

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. David Maintz

**Klinische Anwendung von perkutanen CT-
gesteuerten thermischen Ablationsverfahren zur
Behandlung von pulmonalen Metastasen des
adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-
Region**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Konstantin Leppelmann
aus Münster

promoviert am 24. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. A. Bunck
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. D. Stippel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Professor Dr. med Alexander C. Bunck

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde in den Departments of Radiology des Massachusetts General Hospital und des Brigham and Womens Hospital (Boston, USA) erhoben. Klinische und demographische Daten wurden von mir durch Zugriff auf die elektronische Patientenakte erhoben. Die Auswertung der radiologischen Bildgebung erfolgte gemeinsam mit Assistant Professor of Radiology Florian J. Fintelmann. Die statistische Analyse des Datensatzes wurde mittels RStudio version 1.2.1335 (R Studio Inc., Boston, MA, USA) durch mich durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Münster, den 29.08.2022

Unterschrift: .....

Danksagung

Meinen Eltern möchte ich für ihre kontinuierliche Unterstützung in allen Belangen während des Promotionsvorhabens danken.

Mein besonderer Dank gilt neben meinen Betreuern Prof. Dr. A. Bunck und ass.-Prof. F. Fintelman der Studienstiftung des Deutschen Volkes - ohne deren Netzwerk wäre die vorliegende Arbeit nicht entstanden.

Weiterhin Danke ich den Abteilungen für interventionelle Radiologie des Massachusetts General Hospital und des Brigham and Women's Hospital für die Überlassung der in der vorliegenden Arbeit analysierten Patientendaten, die die Grundlage für die generierten Erkenntnisse darstellen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	12
2.1 Überblick	12
2.2 Bildgesteuerte Ablationsverfahren zur Therapie primärer und sekundärer Neoplasien der Lunge	13
2.2.1. Thermische Ablationsverfahren: Historie, Durchführung und physikalische Grundlagen	13
(1) Interventionsablauf und Nachsorge	13
(2) Radiofrequenzablation	16
(3) Mikrowellenablation	17
(4) Kryoablation	17
2.2.2. Stereotaktische Körperbestrahlung: Historie, Anwendung und physikalische Grundlagen	18
2.2.3. Klinische Anwendung und Indikationsstellung	21
(1) Primäre Neoplasien der Lunge	21
(2) Sekundäre Neoplasien der Lunge	23
2.2.4. Vor- und Nachteile von Radiofrequenz-, Mikrowellen- und Kryoablation sowie stereotaktischer Bestrahlung im Vergleich	25
2.2.5. Limitationen thermischer Ablationsverfahren und stereotaktischer Körperbestrahlung	30
2.3 Adenoid-zystisches Karzinom der Kopf-Hals-Region	32
2.3.1. Überblick	32
2.3.2. Historie	33
2.3.3. Epidemiologie	33
2.3.4. Ätiologie und Pathogenese	34
	5

2.3.5.	Klinische Präsentation	34
(1)	Manifestationsorte	34
(2)	Symptome	35
(3)	Lokalbefall	35
(4)	Metastasierungswege und -orte	36
2.3.6.	Diagnostik	37
(1)	Diagnosesicherung	37
(2)	Histologie	38
(3)	Staging	39
2.3.7.	Therapie	40
(1)	Therapie des Primärtumors	40
(a)	Lokaltherapie	40
(i)	Resektion	40
(ii)	Adjuvante Radiatio	40
(b)	Systemische Therapie	41
(2)	Therapieoptionen bei metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom	41
(a)	Systemische Therapie	41
(b)	Lokale Therapie	42
(i)	Pulmonale Metastasen	42
(ii)	Nicht-pulmonale Metastasen	43
2.3.8.	Nachsorge	44
2.3.9.	Verlauf und Prognose	45

**3. ORIGINALARTIKEL: *LEPPELMANN K, LEVESQUE V, BUNCK A*:
OUTCOMES FOLLOWING PERCUTANEOUS MICROWAVE AND
CRYOABLATION OF LUNG METASTASES FROM ADENOID CYSTIC
CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK: A BI-INSTITUTIONAL
RETROSPECTIVE COHORT STUDY (ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY. 2021
OCT; 28(11): 5829-5839)** **48**

4.	KURZZUSAMMENFASSUNG DES ORIGINALARTIKELS IN DEUTSCHER SPRACHE	60
4.1	Ziel	60
4.2	Material und Methoden	60
4.3	Ergebnisse	60
4.4	Fazit	61
5.	DISKUSSION	62
5.1	Übersicht der zentralen Ergebnisse	62
5.2	Technischer Erfolg	63
5.3	Lokale Tumorkontrolle und assistierte lokale Tumorkontrolle	64
5.4	Behandlungsassoziierte Komplikationen	66
5.5	Rolle bildgesteuerter thermischer Ablationsverfahren bei pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom	68
5.6	Limitationen	71
5.7	Ausblick	71
6.	LITERATURVERZEICHNIS	73
7.	ANHANG	95
7.1	Abbildungsverzeichnis	95
7.2	Tabellenverzeichnis	98

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	-	American Society of Clinical Oncology
bzw.	-	beziehungsweise
cm	-	Zentimeter
CIRSE	-	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
CT	-	Computertomographie
CTCAE	-	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
ESMO	-	European Society of Medical Oncology
GETA	-	general endotracheal anesthesia
Gy	-	Gray
HIFU	-	high-intensity focused ultrasonography
IQR	-	Interquartilsabstand
KI	-	Konfidenzintervall
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MWA	-	Mikrowellenablation
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network
OR	-	odds ratio
PET-CT	-	Positronen-Emissionstomographie / Computertomographie
RFA	-	Radiofrequenzablation
RT	-	radiation therapy
s.	-	siehe
ST	-	systemic therapy
SIR	-	Society of Interventional Radiology
vs.	-	versus

1. Zusammenfassung

Die Bilderzeugung zu diagnostischen und wissenschaftlichen Zwecken stellte über viele Jahrzehnte und auch heute noch die zentrale Aufgabe der Radiologie dar. Dank des Pioniergeistes heutzutage berühmter Radiologen wie Sven-Ivar Seldinger und Charles Dotter etablierte sich die interventionelle Radiologie als ein weiteres Teilgebiet.^{1,2} Integrales Element der interventionellen Radiologie ist die Therapie maligner und nicht-maligner Erkrankungen unter Bildsteuerung.

Eines der in der in der interventionellen Radiologie eingesetzten Verfahren ist die perkutane thermische Ablation. Hierbei wird im Körperinneren gelegenes Gewebe durch Einbringen thermischer Energie in Form von Hitze oder Kälte zerstört. Die perkutane thermische Ablation wird häufig CT-gesteuert durchgeführt und kann zur Therapie von benignen sowie malignen Tumoren in verschiedenen Organsystemen verwendet werden. Im Jahr 2000 wurde die perkutane thermische Ablation erstmalig zur Behandlung maligner Lungentumoren eingesetzt.³ Mittlerweile ist die Behandlung von primären und sekundären pulmonalen Tumoren mit perkutaner thermischer Ablation in vielen Zentren für interventionelle Radiologie Bestandteil des therapeutischen Spektrums.

Das adenoid-zystische Karzinom ist ein seltener Tumor, der sich am häufigsten in den kleinen und großen Speicheldrüsen der Kopf-Hals-Region manifestiert. Klinisch zeigt das adenoid-zystische Karzinom oft protrahierte Verläufe mit Neigung zur Ausbildung von Lokalrezidiven und hämatogenen Metastasen, letztere manifestieren sich am häufigsten in der Lunge.⁴

Die vorliegende Arbeit untersucht und vergleicht perkutane, CT-gesteuerte thermische Ablationsverfahren zur interventionellen Therapie von pulmonalen Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region.

Die primären Endpunkte waren die lokale Tumorkontrolle nach technisch erfolgreicher initialer Ablation (primäre therapeutische Effektivität) sowie die assistierte lokale Tumorkontrolle nach Re-Ablation rekurrenter Tumoren (sekundäre therapeutische Effektivität). Die sekundären Endpunkte umfassten den technischen Erfolg der Ablation, die behandlungsassoziierten Komplikationen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der initialen Ablation.

In die Arbeit wurden zehn konsekutive Patienten (sechs Frauen, vier Männer) mit einem medianen Alter von 59 Jahren (Spanne: 28 bis 81 Jahre) eingeschlossen. Fünf Patienten hatten sich bereits vor der initialen Ablation einer chirurgischen Resektion oder Chemotherapie oder einer Kombination beider Verfahren zur Behandlung pulmonaler Metastasen des

adenoid-zystischen Karzinoms unterzogen. Die perkutanen thermischen Ablationen wurden im Zeitraum von 2007 bis 2019 an zwei nordamerikanischen Zentren für Interventionelle Radiologie in insgesamt 32 Sitzungen (21 Kryoablationen und 11 Mikrowellenablationen [MWA]) durchgeführt. Die Auswahl der Ablationsmodalität erfolgte durch einen von drei behandelnden interventionellen Radiologen. In Summe wurden 60 Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms behandelt. Pro Patient wurden im Median 3,5 Tumoren therapiert (Spanne: 1 - 16) und die mediane Anzahl der pro Sitzung ablatierten Tumoren lag bei 2 (Spanne: 1 - 7). Der mediane Tumordurchmesser lag bei 16 mm (Spanne: 7 bis 40) und war signifikant größer für Tumoren, die mit Kryoablation behandelt wurden (22 mm vs. 13 mm, $p = 0,002$).

Die mediane Nachuntersuchungsdauer betrug 40,6 Monate in Bezug auf klinische Daten und 32,5 Monate in Bezug auf bildgebende Untersuchungen.

Primärer technischer Erfolg - definiert als vollständige Durchführung des Ablationsprotokolls mit Schaffung einer mindestens 5mm über den Tumorrand hinausreichenden Ablationszone - konnte für 55 von 60 Tumoren erreicht werden (91,7%). Die lokale Tumorkontrolle ein, zwei und drei Jahre nach Ablation betrug 94,7%, 80,8% und 76,4%. Nach Kryoablation beliefen sich diese Werte auf 96,0%, 66,6%, sowie 60,6% und nach MWA auf 93,8%, 90,4%, und 87,1%. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mikrowellen- und Kryoablation (log-rank: $p = 0,06$). Von 15 rekurrenten Tumoren wurden fünf Tumoren erneut ablatiert, hierbei wurden vier der Tumoren (80%) technisch erfolgreich behandelt. Unter Berücksichtigung dieser Re-Ablationen ergaben sich für die assistierte lokale Tumorkontrolle ein, zwei sowie drei Jahre nach Ablation Werte von 96,2%, 89,8% und 84,9%.

Komplikationen traten im Anschluss an 24 von 32 Ablationssitzungen auf (75%). 63,4% der Komplikationen waren nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als Grad zwei oder niedriger einzustufen und bedurften dementsprechend höchstens einer geringfügigen therapeutischen Intervention. Von dreizehn durch die Ablation verursachten Pneumothoraces wurden sieben mit einer Thoraxdrainage behandelt. Hämoptysis trat nach 7 von 21 (33,3%) Kryoablationssitzungen auf, nach MWA hingegen nach keiner der 11 Sitzungen ($p = 0,637$). Bronchopleurale Fisteln (definiert als Pneumothorax mit prolongiertem Verlauf, der ggf. eine Entlassung mit einer einliegenden Thoraxdrainage nach sich zog), entwickelten sich häufiger nach MWA ($n = 4$ [MWA] vs. $n = 1$ [Kryoablation]; $p = 0,037$).

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug einen Tag (Spanne: 0 - 10 Tage). In zwei Fällen führten durch die Behandlung hervorgerufene Komplikationen zu einer Rehospitalisierung von Patienten.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 81,5 Monate (Interquartilsabstand [IQR]: 40,4 - 93,1).

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse demonstrieren, dass perkutane, CT-gesteuerte Mikrowellen- und Kryoablation zur Behandlung pulmonaler Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms eingesetzt werden können. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mikrowellen- und Kryoablation. Im Studienkollektiv traten zwar häufig Komplikationen auf, diese waren jedoch größtenteils mild und langfristig ist mit keinen Einschränkungen zu rechnen.

Ob die perkutane thermische Ablation von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat, konnte die vorliegende Arbeit aufgrund der geringen Größe der Studienkohorte und der relativ kurzen Nachbeobachtungsdauer für einige der eingeschlossenen Patienten nicht klären. Für eine umfassendere Bewertung der therapeutischen Effektivität perkutaner thermischer Ablationsverfahren im Setting des pulmonal metastasierten adenoid-zystischen Karzinoms werden weitere Studien benötigt; idealerweise sollten diese über ein prospektives und multizentrisches Design verfügen sowie mehrere Therapieansätze miteinander vergleichen.

2. Einleitung

2.1 Überblick

Die Lunge ist einer der häufigsten Manifestationsorte primärer und sekundärer Neoplasien. So stellt Lungenkrebs in Deutschland aktuell die zweithäufigste Krebsentität unter Männern und die dritthäufigste Krebsentität unter Frauen dar (13,9% [Männer] bzw. 9,2% [Frauen] aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016).⁵ Weiterhin ist die Lunge der häufigste Manifestationsort für Metastasen von Primärtumoren anderer Organsysteme; dies spiegelt sich ebenfalls in der Tatsache wider, dass Lungentumoren häufiger sekundärer als primärer Natur sind.⁶

In Europa stellen maligne Tumorerkrankungen mit fast 20% die zweithäufigste Todesursache dar.⁷ Dabei ist die Therapie maligner Tumoren trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung nach wie vor eine Herausforderung und gründete bis vor wenigen Jahrzehnten auf drei Säulen: Chemotherapie, Chirurgie und Radiatio. In jüngerer Vergangenheit wurde das therapeutische Spektrum um die Möglichkeit der interventionellen Therapie von Tumoren ergänzt. Diese vierte Säule wird auch als interventionelle Onkologie bezeichnet.

Die interventionelle Onkologie ermöglicht die Therapie von primären und sekundären Tumoren verschiedener Organsysteme unter Bildsteuerung. Aufgrund dieser Tatsache erfolgt die Durchführung hauptsächlich durch Radiologen, die zusätzlich in der Durchführung von Interventionen ausgebildet sind.

Die in der interventionellen Onkologie verwendeten Verfahren untergliedern sich methodisch in fünf unterschiedliche Techniken:

- chemoablativ (transarterielle Chemoembolisation, Ethanolablation)
- radioablativ (selektive interne Radiotherapie)
- thermoablativ (Radiofrequenzablation [RFA], MWA, Kryoablation)
- mechanisch-ablative (Embolisation)
- elektromagnetisch-ablative (irreversible Elektroporation, high-intensity focused ultrasonography [HIFU]).⁸

Zur Therapieadministration stehen drei verschiedene Zugangswege zur Verfügung. Eine Möglichkeit stellt der perkutane Zugang unter Einsatz von Trokaren, Nadeln sowie nadelähnlich beschaffenen Applikatoren dar. Daneben ist auch ein vaskulär gestützter Zugang

unter Einsatz von Kathetersystemen oder eine nicht-invasive Applikation unter Verwendung von im Zielgewebe gebündelten Ultraschallwellen wie bei der HIFU möglich. Zur Bildsteuerung kommen hierbei in Abhängigkeit vom Administrationsweg hauptsächlich die Computertomographie (CT) und Sonografie (perkutane Interventionen) sowie die digitale Substraktionsangiographie (vaskuläre Interventionen), weniger häufig auch die Magnetresonanztomographie (MRT), zum Einsatz.

Die Behandlung pulmonaler Tumoren kann mittels interventionell-onkologischer Techniken erfolgen. Eingesetzt werden hierzu fast ausschließlich thermoablative Verfahren, die unter CT-Bildsteuerung durchgeführt werden.⁹

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung und der Vergleich von perkutanen, CT-gesteuerten thermischen Ablationsverfahren zur interventionellen Therapie von pulmonalen Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region.

Als primärer Endpunkt wurden lokale Tumorkontrolle nach technisch erfolgreicher initialer Ablation (primäre therapeutische Effektivität) sowie assistierte lokale Tumorkontrolle nach Re-Ablation rekurrenter Tumoren (sekundäre therapeutische Effektivität) gewählt. Die sekundären Endpunkte umfassten technischen Erfolg der Ablation, behandlungsassoziierte Komplikationen, Dauer des Krankenhausaufenthalts und das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der initialen Ablation.

2.2 Bildgesteuerte Ablationsverfahren zur Therapie primärer und sekundärer Neoplasien der Lunge

2.2.1. Thermische Ablationsverfahren: Historie, Durchführung und physikalische Grundlagen

(1) Interventionsablauf und Nachsorge

Die Durchführung einer Lungenablation ist sowohl in Sedierung als auch in Intubationsnarkose möglich. Eine Intubationsnarkose birgt von anästhesiologischer Seite zwar größere Risiken als eine Sedierung, minimiert jedoch unerwünschte Bewegungen des Patienten während der

Intervention. Weiterhin ermöglicht sie die Anwendung spezieller Beatmungstechniken wie z.B. der Jet-Ventilation, die die Punktion von Tumoren in schwierig zu erreichenden Lokalisationen erleichtern kann.¹⁰

Da Lungenablationen in der Regel unter CT-Steuerung durchgeführt werden, erfolgt zu Beginn die Lagerung des Patienten auf dem CT-Tisch. Hiernach wird meist ein sogenanntes Planungs-CT durchgeführt, um die auf präoperativer Schnittbildgebung determinierte Tumorposition zu bestätigen und den Weg zur Punktion des Tumors festzulegen. Gegebenenfalls kann die Umlagerung des Patienten notwendig sein, wenn die gewählte Route zur Punktion des Tumors dies erfordert. Ist die Lagerung abgeschlossen, wird das Punktionsgebiet steril abgewaschen sowie abgedeckt und anschließend erfolgt eine Lokalanästhesie von Kutis, Subkutis und viszeraler Pleura mit handelsüblichen Lokalanästhetika (z.B. Lidocain 1%). Hiernach wird die perkutane Punktion des Tumors mit einer oder mehrerer Ablationssonden unter Bildsteuerung durchgeführt. Meist wird hierfür die CT-Fluoroskopie eingesetzt, da hierbei die Strahlenbelastung für den Patienten geringer als bei einer konventionellen CT-Untersuchung ist.¹¹

Nach erfolgreicher Punktion des Tumors erfolgt die eigentliche Ablation des Tumors: dazu wird über die Ablationssonde thermische Energie in das Gewebe eingebracht und die Tumorzellen hierdurch abgetötet. Je nach Ablationsmodalität, Gerätehersteller sowie Tumorgröße und -lokalisierung gibt es unterschiedliche Protokolle zur exakten Durchführung der Ablation.⁹

Da das Tumorgewebe in situ verbleibt, ist eine intra- und postprozedurale pathohistologische Aufarbeitung des Ablationsresultates nicht möglich. Die Frage, ob der Tumor vollständig behandelt wurde, ist damit nach der Ablation im Gegensatz zur chirurgischen Resektion nicht sicher zu beantworten. Intraprozedural ist meist jedoch die CT-graphische Visualisierung der Ablationszone in Form einer Milchglasverschattung möglich, dies ermöglicht es den Überstand der Ablationszone (engl. ablative margin) über die Tumorgrenzen hinaus als Surrogatparameter für die Vollständigkeit der Ablation heranzuziehen. Empfohlen wird in diesem Zusammenhang meist ein Wert von 5 - 10 mm, ein evidenzbasierter cut-off wurde bisher jedoch nicht etabliert.¹²

Nach Beendigung der Ablation werden die Ablationssonden entfernt und ein CT der Ablationsregion durchgeführt, um die erfolgreiche Ablation zu bestätigen und Komplikationen auszuschließen. Im Anschluss wird der Patient im Aufwachraum oder einem vergleichbaren Setting überwacht.^{13,14}

Die häufigste Komplikation der Lungenablation ist der Pneumothorax, Angaben über die Häufigkeit reichen von 8,5 - 63%.¹⁵⁻¹⁷ Um diese Komplikation auszuschließen werden postinterventionell Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt, dies kann z.B. ein und drei Stunden nach der Intervention erfolgen.¹⁸ Sollte ein Pneumothorax vorliegen, kann eine Verlaufskontrolle mittels erneutem Röntgen-Thorax zum Ausschluss der Größenprogredienz oder die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig sein. Wird eine Thoraxdrainage angelegt, kann diese meist nach kurzem Intervall vor Entlassung des Patienten wieder entfernt werden. Sollte bereits auf dem postinterventionell durchgeführten CT ein Pneumothorax festgestellt werden, kann eine unmittelbare Aspiration und röntgenologische Verlaufskontrolle als alleinige Behandlung ausreichend sein.¹⁹

Weitere Komplikationen, die nach perkutaner thermischer Ablation auftreten können, sind unter anderem Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Hämoptyse und Lungenabszesse. Je nach Patientenkohorte und Ablationsmodalität beträgt der Anteil von Ablationen, die mit sog. *major complications* vergesellschaftet sind, bis zu 20% - diese Komplikationen sind so definiert, dass sie einer therapeutischen Intervention bedürfen, hiermit in einem Großteil der Fälle allerdings zu beherrschen sind.^{16,20-22}

Postinterventionell sind sowohl eine stationäre Überwachung des Patienten für eine Nacht als auch die Entlassung am selben Tag möglich.¹⁸

Nach Entlassung des Patienten sind regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen mittels Schnittbildgebung zur Kontrolle des Behandlungserfolgs und Ausschluss eines lokalen Tumorrezidivs notwendig. Da es bisher kein standardisiertes Protokoll für die bildgebenden Nachuntersuchungen gibt, sind hier zentrumsabhängige Unterschiede festzustellen. Nichtsdestotrotz ist die wiederholte Untersuchung des Patienten mittels Schnittbildgebung wichtig, um die durch die Ablation verursachten Veränderungen im zeitlichen Verlauf beurteilen zu können. Hierfür wird in den meisten Zentren die kontrastmittelgestützte CT verwendet (sofern keine Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe vorliegen). Von einigen Autoren wird ebenfalls ein Follow-Up-Algorithmus propagiert, der auch die Anfertigung von Fusionsbildern aus Positronen-Emissionstomographie und CT (PET-CT) vorsieht.²³ Die Ablationszone, die sich postinterventionell in der CT als Milchglasverschattung präsentiert, beginnt nach einem Zeitraum von ein bis drei Monaten zu involutieren, währenddessen kann ggf. eine randständige Kontrastmittelaufnahme beobachtet werden. Dementsprechend sollten neben der Kontrastmittelaufnahme weitere Parameter zur sicheren Beurteilung der lokalen Tumorkontrolle herangezogen werden. Bei Größenzunahme der Ablationszone oder

knotenartigem Wachstum am Rande dieser sowie nicht randständiger Kontrastmittelaufnahme ist eine Rekurrenz des Tumors anzunehmen.¹³

In diesem Falle besteht die Möglichkeit zur erneuten Ablation des Tumors und der zuvor geschilderte Prozess beginnt erneut.

(2) Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eines der am längsten etablierten Ablationsverfahren und beruht auf der Erhitzung des Tumorgewebes durch Wechselstrom.²⁴

Nachdem an den Hüften des Patienten große Elektroden zur Ableitung des Stromes angebracht worden sind, wird der Zieltumor perkutan und unter Bildsteuerung mit einer Ablationssonde punktiert, die an einen Radiofrequenzgenerator angeschlossen ist. Der von der Sonde ausgesandte Wechselstrom besitzt eine Frequenz von 350 bis 500 kHz und regt die im Gewebe enthaltenen Ionen zu Oszillationsbewegungen an, die in einer Erhitzung des vom Strom durchflossenen Gewebes resultieren. Die Hitze wird auch durch Wärmeleitung in das umgebende Gewebe transportiert und induziert eine Koagulationsnekrose.²⁵

Für die Applikation stehen verschiedene Sondenarten zur Verfügung: einerseits Sonden, die ähnlich wie eine Punktionsnadel beschaffen und sowohl einzeln als auch als sogenannte Clusterelektroden verfügbar sind und andererseits Sonden, aus deren Spitze sich Drahtzinken wie ein Schirm ausfahren lassen. Ziel der beiden letztgenannten Sondenart ist es durch eine höhere Energiedeposition im Gewebe eine größere und homogenere Ablationszone zu generieren.⁹

Zur Tumorthherapie wurde die RFA erstmalig 1990 unter Laborbedingungen eingesetzt.²⁶ Nachdem bereits über die Behandlung von Tumoren in Leber, Knochen, Bronchien sowie der Kopf-Hals-Region berichtet wurde, folgte im Jahr 2000 der erste Bericht über die Anwendung in der Lunge.³ Gegenwärtig wird die RFA zur perkutanen Therapie von Tumoren von Lunge, Leber, Niere, Nebennieren, Knochen und Weichteilen angewandt.⁹ Weiterhin findet die RFA auch in der interventionellen Kardiologie und der Gastroenterologie zur endoskopischen Tumorthherapie Anwendung.²⁷⁻³⁰

(3) Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation beruht ebenfalls auf Erhitzung des Tumorgewebes, das zugrundeliegende physikalische Funktionsprinzip ist jedoch ein anderes als bei der RFA.

Analog zur RFA wird der Zieltumor perkutan mit einer Ablationssonde punktiert. Von deren Spitze werden im Gegensatz zur RFA keine Radiofrequenzströme, sondern Mikrowellen ausgesendet. Diese erzeugen ein die Sonde umgebendes Feld, dessen genaue Konfiguration von der Konstruktion der Ablationssonde beeinflusst wird.⁹ In der klinischen Anwendung werden aktuell entweder Frequenzen von 915 oder 2450 MHz angewandt, deren Oszillation die im Zielgewebe enthaltenen Wassermoleküle aufgrund ihres dipolaren Charakters zu einer schnellen Änderung ihrer räumlichen Ausrichtung anregt. Hierbei entsteht Hitze, die das umgebende Gewebe penetriert und es entsteht wie bei der RFA eine Koagulationsnekrose.³¹

Durch Veränderung der applizierten Energie, der Ablationsdauer sowie der Anzahl an verwendeten Ablationssonden lassen sich unterschiedlich große Ablationsvolumina erschaffen. Bei der Verwendung mehrerer Ablationssonden hat die Phasensynchronisation ebenfalls einen Einfluss auf die Größe der Ablationszone.^{9,24}

Da die MWA eine jüngere Technik als die RFA ist, datieren die ersten Berichte über die klinische Anwendung zur Lungenablation aus 2002.³² Aktuell wird die MWA analog zur RFA für die perkutane Behandlung von Tumoren in Lunge, Leber, Niere, Nebennieren, Knochen und Weichteilen verwendet.⁹

(4) Kryoablation

Die Kryoablation beruht im Gegensatz zu RFA und MWA nicht auf Erhitzung, sondern auf Abkühlung des Zielgewebes, wobei Temperaturen weit unterhalb des Gefrierpunktes erreicht werden.

