die eine BED₁₀ > 100 Gy erhalten hatten und Rudra et al. publizierte, dass alle, in deren Kohorte aufgetreten lokalen Progressen, mit der niedrigsten mittleren BED₁₀ von 43,2 Gy bestrahlt wurden (Ippolito et al. 2015; Chance et al. 2017; Rudra et al. 2013). In unserer Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen höherer BED₁₀ und besserer LC gefunden werden. Lediglich ein nicht-signifikanter Trend in diese Richtung konnte festgestellt werden (p= 0,098). Alle Patienten, die in dieser Kohorte ein lokales Tumorrezidiv erlitten hatten, wurden mit einer BED₁₀ von 37,5 Gy und 59,5 Gy behandelt. Es kam zu keinerlei lokalen Progressen, wenn die Dosis bei > 59,5 Gy lag. Ebenso waren alle anderen getesteten Einflussfaktoren nicht signifikant für die lokale Kontrolle und für das PFS. Für das Gesamtüberleben stellten sich das GTV (p= 0,001), das PTV (p= 0,003) und auch die BED₁₀ (p= 0,048) als wichtige signifikante prognostische Faktoren heraus.

Tabelle 18: Übersicht über die Publikationen bezüglich der stereotaktischen Bestrahlung von Nebennierenmetastasen der Jahre 2009 – 2020. Vergleich der LC- und OS- Raten.

Autor, Jahr	n	Nachsorge [Monate]	Dosis [Gy]	LC [%]		OS [%]		OS [Monate]
				1-J	2-J	1-J	2-J	
(Chawla et al. 2009)	30	5,0-21,0	40 (16-50)	55,0	27,0	44,0	25,0	-
(Holy et al. 2011)	18	12,0 (2,0-61,0)	38 (15-40)	94,4	78,7	-	-	21,0
(Oshiro et al. 2011)	19	10,1 (0,7-87,8)	45 (30-60)	79,0	-	55,6	33,4	-
(Scorsetti et al. 2012)	34	41,0 (12,0-75,0)	(20-37,5)	66,0	32,0	64,8	53,0	22,8
(Ahmed et al. 2013)	13	12,3 (3,1-18,0)	45 (33,75-60)	100,0	-	62,9	-	7,2
(Rudra et al. 2013)	10	14,9 (5,0-45,8)	36 (24-50)	73,0	73,0	90,0	-	17,3
(Celik et al. 2017)	15	24,0 (8,0-48,0)	42	60,0	46,6	93,3	66,6	17,3
(Haidenberger et al. 2017)	23	23,6 (1,7-71,5)	22 (20-25)	95,0	81,0	77,0	72,0	29,2
(Franzese et al. 2017)	46	7,6	40	65,5	40,7	87,6	87,6	-
(Plichta et al. 2017)	10	6,0 (1,0-34,0)	35 (30-48)	90,0	-	-	-	9,9

Diskussion

(Toesca et al. 2018)	35	7,0 (1,0-54,0)	40 (20-54)	92,4	-	-	-	19,0
(Zhao et al. 2018)	30	10,7 (2,9-96,4)	44,4 (32-50)	96,9	72,7	58,1	54,0	-
(König et al. 2020)	28	9,8 (3,1-83,9)	50 (30-54)	84,8	84,8	46,6	32,0	-
Diese Arbeit	31	11,3 (0-130,1)	35 (25-57)	23,3*	23,3*	66,2	34,9	18,3

*Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress

4.3.2 Patienten mit bestrahlten Lebermetastasen

Die Gruppe der Leberpatienten beinhaltete 115 Personen mit 150 bestrahlten Metastasen und ist somit eine der größten, in der Literatur bisher analysierten Kohorten bezüglich Hochpräzisionsstrahlentherapie bei Lebermetastasen. Tabelle 19 dient als Übersicht über alle publizierten Studien der letzten Jahre zu diesem Thema und vergleicht sowohl LC- als auch OS-Raten. Die Ergebnisse der Kohorte dieser Arbeit decken sich insgesamt gut mit denen anderer Studien, dies betrifft sowohl das Gesamtüberleben als auch die lokale Tumorkontrolle. Betrachtet man die publizierten LC-Raten, so wird von einer breiten Spannweite von 50 – 100 % (Tabelle 19) berichtet. In dieser Gruppe von Leberpatienten wurde aufgrund der gehäuft auftretenden konkurrierenden Ereignisse, keine LC-Rate bestimmt, sondern die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs mit Hilfe einer competing-risk Analyse (ebenso wie bei der Gruppe der Nebennierenpatienten) berechnet. Die 1-jahres-Wahrscheinlichkeit einen lokalen Progress an der Leber zu erleiden, betrug dabei 18 %. Auch die lokale Kontrolle von Lebermetastasen wurde bereits in einigen Studien mit der Höhe der applizierten BED₁₀ in Verbindung gebracht. Chang et al. berichteten von einer 18-Monats-LC-Rate von 80 % vs. 30 % unter Applikation einer BED₁₀ von ≥ 75 Gy und < 75 Gy (Chang et al. 2011). Weiters publizierten Lanciano et al., dass in deren Kohorte eine 2-Jahres-LC-Rate von 75 % bei einer BED₁₀ von ≥ 100 Gy und von 38 % bei einer BED₁₀ von < 100 Gy festgestellt wurde (Lanciano et al. 2012). In dieser Kohorte von 115 Patienten war der Zusammenhang zwischen höherer BED₁₀ und besserer LC knapp nicht signifikant ($p= 0,055$). Bei 8 von 41 (19,5 %) posttherapeutisch progredienten Lebermetastasen wurde der Progress bei einer applizierten BED₁₀ von ≥ 72 Gy verzeichnet. Alle anderen progredienten Lebermetastasen erhielten eine BED₁₀ < 72 Gy. Als signifikante prognostische Faktoren auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die lokale Tumorkontrolle wurden folgende Variablen identifiziert: der Einfluss des GTVs sowohl als kontinuierliche (OS: $p= < 0,001$; PFS: $p= 0,001$; LC: $p= 0,021$), als auch gruppierte Variable (OS: $p= 0,020$; LC: $p= 0,009$), des PTVs ebenso kontinuierlich (OS: $p= < 0,001$; PFS: $p= < 0,001$; LC: $p= 0,018$) und gruppiert (OS: $p= 0,013$, LC: $p= 0,016$) und des Karnofsky Performance Score (PFS: $p= 0,008$; LC: $p= 0,048$) vor

Diskussion

Strahlentherapieantritt. Ebenso hatte das Vorhandensein eines oligoprogressiven Tumorstatus (PFS: $p = < 0,001$; LC: $p = 0,049$) und eines kontrollierten Primärtumors (LC: $p = 0,017$) einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Tabelle 19: Übersicht über die Publikationen bezüglich der stereotaktischen Bestrahlung von Lebermetastasen der Jahre 2007 – 2020. Vergleich der LC – und OS- Raten.

Autor, Jahr	n	Nachsorge [Monate]	Dosis [Gy]	LC [%]		OS [%]		OS [Monate]
				1-J	2-J	1-J	2-J	
(Katz et al. 2007)	69	14,5 (3,6-37,0)	30,0-55,0	76,0 *	57,0*	-	-	14,5
(van der Pool et al. 2010)	20	26,0 (6,0-57,0)	30,0-37,5	100,0	74,0	100,0	83,0	34,0
(Kress et al. 2012)	11	21,0	28,5 (16,0-42,0)	72,0	-	-	25,7	16,1
(Yuan et al. 2014)	57	20,5 (1,0-64,0)	42,0 (39,0-54,0)	94,4	89,7	68,6	55,9	37,5
(Aitken et al. 2014)	34	15,0 (1,9-70,6)	30,0-60,0	61,8	45,0	59,8	38,0	14,5
(Goodman et al. 2016)	81	33,0 (2,5-70,0)	30,0-60,0	96,0	91,0	89,9	68,6	33,6
(Joo et al. 2017)	70	34,2 (5,3-121,8)	45,0-60,0	93,0	73,0	-	75,0	-
(Berkovic et al. 2017)	42	18,9 (3,2-50,4)	54,6 (29,1-58,9)	81,3	76,3	86,9	78,3	-
(McPartlin et al. 2017)	60	28,1	29,7 (10,7-55,6)	50,0	32,0	63,0	26,9°	16,0
Diese Arbeit	115	11,0 (0-123,3)	35,0 (12,0-60,0)	17,7**	23,4**	71,8	44,6	20,4

* 10- und 20 Monate, ° 4 Jahre, **Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress

4.4 Therapieassoziierte Toxizität

Die postinterventionell auftretenden Toxizitäten sind ein wichtiger limitierender Faktor einer jeden neuen Therapie. Der Vorteil einer hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung ist die überaus gute Verträglichkeit. Durch die nicht-invasive, exakte, perkutane Applikation, die sehr genaue Konturierung der Zielstruktur und die Aussparung und somit Schonung von umliegendem, gesundem Gewebe haben zur Folge, dass die therapieassoziierten Nebenwirkungen in den allermeisten Fällen sehr mild ausfallen und gut behandelbar sind.

