

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch

&

Aus der Klinik für Radiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Helmberger

**Anwendung der Radiofrequenzthermoablation zur Behandlung von
Lebermetastasen am Universitätsklinikum Lübeck
zwischen Januar 2000 und Januar 2002**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Tonia Iblher
aus München

Lübeck 2004

1. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Birth

2. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Hans-Björn Gehl

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.04.2005

gez. Prof. Dr. med Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Patienten und Methoden	8
2.1 Patienten	8
2.1.1 Patientenkollektiv	8
2.1.2 Altersverteilung	8
2.1.3 Gründe für Irresektabilität	8
2.1.4 Primärtumor	9
2.1.5 Behandlung des Primärtumors	10
2.1.6 Grading des Primärtumors	11
2.1.7 Diagnosestellung und Ausmaß der Lebermetastasierung	11
2.1.8 Extrahepatisches Tumorgewebe und dessen Lokalisation	12
2.2 Methode	13
2.2.1 Thermoablationsbehandlung	13
2.2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung	14
2.2.3 Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung	14
2.2.4 Laborparameter	15
2.2.5 Beurteilung der therapeutischen Responstrate	15
2.2.6 Nachsorge und Definition eines Rezidivs	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Durchführung der RF-Ablationen	17
3.2 Praktikabilität und Vollständigkeit der RF-Ablation	19
3.3 Komplikationen, Therapieabbruch	23
3.4 Operationsletalität	25
3.5 Erythrozytenkonzentrate, Anzahl der Tage auf Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthaltes	26
3.6 Laborparameter	27
3.6.1 Blutbild	28
3.6.2 Entzündungsparameter	30
3.6.3 Gerinnungsparameter	31
3.6.4 Leberwerte	32
3.6.5 Nierenparameter	35
3.7 Nachsorge	36
3.7.1 Rate der lokalen Rezidive	36
3.7.2 Rezidivfreies Überleben	38
3.7.3 Überleben	39
4. Diskussion	42
<i>Entwicklung der RFA-Technik und Auswirkung auf das Studiendesign</i>	42
<i>Zugangsweg und anästhesiologische Betreuung</i>	47
<i>Ablationssteuerung</i>	49
<i>Anzahl an Ablationen und Behandlungsdauer</i>	51
<i>Auswahl der Patienten</i>	52
<i>Ergebnis der RFA-Behandlung bzgl. lokaler Tumorkontrolle und Anzahl an „R₀-abladierten“ Patienten</i>	52
<i>Verlauf</i>	57
<i>Nachsorge</i>	63
<i>Aktuelle Datenlage</i>	72
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	76

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Eine Auswahl lokoregionärer Therapieformen bei malignen Lebertumoren	3
Tab. 2: postoperative Komplikationen	24
Tab. 3: Mittlere Anzahl Erythrozytenkonzentrate, Tage Intensivstation, Dauer Krankenhausaufenthalt	27
Tab. 4: Rate der lokalen Rezidive	37
Tab. 5: RFA-Systeme,	49
Tab. 6: Ergebnisse der RFA-Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur	55
Tab. 7: Komplikationen bei der RFA- Behandlung von Lebertumoren bei 3670 Patienten.	58
Tab. 8: Lokalrezidive nach RFA-Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur	66
Tab. 9: Überlebenszeit und rezidivfreies Überleben nach RFA von Lebermetastasen in der Literatur	68

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Abschnitt aus dem „Edwin Smith“ Papyrus	4
Abb. 2: Prinzip der Radiofrequenz-induzierten Thermoablation bei monopolarer System.	5
Abb. 3: Ionenbewegung induziert durch Radiofrequenz	6
Abb. 4: links intraoperativ offene RFA-Behandlung von Lebermetastasen, rechts perkutane Applikation der Elektrode unter sonographischer Führung	6
Abb. 5: Die Altersverteilung der Patienten	8
Abb. 6: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Primärtumore	9
Abb. 7: Behandlung und Resektionsergebnis des Primärtumors	10
Abb. 8: Anzahl der Lebermetastasen	11
Abb. 9: durchschnittliches Lebermetastasenvolumen	12
Abb. 10: extrahepatisches Tumorgewebe	12
Abb. 11: RFA-Applikationsmodus	17
Abb. 12: Anzahl der Ablationen in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser	18
Abb. 13: Gesamtablationsdauer in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser	18
Abb. 14: Ergebnis der RFA-Behandlung bzgl. Restmetastasengewebe	19
Abb. 15: Ergebnis der 114 durchgeführten RF-Thermoablationen	15
Abb. 16: Ergebnisse der RFA-Behandlung aufgeschlüsselt nach Patienten mit kolorektalem bzw. nicht-kolorektalem Primärtumor	22
Abb. 17: farbliche Markierung des Verlaufs der Laborwerte aufgeteilt in drei Gruppen	27
Abb. 18: Hämatokrit	28
Abb. 19: Hämoglobin	28
Abb. 20: Erythrozyten	29
Abb. 21: Thrombozyten	29
Abb. 22: Leukozyten	30
Abb. 23: CRP	30
Abb. 24: Prothrombinzeit/ Quickwert	31
Abb. 25: Fibrinogen	31
Abb. 26: Bilirubin	32
Abb. 27: AST	33
Abb. 28: ALT	33
Abb. 29: γ GT	34

Abb. 30: Cholinesterase	34
Abb. 31: Alkalische Phosphatase	35
Abb. 32: Kreatinin	35
Abb. 33: Krankheitsverlauf R ₀ -abladiertes Patienten	38
Abb. 34: Überleben	39
Abb. 35: Überleben aufgeschlüsselt nach Patientengruppen mit kolorektalem und nicht-kolorektalem Primärtumor	40
Abb. 36: Überleben der Patienten nach kompletter Ablation bzw. mit Residualtumor	41
Abb. 37: Schema der RFA-Behandlung mit einer Multiapplikatoren-Sonde.	43
Abb. 38: „Multiapplikatoren-Design“ StarBurst XL TM der Firma Rita TM Medical Systems mit mehr Sondenspitzen und in fächerförmiger Anordnung	44
Abb. 39: Single Cool Tip RF Elektrode®	44
Abb. 40: Clusterelektrode in Längsansicht und im Querschnitt	45
Abb. 41: StarBurst Xli enhanced TM	45
Abb. 42: sonographische Überwachung der RFA einer Lebermetastase über die Zeit	50
Abb. 43: interventionelle Kontrolle der Nadelposition im CT	53
Abb. 44: CT-morphologische Darstellung von Lebermetastasen präablationem und postablationem	64

Abkürzungen

3 D	3-Dimensional
5-FU	5-Flourouracil
A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
CA	Kalifornien
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHE	Cholinesterase
CT	Computertumographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d.h.	das heißt
EK	Erythrozytenkonzentrat
evtl.	eventuell
FDG	Fluorodeoxyglucose
ggf.	gegebenenfalls
γGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
i.v.	intravenös
IOUS	intraoperativer Ultraschall
kum.	kumulativ
max.	Maximum
Met.	Metastase
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
O ₂	Sauerstoff
Pat.	Patient
PET	Positronemissionstomographie
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzthermoablation
s.	siehe
Tab.	Tabelle
USA	United States of America
v. Chr.	vor Christus
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Die Zahl der jährlichen onkologischen Neuerkrankungen wird in Deutschland laut dem Krebsregister Saarland für Männer auf 168 500, für Frauen auf nahezu 179 000 geschätzt (4). Die Leber ist das häufigste Zielorgan hämatogener Metastasierung - zwischen 50 und 80% aller onkologischen Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen (19, 32, 98, 110). Aufgrund der topographisch-funktionellen Position der Leber als „Bindeglied und Filter“ zwischen den portalen und kavalen Kreislaufsystemen, handelt es sich hauptsächlich um gastro-intestinale Tumore (mittleres und oberes Rektum, Kolon, Pankreas, Magen und distaler Ösophagus), die über das Pfortadersystem streuen. Ihr Anteil an allen in die Leber metastasierenden Primärtumoren wird in der Literatur zwischen 75% (152) und 90% (95) angegeben. Darüber hinaus entstehen Leberfiliae durch systemische Aussaat über die A. hepatica bevorzugt von Bronchial-, proximalem Ösophagus-, und Mammakarzinom (152).

Die altgermanische Bezeichnung „Leber“ = „Sitz des Lebens“ weist bereits auf die lebensnotwendige Stellung dieses Organs hin (75). So beeinflusst der Metastasenbefall der Leber entscheidend Prognose und weiteren Krankheitsverlauf (127, 142, 143). Das Schicksal onkologischer Patienten wird häufig nicht vom lokalen Wachstum des Primärtumors bestimmt, sondern von der Lebermetastasierung mit der Zerstörung vital bedeutender Organfunktionen. Bei Überschreiten einer bestimmten Tumorlast in der Leber oder dem Befall wichtiger hepatischer Versorgungsstrukturen folgt ein Organversagen mit letalem Ausgang. Viele der Patienten mit kolorektalen Primärtumoren versterben letztlich an den Folgen der Lebermetastasierung (8).

Die Lebenserwartung bei Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen ist dementsprechend sehr niedrig. Historische Studien, die den Spontanverlauf bei Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome erfassen, berichten von durchschnittlichen Überlebenszeiten bei Patienten zwischen 5,7 und 13 Monaten (7, 18, 105). Patienten mit nicht-kolorektalem Primärtumor und unbehandelten Lebermetastasen zeigen sogar ein medianes Überleben von nur 2,5 Monaten (61). Der Unterschied in der Lebenserwartung bei differierenden Primärtumorentitäten liegt unter anderem am unterschiedlichen Streuverhalten der Primärtumoren. Während die Leber bei einer Aussaat kolorektaler Karzinome bei 50% der Patienten das allein befallene Organ bleibt, ist eine Lebermetastasierung anderer Primärtumoren meist Ausdruck einer systemischen

Generalisierung (42, 144). So liegen z.B. beim Mammakarzinom isolierte Lebermetastasen nur in 3 - 9% der Fälle vor (34, 85, 107).

In der Therapie von Lebermetastasen ausgewählter Primärtumoren ist die **chirurgische Resektion** aktuell Goldstandard und gilt als einziges Therapieverfahren mit kurativem Ansatz (124). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach potentiell kurativer R₀-Resektion kolorektaler Metastasen liegen zwischen 24 und 43% (39, 68, 99, 123).

Optimierung der operativen Techniken, des perioperativen Managements und Fortschritte in der postoperativen Intensivtherapie haben die Zahl der Patienten, bei denen eine Leberresektion sinnvoll und möglich ist, in den letzten Jahren stetig ansteigen lassen und die Leberresektion sicherer und komplikationsärmer gemacht (69, 125).

Trotzdem kommen zur Zeit nur 10 - 30% aller Metastasenträger für eine chirurgische Resektion in Betracht (26, 76, 87, 122). Gründe für die Inoperabilität liegen zum einen in Ausdehnung, Lage, bzw. lokaler Verteilung der Metastasen, zum anderen limitieren präoperative Leberinsuffizienz und schwere Begleiterkrankungen bei einem Teil der Patienten ausgedehnte operative Eingriffe. Tritt ein intrahepatisches Rezidiv nach potentiell kurativer R₀-Resektion auf, wie in ca. 40% - 60% (28, 123) der Fälle, kann nur in etwa 10 - 20% eine erneute Resektion vorgenommen werden (57).

Die **Lebertransplantation** stellt sich bei Patienten mit Lebermetastasen als problematisch dar und spielt daher gegenwärtig keine therapeutische Rolle mehr (104). Ursache hierfür ist insbesondere die hohe Rezidivrate unter Immunsuppression (19), sowie die mangelnde Anzahl an Spenderorganen (69). Deshalb ist heute allenfalls bei Metastasen neuroendokriner Tumoren in Ausnahmefällen eine Indikation zur Lebertransplantation gegeben, da hier selbst in der Palliativsituation eine verbesserte Lebensqualität von Patienten nachgewiesen werden konnte (74).

Bei nicht resektablen Lebermetastasen bzw. Primärtumoren ohne sicheren Prognosegewinn durch Leberresektion wurde versucht, durch eine palliative **Chemotherapie** die Überlebenszeit zu steigern und tumorbedingte Symptome zu lindern. Die Wahl der Chemotherapeutika wird durch verschiedene Faktoren, insbesondere die Tumorentität, bestimmt. Zur Behandlung kolorektaler Karzinome werden derzeit vier Therapieprotokolle bevorzugt: die intravenöse Monotherapie mit folinsäure-moduliertem 5-Fluorouracil (5-FU), der Einsatz von oralen flouropyrimidin-basierten Prodrugs und die

Kombinationstherapie von 5-FU mit Irinotecan oder Oxaliplatin (141). Laut aktueller Studien führt die systemische palliative Chemotherapie gegenüber der rein supportiven Behandlung in den meisten Fällen zu einer Verringerung der tumorbedingten Symptome und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Die Monotherapie mit 5-FU und die Therapie mit Flouropirimidin-basierten Prodrugs hat eine Responstrate von bis zu 29%, erhöht signifikant die Zeit bis zur Tumorprogression, beeinflusst das mediane Überleben jedoch kaum (70, 82, 141). Im Vergleich dazu konnte mit der Kombination von 5-FU und Irinotecan sowohl die Zeit bis zur Tumorprogression, als auch die mediane Überlebenszeit signifikant verlängert werden (141). Der Einsatz von Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU zeigte keine signifikante Lebenverlängerung, jedoch war in allen Studien unter der Therapie mit Oxaliplatin das progressionsfreie Intervall signifikant verlängert (141).

Auf der Suche nach alternativen Therapien sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, die über unterschiedliche Wirkprinzipien eine Devitalisierung der Metastasen zum Ziel haben. Im Vordergrund steht dabei die Erzielung einer Tumorzellnekrose und –apoptose, sowie die Unterbrechung der Tumervaskularisation durch ein lokales Vorgehen. Als dafür vorteilhaft erweisen sich die gute Zugänglichkeit und ausgeprägte Reservekapazität der Leber, die auch wiederholte Anwendungen ermöglicht. Entsprechend haben lokale Verfahren, die eine effektive Tumordestruktion ermöglichen, z.T. auch perkutan (und dann evtl. in Lokalanästhesie) oder laparoskopisch einsetzbar sind und damit nur eine geringe Patientenbelastung aufweisen, erhebliches Interesse gefunden. Unterteilt man die Verfahren nach dem bestimmenden zytotoxischen Wirkprinzip, lassen sich physikalische (thermische) und chemische Wirkprinzipien abgrenzen, wobei in vielen Fällen deren kombinierte Wirkungen ausgenutzt werden (s. Tab. 1).