Auch bei der Kryoablation wird der Tumor zunächst in Abhängigkeit von der Größe mit einer oder mehreren Sonden perkutan punktiert. Innerhalb der Sonden verläuft ein Gang, der sich in der Spitze zu einer Kammer erweitert. Gang und Kammer werden von Gas durchflossen, in der Regel wird hierfür Argon verwendet. Aufgrund des Joule-Thomson-Effektes kühlt das Gas bei Expansion in der Kammer ab. Die resultierende Temperaturänderung wird fortlaufend über Konvektion an das umgebende Gewebe abgegeben.²⁴

Bei Temperaturen von weniger als -20°C werden Zellen durch eine Kombination verschiedener Mechanismen abgetötet. Hierzu zählen unter anderem eine Ruptur der Zellmembran,

Proteindenaturierung sowie eine durch mikrovaskuläre Thrombosen hervorgerufene Gewebsischämie.^{33,34}

Im Laufe einer Kryoablation wechseln sich Phasen des aktiven Frierens und passiven Tauens ab. Während der Phasen des aktiven Frierens werden die Ablationssonden von Gas durchflossen, dies ist während der Phasen des passiven Tauens nicht der Fall. Neuere Ergebnisse propagieren die dreimalige Anwendung eines sogenannten Freeze-Thaw-Cycles für Lungenablationen. Durch die im ersten Zyklus erzielte lokale Gewebshämorrhagie erhofft man sich eine verbesserte thermische Leitfähigkeit des Gewebes in den nächsten Zyklen. Dies soll die Schaffung größerer Ablationszonen erleichtern und somit die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Ablation erhöhen.³⁵⁻³⁷

Die Anwendung von Kälte zur Behandlung maligner Tumoren ist bereits seit dem 19. Jahrhundert Bestandteil der ärztlichen Praxis und auch die perkutane Kryoablation ist älter als RFA und MWA. In den 1960er Jahren entwickelte der amerikanische Neurochirurg Irving Cooper eine stickstoffbetriebene Sonde zur Applikation von Kälte, die er zur Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson einsetzte.³⁸ Durch die Verwendung von Argon als Kühlmittel konnte der Durchmesser der Ablationssonden verringert werden, dies ermöglichte die Anwendung zur perkutanen Ablation bei verhältnismäßig geringem Risiko für Kollateralschäden an Haut und weiteren Strukturen entlang des Punktionskanals.²⁴ Erste Berichte über den Einsatz der Argon-basierten Kryoablation zur Behandlung von Lungentumoren stammen aus 2005.³⁹

Gegenwärtig wird die Kryoablation zur perkutanen Therapie von Tumoren in Niere, Leber, Lunge, Prostata, Brust, Knochen und Weichteilen genutzt.⁴⁰ Anwendungsfelder jenseits der interventionellen Onkologie sind die perkutane Behandlung vaskulärer Malformationen und die interventionelle Kardiologie.^{41,42}

2.2.2. Stereotaktische Körperbestrahlung: Historie, Anwendung und physikalische Grundlagen

Eine weitere Möglichkeit zur minimalinvasiven bzw. non-invasiven Therapie von thorakalen Tumoren ist die stereotaktische Körperbestrahlung, die eine spezielle Form der extrakorporalen Bestrahlung darstellt. Hierbei wird im Gegensatz zu den zuvor genannten perkutanen Ablationsverfahren keine thermische Energie, sondern ionisierende Strahlung zur Abtötung maligner Zellen verwendet. Die stereotaktische Bestrahlung wird aufgrund ihrer

Fähigkeit zur vollständigen Eradikation maligner Tumoren ebenfalls zu den ablativen Methoden gezählt.⁴³

Generelles Funktionsprinzip aller Formen der extrakorporalen Bestrahlung ist die Induktion von Schäden auf zellulärer Ebene durch ionisierende Strahlung. Es existieren sowohl photonenbasierte als auch protonenbasierte Verfahren, wobei die photonenbasierten Verfahren aufgrund wirtschaftlicher Vorteile in der klinischen Praxis dominieren. Um einen tumoriziden Effekt zu haben, müssen die Strahlenschäden die Zellfunktion derartig beeinflussen, dass Zellteilung und -überleben nicht mehr gesichert sind.⁴⁴ Verantwortlich für diesen Effekt sind mehrere Mechanismen, unter anderem die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies, die direkte und indirekte Schädigung der DNA (insbesondere Doppelstrangbrüche), sowie die Schädigung von Zellorganellen. Gemein ist all diesen Mechanismen, dass sie auf der namensgebenden Fähigkeit der ionisierenden Strahlung zur Ionisation, also dem Auslösen von Elektronen aus Atomen bzw. Molekülen beruhen.⁴⁵

Grundlage für die stereotaktische Körperbestrahlung ist die stereotaktische Radiochirurgie. Diese wurde vom schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelt und erstmalig im Jahr 1951 beschrieben.⁴⁶ Die hierbei angewandte Technik beruht auf der Bestrahlung von intrakraniell gelegenen Zielvolumina mit Röntgenstrahlen aus verschiedenen Winkeln. Die Konvergenz der einzelnen Strahlen ermöglicht die Applikation hoher Strahlendosen im Zielvolumen bei gleichzeitig geringer Strahlenbelastung des umgebenden gesunden Gewebes. Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine hohe Präzision bei der Strahlenapplikation notwendig, die durch die Immobilisation des Kopfes ermöglicht wird. Leksell entwickelte in Zusammenarbeit mit dem Physiker Börje Larsson das Gamma Knife, das eine Weiterentwicklung des Apparates von 1951 darstellte. Erstmalig wurde die neue Technik, die nicht mehr Röntgen- sondern Gammastrahlen einer Cobalt-60-Quelle verwendete, 1968 publiziert.⁴⁷ Die stereotaktische Radiochirurgie etablierte sich in der Folge als Therapie für zentralnervöse vaskuläre Malformationen, Tumoren und Metastasen sowie funktionelle Störungen wie z.B. die Trigeminusneuralgie und wurde regelhaft im Rahmen einer Sitzung durchgeführt.⁴⁸⁻⁵² Neben dem Gamma-Knife kommen in der klinischen Praxis heutzutage auch Verfahren zum Einsatz, die Linearbeschleuniger verwenden, um die für die Therapie benötigten Photonen zu erzeugen. Hierzu zählt unter anderem das CyberKnife® des kalifornischen Herstellers Accuray⁵³, das auch an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln eingesetzt wird.

Die stereotaktische Körperbestrahlung stellt eine Weiterentwicklung der stereotaktischen Radiochirurgie dar, die die grundlegenden Prinzipien der stereotaktischen Radiochirurgie für

die Therapie extrakraniell lokalisierter Tumoren nutzt. Beide Techniken teilen das Ziel, einen möglichst steilen Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und umgebendem Gewebe zu erreichen, um im Zielvolumen eine optimale therapeutische Wirkung bei größtmöglicher Schonung des umgebenden Gewebes zu erreichen. Die Therapie extrakranieller Tumoren birgt jedoch Herausforderungen, die vor allem in der exakten Lokalisationsbestimmung und Immobilisation des Tumors liegen - für die Erreichung steiler Dosisgradienten ist dies jedoch unabdingbar.⁵⁴

Fortschritte in der Bildgebung wie die Einführung der CT und der Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichten eine exakte dreidimensionale Tumorlokalisierung auf der Grundlage eines räumlich hochauflösenden Volumendatensatzes, die von essenzieller Bedeutung für Bestrahlungsplanung und Dosiskalkulation ist. Die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik mit der Einführung der Prinzipien der Intensitäts- und Volumenmodulation ermöglichten eine weitere Präzisierung der Strahlenapplikation.⁵⁵ Zur Immobilisation des Patienten werden unter anderem individuell angepasste Vakuummatratzen, Körperschalen oder Fixationsrahmen eingesetzt.⁵⁶

Da sich die Lage eines Tumors jedoch über die Zeit verändern kann, reichen Markierungen auf der Haut des Patienten nicht zwangsläufig aus, um die notwendige Präzision bei der Bestrahlung zu erreichen. Aus diesem Grund wird heutzutage bei der extrakorporalen Bestrahlung häufig das Prinzip der Bildführung eingesetzt (image guided radiotherapy).⁵⁵ Hierbei wird vor der Bestrahlung ein sogenanntes cone-beam-CT aufgenommen und mit der für die Bestrahlungsplanung genutzten Bildgebung verglichen, um die Tumorlokalisierung zu validieren. Bei Tumoren, die sich in atemverschieblicher Lokalisation befinden, werden neben Atemmanövern und abdominaler Kompression zur Minimierung der Beweglichkeit auch vierdimensionale CT-Bildgebung oder -Fluoroskopie zur Verifizierung der Tumorlokalisierung in Echtzeit angewandt.⁵⁶ Zur präziseren Lokalisation des Tumors während der Bestrahlung können von perkutan eingebrachte Goldmarker verwendet werden. In Abhängigkeit davon, ob sich der Tumor in der gewünschten Position befindet, kann die Bestrahlung ein- oder ausgeschaltet sein - dieses Prinzip nennt man Gating.⁵⁷

Ein weiterer Unterschied der extrakorporalen Bestrahlung im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung ist die Applikation der gesamten Strahlungs-dosis in wenigen Sitzungen, dies bezeichnet man als Hypofraktionierung und hat das Ziel die Tumorkontrolle zu erhöhen.⁴³ Gleichzeitig bietet die Hypofraktionierung für Patienten den Vorteil, dass die gesamte Bestrahlung in weniger Sitzungen und somit mit geringerem zeitlichen Aufwand durchführbar ist.

Erstmals wurde die extrakorporale Bestrahlung zur Behandlung von in der Leber und Lunge lokalisierten Tumoren an der Karolinska Universitätsklinik in Stockholm in der ersten Hälfte der 1990er Jahre eingesetzt.⁵⁸ Heutzutage wird die extrakorporale Bestrahlung zur Therapie von Tumoren in verschiedenen Organsystemen eingesetzt, hierzu zählen unter anderem das zentrale Nervensystem, Lunge, Leber, Pankreas, Prostata, Niere, Nebenniere und das Skelettsystem.⁵⁵

2.2.3. Klinische Anwendung und Indikationsstellung

(1) Primäre Neoplasien der Lunge

Bronchialkarzinome stellen mit einer Inzidenz von 2,21 Millionen nach Mammakarzinomen die zweithäufigste Krebsentität weltweit dar. Weiterhin sind Bronchialkarzinome mit einer Anzahl von 1,8 Millionen Todesfällen bei einem relativen Anteil von 18% an der globalen Krebsmortalität die tödlichste Krebsart.⁵⁹

Bronchialkarzinom ist hierbei ein Sammelbegriff, der histologische Subtypen mit unterschiedlicher Häufigkeit beinhaltet. Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome, adenosquamöse Karzinome, sarkomatoide Karzinome und neuroendokrine Karzinome werden in der Kategorie der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zusammengefasst und machen ca. 80% aller Bronchialkarzinome aus. Dem gegenüber steht die Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome, die ca. 20% aller Bronchialkarzinome ausmachen.⁶⁰

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) geben konsensusbasierte Empfehlungen für Diagnose, Therapie und Nachsorge des Bronchialkarzinoms.⁶¹⁻⁶⁸ Entscheidend für die Wahl der Therapie ist das Stadium des Bronchialkarzinoms bei Diagnose, dies wird nach den Kriterien der 8. Auflage der TNM-Klassifikation und dem Staging-Manual des American Joint Committee on Cancer bestimmt.^{69,70}

Sowohl europäische als auch amerikanische Leitlinien sehen bei Vorliegen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms der Stadien I oder II die Resektion des Bronchialkarzinoms als Therapiestandard an (unter Voraussetzungen bestimmter Kriterien wird die Resektion ebenfalls im Stadium IIIA empfohlen). Es wird jedoch geschätzt, dass mehr als 20% der

Patienten, die die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in Stadium I oder II gestellt bekommen, als inoperabel eingestuft werden. Als Gründe hierfür sind kardiopulmonaler und andere Komorbiditäten anzusehen, aufgrund derer das perioperative Risiko stark erhöht ist.^{71,72} Insbesondere in diesen Patientengruppen sind alternative Optionen für die lokale Tumorthherapie von Interesse.

In einer 2020 veröffentlichten Meta-Analyse, in die 792 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I aus acht Originalartikeln eingeflossen sind, wurde die perkutane CT-gesteuerte Ablation mittels RFA oder Mikrowellenablation mit der chirurgischen Resektion verglichen. Für die beiden Gruppen, die sich aus 332 mit Ablation und 460 mit Resektion behandelten Patienten zusammensetzten, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des krebsspezifischen Überlebens im Zeitraum von ein bis fünf Jahren nach Therapie festgestellt werden. Allerdings war in der Patientengruppe, die mit chirurgischer Resektion behandelt wurde, das krankheitsfreie Überleben zum Zeitpunkt von ein und zwei Jahren nach Behandlung besser (odds ratio [OR] 2,22; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,14-4,34; OR 2,60; 95% KI 1,21-5,57).⁷³ Die Kryoablation kann ebenfalls zur Behandlung von Bronchialkarzinomen in frühem Stadium eingesetzt werden; Wang et al. demonstrierten Sicherheit und Durchführbarkeit der perkutanen Kryoablation von Lungentumoren für eine Kohorte von 187 Patienten wovon 146 ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom aufwiesen.³⁹ In einer Studie von 22 Patienten mit inoperablem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit perkutaner Kryoablation behandelt wurden, konnte ein medianes Gesamtüberleben von 68 Monaten gezeigt werden.⁷⁴

Eine Metaanalyse aus 2014 verglich das therapeutische Outcome von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I, die entweder mit stereotaktischer Körperbestrahlung (4850 Patienten aus zehn prospektiven und 30 retrospektiven Originalarbeiten) oder mit chirurgischer Resektion behandelt wurden (7071 Patienten aus 23 retrospektiven Originalarbeiten). Die Gesamtüberlebensraten ein, drei und fünf Jahre nach Behandlung waren für chirurgisch therapierte Patienten signifikant höher. Jedoch konnte unter Berücksichtigung von Patientenalter und des Anteils an operablen Patienten in den beiden Gruppen, der von den Autoren als Surrogatparameter für Komorbiditäten angesehen wurde, der Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht bestätigt werden.⁷⁵

Diese Ergebnisse zeigen, dass perkutane thermische Ablation und stereotaktische Bestrahlung effektive Therapieoptionen für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I darstellen. Dementsprechend werden sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen aktuellen Leitlinien beide Therapiemodalitäten

zur Behandlung von Lungenkrebs in niedrigem Stadium empfohlen - insbesondere wenn der Tumor inoperabel ist. Aktuell wird die stereotaktische Körperbestrahlung von den Leitlinien gegenüber perkutanen thermischen Ablationsverfahren bevorzugt.^{61,67,68} In höheren Stadien existieren ausgesprochen differenzierte Empfehlungen, die neben TNM-Stadium auch Tumorphistologie und molekularbiologische Untersuchungen berücksichtigen. Basierend auf diesen Kriterien wird entweder eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine alleinige systemische Therapie empfohlen.^{62,65,67,76-78}

Das kleinzellige Bronchialkarzinom zeigt in der Regel einen deutlich aggressiveren Verlauf als nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in etwa bei 10%.⁷⁹ Die Stadieneinteilung erfolgt im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nicht auf Grundlage der TNM-Klassifikation sondern anhand einer 1957 von der amerikanischen Veterans' Affairs Administration Lung Cancer Study Group vorgeschlagenen Einteilung in limited und extensive disease.⁸⁰

Im limitierten Erkrankungsstadium stellt die konkomitante Radiochemotherapie aktuell den Behandlungsstandard dar, hier kommt jedoch eine konventionelle Bestrahlung zur Anwendung; im fortgeschrittenen Stadium kommen systemische Therapien zum Einsatz.⁸¹ Stereotaktische Bestrahlung in Kombination mit Chemotherapie wird bereits zur Behandlung von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom verwendet, eine Überlegenheit gegenüber konventionell fraktionierter Radiotherapie konnte bisher jedoch noch nicht eindeutig gezeigt werden.^{82,83} Dementsprechend geben die aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für Radioonkologie diesbezüglich keine Empfehlung ab.^{84,85} Berichte über die thermische Ablation von kleinzelligen Bronchialkarzinomen sind auf eine geringe Anzahl mit wenigen eingeschlossenen Patienten limitiert; in der klinischen Praxis scheint die thermische Ablation kaum als Therapie eingesetzt zu werden.^{86,87} Laut aktuellen Praxisstandards der Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe liegt im Falle des kleinzelligen Lungenkarzinoms sogar eine Kontraindikation für die Verwendung perkutaner thermischer Ablationsverfahren vor.⁸⁸

(2) Sekundäre Neoplasien der Lunge

Sekundäre Neoplasien, die Metastasen von Primärtumoren nicht-pulmonalen Ursprungs repräsentieren, treten in der Lunge häufiger auf als primäre Tumoren. Für viele Krebsentitäten stellt die Lunge das Organ mit der größten Auftretenswahrscheinlichkeit für Metastasen dar.⁶ Ursächlich hierfür ist unter anderem der Umstand, dass die Lunge vom vollständigen

Herzminutenvolumen und einem Großteil der Lymphe nach Einspeisung in das venöse System durchfließen wird - dies prädestiniert sie für hämatogene und lymphogene Metastasierung.⁸⁹

Die chirurgische Behandlung von Lungenmetastasen kann das Überleben von Krebspatienten positiv beeinflussen. Für verschiedene Tumorhistologien wurden prognostische Faktoren für die Effektivität der Metastasektomie beschrieben; dies können unter anderem Anzahl der resezierten Metastasen, das Vorhandensein weiterer extrathorakaler Metastasen und die Länge des krankheitsfreien Intervalls von der Therapie des Primärtumors bis zum Auftreten von pulmonalen Metastasen sein.⁹⁰⁻⁹⁴

Um Lungenmetastasen chirurgisch behandeln zu können, müssen drei Grundvoraussetzungen erfüllt sein. Erstens muss der Gesundheitszustand des Patienten eine Intubationsnarkose zulassen. Zweitens muss der Tumor bzw. die Tumoren so beschaffen sein, dass eine operative Resektion möglich ist. Drittens muss natürlich der Patient gewillt sein, sich mindestens einem operativen Eingriff und den damit einhergehenden Risiken zu unterziehen. Vor allem in Situationen, in denen einer der vorgenannten Punkte nicht erfüllt ist, stellen perkutane thermische Ablationsverfahren und stereotaktische Bestrahlung mögliche Optionen zur Therapie der Metastasen dar.

De Baere et al. konnten in einer Studie mit einer Kohortengröße von 566 Patienten mit Lungenmetastasen von Primärtumoren verschiedener Histologien zeigen, dass die Radiofrequenzablation von Lungenmetastasen mit chirurgischer Resektion gleichwertige Ergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben erzielen kann. Als Voraussetzung hierfür sehen die Autoren eine restriktive Patientenselektion an - sie berücksichtigten ähnliche Kriterien wie bei chirurgischer Resektion (s.o.).⁹⁵ In einer multizentrischen Phase-II-Studie, die die Behandlung von Lungenmetastasen mit perkutaner Kryoablation evaluierte, war das Gesamtüberleben ein Jahr nach Ablation mit 97,6% vergleichbar mit den Ergebnissen nach Radiofrequenzablation.³⁶ Auch die Mikrowellenablation kann zur perkutanen thermischen Ablation von Lungenmetastasen eingesetzt werden, hier zeigte sich in einer Kohorte von 80 Patienten ein Gesamtüberleben von 91,3% ein Jahr nach Ablation.¹⁵

Die stereotaktische Körperbestrahlung kann ebenfalls zur Behandlung von Lungenmetastasen eingesetzt werden. In Studien variierte das Gesamtüberleben zwei Jahre nach Bestrahlung zwischen 39 und 63%.^{96,97} Die Unterschiede sind zumindest teilweise in einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkohorten zu begründen. Der Anteil an Patienten mit lediglich einer behandelten Metastase und keiner Chemotherapie vor

Bestrahlung war in dem Studienkollektiv, das ein höheres Gesamtüberleben aufwies, jeweils geringer.⁹⁶

Diese Ergebnisse zeigen, dass beide Techniken einen Stellenwert in der Therapie von Lungenmetastasen haben. Es erscheint jedoch schwierig, auf Grundlage der aktuell verfügbaren Studien Therapieempfehlungen mit hohem Evidenzniveau zu geben. Die Studien sind meist retrospektiver Natur und haben verhältnismäßig kleine Patientenkohorten, die häufig Metastasen von Primärtumoren verschiedener Histologien beinhalten. Dies ist eine Variable, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben limitiert, da unterschiedliche Tumorentitäten auch im metastasierten Stadium deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Verlaufsdynamik aufweisen. So liegt beispielsweise die mediane Lebenserwartung unter aktuell leitliniengerechter Therapie für das metastasierte Pankreaskarzinom bei 11,1 Monaten wohingegen sie für das metastasierte Mammakarzinom 33 Monate beträgt.^{98,99} Dementsprechend gestehen die aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für interventionelle Radiologie perkutanen thermischen Ablationsverfahren zwar einen Stellenwert in der Therapie von Lungenmetastasen zu, stufen das Evidenzniveau jedoch nur als mittelgradig ein.^{88,100} Die amerikanische Leitlinie gibt die Stärke seiner Empfehlung als gering an und nennt eine geringe Anzahl von Metastasen mit einem Durchmesser ≤ 3 cm als Anhaltspunkt für eine Therapieentscheidung.

2.2.4. Vor- und Nachteile von Radiofrequenz-, Mikrowellen- und Kryoablation sowie stereotaktischer Bestrahlung im Vergleich

Die Radiofrequenzablation ist unter den Techniken zur perkutanen thermischen Ablation die am längsten etablierte Methode. Dementsprechend liegen hierzu die meisten Daten vor und die sichere sowie effektive Anwendung zur Therapie primärer und sekundärer Lungentumoren wurde häufig beschrieben.⁸⁸

Die Erhitzung des Zielgewebes hängt im Falle der Radiofrequenzablation von der elektrischen und thermischen Leitfähigkeit des die Ablationssonde umgebenden Gewebes ab.¹⁰¹ Die ventilierte Lunge weist aufgrund des hohen Luftanteils im Vergleich zu anderen (soliden) Organen grundsätzlich eine höhere Impedanz auf, die durch die während der Ablation entstehende Koagulationsnekrose weiter erhöht wird. Dies bedingt gemeinsam mit der Herabsetzung der thermischen Leitfähigkeit während der Ablation - vor allem durch Austrocknung und Vernarbung des Zielgewebes - eine limitierte Fähigkeit zur Schaffung größerer Ablationszonen.⁹

Die Mikrowellenablation hat gegenüber der Radiofrequenzablation den Vorteil, unabhängig von der elektrischen Leitfähigkeit zu sein, da die Erhitzung hier auf elektromagnetischen Wellen beruht. Dies ermöglicht die Schaffung größerer Ablationsvolumina, die bei Verwendung der gleichen Ablationssonden ebenfalls konsistenter konfiguriert sind. An dieser Stelle ist jedoch zu unterstreichen, dass die Konfiguration der Ablationszone je nach verwendetem System und dessen Einstellungen von Ablationsenergie und -dauer stark variieren kann.^{102,103} Weiterhin erreicht die MWA im Vergleich zur Radiofrequenzablation höhere Temperaturen im Zielgewebe und die Dauer der einzelnen Ablation ist in der Regel geringer.¹⁰⁴

Nichtsdestotrotz sind alle drei zur perkutanen thermischen Ablation verfügbaren Techniken von der Beschaffenheit des Ablationsgewebes abhängig. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass der sogenannte „heat sink effect“ für jede Technik beschrieben worden ist. Dieses Phänomen bezeichnet die Konvektion thermischer Energie über den Blutstrom von Gefäßen, die in unmittelbarer Nähe des Zieltumors lokalisiert sind. In der Lunge ist dies von besonderer Relevanz, da sie vom vollständigen Herzminutenvolumen durchflossen wird.¹⁰⁵ Da die Deposition von thermischer Energie im Zielgewebe jedoch von substantieller Bedeutung für die Tumorablation ist, kann das Vorliegen eines „heat sink effect“ einen Einfluss auf die Effektivität der Ablation haben. Für RFA und Kryoablation in der Lunge konnte gezeigt werden, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit für Tumoren, die in unmittelbarer Nähe zu Gefäßen mit einem Durchmesser von mehr als 3mm liegen, erhöht ist.^{106–108}

Gegenüber den hitzebasierten Ablationsmodalitäten bietet die Kryoablation den Vorteil, dass die intraprozedurale Visualisierung der Ablationszone mittels CT-Fluoroskopie meist gut möglich ist - sie zeigt sich als Michglasverschattung und spiegelt das eingefrorene Gewebe wider.⁹ Im Rahmen einer experimentellen Studie, die die Kryoablation in der Lunge des Schweins untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass die bildmorphologische Ablationszone hervorragend mit der Zone der Zellnekrose in der pathologischen Untersuchung korreliert.¹⁰⁹ Gemeinsam mit der Möglichkeit die Konfiguration der Ablationszone durch Verwendung mehrerer Ablationssonden zu beeinflussen macht dies die Kryoablation zu einer hervorragend steuerbaren Ablationsmethode.^{9,110} Dies kann beispielsweise bei der Ablation von Tumoren, die sich in direkter Nachbarschaft zu vulnerablen anatomischen Strukturen befinden nützlich sein.^{111,112} Gleichzeitig geht die exzellente Steuerbarkeit der Kryoablation mit einer insbesondere gegenüber der MWA deutlich verlängerten Ablationsdauer und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hämoptysen verglichen mit hitzebasierten Ablationsverfahren einher, da die Induktion eines gewissen Ausmaßes an Gewebshämorrhagie als der Kryoablation inhärent anzusehen ist.^{9,34} Eine weitere positiv hervorzuhebende Eigenschaft der

Kryoablation ist ihr intrinsischer analgetischer Effekt. Im Allgemeinen ist dies bei Ablationen mit dem palliativen Ziel der Schmerzreduktion und im Speziellen bei der Behandlung von in der Nähe der Pleura gelegenen Tumoren vorteilhaft, da hitzebasierte Ablationsverfahren hier mit einem Risiko für intraprozedurale Schmerzen einhergehen.^{9,110}

Die stereotaktische Körperbestrahlung ist im Vergleich zu perkutanen thermischen Ablationsverfahren noninvasiv in dem Sinne, dass zur Therapieadministration keine unmittelbare Verletzung der Körperoberfläche des Patienten notwendig ist, sofern auf das perkutane Einbringen von Goldmarkern zum Tumortracking verzichtet wird.

Trotz ihrer Noninvasivität stellt die stereotaktische Körperbestrahlung jedoch keine komplikationsfreie Therapie dar. Da die therapiebedingten Komplikationen häufig aus der Strahlenbelastung des den Zieltumor umgebenden Gewebes resultieren, sind die zu erwartenden Komplikationen vom Zielorgan abhängig. Die häufigste Komplikation in der stereotaktischen Bestrahlung von Lungentumoren ist die strahleninduzierte Pneumonitis.⁵⁶ In einer Kohorte aus 254 Patienten, die eine in drei Therapiesitzungen aufgeteilte stereotaktische Bestrahlung zur Therapie von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen in den Stadien I - IIB erhielt, betrug die Häufigkeit einer klinisch-relevanten Pneumonitis 9.4%.¹¹³ Weiterhin ist das Komplikationsprofil von der Lage des Zieltumors innerhalb der Lunge abhängig. Die Therapie peripher lokalisierter Tumoren geht mit einem Risiko für Toxizität im Bereich der Thoraxwand einher, dies können unter anderem Schmerzen, Rippenfrakturen sowie Schädigungen der Haut und des Plexus brachialis sein.¹¹⁴ Im Falle zentral lokalisierter Tumoren können Schäden an den zentralen Atemwegen, Ösophagus und Gefäßen auftreten, deren Ausgang potentiell tödlich sein kann, allerdings ist dies nur sehr selten der Fall.¹¹⁵ Generell ist jedoch die Auftretenswahrscheinlichkeit für Komplikationen bei stereotaktischer Bestrahlung zentraler Tumoren erhöht, insbesondere wenn diese Kontakt zu hilär lokalisierten Strukturen des Bronchialbaumes haben.^{116,117}

Verglichen mit der chirurgischen Resektion ist die Invasivität von perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Körperbestrahlung äußerst gering. Dies spiegelt sich auch in der Hospitalisierungsdauer und der Mortalität von Patienten im Zuge des stationären Aufenthaltes und unmittelbar danach wider.

Während die stereotaktische Bestrahlung in der Regel gänzlich als ambulante Therapie durchgeführt werden kann und Patienten nach perkutaner thermischer Ablation meist nur eine Nacht zur stationären Überwachung im Krankenhaus verbleiben, ist nach einer Operation eine längere Hospitalisierung notwendig. So beträgt beispielsweise die Aufenthaltsdauer von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die sich einer Lobektomie unterzogen

haben, durchschnittlich eine Woche.^{118,119} Einhergehend mit der kürzeren Behandlungsdauer im Krankenhaus konnten für das US-amerikanische Gesundheitssystem auch geringere Kosten von perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Bestrahlung verglichen mit der chirurgischen Therapie gezeigt werden.^{120,121} Hinsichtlich der Kostenunterschiede zwischen perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Bestrahlung liegen keine eindeutigen Daten vor.^{122,123}

Für die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes nach Lobektomie zur Therapie von nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen reichen die Angaben in der Literatur von 1,3 - 2,5% und in einer Studie, die die Ergebnisse von 5205 chirurgischen Metastasektomien untersuchte, betrug die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff 1,3%.^{91,119,124} Für die perkutane thermische Lungenablation beträgt dieser Wert 0 - 1,3%^{118,125} und für die stereotaktische Körperbestrahlung 0,7%.¹²⁶ Hinsichtlich der Mortalität im Zeitraum von 30 Tagen nach Therapie von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen im Frühstadium konnte für die stereotaktische Körperbestrahlung ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur chirurgischen Resektion gezeigt werden, der sich unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Patientenalter verstärkte.¹²⁶ Ein weiterer Vergleich der beiden Therapien zeigte darüber hinaus einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die im gleichen Zeitraum beobachteten unerwünschten Wirkungen zu Ungunsten der Resektion.¹²⁷

Die chirurgische Resektion von Anteilen des Lungenparenchyms geht unweigerlich mit einer Reduktion des Lungenvolumens einher.¹²⁸⁻¹³⁰ Dieser Verlust hat auch funktionale Implikationen für die Patienten, die Einsekundenkapazität (FEV1) ist beispielsweise nach Lobektomie um ungefähr 15% reduziert.^{128,131} Weiterhin konnte für chirurgische Lungenresektionen demonstriert werden, dass Einsekundenkapazität und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) Prädiktoren der postoperativen Mortalität sind. Dementsprechend werden die beiden Parameter zur Beurteilung der Operabilität von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im niedrigen Stadium herangezogen.^{61,67,132-134} Demgegenüber konnte für perkutane thermische Ablation und stereotaktische Körperbestrahlung gezeigt werden, dass die Einsekundenkapazität eine höchstens geringfügige Verminderung durch die Therapie erfährt.¹³⁵⁻¹⁴⁰ Dies unterstreicht den weniger radikalen Charakter beider Behandlungsmethoden und ihre Wertigkeit in der Therapie von Patienten, die aufgrund einer Einschränkung der Lungenfunktion keiner chirurgischen Resektion zugeführt werden können. Die allenfalls geringe Schädigung der Lungenfunktion durch perkutane thermische Ablationsverfahren ermöglicht ihren wiederholten Einsatz im Falle von lokaler Tumorrekluzenz oder der Manifestation weiterer Metastasen nach initialer Ablation

ohne das hierbei ein signifikanter Anstieg der Komplikationen zu beobachten ist.^{9,36,141,142} Auch die stereotaktische Körperbestrahlung kann zur Therapie rekurrierter Tumoren oder bei Manifestation weiterer intrapulmonaler Tumoren eingesetzt werden. Die Datenlage hinsichtlich der zu erwartenden Komplikationen ist jedoch unklar. Während einige Autoren den Einsatz als sicher einstufen^{143,144} gibt es auch Berichte über erhöhte Therapietoxizität, die bis zu Todesfällen reichen kann.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Hinsichtlich der Effektivität in der Behandlung von primären Lungentumoren, scheinen perkutane thermische Ablation und stereotaktische Körperbestrahlung gleichwertige Ergebnisse zu zeigen. Eine Studie von Uhlig et. al. verglich die in der amerikanischen National Cancer Database dokumentierten Behandlungsergebnisse von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium I. Zwischen perkutaner thermischer Ablation (1102 Patienten) und stereotaktischer Körperbestrahlung (27732 Patienten) konnte kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein, zwei und fünf Jahre nach Behandlung gezeigt werden.¹⁴⁸ Für die Radiofrequenzablation liegen vergleichende Analysen mit der stereotaktischen Körperbestrahlung vor, die dieses Ergebnis im Setting von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom des Stadium I validieren.^{149,150}

Hinsichtlich der Therapie von Lungenmetastasen liegen keine Meta-Analysen oder andere vergleichende Analysen von perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Bestrahlung vor, was einen Vergleich beider Techniken in diesem Setting erschwert. Betrachtet man exemplarisch die Ergebnisse aus der Behandlung von pulmonalen Metastasen kolorektaler Karzinome, zeigen sich selbst bei Vergleich von mit der gleichen Technik behandelten Patientenkohorten deutliche Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Outcomes - so variiert beispielsweise der Wert für das Gesamtüberleben drei Jahre nach Radiofrequenzablation zwischen 46 und 84%.^{141,151} Zwar liegen für die stereotaktische Körperbestrahlung mit Werten von 51 und 65% für das Gesamtüberleben drei Jahre nach Therapie vergleichbare Werte vor, jedoch erscheinen angesichts der großen Varianz der Ergebnisse valide Aussagen bezüglich der Überlegenheit einer der beiden Techniken zur Therapie von Metastasen einer bestimmten Histologie ohne Meta-Analyse der aktuell vorliegenden Daten unmöglich.^{152,153}

2.2.5. Limitationen thermischer Ablationsverfahren und stereotaktischer Körperbestrahlung

Wie zuvor geschildert, stellen sowohl perkutane thermische Ablation als auch stereotaktische Körperbestrahlung effektive und sichere Optionen zur Therapie primärer und sekundärer Neoplasien der Lunge dar. Trotzdem haben beide Techniken Grenzen in der klinischen Anwendung.