Vor allem bei der Nebennierenbestrahlung treten nach der Radiotherapie keine höhergradigen Nebenwirkungen auf. Sowohl in dieser analysierten Kohorte, als auch laut den Studien der letzten Jahre, kam es zu keinen Toxizitäten > Grad 2, bis auf einen Patienten mit Grad 3 Diarrhoe in der Kohorte von Zhao et al (Zhao et al. 2018; Ippolito et al. 2015; Rudra et al. 2013; Plichta et al. 2017). Tabelle 20 zeigt eine Übersicht aller Studien der letzten Jahre hinsichtlich der Toxizität der stereotaktischen Nebennierenbestrahlung. Durch die starke Atemabhängigkeit des adrenalen Tumolvolumens, gestaltet sich die Dosimetrie oftmals schwierig, da sich multiple Organe in der näheren Umgebung der Nebenniere befinden, allen voran die Leber und der Darm. Aufgrund dessen ist hier auf ein sehr exaktes Motion-Management während der Therapie zu achten und es sind gegebenenfalls Dosisanpassungen

Diskussion

vorzunehmen, um vor allem späte Toxizitäten zu vermeiden (Plichta et al. 2017). Weiters kann eine Behandlung, die nüchtern erfolgt, laut Holy et al., einen positiven Effekt auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben. Der leere Verdauungstrakt des Patienten führt zu einer besseren Reproduzierbarkeit der Position der inneren Organe und die intestinalen Organbewegungen werden reduziert (Holy et al. 2011). Die räumliche Nähe zu den gastrointestinalen Risikostrukturen bedingt häufig auftretende gastrointestinale Beschwerden nach der Behandlung. Darunter finden sich oftmals eine leichte Übelkeit, Erbrechen Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang noch häufig über das Auftreten von gastrointestinalen, sowie duodenalen Ulcera und Blutungen nach der Radiotherapie berichtet (Holy et al. 2011; Oshiro et al. 2011). In dieser Kohorte traten keinerlei Ulcera, Perforationen und Blutungen auf. Darüber hinaus kommt es auch noch häufig zu Fatigue und Leistungsminderung, sowie in den seltensten Fällen zu einer adrenalen Insuffizienz. Dies spiegeln auch, die hier gewonnenen Ergebnisse wider. Ebenso spielt das bestrahlte Tumolvolumen eine große Rolle in der Entwicklung von, vor allem späten Therapie Nebenwirkungen. Je kleiner das behandelte Volumen, desto weniger wahrscheinlich sind auftretende Toxizitäten, so Zhao et al (Zhao et al. 2018). Von Toesca et al. wurde die Auswirkung der Radiotherapie auf die Niere untersucht. Dazu wurde die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patienten sowohl vor, als auch nach der Therapie verglichen und es stellte sich heraus, dass die Nierenfunktion ebenso wenig bis gar nicht durch die stereotaktische Therapie beeinflusst wird (Toesca et al. 2018). Diese Aussage wird auch durch die Ergebnisse dieser Analyse unterstützt, da in dieser Kohorte keine relevanten Nieren-Toxizitäten aufgetreten sind. In manchen Fällen kann es auch zu einer therapieassoziierten adrenalen Insuffizienz kommen. Diese wird in der Literatur als eher selten beschrieben und tritt gehäuft bei beidseitiger Radiotherapie auf. Sie zeigt sich meist laborchemisch und die Funktion der Nebenniere zeigt Tendenzen, sich im Laufe der Nachsorge, wieder zu erholen. Sollte die Schädigung bestehen bleiben, ist es notwendig, die fehlenden Hormone auf Lebenszeit zu substituieren (Chance et al. 2017; Toesca et al. 2018; Rudra et al. 2013). Auch in der Kohorte dieser Studie fanden sich zwei Patienten mit einer aufgetretenen Grad 2 Nebenniereninsuffizienz bereits innerhalb von 6 Monaten nach der Therapie.

Diskussion

Tabelle 20: Studien der Jahre 2009 – 2020 – Toxizitäten (Nebenniere): Übersicht über die Publikationen bezüglich der therapeutischen Nebenwirkungen bei stereotaktischer Bestrahlung von Nebennierenmetastasen der Jahre 2009 – 2020. Vergleich der Toxizitäten.

Autor, Jahr	n	Nachsorge [Monate]	Dosis [Gy]	Toxizität - akut			Toxizität - spät	
				Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 1	Grad 2
(Chawla et al. 2009)	30	5,0-21,0	40 (16-50)	Fatigue, Übelkeit "häufig"	keine	Keine	Keine	keine
(Holy et al. 2011)	18	12,0 (2,0-61,0)	38 (15-40)	33% Übelkeit, 11% gastrointestinale Ulcera	5% duodenale Ulcera	Keine	Keine	Keine
(Oshiro et al. 2011)	19	10,1 (0,7-87,8)	45 (30-60)	-	5% duodenale Ulcera	Keine	Keine	Keine
(Scorsetti et al. 2012)	34	41,0 (12,0-75,0)	(20-37,5)	-	6% Übelkeit	Keine	Keine	Keine
(Ahmed et al. 2013)	13	12,3 (3,1-18,0)	45 (33,75-60)	38% Fatigue, 8% Diarrhö	15% Übelkeit, 8% Bauchschmerzen	Keine	9% Übelkeit	9% Fatigue, Bauchschmerzen, Übelkeit
(Rudra et al. 2013)	10	14,9 (5,0-45,8)	36 (24-50)	70% Fatigue, 30% Übelkeit	10% Fatigue, 10% Übelkeit	Keine	Keine	10% adrenale Insuffizienz
(Celik et al. 2017)	15	24,0 (8,0-48,0)	42	20% Übelkeit, Appetitverlust	Keine	Keine	Keine	Keine
(Haidenberger et al. 2017)	23	23,6 (1,7-71,5)	22 (20-25)	22% Übelkeit	Keine	Keine	Keine	Keine
(Franzese et al. 2017)	46	7,6	40	2% Fatigue, 11% Übelkeit, Schmerzen, Erbrechen	2% Übelkeit, Erbrechen	Keine	Keine	Keine
(Plichta et al. 2017)	10	6,0 (1,0-34,0)	35 (30-48)	36% Übelkeit (Grad 1+2), 27% Fatigue, 10% Diarrhö	-	Keine	Keine	10% GI-Blutung
(Toesca et al. 2018)	35	7,0 (1,0-54,0)	40 (20-54)	Keine	9% Übelkeit, 3% Diarrhö, 6% Fatigue	Keine	Keine	3% adrenale Insuffizienz
(Zhao et al. 2018)	30	10,7 (2,9-96,4)	44,4 (32-50)	33 % Übelkeit, 7% Erbrechen, 37% Appetitverlust, 7% Diarrhö, 46,7% Fatigue, 37% Bauchschmerzen (Grad 1 + 2)		3% Diarrhö	Keine	Keine
(König et al. 2020)	28	9,8 (3,1-83,9)	50 (30-54)	7% Fatigue, 7% GI-Tox	14% Fatigue, 4% GI-Tox	Keine	3% Fatigue, 3% GI-Tox	3% Fatigue
Diese Arbeit	31	11,3 (0-130,1)	35 (25-57)	48,4 % GI-Toxizität, 32,3% Fatigue, 6,5% NN-Insuffizienz, 6,5% Flankenschmerz (Grad 1+2)		Keine	12,9 % GI-Toxizität, 12,9% Fatigue, 6,5% Kopfschmerz, 3,2 % Gewichtsverlust (Grad 1+2)	

Diskussion

Tabelle 21: Studien der Jahre 2007 – 2020 – Toxizitäten: Übersicht über die Publikationen bezüglich der therapieassoziierten Nebenwirkungen bei stereotaktischer Bestrahlung von Lebermetastasen der Jahre 2007 – 2020. Vergleich der Toxizitäten.