Physikalisch (Thermisch)	Kryotherapie Radiofrequenzthermoablation (RFA) Mikrowellen-Therapie Fokussierter Ultraschall Laserinduzierte interstitielle Thermochemotherapie
Physikalisch (Radiatio)	Brachytherapie Perkutane stereotaktische Radiatio
Chemisch	Intratumorale Injektion (Ethanol, heißes Kochsalz, Zytostatika) Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

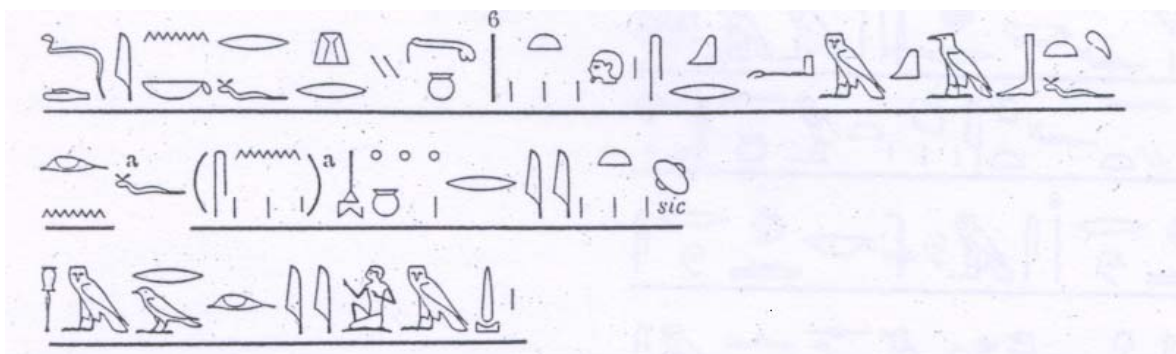
Tab. 1: Eine Auswahl lokoregionärer Therapieformen bei malignen Lebertumoren

Über den Einsatz dieser Methoden wird in zahlreichen Publikationen berichtet (1, 9, 29, 37, 54, 56, 58, 71, 72, 78, 86, 94, 97, 108, 111, 120, 121, 131, 134, 136, 137, 138, 139, 145, 146). Einige Verfahren, z.B. die Alkoholinjektion und die transarterielle Chemoembolisation (TACE), haben Akzeptanz in der Behandlung hepatozellulärer Karzinome gefunden, sind aber bei der Behandlung von Lebermetastasen kaum effektiv (19, 78).

Die klinisch am längsten angewandte Methode zur lokalen Destruktion von Tumorgewebe ist die **Kryotherapie**. Hier können durch lokale Vereisung Lebermetastasen mit einem Volumen von bis zu 9cm³ behandelt werden (120, 130, 148). Die Ausbreitung der Nekrose während der kryotherapeutischen Ablation kann im Ultraschall mit einer Genauigkeit von 85-90% verfolgt werden (29). In dieser Hinsicht ist die Kryotherapie anderen Ablationsmethoden überlegen. Das mediane Überleben bei der Behandlung kolorektaler Metastasen liegt zwischen 26 und 30 Monaten und die 3-Jahresüberlebensrate bei 24 - 37% (1, 132, 148). Der Nachteil der Kryotherapie ist die mit 10-30% angegebene, relativ hohe Rate an Komplikationen, wie Hämorrhagien durch Leberrisse, subphrenische oder hepatische Abszessbildung und Myoglobinurie mit konsekutivem Nierenversagen (1, 12, 130, 132, 148). Nachteilig sind auch die deutlich kaliberstärkeren Kryotherapiesonden, die zumeist ein offenes Vorgehen fordern, sowie erhebliche Anschaffungskosten.

Die Anwendung von Wärme zur Behandlung von Neoplasien ist nicht neu. Die ersten Aufzeichnungen finden sich im ca. 5000 Jahre alten „Edwin Smith“ Papyrus aus der Zeit der zweiten ägyptischen Dynastie (16, 149). Damals wurden z.B. mit heißen Ölen Tumoren und Ulzera der Brust kauterisiert (Abb.1).

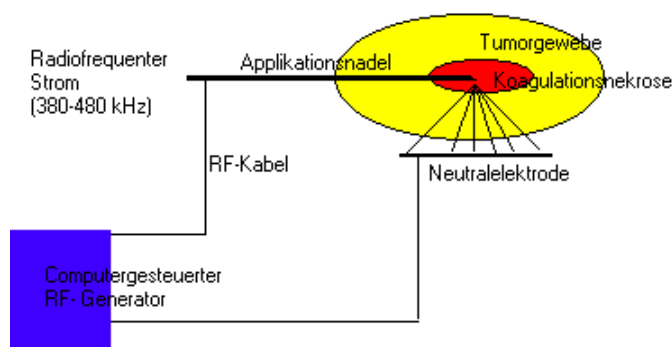
Abb. 1: Abschnitt aus dem „Edwin Smith“ Papyrus, aus Breasted, 1930, S. 365 (16)



Deutsche Übersetzung von Prof. Dr. Westendorf (149): „Dann musst Du dazu sagen: einer mit Geschwüren auf einer Schlagverletzung an seiner Brust; sie haben Absonderungen von Eiter hervorgebracht. Eine Krankheit, die ich durch den Brennbolzen behandeln kann.“

Hippokrates (460-370 v. Chr.) benutzte laut den Überlieferungen Hitze zur Zerstörung von Hämorrhoiden (84). Der erste bewusste Einsatz von elektrischem Strom zur Hitzeproduktion in der Tumorbehandlung fand zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts statt. 1911 bediente Clark sich dieser neuen Methode, um Brust- und Cervixkarzinome zu behandeln und um oberflächliche Hautkrebse zu veröden (20). Durch seine wissenschaftliche Arbeit fand die „Elektrokoagulation“ Einzug in fast alle Bereichen der Chirurgie. Bei dieser „Elektrokoagulation“ wird elektrischer Strom mit der Wellenlänge von 380 - 480kHz (Wellenlänge entspricht Radiofrequenzwellen) benutzt. 1926 wurden diese von Cushing zur Ablation intrakranieller Tumoren in der Neurochirurgie eingeführt (25). Noch heute gilt die Radiofrequenzthermoablation zur lokalisierten stereotaktischen Destruktion von Hirngewebe als die sicherste Methode (21). Das Konzept der ultraschallgesteuerten Radiofrequenzthermoablation zur Therapie von Lebertumoren wurde erstmalig 1990 beschrieben (88, 113).

Die Interaktion der Radiofrequenzenergie mit dem Gewebe entspricht einer Niederspannungskoagulation. Bei monopolaren Systemen wird die Energie über eine Sonde, welche bis auf einen distalen Bereich von etwa ein bis drei Zentimetern eine elektrische Isolation aufweist, appliziert. Zwischen der im Tumorgewebe platzierten Sonde und einer auf der Haut angebrachten Neutralelektrode kommt es zum Stromfluss; das Gewebe ist dabei Bestandteil des Stromkreises (s. Abb. 2).



RF = radiofrequent

Abb. 2: Prinzip der Radiofrequenz-induzierten Thermoablation bei monopolem System.

In der unmittelbaren Umgebung der Sonde verdichten sich die Stromlinien, es kommt über Ionenbewegung zur Reibung und damit zu einer Widerstandserwärmung (s. Abb. 3).

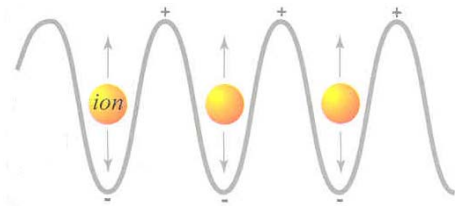


Abb. 3: Ionenbewegung induziert durch Radiofrequenz, modifiziert nach RadioTherapeutics® (155)

Im Unterschied zu einer direkt erhitzbaren Sonde entsteht die Wärme also erst im umgebenden Gewebe. Bei Temperaturen über 60°C denaturieren intrazelluläre Proteine, Zellmembranen werden durch Schmelzprozesse zerstört. Es kommt zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrose.

Die Elektrodenplatzierung erfolgt entweder perkutan, offen chirurgisch (intraoperativ) (s. Abb. 4) oder laparoskopisch.



Abb. 4: links intraoperativ offene RFA-Behandlung von Lebermetastasen, rechts perkutane Applikation der Elektrode unter sonographischer Führung

Je nach Elektrodendesign (Anzahl und Länge der Einzelelektroden, zusätzliche Gewebepfusion, aktive Elektrodenlänge, Mono- und Clusterelektroden) lassen sich mit einmaliger Platzierung Koagulationsnekrosen von max. 5 - 7cm Größe erreichen. Bei Erzielung kleiner Destruktionsareale sind durch wiederholte Anwendungen nach Wechsel der Applikatorlage auch größere Läsionen behandelbar, wobei jedoch eine exakte Punktionsplanung notwendig ist, um die Metastase komplett abzudecken.

Die Beobachtung des Ablationsvorganges erfolgt unter sonographischer oder computertomographischer Sicht. Eine erfolgreiche Ablation stellt sich im Ultraschall als deutlich hyperechogene Läsion mit größerem Durchmesser als die primäre Tumorkläsion dar. Im CT zeigt sich die Metastase in der portalvenösen Phase (bei Kontrastmittelgabe) als hypodenses Areal. Nach der RF-Ablation ist dieses Areal aufgrund der Minderperfusion des nekrotischen Gewebes weiterhin hypodens, bei erfolgreicher Behandlung mit erreichtem Sicherheitssaum ist es jedoch nun deutlich vergrößert (17, 66, 73, 111). Ein schmaler, scharf begrenzter Randsaum mit Enhancement (sog. „Ringenhancement“) um das behandelte Gewebe entspricht Granulationsgewebe, tritt nach ca. 8 Tagen auf und kann für mehrere Monate nachweisbar bleiben (6, 78).

Die **Radiofrequenzthermoablation** (RFA) weist eine sehr niedrige Komplikations- und Letalitätsrate auf (72, 78, 86, 96, 134, 136, 137). Aufgrund dieser und weiterer Vorteile, wie guter Handhabung, unterschiedlich auswählbarer Applikationsmodi und damit verbundener individuell optimaler Einsetzbarkeit, sowie der Kosteneffizienz (die Kosten betragen ein Drittel der Kryotherapie) bei scheinbar vergleichbarer Effektivität, ist die RFA gegenwärtig das am weitesten verbreitete ablativ-e Verfahren (29, 71, 86, 101, 133, 134, 136, 137).

Seit Januar 2000 wird die Radiofrequenzthermoablation an der Klinik für Chirurgie und dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zur Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt. Ziel der vorliegenden prospektiven Untersuchung des Verfahrens während der Einführungszeit ist die Evaluierung der RFA hinsichtlich Effektivität (Rezidivrate und Überlebenszeit), peri- und postoperativer Komplikationen, des Verlaufs von Laborparametern und der Ergebnisse bildgebender Untersuchungen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 30 Patienten (15 Frauen, 15 Männer) in der Klinik für Chirurgie und dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikums Lübeck im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2001 aufgrund von Lebermetastasen mit Radiofrequenzthermoablation (RFA) behandelt. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31. April 2002, nachdem alle Patienten an mindestens einer Nachsorgeuntersuchung teilgenommen hatten. Patienten mit thermoablatierten Primärtumoren der Leber (hepatozelluläres Karzinom, Cholangiokarzinom) wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht berücksichtigt.

2.1.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der ersten RFA zwischen 29 und 79 Jahren bei einem mittleren Alter von 57,4 Jahren (s. Abb. 5).

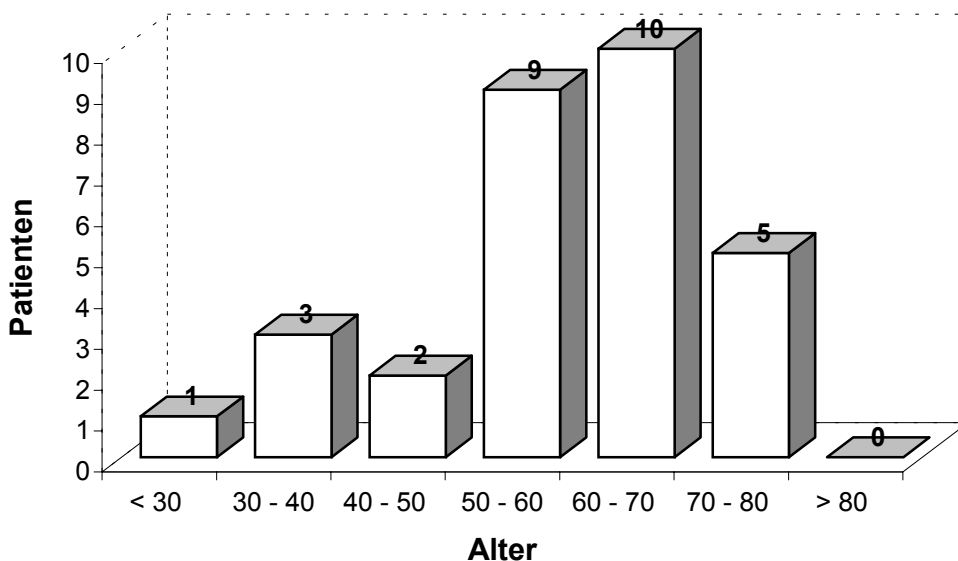


Abb. 5: Die Altersverteilung der Patienten

2.1.3 Gründe für Irresektabilität

Bei allen Patienten wurde im Rahmen eines interdisziplinären Tumorkonils die Indikation zur operativen Metastasenresektion ausgeschlossen. Bei zehn Patienten hätte eine chirurgische Resektion in zu wenig verbleibendem Leberparenchym resultiert, entweder aufgrund ungünstiger Metastasenlage (z.B. zentrale Metastasen in beiden Leberlappen),

aufgrund der Metastasengröße oder wegen diffuser Lebermetastasierung. Bei drei Patienten wurde gleichzeitig eine chirurgische Leberteilektomie durchgeführt – auch hier wäre bei alleiniger Resektion die kritische Grenze eines ausreichenden Restlebergewebes für die Organfunktion unterschritten worden. Bei einem Patienten lag die Metastase zu nah an der Pfortadergabel, war also aus anatomischen Gründen irresektabel. Drei Patienten waren bereits aufgrund von Lebermetastasen voroperiert, eine Re-Resektion wegen zentraler Metastasenlage nicht möglich. Ein Patient war für einen operativen Eingriff in zu schlechtem Allgemeinzustand. Bei 12 Patienten wurde auf eine chirurgische Resektion aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorleidens (zusätzlich extrahepatisches Tumorgewebe oder prognostisch nicht sicher belegter Vorteil der Resektion bei bestimmten Tumorentitäten) verzichtet. Die RFA erfolgte hier zur Symptomkontrolle in einem palliativen Gesamtkonzept.

2.1.4 Primärtumor

Beim Primärtumor handelte es sich bei 18 Patienten um ein kolorektales Karzinom, bei drei Patienten um ein Mammakarzinom, bei jeweils zwei Patienten um Magen- oder Bronchialkarzinome. Jeweils einmal lag ein Melanom, ein Leiomyosarkom, ein neuroendokrines Pankreas-, Weichteil- oder ein Appendixkarzinom vor (s. Abb. 6).

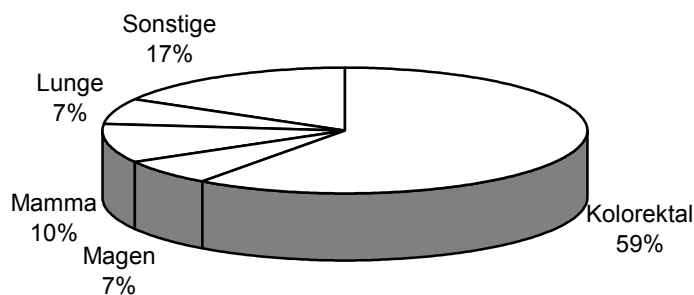


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Primärtumore

2.1.5 Behandlung des Primärtumors

Bei einem (3,3%) Patienten fand keine chirurgische Behandlung des Primärtumors statt, da es sich um ein irresektables, neuroendokrines Pankreaskopfkarzinom handelte. Die Primärtumoren der übrigen Patienten wurden vor oder während der RFA-Behandlung reseziert. Nicht in allen Fällen war eine R₀-Resektion erzielt worden (histologisch gesichert), da an unterschiedlichen Lokalisationen Resttumorgewebe verblieb, wie in Abb. 7 ersichtlich.