In Bezug auf die therapeutische Effektivität von allen drei aktuell verfügbaren Techniken zur perkutanen thermischen Ablation konnte gezeigt werden, dass die Behandlung größerer Tumoren mit einem erhöhten Risiko für Rezidiv einhergeht.^{15,36,95,154–158} Es konnte ebenfalls demonstriert werden, dass das Überleben im Falle der Ablation nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome vom Durchmesser des Tumors abhängt.^{157,159} Die Abhängigkeit der Therapieeffektivität von der Tumorgöße findet auch in den aktuellen Praxisstandards der Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Berücksichtigung. Die Autoren der Leitlinie konstatieren, dass bei einem Tumordurchmesser von weniger als 2 cm bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden.⁸⁸

Für die stereotaktische Körperbestrahlung stellt ein größerer Tumordurchmesser ebenfalls eine Limitation für die Therapieeffektivität dar. Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit einem Durchmesser von mehr als 5 bzw. 3 cm erwiesen sich als mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und schlechterem Gesamtüberleben assoziiert.^{160–163}

Der Umstand, dass die Therapie von Tumoren, die einen gewissen Durchmesser überschreiten, für perkutane thermische Ablationsverfahren und stereotaktische Körperbestrahlung eine Herausforderung darstellt, sollte dementsprechend in der klinischen Entscheidungsfindung und Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Eine weitere Limitation beider Techniken stellt die Therapie von Tumoren in bestimmten Lokalisationen dar.

Die Behandlung zentraler Tumoren geht aufgrund der anatomischen Nähe zu den vulnerablen Strukturen des Hilus mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher.^{112,115–117,164} Die Kryoablation bietet in diesem Falle wie auch bei Tumoren, die sich in der Nähe zur Pleura befinden, durch ihre Fähigkeit zur Erhaltung der kollagenen Strukturen des ablatierten Gewebes potentiell einen Vorteil.¹⁴ Für die MWA liegen außerdem Hinweise vor, dass zentral lokalisierte Tumoren eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit aufgrund der Nähe zu den großen Blutgefäßen des Hilus und des damit einhergehenden stärkeren „heat sink effect“ besitzen.¹⁵

Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe oder sogar auf dem Zwerchfell aufsitzend befinden, sind häufig aufgrund der Atemexkursion für den Interventionalisten schwierig zu punktieren - in diesem Setting können spezielle Beatmungsmethoden wie die Jet-Ventilation oder die isolierte Ventilation einer Lunge Hilfestellung bieten.^{10,165}

Die Nähe zu Gefäßen stellt für perkutane thermische Ablationsverfahren ebenfalls eine Herausforderung dar, da Tumoren in dieser Lokalisation aufgrund des „heat sink effect“ eine höhere Rezurrenzwahrscheinlichkeit haben.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Die prospektive Evaluation eines Lösungsansatzes für dieses Problem mittels transienter endovaskulärer Okklusion der betreffenden Gefäße resultierte in einer Erhöhung der behandlungsassoziierten Komplikationen und hat deswegen bisher keinen Einzug in die Klinik gehalten.¹⁶⁶

Ziel onkologischer Therapiekonzepte sollte stets die Verlängerung der Lebensdauer unter Wahrung der Lebensqualität des Patienten sein.

Das Gesamtüberleben wird in der klinischen Praxis häufig als Surrogatparameter zur Beurteilung der Therapieeffektivität herangezogen. Es wird im Rahmen von klinischen Studien evaluiert, deren Design variabel ist. Um das Qualitätsniveau klinischer Studien und einhergehend damit die wissenschaftliche Evidenz vorliegender Daten einstuft zu können, gibt es fest definierte Kriterien, die zur Beurteilung herangezogen werden können - diese Kriterien beruhen maßgeblich auf dem Studiendesign.¹⁶⁷ Ein Großteil der zu perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Körperbestrahlung vorliegenden Daten ist retrospektiver Natur und die analysierten Patientenkohorten repräsentieren nicht selten die Erfahrung eines einzelnen Behandlungszentrums mit einer bestimmten Technik. Weiterhin gibt es relativ wenig Studien, die das therapeutische Outcome von mindestens zwei verschiedenen Techniken zur Behandlung einer definierten Tumorentität vergleichen und so die klinische Entscheidungsfindung erleichtern könnten. Dieser Mangel an hochqualitativen Studien bedingt, dass klinische Daten mit dem höchsten Evidenzniveau, das durch Vorliegen von randomisiert-kontrollierten Studien definiert ist, für beide Techniken nicht vorliegen.^{88,100,167,168}

Dies gilt insbesondere in Bezug auf Lungenmetastasen. Hier gibt es kaum Untersuchungen, die die Ergebnisse der Therapie von Metastasen der gleichen Histologie mit unterschiedlichen Techniken vergleichen. Da jedoch die Tumorphistologie einen Einfluss auf das Outcome hat, sind Vergleiche von Studienkollektiven, die sich aus Patienten mit Lungenmetastasen unterschiedlicher Histologie zusammensetzen, nur von geringer Aussagekraft. Ferner werden Patienten mit Lungenmetastasen häufig multimodalen Therapiekonzepten zugeführt, die die

Demonstration eines Überlebensvorteils weiter erschweren. Dementsprechend sehen sowohl die europäische, als auch die amerikanische Fachgesellschaft für interventionelle Radiologie aktuell eine schwache Evidenzlage hinsichtlich des Nutzens von perkutanen thermischen Ablationsverfahren in der Therapie von Lungenmetastasen.^{88,100}

Die für beide Therapieverfahren vorliegenden Limitationen veranschaulichen, dass die sorgfältige Patientenselektion eine komplexe Aufgabe von elementarer Wichtigkeit ist. Dieser Herausforderung kann man sich im klinischen Alltag durch die Vorstellung von Patientenfällen im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards nähern. Unter Einbezug verschiedener Fachdisziplinen können hier die verfügbaren therapeutischen Optionen gegeneinander abgewogen werden. Dies ermöglicht eine präzise Indikationsstellung unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage, der individuellen Patientencharakteristika sowie der lokalen Expertise in der Durchführung der interventionellen Verfahren. Die multidisziplinäre Falldiskussion wird dementsprechend von den Fachgesellschaften für Onkologie, interventionelle Radiologie und stereotaktische Körperbestrahlung empfohlen.^{67,88,100,169}

2.3 Adenoid-zystisches Karzinom der Kopf-Hals-Region

2.3.1. Überblick

Das adenoid-zystische Karzinom ist ein maligner Tumor, der generell selten auftritt und seinen Ursprung in Drüsenepithel hat. Häufigster Manifestationsort des adenoid-zystischen Karzinoms sind die kleinen und großen Speicheldrüsen der Kopf-Hals-Region (Gl. parotis, submandibularis et sublingualis).^{170,171} Eine Resektion des Tumors mit anschließender Bestrahlung stellt aktuell den Therapiestandard dar; (neo-)adjuvante systemische Therapien werden lediglich im Rahmen von klinischen Studien evaluiert.^{65,172} Klinisch wird das adenoid-zystische Karzinom durch protrahierte Verläufe mit gehäuften Auftreten von Lokalrezidiven und hämatogener Metastasierung insbesondere in die Lunge, aber auch in Knochen und Leber charakterisiert.^{4,173} Diese Eigenschaften resultieren in einer schlechten langfristigen Prognose mit limitierten Überlebenschancen der Patienten.^{174,175}

2.3.2. Historie

Erstmals beschrieben wurde das adenoid-zystische Karzinom 1853 durch die Franzosen Robin und Lorain unter dem Namen heteradenischer Tumor. Der deutsch-österreichische Chirurg Theodor Billroth etablierte 1856 die Bezeichnung als Zylindrom und beschrieb 1859 in seiner Publikation „Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen“ das langsame Lokalwachstum bei gleichzeitig hoher Rezidivwahrscheinlichkeit nach chirurgischer Resektion.^{176,177} In der Folge wurde der Tumor immer wieder unterschiedlich benannt und 1930 erstmalig durch den amerikanischen Pathologen Spies als adenoid-zystisches Karzinom bezeichnet.^{176,178} Die Nomenklatur verblieb hiernach allerdings weiterhin uneinheitlich und die Bezeichnung als adenoid-zystisches Karzinom konnte sich erst 1972 durch Aufnahme in die WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumoren abschließend etablieren.^{176,179,180}

2.3.3. Epidemiologie

Tumoren der Kopf-Hals-Region sind selten und repräsentieren in den USA circa 3% aller neu diagnostizierten malignen Tumoren, hiervon machen Tumoren der Speicheldrüsen circa 10% aus.^{181,182} Unter den Speicheldrüsenkarzinomen repräsentiert das adenoid-zystische Karzinom gemeinsam mit dem mucoepidermoiden Karzinom die am häufigsten anzutreffende Histologie.^{171,183,184} Eine Aussage darüber, welche der beiden Entitäten häufiger auftritt scheint aufgrund von Selektionseffekten der einzelnen Behandlungszentren bzw. Tumorregister schwierig.

Die in der Literatur vorhandenen Angaben zur Häufigkeit des adenoid-zystischen Karzinoms schwanken. In einer Studie aus Dänemark, die 952 Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen aus dem Zeitraum von 1990 bis 2005 analysiert hat (hiervon 240 Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom), betrug die Inzidenz 3 Fälle auf eine Million Einwohner.¹⁷¹ Demgegenüber wurde die Inzidenz in einer Studie aus der kanadischen Provinz Nova Scotia, die 130 Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom aus dem Zeitraum von 1979 bis 2008 einschloss, mit 4,5 Fällen auf eine Million Einwohner angegeben.¹⁸⁵ In einer 3026 Patienten umfassenden retrospektiven Studie aus den USA, die Diagnosen aus den Jahren 1973 bis 2007 berücksichtigte, zeigte sich die Inzidenz unabhängig von Geschlecht und Ethnie rückläufig.¹⁷⁰

Insgesamt erkranken geringfügig mehr Frauen als Männer am adenoid-zystischen Karzinom, das Verhältnis beträgt circa 60 : 40.^{170,173} Bei einem Großteil der Patienten wird die Diagnose in der fünften oder sechsten Lebensdekade gestellt, dies spiegelt sich auch in einem medianen

Erkrankungsalter von ungefähr 50 Jahren in den meisten Untersuchungen wider; dennoch kann das adenoid-zystische Karzinom in allen Altersgruppen auftreten.^{4,170,173,174}

2.3.4. Ätiologie und Pathogenese

Bisher ist die Pathogenese des adenoid-zystischen Karzinoms ungeklärt. Aktuell gibt es keine Hinweise auf das Vorliegen genetischer oder umweltbedingter Risikofaktoren. Im Gegensatz zu anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region, die in der Mehrzahl Plattenepithelkarzinome darstellen, konnte kein signifikanter Zusammenhang zu Tabak- und Alkoholkonsum demonstriert werden.^{186–188} Da sich zumindest ein Trend zur Risikoerhöhung bei Rauchern findet, ist ein Zusammenhang mit Tabakkonsum gegebenenfalls aufgrund der Seltenheit des adenoid-zystischen Karzinoms lediglich nicht aufzuzeigen.

Für das adenoid-zystische Karzinom sind eine Vielzahl an genetischen Alterationen beschrieben, deren genaue Rolle in der Pathogenese jedoch oftmals unklar ist.^{189,190}

Persson et al. beschrieben 2009 das Vorliegen einer MYB-NFIB-Genfusion für 6 von 6 untersuchten adenoid-zystischen Karzinomen.¹⁹¹ MYB besitzt eine onkogene Wirkung, die es als Transkriptionsfaktor vermittelt.¹⁹² Folglich scheint die These plausibel, dass der MYB-Überexpression eine Rolle in der Pathogenese des adenoid-zystischen Karzinoms im Sinne einer Treibermutation zukommt.^{191,193} In weiteren Studien konnte eine MYB-Überexpression für 55 bis 97% der analysierten adenoid-zystischen Karzinome gezeigt werden.^{194–196} Ferner scheint eine gesteigerte MYB-Expression spezifisch für das adenoid-zystische Karzinom zu sein, da in den vorliegenden Untersuchungen Speicheldrüsenkarzinome anderer Histologie keine Überexpression zeigten.^{197,198}

2.3.5. Klinische Präsentation

(1) Manifestationsorte

Das adenoid-zystische Karzinom entsteht durch die maligne Entartung von exokrinem Drüsenepithel. Dementsprechend ist eine Manifestation theoretisch an allen Drüsengeweben des menschlichen Körpers möglich. In der Literatur finden sich Berichte über adenoid-zystische Karzinome der Speicheldrüsen, Mamma, Tränendrüsen, Lunge, Zervix, Vulva, Ösophagus, Haut und Prostata.^{199–205}

Nichtsdestotrotz hat der Großteil der beschriebenen adenoid-zystischen Karzinome seinen Ursprung in den großen und kleinen Speicheldrüsen. Die Verteilung auf diese beiden Entstehungsorte wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Einige Autoren beobachteten ein gehäuftes Auftreten in den kleinen Speicheldrüsen^{173,199,206}, wohingegen andere Autoren eine gleichmäßige Verteilung oder sogar ein Überwiegen des Befalls der großen Speicheldrüsen beobachteten.^{170,174,183} Bei Befall der großen Speicheldrüsen ist unklar, ob das adenoid-zystische Karzinom häufiger die Glandula parotis oder submandibularis befällt, als gesichert kann man jedoch ansehen, dass ein Befall der Glandula sublingualis selten ist.^{183,206,207} Bei Manifestation in den kleinen Speicheldrüsen ist der Gaumen am häufigsten betroffen, weiterhin ist ein Befall von Zunge, Wange, Mundhöhle, Sinus, Lippe, Gingiva, Larynx und Pharynx möglich.^{174,199,207}

(2) Symptome

Die durch das adenoid-zystische Karzinom hervorgerufenen Symptome variieren in Abhängigkeit vom Manifestationsort und sind insbesondere initial meist gering ausgeprägt.

Am häufigsten bemerken Patienten eine Raumforderung aufgrund der durch das Tumorwachstum bedingten Gewebszunahme.¹⁹⁹ Der zweithäufigste Konsultationsgrund ist Schmerz. Dies ist durch das typische Wachstumsmuster mit perineuraler Infiltration bedingt und unter den Speicheldrüsenkarzinomen am häufigsten beim adenoid-zystischen Karzinom anzutreffen.^{183,208} Auch Blutungen infolge von Tumorulzerationen, Parästhesien, Paresen, Heiserkeit und Dysphagie können Teil der Symptomatik sein, treten insgesamt jedoch eher selten auf.^{184,208}

(3) Lokalbefall

Charakteristisch für das adenoid-zystische Karzinom ist ein infiltratives und kontinuierlich-progredientes Lokalwachstum.

Die standardisierte Beurteilung der Tumorausdehnung und Einteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (aktuell 8. Auflage).⁶⁹ Diese definiert feste Kriterien zur Einstufung von lokaler Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Metastasierung. In den meisten Publikationen machen die in den T-Stadien I und II diagnostizierten Karzinome einen Anteil von über 50% aus, was einer lokalen Ausdehnung von maximal vier cm entspricht. Dennoch gibt es einen

großen Anteil an Karzinomen, die in T-Stadium 3 oder höher diagnostiziert werden und somit definitionsgemäß das umgebende Gewebe infiltrieren - dies spiegelt das aggressive Lokalwachstum des adenoid-zystischen Karzinoms wider.^{173,174,183,184} Neben der Infiltration der den Tumor umgebenden Weichteile ist bei ausgeprägten Lokalbefunden auch ein Befall von Knochen, Orbita, Haut sowie der Schädelbasis und ihrer benachbarten Strukturen (Dura und Sinus durae matris) möglich.^{173,207} Amit et al. konnten eine häufigere lokale Invasion benachbarter Gewebsstrukturen bei Manifestation in den paranasalen Sinus beobachten.¹⁷³ Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass in dieser Lokalisation weniger Bindegewebe durchwachsen werden muss, bis andere angrenzende Strukturen erreicht werden.

Ein weiteres Charakteristikum des lokalen Wachstums des adenoid-zystischen Karzinoms ist die perineurale Invasion. Hierbei breitet sich der Tumor entlang in seiner Umgebung befindlicher Nerven aus. Bei Diagnosestellung weisen bis zu 48% der Karzinome eine histologisch gesicherte perineurale Invasion auf.¹⁷³ Daten von Kokemueller et al. zeigten einen erhöhten Anteil von Tumoren mit perineuraler Invasion bei Vorliegen eines T-Stadiums von drei oder größer.²⁰⁶ Dies legt nahe, dass eine Abhängigkeit der perineuralen Invasion vom Ausmaß des Lokalbefalls besteht.

(4) Metastasierungswege und -orte

Das adenoid-zystische Karzinom metastasiert häufig. Hierbei muss zwischen lymphogenen und hämatogenen Metastasen unterschieden werden.

Lymphogene Metastasen treten selten auf und finden sich entsprechend des Lymphabflusses der Kopf-Hals-Region in den zervikalen Lymphknoten. Bei Diagnosestellung weist weniger als ein Fünftel der Patienten einen Lymphknotenbefall auf.^{173,199}

Hämatogene Metastasen treten insgesamt häufiger als lymphogene Metastasen auf, auch wenn sie bei Diagnosestellung seltener zu detektieren sind.^{174,207} In den meisten Fällen besteht eine Latenz von mehreren Jahren zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der Diagnose von Metastasen; ein Auftreten von Metastasen ist sogar mehr als 20 Jahre nach Diagnosestellung möglich.^{4,173,174} Der relativ lange Zeitraum bis zur Diagnose von Metastasen ist vermutlich durch zwei Umstände bedingt. Erstens weist das adenoid-zystische Karzinom im Vergleich zu anderen Malignomen eine geringere Wachstumsdynamik auf - Umeda et al. stellten in ihrer Untersuchung eine Tumorverdopplungszeit von 393 Tagen für Metastasen fest.²⁰⁹ Zweitens wurde ein Teil der vorliegenden Untersuchungen vor über 20 Jahren publiziert

und bietet somit Grund zur Annahme, dass die Detektion von Metastasen mit heutzutage standardmäßig angewandten schnittbildgebenden Verfahren unter Umständen früher möglich gewesen wäre.

Angaben über die genaue Häufigkeit von Fernmetastasen in der Literatur schwanken zwischen 14 und 55%.^{173,210} Am häufigsten filiarisiert das adenoid-zystische Karzinom in die Lunge. Patienten mit solitären Lungenmetastasen machen den größten Anteil innerhalb der Gruppe von Patienten mit Fernmetastasen aus; in einer Untersuchung von 467 Patienten entwickelten 31% während des Nachbeobachtungszeitraumes Metastasen und 75% dieser Patienten wiesen solitäre Lungenmetastasen auf.^{173,174} Weitere Manifestationsorte hämatogener Metastasen sind Knochen, Leber, Gehirn, Pleura, Niere und Haut.^{207,211} Präzise Aussagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Metastasierung in diese Organe sind aufgrund des seltenen Auftretens und der meist geringen Patientenzahl der in der Literatur beschriebenen Kohorten schwierig. In einer multizentrischen Untersuchung von 489 Patienten fanden sie sich bei weniger als 5% der Patienten.¹⁷³

2.3.6. Diagnostik

(1) Diagnosesicherung

Bei Erstkonsultation muss eine sorgfältige Anamnese erhoben werden, die neben Art und Dauer von Symptomen auch bisherige Tumorerkrankungen, Gewichtsverlauf und die Exposition gegenüber Kanzerogenen abfragen sollte. Die sich anschließende körperliche Untersuchung beinhaltet neben Evaluation der Größe, Verschieblichkeit und Druckschmerzhaftigkeit der Raumforderung auch die Untersuchung der zervikalen Lymphknoten, das Erheben eines Hirnnervenstatus und den Ausschluss anderer malignitätssuspekter Läsionen.²¹² Zur Validierung und tiefergehenden Beurteilung der in der körperlichen Untersuchung erhobenen Befunde kann insbesondere für Tumoren der großen Speicheldrüsen die Sonographie herangezogen werden; auch eine Beurteilung der zervikalen Lymphknoten ist hierdurch möglich.²¹³ In der Abklärung von Raumforderungen, die sich außerhalb der Mundhöhle finden, haben konventionelle Rhinoskopie und Laryngoskopie weiterhin ihren Stellenwert. Bei Bedarf können diese durch flexible Endoskopie ergänzt werden.²¹⁴

Anschließend muss Tumorgewebe zur pathohistologischen Diagnosestellung gewonnen werden. Hierfür stehen mit Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie zwei unterschiedliche

Methoden zur Verfügung. Beide besitzen eine hohe diagnostische Wertigkeit, die durch die sonographische Steuerung der Gewebegewinnung erhöht werden kann.^{215,216} Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ist die Stanzbiopsie bei fehlenden Hinweisen für eine erhöhte Komplikationsrate der Feinnadelpunktion überlegen.²¹⁷⁻²¹⁹

(2) Histologie

Die histologische Beurteilung erfolgt nach der vierten Auflage der WHO-Klassifikation von Tumoren der Speicheldrüsen. Die Klassifikation unterscheidet 22 Karzinome sowie elf benigne Tumoren.²²⁰ Für das adenoid-zystische Karzinom lassen sich anhand unterschiedlicher Wachstumsmuster drei histologische Subtypen unterscheiden. Ein gemischtes Vorkommen mehrerer Subtypen in einem Präparat ist möglich, die definitive Zuordnung erfolgt in diesem Fall zu dem Subtyp, der den größten Anteil hat. Aus zytologischer Perspektive bestehen alle drei Subtypen aus zwei Zelltypen: gangartige Epithelzellen und modifizierte Myoepithelzellen.²⁰⁷

Der cribriforme Subtyp ist am häufigsten anzutreffen und setzt sich aus Nestern isomorpher Tumorzellen zusammen, die von zylinderförmigen Pseudozysten durchzogen sind. Die im Zellverband wie ausgestanzt wirkenden Pseudozysten beinhalten Proteoglykane sowie Bestandteile von Basalmembranen und sind namensgebend für den historischen Begriff des Zylindroms gewesen.^{4,174,207}

Der tubuläre Subtyp weist in hyalinem Stroma eingebettete Tubuli auf, die von zwei Zellreihen ausgekleidet sind. Im Lumen der Tubuli findet sich teilweise hyalines Material. Von allen drei Subtypen gilt das tubuläre Wachstumsmuster als am besten differenziert, da es wenig zytologische Atypien zeigt. Dieser Umstand kann bei der Bewertung von Biopsien Schwierigkeiten bereiten. In der Evaluation chirurgischer Resektate ist jedoch aufgrund der Invasion eine sichere Diagnose möglich.^{207,221}

Der solide Subtyp zeichnet sich durch multiple Verbände solider Zellen aus, die gegebenenfalls eine zentrale Nekrose aufweisen. Gangartige Zellformationen finden sich lediglich selten in den soliden Zellnestern. Im Vergleich zu den beiden anderen Subtypen lassen sich häufiger Kernpleomorphien und Mitosen beobachten.^{207,221}

Aufgrund der Seltenheit des adenoid-zystischen Karzinoms ist die sichere histologische Diagnosestellung selbst für erfahrene Pathologen eine Herausforderung. Ueda et al. führten eine Nachuntersuchung von 219 initial als adenoid-zystischen Karzinomen eingestuft

Tumoren durch. Die erneute histologische Auswertung durch auf Speicheldrüsentumoren spezialisierte Pathologen ergab, dass 21 Tumore (9,6%) fälschlicherweise als adenoid-zystisches Karzinom diagnostiziert wurden. Hierunter fanden sich sechs benigne Tumoren, wovon drei nach chirurgischer Resektion mit adjuvanter Radiatio behandelt wurden.²²² Immunhistochemische Untersuchungen und der Einsatz von Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung können die Diagnose erleichtern.^{223,224} Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse von Ueda et al., dass in unsicheren Fällen die Einsendung von Gewebeproben in eine Pathologie mit Erfahrung in der Differenzialdiagnostik von Speicheldrüsentumoren erfolgen sollte, um Übertherapie zu verhindern.

(3) Staging

Aufgrund der Seltenheit des adenoid-zystischen Karzinoms gibt es kaum Empfehlungen zu routinemäßig durchzuführenden Staging-Untersuchungen. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren lediglich drei Leitlinien von ASCO, NCCN und der Fachgesellschaft des Vereinigten Königreichs, die generelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Tumoren der Speicheldrüsen geben. Hierin sind jedoch kaum dezidierte Empfehlungen für das Management des adenoid-zystischen Karzinoms beinhaltet.^{172,225,226} Zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung besitzt die kontrastmittelunterstützte MRT dank ihrer exzellenten Charakterisierung von Weichteilen und fehlender Strahlenbelastung die höchste Wertigkeit. Diese Eigenschaft ist beispielsweise in der Beurteilung der perineuralen Invasion von Vorteil. Dementsprechend wird von den ASCO- und NCCN-Leitlinien eine Beurteilung des Primärtumors mittels MRT empfohlen.^{172,225} Zur Abklärung einer fraglichen knöchernen Invasion stellt allerdings die CT das diagnostische Mittel der Wahl dar.^{213,227,228} Zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik kann bei fortgeschrittenem Lokalbefund oder erhöhter Wahrscheinlichkeit für Metastasen die Anfertigung eines PET-CTs erfolgen.^{225,229}

2.3.7. Therapie

(1) Therapie des Primärtumors

(a) Lokaltherapie

(i) Resektion

Die aktuell vorhandenen Leitlinien empfehlen einstimmig die vollständige chirurgische Resektion zur Therapie des Primärtumors. Konkrete Empfehlungen zum Ausmaß der Resektion werden nicht gegeben, jedoch sollten tumorfreie Schnittränder angestrebt werden. Dies kann durch die intraoperative Anfertigung von Schnellschnitten bestätigt werden.^{172,225} In der klinischen Praxis sind die Möglichkeiten zur chirurgischen Resektion durch fortgeschrittenes Lokalwachstum oder chirurgisch schwer zugängliche Tumorlokalisationen limitiert. Es scheint, dass eine R0-Resektion in mindestens einem Drittel der Fälle nicht zu erreichen ist.^{206,230} Bezüglich einer simultanen Neck Dissection herrschen ambivalente Empfehlungen. Während die ASCO sie für alle high grade Karzinome (diesem ist das adenoid-zystische Karzinom zuzuschlagen) empfiehlt, spricht sich das NCCN nur für die regelhafte Durchführung bei Tumoren in den T-Stadien 3 und 4 aus.^{172,225}

Im Falle eines Lokalrezidivs wird eine multidisziplinäre Reevaluation des Falls empfohlen. Sollte das Rezidiv als resektabel eingestuft werden, stellt die erneute Resektion die Therapie der Wahl dar. Sollte das Rezidiv hingegen als irresektabel eingestuft werden, wird eine Bestrahlung mit individueller Entscheidung über eine Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen.^{172,225}

(ii) Adjuvante Radiatio

Die Neigung des adenoid-zystischen Karzinoms zur Entwicklung von Lokalrezidiven, führte bereits frühzeitig zum Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie mit dem Ziel einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle.^{175,231} Während die lokale Tumorkontrolle durch die Applikation einer adjuvanten Radiotherapie verbessert werden kann, ist umstritten, ob dies für alle Tumoren ebenfalls in einem Überlebensvorteil resultiert.^{170,173,206,232,233}

Nichtsdestotrotz wird von ASCO und NCCN eine adjuvante Radiotherapie für alle adenoid-zystischen Karzinome unabhängig von lokaler Tumorausdehnung und Vollständigkeit der chirurgischen Resektion empfohlen.^{172,225} Beide Fachgesellschaften sprechen sich für einen

Beginn der Radiotherapie innerhalb von höchstens acht Wochen nach chirurgischer Resektion und die Verwendung konformaler, photonenbasierter Verfahren wie zum Beispiel der intensitätsmodulierten Radiotherapie aus. Das NCCN empfiehlt eine Dosis von 60 - 66 Gy in Fraktionen von zwei Gy über einen Zeitraum von sechs bis sieben Wochen.