Autor, Jahr	n	Nachsorge [Monate]	Dosis [Gy]	Toxizität - akut		Toxizität - spät		Kommentar
				Grad 1 + 2	Grad 3 + 4	Grad 1 + 2	Grad 3	
(Katz et al. 2007)	69	14,5 (3,6-37,0)	30,0-55,0	am häufigsten Übelkeit und Fatigue, 28% Grad 1-2 Leberwerterhöhung	Keine	-	Keine	Keine > Grad 2
(van der Pool et al. 2010)	20	26,0 (6,0-57,0)	30,0-37,5	90% Grad 1 und 2 Leberwerterhöhung, 5% Grad 1 portale Hypertension, 5% Grad 2 Rippenfraktur	10% Gamma Glutamyl Transferase Erhöhung, 5% körperliche Erschöpfung	5% Ascites	Keine	keine Grad 4 und 5
(Kress et al. 2012)	11	21,0	28,5 (16,0-42,0)	27% Übelkeit, 18% Leberwerterhöhung	9% Bilirubin Erhöhung	-	Keine	keine Grad 4 und 5
(Yuan et al. 2014)	57	20,5 (1,0-64,0)	42,0 (39,0-54,0)	am häufigsten Grad 1+2 Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Leberwerterhöhung	Keine	-	Keine	Keine Grad 4 und 5
(Aitken et al. 2014)	34	15,0 (1,9-70,6)	30,0-60,0	70% Grad 1, häufig Fatigue (32%), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (15%), Übelkeit (12%)	3% Leberwerterhöhung	-	Keine	-
(Goodman et al. 2016)	81	33,0 (2,5-70,0)	30,0-60,0	-	≥Grad 3 bei 4,9%	-	Keine	
(Joo et al. 2017)	70	34,2 (5,3-121,8)	45,0-60,0	50% Grad 1 + 2 Übelkeit, Leberwerterhöhung, Fatigue, Appetitverlust, Leberschmerz, Gastritis	Keine	-	Keine	keine Grad 4 und 5
(Berkovic et al. 2017)	42	18,9 (3,2-50,4)	54,6 (29,1-58,9)	akute Grad 1-2 Toxizität beobachtet	5%, eine RILD	11% GI-Tox und Fatigue	Keine	-
(McPartlin et al. 2017)	60	28,1	29,7 (10,7-55,6)	10% Leberschmerzen, 35% Fatigue, 3% Gastritis/Ösophagitis, 5% Diarrhö, 2% Lungenfibrose, 22% Übelkeit (Grad 1), 7% Leberschmerzen, 20% Fatigue, 12% Gastritis/Ösophagitis, 8% Übelkeit (Grad 2)	2% Übelkeit, 3% Thrombozytopenie, 2% Leberwerterhöhung	2% Dyspepsie	Keine	keine Grad 4 und 5
Diese Arbeit	115	11,0 (0-123,3)	35,0 (12,0-60,0)	58,3% GI-Toxizitäten, 54,8% andere (Fatigue, Thoraxschmerzen, Fieber, Hyperpigmentierung, Pneumonitis..)	0,9% Subileus, 0,9% Ösophagusstenose	33,0% GI-Toxizität, 13,9% Fatigue, 1,7% Thoraxschmerz, 2,6% Hautveränderung, 0,9% Husten	7%	keine Grad 4 und 5

Diskussion

Insgesamt wird auch die Bestrahlung von Lebermetastasen sehr gut toleriert. Die auftretenden Nebenwirkungen sind auch hier gering ausgeprägt und CTCAE Grad 3-4 Toxizitäten kommen in 1-10% der Fälle vor (Aitken et al. 2015). Tabelle 21 zeigt eine Übersicht einiger Publikationen der vergangenen Jahre hinsichtlich der Toxizität einer Hochpräzisionsbestrahlung der Leber. Da die Leber ein sehr strahlenempfindliches Organ ist, ist eine genaue Dosisapplikation der Strahlung von großer Bedeutung, um die umliegenden, gesunden Anteile zu schonen und vor einer unnötigen Strahlenbelastung zu schützen, da diese mit einem erhöhten Risiko für Toxizitäten einher geht. In der Vergangenheit spielte die radiation-induced liver disease als Nebenwirkung konventioneller Radiotherapieregime eine große Rolle, dabei waren häufig Personen mit bereits bestehender Leberdysfunktion dem höchsten Risiko ausgesetzt. Bei Lebermetastasen liegt die Gefahr eine RILD nach Strahlentherapie zu entwickeln, laut Studienlage, bei unter 1% (Aitken et al. 2015; Guha et al. 2011). Einige verschiedene Studien widmen sich auch den Nebenwirkungen im Bereich der Gallenwege. Immer wieder kommt es nach Abschluss der Behandlung zu Stenosen der kleineren Gallengänge, diese können symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Laut Osmundson et al. sind die am häufigsten auftretenden Grad 3 Toxizitäten hepatobiliäre Stenosen und Gallenstau. In deren Kohorte wurde die Auswirkung der SBRT anhand der Bestrahlung verschiedener lebereigener Primärtumore und Metastasen untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass zwar in 18,8 % der Fälle Grad 3 Nebenwirkungen aufgetreten waren, jedoch die Bestrahlung von Lebermetastasen am besten toleriert wurde und am wenigsten therapieassoziierte Komplikationen aufgetreten sind (Osmundson et al. 2015). Auch in der analysierten Kohorte dieser Arbeit konnten wir diverse hepatobiliäre Toxizitäten feststellen. Bei 5,2 % kam es zu einer leichtgradigen Cholestase, bei 3,5 % zu einer Grad 3 Gallengangstenose, bei 1,7 % zu einer postradiogenen Hepatitis, bei 0,9 % zu rezidivierenden Grad 2 Cholangitiden und bei 1,7 % zu einer Grad 3 Cholangitis. Sowohl Gallengangs-, als auch Gallenblasen-Toxizitäten gelten in der Literatur als eher selten nach stereotaktischer Radiotherapie. Bisher ist es unklar welches Fraktionierungsschema als sicherstes eingeschätzt wird, um Nebenwirkungen in diesem Bereich zu verhindern, jedoch deklarierten Eriguchi et al. eine Dosis von 40 Gy á 5 Fraktionen als unbedenklich für Tumore im Leberhilum (Eriguchi et al. 2013). Ebenso ist die Pathogenese von Stenosen der Gallengänge nach Radiotherapie noch nicht allumfassend bekannt. Man geht davon aus, dass es sich dabei um eine bestrahlungsinduzierte Fibrose handelt, die den Verschluss verursacht bzw. dass ein

Diskussion

Zusammenspiel aus systemischer Therapie, Operation und Radiotherapie okklusiv wirkt. Gallenblasen-Toxizitäten werden in seltenen Fällen im Rahmen von einer Radioembolisation mit Yttrium-90 beschrieben, nicht aber bei SBRT (Eriguchi et al. 2013). Das wird auch von den Ergebnissen dieser Arbeit unterstützt, da bei keinem Patienten eine Cholezystitis, Gallenblasenruptur oder eine andere Nebenwirkung aufgetreten ist. Weitere Risikoorgane in der Nähe der Leber sind der Magen, der Dünn- und der Dickdarm. Diese sind bei jeder SBRT am häufigsten von therapieassoziierten Nebenwirkungen betroffen. Dabei kann der Schweregrad von leichter Übelkeit bis hin zu schweren gastrointestinalen Hämorrhagien und Perforationen reichen. In den vergangenen Jahren wurde vereinzelt von Patienten mit hämorrhagischer Gastritis und duodenalen Ulzera nach Bestrahlung berichtet; da jedoch keine einheitlichen Dosisbeschränkungen für intestinale Risikoorgane existieren, wird bei der Konturierung des Bestrahlungsplans zur äußersten Vorsicht geraten. Laut einiger Studien sollte eine Dosis von 30 Gy gesamt, sowie eine Einzeldosis von 10 Gy für Duodenum und Kolon nicht überschritten werden, um schwerwiegende Toxizitäten zu verhindern (Hoyer et al. 2006; Schefter et al. 2005). Weitere Nebenwirkungen der Therapie betreffen die Haut im bestrahlten Gebiet und die Thoraxwand. Bereits bei der SBRT von Lungenmalignitäten und bei Brustkrebs wurden teilweise höhergradige Thoraxschmerzen und pathologische Rippenfrakturen beschrieben. Die Zahl an auftretenden Thorax-Toxizitäten steigt rasant, je näher die bestrahlte Läsion an der Thoraxwand liegt und wenn eine Dosis von 50 Gy überschritten wird, darum wird von Andolino et al. empfohlen die maximale Dosis möglichst unter 50 Gy zu halten, sofern dies mit der Tumorabdeckung vereinbar ist (Andolino et al. 2011). In der Patientengruppe dieser Arbeit kam es bei keinem Patienten zu einer pathologischen Fraktur, über Thorax- und Rippenschmerzen wurde jedoch vereinzelt berichtet. Obwohl der Ösophagus eins der weniger betroffenen Risikoorgane darstellt, kommt es auch hier in einigen Fällen zu radiogen bedingten Nebenwirkungen. Laut Stephans et al. korreliert das Auftreten von Toxizitäten mit der Applikation einer kumulativen Dosis von über 50 Gy bei gleichzeitigem Erhalt einer systemischen Tumorthherapie, häufig mit VEGF-modulierenden Arzneimitteln (Stephans et al. 2014). In dieser Kohorte kam es bei drei Patienten zu Ösophagus-Toxizitäten. Zwei davon berichteten über leichtgradige Schluckbeschwerden, die keiner weiteren Behandlung bedurften, ein Patient erlitt jedoch eine Grad 3 Ösophagusstenose nach der stereotaktischen Behandlung. Eine der weiteren schwerwiegenderen Komplikationen im Anschluss an die Radiotherapie war ein Patient, der

Diskussion

einen Leberabszess im Bestrahlungsfeld entwickelte. Zu dieser Art von SBRT-Toxizität gibt es bisher nur wenige Informationen und in der Literatur finden sich nahezu keine Publikationen, die sich mit diesem Thema befassen, da Leberabszesse eher häufiger im Rahmen einer Chemoembolisation oder Radiofrequenzablation und nicht bei einer SBRT auftreten (Korkmaz et al. 2014; Cholapranee et al. 2015). Dennoch existieren einige vereinzelte Fallpräsentationen, die auf diese, nicht zu unterschätzende, Radiotherapie-Nebenwirkung aufmerksam machen wollen. In der Kohorte von Mahadevan et al. kam es zum Beispiel im Rahmen einer stereotaktischen Bestrahlung von lebereigenen cholangiozellulären Karzinomen bei einem Patienten zu einem Grad 3 Leberabszess und ebenso traten bei Macomber et al. zwei Fälle eines Abszesses nach Leberbestrahlung auf (Mahadevan et al. 2015; Macomber et al. 2018). Der bestrahlte Patient mit Leberabszess der Kohorte dieser Arbeit konnte rasch nach chirurgischer Sanierung und systemischer Antibiose ins häusliche Umfeld entlassen werden.