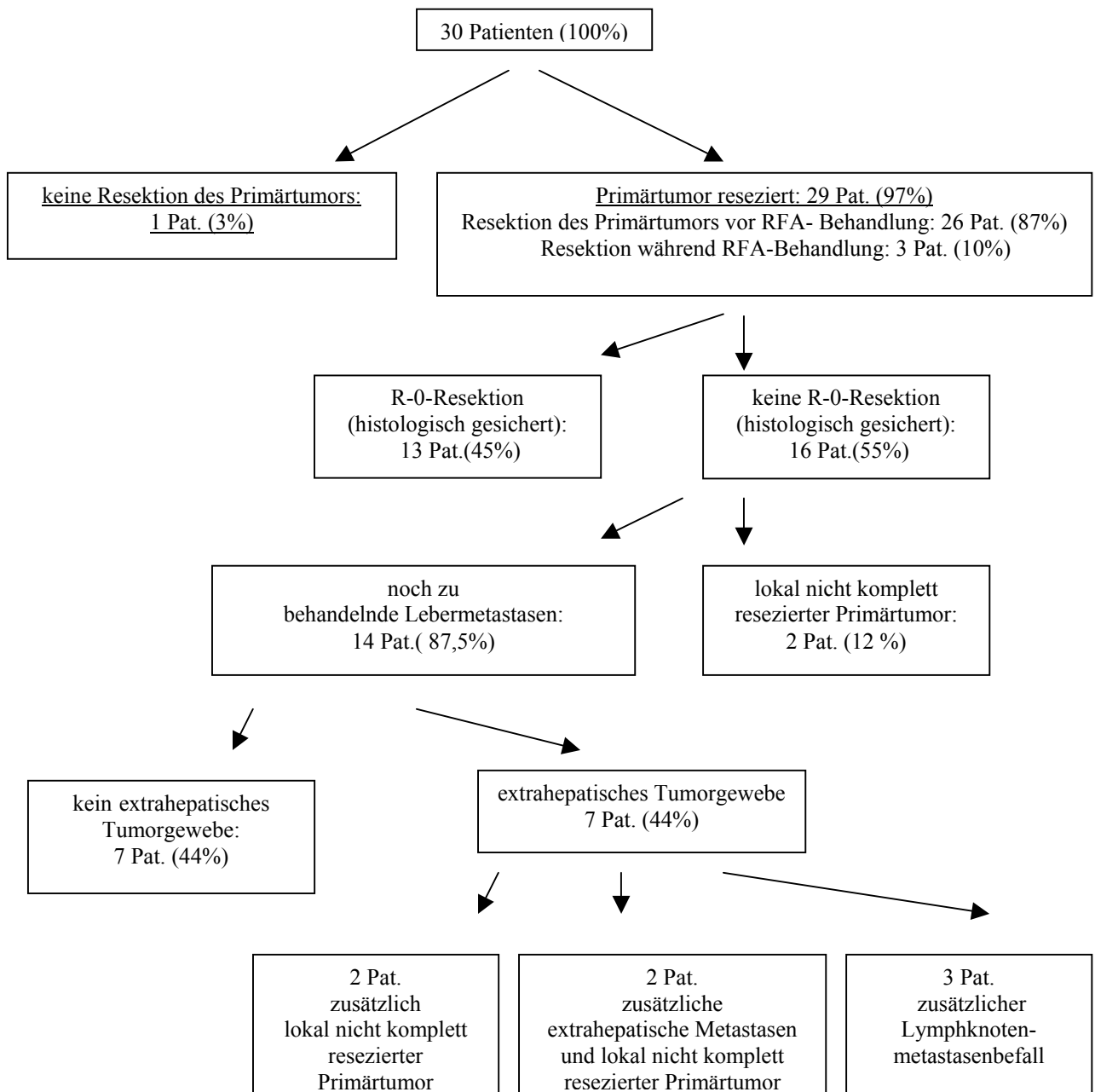


Abb. 7: Behandlung und Resektionsergebnis des Primärtumors

Neben der Resektion des Primärtumors wurden 21 Patienten (70%) vor der RFA zusätzlich anderweitig therapiert: 11 (36,7%) Patienten chemotherapeutisch, ein (3,3%) Patient strahlentherapeutisch, 8 (26,7%) Patienten mit Kombinationen aus Chemotherapie und Bestrahlung, 2 Patienten mit RFA (außerhalb der eigenen Klinik).

2.1.6 Grading des Primärtumors

Die feingewebliche Untersuchung des Primärtumors ergab bei zwei Patienten (6,6 %) ein gut differenziertes, bei 16 Patienten (53,3%) ein mäßig und bei elf Patienten (36,6 %) ein schlecht differenziertes Karzinom. Bei einem Patienten mit auswärtig vorgenommener histologischer Sicherung war ein Grading nicht erfolgt.

2.1.7 Diagnosestellung und Ausmaß der Lebermetastasierung

Die Diagnosestellung und Bewertung des Ausmaßes der Lebermetastasierung wurde mittels bildgebender Verfahren (PET, MRT, CT oder Sonographie) bei bereits bekanntem Primarium ermittelt.

Insgesamt wurden 105 Lebermetastasen thermoabladiert: bei 14 Patienten solitäre, bei 16 Patienten multiple (2 bis 10) Metastasen (Durchschnitt: 2,8 Metastasen). Die genaue Verteilung ist in Abb. 8 dargestellt.

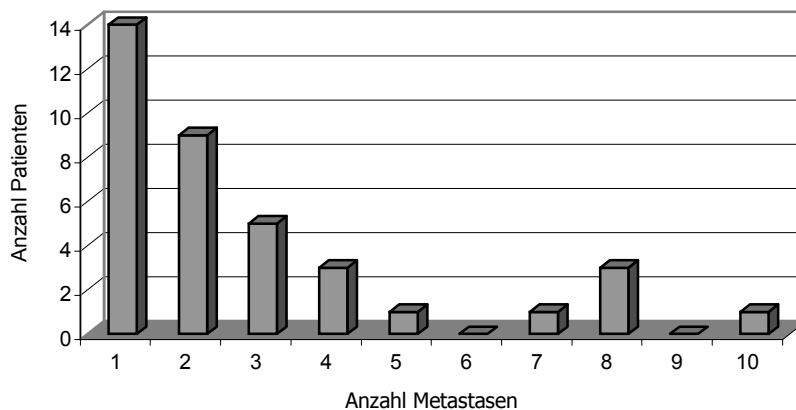
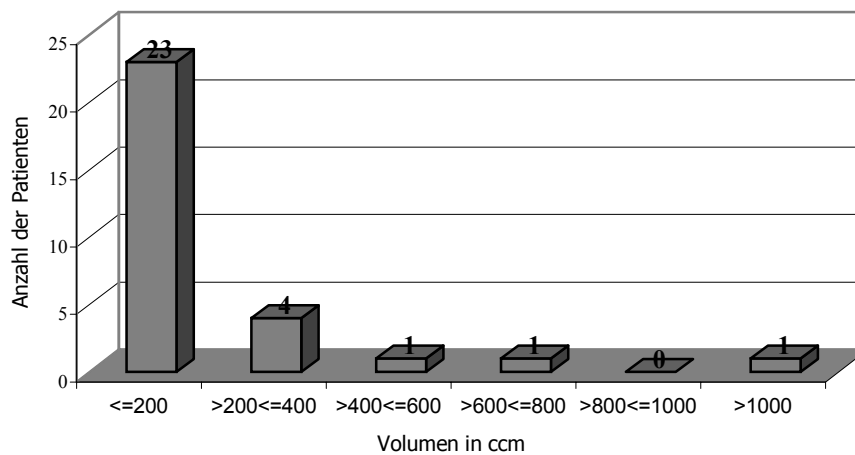


Abb. 8: Anzahl der Lebermetastasen

Die Größe der Lebermetastasen betrug im Mittel 3,1cm (0,5cm bis 11cm). 42 Metastasen (40%) waren ≤ 2 cm, 42 Metastasen (40%) >2 und ≤ 4 cm, und 18 Metastasen (17%) zwischen 4 und 8cm groß. 3 Metastasen hatten einen Durchmesser von über 8cm. Mindestens zwei Durchmesser jeder Lebermetastase wurden anhand von bildgebenden

Verfahren (Sonographie, CT, MRT, PET) gemessen, um anschließend das Volumen unter Annahme eines kugelförmigen Wachstums der Metastasen zu berechnen (Kugel: $\frac{4}{3} \pi r^3$). Dabei ergab sich für die Patienten ein durchschnittliches Lebermetastasenvolumen von $157,6\text{cm}^3$ (1cm^3 bis 1117cm^3), mit einer Verteilung entsprechend Abb.9. Die Patienten mit kolorektalem Primärtumor hatten im Mittel ein Lebermetastasenvolumen von $200,5\text{cm}^3$, die Patienten mit nicht-kolorektalem Primärtumor eines von $93,2\text{cm}^3$.

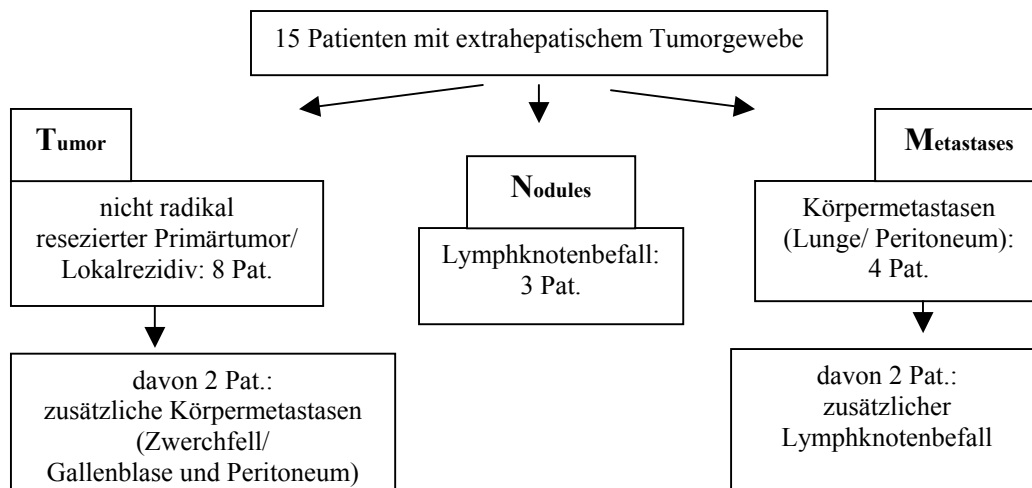
Abb. 9: durchschnittliches Lebermetastasenvolumen



2.1.8 Extrahepatisches Tumorgewebe und dessen Lokalisation

Die Hälfte der Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Thermoablationsbehandlung keinen extrahepatischen Tumor. Der extrahepatische Lebermetastasenbefall bei den übrigen Patienten ist in Abbildung 10 zusammengefasst.

Abb. 10: extrahepatisches Tumorgewebe



2.2 Methode

2.2.1 Thermoablationsbehandlung

Die Eingriffe wurden entweder in Allgemeinanästhesie oder in Analgosedierung durchgeführt.

Der Applikationsmodus der Ablationselektrode wurde abhängig von Lage, bzw. Anzahl der Metastasen und ggf. notwendiger zusätzlicher operativer Eingriffe gewählt. (1) Der perkutane, sonographiegesteuerte Zugang (siehe Abb. 4 rechts) unter Nutzung einer mechanischen Punktionsführung war bevorzugter Applikationsmodus. Bei unzureichender sonographischer Abgrenzbarkeit oder ungünstiger Lokalisation der Metastase(n) (sonographisch nicht einstellbar) fand die Applikation unter CT –Führung Anwendung. (2) Offen chirurgisch (Abb. 4 links) wurde immer dann vorgegangen, wenn die Thermoablation additiv zu anderen Eingriffen erfolgte, sowie bei ungünstiger Tumorlokalisation mit direktem Kontakt zu Nachbarorganen. (3) Der laparoskopische Zugangsweg wurde im untersuchten Patientengut zur Ablation sehr oberflächlich liegender Metastasen angewandt.

Nach anfänglichem Einsatz eines 50-W-Generators und von Multiapplikatoren-Sonden® (Model 500; Rita Medical® Systems, Mountain View, CA, USA) bei sieben Patienten, wurden alle weiteren 38 Eingriffe unter Verwendung eines 200-W-Generators und Cool Tip RF Electroden® (RF System von Radionics®) durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen, die mit den beiden Systemen behandelt wurden, bei zusätzlich sehr inhomogenem Patientengut, war ein Vergleich bzgl. des Unterschiedes hinsichtlich der Ablationsdauer und des Ablationsergebnisses zwischen den beiden Systemen nicht möglich.

Der Ablationsvorgang wurde intraoperativ als erfolgreich angesehen, wenn mit dem Rita Medical® System ein relativer Impedanzanstieg und an den Thermosensoren der Nadeln Temperaturen von mindestens 75°C über 8-15 Minuten gemessen wurde, bzw. wenn ein signifikanter Impedanzanstieg mit dem Radionics® System dokumentiert werden konnte. In Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser wurden weitere Thermoläsionen entlang der Punktionsachse (oder nach erneuter Punktion) gesetzt. Die Behandlung wurde nach Möglichkeit so lange fortgeführt, bis die hyperechogene (Sono)/ hypoechoge (CT) Zone einen ca. 1cm größeren Durchmesser als die ursprüngliche Metastase aufwies.

Perioperativ erfolgte eine single-shot Antibiotikaphylaxe mit Amoxicillin und Clavulansäure. Zusätzlich wurde eine forcierte Diurese (> 150 ml Urin/h) für 24 Stunden eingeleitet.

2.2.2 Datenerhebung und statistische Auswertung

Alle Daten wurden prospektiv mit Hilfe standardisierter Erhebungsbögen erfasst und anschließend zur statistischen Auswertung mit Excel 2000® (Microsoft Office) digitalisiert. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS für Windows 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Die Abhängigkeit zweier Mittelwerte aus nicht normal verteilten, voneinander unabhängigen Stichproben, wurde mit dem U-Test nach Mann-Whitney überprüft. Die Berechnung des Überlebens erfolgte nach der Kaplan-Meyer-Methode; signifikante Unterschiede im Überleben wurden im Anschluss mit dem log-rank-Test ermittelt. Zur vergleichenden Quantifizierung wurden p-Werte der Testgrößen angegeben. p-Werte $< 0,5$ werden als signifikant, p-Werte $< 0,01$ als hochsignifikant bezeichnet.

Da es sich um die ersten Ergebnisse des Einsatzes der Radiofrequenzthermoablation zur Lebermetastasenbehandlung an der Medizinischen Universität zu Lübeck handelt, wurden Daten auch beschreibend ohne Anspruch auf statistische Auswertung erhoben.

2.2.3 Prä-, peri- und postoperative Datenerhebung

Präoperativ fand die Erfassung von Laborparameter (s. 2.2.4), der Lebermetastasenvolumina, des Metastasenbefalls, der Metastasenlage (nach Couineaud) (22) und die Erfassung des aktuellen Stagings (extrahepatisches Tumorgewebe) anhand bildgebender Verfahren statt.

Perioperativ wurden additiv durchgeführte operative Eingriffe, Art der Narkose, Applikationsmodus, Anzahl der behandelten Metastasen (mit ggf. zusätzlich entdeckten Metastasen durch intraoperativen Ultraschall), benötigte Anzahl an Ablationen, Dauer der Ablationen und Komplikationen dokumentiert. Außerdem erfolgte eine Einschätzung seitens des Operateurs bezüglich der Frage nach einer palliativen oder potentiell kurativen Wertigkeit des Eingriffs (d.h. komplette Thermoablation und kein extrahepatischer Tumor) und nach dem Erfolg der Thermoablationsbehandlung (s. 2.2.5).