(b) Systemische Therapie

Der Wert systemischer Therapien zur Therapie nicht metastasierter adenoid-zystischer Karzinome ist gering. Generell sind evidenzbasierte Empfehlungen aufgrund der Tatsache, dass keine randomisiert-kontrollierten klinischen Studien vorliegen und die Kohortengröße der publizierten Studien meist klein ist, kaum zu formulieren.²³⁴ Bisher konnte zwar demonstriert werden, dass eine adjuvante Radiochemotherapie die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv senken kann, allerdings zeigte sich unabhängig vom Ausmaß der lokalen Tumorausdehnung kein Vorteil für das Gesamtüberleben.^{235,236} Dementsprechend sprechen sich die aktuellen Leitlinien nicht für eine adjuvante systemische Therapie aus.^{172,225}

(2) Therapieoptionen bei metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom

(a) Systemische Therapie

Im Falle einer Metastasierung existiert keine generelle Empfehlung zur Initiation einer systemischen Therapie. Ähnlich wie für die systemische Therapie bei nicht-metastasiertem adenoid-zystischem Karzinom sind aufgrund der Seltenheit des Karzinoms lediglich wenige Studien von geringer Kohortengröße publiziert. ASCO und NCCN empfehlen - sofern möglich - einen Einschluss in klinische Studien sowie eine individuelle Therapieauswahl unter Berücksichtigung von Patienten- und Tumorcharakteristika, hierzu zählen beispielsweise Alter, Funktionszustand und histologischer Tumortyp.^{172,225}

Generell sind die Ansprechraten auf systemische Therapien niedrig und liegen bis auf wenige Ausnahmen teilweise deutlich unter 30%. Eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid, Cisplatin und Doxorubicin wurde im vergangenen Jahrtausend in vier klinischen Studien evaluiert und zeigte eine Ansprechrate von 25%.²³⁴ Einhergehend mit der fortschreitenden Etablierung zielgerichteter Therapien stieg seit Beginn der 2000er Jahre auch die Anzahl an Studien, die die Wirksamkeit von Stoffen dieser Substanzklasse (häufig Tyrosinkinaseinhibitoren) evaluierten.²³⁷ Bisher zeigte der Multikinaseinhibitor Lenvatinib die

besten Behandlungsergebnisse. In einer Studie von 32 Patienten mit fortschreitendem, rekurrenten oder metastatischem adenoid-zystischen Karzinom zeigten fünf ein Teilansprechen, was einer Ansprechrates von 16% entspricht. Zu berücksichtigen ist jedoch ebenfalls die hohe Rate an Nebenwirkungen, die für 62,5% der Patienten eine Hospitalisierung nach sich zog.²³⁸ Eine Studie, die 72 Patienten mit rekurrentem oder metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom einschloss, welche zwischen 2001 und 2019 behandelt wurden, konnte keinen Überlebensvorteil für verschiedene systemische Therapien zeigen.²³⁹ Diese Daten illustrieren, dass eine effektive systemische Therapie des metastasierten adenoid-zystischen Karzinoms weiterhin eine Herausforderung darstellt.

Vor diesem Hintergrund kommt der translationalen Forschung zur Entwicklung und Evaluation neuer systemischer Therapiekonzepte eine entscheidende Rolle zu. Die für Patienteninformation und Bündelung der Forschungsaktivitäten gegründete Adenoid Cystic Carcinoma Research Foundation (ACCRF) listet aktuell circa 15 klinischen Studien, in denen Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom zur systemischen Therapie eingeschlossen werden können.²⁴⁰ Es ist lediglich eine ungefähre Angabe möglich, da die Information, ob noch Patienten rekrutiert werden, nicht für alle Studien vorliegt.

(b) Lokale Therapie

Die ASCO spricht für den Fall, dass fünf oder weniger Metastasen vorliegen, die Empfehlung aus, Patienten eine lokal ablativ Therapie anzubieten. Hierbei werden chirurgische Metastasektomie und stereotaktische Körperbestrahlung als Optionen genannt.²²⁵ Das NCCN sieht die selektive Metastasektomie neben systemischer Therapie und palliativen Therapieansätzen als mögliche therapeutische Option an, versieht dies allerdings mit dem Hinweis, dass über die Angemessenheit der Intervention Uneinigkeit herrscht.¹⁷²

(i) Pulmonale Metastasen

Die chirurgische Resektion von Lungenmetastasen kann das Überleben von Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Histologien verlängern.^{91–93} Weiterhin wurde für das adenoid-zystische Karzinom gezeigt, dass Metastasen sich negativ auf das Überleben auswirken.^{173,174} Da das adenoid-zystische Karzinom präferenziell in die Lunge metastasiert, liegen gegenwärtig drei Publikationen vor, die über Ergebnisse aus der chirurgischen Behandlung von 20, 9 und 109 Patienten mit Lungenmetastasen berichten.^{241–243} In den drei

Untersuchungen betrug das mediane Gesamtüberleben 78, 72 und 91 Monate. Dies liegt über einem Wert von 44 Monaten, der in einer Studie, die 467 Patienten einschloss, für 108 Patienten mit Lungenmetastasen ermittelt wurde.¹⁷⁴ Während Bobbio et al. zu der Schlussfolgerung gelangen, dass die chirurgische Resektion pulmonaler Metastasen keinen Stellenwert in der Therapie des adenoid-zystischen Karzinoms besitzt, sehen Locati et al. sowie Girelli et al. für sorgfältig selektionierte Patientenkollektive Vorteile durch die Metastasektomie. Locati et al. betonen, dass ideale Kandidaten ein langes krankheitsfreien Intervall und eine geringe Anzahl an Metastasen aufweisen.²⁴¹ Girelli et al. sprechen sich bei Vorliegen eines krankheitsfreien Intervalls von über 36 Monaten und der Möglichkeit einer vollständigen chirurgischen Resektion für die Durchführung einer Metastasektomie aus.²⁴³

Neben den Berichten über die chirurgische Resektion liegt auch eine Studie über die Therapie von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms mittels RFA vor. Iguchi et al. berichteten über neun Patienten, die sich insgesamt 30 RFA-Sitzungen unterzogen, in denen 45 Lungenmetastasen erfolgreich ablatiert wurden. Für sechs der neun Patienten konnte eine Ablation aller vorhandenen Metastasen vorgenommen werden und die Autoren berichten über eine durchschnittliche Überlebenszeit von 106 Monaten.²⁴⁴

Für die Behandlung von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms mittels stereotaktischer Körperbestrahlung liegen gegenwärtig keine Daten vor.

(ii) Nicht-pulmonale Metastasen

Neben der Lunge kann das adenoid-zystische Karzinom in Knochen, Leber, Gehirn, Pleura, Niere und Haut metastasieren. Metastasen in den vorgenannten Organen treten seltener als pulmonale Metastasen und häufig in Kombination mit diesen auf.²⁴⁵ Aufgrund dieses Umstandes finden sich in der Literatur lediglich Einzelfallberichte über die chirurgische oder multimodale Therapie nicht pulmonaler Metastasen.^{246–251} Teilweise wird in diesen Artikeln auch über Patienten berichtet, deren Primärtumor nicht in der Kopf-Hals-Region lokalisiert war. Belastbare Schlüsse oder gar Handlungsempfehlungen aus den vorliegenden Berichten zu ziehen ist aufgrund der geringen Anzahl sowie der Heterogenität der beschriebenen klinischen Situationen unmöglich. Nichtsdestotrotz zeigen die Fallberichte, dass auch intensivere Therapieansätze in distinkten klinischen Situationen einen Vorteil für Patienten darstellen können.

2.3.8. Nachsorge

Nach Therapieabschluss stellt sich die Frage, in welcher Form Patienten einer strukturierten Nachsorge zuzuführen sind. Entscheidend sind hier Dauer, Intervall zwischen den Nachuntersuchungen und die konkret zu ergreifenden diagnostischen Maßnahmen.

Im Zeitraum unmittelbar nach der initialen Resektion empfiehlt das NCCN eine klinische Untersuchung im Intervall von vier bis acht Wochen nach der Behandlung. Diese Untersuchung sollte neben einer Anamnese die Erhebung eines vollständigen HNO-Status inklusive Palpation der Lymphabflusswege sowie konventioneller und fiberoptischer Spiegelung beinhalten.¹⁷² Hinsichtlich der ersten Bildgebung nach Abschluss der Behandlung wird die Anfertigung eines PET-CT oder einer kontrastmittelverstärkten MRT oder CT nach drei Monaten (ASCO) bzw. drei bis sechs Monaten (NCCN) empfohlen.^{172,225} In Studien, die die diagnostische Wertigkeit der PET-CT in der Nachuntersuchung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region evaluierten, zeigten sich eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Detektion residueller oder rekurrenter Krankheitsaktivität; dementsprechend formuliert das NCCN eine Präferenz für die Anfertigung einer PET-CT gegenüber anderen Untersuchungsmethoden.^{252,253} Die ACCRF empfiehlt die Anfertigung eines PET-CT lediglich bei inkompletter Resektion oder Erkrankung in Stadium IV, ansonsten sieht es ein regelmäßiges Monitoring mittels Hals-MRT und CTs des Thorax und Abdomen als ausreichend an.²⁵⁴

Für die Abfolge der weiteren klinischen Nachuntersuchungen empfiehlt das NCCN folgendes Schema:

Zeitraum	Intervall zwischen den klinischen Nachuntersuchungen
Jahr 1 nach Behandlungsabschluss	alle 1-3 Monate
Jahr 2 nach Behandlungsabschluss	alle 2-6 Monate
Jahre 3 bis 5 nach Behandlungsabschluss	alle 4-8 Monate
Mehr als 5 Jahre nach Behandlungsabschluss	alle 12 Monate

Tabelle 1: Vom NCCN empfohlenes Schema für die Nachsorge von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region¹⁷²

Die ASCO skizziert zwar kein vergleichbares Schema, empfiehlt jedoch Patienten eine jährliche klinische Nachuntersuchung im Zeitraum von über fünf Jahren nach Abschluss der Behandlung anzubieten.

Bezüglich der im weiteren Verlauf anzufertigenden radiologischen Untersuchungen divergieren die Empfehlungen von NCCN, ASCO und ACCRF. Die ASCO rät zur Bildgebung der durch den Primärtumor betroffenen Region mittels CT oder MRT sowie des Thorax mittels CT alle sechs bis zwölf Monate in den ersten zwei Jahren. Danach spricht sie sich für weitere bildgebende Diagnostik bei entsprechenden Hinweisen in der klinischen Untersuchung aus. Darüber hinaus weist sie auf die Möglichkeit hin, bei Patienten, die einen Tumor mit high grade Histologie haben (das adenoid-zystische Karzinom zählt hierzu), zur Überwachung jährlich CTs des Thorax anzufertigen. Das NCCN wiederum empfiehlt weitere bildgebende Untersuchungen lediglich bei Vorliegen von besorgniserregenden Symptomen, die nicht weiter definiert werden. Die ACCRF rät zur Anfertigung von MRTs der Kopf-Hals-Region sowie CT des Thorax in Intervallen von sechs bis zwölf Monaten und sieht eine lebenslange Überwachung als berechtigt an. Insbesondere vor dem Hintergrund der Neigung zur ausgesprochen späten Manifestation von Rezidiven scheint eine lebenslange Nachsorge von Patienten nicht ungerechtfertigt. Zu berücksichtigen ist dabei neben der Tatsache, dass ungeklärt ist, ob dies in einem Überlebensvorteil für Patienten resultiert, selbstverständlich auch der Wunsch des Patienten.

2.3.9. Verlauf und Prognose

Das adenoid-zystische Karzinom zeigt zwar im Vergleich zu anderen Malignomen eine geringere Wachstumsdynamik, neigt dafür jedoch zu Lokalrezidiven und spätem Auftreten hämatogener Metastasen. Hieraus resultiert eine gute kurz- bis mittelfristige und gleichzeitig schlechte langfristige Prognose, die sich auch in den Überlebensraten widerspiegelt. So halbiert sich die Überlebensrate im Intervall von fünf bis 15 Jahren nach Diagnosestellung nahezu (85,6% vs. 50,6%; 71% vs. 37%).^{174,206} In bisherigen Untersuchungen zeigten verschiedene Faktoren einen Einfluss auf das Gesamtüberleben und dementsprechend erscheint eine Erklärung dieser Beobachtung ausschließlich durch Tode nicht onkologischer Ätiologie wenig plausibel.

Eine Korrelation zwischen fortgeschrittener lokaler Ausbreitung, repräsentiert durch ein höheres T-Stadium, und schlechterer Prognose konnte mehrmals demonstriert werden.^{255,256}

Neben der Prognoseverschlechterung gehen fortgeschrittene Lokalbefunde auch mit Schwierigkeiten in der operativen Initialversorgung des Primärtumors einher. Eine R0-Resektion ist in Abhängigkeit von Tumorausdehnung sowie -lokalisierung aufgrund der zu erwartenden Funktionsverluste bei Anstreben tumorfreier Resektionsränder oftmals nicht möglich. Nichtsdestotrotz zeigte der Resektionsstatus einen Vorteil für das Überleben.^{173,245} Weiterhin zeigten einige Autoren, dass eine Lokalisation des Primärtumors im Nasenantrum oder den paranasalen Sinus mit einer verkürzten Lebensdauer assoziiert ist.^{173–175,256} Die R0-Resektibilität von Tumoren in diesen beiden Lokalisationen ist durch deren Wachstumsmuster mit submuköser Ausbreitung, perineuraler Invasion und Infiltration benachbarter Strukturen limitiert.¹⁷⁵ Vor diesem Hintergrund ist die schlechtere Prognose von Karzinomen des Nasenantrums und der Nasennebenhöhlen zumindest anteilig durch deren erschwerte chirurgische Therapie zu erklären.

Nach initialer Resektion des Primärtumors treten häufig Lokalrezidive auf - die genauen Angaben über den Anteil an Patienten, der hiervon betroffen ist, schwanken mit Werten von 17 bis 67% erheblich.^{173,199} Da das Auftreten eines Lokalrezidivs auch noch über zehn Jahre nach initialer Resektion möglich ist, sind die abweichenden Angaben über die Lokalrezidivrate zumindest teilweise auf die Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit verschiedener Patientenkollektive zurückzuführen.¹⁹⁹ Einige Autoren sind der Ansicht, dass das gehäufte Auftreten von Lokalrezidiven mit der Tendenz des adenoid-zystischen Karzinoms zur perineuralen Invasion zusammenhängt.^{257,258} Aus diesem Grund wird in einigen Studien eine standardmäßige adjuvante Radiotherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle postuliert. Zwar lässt sich das Risiko für ein Lokalrezidiv durch adjuvante Radiotherapie signifikant senken, ob hiermit allerdings auch ein Überlebensvorteil verbunden ist, bleibt umstritten.^{233,255,259,260} Ellington et al. konnten in einer Studie, die 3026 Patienten aus dem Zeitraum von 1973 bis 2007 einschloss, keine Verbesserung des Überlebens durch Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie zeigen. Lee et al. demonstrierten demgegenüber in einem Kollektiv von 1784 Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom der großen Speicheldrüsen aus den Jahren 2004 bis 2012 einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit adjuvanter Radiotherapie behandelt wurden. Weiterhin zeigte sich in dieser Studie, dass der Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwar unabhängig von der Größe des Primärtumors vorteilhaft ist, jedoch keinen statistisch signifikanten Effekt bei initialer R0-Resektion hat.²³³

Neben der lokalen Tumorkontrolle des Primarius hat auch eine Metastasierung einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Die Überlebensraten zwischen Patienten mit und

ohne Metastasierung unterscheiden sich bereits nach 5 Jahren (69 vs. 85%) und divergieren nach 15 Jahren noch stärker (27 vs. 58%).^{173,174} Da größere Tumoren eine stärkere Tendenz zur Metastasierung haben, kann das verringerte Überleben in höheren T-Stadien anteilig hierdurch erklärt werden.¹⁷⁴ Innerhalb des Patientenkollektivs mit Metastasen ist eine weitere Risikostratifizierung anhand der Lokalisation der Metastasen möglich. Lungenmetastasen zeigten im Vergleich zu Metastasen in anderen Organen einen besseren Outcome; in einer Untersuchung von Gao et. al aus 2013 betrug das mediane Überleben nach Diagnose von Lungenmetastasen 44 Monate wohingegen es für Metastasen in anderen Organen lediglich 8 Monate betrug.^{173,174,210}

Tumoren des soliden histologischen Subtyps zeigen eine im Vergleich zu Tumoren des kribriformen und tubulären Subtyps geringere Differenzierung, die sich unter anderem in vergrößerter Zellpleomorphie und dem gehäuften Auftreten von Mitosen zeigt. Diese histologischen Merkmale einer aggressiveren Tumorbilogie finden klinisch in verringertem Überleben von Patienten mit Tumoren des soliden Subtyps Ausdruck.²⁶¹ Als Mediatoren der schlechteren Prognose können das signifikant häufigere Auftreten von Metastasen und eine Neigung zu Lokalrezidiven angesehen werden.^{174,211,262}

3. **Originalartikel: *Leppelmann K, Levesque V, Bunck A*: Outcomes following percutaneous microwave and cryoablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A bi-institutional retrospective cohort study (Annals of Surgical Oncology. 2021 oct; 28(11): 5829-5839)**



Outcomes Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Lung Metastases from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Bi-Institutional Retrospective Cohort Study

Konstantin S. Leppelmann, Cand. Med.^{1,4}, Vincent M. Levesque, MA², Alexander C. Bunck, MD⁴, Alexis M. Cahalane, MD^{1,5}, Michael Lanuti, MD^{3,5}, Stuart G. Silverman, MD^{2,5}, Paul B. Shyn, MD^{2,5}, and Florian J. Fintelmann, MD^{1,5} 

¹Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ²Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; ³Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ⁵Harvard Medical School, Boston, MA

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to report outcomes following percutaneous microwave and cryoablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck.

Material and Methods. This bi-institutional retrospective cohort study included 10 patients (6 females, median age 59 years [range 28–81]) who underwent 32 percutaneous ablation sessions (21 cryoablation, 11 microwave) of 60 lung metastases (median 3.5 tumors per patient [range 1–16]) from 2007 to 2019. Median tumor diameter was 16 mm [range 7–40], significantly larger for cryoablation (22 mm, $p = 0.002$). A median of two tumors were treated per session [range 1–7]. Technical success, local control, complications, and overall survival were assessed.

Results. Primary technical success was achieved for 55/60 tumors (91.7%). Median follow-up was 40.6 months (clinical) and 32.5 months (imaging, per tumor). Local control at 1, 2, and 3 years was 94.7%, 80.8%, and 76.4%, respectively,

and did not differ between ablation modalities. Five of fifteen recurrent tumors underwent repeat ablation, and secondary technical success was achieved in four (80%). Assisted local tumor control at 1, 2, and 3 years was 96.2%, 89.8%, and 84.9%, respectively. Complications occurred following 24/32 sessions (75.0%) and 63.2% Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) lower than grade 3. Of 13 pneumothoraces, 7 required chest tube placements. Hemoptysis occurred after 7/21 cryoablation sessions, and bronchopleural fistula developed more frequently with microwave ($p = 0.037$). Median length of hospital stay was 1 day [range 0–10], and median overall survival was 81.5 months (IQR 40.4–93.1).

Conclusion. Percutaneous computed tomography-guided microwave and cryoablation can treat lung metastases from ACC of the head and neck. Complications are common but manageable, with full recovery expected.

Keywords Percutaneous ablation · Lung metastasis · Adenoid cystic carcinoma · Microwave ablation · Cryoablation · Computed tomography guidance

Paul B. Shyn and Florian J. Fintelmann contributed equally in their respective roles.

© Society of Surgical Oncology 2021, corrected publication 2022

First Received: 23 November 2020
Accepted: 27 January 2021
Published Online: 23 February 2021

F. J. Fintelmann, MD
e-mail: fintelmann@mgh.harvard.edu

Adenoid cystic carcinoma (ACC) of the head and neck is a rare malignant tumor most commonly arising from the minor and major salivary glands.¹ ACC accounts for 1% of all head and neck cancers and often metastasizes, most commonly to the lungs.² Uncontrollable metastatic disease is the key threat to survival in patients with ACC since systemic treatment options are few and often not efficacious.^{1,3} Therefore, local therapies are an important tool in the treatment of patients with metastatic ACC.⁴

Iguchi et al. reported on percutaneous computed tomography (CT)-guided radiofrequency ablation (RFA) of 45 pulmonary metastases from ACC in nine patients treated up to 2013.⁵ Ablative modalities for percutaneous image-guided thermal ablation of pulmonary metastases have since evolved and now also include microwave ablation (MWA) and cryoablation.^{6,7} Compared with RFA, MWA is able to create larger and more consistent ablation zones in the lung.⁸⁻¹⁰ An additional benefit of MWA over RFA is shorter treatment times. Cryoablation allows for intraprocedural visual monitoring of the ablation zone and elicits less pain than the heat-based ablation techniques (RFA and MWA), a feature especially relevant for the treatment of subpleural, pleural, and chest wall tumors.^{11,12} While all three ablative modalities have been used to treat primary lung cancer and various pulmonary metastases, to our knowledge there are no published series on microwave and cryoablation of lung metastases from ACC.^{6,13-18}

The purpose of this study was to report and compare the outcomes following treatment of lung metastases from ACC with percutaneous microwave and cryoablation at two institutions.

MATERIALS AND METHODS

The Institutional Review Board approved this Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)-compliant retrospective cohort study. Informed consent for the analysis of electronic medical record (EMR) and follow-up imaging was waived.

We identified all patients treated with percutaneous image-guided thermal ablation of pulmonary neoplasms from 1 January 2004 through 31 December 2019 at Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital. Study inclusion required that patients were ≥ 18 years of age and underwent percutaneous thermal ablation of at least one lung metastasis from ACC with either MWA or cryoablation (Fig. 1). After meeting these inclusion criteria, patients were retained for analysis if they had imaging follow-up for at least 3 months following the last ablation session.

Patient Evaluation and Ablation Procedure

Patients were referred for ablation following evaluation by a multidisciplinary team (thoracic surgery, interventional radiology, radiation oncology, and medical oncology). Lung metastases were confirmed with biopsy either before or concurrent with the first ablation in five patients, and with resection of lung metastases predating the first ablation in three patients. In the remaining patients, growth of lung nodules on serial CT examinations and

either uptake on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET/CT) or biopsy-proven liver metastases was considered proof of lung metastases. Preprocedural platelet count and international normalized ratio had to meet the Society of Interventional Radiology consensus guidelines.¹⁹ One of three fellowship-trained interventional radiologists (median 8 years of experience) performed all procedures. The treating interventional radiologist selected the ablation modality (microwave or cryoablation).

Patients were positioned on the table of a CT scanner and the skin overlying the tumor(s) was prepped and draped in sterile fashion. Anesthesia was achieved with moderate sedation, deep sedation, or general endotracheal anesthesia with non-invasive hemodynamic monitoring. Preliminary CT images were obtained to plan a path from the skin to the tumor(s), avoiding bones, fissures, and vessels with a diameter >3 mm. Local anesthesia of soft tissues and pleura was achieved with 1% lidocaine prior to advancing one or more ablation probes under CT guidance. MWA was performed using the 2.45 GHz AMICA system (HS Hospital Service S.P.A., Rome, Italy) and either 16- or 14-gauge probes. Cryoablation was performed using the VISUAL ICE™ system (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) and either 16-gauge IceRod or IceSphere probes, or 14-gauge IceForce probes. A pneumothorax was intentionally created during five sessions to prevent injury of the chest wall or heart (Fig. 1). Following confirmation of satisfactory probe placement with CT, thermal ablation was initiated based on protocols provided by the manufacturer and tailored to tumor size, number of probes, and spatial relation of probe(s) to the tumor(s). CT images were obtained during and following treatment to monitor the ablation zone and to assess for complications. During recovery, chest radiographs were obtained at 1 and 3 h after the procedure to assess for pneumothorax. Patients were admitted for overnight observation to monitor for delayed complications, except in one instance where the patient was discharged the same day.

Follow-Up

Following the ablation, patients were evaluated with serial CT, magnetic resonance imaging, or FDG-PET/CT to assess treatment response and local recurrence. The first follow-up scan was performed either at 1 day or 1 month following the ablation. Subsequent scans were ordered by the interventional radiologist or the referring oncologist in consideration of the clinical situation. Routine imaging examinations were performed 3, 6, and 12 months following the ablation and yearly thereafter.

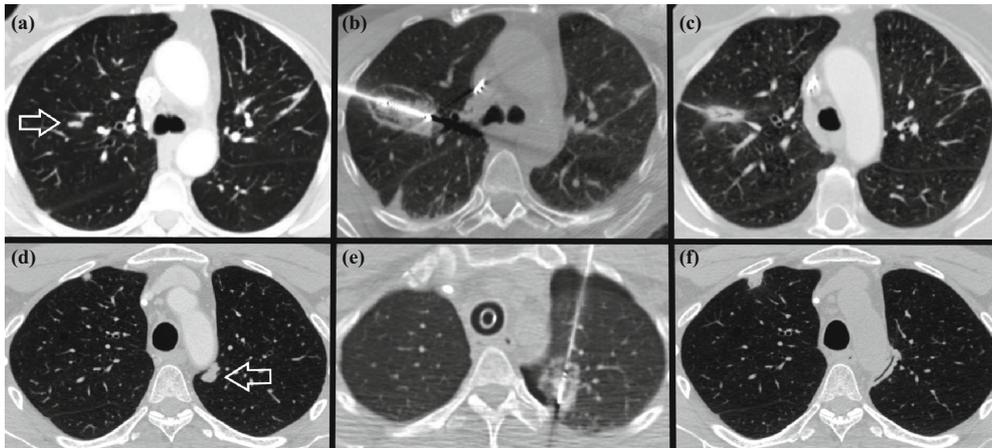


FIG 1 Percutaneous microwave and cryoablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. (a) Preprocedural axial CT image in a 70-year-old female demonstrates a 12 mm solid nodule in the right upper lobe. (b) Intraprocedural axial CT image demonstrates a cryoablation zone encompassing the nodule. (c) Post-procedural axial CT image shows expected involution of the ablation zone. (d) Preprocedural

axial CT image in a 59-year-old male demonstrates a 13 mm solid nodule in the left upper lobe abutting the aorta. (e) Intraprocedural axial CT image after induction of a pneumothorax to displace the nodule from the aorta demonstrates a microwave ablation zone. (f) Post-procedural axial CT image shows expected involution of the ablation zone. *CT* computed tomography

Data Collection and Definitions

Patient demographics and procedural details were abstracted from the EMR. Procedural details, including ablation modality, anesthesia technique, number of probes, and treatment protocol, were abstracted from procedure reports. Tumor size, location, and presence of the heat sink effect was determined on planning CT images performed just before the ablation. Tumor location according to lung zone was categorized as peripheral (outermost third of the lung), central (innermost third of the lung), or intermediate (between peripheral and central). Tumors were deemed susceptible to a heat sink effect if the tumor margin was within 1 cm of the heart, or vessels with a diameter ≥ 4 mm.^{20,21}

Primary technical success was defined as completion of the planned ablation protocol, with achievement of an ablation margin of at least 5 mm.²² The ablation margin was defined as the shortest distance between the outer edge of the tumor and the border of the ablation zone as measured on non-enhanced axial CT images obtained immediately after the completion of treatment.²² Complications were abstracted from procedure reports, discharge summaries and imaging review, and graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.²³ Intentional pneumothoraces were

not considered a complication as they were part of the treatment plan.

Local tumor control was evaluated in consensus by a fellowship-trained thoracic radiologist (7 years of experience with thermal ablation procedures) and a research assistant (1 year of experience with thermal ablation procedures) on follow-up imaging. Recurrent disease was defined as a size increase of the ablation zone, new nodularity, or new nodular contrast enhancement within or adjacent to the ablation zone.^{24,25} Assisted local tumor control was defined as the time from initial ablation to recurrence after repeat ablation(s).

Overall survival (OS) was defined as the time from the first lung ablation to death. Deaths were confirmed by reviewing the EMR and online obituaries. Patients without evidence of death were censored from the analysis at either the time of last contact or 1 February 2020, whichever occurred first.

Outcome Measures

The primary outcomes of this study were local tumor control following technically successful initial ablation (primary technique efficacy) and assisted local tumor control (secondary technique efficacy) on a per tumor basis. Secondary outcomes included technical success, treatment-related complications, length of hospital stay,

hospital readmission within 30 days following the procedure, and OS.

Statistical Analyses

Continuous variables are expressed as median with interquartile range (IQR), range, or mean \pm standard deviation (SD), as appropriate, while categorical variables are summarized as frequencies and percentages. Local tumor control and OS were estimated using the Kaplan–Meier method and log-rank test. Repeat ablations were considered statistically independent. Tumors were censored if patients were lost to follow-up or received systemic therapy resulting in regression of metastases not previously ablated. The Chi-square and Fisher's exact tests were used to test for differences in proportions. Differences in diameters of recurrent and non-recurrent tumors were tested using the Mann–Whitney U-test. To analyze predictors of local recurrence, univariable Cox proportional hazards regression was performed. Predictors were chosen *a priori* based on existing literature and clinical expertise.^{7,15,20,26–28} Analyses and graphs were performed and created using RStudio version 1.2.1335 (R Studio Inc., Boston, MA, USA).