4.5 Ausblick und Limitationen

Mit der Einführung der stereotaktischen Radiotherapie zur Behandlung von vor allem oligometastasierten Patienten, trat eine neue, vielversprechende Therapieoption im Bereich der Radioonkologie in Erscheinung, deren Nutzung als wirkungsvolle, alternative Therapieoption immer mehr an Bedeutung gewinnt. Trotz der vorangegangenen intensiven Verwendung der SBRT zur Behandlung von Lungen-, Leber-, Prostata- und Hirntumoren in der Vergangenheit, stellt die Ausweitung der Therapieindikation für dieses Verfahren noch eine Herausforderung dar. Jede Radiotherapie eines jeden Organs erfordert intensive Planung und Nutzen-Risiko-Abwägung, um möglicherweise auftretende Toxizitäten richtig einschätzen und behandeln zu können. Die Bestrahlung von Leber- und Nebennierenmetastasen findet mittlerweile immer häufiger ihre Anwendung und nach und nach werden Studien dazu publiziert, um die Ärzte, aber auch die Patienten für diese Behandlungsoption zu sensibilisieren. Momentan sind laut der Übersichtsarbeit von Al-Shafa et al. eine Vielzahl an prospektiven Studien zum Thema SBRT bei Oligometastasierung in Arbeit. Darunter sind am häufigsten Phase II Studien zu finden, vereinzelt jedoch auch randomisierte kontrollierte Phase III Studien. Ein vermehrtes Interesse besteht auch in der Evaluation einer Kombination von verschiedenen Optionen, wie zum Beispiel einer lokalen ablativen stereotaktischen Strahlentherapie und einer systemischen Immuntherapie (Al-Shafa et al. 2019). Im Fokus

Diskussion

stehen dabei die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab bei der Behandlung von verschiedensten Primärtumoren und Metastasen, die zuvor mit einer lokalen stereotaktischen Bestrahlung vortherapiert wurden (Luke et al. 2018; Trapani et al. 2019). Die hier durchgeführte Analyse und die vorliegenden Ergebnisse, deuten darauf hin, dass die stereotaktische Hochpräzisionsradiotherapie eine vielseitige, vielversprechende und vor allem nebenwirkungsarme Therapieoption darstellt. Es sind aber durchaus einige Limitationen der Studie zu beachten. Darunter befindet sich ganz klar das retrospektive Design der Analyse, die relativ kleine Patientenkohorte bei den bestrahlten Nebennierenmetastasen und die kurze Follow-Up-Periode. Weiters zählen auch die sehr heterogen angewendeten Bestrahlungsregime zu den limitierenden Faktoren, da bisher keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich Dosis und Fraktionierung bestehen. Aus diesem Grund ist es ratsam, auch weiterhin größer angelegte Studien in diesem Bereich durchzuführen, um das Potenzial dieser Therapiemethode voll und ganz auszuschöpfen.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz von Krebserkrankungen nimmt stetig zu und Metastasen von malignen Tumorerkrankungen stellen heutzutage eine häufige Todesursache dar. Durch die Resistenzentwicklung des metastatischen Gewebes gegenüber herkömmlichen systemischen Tumorthérapeutika, werden andere Optionen zur Behandlung in Betracht gezogen, um bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Das Spektrum des Nutzens alternativer Therapieoptionen reicht dabei von reiner Symptomkontrolle bis hin zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder sogar des Gesamtüberlebens. Jede neue Therapie bedarf einer genauen Nutzen-Risiko Abwägung und wird limitiert durch die dabei auftretenden Nebenwirkungen. Vor allem die lokale Therapie von Metastasen im Bereich der Nebenniere und der Leber kann sehr anspruchsvoll und herausfordernd sowohl für den behandelnden Arzt, als auch für den Patienten sein. Die stereotaktische hypofraktionierte Radiotherapie gewinnt in diesem Feld immer mehr an Bedeutung, da sie eine vielversprechende Tumorkontrolle gewährleistet und die therapieassoziierten Toxizitäten in den meisten Fällen sehr mild verlaufen. Die geringe Anzahl von Nebenwirkung geht auf die bildgesteuerte exakte Applikation der Strahlung und den rapiden Dosisabfall außerhalb des Zielvolumens zurück, da das umliegende, gesunde Gewebe bei dieser Form der Radiotherapie bestmöglich geschont wird. Die zentralen Punkte dieser Arbeit beschäftigten sich sowohl mit Fragen nach Nutzen der stereotaktischen Radiotherapie in Bezug auf die Überlebensparameter, als auch mit dem Risiko in Form von auftretenden Toxizitäten. Dafür wurden die klinischen Daten von 31 strahlentherapeutisch behandelten Nebennieren- und 115 Leberpatienten analysiert und ausgewertet. Der Fokus dieser Auswertung lag dabei auf LC, PFS, OS, sowie auf auftretenden Nebenwirkungen im kurz- und langfristigen Verlauf nach der Therapie. Es zeigte sich, dass die hypofraktionierte stereotaktische Bestrahlung eine valide, vielversprechende Therapiealternative bei abdominellen Metastasen darstellt. Die Wahrscheinlichkeit für einen lokalen Progress lag bei den Nebennierenpatienten nach 12 Monaten bei 23 % und bei den Leberpatienten bei 18 % und es traten nur in seltenen Fällen höhergradige Nebenwirkungen > Grad 2 im Rahmen der Leberbestrahlung auf. Die stereotaktische Radiotherapie stellt insgesamt eine sehr effektive und gut verträgliche Therapieoption dar. Vor allem Patienten mit einer Oligometastasierung und Oligoprogression profitieren von dieser Methode und auch Patienten, für die andere, invasivere Maßnahmen,

Zusammenfassung

aufgrund von Komorbiditäten nicht in Frage kommen. Um das Potenzial dieser Form der Radiotherapie bestmöglich auszunutzen, bedarf es für die Zukunft an klaren Richtlinien und Empfehlungen, damit die Bestrahlungsregime und Rahmenbedingungen einheitlicher gestaltet werden können. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit und der bereits vorliegenden Studien sollte die stereotaktische Radiotherapie für Metastasen der Nebenniere und der Leber in der interdisziplinären Diskussion, neben systemischer Chemo-, Immun- und Hormontherapie, als gute Therapiealternative in Betracht gezogen werden. Für die Beurteilung des klinischen Nutzens dieser Therapieform im Langzeitverlauf sind dennoch weitere prospektiv angelegte Studien unabdingbar.

Die Daten des Patientenkollektivs mit bestrahlten Nebennierenmetastasen wurden bereits im Juni 2020 in Form eines wissenschaftlichen Artikels im Journal BMC Cancer zur Publikation angenommen (Voglhuber et al. 2020). Ebenso wurden die erhobenen Parameter der Nebennierenmetastasenpatienten im Rahmen eines multizentrischen Projektes in Zusammenarbeit mit der Universität Mannheim noch weiter ausgewertet und im März 2021 im International Journal of Cancer veröffentlicht (Buergy et al. 2021). Ein weiterer Artikel der Universität Mannheim bezüglich der exakten Dosisfindung bei der Hochpräzisionsbestrahlung von Nebennierenmetastasen wurde im April 2022 zur Publikation im International Journal of Cancer angenommen (Buergy et al. 2022) . Im weiteren Verlauf wurden auch die Daten über die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen in einem Artikel zusammengefasst und im Juni 2021 ebenfalls im Journal BMC Cancer publiziert (Voglhuber et al. 2021).