Postoperativ wurde, neben der Erfassung von Laborparametern (s. 2.2.4), der Anzahl der Tage auf Intensivstation, der Anzahl benötigter EKs, dem Auftreten von Komplikationen und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, das Ergebnis der Thermoablationsbehandlung anhand von bildgebenden Verfahren (s. 2.2.5) bestimmt.

Alle ermittelten Ergebnisse wurden weiter aufgeschlüsselt nach Eingriffen, bei denen einzig eine RFA durchgeführt wurde und nach Eingriffen, bei denen es zu zusätzlichen operativen Maßnahmen kam, wie z. B. Entfernung des Primärtumors, Leberteilresektion bei Lebermetastasen oder Entfernung von extrahepatischen Metastasen. Diese beiden Gruppen wurden vergleichend gegenübergestellt.

2.2.4 Laborparameter

Präoperativ, an Tag 0, 1, 2, 3 und am Tag vor der Entlassung (im Durchschnitt nach 8,3 Tagen), wurden Laboruntersuchungen vorgenommen. Diese beinhalteten kleines Blutbild, Gerinnungswerte, CRP, Leberenzyme (AST, ALT, GGT, AP, CHE, Bilirubin) und Kreatinin. Die Auswahl der Laborparameter erfolgte anhand der in der Literatur zur Verlaufskontrolle nach RFA-Behandlungen vorgeschriebenen Enzyme, Proteine und Blutzellen (72, 112, 136, 137, 78, 116, 134).

Aufgrund der erheblichen Unterschiede bzgl. der Tumorentität, des Metastasenausmaßes, der differierenden Leberverschädigung und verschiedener Ablationsgeräte war die Größe einzelner Untergruppen für eine sinnvolle statistische Auswertung zu gering, weshalb die Beurteilung der Ergebnisse beschreibend erfolgte.

2.2.5 Beurteilung der therapeutischen Responderate

Die erzielte Koagulationsnekrose, evtl. verbleibendes Restmetastasengewebe und daraus abgeleitet die therapeutische Responderate wurden nach der RF-Thermoablation (durchschnittlich nach 13,5 Tagen) mit Hilfe bildgebender Verfahren erfasst. Die postablationem durchgeführte Bilddokumentation erfolgte in 25 Fällen durch eine Gadolinium unterstützte Magnetresonanztomographie (Magnetom Symphony®; 1,5 Tesla), bei vier Patienten computertomographisch unter Verwendung iodhaltiger Kontrastmittel (Multislice Somatom Plus CT Aquilion®, Siemens®) und einmal ausschließlich sonographisch.

Die Einteilung der therapeutischen Response- und Rezidivrate wurde nach WHO-Kriterien (Standardization of Reporting Results of Cancer Treatment) (31, 92)

vorgenommen. Eine komplette Ablation („complete response“) lag demnach vor, wenn kein Tumorrestgewebe nachgewiesen werden konnte. Das bedeutet in den Schnittbildern eine hypointense Ablationsläsion, die größer als der vorangegangene Tumor ist und kein Kontrastmittel-Enhancement aufweist. Als partielle Remission („partial response“) wurden Läsionen mit Tumorrestgewebe von $< 20\%$ der ursprünglichen Metastase gewertet. Deutliches Resttumorgewebe ($> 20\%$) wurde als „minor response“ eingestuft.

Das Ergebnis der Bildstudien postablationem war in der Endauswertung ausschlaggebend, selbst wenn die intraoperativ sonographisch oder computertomographisch durchgeführte Einschätzung des Ablationsergebnisses davon abwich.

2.2.6 Nachsorge und Definition eines Rezidivs

Im Rahmen des onkologischen Nachsorgeprogramms wurden alle Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten einbestellt. Neben der Erfassung der seit der RF-Thermoablation zusätzlich angewandten Tumortherapien wurden hier anhand von bildgebenden Untersuchungen Rezidive ausgeschlossen oder nachgewiesen. Die Auswertung der Bilder erfolgte nach folgenden Kriterien: Als komplette Remission (kein Rezidiv) wurde eine Größenabnahme (Abbau einer gesetzten Nekrose) oder ein Gleichbleiben der Größe der ursprünglich gesetzten Läsion beurteilt. Eine nicht festzustellende Tumoraktivität bei fehlender Aufnahme von Kontrastmittel wurde ebenfalls als komplette Remission (kein Rezidiv) gewertet. Eine Zunahme an Tumorgewebe, das sich im gleichen Lebersegment wie die bei der RF-Thermoablation gesetzte Läsion fand, bzw. eine deutliche fokale Kontrastmittelaufnahme wurden als Rezidiv gewertet. Patienten mit Rezidiven wurden teilweise erneut thermoabladiert. Die Nachsorge dieser erneut behandelten Metastasen erfolgte wie bei der Erstbehandlung nach 3, 6 und 12 Monaten.

Ein rezidivfreies Überleben lag vor, wenn weder Tumorgewebe des Primärtumors noch intra- oder extrahepatische Metastasen in der Nachsorge gefunden wurden.

Für die Erhebung der Überlebenszeit wurden die Hausärzte angeschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Durchführung der RF-Ablationen

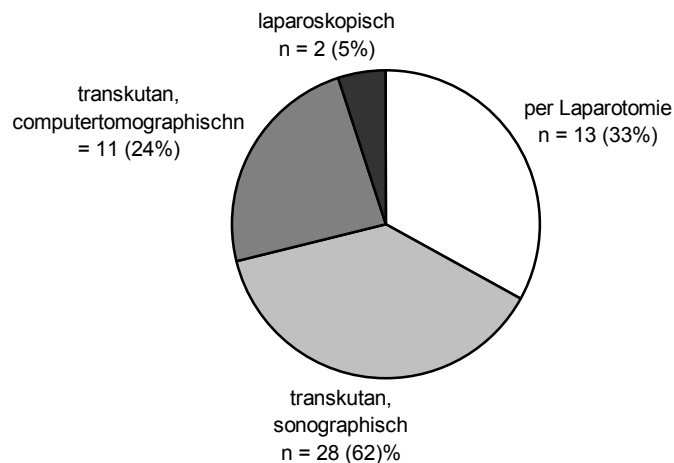
Im Rahmen der Behandlung von 101 Metastasen bei insgesamt 30 Patienten (9 Metastasen davon aufgrund von Resttumorgewebe und 4 Metastasen aufgrund eines Rezidivs mehrfach) wurden 45 Sitzungen durchgeführt.

42 Eingriffe (95%) wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt, drei (5%) in Analgosedierung.

28 Eingriffe waren rein RF-thermoablativ, bei 17 Eingriffen erfolgten zusätzliche operative Maßnahmen (1x Entfernung des Primärtumors, 5x Leberteileresektion bei Lebermetastasen, 3x Entfernung von extrahepatischen Metastasen, 4x diagnostische Relaparotomie, 2x Ileostomarückverlagerung, 2x Alkoholinjektion von anderen Metastasen).

Die Radiofrequenzablationen wurden teils offen chirurgisch (intraoperativ) durchgeführt, teils laparoskopisch, teils transkutan (s. Abb. 11). Der Ablationsvorgang wurde beim transkutanen Applikationsmodus entweder sonographisch oder computertomographisch kontrolliert.

Abb. 11: RFA-Applikationsmodus



Die Metastasen hatten einen mittleren Durchmesser von 3,1cm (0,5 - 11cm).

Die Anzahl der Einzelablationen pro Läsion betrug im Mittel 1,9 (min.: 1; max.: 9). Die Abhängigkeit der benötigten Anzahl der Ablationen vom Metastasendurchmesser ist in Abb. 12 dargestellt.

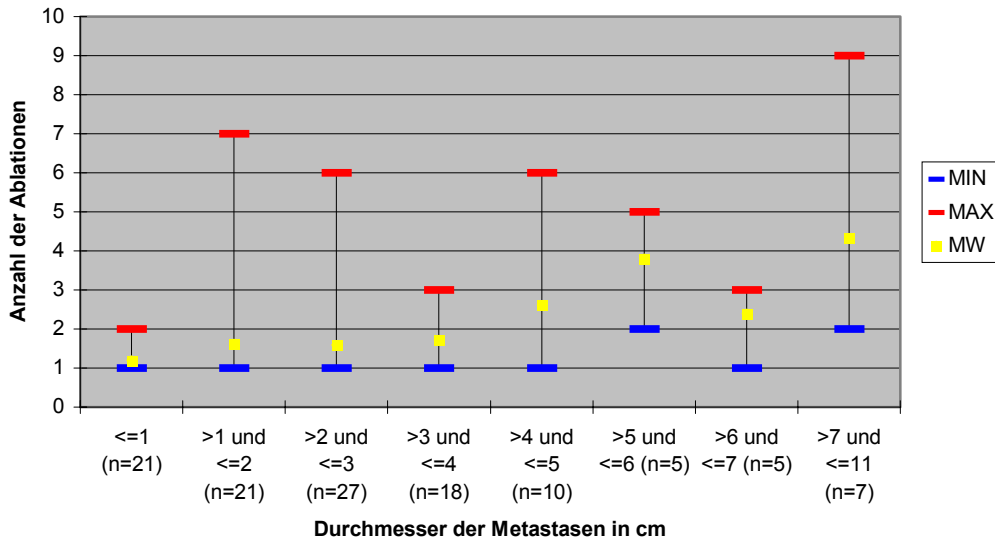


Abb. 12: Anzahl der Ablationen in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser

Die durchschnittliche Dauer einer Einzelablation betrug 9,4 Minuten (min.: 5; max.: 25), die mittlere Gesamtablationsdauer pro Metastase betrug 17,6 Minuten (min.: 5; max.: 72). Abb. 13 zeigt die benötigten Gesamtablationsdauer in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser.

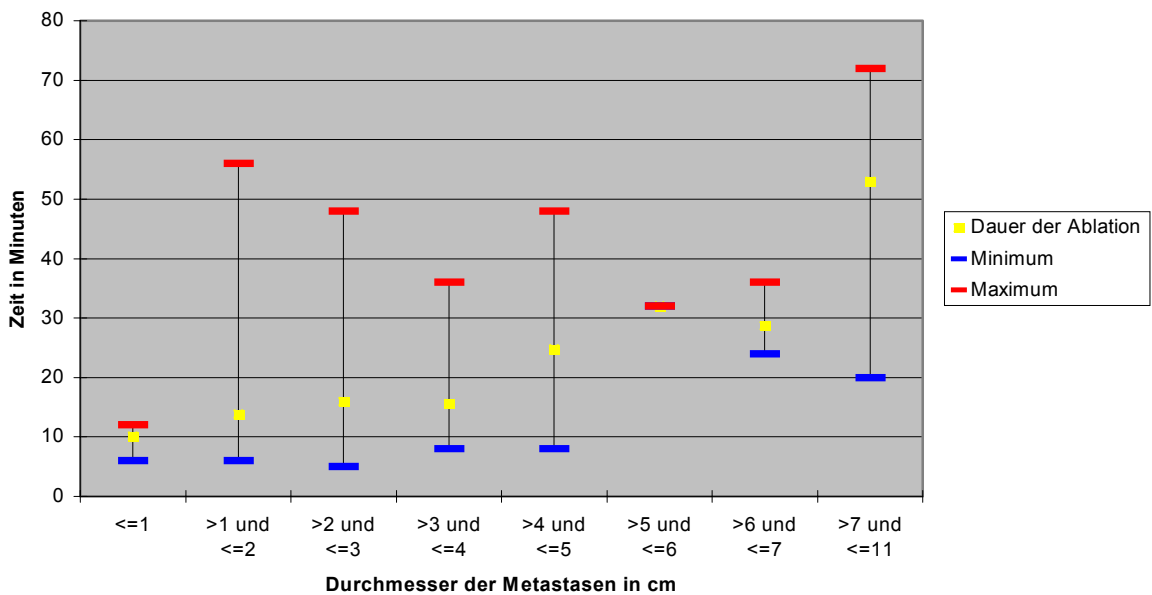


Abb. 13: Gesamtablationsdauer in Abhängigkeit vom Metastasendurchmesser

3.2 Praktikabilität und Vollständigkeit der RF-Ablation

Alle Ablationsvorgänge verliefen technisch problemlos, d.h. mit dem Rita Medical® System wurde ein relativer Impedanzanstieg und Temperaturen von mindestens 75°C über 8-15 Minuten an den Thermosensoren der Nadeln gemessen, bzw. es konnte mit dem Radionics® System ein signifikanter Impedanzanstieg dokumentiert werden; allerdings musste die RFA- Therapie bei zwei Patienten aufgrund unzureichender Analgosedierung oder mangelhafter Sauerstoffsättigung vorzeitig abgebrochen werden (s. 3.3).

Das Ergebnis der RFA-Behandlung bzgl. kompletter und inkompletter Ablation zeigt Abb. 14. Acht Metastasen (bei einem Patienten) konnten nicht beurteilt werden, da der Patient postoperativ - noch vor Beurteilung durch bildgebende Verfahren – vermutlich im Rahmen einer Lungenembolie verstarb (s. 3.4).

Neun Metastasen mit Restmetastasengewebe wurden erneut abladiert; der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Folge - RFA betrug im Durchschnitt 2,2 Monaten (Min.: 1,2 Monate, Max.: 4,8 Monate). Hier konnte in einem Fall eine komplette Ablation erzielt werden. Vier Rezidive wurden einer zweiten Ablation zugeführt, diese war in 3 Fällen erfolgreich.

Insgesamt wurden also 63 der 105 behandelten Metastasen (101 Metastasen plus 4 Rezidivmetastasen) nach der RFA-Behandlung als „komplett abladiert“ bewertet.

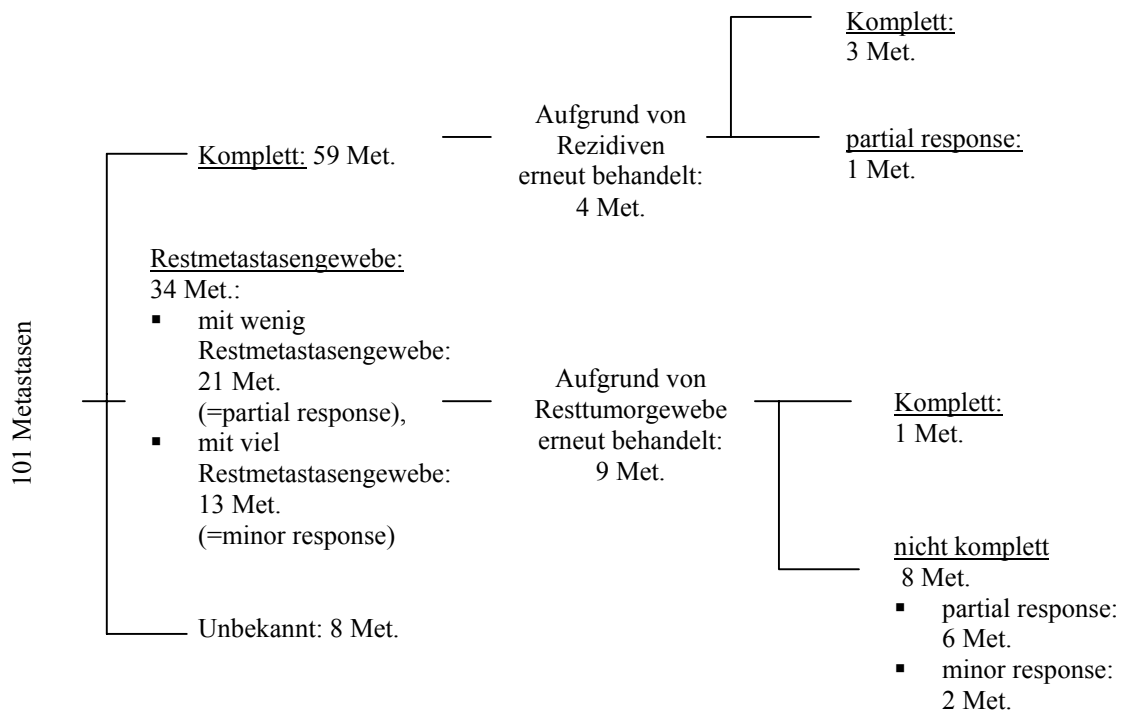


Abb. 14: Ergebnis der RFA-Behandlung bzgl. Restmetastasengewebe.