RESULTS

Patient Characteristics

Ten consecutive patients (six females) with a median age at first ablation of 59 years (IQR 58–70), with 60 tumors treated in 32 sessions, were included in this study (Table 1). Two sessions for the treatment of three tumors were excluded from analysis because follow-up imaging was not available. Seven tumors in four patients were part of a previous report.²⁹

Prior to ablation of lung metastases, nine patients had undergone resection and adjuvant radiotherapy of their primary tumor prior; two of these patients had also received systemic therapy. Five patients had also undergone lung resection, chemotherapy, or both, for pulmonary metastases. The median disease-free interval following treatment of the primary tumor was 70.5 months (range 2–224; IQR 26.5–127) and the median time between the treatment of the primary tumor and the first ablation was 123 months (range 22–268; IQR 69–166).

Five patients were treated with cryoablation only, three patients underwent both cryoablation and MWA (in different sessions), and three patients were treated exclusively with MWA. Most patients (70%) underwent more than one session and the median number of tumors treated per patient was 3.5 (range 1–16; IQR 1.5–10). Following the

first ablation, four patients received adjuvant systemic therapy.

Lesion and Procedural Details

Median tumor diameter was 16 mm (range 7–40) and most tumors were in the peripheral lung zone (Table 2). A median of 1.5 (range 1–7; IQR 1–2) tumors were treated per session; tumors treated in the same session were always in the same lung. Of 60 tumors, 33 (55%) were treated with MWA. Four of 33 tumors treated with MWA required overlapping burns to achieve a satisfactory margin. Tumors treated with cryoablation were significantly larger compared with MWA ($p = 0.002$) and required more probes ($p < 0.001$). A median number of three pleural punctures (range 1–8; IQR 3–5) occurred during each session. Most ablations were performed under general anesthesia (27/32, 84.4%). Primary technical success was achieved for 91.7% (55/60) of tumors (Table 2). Tumors for which technical success was not achieved were larger (median diameter 28.5 mm vs. 15 mm), but not significantly so ($p = 0.059$).

Follow-Up and Local Control

The median imaging follow-up time per tumor from the time of ablation was 32.5 months (range 3.5–145.5; IQR 25.6–29.6). No patient was lost to follow-up. The first follow-up scan was performed either at 1 day or 1 month following the ablation, and the second, third, and fourth scans occurred at a median of 122 days (IQR 91–161), 213 days (IQR 175–238), and 296 days (IQR 260–357) following the ablation, respectively. Local tumor control at 1, 2, and 3 years was 94.7%, 80.8%, and 76.4%, respectively (Fig. 2a). Assisted local tumor control with repeat ablation(s) at 1, 2, and 3 years was 96.2%, 89.8%, and 84.9%, respectively (Fig. 2a). By ablation modality, local tumor control at 1, 2, and 3 years was 96.0%, 66.6%, and 60.6% for cryoablation, respectively, and 93.8%, 90.4%, and 87.1% for MWA, respectively ($p = 0.06$) [Fig. 2b].

Fourteen of 55 (27.3%) tumors recurred after a median of 19.6 months (range 6.0–73.0; IQR 14.8–29.5) following a technically successful ablation. More of the recurrent tumors had initially undergone cryoablation (9 vs. 5, $p = 0.06$). Recurrent tumors were larger, with a median diameter of 19.5 mm (range 11–28; IQR 14–23.5) versus 15 mm (range 7–39; IQR 12–18), but not significantly so ($p = 0.08$). Five of the 14 recurrent tumors underwent repeat ablation with microwave ($n = 1$) and cryoablation ($n = 4$), resulting in 80% technical success (Table 2). Treatment of a 16 mm solid subpleural left lower lobe nodule abutting the aorta in a 64-year-old female with cryoablation was not successful due to heat sink from the aorta (Table 1, #2). The tumor was successfully ablated

TABLE 1 Demographics of 10 patients with metastatic adenoid cystic carcinoma to the lung treated with percutaneous CT-guided microwave or cryoablation

ID	Age, years ^a /sex	ECOG ^a	Primary site	Therapy of primary	Disease-free interval prior to ablation (months)	No. of treated lung metastases/no. of ablation sessions	Treatment(s) for lung metastases prior to ablation	Ablation modality	Clinical follow-up, months	Vital status
1	28/F	0	Parotid gland	Resection + RT	159	7/5	Resection	Cryoablation	81.5	Dead
2	59/F	0	Submandibular gland	Resection + RT	136	11/9	Resection	Both	146.4	Alive
3	58/F	1	Tongue	Resection + RT	97	3/2	ST	Cryoablation	33.6	Dead
4	46/M	0	Larynx	RT + ST	44	3/3	None	Cryoablation	93.1	Dead
5	81/M	0	Subglottis	Resection + RT	100	1/1	None	Cryoablation	66.3	Dead
6	68/F	0	Parotid gland	Resection + RT	26	16/5	None	Both	40.4	Dead
7	65/F	1	Soft palate	Resection + RT + ST	2	13/3	None	MWA	40.8	Alive
8	71/M	1	Submandibular gland	Resection + RT	224	1/1	None	MWA	19.8	Alive
9	59/M	1	Oral cavity	Resection + RT	13	4/2	RT + ST	Both	16.3	Alive
10	70/F	1	Left nasal cavity	Resection + RT + ST	28	1/1	Resection	Cryoablation	4.1	Alive

^aAt the time of first lung ablation

CT computed tomography, F female, M male, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status, MWA microwave ablation, RT radiation therapy, ST systemic therapy

with repeat cryoablation but recurred after 28.1 months. A third ablation using microwave successfully treated the tumor.

Univariate Cox regression showed that central lesion location was a significant predictor of local recurrence (hazard ratio [HR] 5.36, $p = 0.03$) and that older patients had a slightly lower risk of local recurrence (HR 0.96, $p = 0.03$) [Table 3].

Complications

Treatment-related complications within 30 days occurred following 24 of 32 (75%) sessions, regardless of whether one or more lesions were treated in a single session ($p = 1.0$). Overall, 84.2% of complications occurred during the inpatient stay and were predominantly minor (63.2% lower than grade 3). Major complications (grade 3 or higher) occurred following 11 sessions (34.4%); no treatment-related deaths occurred (Table 4).

Pneumothorax was the most common complication and occurred during or following 13 (48.2%) sessions,

requiring seven (25.9%) chest tube placements and one repeat chest tube placement to treat a recurrent pneumothorax that developed following hospital discharge. Median dwell time for all chest tubes was 1 day (range 0–13; IQR 1–3.5). Bronchopleural fistulas developed following five sessions (four MWA, one cryoablation) targeting peripheral tumors, significantly more frequently following MWA ($p = 0.037$). Fistulas resolved with chest tube placement after a median of 3 days (range 1–13).

Hemoptysis occurred during or following seven cryoablation sessions (33.3%) and required bronchoscopy to remove blood clots in two instances. The only grade 4 complication occurred in a 69-year-old female (Table 1, #6) who experienced episodes of hypoxia during her fifth ablation, a cryoablation targeting two right lower lobe metastases measuring 25 and 21 mm treated with four and three probes, respectively. Bronchoscopy was performed by the anesthesia team during and after the ablation. The patient was extubated on the first postoperative day and required transfusion of one unit of packed red blood cells prior to discharge 6 days after the ablation.

TABLE 2 Tumor characteristics and procedural details in 10 patients with metastatic adenoid cystic carcinoma to the lung treated with percutaneous microwave or cryoablation

	Overall	Cryoablation	MWA	<i>p</i> -Value
Number of sessions [<i>n</i> (%)]	32	21 (65.6)	11 (34.4)	
Number of tumors [<i>n</i> (%)]	60	27 (45.0)	33 (55.0)	
Number of tumors per session [median (range)]	1.5 (1–7)	1 (1–3)	2 (1–7)	0.055 ^a
Tumor diameter, mm [median (range)]	16 (7–40)	22 (11–39)	13 (7–40)	0.002^a
Tumor location [<i>n</i> (%)]				
Zone				
Peripheral	41 (68.3)	19 (70.4)	22 (66.7)	0.926 ^b
Intermediate	8 (13.3)	3 (11.1)	5 (15.1)	
Central	11 (18.4)	5 (18.5)	6 (18.2)	
Primary technical success [<i>n/N</i> (%)]	55/60 (93.3)	24/27(88.9)	31/33 (93.9)	1.00 ^b
Secondary technical success [<i>n/N</i> (%)]	4/5 (80.0)	3/3	1/2 (50.0)	0.40 ^b
Treatment details				
No. of probes per procedure [median (range)]		3 (1–7)	1 (1–2)	< 0.001^a
No. of probes per tumor [median (range)]		3 (1–4)	1 (1)	< 0.001^a
Cryoablation				
Freezing protocol per tumor [<i>n</i> (%)]				
Dual		26 (81.2)	–	
Triple		6 (18.8)	–	
MWA				
Power, watts [median (range)]		–	40 (20–60)	
Duration, mins [median (range)]		–	7 (2–10)	
Ablation work, kJ [median (range)]		–	16.8 (4.8–86.4)	
Tumors treated with overlapping ablations [<i>n</i> (%)]		–	4 (12.1)	
Anesthesia technique [<i>n</i> (%)]				
GETA	27 (81.8)	17 (81.0)	10 (90.9)	
Deep sedation	4 (12.1)	3 (14.3)	1 (9.1)	
Moderate sedation	1 (3.0)	1 (4.7)	0	

p values in bold are below 0.05

GETA general endotracheal anesthesia, MWA microwave ablation

^aMann–Whitney U-test

^bFisher's exact test

The median hospital stay was 1 day (range 0–10; IQR 1–2). A 10-day hospital stay was required in a 48-year-old male (Table 1, #4) following his third ablation session, cryoablation of a peripheral 24 mm tumor and a central 16 mm tumor in the left upper lobe. The patient sustained a bronchopleural fistula and was discharged with a Heimlich valve.

Hospital readmission within 30 days after discharge occurred following six sessions. Only two of six readmissions occurred due to treatment-related complications, both in the same patient (Table 1, #2). This 59-year-old female first underwent cryoablation of two left lower lobe tumors complicated by a pneumothorax requiring chest tube placement. The patient was discharged on the first post-operative day following chest tube removal but was

readmitted after 7 days with a recurrent ipsilateral pneumothorax successfully treated with repeat chest tube placement. She subsequently underwent cryoablation of a right lower lobe tumor and was readmitted 6 days later with a hydropneumothorax that resolved 2 days following chest tube placement. The other four readmissions were either planned for ablation of contralateral lung metastases (*n* = 2) or unplanned to treat unrelated medical conditions (e.g. ear abscess, biliary colic).

Overall Survival

The median duration of clinical follow-up from the time of initial ablation was 40.6 months (range 4.1–146.4; IQR 23.3–77.7). At the end of the study period, five patients

FIG 2 Local tumor control following percutaneous computed tomography-guided ablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. (a) Local tumor control following technically successful initial ablation (primary technique efficacy, yellow) and assisted local tumor control (secondary technique efficacy, green). (b) Local tumor control for MWA (red) and cryoablation (blue). MWA microwave ablation

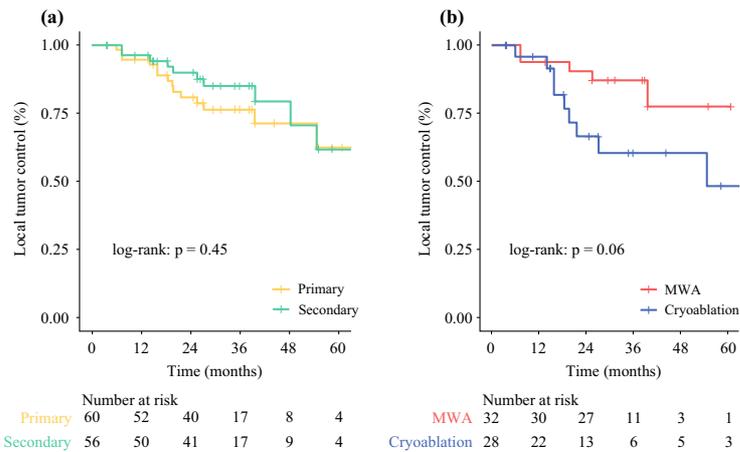


TABLE 3 Univariable Cox proportional hazards regression models of predictors of local recurrence in 10 patients with metastatic adenoid cystic carcinoma to the lung treated with percutaneous computed tomography-guided microwave or cryoablation

Parameter	HR	95% CI	p-Value
Age	0.96	0.92–0.99	0.03
Sex			
Male	Reference		
Female	0.43	0.13–1.36	0.15
Ablation modality	Reference		
MWA	2.77	0.92–8.34	0.07
Cryoablation			
Tumor diameter, mm	1.04	0.97–1.12	0.24
Heat sink			
No	Reference		
Yes	1.65	0.55–4.89	0.37
Lung zone			
Peripheral	Reference		
Intermediate	2.28	0.47–11.10	0.31
Central	3.34	1.10–10.09	0.03

p values in bold are below 0.05

HR hazard ratio, CI confidence interval, MWA microwave ablation

were still alive and the median OS from the time of the first ablation was 81.5 months (IQR 40.4–93.1) and 122.6 months (IQR 121.1–123.1) from the date of initial diagnosis (Fig. 3).

DISCUSSION

This bi-institutional retrospective cohort study included 10 patients who underwent microwave and cryoablation to treat 60 lung metastases from ACC, with a median disease-free interval of 70.5 months (IQR 26.5–127). For both modalities combined, primary technical success was achieved for 55 (91.7%) tumors and local tumor control was 94.7%, 80.8%, and 76.4% at 1, 2, and 3 years, respectively. Local tumor control did not differ between modality used for the initial ablation. Repeat ablation(s) increased local tumor control to 96.2%, 89.8%, and 84.9% at 1, 2, and 3 years. Treatment-related complications were common (75% of 32 sessions) but predominantly minor (63.2% lower than grade 3).

These findings are consistent with and extend those from prior reports. Primary technical success for the ablation of pulmonary neoplasms in previous studies ranged from 79.5–100% for cryoablation^{6,18,30} and 80–100% for MWA,^{14,26,31} compared with 93.9% for MWA and 88.9% for cryoablation in this study. Local tumor control at 1 year in the present study was 94.7% overall, 93.8% for MWA, and 96.0% for cryoablation. This compares favorably to reported rates of 59–94% for cryoablation^{6,27,30,32} and 89% for MWA at 1 year post-ablation.¹⁶ Local tumor control at 2 and 3 years was higher for MWA but not significantly superior to cryoablation on univariable Cox regression (HR 0.92–8.34, p = 0.07).

Tumor diameter >3 cm has been associated with greater risk of local failure following lung microwave and cryoablation.^{15,26,33} In the current study, tumors that recurred following a single ablation were not significantly larger (median 19 mm vs. 15 mm, p = 0.08), but the

TABLE 4 Incidence, type, and management of complications following 32 percutaneous ablation sessions in 10 patients with metastatic adenoid cystic carcinoma to the lung

	All [<i>n</i> = 32]	Cryoablation [<i>n</i> = 21]	MWA [<i>n</i> = 11]	<i>p</i> -Value
Complications during the hospital stay [<i>n</i> (%)]	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 9	
Pneumothoraces ^{a,b}	12 (44.4)	8 (38.2)	4 (36.4)	1.00 ^d
Subset requiring chest tube placement ^b	6 (22.2)	3 (14.3)	3 (27.3)	
Hemoptysis	7 (21.9)	7 (33.3)	0	0.066 ^d
Pain	5 (15.6)	4 (19.0)	1 (9.1)	0.637 ^d
Bronchopleural fistula	5 (15.6)	1 (4.8)	4 (36.4)	0.037^d
Hypoxia	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^d
Shortness of breath	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^d
Pleural effusion	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^d
Post-procedural complications after discharge [<i>n</i> (%)]	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 2	
Pneumothorax ^{b,c}	2 (6.3)	2 (9.5)	0	0.534 ^d
Subset requiring chest tube placement ^b	2 (6.3)	2 (9.5)	0	0.534 ^d
Pain	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^d
Hemothorax	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^d
Rib fracture	1 (3.1)	0	1 (9.1)	0.344 ^d
Tumor seeding	1 (3.1)	0	1 (9.1)	0.344 ^d
CTCAE complication grade [<i>n</i> (%)]	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 11	
1	17 (44.8)	15 (55.6)	2 (18.2)	0.131 ^d
2	7 (18.4)	4 (14.8)	3 (27.3)	
3	13 (34.2)	7 (25.9)	6 (54.5)	
4	1 (2.6)	1 (3.7)	0	
5	0	0	0	
Chest tube indwelling time, days [median (range)]	1 (1–13)	3 (1–10)	1 (1–13)	0.298 ^e
Length of hospital stay, days [median (range)]	1 (0–10)	1 (0–10)	1 (1–6)	0.283 ^e
Hospital readmission within 30 days [<i>n</i> (%)]				
For the treatment of complications	2 (6.3)	2	0	0.534 ^d
For the treatment of tumors in the contralateral lung	2 (6.3)	1	1	
For the treatment of other conditions	2 (6.3)	2	0	

p values in bold are below 0.05

^aNot including five pneumothoraces intentionally created to prevent chest wall injury

^bPercentages are given for all procedures without intentional pneumothorax (*n* = 27)

^cIncludes one instance of recurrent pneumothorax

^dFisher's exact test

^eMann-Whitney U-test

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

analysis was limited by the small number of recurrences. Although tumors treated with cryoablation were significantly larger than those treated with MWA (22 mm vs. 13mm, *p* = 0.002), local tumor control rates at 2 and 3 years did not differ significantly between ablation modalities.

Tumor location in the central lung zone was a significant predictor of local recurrence on univariate analysis (HR 3.34, *p* = 0.03), similar to reports by Vogl et al.^{7,16} This phenomenon might be explained by the higher blood flow near the hilum resulting in heat sink, or by a preference of

less aggressive treatment protocols on the part of the radiologist to minimize the risk of injury to the heart and hilum.³⁴

Most patients (70%) underwent more than one ablation session and had multiple tumors ablated. The ability to safely perform sequential ablations of lung tumors is particularly advantageous in the setting of slowly growing metastases such as ACC, and an advantage of percutaneous image-guided ablation over surgical resection and radiation therapy that may not be repeatable due to inherent loss of lung function, acute treatment toxicity, or both.^{35,36} In this

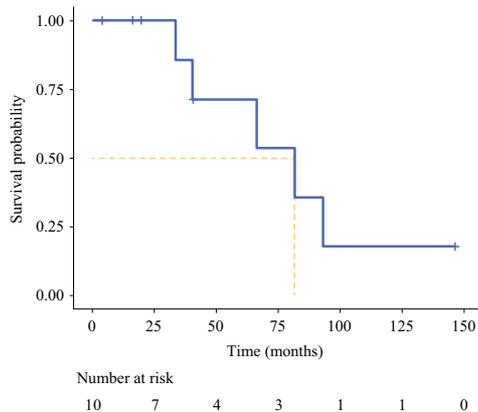


FIG 3 Overall survival of patients treated with percutaneous computed tomography-guided ablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck (from time of the initial ablation session)

study, recurrent tumors were also safely treated with repeat ablation to improve local tumor control at 1, 2, and 3 years (secondary efficacy).

Major complications can occur with both MWA and cryoablation. The most common complication of any grade was a pneumothorax following 48.2% (13/27) of sessions, in line with reported rates of 8.5–63%.^{7,18,37} Unplanned chest tube placement for the evacuation of the pneumothorax was required following seven sessions (25.9%), with a median dwell time of 1 day. Bronchopleural fistulas occurred following ablation of peripheral tumors and were significantly associated with MWA ($p = 0.037$). The risk of bronchopleural fistula is known to increase if a heat-based ablation zone encompasses the site of pleural puncture or is close to the visceral pleura.^{38,39} Hemoptysis has been described following both microwave and cryoablation, but occurred only after 33.3% of cryoablation sessions in the current study, less frequently than the 61.7% in a series of 197 cryoablation sessions.^{18,40} The increased incidence of hemoptysis following cryoablation may be explained by an increased number of probes and the deliberate generation of alveolar hemorrhage around the tumor to facilitate propagation of the ice ball and intraprocedural visualization of the ablation zone.⁴¹ Bronchoscopy was necessary to clear the airway in two instances, suggesting that general endotracheal anesthesia may be advantageous for lung cryoablation.

In patients with ACC, distant metastases are a predictor of OS.⁴² Published analyses of 42 and 467 patients reported a median survival of 21.2 and 44 months, respectively, from the time of diagnosis of lung metastases from

ACC.^{43,44} In this study, median OS from the time of first ablation was 81.5 months, suggesting that percutaneous ablation of lung metastases might provide a survival benefit in select patients with ACC. In patients undergoing resection for parenchymal lung metastases from ACC, a disease-free interval of ≥ 36 months and resection of all metastases has been shown to positively influence survival.^{45,46} These criteria might also apply to the selection of patients for percutaneous ablation but require future studies.

The results of this study must be interpreted considering its limitations, including the retrospective design and the small number of patients. Imaging follow-up was not standardized because data from two institutions were included in this study. Selection bias is inherent in the study design and likely influenced choice of ablation modality. The relatively short clinical follow-up in some patients limits the implications on OS in patients with ACC, which typically exhibits a slow disease course.¹

CONCLUSION

Percutaneous CT-guided microwave and cryoablation can be used to treat multiple lung metastases from ACC of the head and neck. Complications are common but manageable, with full recovery expected.

ACKNOWLEDGMENT Konstantin S. Leppelmann thanks the Köln Fortune program for their support.

DISCLOSURES Florian J. Fintelmann received material research support from Boston Scientific, and funding from the Society of Interventional Oncology and the William M. Wood Foundation for related work, along with funding from the American Roentgen Ray Society for unrelated work. Konstantin S. Leppelmann, Vincent M. Levesque, Alexander C. Bunck, Alexis M. Cahalane, Michael Lanuti, Stuart G. Silverman, and Paul B. Shyn declare no relevant conflicts of interest.

REFERENCES

- Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol*. 2006;42(8):759–69. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.01.001>.
- Van Der Wal JE, Becking AG, Snow GB, Van Der Waal I. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck*. 2002;24(8):779–83. <https://doi.org/10.1002/hed.10126>.
- Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma evaluation and management: progress with optimism! *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(2):147–53. <https://doi.org/10.1097/MOJ.0000000000000347>.
- Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic

- review. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):815–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70245-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70245-X).
5. Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, et al. Radiofrequency ablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Retrospective evaluation of nine patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(5):703–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.11.040>.
 6. De Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients—safety and efficacy the ECLIPSE trial—interim analysis at 1 year. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):1468–74. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000632>.
 7. Vogl TJ, Naguib NNN, Gruber-Rouh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology.* 2011;261(2):643–51. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101643>.
 8. Planché O, Teritehau C, Boudabous S, et al. In vivo evaluation of lung microwave ablation in a porcine tumor mimic model. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1):221–8. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0399-8>.
 9. Morrison PR, VanSonnenberg E, Shankar S, et al. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part I, experiments in the normal porcine thorax. *Am J Roentgenol.* 2005;184(2):375–80. <https://doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840375>.
 10. Liu Z, Ahmed M, Weinstein Y, Yi M, Mahajan RL, Goldberg NS. Characterization of the RF ablation-induced “oven effect”: The importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperth.* 2006;22(4):327–42. <https://doi.org/10.1080/02656730600609122>.
 11. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: Multicenter trial. *Cancer.* 2013;119(5):1033–41. <https://doi.org/10.1002/ncr.27793>.
 12. Fintelmann FJ, Braun P, Mirzan SH, et al. Percutaneous cryoablation: safety and efficacy for pain palliation of metastases to pleura and chest wall. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(2):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.09.013>.
 13. Lanuti M, Sharma A, Digumarthy SR, et al. Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):160–6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.034>.
 14. Tsakok MT, Little MW, Hynes G, et al. Local control, safety, and survival following image-guided percutaneous microwave thermal ablation in primary lung malignancy. *Clin Radiol.* 2019;74(1):80.e19–80.e26. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.09.014>.
 15. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, DiPetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology.* 2008;247(3):871–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2473070996>.
 16. Vogl TJ, Eckert R, Naguib NNN, Beeres M, Gruber-Rouh T, Nour-Eldin NEA. Thermal ablation of colorectal lung metastases: Retrospective comparison among laser-induced thermotherapy, radiofrequency ablation, and microwave ablation. *Am J Roentgenol.* 2016;207(6):1340–9. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14401>.
 17. Nour-Eldin NEA, Exner S, Al-Subhi M, et al. Ablation therapy of non-colorectal cancer lung metastases: retrospective analysis of tumour response post-laser-induced interstitial thermotherapy (LITT), radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA). *Int J Hyperth.* 2017;6736:1–10. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1306656>.
 18. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(3):295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.11.019>.
 19. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(6):727–36. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.02.012>.
 20. Crocetti L, Bozzi E, Faviana P, et al. Thermal ablation of lung tissue: in vivo experimental comparison of microwave and radiofrequency. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(4):818–27. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9869-z>.
 21. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of lung metastases: factors influencing success. *Eur Radiol.* 2008;18(4):672–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0811-y>.
 22. Ahmed M. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting Criteria-A 10-year update. *Radiology.* 2014;273(1):241–60. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132958>.
 23. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Published 2017.
 24. Chheang S, Abtin F, Guteirrez A, Genshaft S, Suh R. Imaging features following thermal ablation of lung malignancies. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):157–68. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342957>.
 25. Ito N, Nakatsuka S, Inoue M, et al. Computed tomographic appearance of lung tumors treated with percutaneous cryoablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(8):1043–52. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.033>.
 26. Healey TT, March BT, Baird G, Dupuy DE. Microwave ablation for lung neoplasms: a retrospective analysis of long-term results. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(2):206–11. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.10.030>.
 27. Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(6):813–21. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.026>.
 28. Sidoff L, Dupuy DE. Clinical experiences with microwave thermal ablation of lung malignancies. *Int J Hyperth.* 2017;33(1):25–33. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1204630>.
 29. Colak E, Tatli S, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20(4):316–22. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.13440>.
 30. McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA, Lewandowski RJ, Salem R, Sato KT. Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: identification of risk factors for recurrence and major complications. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1371–9. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.04.005>.
 31. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, et al. Patients’ survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol.* 2013;82(1):177–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.08.024>.
 32. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter study of metastatic lung tumors targeted by interventional cryoablation evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol.* 2020;15(7):1200–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.022>.
 33. Nelson DB, Tam AL, Mitchell KG, et al. Local recurrence after microwave ablation of lung malignancies: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.049>.
 34. Hakim TS, Dean GW, Lisbona R. Quantification of spatial blood flow distribution in isolated canine lung. *Invest Radiol.* 1988;7:498–504.
 35. Petrella F, Chieco P, Solli P, et al. Which factors affect pulmonary function after lung metastasectomy? *Eur J Cardio-*

- Thoracic Surg.* 2009;35(5):792–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.01.011>.
36. Ninomiya M, Nakajima J, Tanaka M, et al. Effects of lung metastasectomy on respiratory function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(1):17–20. <https://doi.org/10.1007/BF02913118>.
37. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One.* 2011;6(11):1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027086>.
38. Lee KS, Takaki H, Yarmohammadi H, et al. Pleural puncture that excludes the ablation zone decreases the risk of pneumothorax after percutaneous microwave ablation in porcine lung. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(7):1052–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.01.016>.
39. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *Am J Roentgenol.* 2011;197(4):576–80. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6408>.
40. Zhong L, Sun S, Shi J, et al. Clinical analysis on 113 patients with lung cancer treated by percutaneous CT-guided microwave ablation. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):590–7. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.14>.
41. Hinshaw JL, Littrup PJ, Durick N, et al. Optimizing the protocol for pulmonary cryoablation: a comparison of a dual- and triple-freeze protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(6):1180–5. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9868-0>.
42. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck.* 2014;36(10):998–1004. <https://doi.org/10.1002/HED>.
43. Ko YH, Lee MA, Hong YS, et al. Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(11):805–11. <https://doi.org/10.1093/jco/hym119>.
44. Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(8):923–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.04.006>.
45. Girelli L, Locati L, Galeone C, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic cancer: is it worth it? *Oral Oncol.* 2017;65:114–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.018>.
46. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol.* 2005;41(9):890–4. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.04.014>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

4. Kurzzusammenfassung des Originalartikels in deutscher Sprache

4.1 Ziel

Die vorliegende Studie soll über den Outcome nach perkutaner MWA und Kryoablation pulmonaler Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms berichten.

Die primären Endpunkte waren die lokale Tumorkontrolle nach technisch erfolgreicher initialer Ablation (primäre therapeutische Effektivität) sowie die assistierte lokale Tumorkontrolle nach Re-Ablation rekurrenter Tumoren (sekundäre therapeutische Effektivität). Die sekundären Endpunkte umfassten den technischen Erfolg der Ablation, behandlungsassoziierte Komplikationen, Dauer des Krankenhausaufenthalts und das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der initialen Ablation.

4.2 Material und Methoden

Die vorliegende bi-institutionelle, retrospektive Kohortenstudie schloss zehn konsekutive Patienten (sechs Frauen, vier Männer) mit einem medianen Alter von 59 Jahren ein (Spanne: 28 bis 81 Jahre). Die Patienten unterzogen sich im Zeitraum von 2007 bis 2019 insgesamt 32 perkutanen Ablationssitzungen (21 Kryoablationen und 11 MWA). Hierbei wurden insgesamt 60 Lungenmetastasen behandelt und die mittlere Anzahl pro Sitzung behandelter Tumoren lag bei 2 (Spanne: 1 - 7). Die mediane Anzahl behandelter Tumoren pro Patient lag bei 3,5 (Spanne: 1 - 16). Der mediane Tumordurchmesser lag bei 16 mm (Spanne: 7 bis 40) und war signifikant größer für Tumoren, die mit Kryoablation behandelt wurden (22 mm vs. 13 mm, $p = 0,002$).