6. Literaturverzeichnis

- Adam, R., and E. Vinet. 2004. 'Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases', *Ann Oncol*, 15 iv103-6.
- Adams, R.B., T.A. Aloia, E. Loyer, T.M. Pawlik, B. Taouli, and J. Vauthey. 2013. 'Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases:expert consensus statement', *HPB*, 15: 91-103.
- Ahmed, K.A., B.M. Barney, K. Macdonald, R.C. Miller, Y.I. Garces, N.N. Laack, M.G. Haddock, R.L. Foote, and K.R. Olivier. 2013. 'Stereotactic Body Radiotherapy in the Treatment of Adrenal Metastases.', *American Journal of Clinical Oncology*, 36: 509-13.
- Aitken, K. L., and M. A. Hawkins. 2015. 'Stereotactic body radiotherapy for liver metastases', *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 27: 307-15.
- Aitken, K. L., D. M. Tait, C. M. Nutting, K. Khabra, and M. A. Hawkins. 2014. 'Risk-adapted strategy partial liver irradiation for the treatment of large volume metastatic liver disease', *Acta Oncol*, 53: 702-6.
- Akgül, Ö., E. Çetinkaya, Ş. Ersöz, and M. Tez. 2014. 'Role of surgery in colorectal cancer liver metastases', *World Journal of Gastroenterology*, 20: 6113-22.
- Al-Shafa, F., A. J. Arifin, G. B. Rodrigues, D. A. Palma, and A. V. Louie. 2019. 'A Review of Ongoing Trials of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Cancers: Where Will the Evidence Lead?', *Front Oncol*, 9: 543.
- Ambrosetti, M.C., G.A. Zamboni, and R.P. Mucelli. 2016. 'Distribution of liver metastases based on the site of primarypancreatic carcinoma', *Eur Radiol*, 26: 306-10.
- Andolino, D. L., J. A. Forquer, M. A. Henderson, R. B. Barriger, R. H. Shapiro, J. G. Brabham, P. A. Johnstone, H. R. Cardenes, and A. J. Fakiris. 2011. 'Chest wall toxicity after stereotactic body radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80: 692-7.
- Anstadt, E. J., R. Shumway, J. Colasanto, and D. Grew. 2019. 'Single community-based institutional series of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of liver metastases', *J Gastrointest Oncol*, 10: 330-38.
- Artifon, E. L., A. M. Lucon, P. Sakai, R. Gerhardt, M. Srougi, T. Takagaki, S. Ishioka, and M. S. Bhutani. 2007. 'EUS-guided alcohol ablation of left adrenal metastasis from non-small-cell lung carcinoma', *Gastrointest Endosc*, 66: 1201-5.
- Berkovic, P., A. Gulyban, P. V. Nguyen, D. Dechambre, P. Martinive, N. Jansen, F. Lakosi, L. Janvary, and P. A. Coucke. 2017. 'Stereotactic Robotic Body Radiotherapy for Patients With Unresectable Hepatic Oligorecurrence', *Clin Colorectal Cancer*, 16: 349-57.e1.
- Bhardwaj, N., A. D. Strickland, F. Ahmad, A. R. Dennison, and D. M. Lloyd. 2010. 'Liver ablation techniques: a review', *Surg Endosc*, 24: 254-65.
- Bonne, Lawrence, Katja De Paepe, Nicos Fotiadis, Naureen Starling, Ian Chau, Marco Gerlinger, Sheela Rao, David J. Watkins, James McCall, Dow-Mu Koh, Gina Brown, and David Cunningham. 2018. 'Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for the treatment of colorectal liver metastases', *Journal of Clinical Oncology*, 36: 401-01.
- Botsa, E.I., I.L. Thanou, A.T. Papatheodoropoulou, and L.I. Thanos. 2017. 'Thermal Ablation in the Management of Adrenal Metastasis Originating from Non-small Cell Lung Cancer: A 5-year Single-center Experience.', *Chinese Medical Journal*, 130(17): 2027-32.
- Buergy, D., F. Würschmidt, E. Gkika, J. Hörner-Rieber, S. Knippen, S. Gerum, P. Balermipas, C. Henkenberens, T. Voglhuber, C. Kornhuber, S. Barczyk, B. Röper, A. Rashid, O. Blanck, A. Wittig, H. U. Herold, T. B. Brunner, R. J. Klement, K. H. Kahl, I. F. Ciernik, A. Ottinger,

Literaturverzeichnis

- V. Izaguirre, F. Putz, L. König, M. Hoffmann, S. E. Combs, M. Guckenberger, and J. Boda-Heggemann. 2021. 'Stereotactic or conformal radiotherapy for adrenal metastases - patient characteristics and outcomes in a multicenter analysis', *Int J Cancer*.
- Buergy, D., F. Würschmidt, E. Gkika, J. Hörner-Rieber, S. Knippen, S. Gerum, P. Balermipas, C. Henkenberens, T. Voglhuber, C. Kornhuber, S. Barczyk, B. Röper, A. Rashid, O. Blanck, A. Wittig, H. U. Herold, T. B. Brunner, R. A. Sweeney, K. H. Kahl, I. F. Ciernik, A. Ottinger, V. Izaguirre, F. Putz, L. König, M. Hoffmann, S. E. Combs, M. Guckenberger, and J. Boda-Heggemann. 2022. 'Stereotactic body radiotherapy of adrenal metastases-A dose-finding study', *Int J Cancer*, 151: 412-21.
- Burjakow, K., R. Fietkau, F. Putz, N. Achterberg, S. Lettmaier, and S. Knippen. 2019. 'Fractionated stereotactic radiation therapy for adrenal metastases: contributing to local tumor control with low toxicity', *Strahlenther Onkol*, 195: 236-45.
- Celik, E., R. Semrau, C. Baues, M. Trommer-Nestler, W. Baus, and S. Marnitz. 2017. 'Robot-assisted Extracranial Stereotactic Radiotherapy of Adrenal Metastases in Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer', *Anticancer Res*, 37: 5285-91.
- Chance, W. W., Q. N. Nguyen, R. Mehran, J. W. Welsh, D. R. Gomez, P. Balter, R. Komaki, Z. Liao, and J. Y. Chang. 2017. 'Stereotactic ablative radiotherapy for adrenal gland metastases: Factors influencing outcomes, patterns of failure, and dosimetric thresholds for toxicity', *Pract Radiat Oncol*, 7: e195-e203.
- Chang, D. T., A. Swaminath, M. Kozak, J. Weintraub, A. C. Koong, J. Kim, R. Dinniwell, J. Brierley, B. D. Kavanagh, L. A. Dawson, and T. E. Schefter. 2011. 'Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis', *Cancer*, 117: 4060-9.
- Chawla, S., Y. Chen, A. W. Katz, A. G. Muhs, A. Philip, P. Okunieff, and M. T. Milano. 2009. 'Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75: 71-5.
- Chira, R. I., A. Chira, R. M. Manzat-Saplacan, G. Nagy, A. Valea, A. C. Silaghi, P. A. Mircea, and S. Valean. 2017. 'Adrenal glands transabdominal ultrasonography - pictorial essay', *Med Ultrason*, 19: 318-23.
- Cholapranee, A., D. van Houten, G. Deitrick, M. Dagli, D. Sudheendra, J. I. Mondschein, and M. C. Soulen. 2015. 'Risk of liver abscess formation in patients with prior biliary intervention following yttrium-90 radioembolization', *Cardiovasc Intervent Radiol*, 38: 397-400.
- Claudon, Michel, Christoph F. Dietrich, Byung Ihn Choi, David O. Cosgrove, Masatoshi Kudo, Christian P. Nolsøe, Fabio Piscaglia, Stephanie R. Wilson, Richard G. Barr, Maria C. Chammas, Nitin G. Chaubal, Min-Hua Chen, Dirk Andre Clevert, Jean Michel Correas, Hong Ding, Flemming Forsberg, J. Brian Fowlkes, Robert N. Gibson, Barry B. Goldberg, Nathalie Lassau, Edward L. S. Leen, Robert F. Mattrey, Fuminori Moriyasu, Luigi Solbiati, Hans-Peter Weskott, and Hui-Xiong Xu. 2013. 'Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2012: A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation with Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS', *Ultrasound in Medicine & Biology*, 39: 187-210.
- Dawson, L. A., D. Normolle, J. M. Balter, C. J. McGinn, T. S. Lawrence, and R. K. Ten Haken. 2002. 'Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53: 810-21.
- Denham, J. W., M. Hauer-Jensen, and L. J. Peters. 2001. 'Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury?', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50: 1105-6.