Das Ergebnis aller 114 durchgeführten Thermoablationen (Erst -, Rest - und Rezidivbehandlungen) zeigt Abb. 15. Das Ergebnis von 8 Metastasen ist unbekannt, da der Patient vor der postoperativen Beurteilung durch bildgebende Verfahren verstarb (s. 3.2).

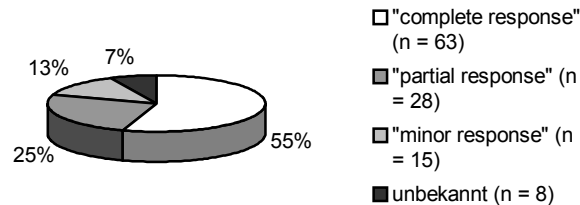


Abb. 15: Ergebnis der 114 durchgeführten RF – Thermoablationen

Bei einer mittleren Größe aller Lebermetastasen von 3,1cm (s. 2.1.7) betrug die durchschnittliche Größe der Metastasen, die komplett ablatiert wurden, 2,6cm. Der Durchmesser der Metastasen, die nicht komplett ablatiert wurden, lag bei 3,7cm. Die Größe der Metastasen hatte bezogen auf das Ablationsergebnis (komplett oder inkomplett) keine statistische Signifikanz ($p=0,087$).

Bei den Patienten, bei denen eine R_0 -Ablation erreicht wurde, betrug das gesamte Volumen der Lebermetastasen vor Ablation im Durchschnitt $60,14\text{cm}^3$, bei den „nicht R_0 -ablatierten“ Patienten betrug es $206,31\text{cm}^3$. Der Lebermetastasenbefall der nicht „ R_0 -ablatierten“ Patienten ist im Vergleich zu den R_0 -resezierten Patienten statistisch signifikant ($p= 0,019$) höher.

Der Grund für eine inkomplette Ablation wurde wie folgt bewertet:

- Fünf Metastasen (bei fünf Patienten) lagen zu nah an thermosensiblen Strukturen (Gefäße, Gallenwege, Lunge), so dass auf einen Ablationssicherheitssaum verzichtet werden musste.
- Fünf Metastasen (bei zwei Patienten) wurden als zu groß für eine komplette Ablation eingeschätzt. Diese Filiae hatten einen Durchmesser von 8 bis 11 cm;
- Bei vier Patienten (insgesamt 19 behandelte Metastasen) war die Leber diffus mit Metastasen durchsetzt, entsprechend konnten die einzelnen Rundherde nicht ausreichend voneinander abgegrenzt werden;
- Bei zwei Patienten (mit insgesamt drei Metastasen) musste die Ablation wegen allgemeiner Komplikationen unterbrochen werden (einmal aufgrund

unzureichender Analgosedierung, einmal aufgrund intraoperativ pulmonaler Insuffizienz bei Adipositas per magna) (s. 3.3).

- Während der Behandlung von einem Patienten (mit insgesamt zwei Metastasen) gab es technische Probleme mit der Bildgebung. Hier war zunächst eine CT-gesteuerte, thermoablative Punktion (die erste CT-gesteuerte RFA an der Uniklinik Lübeck) geplant. Diese konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da der Patient nach Punktion aufgrund von Adipositas mit liegender Sonde nicht in die CT-Gantry passte. Während der anschließend sonographisch überwachten Thermoablation konnten nur zwei der vorher computertomographisch erfassten Rundherde gefunden und behandelt werden. Das Restmetastasengewebe wurde in einer erneuten Sitzung drei Wochen später in einem CT-Gerät mit größerer CT-Gantry komplett ablatiert.
- Acht Metastasen (7%) erschienen intraoperativ „komplett ablatiert“, in den postoperativen bildgebenden Studien wurden sie als „inkomplett ablatiert“ eingestuft. Auf der anderen Seite wurden sieben Metastasen (6,8%) intraoperativ als „inkomplett ablatiert“, postoperativ jedoch als „komplett ablatiert“ gewertet. Intraoperative und postoperative Bild-Bewertung stimmten in 86% der Fälle überein. Bei mangelnder Übereinstimmung war die postoperative Bild-Beurteilung für die Bewertung ausschlaggebend, wie in Abschnitt 2.2.5 erläutert.
- Bei einer Metastase wurde kein Grund für die inkomplette Ablation angegeben.

15 der insgesamt 30 behandelten Patienten hatten präoperativ extrahepatisches Tumorgewebe. Bei einem Patienten war die Resektion des extrahepatischen Gewebes in gleicher Sitzung mit der RF-Ablation der Lebermetastasen geplant und erfolgreich. Bei den übrigen 14 Patienten war eine R₀-Therapie (weder intra- noch extrahepatisches Tumorgewebe) von vornherein nicht möglich. Von den insgesamt 15 behandelten Patienten ohne extrahepatisches Gewebe waren zehn Patienten (66%) anschließend tumorfrei, d.h. „R₀-ablatiert“. Bei allen diesen Patienten wurde dieses Ergebnis in einer Thermoablationssitzung erreicht (s. Abb. 16).

Sechs (20%) der insgesamt 30 Patienten hatten nach der RFA-Therapie verbliebene intrahepatische Metastasen und 14 (46,7%) Patienten hatten sowohl intra- als auch extrahepatisches Tumorgewebe (s. Abb. 16).

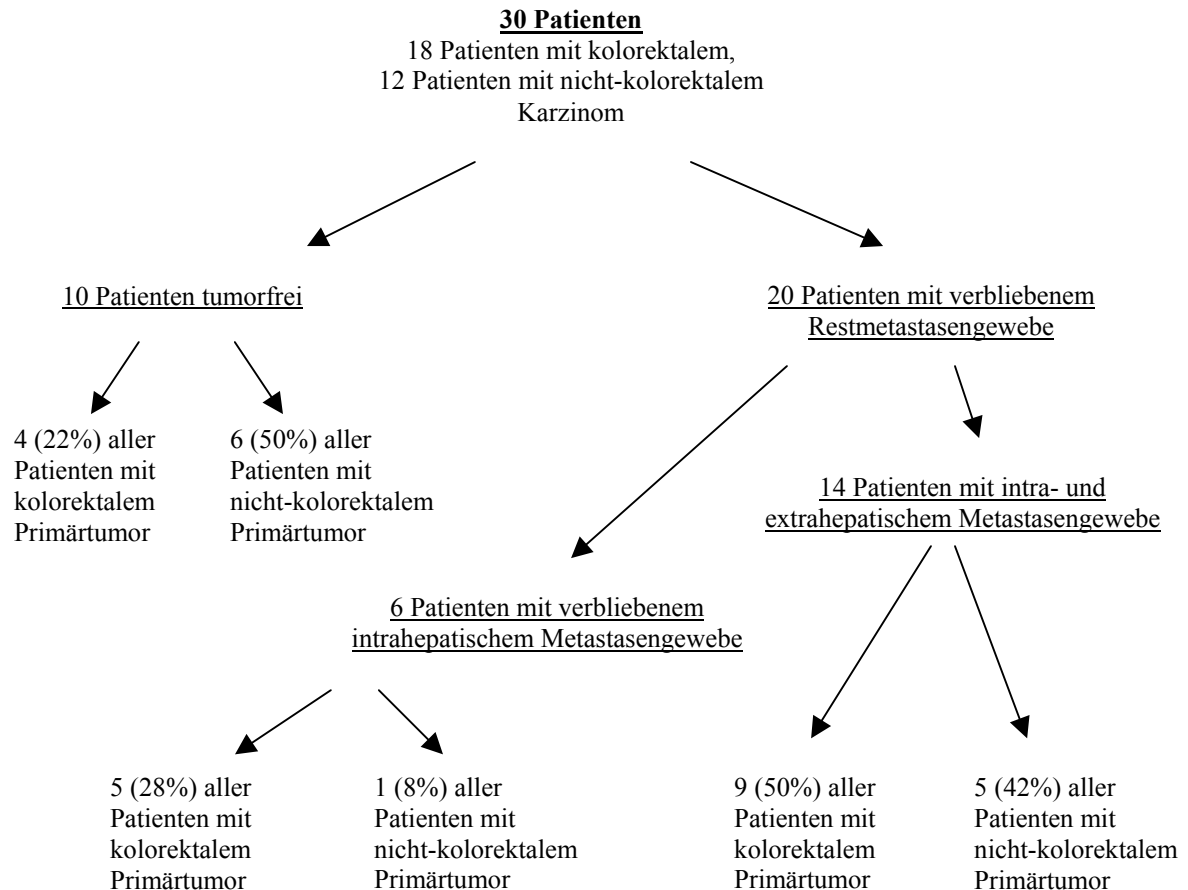


Abb. 16: Ergebnisse der RFA-Behandlung aufgeschlüsselt nach Patienten mit kolorektalem bzw. nicht-kolorektalem Primärtumor.

Bei den Patienten mit intrahepatisch verbliebenem Restmetastasengewebe handelte es sich in 13 Fällen um Patienten mit Lebermetastasen, bei denen schon vor der Behandlung aus unterschiedlichen Gründen geplant war, nur einige der Lebertumore mit RFA zu therapieren. Es handelte sich um Therapieversuche bei insgesamt fortgeschrittener Tumorerkrankung und fehlenden therapeutischen Alternativen. Die Möglichkeit der chirurgischen Lebermetastasenresektion bot sich in keinem Fall (s. 2.1.3), bei drei Patienten war die Chemotherapie erfolglos gewesen, zwei Patienten äußerten ausdrücklich den Wunsch thermoabladiert zu werden bei ansonsten fehlenden Therapiealternativen. Ein Patient hatte einen neuroendokrinen Tumor, Ziel der Tumormassenreduktion war die Reduktion vegetativer Begleitsymptomatik. Vier Patienten waren sehr jung (geboren 1960, 1966, 1968, 1970) eine Radiofrequenztherapie bot, trotz sicherem Verbleiben von Restmetastasengewebe, die Hoffnung auf eine längere Überlebenszeit bei Tumormassenreduktion. In allen Fällen wurde die Indikation zur Therapie mit den behandelnden internistischen Onkologen, bzw. behandelnden Hausärzten abgestimmt.

Der Anteil der Patienten mit kolorektalem Primärtumor verglichen mit dem Anteil der Patienten mit nicht-kolorektalem Primärtumor bezogen auf die Ablationsergebnisse ist in Abb. 16 dargestellt. In diesem Flussdiagramm wird auch deutlich, dass bei allen Patienten mit extrahepatischem Tumorgewebe nach der RFA auch intrahepatisch Tumorrestgewebe verblieb.

3.3 Komplikationen, Therapieabbruch

Intraoperativ kam es bei keiner der insgesamt 45 Eingriffe zu Komplikationen aufgrund technischer Schwierigkeiten hinsichtlich des RFA-Prozederes. Probleme, die zum Abbruch der Intervention führten, gab es in zwei Fällen auf Seiten der Anästhesie:

- Eine transkutane CT-gestützte RFA (Primärtumor: Mammakarzinom, Lebermetastase im Segment VI) musste aufgrund unzureichender Analgosedierung abgebrochen werden. In der nachfolgenden MRT-Untersuchung zeigte sich nur eine partielle Nekrose der thermoablierten Region. Nach 14 Tagen wurde daher eine zweite RFA-Behandlung durchgeführt, dieses Mal in Vollnarkose. Es konnte eine komplette Ablation erzielt werden.
- Bei einem weiteren Patienten (Primärtumor: malignes Schwannom des Analkanals, vier Lebermetastasen im Segment IVa/b, VIII, VIII/VII, VII/VI) mit Adipositas per magna und V.a. nosokomiale Pneumonie gab es intraoperative Schwierigkeiten bei der Beatmung. Die RFA-Behandlung musste aufgrund schlechter O₂-Sättigungswerte vorzeitig abgebrochen werden, eine der vier Metastasen konnte nicht behandelt werden. Sechs Wochen später erfolgte eine erneute Thermoablation der bisher nicht-therapierten Metastase. Diese war jedoch so weit fortgeschritten, dass keine komplette Ablation erzielt werden konnte. Bei Tumorprogress trotz Chemotherapie und RFA wurde auf weitere Maßnahmen verzichtet. Die Patientin verstarb sechs Monate später.

Bei Patienten, bei denen eine alleinige RFA-Behandlung (n = 28) durchgeführt worden war, kam es in einem Fall (3,5%) zu einer *postoperativen Komplikation*, die jedoch nicht methodenspezifisch war (s. Tab. 2). Hier entwickelte sich postoperativ ein sonographisch diagnostizierter, idiopathischer Harnstau, der jedoch mit normwertigen Kreatinin- und Elektrolytwerten einherging. Bei zusätzlichen operativen Maßnahmen (n = 17) kam es in 35% (bei 6 Eingriffen) zu *postoperativen Komplikationen* (s. Tab. 2):

- Ein Patient (Primärtumor: Rektumkarzinom, OP: Subsegmentresektion des Lebersegmentes III und RFA von fünf Lebermetastasen) entwickelte postoperativ eine Pneumonie.
- Bei einem weiteren Patient (Primärtumor: Kolonkarzinom, OP: Lebersegmentresektion, Wedge-Resektion im Segment VI, Resektion des distalen Segmentes des linken Ureters mit Psoas-bladder-hitch-Plastik, Thermoablation von 3 Lebermetastasen) kam es postoperativ zu intermittierendem Fieber. In einer computertomographischen Untersuchung wurde der V.a. einen Abszess im linken Unterbauch erhoben; dies gab Anlass zur „Second-Look-OP“ mit, aufgrund der Abszessbildung wurde eine Lavage durchgeführt. Der weitere Verlauf war komplikationslos.
- In einem Fall (neuroendokrines Karzinom des Pankreas, OP: explorative Laparotomie, Alkoholinjektion in eine große Lebermetastase im Segment I, Thermoablation von sieben Metastasen) konnte postoperativ ein schmaler Hämatomsaum apikal der Leber gesehen werden. Zusätzlich fielen zunehmende Pleuraergüsse rechts auf, welche sich am 7. Tag postoperativ punktionswürdig zeigten. Es wurden insgesamt 1100ml hämorrhagisch-seröses Punktat abgezogen. In der mikrobiologischen Begutachtung konnten keine Keime nachgewiesen werden, bei steigenden laborchemischen Entzündungsparametern erfolgte trotzdem eine antibiotische Therapie mit Imipenem und Cilastatin (Zienam®).
- Zwei Patienten verstarben an den postoperativen Komplikationen (Sepsis und eine Lungenembolie) (s. 3.4). Hier waren ausgiebige chirurgische Maßnahmen erfolgt, wie tiefe Rektumresektion und Gastrektomie mit Lymphadenektomie.