4.3 Ergebnisse

Primärer technischer Erfolg konnte für 55 von 60 Tumoren erreicht werden (91,7%). Die mediane Nachuntersuchungsdauer betrug 40,6 Monate in Bezug auf klinische Daten und 32,5 Monate in Bezug auf bildgebende Untersuchungen.

Die lokale Tumorkontrolle ein, zwei und drei Jahre nach Ablation betrug 94,7%, 80,8% und 76,4% - hierbei ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Ablationstechniken (log-rank: $p = 0,06$). Von 15 rekurrenten Tumoren wurden fünf Tumoren erneut ablatiert, hierbei wurde für vier der Tumoren (80%) eine technisch erfolgreiche Ablation durchgeführt. Unter Berücksichtigung dieser Ablationen ergaben sich für die assistierte lokale Tumorkontrolle ein, zwei sowie drei Jahre nach Ablation Werte von 96,2%, 89,8% und 84,9%. Komplikationen traten im Anschluss an 24 von 32 Ablationssitzungen auf (75%). 63,4% der Komplikationen waren nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als Grad zwei oder niedriger einzustufen und bedurften dementsprechend höchstens einer geringfügigen therapeutischen Intervention. Von dreizehn durch die Ablation verursachten Pneumothoraces wurden sieben mit einer Thoraxdrainage behandelt. Hämoptysis trat nach 7 von 21 (33,3%) Kryoablationssitzungen auf, nach MWA hingegen nach keiner der 11 Sitzungen ($p = 0,637$). Bronchopleurale Fisteln (definiert als Pneumothorax mit prolongiertem Verlauf, der ggf. eine Entlassung mit einer einliegenden Thoraxdrainage nach sich zog), entwickelten sich häufiger nach MWA ($n = 4$ [MWA] vs. $n = 1$ [Kryoablation]; $p = 0,037$).

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug einen Tag (Spanne: 0 - 10 Tage).

Das mediane Gesamtüberleben betrug 81,5 Monate (Interquartilsabstand [IQR]: 40,4 bis 93,1).

4.4 Fazit

Perkutane, CT-gesteuerte Mikrowellen- und Kryoablation können zur Behandlung pulmonaler Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms eingesetzt werden. Komplikationen sind häufig, jedoch zu beherrschen und es ist mit keinen langfristigen Einschränkungen zu rechnen.

5. Diskussion

5.1 Übersicht der zentralen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung und dem Vergleich von perkutanen CT-gesteuerten thermischen Ablationsverfahren zur interventionellen Therapie pulmonaler Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region.

Das adenoid-zystische Karzinom der Kopf-Hals-Region wird durch ein oftmals indolentes Wachstum des Primärtumors, Neigung zu Lokalrezidiven und die hohe Inzidenz hämatogener Metastasierung im Verlauf charakterisiert.⁴ Die Angaben über die genaue Häufigkeit hämatogener Metastasen schwanken zwischen 14 und 55%.^{173,210} Pulmonale Metastasen stellen die häufigste Form der Fernmetastasierung beim adenoid-zystischen Karzinom dar.^{173,174} In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Fernmetastasen ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen und Lungenmetastasen sowohl chirurgisch als auch interventionell mittels RFA therapiert werden können.^{173,174,241–244}

Die der Arbeit zugrunde liegende bi-institutionelle retrospektive Kohortenstudie umfasst zehn konsekutive Patienten (6 Frauen, 4 Männer), die sich im Zeitraum von 2007 bis 2019 in insgesamt 32 Sitzungen der Behandlung von 60 pulmonalen Metastasen mittels Mikrowellen- und Kryoablation unterzogen.

Die Auswahl der Ablationsmodalität erfolgte durch einen von insgesamt drei behandelnden interventionellen Radiologen. 33 (55%) der Tumoren wurden mit MWA behandelt und 27 Tumoren wurden mit Kryoablation behandelt (45%). Der mediane Durchmesser von mit Kryoablation behandelten Tumoren war signifikant größer (22 mm vs. 13 mm, $p = 0,002$). Ebenfalls war die mediane Anzahl der pro Tumor verwendeten Ablationssonden für die Kryoablation signifikant höher als für MWA (3 vs. 1; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Tumorlokalisation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Ablationsmodalitäten.

Das mediane Alter der Patienten betrug 59 Jahre (Spanne: 28 bis 81 Jahre) und das mediane krankheitsfreie Intervall vom Abschluss der Behandlung des Primärtumors bis zur ersten Ablationssitzung betrug 70,5 Monate (IQR: 26,5 - 127). Pro Patient wurden im Median 3,5 Metastasen behandelt (Spanne: 1 - 16). Eine primär technisch erfolgreiche Behandlung wurde

als vollständige Durchführung des Ablationsprotokolls mit Schaffung einer mindestens 5mm über den Tumorrand hinausreichenden Ablationszone definiert - dies konnte für 55 der 60 Tumoren (91,7%) erzielt werden.

Die lokale Tumorkontrolle ein, zwei und drei Jahre nach Ablation betrug 94,7%, 80,8% und 76,4%. Nach Kryoablation beliefen sich diese Werte auf 96,0%, 66,6%, sowie 60,6% und nach MWA auf 93,8%, 90,4%, und 87,1%. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mikrowellen- und Kryoablation (log-rank: $p = 0,06$). Von 14 rekurrenten Tumoren wurden 5 Tumoren erneut abladiert, hierbei wurden 4 der Tumoren (80%) technisch erfolgreich behandelt. Unter Berücksichtigung dieser Re-Ablationen ergaben sich für die assistierte lokale Tumorkontrolle ein, zwei sowie drei Jahre nach Ablation Werte von 96,2%, 89,8% und 84,9%. Behandlungsassoziierte Komplikationen (s. Tabelle 5) traten im Anschluss an 24 der 32 Ablationssitzungen auf (75%) und waren in 63,2% der Fälle mittels geringfügiger therapeutischer Maßnahmen zu behandeln oder lediglich observatorischer Natur.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen und erweitern die bisher aus der klinischen Anwendung perkutaner CT-gesteuerter thermischer Ablationsverfahren zur Behandlung pulmonaler Metastasen gewonnenen Erfahrungen.

5.2 Technischer Erfolg

In bisher publizierten Studien betrug der primäre technische Erfolg 79,5 bis 100% für Kryoablation und 80 bis 100% für MWA.^{37,107,155,263} Die in dieser Studie beobachteten Werte für den primären technischen Erfolg von 93,9% (31/33) für MWA und 88,9% (24/27) für Kryoablation wichen von diesen Erfahrungen nicht ab.

In zwei Fällen wurde eine technisch erfolgreiche Ablation vermutlich durch die Lage der Tumoren mit einem Abstand von weniger als 1 Zentimeter zu Gefäßen mit großem Durchmesser (z.B. Herz oder Pulmonalarterie) verhindert. Einerseits kann durch die Nähe zu großen Gefäßen ein heat-sink-effect vermittelt werden, andererseits wählt der Interventionalist meist weniger aggressive Ablationsprotokolle zur Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen.^{39,106-108} Beide Umstände erschweren die Schaffung einer suffizienten Ablationszone.

Während der MWA eines 13mm messenden Tumors im rechten Mittellappen konnten die Ablationssonden nicht wie intendiert positioniert werden. In der Folge konnte das

Ablationsprotokoll nicht vollständig durchgeführt werden - es wurden lediglich 40 Watt für eine Dauer von 2 Minuten appliziert. Dies verhinderte das Erreichen einer technisch erfolgreichen Ablation.

Ein weiterer Faktor, der den technischen Erfolg von perkutanen thermischen Ablationen verhindern kann, ist die Tumorgöße. In einer Studie von 108 mittels MWA behandelte Tumoren zeigte sich eine 11-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine technisch erfolgreiche Ablation für Tumoren mit einem Durchmesser von weniger als drei cm im Vergleich zu Tumoren größeren Durchmessers.¹⁵⁵ In der vorliegenden Studie hatten Tumoren, für die kein primärer technischer Erfolg erreicht werden konnte, einen größeren medianen Durchmesser als Tumoren, die technisch erfolgreich ablatiert wurden (28,5mm vs. 15mm). Allerdings zeigte sich lediglich ein Trend zu statistischer Signifikanz ($p = 0,059$). Iguchi et al. berichteten in einer retrospektiven Studie von 9 Patienten, die sich 30 RFA-Sitzungen zur Therapie von insgesamt 45 pulmonalen Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms unterzogen. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Tumoren konnten technisch erfolgreich ablatiert werden.²⁴⁴ Die in der vorliegenden Arbeit observierte geringere Rate an technisch erfolgreichen Ablationen kann zumindest anteilig durch Behandlung größerer Tumoren erklärt werden. So betrug der mediane Durchmesser der ablatierten Tumoren in der vorliegenden Studie 16 mm, wohingegen er in der Untersuchung von Iguchi et al. durchschnittlich 11mm betrug.²⁴⁴

5.3 Lokale Tumorkontrolle und assistierte lokale Tumorkontrolle

Insgesamt wurden 14 Tumoren nach primär technisch erfolgreicher Ablation in einem medianen zeitlichen Abstand von 19,6 Monaten zur initialen Ablation erneut ablatiert (Spanne: 6 - 73 Monate). Die lokale Tumorkontrolle ein Jahr nach technisch erfolgreicher Ablation betrug 94,7% für beide Techniken aggregiert sowie 93,8% für MWA und 96% für Kryoablation allein.

Diese Werte repräsentieren im Vergleich zu bisherigen Berichten, die 59 bis 94% für Kryoablation und 67 bis 89% für die lokale Tumorkontrolle nach einem Jahr angeben, ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis.^{37,154,264,265} Für beide Ablationstechniken ist ein erhöhtes Risiko für eine Rezidiv bei größeren Tumordurchmessern beschrieben.^{15,107,265} In der vorliegenden Studie lag der mediane Durchmesser rezidivierender Tumoren über dem von Tumoren, die während der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv zeigten (19mm vs. 15mm). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,08$).

Darüber hinaus zeigte sich für Tumoren im zentralen Drittel der Lunge eine statistisch höhere Wahrscheinlichkeit für eine Rekurrenz (s. Tabelle 4, hazard ratio: 3,34; $p = 0,03$). Vogl et al. observierten in zwei Studien, die die Ergebnisse der Behandlung von 130 bzw. 125 Lungentumoren mittels MWA untersuchten, ebenfalls schlechtere lokale Tumorkontrollraten für zentral lokalisierte Tumoren.^{15,266} Für diese Beobachtung gibt es zwei mögliche Erklärungen. Einerseits weisen die zentralen gegenüber den peripheren Lungenanteilen einen erhöhten Blutfluss auf, der wiederum einen größeren „heat-sink effects“ bedingen kann.^{267,268} Andererseits kann die Ablation zentral lokalisierter Tumoren das Risiko für Komplikationen erhöhen. Dementsprechend setzen Interventionalisten in der Behandlung solcher Tumoren möglicherweise weniger aggressive Ablationsprotokolle zum Schutz zentral gelegener Strukturen wie z.B. dem Herz oder des Hilus ein. Dies wiederum kann eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv bedingen.^{112,164} Ein möglicher Lösungsansatz zur Erreichung einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle zentral lokalisierter Tumoren ist die Kombination aus perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Körperbestrahlung. Diese wurde im Rahmen einer klinischen Studie der Phase II evaluiert - für insgesamt 17 Tumoren konnte eine 1-Jahres-Kontrollrate von 93% erzielt werden, während sich das Komplikationsprofil als akzeptabel erwies.²⁶⁹

Bei vergleichender Betrachtung der lokalen Tumorkontrolle pro Ablationsmodalität zeigten sich Unterschiede. So betrug die lokale Tumorkontrolle zwei (bzw. drei) Jahre nach MWA 90,4% (87,1%), wohingegen sich dieser Wert nach Kryoablation auf 66,6% (60,6%) belief. Der log-rank-Test zeigte allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,06$) zwischen den Ablationsmodalitäten (s. Abbildung 3). Die im Rahmen dieser Studie mit Kryoablation behandelten Tumoren wiesen im Median einen signifikant größeren Tumordurchmesser auf als die mit MWA behandelten Tumoren (22mm vs. 16mm, $p = 0,002$). Die schlechteren lokalen Tumorkontrollraten zwei und drei Jahre nach Kryoablation sind dementsprechend mit großer Wahrscheinlichkeit auf diesen Umstand zurückzuführen. Der Umstand, dass die mit Kryoablation behandelten Tumoren größere Durchmesser hatten, mag anteilig auch durch den von Hinshaw et al. propagierten Vorteil der besseren Steuerbarkeit der Kryoablation zu erklären sein.⁹ Sie bietet den Vorteil im Rahmen der Behandlung großer Tumoren auf das Einbringen zusätzlicher Ablationssonden zur Vergrößerung der Ablationszone zurückzugreifen, wohingegen bei der MWA die Ablationssonde repositioniert oder auf mehr als einen Mikrowellengenerator zurückgegriffen werden muss.

Von insgesamt vierzehn rekurrenten Tumoren wurden fünf erneut abladiert, wobei eine dieser Ablationen technisch nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Retrospektiv waren die

Gründe für Entscheidung eine Entscheidung gegen eine erneute Ablation der übrigen Tumorrezidive nicht sicher zu eruieren. Da das metastasierte adenoid-zystische Karzinom häufig einen chronisch-progredienten Wachstumscharakter hat, scheint der Schluss zulässig, dass eine Re-Ablation in einigen Fällen bei fortschreitender Erkrankung aus klinisch-onkologischen Erwägungen verworfen wurde. Die wobei eine dieser Ablationen technisch nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Berücksichtigt man die Re-Ablationen ergeben sich für die assistierte lokale Tumorkontrolle ein, zwei sowie drei Jahre nach Ablation Werte von 96,2%, 89,8% und 84,9%. Diese Werte liegen über den ohne Einbezug der Re-Ablationen erzielten Raten für die lokale Tumorkontrolle, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p = 0,45$). In Zusammenschau mit der sekundären technischen Erfolgsrate von 80% demonstrieren sie dennoch, dass eine Re-Ablation technisch möglich ist und die lokale Tumorkontrolle einzelner Tumoren verbessern kann.

5.4 Behandlungsassoziierte Komplikationen

75% der in der Studie eingeschlossenen Ablationssitzungen waren mit Komplikationen assoziiert.

Die häufigste im Studienkollektiv aufgetretene Komplikation war der Pneumothorax, er zeigte sich nach 48,2% (13/27) der Ablationssitzungen. Hiervon sind fünf Ablationssitzungen auszunehmen, in denen ein Pneumothorax intentional zur Vergrößerung der Distanz zwischen Zieltumor und benachbarter kritischer Strukturen wie z.B. der Thoraxwand herbeigeführt wurde,. Das Risiko für einen Pneumothorax variierte nicht zwischen Kryoablation und MWA (38,2% vs 36,4%, $p = 1,00$). Entfernung zur Thoraxwand (im Falle der Ablation mehrerer Tumoren, des am nächsten zur Thoraxwand gelegenen Tumors), Behandlung multipler Tumoren in einer Sitzung, Anzahl der Pleurapunktionen, Dauer des Ablationsprotokolls, Durchmesser der Ablationssonden, sowie vorherige, ipsilaterale thoraxchirurgische Eingriffe zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Pneumothorax. Die bisherigen Angaben über die Häufigkeit von Pneumothoraces nach perkutaner thermischer Lungenablation variieren stark und reichen von 8,5% bis 63%. Trotz dieser Schwankungsbreite illustrieren diese Werte, dass ein Pneumothorax nicht nur im Studienkollektiv, sondern generell eine häufige Komplikation der Lungenablation ist. Pneumothoraces treten auch nach perkutaner Lungenbiopsie häufig auf und Behandler mit Erfahrung in der Durchführung thorakaler Interventionen sollten deswegen mit dem Management dieser Komplikation vertraut sein.²⁷⁰⁻²⁷² Gegebenenfalls ist zur Evakuierung

eines Pneumothorax die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig, dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn sich auf postinterventionell angefertigten Röntgenbildern eine Größenprogredienz zeigt. Im Studienkollektiv war dies nach 7 Ablationen der Fall, der Zug der Drainage war im Median bereits einen Tag nach Anlage möglich.

Die zweithäufigste Komplikation war das Auftreten von postinterventionellen Hämoptysen, insgesamt war dies nach 7 Ablationssitzungen der Fall (21,9%). Dieses Phänomen wurde zuvor bereits sowohl nach Kryo- als auch nach Mikrowellenablation beobachtet.^{16,273} In der vorliegenden Studie traten Hämoptysen lediglich nach Kryoablation und nicht nach MWA auf. Während die Kryoablation auf die Induktion einer Gewebshämorrhagie zur effektiveren Ausbildung einer konsistenten Ablationszone angewiesen ist, induziert die MWA eine Koagulationsnekrose.^{9,274} Weiterhin war die Zahl der in einer Sitzung eingesetzten Ablationssonden für Kryoablationen im Median signifikant höher als mit MWA (3 vs. 1; $p = <0,001$). Inoue et al. zeigten, dass eine größere Anzahl an Ablationssonden mit einem erhöhten Risiko für Hämoptysen assoziiert ist.¹⁶ Diese beiden Unterschiede in Funktionsweise und klinischer Anwendung beider Techniken können als Erklärungsansatz für die beobachteten Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeit von Hämoptysen angesehen werden. Darüber hinaus legt die Tatsache, dass in zwei Fällen von Hämoptysen eine bronchoskopische Absaugung zur Atemwegssicherung nötig war, nahe, dass eine Intubationsnarkose bei der Durchführung perkutaner thermischer Ablationen Vorteile bieten kann. Um das Risiko für Hämoptysen zu senken, kann der Interventionalist nach Beendigung des Ablationsprotokolls einen aktiven Auftauvorgang einsetzen. In einer Studie von 60 Kryoablationssitzungen zur Behandlung von 95 Lungentumoren zeigten sich Inzidenz und Ausmaß von Hämoptysen bei Entfernung der Ablationssonden ohne aktives Auftauen erhöht.²⁷⁵ In der vorliegenden Studie wurde ein aktiver Auftauvorgang nach 9 der insgesamt 21 Kryoablationssitzungen eingesetzt (42,9%).

Im Falle der dritthäufigsten Komplikation, der Induktion bronchopleuraler Fisteln - definiert als Pneumothorax mit prolongiertem Verlauf, der ggf. eine Entlassung mit einer einliegenden Thoraxdrainage nach sich zog - ergaben sich ebenfalls Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen beiden Techniken. Insgesamt traten fünf (15,6%) bronchopleurale Fisteln auf, wovon sich vier nach MWA (36,4% aller MWA) und eine nach Kryoablation zeigten (4,8% aller Kryoablationen). Dieser signifikante Unterschied ($p = 0,037$) kann ebenfalls durch die verschiedenen Funktionsprinzipien beider Techniken zu erklären sein. Die Induktion einer Koagulationsnekrose durch MWA stellt für das Gewebe ein größeres Trauma dar.⁹ Insbesondere wenn der Punktionsort der Pleura innerhalb der geschaffenen

Ablationszone liegt oder sich die Ablationszone in der Nähe der viszeralen Pleura befindet, steigt das Risiko für die Entwicklung einer bronchopleuralen Fistel.^{20,276} Die durch Kryoablation hervorgerufene Gewebeschädigung ist demgegenüber als atraumatischer bekannt und mag in der Ablation von Tumoren in peripherer Lokalisation ein geringeres Risiko für bronchopleurale Fisteln darstellen.^{14,40}

Auch wenn Komplikationen in der vorliegenden Studie häufig auftraten, betrug die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Median lediglich einen Tag (Spanne: null bis zehn). Dies ist dadurch bedingt, dass ein Großteil der aufgetretenen Komplikationen (63,2%) mit höchstens geringfügigen therapeutischen Maßnahmen zu beheben war. Weiterhin erlag kein Patient behandlungsassoziierten Komplikationen. Dies unterstreicht, dass die Anwendung perkutaner thermischer Ablationstechniken generell sicher ist und die Komplikationen zu beherrschen sind. Nichtsdestotrotz führten durch die Behandlung hervorgerufene Komplikationen in zwei Fällen (6,3%) zu einer erneuten Hospitalisierung von Patienten. Im Rahmen dieser stationären Aufenthalte wurde ein rekurrenter Pneumothorax und ein Hydropneumothorax versorgt.

5.5 Rolle bildgesteuerter thermischer Ablationsverfahren bei pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom

Für Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom ist eine Fernmetastasierung mit einer Prognoseverschlechterung hinsichtlich des Gesamtüberlebens assoziiert. In zwei Studien, die 42 bzw. 467 Patienten umfassten, zeigte sich ab dem Zeitpunkt der Diagnose pulmonaler Metastasen eine mediane Überlebensdauer von 21,2 und 44 Monaten. Lediglich ein geringer, nicht klar benannter Teil der Patienten aus diesen Studien erhielt eine weitere Therapie.^{174,277} In der Literatur finden sich zwei Berichte über die chirurgische Therapie von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms. Die hierin dokumentierten Erfahrungen legen nahe, dass selbst bei initial vollständiger Behandlung aller Metastasen im Sinne einer R0-Resektion aller Metastasen ein erneutes Auftreten von Lungenmetastasen nicht unwahrscheinlich ist. 2005 berichteten Locati et al. über 20 Patienten, die sich insgesamt 26 operativen Eingriffen unterzogen. Für elf der Patienten konnte eine R0-Resektion aller Metastasen erreicht werden. Neun dieser Patienten (82%) entwickelten im Intervall erneut Lungenmetastasen und insgesamt drei Patienten (30%) unterzogen sich einem Folgeeingriff zur weiteren Behandlung.²⁴¹ Bobbio et al. analysierten die Ergebnisse aus der chirurgischen Behandlung von neun Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom. Für alle Patienten wurde eine vollständige Resektion der Lungenmetastasen erreicht.

Allerdings traten im weiteren Verlauf bei sechs dieser Patienten (67%) erneut Metastasen in der Lunge auf und in vier Patienten (66%) wurden diese mittels einer zweiten Operation behandelt. Keiner der erneut behandelten Patienten blieb während der Beobachtungsperiode tumorfrei.²⁴² In der vorliegenden Studie hat sich mit 70% ein Großteil der eingeschlossenen Patienten mehr als einer Ablationssitzung unterzogen. Ein Patient unterzog sich sogar neun Ablationen unter Verwendung beider Ablationstechniken. Dies zeigt, dass die wiederholte Behandlung mittels perkutaner thermischer Ablationsverfahren möglich ist und nicht auf den Einsatz der gleichen Ablationstechnik begrenzt werden muss. Demgegenüber ist die Möglichkeit zur mehrmaligen chirurgischen Metastasektomie limitiert, da die chirurgische Resektion von Lungenparenchym eine Reduktion des Lungenvolumens mit Beeinträchtigung der Lungenfunktion bedingen kann.^{129,130} Der Einsatz perkutaner thermischer Ablationstechniken bietet im speziellen Fall des pulmonal metastasierten adenoid-zystischen Karzinoms gegenüber der chirurgischen Resektion die Möglichkeit durch die mehrmalige Wiederholung der Behandlung und die Kombination verschiedener Ablationstechniken flexibel auf das Auftreten weiterer Lungenmetastasen zu reagieren.

Für die in unserer Studie eingeschlossenen Patienten betrug die mediane Überlebensdauer ab dem Zeitpunkt der ersten Ablation 81,5 Monate. Dies legt den Schluss nahe, dass sich eine perkutane Ablation pulmonaler Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms positiv auf die Lebensdauer von Patienten auswirken kann.

Die Autoren der Studien zu chirurgischer Resektion und RFA von pulmonalen Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der von ihnen analysierten Techniken. Bobbio et al. sehen durch die chirurgische Resektion keine Prognoseverbesserung, da sich in ihrer Studie keine Verlängerung der medianen Überlebenszeit für Patienten, die sich einem Eingriff unterzogen, zeigte.²⁴² Liu et al. dokumentierten ihre Erfahrungen aus der Metastasektomie von 83 Patienten mit pulmonal metastasierten Karzinomen der Kopf-Hals-Region, die mittels 94 Operationen behandelt wurden. Unter den eingeschlossenen Patienten fanden sich 19 mit einem adenoid-zystischen Karzinom als Primärtumor. Da keiner dieser Patienten während der Beobachtungszeit tumorfrei blieb, gelangen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Kuration durch Metastasektomie nicht zu erreichen ist.²⁷⁸ Iguchi et al. sehen in Bezug auf die Frage, ob die perkutane thermische Ablation das Überleben von Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom verbessern kann, weiteren Klärungsbedarf.²⁴⁴ Im Gegensatz hierzu steht die von Locati et al. vertretene Ansicht, dass eine chirurgische Resektion bei Vorliegen eines krankheitsfreien Intervalls von mehr als 36 Monaten sowie weniger als sechs

Metastasen erwogen werden sollte. Nach Ansicht der Autoren lässt eine solche Anzahl an Metastasen eine vollständige Resektion zu.²⁴¹ In der vorliegenden Studie wiesen sechs von zehn Patienten ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 36 Monaten auf. Die Anzahl an Metastasen und das krankheitsfreie Intervall werden in einer 2017 von Girelli et al. publizierten Studie als Kriterien zur Patientenselektion bekräftigt. Die Autoren - zu denen auch Locati zählt - werteten die Ergebnisse nach Metastasektomie von 109 Patienten aus. In der bisher größten Kohorte von Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom konnte eine multivariate Analyse der Überlebenszeit zeigen, dass eine vollständige Resektion aller Metastasen (hazard ratio: 3,68; 95% KI 1,58 - 8,59 [inkomplette vs. komplette Resektion]) sowie ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 36 Monaten (hazard ratio: 0,27; 95% KI 0,12 - 0,59 [krankheitsfreies Intervall \geq 36 Monate vs. $<$ 36 Monate]) mit einem längeren Gesamtüberleben signifikant korrelieren.²⁴³ Die von den Autoren formulierten Kriterien könnten auch für die Auswahl von Patienten, die einer perkutanen thermischen Ablation zugeführt werden sollen, herangezogen werden. Hierbei ergäben sich Schnittmengen mit den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften für interventionelle Radiologie. Die CIRSE empfiehlt eine Ablation von Lungenmetastasen lediglich, wenn alle Metastasen behandelt werden können. Weiterhin verweist sie darauf, dass für Tumoren mit einem Durchmesser von weniger als zwei Zentimeter bessere Ergebnisse zu erwarten sind und empfiehlt einen Ablationsrand von einem Zentimeter. Die SIR empfiehlt nur dann eine Ablation von Lungenmetastasen vorzunehmen, wenn Patienten eine geringe Anzahl an Metastasen mit einem Durchmesser von weniger als drei Zentimeter aufweisen.¹⁰⁰

Unsere Arbeit zeigt, dass perkutane CT-gesteuerte Kryo- und Mikrowellenablation zur Behandlung von pulmonalen Metastasen des adenoid-zystischen Karzinoms eingesetzt werden können. Hinsichtlich einer suffizienten lokalen Tumorkontrolle zeigten sich zwischen den beiden Techniken keine Unterschiede. Therapieassoziierte Komplikationen traten im Studienkollektiv häufig auf, waren aber größtenteils milder Natur und es ist von einer Vollremission auszugehen. Ob die perkutane thermische Ablation pulmonaler Metastasen eine Prognoseverbesserung von Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom bewirken kann, ist allerdings weiterhin nicht klar. Daher bleibt die Indikationsstellung eine den Tumorboards vorbehaltene Einzelfallentscheidung. Hierbei sollten neben dem krankheitsfreien Intervall auch Anzahl und Durchmesser der Metastasen sowie Funktionszustand, Nebenerkrankungen und Wünsche des Patienten beachtet werden.

5.6 Limitationen

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung von Limitationen betrachtet werden. Neben dem retrospektiven Studiendesign zählt hierzu die geringe Patientenzahl, die der Seltenheit des adenoid-zystischen Karzinoms geschuldet ist. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist ein Bias sowohl bei der Wahl geeigneter Patienten für eine perkutane thermische Ablation als auch bei der Wahl der im Einzelfall verwendeten Ablationstechnik nicht unwahrscheinlich. Daneben wurde nicht erfasst, ob eine vollständige Ablation aller Lungenmetastasen erfolgte. Im Vergleich beider Ablationsmodalitäten zeigte sich zwar kein Unterschied hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, dieser Effekt kann jedoch auch auf die verhältnismäßig geringe Anzahl an Tumoren in der vorliegenden Untersuchung zurückzuführen sein. Weiterhin erfolgte die Nachuntersuchung der Patienten mittels bildgebender Verfahren nicht einheitlich, da die Patienten an zwei unterschiedlichen Krankenhäusern angebunden waren. Darüber hinaus war die Nachbeobachtungsdauer für einige der eingeschlossenen Patienten relativ kurz und es erfolgte keine Analyse, ob sich weitere Metastasen sowohl innerhalb der Lunge als auch in anderen Organsystemen entwickelten. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass das adenoid-zystische Karzinom typischerweise protrahierte Verläufe zeigt, limitiert dies die Aussagekraft des in der vorliegenden Studie erhobenen Gesamtüberlebens.