Literaturverzeichnis

- Desai, A.G., C.H. Park, and J.F. Schilling. 1985. "'Streaming" in Portal Vain - Its effect on the Spread of Metastases to the Liver', *Clinical Nuclear Medicine*, 10: 556-59.
- Dietrich, C. F., T. Wehrmann, C. Hoffmann, G. Herrmann, W. F. Caspary, and H. Seifert. 1997. 'Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound', *Endoscopy*, 29: 859-64.
- Dietrich, C.F., W. Kratzer, D. Strobel, E. Danse, R. Fessler, A. Bunk, U. Vossas, K. Hauenstein, W. Koch, W. Blank, M. Oudkerk, D. Hahn, and C. Greis. 2006. 'Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI ', *World Journal of Gastroenterology*, 12: 1699-705.
- diSibio, G., and S.W. French. 2008. 'Metastatic Patterns of Cancers: Results From a Large Autopsy Study', *Arch Pathol Lab Med*, 132: 931-39.
- Dock, W., F. Grabenwoeger, H. Schurawitzki, G. R. Wittich, G. Mostbeck, F. Karnel, and N. Gritzmann. 1992. 'The technic of adrenal biopsy. Ultrasound versus CT as the guidance method', *Rofo*, 157: 344-8.
- Dutz, A., and S. Lock. 2019. 'Competing risks in survival data analysis', *Radiother Oncol*, 130: 185-89.
- Elias, D., L. Vigano, F. Orsi, M. Scorsetti, T. Comito, J. Lerut, D. Cosola, and G. Torzilli. 2016. 'New Perspectives in the Treatment of Colorectal Metastases', *Liver Cancer*, 6: 90-98.
- Eriguchi, T., A. Takeda, N. Sanuki, Y. Oku, Y. Aoki, N. Shigematsu, and E. Kunieda. 2013. 'Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85: 1006-11.
- Fidler, I.J., and M.L. Kripke. 2015. 'The challenge of targeting metastasis', *Cancer Metastasis Rev*, 34: 635-41.
- Fokas, E., M. Henzel, G. Surber, G. Kleinert, K. Hamm, and R. Engenhart-Cabillic. 2012. 'Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy: comparison of efficacy and toxicity in 260 patients with brain metastases', *J Neurooncol*, 109: 91-8.
- Franzese, C. , D. Franceschini, L. Cozzi, G. D'Agostino, T. Comito, F. De Rose, P. Navarra, P. Mancosu, S. Tomatis, A. Fogliata, and M. Scorsetti. 2017. 'Minimally Invasive Stereotactical Radio-ablation of Adrenal Metastases as an Alternative to Surgery.', *Cancer Res. Treat.*, 49: 20-28.
- Glazer, E. S., K. Beaty, E. K. Abdalla, J. N. Vauthey, and S. A. Curley. 2010. 'Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases', *Arch Surg*, 145: 340-5; discussion 45.
- Goodman, B. D., E. M. Mannina, S. K. Althouse, M. A. Maluccio, and H. R. Cardenes. 2016. 'Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases', *Pract Radiat Oncol*, 6: 86-95.
- Guckenberger, M., N. Andratschke, H. Alheit, R. Holy, C. Moustakis, U. Nestle, and O. Sauer. 2014. 'Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer', *Strahlenther Onkol*, 190: 26-33.
- Guckenberger, M., W. W. Baus, O. Blanck, S. E. Combs, J. Debus, R. Engenhart-Cabillic, T. Gauer, A. L. Grosu, D. Schmitt, S. Tanadini-Lang, and C. Moustakis. 2020. 'Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery', *Strahlenther Onkol*, 196: 417-20.
- Guha, C., and B. D. Kavanagh. 2011. 'Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration', *Semin Radiat Oncol*, 21: 256-63.

Literaturverzeichnis

- Gunjur, A., C. Duong, D. Ball, and S. Siva. 2014. 'Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' - A systematic review', *Cancer Treat Rev*, 40: 838-46.
- Haidenberger, A., S. C. Heidorn, N. Kremer, A. Muacevic, and C. Furweger. 2017. 'Robotic Radiosurgery for Adrenal Gland Metastases', *Cureus*, 9: e1120.
- Hasegawa, T., K. Yamakado, A. Nakatsuka, J. Uraki, T. Yamanaka, M. Fujimori, M. Miki, T. Sasaki, H. Sakuma, and Y. Sugimura. 2015. 'Unresectable Adrenal Metastases: Clinical Outcomes of Radiofrequency Ablation.', *Radiology*, 277: 584-93.
- Hauch, A., Z. Al-Qurayshi, and E. Kandil. 2015. 'Factors Associated with Higher Risk of Complications After Adrenal Surgery.', *Ann Surg Oncol*, 22: 103-10.
- Hokotate, H., H. Inoue, Y. Baba, S. Tsuchimochi, and M. Nakajo. 2003. 'Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases', *Radiology*, 227: 401-6.
- Holy, R., M. Piroth, M. Pinkawa, and M.J. Eble. 2011. 'Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Treatment of Adrenal Gland Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer.', *Strahlenther Onkol*, 187: 245-51.
- Hoyer, M., H. Roed, A. Traberg Hansen, L. Ohlhuis, J. Petersen, H. Nellesmann, A. Kiil Berthelsen, C. Grau, S. Aage Engelholm, and H. Von der Maase. 2006. 'Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases', *Acta Oncol*, 45: 823-30.
- Ilias, I., and K. Pacak. 2005. 'Diagnosis and Management of Tumors of the Adrenal Medulla.', *Horm Metab Res*, 37(12): 717-21.
- Ilias, I., A. Sahdev, R. H. Reznek, A. B. Grossman, and K. Pacak. 2007. 'The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods', *Endocr Relat Cancer*, 14: 587-99.
- Ippolito, E., R.M. D'Angelillo, M. Fiore, E. Molfese, L. Trodella, and S. Ramella. 2015. 'SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases.', *Reports of practical Oncology and Radiotherapy*, 20: 484-90.
- Ito, K., A. Govindarajan, H. Ito, and Y. Fong. 2010. 'Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century', *Cancer J*, 16: 103-10.
- Jakobs, T. F., R. T. Hoffmann, K. Tatsch, C. Trumm, and M. F. Reiser. 2008. 'Therapy response of liver tumors after selective internal radiation therapy', *Radiologe*, 48: 839-49.
- Joo, J. H., J. H. Park, J. C. Kim, C. S. Yu, S. B. Lim, I. J. Park, T. W. Kim, Y. S. Hong, K. P. Kim, S. M. Yoon, J. Park, and J. H. Kim. 2017. 'Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99: 876-83.
- Katz, A. W., M. Carey-Sampson, A. G. Muhs, M. T. Milano, M. C. Schell, and P. Okunieff. 2007. 'Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67: 793-8.
- Khatri, V. P., and J. McGahan. 2004. 'Non-resection approaches for colorectal liver metastases', *Surg Clin North Am*, 84: 587-606.
- Khatri, V. P., N. J. Petrelli, and J. Belghiti. 2005. 'Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?', *J Clin Oncol*, 23: 8490-9.
- Kim, S. J., S. W. Lee, K. Pak, I. J. Kim, and K. Kim. 2018. 'Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis', *Br J Radiol*, 91: 20170520.

Literaturverzeichnis

- Kinkel, Karen, Ying Lu, Marcus Both, Robert S. Warren, and Ruedi F. Thoeni. 2002. 'Detection of Hepatic Metastases from Cancers of the Gastrointestinal Tract by Using Noninvasive Imaging Methods (US, CT, MR Imaging, PET): A Meta-Analysis', *Radiology*, 224: 748-56.
- Kiszkaa, J., and B. Karczmarek-Borowska. 2017. 'Radioembolization treatment for liver metastases', *Contemp Oncol (Pozn)*, 21: 274-78.
- Kocher, M., A. Wittig, M. D. Piroth, H. Treuer, H. Seegenschmiedt, M. Ruge, A. L. Grosu, and M. Guckenberger. 2014. 'Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy', *Strahlenther Onkol*, 190: 521-32.
- König, L., M. F. Hafner, S. Katayama, S. A. Koerber, E. Tonndorf-Martini, D. Bernhardt, B. von Nettelblatt, F. Weykamp, P. Hoegen, S. Kluter, M. S. Susko, J. Debus, and J. Horner-Rieber. 2020. 'Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for adrenal metastases of oligometastatic or oligoprogressive tumor patients', *Radiat Oncol*, 15: 30.
- Korkmaz, M., H. Bozkaya, C. Cinar, B. Sanal, S. Guneyli, M. Parildar, and I. Oran. 2014. 'Liver abscess following radioembolization with yttrium-90 microspheres', *Wien Klin Wochenschr*, 126: 785-8.
- Kress, M. S., B. T. Collins, S. P. Collins, A. Dritschilo, G. Gagnon, and K. Unger. 2012. 'Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility, and early outcomes', *Front Oncol*, 2: 8.
- Kung, A.W, K.K. Pun, K. Lam, C. Wang, and C.Y. Leung. 1990. 'Addisonian Crisis as Presenting Feature in Malignancies.', *Cancer*, 65: 177-79.
- Lam, K.Y., and C.Y. Lo. 2002. 'Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital.', *Clinical Endocrinology*, 56: 95-101.
- Lanciano, R., J. Lamond, J. Yang, J. Feng, S. Arrigo, M. Good, and L. Brady. 2012. 'Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors', *Front Oncol*, 2: 23.
- Lincke, T., and C.J. Zech. 2017. 'Liver metastases: Detection and staging', *European Journal of Radiology*, 97: 76–82.
- Lind, S.E., and D.E. Singer. 1986. 'Diagnosing Liver Metastases: A Bayesian Analysis', *Journal of Clinical Oncology*, 4: 379-88.
- Liu, B., C. Mo, W. Wang, J. Ye, C. Jiang, X. Xie, J. Huang, G. Huang, H. Long, and X. Xie. 2020. 'Treatment outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus adrenalectomy for adrenal metastases: a retrospective comparative study', *J Endocrinol Invest*.
- Luke, J. J., J. M. Lemons, T. G. Karrison, S. P. Pitroda, J. M. Melotek, Y. Zha, H. A. Al-Hallaq, A. Arina, N. N. Khodarev, L. Janisch, P. Chang, J. D. Patel, G. F. Fleming, J. Moroney, M. R. Sharma, J. R. White, M. J. Ratain, T. F. Gajewski, R. R. Weichselbaum, and S. J. Chmura. 2018. 'Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors', *J Clin Oncol*, 36: 1611-18.
- Macomber, M. W., S. K. Schaub, and S. Apisarnthanarax. 2018. 'Case reports: Liver abscess after hepatic stereotactic body radiation therapy', *Pract Radiat Oncol*, 8: e255-e58.
- Maffione, A. M., E. Lopci, C. Bluemel, F. Giammarile, K. Herrmann, and D. Rubello. 2015. 'Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42: 152-63.
- Mahadevan, A., N. Dagoglu, J. Mancias, K. Raven, K. Khwaja, J. F. Tseng, K. Ng, P. Enzinger, R. Miksad, A. Bullock, and A. Evenson. 2015. 'Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma', *J Cancer*, 6: 1099-104.