<u>Postoperative Komplikationen</u>	
<u>Komplikationen bei alleiniger RFA-Behandlung (n = 28)</u>	<u>Komplikationen bei zusätzlichen operativen Maßnahmen (n = 17)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Harnstau 	<ul style="list-style-type: none"> • Abszess • Hämatom • Pleuraerguss • Pneumonie • Sepsis (letal) • Lungenembolie (letal)

Tab. 2: *postoperative Komplikationen*

3.4 Operationsletalität

Nach den 45 Eingriffen (28 alleinige RFA, 17 mit zusätzlichen operativen Maßnahmen) verstarben zwei Patienten (4,4%) postoperativ nach 7 bzw. 11 Tagen. Im Folgenden werden die Epikrisen der beiden verstorbenen Patienten vorgestellt:

Zum einen handelte es sich um einen 60-jährigen Patienten (Vorerkrankungen: chronischer Alkoholabusus) mit Adenokarzinom (histologisch mäßig differenziert) des Kolons. Zwei Jahre nach Resektion des Primärtumors und anschließender Chemotherapie (5-FU und Leukovorin) wurde ein Rektumkarzinomrezidiv mit Leberfiliae festgestellt.

In störungsfreier Allgemeinnarkose erfolgten eine multiviszeral erweiterte, tiefe Rektumresektion (intraoperativ fand sich ein das kleine Becken ausfüllendes Tumorrezidiv mit Infiltration des Sacrums und des rechten Ureters) und die Thermoablation von drei (ca. 2 – 11 cm) Lebermetastasen. Der Eingriff wurde mit einer Tamponade des kleinen Beckens aufgrund diffuser Blutungsneigung nach der radikalen organüberschreitenden Resektion beendet.

Postoperativ wurde der Patient zur Überwachung auf die chirurgische Intensivstation verlegt. Bereits am Folgetag konnte im Rahmen einer „second look“-Operation eine erneute Lavage sowie der definitive Bauchdeckenverschluß vorgenommen werden. In den Folgetagen konnte der Patient geweant und sechs Tage postoperativ extubiert werden. Anschließend kam es allerdings zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz, die schließlich zu einer Re-Intubation führte. Die klinischen und laborchemischen Untersuchungen, sowie die Röntgen-Thorax-Aufnahmen erbrachten die Diagnose einer schweren beidseitigen Pneumonie mit septischem Verlauf. Trotz Breitbandantibiose kam es zur weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Bei zunehmender Kreislaufinstabilität des Patienten erfolgte die Behandlung mit hochdosierten Katecholaminen und Hämofiltration. Dennoch gelang es nicht, den septischen Schock des Patienten zu durchbrechen. Er verstarb 11 Tage postoperativ.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 74-jährigen Patienten (Vorerkrankungen: Herzinsuffizienz, Adipositas, Z.n. tiefer Beinvenenthrombose vor 20 Jahren bei Varikosis), der mit der Verdachtsdiagnose einer oberen gastrointestinalen Blutung aufgenommen wurde. Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik wurde der Befund eines fortgeschrittenen Magen-Karzinoms mit diffuser Lebermetastasierung erhoben (gering differenziertes Adenokarzinom vom intestinalen Typ).

Mit palliativer Intention erfolgte in störungsfreier Allgemeinnarkose eine Gastrektomie mit lokaler Lymphadenektomie, Rekonstruktion nach Y-en-Roux sowie die Thermoablation von 8 Lebermetastasen (Größe zwischen 3,1 - 4,1cm).

Postoperativ wurde der Patient auf der chirurgischen Intensivstation überwacht. Nach zunächst recht rascher Erholung konnte er bereits am zweiten postoperativen Tag auf die periphere Station verlegt werden. Die planmäßig durchgeführte radiologische Kontrolle der Anastomose am 5. postoperativen Tag verlief unauffällig, jedoch klagte der Patient kurz darauf über eine akut aufgetretene starke Dyspnoe. Mit respiratorischer Insuffizienz erfolgte eine Rückverlegung auf die chirurgische Intensivstation. Dort musste der Patient reintubiert und beatmet werden. Die Ergebnisse der Blutgasanalyse, der Pulmonaliskatheteruntersuchung und der Röntgenaufnahmen legten die hochgradige Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie nahe. Die erst kurz zurückliegende Operation verbot eine Lysetherapie. Auch unter 100%-Sauerstoffbeatmung und Hochdosis-Katecholamintherapie kam es zu keiner wesentlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes, sodass der Patient schließlich sieben Tage postoperativ verstarb.

3.5 Erythrozytenkonzentrate, Anzahl der Tage auf Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthaltes

In der Gruppe der Patienten, die alleinig mit RFA behandelt wurden (n = 28), mussten nur in einem Fall 2 Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Bei zusätzlich durchgeführten operativen Maßnahmen (insgesamt 17 Patienten; s. 3.1) erhielten acht Patienten (47%) Blutkonserven, die durchschnittliche Zahl der benötigten Blutkonserven lag bei 1,9. Präoperativ betrug der mittlere Hämoglobinwert aller Patienten 129,7g/l; bei den Patienten, die Bluttransfusionen erhielten lag er im Mittel bei 126,1g/l.

Im Mittel verbrachten die Patienten, die nur mit RFA behandelt wurden, 0,5 (Min: 0, Max: 1) Tage auf der Intensivstation (s. Tab. 3), die Gesamtliegedauer im Krankenhaus betrug 5,5 Tage (Min: 2, Max: 13). Bei zusätzlich durchgeführten operativen Maßnahmen stieg die Dauer des Intensivstation-Aufenthaltes auf 1,9 (Min: 0, Max: 11), die Dauer des stationären Aufenthaltes auf 12,1 Tage (Min: 5, Max: 29).

Der Vergleich beider Gruppen bzgl. der oben aufgeführten Parameter ist in allen Fällen statistisch signifikant (s. Tab. 3)

	RFA	RFA + anderweitige chirurgische Maßnahmen	Statistische Signifikanz
Anzahl Erythrozytenkonzentrate	0,1	1,9	0,0001
Anzahl Tage Intensivstation	0,5	1,9	0,007
Dauer Krankenhausaufenthalt	5,5	12,1	0,0001

Tab. 3: *Mittlere Anzahl Erythrozytenkonzentrate, Tage Intensivstation, Dauer Krankenhausaufenthalt*

3.6 Laborparameter

Der perioperative Verlauf der Laborwerte (jeweils Mittelwerte) für alle Eingriffe ist in den Diagrammen als rote Linie gezeichnet; blau markiert sind die Eingriffe, bei denen einzig eine RF-Thermoablation durchgeführt wurde, gelb die Eingriffe, bei denen zusätzliche operative Maßnahmen durchgeführt wurden (s. Abb. 17).

-  Alle Eingriffe
-  Nur RFA
-  RFA und Resektion

Abb. 17: *farbliche Markierung des Verlaufs der Laborwerte aufgeteilt in drei Gruppen*

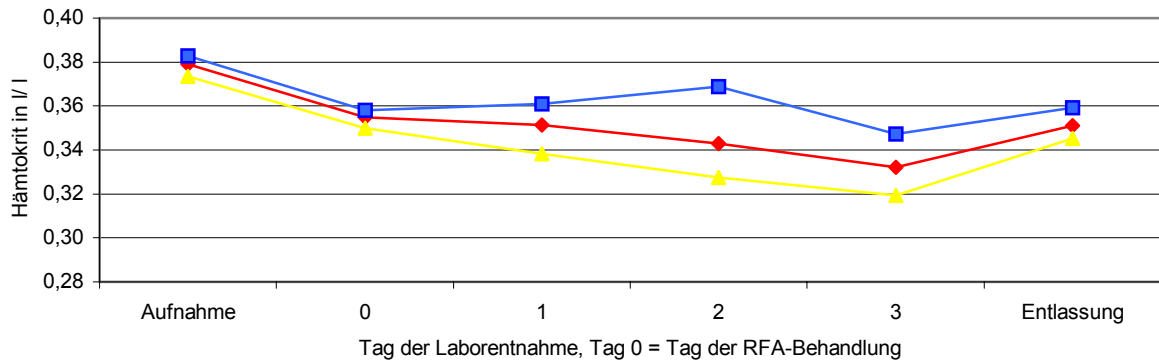
Der Verlauf ist vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung dargestellt, Tag 0 entspricht dem Tag der RFA-Behandlung.

Die Referenzwerte entsprechen den Angaben des Hämatologischen Labors der Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

3.6.1 Blutbild

Der Hämatokrit zeigte direkt postoperativ einen leichten Abfall, stieg dann im Verlauf wieder an. Der Abfall des Hämatokrits war bei den rein RF-thermoablativen Eingriffen (blaue Linie) am geringsten (s. Abb. 18).

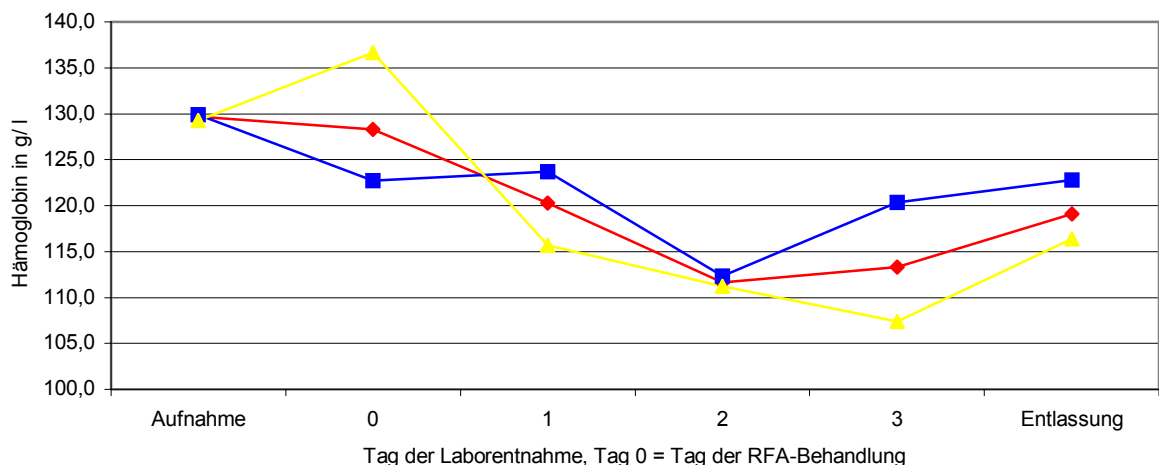
Abb. 18: Hämatokrit



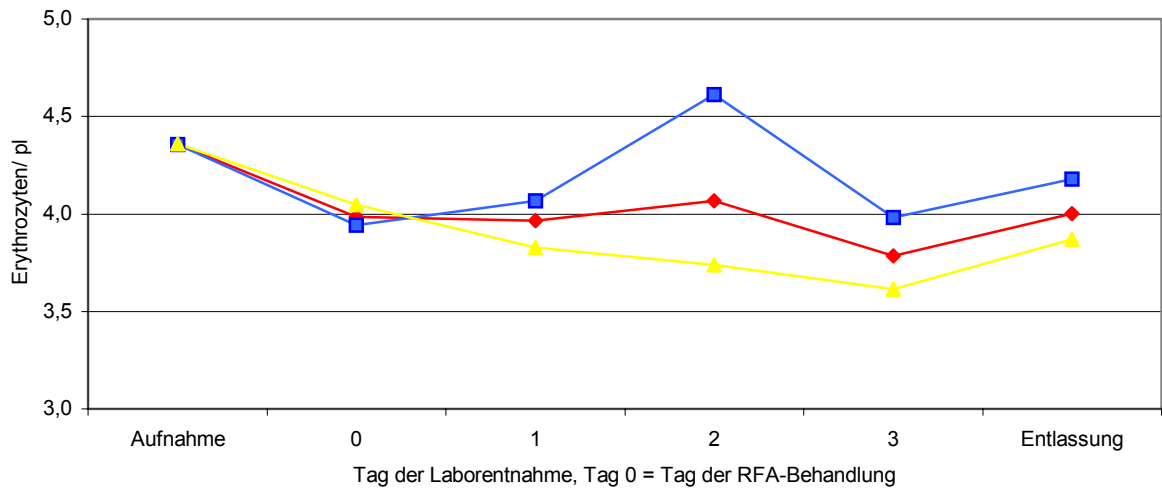
Referenzbereiche für Hämatokrit: weibl.: 0,38- 0,46 l/l; männl.: 0,42- 0,52 l/l

Die Hämoglobin- und die Erythrozytenwerte blieben im Verlauf fast unverändert (s. Abb.19 und Abb. 20). Zu beachten ist, dass ein Patient, bei dem ausschließlich eine RFA durchgeführt wurde (blaue Linie) und bei acht Patienten mit zusätzlichen operative Eingriffen (gelbe Linie) Erythrozytenkonzentrate substituiert wurden (s. 3.5).

Abb. 19: Hämoglobin

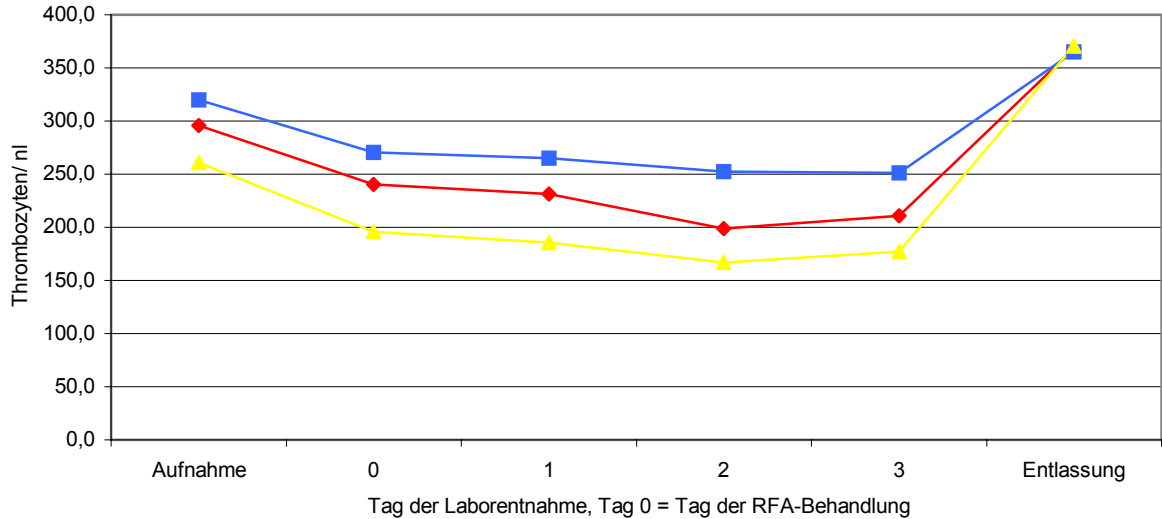


Referenzbereiche für Hämoglobin: weibl.: 120- 160g/l männl.: 140- 180g/l

Abb. 20: Erythrozyten

Referenzbereich für Erythrozyten: weibl.: 4,0- 5,0/ pl; männl.: 4,5- 5,5/ pl

Die mittlere Thrombozytenzahl fiel postoperativ von 295,9/ nl auf 211/ nl ab, um dann im Verlauf wieder auf die Ausgangswerte anzusteigen.