5.7 Ausblick

Die in der Literatur beschriebenen und in der vorliegenden Arbeit ermittelten Erkenntnisse zeigen, dass die Therapie von Patienten mit metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom weiterhin eine Herausforderung darstellt. Eine Kuration ist selten und aktuell ist keine effektive systemische Therapieoption verfügbar. Zwar gibt es Leitlinien von onkologischen Fachgesellschaften, die Empfehlungen für unterschiedliche klinische Szenarien aussprechen, jedoch sind diese teilweise vage und die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz oftmals gering.^{172,225}

Vor diesem Hintergrund scheint zur Verbesserung des Outcomes von Patienten mit metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom die Evaluierung neuer Therapieansätze in klinischen Studien zwingend erforderlich. In der jüngeren Vergangenheit hat die Einführung von targeted therapies für einige Krebsentitäten substantielle Verbesserungen des Gesamtüberlebens auch in fortgeschrittenen Stadien erbracht.²⁷⁹ Im Falle des adenoid-

zystischen Karzinoms konnte gezeigt werden, dass der MYB-Überexpression eine wichtige Rolle in der Pathogenese zukommt.^{191,193} Die Entwicklung von zielgerichteten Therapien, die die durch die MYB-Überexpression vermittelten Effekte verringern oder gar eliminieren war bisher nicht erfolgreich.²⁸⁰ Dennoch hätte eine solche Therapie das Potential eine deutliche Prognoseverbesserung zu bewirken.

Auch zur Klärung der therapeutischen Effektivität perkutaner thermischer Ablationstechniken im Setting des pulmonal metastasierten adenoid-zystischen Karzinoms sind weitere Studien nötig - insbesondere zur Bewertung der Auswirkungen auf das Gesamtüberleben. Darüber hinaus sollten unabhängig von der Krebsentität Ansätze zur Steigerung der Therapieeffektivität in der Behandlung von Tumoren, die sich in einer für eine Tumorrekurrenz prädestinierten Lokalisation befinden, evaluiert werden. Im Falle von zentral lokalisierten Tumoren, die in der vorliegenden Studie häufiger rekurrierten, konnte beispielsweise eine Kombination aus perkutaner thermischer Ablation und stereotaktischer Körperbestrahlung die lokale Tumorkontrolle bei akzeptabler Therapietoxizität verbessern.²⁶⁹

Zukünftige Studien sollten über ein prospektives und multizentrisches Design verfügen und bestenfalls mehrere Behandlungsmethoden miteinander vergleichen - unabhängig davon, ob systemische, lokale oder multimodale Therapieansätze untersucht werden. Die aus solchen Studien generierten Erkenntnisse werden mittel- und langfristig die Grundlage für eine effektivere und evidenzbasierte Therapie des adenoid-zystischen Karzinoms darstellen. Ziel sollte es hierbei sein, klare Handlungsempfehlungen zu schaffen. Diese eröffnet Ärzten die Möglichkeit ihren Patienten unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation sowie der Vor- und Nachteile aller verfügbaren Therapieoptionen die bestmögliche Behandlung anzubieten.

Im Falle des adenoid-zystischen Karzinoms stellt seine Seltenheit für die Forschung eine Herausforderung im doppelten Sinne dar. Einerseits erschwert sie die Rekrutierung von Patienten, andererseits ist die Forschung aus ökonomischer Perspektive für involvierte (Pharma-) Unternehmen weniger interessant. Nichtsdestotrotz zeigt die Tatsache, dass aktuell eine Zahl von ungefähr 15 klinischen Studien an verschiedenen Orten weltweit Patienten rekrutiert, um neue Therapieansätze zu erforschen, dass Forschung auch im Falle seltener Erkrankungen möglich ist.²⁴⁰ Sie stellt die Voraussetzung für die erhoffte Prognoseverbesserung von Patienten mit adenoid-zystischem Karzinom dar.

Zitationen für Präsentation: ²⁸¹²⁸²²⁸³²⁸⁴

6. Literaturverzeichnis

- 1 Doby T. Testimonials to Seldinger. *Am J Roentgenol* 1984; **142**: 8–11.
- 2 Payne MM. Charles Theodore Dotter: The father of intervention. *Texas Hear Inst J* 2001; **28**: 28–38.
- 3 Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh P V., Safran H. Technical innovation: Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol* 2000; **174**: 57–9.
- 4 Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, *et al.* Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncol* 2015; **51**: 652–61.
- 5 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. 2019.
- 6 Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *J Thorac Dis* 2020; **13**: 2585–9.
- 7 WHO Regional Office for Europe. Leading causes of death in Europe: fact sheet. 2012. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/185215/Leading-causes-of-death-in-Europe-Fact-Sheet.pdf.
- 8 Helmberger T, Pereira PL. Interventionelle Onkologie: Das Potenzial ist noch nicht ausgeschöpft. *Dtsch Ärzteblatt Online* 2016; **113**: [14].
- 9 Louis Hinshaw J, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: Microwave, radiofrequency, or cryoablation-what should you use and why? *Radiographics* 2014; **34**: 1344–62.
- 10 Denys A, Lachenal Y, Duran R, Chollet-Rivier M, Bize P. Use of high-frequency jet ventilation for percutaneous tumor ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; **37**: 140–6.
- 11 Carlson SK, Bender CE, Classic KL, *et al.* Benefits and Safety of CT Fluoroscopy in Interventional Radiologic Procedures. *Radiology* 2001; **219**: 515–20.
- 12 Ahmed M. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting Criteria-A 10-year update. *Radiology* 2014; **273**: 241–60.
- 13 Chheang S, Abtin F, Guteirrez A, Genshaft S, Suh R. Imaging features following thermal ablation of lung malignancies. *Semin Intervent Radiol* 2013; **30**: 157–68.
- 14 Tafti BA, Genshaft S, Suh R, Abtin F. Lung Ablation: Indications and Techniques. *Semin Intervent Radiol* 2019; **36**: 163–75.
- 15 Vogl TJ, Naguib NNN, Gruber-Rouh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Microwave Ablation Therapy: Clinical Utility in Treatment of Pulmonary Metastases.

- Radiology* 2011; **261**: 643–51.
- 16 Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, *et al.* Percutaneous cryoablation of lung tumors: Feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 295–302.
 - 17 Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, *et al.* Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One* 2011; **6**: 1–5.
 - 18 Sharma A, Moore WH, Lanuti M, Shepard J-AO. How I Do It Radiofrequency Ablation and Cryoablation of Lung Tumors. *J Thorac Imaging* 2011; **26**: 162–74.
 - 19 Kennedy SA, Milovanovic L, Dao D, Farrokhyar F, Midia M. Risk factors for pneumothorax complicating radiofrequency ablation for lung malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2014; **25**: 1671-1681.e1.
 - 20 Kashima M, Yamakado K, Takaki H, *et al.* Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: A single center's experiences. *Am J Roentgenol* 2011; **197**: 576–80.
 - 21 Zheng A, Wang X, Yang X, *et al.* Major complications after lung microwave ablation: A single-center experience on 204 sessions. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**: 243–8.
 - 22 Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, *et al.* Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2005; **16**: 765–78.
 - 23 Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, *et al.* Updates on current role and practice of lung ablation. *J Thorac Imaging* 2019; **34**: 266–77.
 - 24 Dupuy DE. Image-guided thermal ablation of lung malignancies. *Radiology* 2011; **260**: 633–55.
 - 25 Hong K, Georgiades C. Radiofrequency ablation: Mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**: S179–86.
 - 26 McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic Ablation Using Radiofrequency Electrocautery. *Invest Radiol* 1990; **25**: 267–70.
 - 27 Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, *et al.* Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1587–95.
 - 28 Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, *et al.* Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; **378**: 417–27.
 - 29 Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, *et al.* Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; **36**: 393–4.
 - 30 Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, *et al.* Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2277–88.
 - 31 Sidoff L, Dupuy DE. Clinical experiences with microwave thermal ablation of lung

- malignancies. *Int J Hyperth* 2017; **33**: 25–33.
- 32 Feng W, Liu W, Li C, *et al*. Percutaneous microwave coagulation therapy for lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; **24**: 388–90.
- 33 Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M. Cryoablation of Early-Stage Primary Lung Cancer. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 1–8.
- 34 Palussière J, Catena V, Buy X. Percutaneous thermal ablation of lung tumors – Radiofrequency, microwave and cryotherapy: Where are we going? *Diagn Interv Imaging* 2017; **98**: 619–25.
- 35 Lyons GR, Askin G, Pua BB. Clinical Outcomes after Pulmonary Cryoablation with the Use of a Triple Freeze Protocol. *J Vasc Interv Radiol* 2018; **29**: 714–21.
- 36 Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, *et al*. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol* 2020; **15**: 1200–9.
- 37 De Baere T, Tselikas L, Woodrum D, *et al*. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients-safety and efficacy the ECLIPSE trial-interim analysis at 1 year. *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 1468–74.
- 38 Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; **14**: 99–109.
- 39 Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: Initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 2005; **235**: 289–98.
- 40 Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, *et al*. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol* 2016; **33**: 1–16.
- 41 Shaikh R. Percutaneous Image-Guided Cryoablation in Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol* 2017; **34**: 280–7.
- 42 Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, *et al*. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021; **384**: 305–15.
- 43 Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2847–54.
- 44 Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **88**: 254–62.
- 45 Kim W, Lee S, Seo D, *et al*. Cellular Stress Responses in Radiotherapy. *Cells* 2019; **8**: 1–18.
- 46 Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951; **102**: 316–9.
- 47 Leksell L. Occasional review Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1983; **46**: 797–803.
- 48 Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, *et al.* The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; **96**: 45–68.
- 49 Tsao MN, Sahgal A, Xu W, *et al.* Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. *J radiosurgery SBRT* 2017; **5**: 5–24.
- 50 Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, *et al.* Meningioma Radiosurgery: Complications among 190 Consecutive Patients. *Neurosurgery* 2001; **49**.
- 51 Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, *et al.* Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A multiinstitutional study using the gamma unit. *J Neurosurg* 1996; **84**: 940–5.
- 52 Ding D, Starke RM, Kano H, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations)–Eligible Spetzler-Martin Grade I and II Arteriovenous Malformations: A Multicenter Study. *World Neurosurg* 2017; **102**: 507–17.
- 53 Accuray Incorporated. CyberKnife S7®. <https://www accuray.com/cyberknives7/>.
- 54 Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 947–52.
- 55 Lo SS, Teh BS, Lu JJ, Schefter TE, editors. Stereotactic Body Radiation Therapy. Berlin, Heidelberg (DE): Springer Berlin Heidelberg, 2012 <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-25605-9>.
- 56 Haga A, Kida S, Saotome N, *et al.* Others: Four-dimensional Cone-Beam CT During SBRT. In: Nagata Y, ed. Stereotactic Body Radiation Therapy. Tokyo: Springer Japan, 2015: 225–36.
- 57 Underberg RWM, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Cuijpers JP, Senan S. Benefit of respiration-gated stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer: An analysis of 4DCT datasets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62**: 554–60.
- 58 Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen: Methodological aspects. *Acta Oncol (Madr)* 1994; **33**: 677–83.
- 59 IARC. Fact Sheet: All cancers. Lyon (FR), 2020.
- 60 Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; **25**: 447–68.
- 61 Vansteenkiste J, Crinò L, Doms C, *et al.* 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: Early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and

- follow-up. *Ann Oncol* 2014; **25**: 1462–74.
- 62 Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; **26**: 1573–88.
- 63 Sørensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; **21**: 1–15.
- 64 Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, *et al.* Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American society of clinical oncology/cancer care Ontario clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 2960–74.
- 65 Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, *et al.* Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 1608–32.
- 66 Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, *et al.* Treatment of small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 4106–11.
- 67 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2022). Plymouth Meeting (PA), 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- 68 Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American society for radiation oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 710–9.
- 69 Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell, 2017.
- 70 Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al.* AJCC Cancer Staging manual, 8th edition. Cham (CH): Springer, 2017.
- 71 Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. Racial Differences in the Treatment of Early-Stage Lung Cancer. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1198–205.
- 72 Lim E, Baldwin D, Beckles M, *et al.* Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; **65**: 1–27.
- 73 Chan MV, Huo YR, Cao C, Ridley L. Survival outcomes for surgical resection versus CT-guided percutaneous ablation for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; **31**: 5421–33.
- 74 Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, *et al.* Percutaneous Cryoablation for the Treatment

- of Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2012; **7**: e33223.
- 75 Zheng X, Schipper M, Kidwell K, *et al.* Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage i non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **90**: 603–11.
- 76 Planchard D, Popat S, Kerr K, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**: iv192–237.
- 77 Bezjak A, Temin S, Franklin G, *et al.* Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2100–5.
- 78 Hanna NH, Robinson AG, Temin S, *et al.* Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 1040–91.
- 79 Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-A review. *Transl Lung Cancer Res* 2016; **5**: 26–38.
- 80 Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 1973; **4**: 31–42.
- 81 Kalemkerian GP. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; **37**: 783–96.
- 82 Verma V, Simone CB, Allen PK, *et al.* Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **97**: 362–71.
- 83 Verma V, Hasan S, Wegner RE, Abel S, Colonias A. Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2019; **131**: 145–9.
- 84 Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, *et al.* ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2020; **152**: 89–95.
- 85 Simone CB, Bogart JA, Cabrera AR, *et al.* Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020; **10**: 158–73.
- 86 Huang BY, Zhou JJ, Yu ZQ, *et al.* Long-term Observation of CT-guided Radiofrequency Ablation of Lung Neoplasm in 476 Consecutive Patients by a Thoracic Surgical Service: A Single-institutional Experience. *Acad Radiol* 2017; **24**: 1517–25.

- 87 Maxwell AWP, Healey TT, Dupuy DE. Percutaneous Thermal Ablation for Small-Cell Lung Cancer: Initial Experience with Ten Tumors in Nine Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; **27**: 1815–21.
- 88 Venturini M, Cariati M, Marra P, Masala S, Pereira PL, Carrafiello G. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; **43**: 667–83.
- 89 Schueller G, Herold CJ. Lung metastases. *Cancer Imaging* 2003; **3**: 126–8.
- 90 Geel AN van, Pastorino U, Rauch KW, Judson IR, Coevorden F van. Surgical treatment of lung metastases. *Cancer* 1996; **77**: 675–82.
- 91 Pastorino U, Buyse M, Friedel G, *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **113**: 37–49.
- 92 Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, *et al.* Results of lung metastasectomy from breast cancer: Prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2002; **22**: 335–44.
- 93 Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 572–9.
- 94 Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: A 30-year population-based study. *Gut* 2010; **59**: 1383–8.
- 95 De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, *et al.* Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; **26**: 987–91.
- 96 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, *et al.* Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1579–84.
- 97 Sharma A, Duijm M, Oomen-de Hoop E, *et al.* Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)* 2019; **58**: 74–80.
- 98 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al.* FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1817–25.
- 99 Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast* 2017; **31**: 46–50.
- 100 Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, *et al.* Society of Interventional Radiology Multidisciplinary

- Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs. *J Vasc Interv Radiol* 2021; **32**: 1241.e1-1241.e12.
- 101 Brace CL. Radiofrequency and Microwave Ablation of the Liver, Lung, Kidney, and Bone: What Are the Differences? *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; **38**: 135–43.
- 102 Planché O, Teriitehau C, Boudabous S, *et al*. In vivo evaluation of lung microwave ablation in a porcine tumor mimic model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; **36**: 221–8.
- 103 Hoffmann R, Rempp H, Erhard L, *et al*. Comparison of four microwave ablation devices: An experimental study in ex vivo bovine liver. *Radiology* 2013; **268**: 89–97.
- 104 Fan WJ, Li X, Zhang L, Jiang H, Zhang JL. Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation in vivo using two internally cooled probes. *Am J Roentgenol* 2012; **198**: 46–50.
- 105 Sonntag PD, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Lee FT. Thermal Ablation of Lung Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; **20**: 369–87.
- 106 Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of lung metastases: Factors influencing success. *Eur Radiol* 2008; **18**: 672–7.
- 107 Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, *et al*. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2013; **24**: 813–21.
- 108 Najafi A, de Baere T, Purenne E, *et al*. Risk factors for local tumor progression after RFA of pulmonary metastases: a matched case-control study. *Eur Radiol* 2021; **31**: 5361–9.
- 109 Hinshaw JL, Durick NA, Leung W, *et al*. Radiology – Pathology Correlation of Pulmonary Cryoablation in a Porcine Model. *J Interv Oncol* 2009; **2**: 113–20.
- 110 Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010; **21**: S187–91.
- 111 Ahmed A, Littrup P. Percutaneous cryotherapy of the thorax: Safety considerations for complex cases. *Am J Roentgenol* 2006; **186**: 1703–6.
- 112 Colak E, Tatli S, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors. *Diagnostic Interv Radiol* 2014; **20**: 316–22.
- 113 Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, *et al*. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 457–62.
- 114 Lo SS, Sahgal A, Kunos CA, Teh BS, Yao M, Machtay M. Reported Toxicities Associated with Stereotactic Body Radiation Therapy. In: Lo SS, Teh BS, Liu JJ, Tracey E. Shefter, eds. *Stereotactic Body Radiation Therapy*. Berlin, Heidelberg (DE), 2012: 375–7.

- 115 Kang K, Okoye C, Patel R, *et al.* Complications from Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2015; **7**: 981–1004.
- 116 Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Four-Year Results of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**: 677–82.
- 117 Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, *et al.* Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016; **6**: e27–33.
- 118 Welch BT, Brinjikji W, Schmit GD, *et al.* A national analysis of the complications, cost, and mortality of percutaneous lung ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; **26**: 787–91.
- 119 Desai H, Natt B, Kim S, Bime C. Decreased in-hospital mortality after lobectomy using video-assisted thoracoscopic surgery compared with open thoracotomy. *Ann Am Thorac Soc* 2017; **14**: 262–6.
- 120 Kwan SW, Mortell KE, Hippe DS, Brunner MC. An economic analysis of sublobar resection versus thermal ablation for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2014; **25**: 1558–64.
- 121 Shah A, Hahn SM, Stetson RL, Friedberg JS, Pechet TTV, Sher DJ. Cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage i non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013; **119**: 3123–32.
- 122 Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **81**: 767–74.
- 123 Wu X, Uhlig J, Blasberg J, *et al.* Thermal ablation versus stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2020; **38**: e21061.
- 124 Brunelli A, Dinesh P, Woodcock-Shaw J, Littlechild D, Pompili C. Ninety-Day Mortality After Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy: Incidence and Risk Factors. *Ann Thorac Surg* 2017; **104**: 1020–6.
- 125 Schlijper RCJ, Grutters JPC, Houben R, *et al.* What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev* 2014; **40**: 60–7.
- 126 Stokes WA, Bronsert MR, Meguid RA, *et al.* Post-treatment mortality after surgery and stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 642–51.
- 127 Yu JB, Soulos PR, Cramer LD, Decker RH, Kim AW, Gross CP. Comparative

- effectiveness of surgery and radiosurgery for stage i non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015; **121**: 2341–9.
- 128 Ueda K, Tanaka T, Hayashi M, *et al.* Compensation of pulmonary function after upper lobectomy versus lower lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 762–7.
- 129 Petrella F, Chieco P, Solli P, *et al.* Which factors affect pulmonary function after lung metastasectomy? *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2009; **35**: 792–6.
- 130 Ninomiya M, Nakajima J, Tanaka M, *et al.* Effects of lung metastasectomy on respiratory function. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **49**: 17–20.
- 131 Win T, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Cafferty F, Laroche CM. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respir Care* 2007; **52**: 720–6.
- 132 Ferguson MK, Little L, Rizzo L, *et al.* Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; **96**: 894–900.
- 133 Markos J, Mullan BP, Hillman DR, *et al.* Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; **139**: 902–10.
- 134 Win T, Jackson A, Sharples L, *et al.* Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J* 2005; **25**: 594–9.
- 135 Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, *et al.* Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage i non-small cell lung cancer: A prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol* 2011; **6**: 2044–51.
- 136 De Baère T, Palussière J, Aupérin A, *et al.* Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: Prospective evaluation. *Radiology* 2006; **240**: 587–96.
- 137 Tada A, Hiraki T, Iguchi T, *et al.* Influence of radiofrequency ablation of lung cancer on pulmonary function. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; **35**: 860–7.
- 138 Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, *et al.* No Clinically Significant Changes in Pulmonary Function Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Early- Stage Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol* 2014; **88**: 1092–9.
- 139 Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, *et al.* Comprehensive analysis of pulmonary function test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. *J Thorac Oncol* 2009; **4**: 838–44.
- 140 Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, *et al.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; **9**: 621–8.

- 141 Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, *et al.* Radiofrequency Ablation for the Treatment of Unresectable Lung Metastases in Patients with Colorectal Cancer: A Multicenter Study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2007; **18**: 393–8.
- 142 Yang X, Ye X, Huang G, *et al.* Repeated percutaneous microwave ablation for local recurrence of inoperable Stage I nonsmall cell lung cancer. *J Cancer Res Ther* 2017; **13**: 683–8.
- 143 Ogawa Y, Shibamoto Y, Hashizume C, *et al.* Repeat stereotactic body radiotherapy (SBRT) for local recurrence of non-small cell lung cancer and lung metastasis after first SBRT. *Radiat Oncol* 2018; **13**: 1–7.
- 144 Hearn JWD, Videtic GMM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **90**: 402–6.
- 145 Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting Radiation Pneumonitis After Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Patients Previously Treated With Conventional Thoracic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2012; **84**: 1017–23.
- 146 Trovo M, Minatel E, Durofil E, *et al.* Stereotactic body radiation therapy for re-irradiation of persistent or recurrent non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **88**: 1114–9.
- 147 Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, *et al.* Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011; **101**: 260–6.
- 148 Uhlig J, Ludwig JM, Goldberg SB, Chiang A, Blasberg JD, Kim HS. Survival rates after thermal ablation versus stereotactic radiation therapy for stage 1 non-small cell lung cancer: A national cancer database study. *Radiology* 2018; **289**: 862–70.
- 149 Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FMS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **95**: 1378–90.
- 150 Lam A, Yoshida EJ, Bui K, Fernando D, Nelson K, Abi-Jaoudeh N. A National Cancer Database Analysis of Radiofrequency Ablation versus Stereotactic Body Radiotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2018; **29**: 1211–7.
- 151 Hasegawa T, Takaki H, Kodama H, *et al.* Three-year Survival Rate after Radiofrequency Ablation for Surgically Resectable Colorectal Lung Metastases: A prospective multicenter study. *Radiology* 2020; **294**: 686–95.
- 152 Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases

- Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer* 2017; **16**: 58–64.
- 153 Kim MS, Yoo SY, Cho CK, *et al.* Stereotactic body radiation therapy using three fractions for isolated lung recurrence from colorectal cancer. *Oncology* 2009; **76**: 212–9.
- 154 Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, DiPetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave Ablation of Lung Malignancies: Effectiveness, CT Findings, and Safety in 50 Patients. *Radiology* 2008; **247**: 871–9.
- 155 Healey TT, March BT, Baird G, Dupuy DE. Microwave Ablation for Lung Neoplasms: A Retrospective Analysis of Long-Term Results. *J Vasc Interv Radiol* 2017; **28**: 206–11.
- 156 Nelson DB, Tam AL, Mitchell KG, *et al.* Local Recurrence After Microwave Ablation of Lung Malignancies: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2019; **107**: 1876–83.
- 157 Zheng A, Ye X, Yang X, Huang G, Gai Y. Local Efficacy and Survival after Microwave Ablation of Lung Tumors: A Retrospective Study in 183 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; **27**: 1806–14.
- 158 Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, *et al.* Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer* 2015; **121**: 3491–8.
- 159 Palussiere J, Lagarde P, Aupérin A, Deschamps F, Chomy F, de Baere T. Percutaneous Lung Thermal Ablation of Non-surgical Clinical N0 Non-small Cell Lung Cancer: Results of Eight Years' Experience in 87 Patients from Two Centers. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; **38**: 160–6.
- 160 Dunlap NE, Lerner JM, Read PW, *et al.* Size matters: A comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **140**: 583–9.
- 161 Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: Safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **92**: 325–31.
- 162 Allibhai Z, Taremi M, Bezjak A, *et al.* The Impact of Tumor Size on Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2013; **87**: 1064–70.
- 163 Cuaron JJ, Yorke ED, Foster A, *et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Lung Cancers >3 Centimeters. *J Thorac Oncol* 2013; **8**: 1396–401.
- 164 Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Abbott GF, DiPetrillo T. Clinical Applications of Radio-

- Frequency Tumor Ablation in the Thorax. *RadioGraphics* 2002; **22**: 259–69.
- 165 Elliott BA, Curry TB, Atwell TD, Brown MJ, Rose SH. Lung isolation, one-lung ventilation, and continuous positive airway pressure with air for radiofrequency ablation of neoplastic pulmonary lesions. *Anesth Analg* 2006; **103**: 463–4.
- 166 De Baere T, Robinson JM, Rao P, Teriitehau C, Deschamps F. Radiofrequency ablation of lung metastases close to large vessels during vascular occlusion: Preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 2011; **22**: 749–54.
- 167 Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; **128**: 305–10.
- 168 Lievens Y, Obyn C, Mertens AS, Halewyck D Van, Hulstaert F. Stereotactic body radiotherapy for lung cancer: How much does it really cost? *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 454–61.
- 169 Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 710–9.
- 170 Ellington CL, Goodman M, Kono SA, *et al.* Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer* 2012; **118**: 4444–51.
- 171 Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, *et al.* Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: A national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2011; **47**: 677–82.
- 172 National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2022). Plymouth Meeting (PA), 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- 173 Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck* 2014; **36**: 998–1004.
- 174 Gao M, Hao Y, Huang MX, *et al.* Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; **42**: 923–8.
- 175 Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma: Factors influencing survival. *Am J Surg* 1979; **138**: 579–83.
- 176 Tauxe WN, McDondald JR, Devine KD. A Century of Cylindromas: Short Review and Report of 27 Adenoid Cystic Carcinomas Arising in the Upper Respiratory Passages. *Arch Otolaryngol* 1962; **75**: 364–76.

- 177 Billroth T. Beobachtungen über geschwülste der speicheldrüsen. *Arch für Pathol Anat und Physiol und für Klin Med* 1859; **17**: 357–75.
- 178 Spies JW. d Cystic Carcinoma: Generalized metastases in three cases of basal cell type. *Arch Surg* 1930; **21**: 365–404.
- 179 Foote FW, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands. *Cancer* 1953; **6**: 1065–133.
- 180 Thackray AC, Sobin LH. Histological Typing of Salivary Gland Tumours. Geneva: World Health Organization, 1972.
- 181 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 7–33.
- 182 Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Bethesda (MD), 2020.
- 183 Terhaard CHJ, Lubsen H, Van Der Tweel I, *et al.* Salivary gland carcinoma: Independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: Results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck* 2004; **26**: 681–93.
- 184 Spiro RH. Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986; **8**: 177–84.
- 185 Bonaparte JP, Hart R, Trites J, Taylor MS. Incidence of adenoid cystic carcinoma in nova scotia: 30-year population-based epidemiologic study. *J Otolaryngol - head neck Surg = Le J d'oto-rhino-laryngologie Chir cervico-faciale* 2008; **37**: 642–8.
- 186 Spitz MR, Tilley BC, Batsakis JG, Gibeau JM, Newell GR. Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study. *Cancer* 1984; **54**: 1854–9.
- 187 Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, *et al.* Smoking and risk of parotid gland tumors: A nationwide case-control study. *Cancer* 2008; **112**: 1974–82.
- 188 Sawabe M, Ito H, Takahara T, *et al.* Heterogeneous impact of smoking on major salivary gland cancer according to histopathological subtype: A case-control study. *Cancer* 2018; **124**: 118–24.
- 189 Liu J, Shao C, Tan ML, Mu D, Ferris RL, Ha PK. Molecular biology of adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 2012; **34**: 1665–77.
- 190 Ho AS, Kannan K, Roy DM, *et al.* The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet* 2013; **45**: 791–8.
- 191 Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci* 2009; **106**: 18740–4.
- 192 Ramsay RG, Gonda TJ. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer* 2008;

- 8: 523–34.
- 193 Stenman G, Persson F, Andersson MK. Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. *Oral Oncol* 2014; **50**: 683–90.
- 194 Brill LB, Kanner WA, Fehr A, *et al.* Analysis of MYB expression and MYB-NFIB gene fusions in adenoid cystic carcinoma and other salivary neoplasms. *Mod Pathol* 2011; **24**: 1169–76.
- 195 Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, *et al.* Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes, Chromosom Cancer* 2012; **51**: 805–17.
- 196 Bell D, Roberts D, Karpowicz M, Hanna EY, Weber RS, El-Naggar AK. Clinical significance of Myb protein and downstream target genes in salivary adenoid cystic carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; **12**: 569–73.
- 197 Mitani Y, Li J, Rao PH, *et al.* Comprehensive Analysis of the MYB-NFIB Gene Fusion in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma: Incidence, Variability, and Clinicopathologic Significance. *Clin Cancer Res* 2010; **16**: 4722–31.
- 198 West RB, Kong C, Clarke N, *et al.* MYB expression and translocation in adenoid cystic carcinomas and other salivary gland tumors with clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2011; **35**: 92–9.
- 199 Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 1974; **128**: 512–20.
- 200 Ro JY, Silva EG, Stephen Gallager H. Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast. *Hum Pathol* 1987; **18**: 1276–81.
- 201 Lawrence JB, Mazur MT. Adenoid cystic carcinoma: A comparative pathologic study of tumors in salivary gland, breast, lung, and cervix. *Hum Pathol* 1982; **13**: 916–24.
- 202 Alsan Cetin I, Vinh-Hung V, Eren F, Abacioğlu U. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: Case report and systematic review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; **32**: 567–72.
- 203 Cerar A, Juteršek A, Vidmar S. Adenoid cystic carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic study of three cases. *Cancer* 1991; **67**: 2159–64.
- 204 Seab JA, Graham JH. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 113–8.
- 205 Iczkowski KA, Ferguson KL, Grier DD, *et al.* Adenoid Cystic/Basal Cell Carcinoma of the Prostate: Clinicopathologic Findings in 19 Cases. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**: 1523–9.
- 206 Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of

- the head and neck - A 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33**: 25–31.
- 207 Seifert G, editor. 14.21 Adenoid-zystische Karzinome. In: *Oralpathologie I*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996: 550–78.
- 208 Nascimento AG, Amaral ALP, Prado LAF, Kligerman J, Silveira TRP. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986; **57**: 312–9.
- 209 Umeda M, Nishimatsu N, Masago H, *et al*. Tumor-doubling time and onset of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; **88**: 473–8.
- 210 Van Der Wal JE, Becking AG, Snow GB, Van Der Waal I. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 2002; **24**: 779–83.
- 211 Sung MW, Kim KH, Kim JW, *et al*. Clinicopathologic Predictors and Impact of Distant Metastasis from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 2003; **129**: 1193–7.
- 212 Laurie SA. Salivary gland tumors: Epidemiology, diagnosis, evaluation, and staging. UpToDate. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/salivary-gland-tumors-epidemiology-diagnosis-evaluation-and-staging>.
- 213 Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; **66**: 419–36.
- 214 Poon CS, Stenson KM. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer>.
- 215 Robitschek J, Straub M, Wirtz E, Klem C, Sniezek J. Diagnostic efficacy of surgeon-performed ultrasound-guided fine needle aspiration: A randomized controlled trial. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2010; **142**: 306–9.
- 216 Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2019; **276**: 2903–11.
- 217 Douville NJ, Bradford CR. Comparison of ultrasound-guided core biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of salivary gland lesions. *Head Neck* 2013; **35**: 1657–61.
- 218 Song IH, Song JS, Sung CO, *et al*. Accuracy of core needle biopsy versus fine needle aspiration cytology for diagnosing salivary gland tumors. *J Pathol Transl Med* 2015; **49**: 136–43.