Literaturverzeichnis

- Massmann, A., T. Rodt, S. Marquardt, R. Seidel, K. Thomas, F. Wacker, G. M. Richter, H. U. Kauczor, A. Bucker, P. L. Pereira, and C. M. Sommer. 2015. 'Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review', *Langenbecks Arch Surg*, 400: 641-59.
- McCauley, L. R., and M. M. Nguyen. 2008. 'Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes', *Curr Opin Urol*, 18: 134-8.
- McPartlin, A., A. Swaminath, R. Wang, M. Pintilie, J. Brierley, J. Kim, J. Ringash, R. Wong, R. Dinniwell, T. Craig, and L. A. Dawson. 2017. 'Long-Term Outcomes of Phase 1 and 2 Studies of SBRT for Hepatic Colorectal Metastases', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99: 388-95.
- Men, M., X. Ye, W. Fan, K. Zhang, J. Bi, X. Yang, A. Zheng, G. Huang, and Z. Wei. 2016. 'Short-Term Outcomes and Safety of Computed Tomography-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Solitary Adrenal Metastasis from Lung Cancer: A Multi-Center Retrospective Study.', *Korean J. Radiol.*, 17: 864-73.
- Milgrom, S. A., and K. A. Goodman. 2012. 'The role of radiation therapy in the management of adrenal carcinoma and adrenal metastases', *J Surg Oncol*, 106: 647-50.
- Minniti, G., E. Clarke, G. Lanzetta, M. F. Osti, G. Trasimeni, A. Bozzao, A. Romano, and R. M. Enrici. 2011. 'Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis', *Radiat Oncol*, 6: 48.
- Mokkarala, M., C. Noda, C. Malone, R. Ramaswamy, and O. Akinwande. 2019. 'Comparison of Response and Outcomes of Drug-eluting Bead Chemoembolization (DEB-TACE) Versus Radioembolization (TARE) for Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases', *Anticancer Res*, 39: 3071-77.
- Moreno, P., A. de la Quintana Basarrate, T. J. Musholt, I. Paunovic, M. Puccini, O. Vidal, J. Ortega, and J. L. Kraimps. 2020. 'Laparoscopy versus open adrenalectomy in patients with solid tumor metastases: results of a multicenter European study', *Gland Surg*, 9: S159-s65.
- Nagy, J.A., and H.F. Dvorak. 2012. 'Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets', *Clin Exp Metastasis*, 29: 657-62.
- Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker. 2010. 'Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment ', *Radiology*, 257.
- Nürnberg, D. 2005. 'Ultrasound of adrenal gland tumours and indications for fine needle biopsy (uFNB)', *Ultraschall Med*, 26: 458-69.
- Oshiro, Y., Y. Takeda, S. Hirano, H. Ito, and T. Aruga. 2011. 'Role of radiotherapy for local control of asymptomatic adrenal metastasis from lung cancer', *Am J Clin Oncol*, 34: 249-53.
- Osmundson, E. C., Y. Wu, G. Luxton, J. G. Bazan, A. C. Koong, and D. T. Chang. 2015. 'Predictors of toxicity associated with stereotactic body radiation therapy to the central hepatobiliary tract', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91: 986-94.
- Ozturk, E., H. Onur Sildiroglu, M. Kantarci, S. Doganay, F. Guven, M. Bozkurt, G. Sonmez, and C. Cinar Basekim. 2009. 'Computed tomography findings in diseases of the adrenal gland', *Wien Klin Wochenschr*, 121: 372-81.
- Palma, D.A., A. V. Louie, and Rodrigues G.B. 2015. 'New Strategies in Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases.', *Clinical Cancer Research*, 21(23): 198-204.
- Pan, C. C., B. D. Kavanagh, L. A. Dawson, X. A. Li, S. K. Das, M. Miften, and R. K. Ten Haken. 2010. 'Radiation-associated liver injury', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76: S94-100.

Literaturverzeichnis

- Park, C., L. Papiez, S. Zhang, M. Story, and R. D. Timmerman. 2008. 'Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70: 847-52.
- Pathak, S., R. Jones, J. M. Tang, C. Parmar, S. Fenwick, H. Malik, and G. Poston. 2011. 'Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review', *Colorectal Dis*, 13: e252-65.
- Pathak, S., E. Palkhi, R. Dave, A. White, S. Pandanaboyana, K.R. Prasad, J.P.A. Lodge, and G.J. Toogood. 2016. 'Relationship between primary colorectal tumour and location of colorectal liver metastases', *ANZ J Surg*, 86: 408-10.
- Plichta, K., N. Camden, M. Furqan, T.A. Hejleh, G.H. Clamon, J. Zhang, R.T. Flynn, S.K. Bhatia, M.C. Smith, J.M. Buatti, and B.G. Allen. 2017. 'SBRT to adrenal metastases provides high local control with minimal toxicity.', *Advances in Radiation Oncology*, 2: 581-87.
- Prasad, B., M. Lee, and F.R. Hendrickson. 1977. 'Irradiation of hepatic metastases', *Int. J. f. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2: 129-32.
- Prinz, R.A. 1995. 'A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies.', *Arch Surg.*, 130: 489-92.
- Quante, A.S., C. Ming, M. Rottmann, J. Engel, S. Boeck, V. Heinemann, C.B. Westphalen, and K. Strauch. 2016. 'Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030', *Cancer Medicine*, 5: 2649–56.
- Renzulli, M., A. Clemente, A. M. Ierardi, I. Pettinari, F. Tovoli, S. Brocchi, G. Peta, S. Cappabianca, G. Carrafiello, and R. Golfieri. 2020. 'Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues', *Cancers (Basel)*, 12.
- Rich, N.E., C. Sanders, R.S. Hughes, R.J. Fontana, R.T. Stravitz, O. Fix, S.H. Han, W.E. Naugler, A. Zaman, and W.M. Lee. 2015. 'Malignant Infiltration of the Liver Presenting as Acute Liver Failure', *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 13: 1025–28.
- Riegel, A.C., M. Kara Bucci, O.R. Mawlawi, M. Ahmad, D. Luo, A. Chandler, and T. Pan. 2014. 'Defining internal target volume using positron emission tomography for radiation therapy planning of moving lung tumors.', *Journal of applied Clinical Medical Physics*, 15: 279-89.
- Rudra, S., R. Malik, M.C. Ranck, K. Farrey, D.W. Golden, M.D. Hasselle, R.R. Weichselbaum, and J.K. Salama. 2013. 'Stereotactic Body Radiation Therapy for Curative Treatment of Adrenal Metastases.', *Technology in Cancer Research and Treatment*, 12: 217-24.
- Scheele, J., R. Stangl, and A. Altendorf-Hofmann. 1990. 'Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history', *Br J Surg*, 77: 1241-6.
- Schefter, T. E., B. D. Kavanagh, R. D. Timmerman, H. R. Cardenas, A. Baron, and L. E. Gaspar. 2005. 'A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62: 1371-8.
- Scorsetti, M., F. Alongi, A. R. Filippi, S. Pentimalli, P. Navarra, E. Clerici, S. Castiglioni, A. Tozzi, G. Reggiori, P. Mancosu, and U. Ricardi. 2012. 'Long-term local control achieved after hypofractionated stereotactic body radiotherapy for adrenal gland metastases: a retrospective analysis of 34 patients', *Acta Oncol*, 51: 618-23.
- Scrucca, L., A. Santucci, and F. Aversa. 2007. 'Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians', *Bone Marrow Transplant*, 40: 381-7.
- Shady, W., E. N. Petre, K. G. Do, M. Gonen, H. Yarmohammadi, K. T. Brown, N. E. Kemeny, M. D'Angelica, P. T. Kingham, S. B. Solomon, and C. T. Sofocleous. 2018. 'Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control', *J Vasc Interv Radiol*, 29: 268-75.e1.