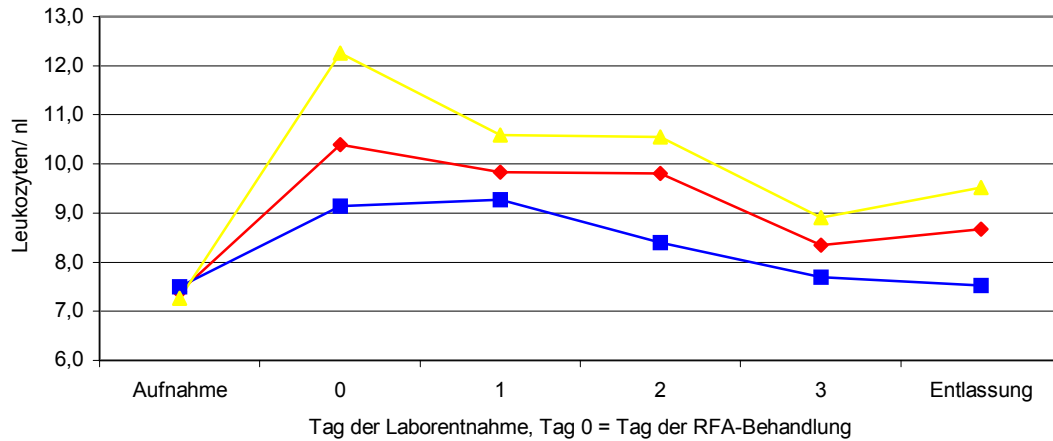
Abb. 21: Thrombozyten

Referenzbereich für Thrombozyten: 150- 400/ nl

3.6.2 Entzündungsparameter

Die Leukozyten stiegen postoperativ minimal an, die Werte bei den rein RF-thermoablativen Eingriffe blieben dabei noch im Bereich der Normwerte für Leukozyten.

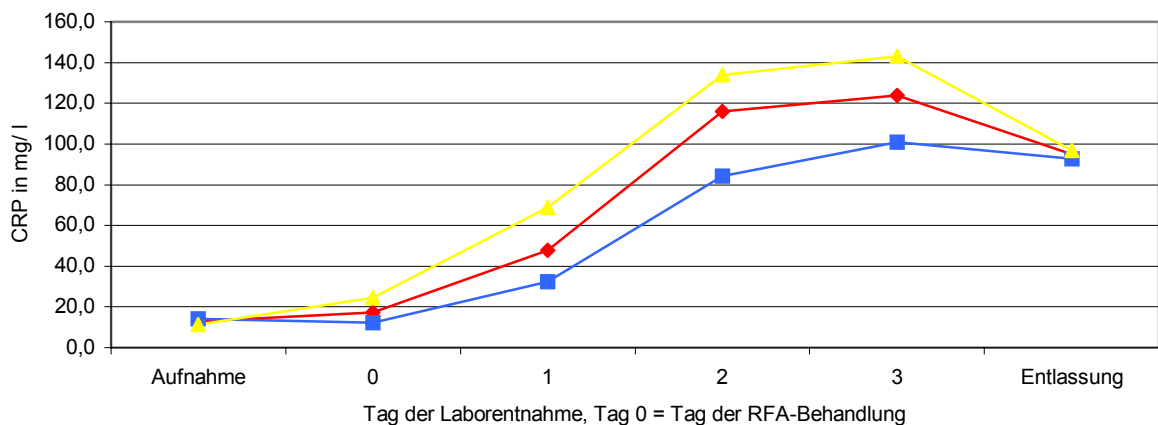
Abb. 22: Leukozyten



Referenzbereich für Leukozyten: 4,0- 9,0/ nl

Die CRP-Werte erreichten einen mittleren Wert von 124mg/ l bis zum dritten postoperativen Tag, anschließend fielen sie auf einen Mittelwert von 92,7mg/ l bis zum Tag der Entlassung.

Abb. 23: CRP

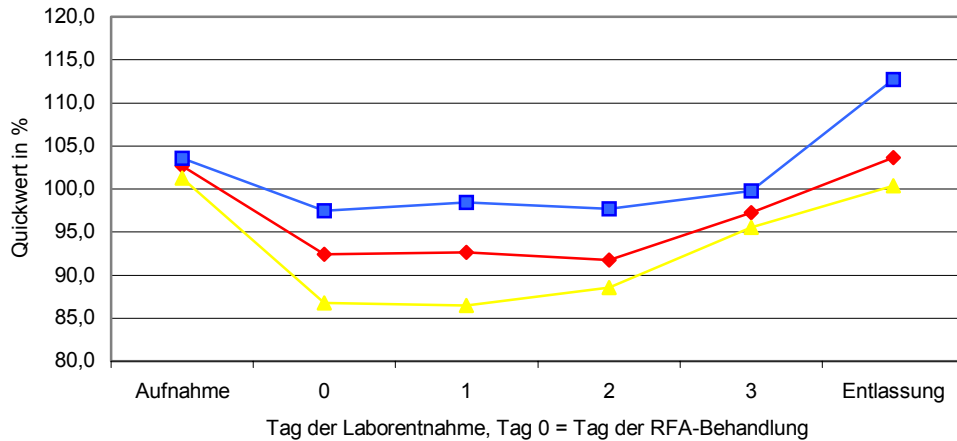


Referenzbereich für CRP: bis 5mg/ l

3.6.3 Gerinnungsparameter

Der Quickwert lagen im Mittel immer im Normbereich. Kein Patient verstarb an den Folgen von Blutungskomplikationen.

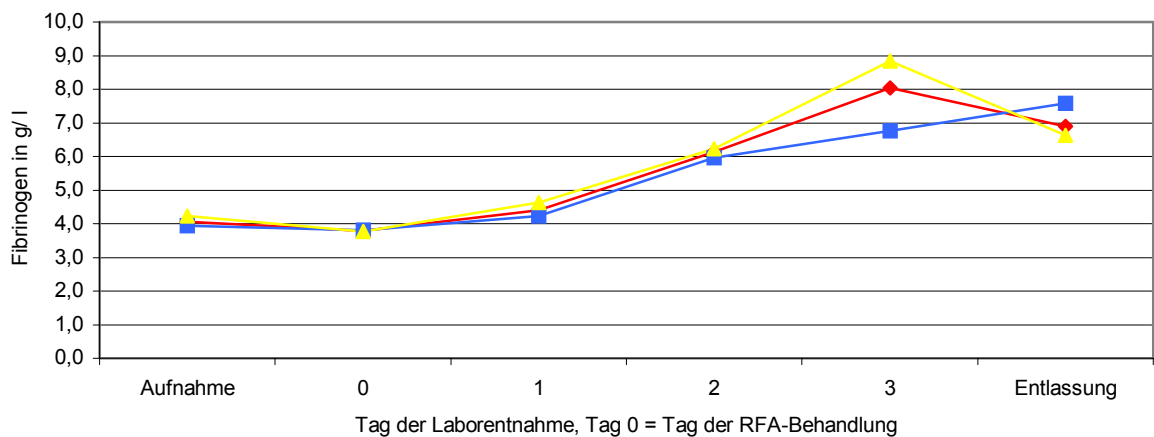
Abb. 24: Prothrombinzeit/ Quickwert



Referenzbereich für die Prothrombinzeit (Quick): 70 - 130%

Die Fibrinogenwerte stiegen während des Krankenhausaufenthaltes auf bis zu 8,8g/ l an, fielen dann im Verlauf wieder ab. Tendenziell, jedoch ohne statistische Signifikanz, stiegen die mittleren Fibrinogenwerte umso stärker an, je größer der operative Eingriff war (Abb. 25).

Abb. 25: Fibrinogen

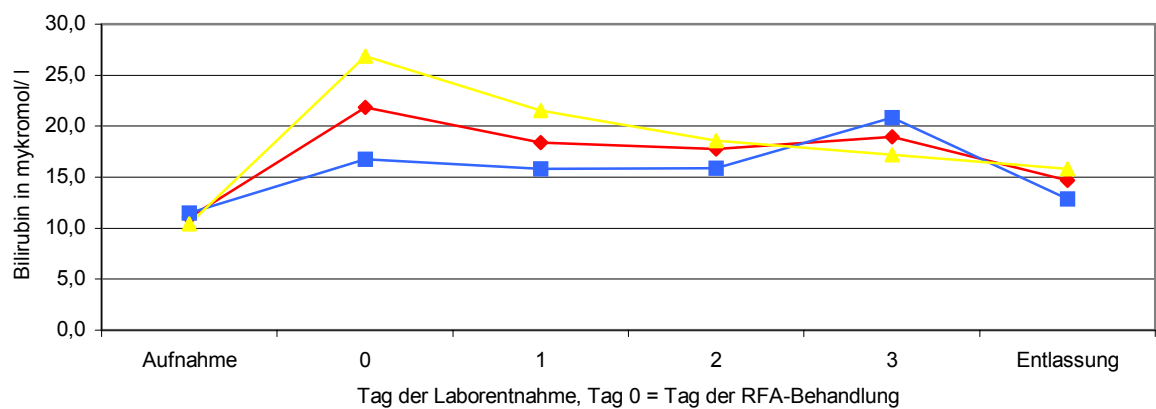


Referenzbereich für Fibrinogen 1,5- 4,5g/ l

3.6.4 Leberwerte

Die Gesamtbilirubinwerte betragen postoperativ $21,8\mu\text{mol/l}$, am Tag der Entlassung waren sie wieder auf die Ausgangswerte abgefallen. Die mittleren Bilirubinwerte bei Patienten mit zusätzlichen operativen Maßnahmen betragen postoperativ maximal $26,9\mu\text{mol/l}$; bei Patienten, bei denen nur eine RF-Behandlung durchgeführt worden war, lagen die Werte direkt postoperativ bei $16,8\mu\text{mol/l}$, am dritten postoperativen Tag stiegen sie auf $20,8\mu\text{mol/l}$, um dann bis zur Entlassung abzufallen.

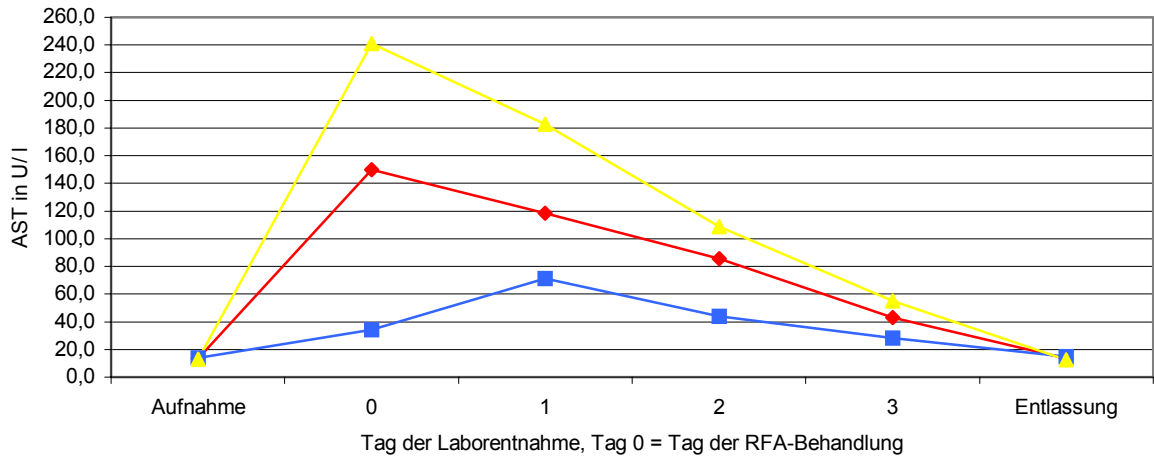
Abb. 26: Bilirubin



Referenzbereich für Bilirubin: bis $17,1\mu\text{mol/l}$

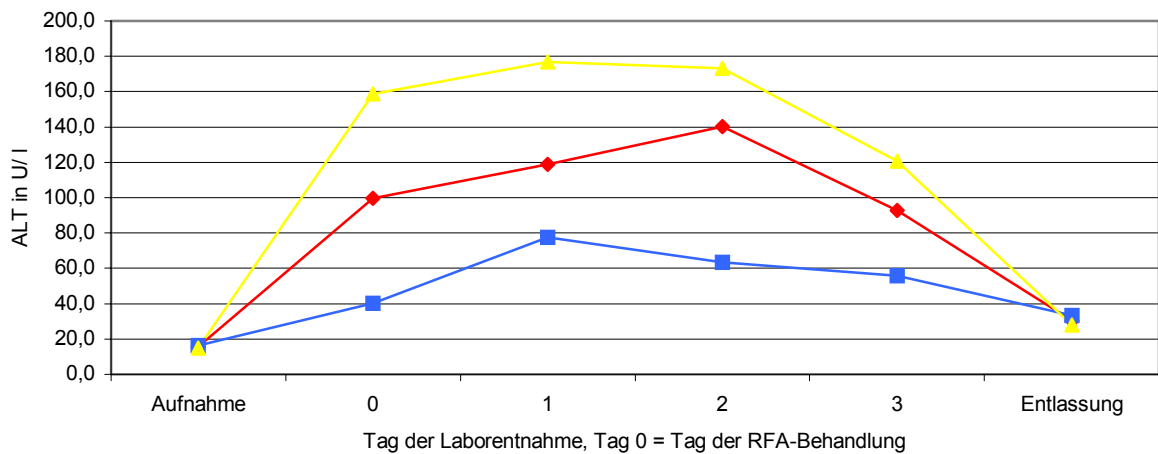
Die mittleren Werte für ALT und AST waren postoperativ gleichsinnig erhöht und fielen im Verlauf auf Normwerte ab. Der postoperative Anstieg war umso höher, umso größer der leberchirurgische Eingriff war: bei den rein thermoablativen Eingriffen (blaue Linie) lag der Höchstwert für AST bei 34,4 U/l, für ALT bei 77,7 U/l; bei zusätzlichen operativen Eingriffen (gelbe Linie) betrug der Wert für AST 240,9 U/l, für ALT 176,8 U/l.

Abb. 27: AST



Referenzbereich für AST: weibl.: bis 15U/l; männl.: bis 18U/l

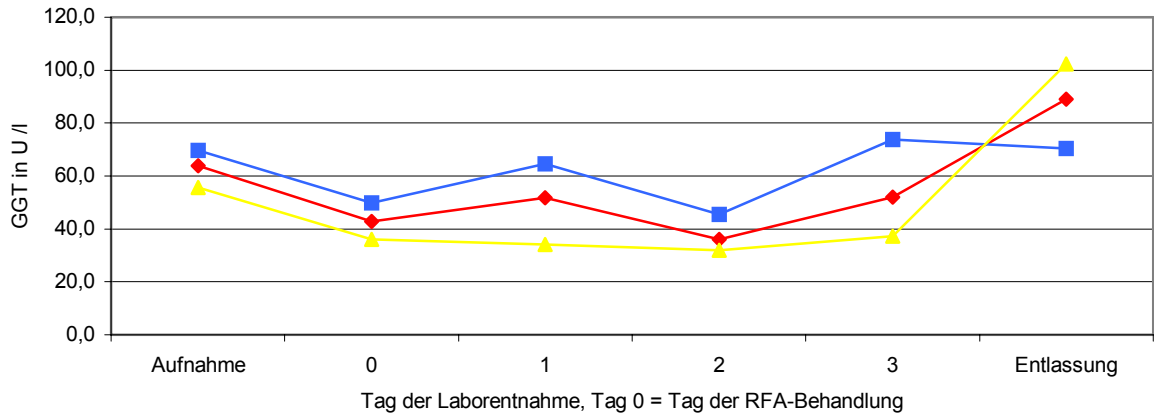
Abb. 28: ALT



Referenzbereich für ALT: weibl.: bis 17U/l; männl.: bis 22U/l

Die mittleren γ GT-Werte waren schon präoperativ erhöht, fielen postoperativ erst ab und stiegen bis zur Entlassung erneut an.