- 219 Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2014; **124**: 695–700.
- 220 El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th edn. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2017.
- 221 Cardesa A, Alos L, Nadal A, Franchi A. 2.11.8.3 Salivary-Type Adenocarcinomas. In: Cardesa A, Slootweg PJ, Gale N, Franchi A, eds. Pathology of the Head and Neck. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 92–3.
- 222 Ueda K, Murase T, Nagao T, *et al.* Central pathology review of salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 2020; **42**: 1721–7.
- 223 Hudson JB, Collins BT. MYB gene abnormalities t(6;9) in adenoid cystic carcinoma fine-needle aspiration biopsy using fluorescence in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 2014; **138**: 403–9.
- 224 Pusztaszeri MP, Sadow PM, Ushiku A, Bordignon P, McKee TA, Faquin WC. MYB immunostaining is a useful ancillary test for distinguishing adenoid cystic carcinoma from pleomorphic adenoma in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol* 2014; **122**: 257–65.
- 225 Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, *et al.* Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 1909–41.
- 226 Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; **130**: S142–9.
- 227 Abdel Razek AAK, Mukherji SK. State-of-the-Art Imaging of Salivary Gland Tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2018; **28**: 303–17.
- 228 Atkinson C, Fuller J, Huang B. Cross-Sectional Imaging Techniques and Normal Anatomy of the Salivary Glands. *Neuroimaging Clin N Am* 2018; **28**: 137–58.
- 229 Park MJ, Oh JS, Roh JL, *et al.* 18 F-FDG PET/CT Versus Contrast-Enhanced CT for Staging and Prognostic Prediction in Patients with Salivary Gland Carcinomas. *Clin Nucl Med* 2017; **42**: e149–56.
- 230 Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, *et al.* Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 2012; **118**: 2872–8.
- 231 Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH. Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; **10**: 221–3.
- 232 Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2004; **114**: 1194–9.

- 233 Lee A, Givi B, Osborn VW, Schwartz D, Schreiber D. Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope* 2017; **127**: 2057–62.
- 234 Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 815–24.
- 235 Hsieh CE, Lin CY, Lee LY, *et al.* Adding concurrent chemotherapy to postoperative radiotherapy improves locoregional control but Not overall survival in patients with salivary gland adenoid cystic carcinoma-a propensity score matched study. *Radiat Oncol* 2016; **11**: 1–10.
- 236 Cheraghlou S, Kuo P, Mehra S, *et al.* Adjuvant therapy in major salivary gland cancers: Analysis of 8580 patients in the National Cancer Database. *Head Neck* 2018; **40**: 1343–55.
- 237 Sahara S, Herzog AE, Nör JE. Systemic therapies for salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Cancer Res* 2021; **11**: 4092–110.
- 238 Tchekmedyan V, Sherman EJ, Dunn L, *et al.* Phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 1529–37.
- 239 Hanna GJ, Bae JE, Lorch JH, *et al.* Long-term outcomes and clinicogenomic correlates in recurrent, metastatic adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 2020; **106**: 104690.
- 240 ACCRF. Open Studies. 2021. <https://accrf.org/treatments/clinical-trials/open-studies/>.
- 241 Locati LD, Guzzo M, Bossi P, *et al.* Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005; **41**: 890–4.
- 242 Bobbio A, Copelli C, Ampollini L, *et al.* Lung metastasis resection of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2008; **33**: 790–3.
- 243 Girelli L, Locati L, Galeone C, *et al.* Lung metastasectomy in adenoid cystic cancer: Is it worth it? *Oral Oncol* 2017; **65**: 114–8.
- 244 Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, *et al.* Radiofrequency ablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Retrospective evaluation of nine patients. *J Vasc Interv Radiol* 2015; **26**: 703–8.
- 245 van Weert S, Reinhard R, Bloemena E, *et al.* Differences in patterns of survival in metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2017; **39**: 456–63.
- 246 Balducci G, Sagnotta A, Muroi M, Cacchi C, D'Amato A. An unusual case of exclusive liver metastases from adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: A role for

- surgery? Report of a case. *Surg Today* 2011; **41**: 596–9.
- 247 Sali PA, Yadav KS, Bushan K, Rajpurohit V, Varty PP, Sharma S. A rare case of lacrimal adenoid cystic carcinoma with large hepatic and multiple pulmonary metastases with successful surgical treatment. *Int J Surg Case Rep* 2016; **20**: 151–4.
- 248 Philippou P, Michalakis A, Miliatou M, Poullou C, Constantinou P. Solitary Renal Metastasis Arising from a Pulmonary Adenoid Cystic Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Urol* 2021; **2021**: 1–5.
- 249 Karatzas A, Katsanos K, Maroulis I, Kalogeropoulou C, Tzorakoleftherakis E, Karnabatidis D. Multi-modality curative treatment of salivary gland cancer liver metastases with drug-eluting bead chemoembolization, radiofrequency ablation, and surgical resection: A case report. *J Med Case Rep* 2011; **5**: 2–7.
- 250 Zeidan BA, Hilal MA, Al-Gholmy M, El-Mahallawi H, Pearce NW, Primrose JN. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland metastasising to the liver: Report of a case. *World J Surg Oncol* 2006; **4**: 1–4.
- 251 Qureshi SS, Nadkarni MS, Shrikhande S V, *et al.* Hepatic resection for metastasis from adenoid cystic carcinoma of parotid gland. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol* 2005; **24**: 29–30.
- 252 Heineman TE, Kuan EC, St. John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? *Laryngoscope* 2017; **127**: 533–4.
- 253 Cheung PKF, Chin RY, Eslick GD. Detecting Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas Using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg* 2015; **154**: 421–32.
- 254 ACCRF. Monitoring. 2021. <https://accrf.org/living-with-acc/stages-of-disease/monitoring/>.
- 255 Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004; **26**: 154–62.
- 256 Khan AJ, Digiovanna MP, Ross DA, *et al.* Adenoid cystic carcinoma: A retrospective clinical review. *Int J Cancer* 2001; **96**: 149–58.
- 257 A S Garden, R S Weber, W H Morrison, K K Ang LJP. The Influence of Positive Margins and Nerve Invasion in Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck treated with Surgery and Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **3016**: 619–26.
- 258 Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, *et al.* Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: Prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 152–9.

- 259 Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2011; **34**: 76–81.
- 260 Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, Wibault P. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: Study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; **13**: 673–8.
- 261 Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 1999; **125**: 149.
- 262 Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY, Carrau RL, Johnson JT, D'Amico F. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: The role of postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* 1999; **20**: 281–6.
- 263 Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, *et al.* Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: Our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013; **82**: 177–81.
- 264 Nour-Eldin NEA, Exner S, Al-Subhi M, *et al.* Ablation therapy of non-colorectal cancer lung metastases: retrospective analysis of tumour response post-laser-induced interstitial thermotherapy (LITT), radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA). *Int J Hyperth* 2017; **6736**: 1–10.
- 265 McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA, Lewandowski RJ, Salem R, Sato KT. Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Primary and Metastatic Lung Tumors: Identification of Risk Factors for Recurrence and Major Complications. *J Vasc Interv Radiol* 2016; **27**: 1371–9.
- 266 Vogl TJ, Eckert R, Naguib NNN, Beeres M, Gruber-Rouh T, Nour-Eldin NEA. Thermal ablation of colorectal lung metastases: Retrospective comparison among laser-induced thermotherapy, radiofrequency ablation, and microwave ablation. *Am J Roentgenol* 2016; **207**: 1340–9.
- 267 Hakim TS, Dean GW, Lisbona R. Quantification of Spatial Blood Flow Distribution in Isolated Canine Lung. *Invest Radiol* 1988; **7**: 498–504.
- 268 Glenny RW, Robertson HT. Determinants of pulmonary blood flow distribution. *Compr Physiol* 2011; **1**: 39–59.
- 269 Sandler KA, Abtin F, Suh R, *et al.* A Prospective Phase 2 Study Evaluating Safety and Efficacy of Combining Stereotactic Body Radiation Therapy With Heat-based Ablation for Centrally Located Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; **101**: 564–73.
- 270 Yeow K-M, Su I-H, Pan K-T, *et al.* Risk Factors of Pneumothorax and Bleeding: Multivariate Analysis of 660 CT-Guided Coaxial Cutting Needle Lung Biopsies. *Chest* 2004; **126**: 748–54.

- 271 Covey AM, Gandhi R, Brody LA, Getrajdman G, Thaler HT, Brown KT. Factors Associated with Pneumothorax and Pneumothorax Requiring Treatment after Percutaneous Lung Biopsy in 443 Consecutive Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; **15**: 479–83.
- 272 Hiraki T, Mimura H, Gobara H, *et al.* Incidence of and risk factors for pneumothorax and chest tube placement after CT fluoroscopy-guided percutaneous lung biopsy: Retrospective analysis of the procedures conducted over a 9-year period. *Am J Roentgenol* 2010; **194**: 809–14.
- 273 Zhong L, Sun S, Shi J, *et al.* Clinical analysis on 113 patients with lung cancer treated by percutaneous CT-guided microwave ablation. *J Thorac Dis* 2017; **9**: 590–7.
- 274 Hinshaw JL, Littrup PJ, Durick N, *et al.* Optimizing the protocol for pulmonary cryoablation: A comparison of a dual- and triple-freeze protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; **33**: 1180–5.
- 275 Wrobel MM, Bourgouin PP, Kashani MA, *et al.* Active Versus Passive Thaw After Percutaneous Cryoablation of Pulmonary Tumors: Effect on Incidence, Grade, and Onset of Hemoptysis. *Am J Roentgenol* 2021; **217**: 1153–63.
- 276 Lee KS, Takaki H, Yarmohammadi H, *et al.* Pleural puncture that excludes the ablation zone decreases the risk of pneumothorax after percutaneous microwave ablation in porcine lung. *J Vasc Interv Radiol* 2015; **26**: 1052–8.
- 277 Ko YH, Lee MA, Hong YS, *et al.* Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2007; **37**: 805–11.
- 278 Liu D, Labow DM, Dang N, *et al.* Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 572–8.
- 279 Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol* 2018; **834**: 188–96.
- 280 Andersson MK, Afshari MK, Andrén Y, Wick MJ, Stenman G. Targeting the Oncogenic Transcriptional Regulator MYB in Adenoid Cystic Carcinoma by Inhibition of IGF1R/AKT Signaling. *J Natl Cancer Inst* 2017; **109**: 1–10.
- 281 Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; **22**: 509–15.
- 282 Kim C. Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment. *Futur Oncol* 2018; **14**: 1755–64.
- 283 Nguyenhuy M, Xu Y, Maingard J, *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Patient Survival and Disease Recurrence Following Percutaneous Ablation of Pulmonary Metastasis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022; **45**: 1102–13.

284 Singaraju M, Singaraju S, Patel S, Sharma S. Adenoid cystic carcinoma: A case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2022; **26**: S26–9.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Perkutane Mikrowellen- und Kryoablation von Lungenmetastasen des adenoidzystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region.

(a) Vor der Ablation aufgenommenes, axiales CT-Bild einer 70-jährigen Patientin, dass einen soliden Lungenrundherd von 12mm Durchmesser zeigt. (b) Während der Ablation aufgenommenes, axiales CT-Bild zeigt eine den Tumor umschließende Kryoablationszone. (c) Postinterventionell aufgenommenes, axiales CT-Bild zeigt die zu erwartende Involution der Ablationszone.

(d) Vor der Ablation aufgenommenes, axiales CT-Bild eines 59-jährigen Patienten, dass einen soliden Lungenrundherd von 13mm Durchmesser zeigt, der direkt an die Aorta angrenzt. (e) Während der Ablation aufgenommenes, axiales CT-Bild, dass nach der iatrogenen Anlage eines Pneumothorax zur Vergrößerung der Distanz zwischen Zieltumor und Aorta entstanden ist, zeigt eine den Tumor umschließende Mikrowellenablationszone. (f) Postinterventionell aufgenommenes, axiales CT-Bild zeigt die zu erwartende Involution der Ablationszone.

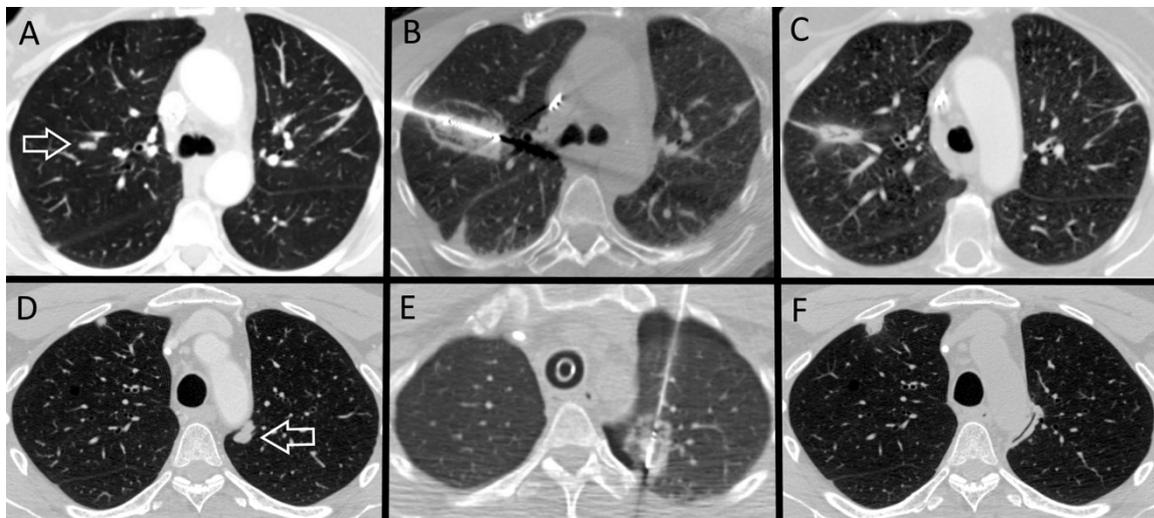


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plot der lokalen Tumorkontrolle nach perkutaner, CT-gesteuerter Ablation von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region.

(a) Lokale Tumorkontrolle nach technisch erfolgreicher, initialer Ablation (primäre technische Effektivität [primary technique efficacy], *gelb*) und assistierte lokale Tumorkontrolle (sekundäre technische Effektivität [secondary technique efficacy], *grün*).

(b) Lokale Tumorkontrolle nach MWA (*rot*) und Kryoablation (*blau*).

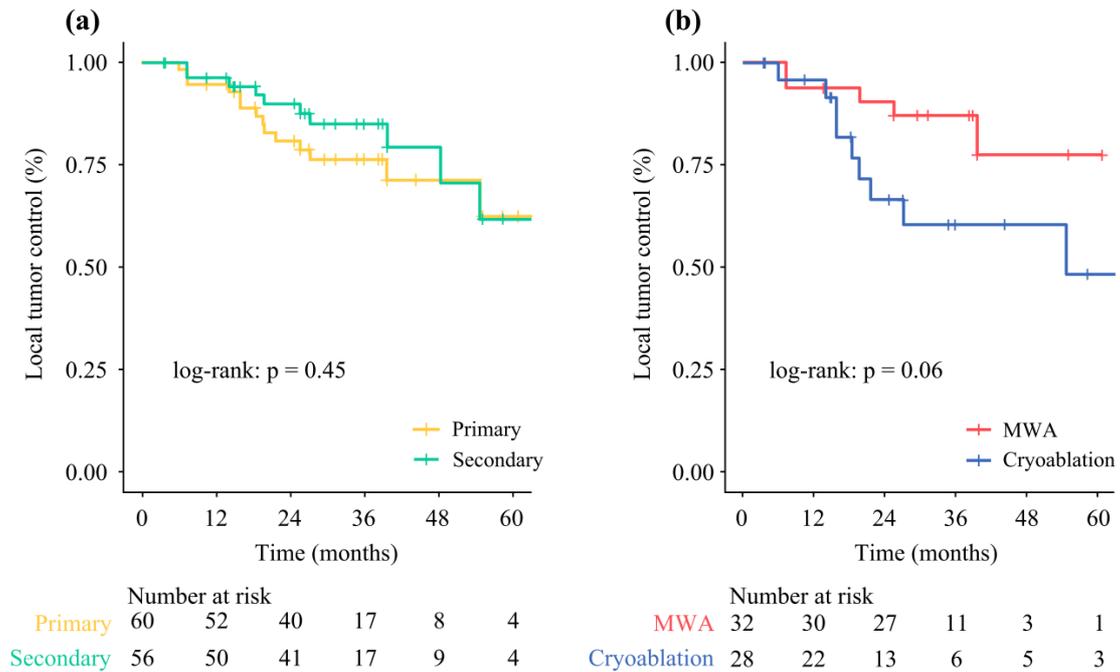
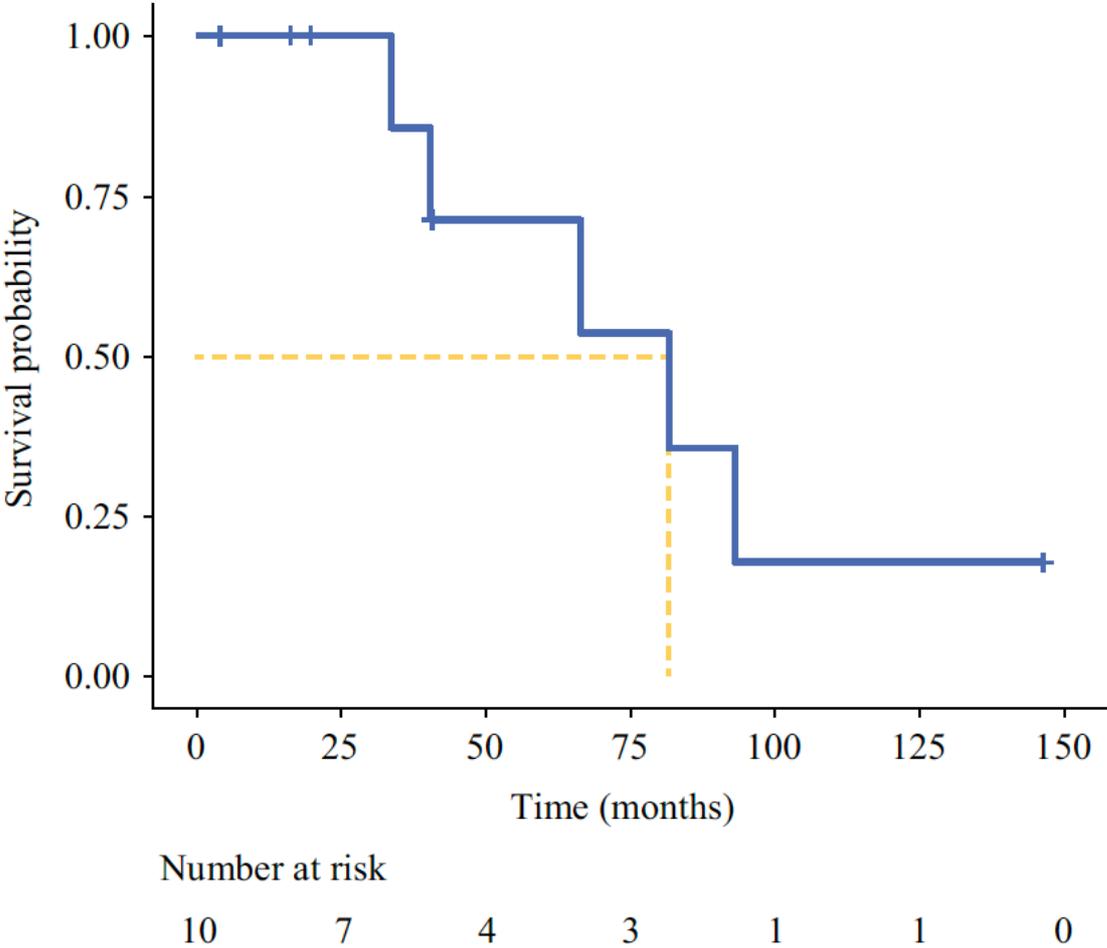


Abbildung 3. Gesamtüberleben von Patienten nach perkutaner, CT-gesteuerter Ablation von Lungenmetastasen des adenoid-zystischen Karzinoms der Kopf-Hals-Region (ab dem Zeitpunkt der ersten Ablationssitzung).



7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vom NCCN empfohlenes Schema für die Nachsorge von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region¹⁷²

Zeitraum	Intervall zwischen den klinischen Nachuntersuchungen
Jahr eins nach Behandlungsabschluss	alle ein bis drei Monate
Jahr zwei nach Behandlungsabschluss	alle zwei bis sechs Monate
Jahre drei bis fünf nach Behandlungsabschluss	alle vier bis acht Monate
Mehr als fünf Jahre nach Behandlungsabschluss	alle zwölf Monate

Tabelle 2. Demographische Kennzahlen von zehn Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom, die sich einer Behandlung mit perkutaner, CT-gesteuerter Mikrowellen- oder Kryoablation unterzogen. (Table 1 in Originalartikel)

ID	Age* (yrs) /sex	ECOG*	Primary Site	Therapy of primary	Disease-free interval prior to ablation (mo)	# of treated lung metastases and # of ablation sessions	Treatment(s) for lung metastases prior to ablation	Ablation modality	Clinical Follow-up (mo)	Vital status
1	28/ F	0	Parotid Gland	Resection + RT	159	7/5	Resection	Cryoablation	81.5	Dead
2	59/ F	0	Submandibular gland	Resection + RT	136	11/9	Resection	Both	146.4	Alive
3	58/ F	1	Tongue	Resection + RT	97	3/2	ST	Cryoablation	33.6	Dead
4	46/ M	0	Larynx	RT + ST	44	3/3	None	Cryoablation	93.1	Dead
5	81/ M	0	Subglottis	Resection + RT	100	1/1	None	Cryoablation	66.3	Dead
6	68/ F	0	Parotid gland	Resection + RT	26	16/5	None	Both	40.4	Dead
7	65/ F	1	Soft palate	Resection + RT + ST	2	13/3	None	MWA	40.8	Alive
8	71/ M	1	Submandibular gland	Resection + RT	224	1/1	None	MWA	19.8	Alive
9	59/ M	1	Oral cavity	Resection + RT	13	4/2	RT + ST	Both	16.3	Alive
10	70/ F	1	Left nasal cavity	Resection + RT + ST	28	1/1	Resection	Cryoablation	4.1	Alive

* zum Zeitpunkt der ersten Lungenablation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, RT = radiation therapy [Radiatio], ST = systemic therapy [Systemtherapie]

Tabelle 3. Eigenschaften der Lungenmetastasen von zehn Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom sowie technische Charakteristika der in therapeutischer Intention mittels Mikrowellen- und Kryoablation durchgeführten Ablationssitzungen. (Table 2 in Originalartikel)

	Overall	Cryoablation	MWA	p-value
Number of sessions , n (%)	32	21 (65.6)	11 (34.4)	
Number of tumors , n (%)	60	27 (45.0)	33 (55.0)	
Number of tumors per session , median (range)	1.5 (1-7)	1 (1-3)	2 (1-7)	0.055 ^a
Tumor diameter (mm) , median (range)	16 (7 – 40)	22 (11 - 39)	13 (7 - 40)	0.002^a
Tumor location , n (%)				
Zone				
Peripheral	41 (68.3)	19 (70.4)	22 (66.7)	0.926 ^b
Intermediate	8 (13.3)	3 (11.1)	5 (15.1)	
Central	11 (18.4)	5 (18.5)	6 (18.2)	
Primary technical success (%)	55/60 (91.7)	24/27(88.9)	31/33 (93.9)	0.65 ^b
Secondary technical success (%)	4/5 (80.0)	3/3	1/2 (50.0)	0.40 ^b
Treatment details				
# of probes per procedure, median (range)		3 (1 – 7)	1 (1 - 2)	<0.001^a
# of probes per tumor, median (range)		3 (1 – 4)	1 (1)	<0.001^a
Cryoablation				
Freezing protocol per tumor, n (%)				
Dual		26 (81.2)	-	
Triple		6 (18.8)	-	
MWA				
Power (Watts), median (range)		-	40 (20 – 60)	
Duration (mins), median (range)		-	7 (2 – 10)	
Ablation work (kJ), median (range)		-	16.8 (4.8 -	
Tumors treated with overlapping ablations, n (%)		-	86.4) 4 (12.1)	
Anesthesia technique , n (%)				
GETA	27 (81.8)	17 (81.0)	10 (90.9)	
Deep sedation	4 (12.1)	3 (14.3)	1 (9.1)	
Moderate sedation	1 (3.0)	1 (4.7)	0	

^a Mann-Whitney-U-Test, ^b Fisher exact test, *GETA* = general endotracheal anesthesia [Allgemeinanästhesie mit Intubation]

Tabelle 4. Univariable Coxsche Regressionsmodelle von Prädiktoren der lokalen Tumorrekurrenz ermittelt für zehn Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom, die sich einer Behandlung mit perkutaner, CT-gesteuerter Mikrowellen- oder Kryoablation unterzogen. (Table 3 in Originalartikel)

Parameter	Hazard ratio	95% Confidence interval	p-value
Age	0.96	0.92 - 0.99	0.03
Sex	Reference		
Male			
Female	0.43	0.13 - 1.36	0.15
Ablation modality	Reference		
MWA	2.77	0.92 - 8.34	0.07
Cryoablation			
Tumor diameter (mm)	1.04	0.97 - 1.12	0.24
Heat sink	Reference		
No			
Yes	1.65	0.55 - 4.89	0.37
Lung zone	Reference		
Peripheral			
Intermediate	2.28	0.47 - 11.10	0.31
Central	3.34	1.10 - 10.09	0.03

Tabelle 5. Inzidenz, Art und Management von Komplikationen nach 32 perkutanen Ablationssitzungen zur Therapie von zehn Patienten mit pulmonal metastasiertem adenoid-zystischen Karzinom. (Table 4 in Originalartikel)

	All n = 32	Cryoablation n = 21	MWA n = 11	p-value
Complications during the hospital stay [n (%)]	n = 32	n = 23	n = 9	
Pneumothoraces ^{*,†}	12 (44.4)	8 (38.2)	4 (36.4)	1.00 ^a
Subset requiring chest tube placement [*]	6 (22.2)	3 (14.3)	3 (27.3)	
Hemoptysis	7 (21.9)	7 (33.3)	0	0.066 ^a
Pain	5 (15.6)	4 (19.0)	1 (9.1)	0.637 ^a
Bronchopleural fistula	5 (15.6)	1 (4.8)	4 (36.4)	0.037^a
Hypoxia	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^a
Shortness of breath	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^a
Pleural effusion	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^a
Postprocedural complications after discharge [n (%)]	n = 6	n = 4	n = 2	
Pneumothorax ^{*,‡}	2 (6.3)	2 (9.5)	0	0.534 ^a
Of those requiring chest tube placement ⁺	2 (6.3)	2 (9.5)	0	0.534 ^a
Pain	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^a
Hemothorax	1 (3.1)	1 (4.8)	0	1.00 ^a
Rib fracture	1 (3.1)	0	1 (9.1)	0.344 ^a
Tumor seeding	1 (3.1)	0	1 (9.1)	0.344 ^a
CTCAE grade of complications [n (%)]	n = 38	n = 27	n = 11	
1	17 (44.8)	15 (55.6)	2 (18.2)	0.131 ^a
2	7 (18.4)	4 (14.8)	3 (27.3)	
3	13 (34.2)	7 (25.9)	6 (54.5)	
4	1 (2.6)	1 (3.7)	0	
5	0	0	0	
Chest tube indwelling time (days), median (range)	1 (1 – 13)	3 (1 – 10)	1 (1 – 13)	0.298 ^b
Length of hospital stay (days), median (range)	1 (0 – 10)	1 (0 – 10)	1 (1 – 6)	0.283 ^b
Hospital readmission within 30 days [n (%)]				
For treatment of complications	2 (6.3)	2	0	0.534 ^a
For treatment of tumors in contralateral lung	2 (6.3)	1	1	
For treatment of other conditions	2 (6.3)	2	0	

* exklusive fünf iatrogen zur Prävention von Thoraxwandschäden angelegter

Pneumothoraces, ⁺ Prozentzahlen beziehen sich auf alle Ablationssitzungen ohne iatrogen angelegten Pneumothorax (n=27), [‡] beinhaltet einen rekurrenten Pneumothorax, ^a Fisher exact test, ^b Mann-Whitney-U-Test