Literaturverzeichnis

- Sherman, D.M., R. Weichselbaum, S.E. Order, L. Cloud, C. Trey, and A.J. Piro. 1978. 'Palliation of hepatic metastasis', *Cancer*, 41: 2013-17.
- Silva, A.C., J.M. Evans, A.E. McCullough, M.A. Jatoi, H.E. Vargas, and A.K. Hara. 2009. 'MR Imaging of Hypervascular Liver Masses: A Review of Current Techniques', *Radiographics*, 29: 385-402.
- Sindoni, A., F. Minutoli, A. Pontoriero, G. Iatì, S. Baldari, and S. Pergolizzi. 2016. 'Usefulness of four dimensional (4D) PET/CT imaging in the evaluation of thoracic lesions and in radiotherapy planning: Review of the literature.', *Lung Cancer*, 96: 78-86.
- Soffen, E.M., Solin L.J., Rubenstein J.H., and G.E. Hanks. 1990. 'Palliative Radiotherapy for Symptomatic Adrenal Metastases.', *Cancer*, 65: 1318-20.
- Solbiati, L., M. Ahmed, L. Cova, T. Ierace, M. Brioschi, and S. N. Goldberg. 2012. 'Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up', *Radiology*, 265: 958-68.
- Stephans, K. L., T. Djemil, C. Diaconu, C. A. Reddy, P. Xia, N. M. Woody, J. Greskovich, V. Makkar, and G. M. Videtic. 2014. 'Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 90: 197-202.
- Sterzing, F., T. B. Brunner, I. Ernst, W. W. Baus, B. Greve, K. Herfarth, and M. Guckenberger. 2014. 'Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy', *Strahlenther Onkol*, 190: 872-81.
- Stone, H. B., C. N. Coleman, M. S. Anscher, and W. H. McBride. 2003. 'Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms', *Lancet Oncol*, 4: 529-36.
- Sundram, F. X., and J. R. Buscombe. 2017. 'Selective internal radiation therapy for liver tumours', *Clin Med (Lond)*, 17: 449-53.
- Suzuki, Y., Sasagawa, H. Suzuki, T. Izumi, H. Kaneko, and T. Nakada. 2001. 'The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging', *Int Urol Nephrol*, 32: 303-6.
- Talmadge, J.E., and I.J. Fidler. 2014. 'Cancer invasion and metastasis.', *The pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms*: 423–33.
- Talmadge, J.E., and I.J. Fidler. 2010. 'AACR centennial series: thebiology of cancer metastasis: historical perspective.', *Cancer Research*, 70: 5649–69.
- Toesca, D.A.S., A.J. Koong, R. von Eyben, A.C. Koong, and D.T. Chang. 2018. 'Stereotactic body radiation therapy for adrenal gland metastases: Outcomes and toxicity.', *Advances in Radiation Oncology*, 3: 621-29.
- Trapani, S., M. Manicone, A. Sikokis, N. D'Abbiero, F. Salaroli, G. Ceccon, and S. Buti. 2019. 'Effectiveness and safety of "real" concurrent stereotactic radiotherapy and immunotherapy in metastatic solid tumors: a systematic review', *Crit Rev Oncol Hematol*, 142: 9-15.
- Tsitskari, M., D. Filippiadis, C. Kostantos, K. Palialexis, P. Zavridis, N. Kelekis, and E. Brountzos. 2019. 'The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases', *Ann Gastroenterol*, 32: 147-55.
- Uberoi, J., and R. Munver. 2009. 'Surgical Management of Metastases to the Adrenal Gland: Open, Laparoscopic, and Ablative Approaches.', *Current Urology Reports*, 10: 67-72.
- van der Pool, A. E., A. Mendez Romero, W. Wunderink, B. J. Heijmen, P. C. Levendag, C. Verhoef, and J. N. Ijzermans. 2010. 'Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases', *Br J Surg*, 97: 377-82.

Literaturverzeichnis

- Vanharanta, S., and J. Massagué. 2013. 'Origins of Metastatic Traits', *Cancer Cell*, 24: 410-21.
- Veleg, M., J. L. Moseley, T. Craig, L. A. Dawson, and K. K. Brock. 2012. 'Accumulated dose in liver stereotactic body radiotherapy: positioning, breathing, and deformation effects', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83: 1132-40.
- Venkatesan, A. M., J. Locklin, D. E. Dupuy, and B. J. Wood. 2010. 'Percutaneous ablation of adrenal tumors', *Tech Vasc Interv Radiol*, 13: 89-99.
- Voglhuber, T., K. A. Eitz, M. Oechsner, M. M. E. Vogel, and S. E. Combs. 2021. 'Analysis of using high-precision radiotherapy in the treatment of liver metastases regarding toxicity and survival', *BMC Cancer*, 21: 780.
- Voglhuber, T., K. A. Kessel, M. Oechsner, M. M. E. Vogel, J. E. Gschwend, and S. E. Combs. 2020. 'Single-institutional outcome-analysis of low-dose stereotactic body radiation therapy (SBRT) of adrenal gland metastases', *BMC Cancer*, 20: 536.
- Vreugdenburg, T.D., A.L. Cameron, N. Ma, J.K. Duncan, and G.J. Maddern. 2016. 'Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis', *Int J Colorectal Dis*, 31: 1739-49.
- Wang, F., J. Liu, R. Zhang, Y. Bai, C. Li, B. Li, H. Liu, and T. Zhang. 2018. 'CT and MRI of adrenal gland pathologies', *Quant Imaging Med Surg*, 8: 853-75.
- Williams, B. J., D. Suki, B. D. Fox, C. E. Pelloski, M. V. Maldaun, R. E. Sawaya, F. F. Lang, and G. Rao. 2009. 'Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications', *J Neurosurg*, 111: 439-48.
- Wu, Q., W. Luo, Y. Zhao, F. Xu, and Q. Zhou. 2017. 'The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis', *Nucl Med Commun*, 38: 1117-24.
- Yu, J., and N.M. Rofsky. 2006. 'Hepatic Metastases: Perilesional Enhancement on Dynamic MRI', *American Journal of Roentgenology*, 186: 1051-58.
- Yuan, Z. Y., M. B. Meng, C. L. Liu, H. H. Wang, C. Jiang, Y. C. Song, H. Q. Zhuang, D. Yang, J. S. Wang, W. Wei, F. T. Li, L. J. Zhao, and P. Wang. 2014. 'Stereotactic body radiation therapy using the CyberKnife((R)) system for patients with liver metastases', *Oncotargets Ther*, 7: 915-23.
- Zhang, W., L. J. Sun, J. Xu, Y. F. Fu, and Z. X. Zhuang. 2018. 'Computed tomography-guided cryoablation for adrenal metastases: local control and survival', *Medicine (Baltimore)*, 97: e13885.
- Zhao, Xianzhi, Xiaofei Zhu, Jianfeng Fei, Haipeng Ren, Yangsen Cao, Xiaoping Ju, Zhiyong Yuan, and Huojun Zhang. 2018. 'Short-term outcomes and clinical efficacy of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in treatment of adrenal gland metastases from lung cancer.', *Radiation Oncology*, 13.
- Zhou, K., J. Pan, N. Yang, H. F. Shi, J. Cao, Y. M. Li, H. Z. Zhang, K. F. Wang, and S. H. Chen. 2018. 'Effectiveness and safety of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases', *Br J Radiol*, 91: 20170607.

7. Danksagung

Allen voran möchte ich mich recht herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Stephanie Combs für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar, TU München und die Auswahl dieses spannenden Themas bedanken. Ebenso gilt mein besonderer Dank meiner Mentorin Frau Dr. Kerstin Eitz. Durch ihre außerordentliche Unterstützung in allen Belangen, ihre Bereitschaft nahezu rund um die Uhr für alle Fragen zur Verfügung zu stehen und ihre persönliche Betreuung, hatte ich stets das Gefühl, mit meiner Dissertation allumfassend gut aufgehoben zu sein.

Weiters möchte ich gerne auch den Patienten danken, die bereitwillig und geduldig alle Fragebögen, die sie per Post bekommen hatten, ausgefüllt und zurück geschickt haben und somit eine große Hilfe bei der lückenlosen Auswertung der Daten waren.

Herrn Dr. Marco Vogel möchte ich auch meinen Dank ausrichten, da er stets jede meiner Fragen schnell und ausführlich beantwortet und bei jedem Problem immer und zu jederzeit seine Hilfe angeboten hat. Mein Dank gebührt auch allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, seien es Ärzte/-innen, Physiker/-innen oder auch MTRAs und EDV-Techniker/-innern, die mir stets bei allen technischen und klinisch-medizinischen Themen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein großer Dank richtet sich auch an meine Studien- und Doktorandenkollegen der radioonkologischen Abteilung. Der rege Austausch und die gegenseitige Unterstützung waren ein wertvoller Gewinn der gesamten Promotionsphase, den ich nicht missen möchte.

Meiner Familie möchte ich bei dieser Gelegenheit auch meinen besonderen Dank aussprechen. Er richtet sich vor allem an meine Eltern Heidi und Manfred Voglhuber, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben, an meine Schwester Anna, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und insbesondere auch an meine Großmutter Theresia, die mir immer wieder Mut gemacht und mich durch ihre Worte bestärkt hat.

Ebenso möchte ich mich in diesem Zuge auch für den bedingungslosen Rückhalt meiner guten Freunde und bei all den Personen, die hier nicht namentlich erwähnt sind, bedanken. Ihr Beitrag und vor allem ihre persönliche Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.