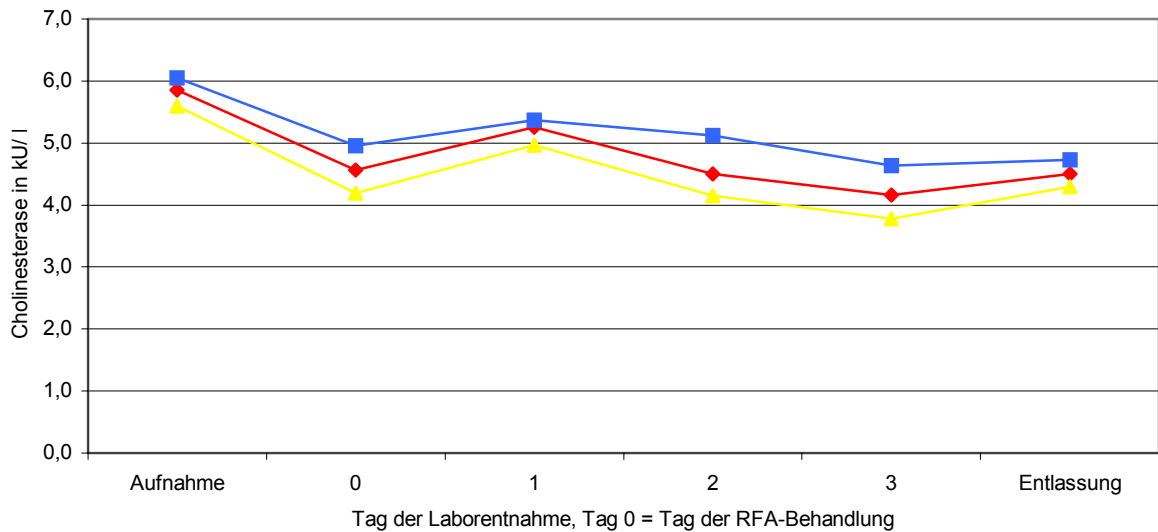
Abb. 29: γ GT



Referenzbereich für γ GT: weibl.: bis 18U/l; männl.: bis 28U/l

Die CHE-Mittelwerte als Beispiel eines Sekretionsenzym der Leber blieben während des Krankenhausaufenthaltes im Normbereich.

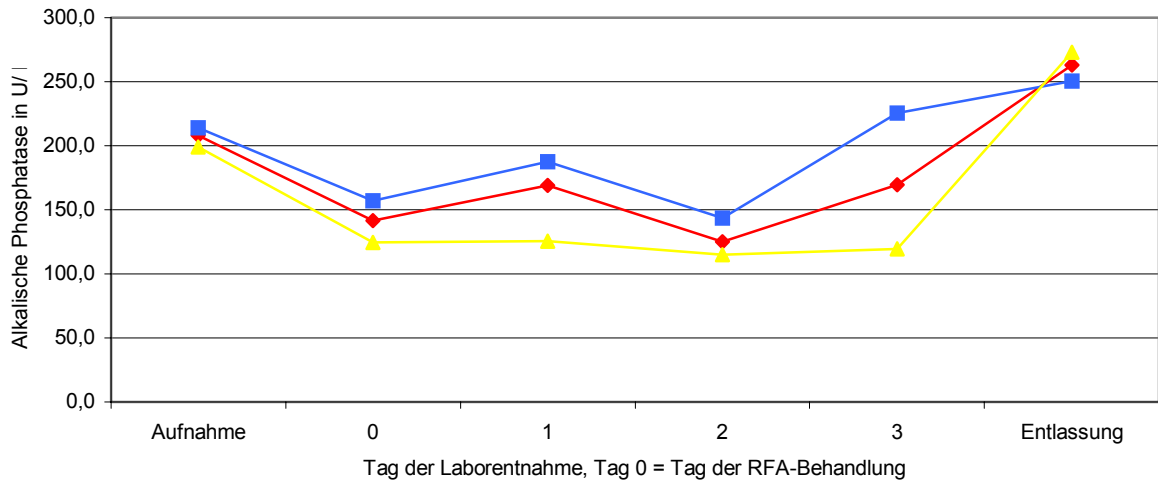
Abb. 30: Cholinesterase



Referenzbereich für Cholinesterase: 3,5- 8,5kU/l

Die alkalische Phosphatase als Excretionsenzym stieg im Verlauf der mittleren 8,3 Tage von im Mittel 202,9 U/l auf 262 U/l an.

Abb. 31: Alkalische Phosphatase

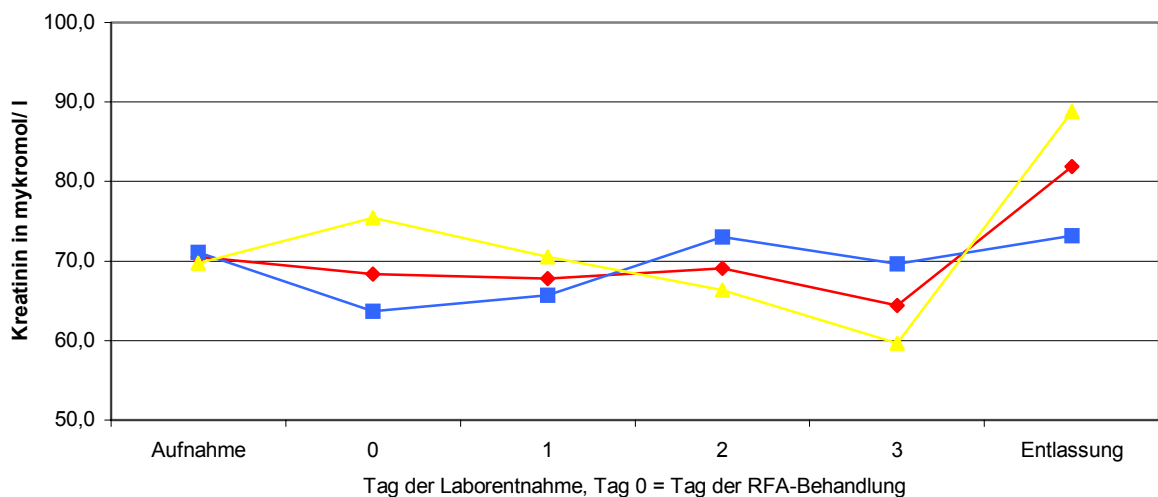


Referenzbereich für Alkalische Phosphatase: weibl.: 45- 170U/l; männl.: 50- 180U/l

3.6.5 Nierenparameter

Zur Überwachung der Nierentätigkeit wurde das Kreatinin bestimmt. Die mittleren Kreatininwerte blieben bei allen Patienten bis zur Entlassung im Normbereich.

Abb. 32: Kreatinin



Referenzbereich für Kreatinin: weibl.: 40- 84 µmol/l; männl.: 45- 104 µmol/l

3.7 Nachsorge

3.7.1 Rate der lokalen Rezidive

Bei der Berechnung der lokalen Rezidive wurden nur Metastasen gewertet, die ursprünglich als „komplett abladiert“ gewertet worden waren, also 63 aller 105 behandelten Metastasen (s. Abschnitt 3.2, Abb. 14). Tumorgewebe im Lebersegment in dem sich die ursprünglich als „komplett abladiert“ bewertete Metastase befand, wurde als Rezidiv gewertet (s. 2.2.6).

Tab. 4 zeigt, welche der ursprünglich komplett abladierten Metastasen rezidivfrei geblieben sind. In den Spalten 1., 2. und 3. Nachsorge ist jeweils angegeben, wie viele Metastasen ein Rezidiv entwickelt haben. Die Flächen der Kästchen sind ohne Rezidiv grün, bei Lokalrezidiv rot hinterlegt. Graue Kästchen bedeuten einen unbekanntem Verlauf aufgrund von Todesfall oder nicht erfolgter Nachsorge.

Die Spalten „Therapie“ geben an, ob und welche Therapien (Chemo = Chemotherapie, Radiatio = Bestrahlung) in der Zeit zwischen RF-Thermoablation und jeweiliger Nachsorge angewandt wurden. Die Spalten „Tumorbefall“ listen auf, an welchen Lokalisationen ein Fortschreiten der Tumorerkrankung außerhalb des Lokalrezidivs beobachtet wurde. „Primär“ bedeutet in dieser Spalte Rezidiv des Primärtumors.

Tab. 4: Rate der lokalen Rezidive (Erklärung siehe Text)

Primärtumor	Metastasen	Therapie	1. Nachsorge	Tumorbefall	Therapie	2. Nachsorge	Tumorbefall	Therapie	3. Nachsorge	Tumorbefall
Kolonkarzinom	1	Chemo	0		Chemo	0		Chemo	0	
desmoplastischer Tumor	2		0		Radiatio	0				Z
Kolonkarzinom	2		0		Chemo	0		Chemo	2	
Bronchialkarzinom	4		0			0			diffus	Primär, Lunge, Mediastinum
Mammakarzinom	3	Chemo	0	Leber	Chemo	0	Leber	Chemo	diffus	
Leiomyosarkom Rektums	2		0			0				
Mammakarzinom	1		0			0				
Kolonkarzinom	1		0	Primär		0	Primär			
Magenkarzinom	8	Chemo	0		Chemo	0				
Kolonkarzinom	1	Chemo	0			1				
Kolonkarzinom	1		0		Chemo	1	Lungen, Peritoneum			
Kolonkarzinom	4	Chemo	0	Leber	Chemo	4	Leber			
Kolonkarzinom	1	Chemo	1	Leber						
Bronchialkarzinom	1		1	Leber						
Kolonkarzinom	1	Chemo	1	Lungen						
Kolonkarzinom	3	Radiatio	3	Primär, Leber						
Kolonkarzinom	8		8	Peritoneal						
Kolonkarzinom	1		1							
Bronchialkarzinom	2		2							
Kolonkarzinom	2		diffus							
Melanom	2	Chemo	diffus	Knochen, Lunge						
Kolonkarzinom	9	unbekannt		unbekannt						
Kolonkarzinom	3		verstorben							

Primärtumore und Anzahl der Metastasen, die komplett abladiert wurden.

(63 aller behandelten Metastasen)

Ersten Nachsorge nach durchschnittlich 3,2 Monaten:

- 29 Metastasen (46%) rezidivfrei
- 21 Metastasen mit Rezidiv, davon konnten 4 Metastasen aufgrund diffuser Lebermetastasierung nicht mehr abgegrenzt werden
- 12 Metastasen blieben im Verlauf unbekannt

Zweite Nachsorge nach durchschnittlich 6,4 Monaten:

- 24 Metastasen (38% aller ursprünglich komplett abladierten Metastasen) rezidivfrei
- 6 Metastasen mit Rezidiv

Dritte Nachsorge nach durchschnittlich 13,1 Monaten:

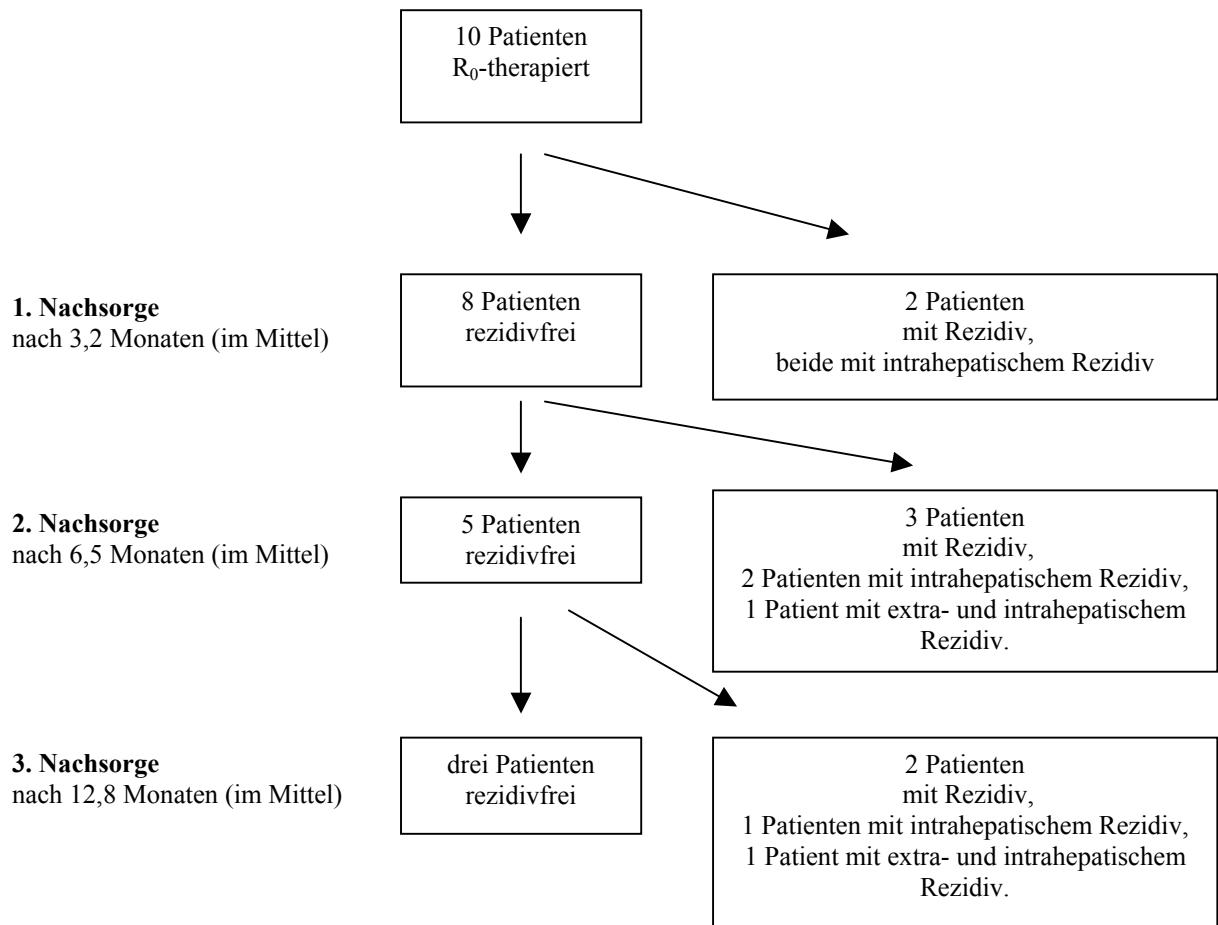
- 2 Metastasen rezidivfrei
- 10 Metastasen mit Rezidiv, davon konnten 7 Metastasen aufgrund diffuser Lebermetastasierung nicht mehr abgegrenzt werden
- 12 Metastasen blieben im Verlauf unbekannt, da der zeitliche Abstand zwischen Thermoablationsbehandlung und drittem Nachsorgetermin unter 12 Monaten lag

3.7.2 Rezidivfreies Überleben

Nach durchgeführter RFA-Behandlung wurden 10 Patienten als komplett tumorfrei (s. Abb. 16, Abschnitt 3.2) eingestuft.

Der weitere Verlauf dieser Patienten ist in Abb. 33 dargestellt.

Abb. 33: Krankheitsverlauf R₀-abladiertes Patienten



Bei Abschluss der Studie im Mai 2002 waren nach einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 15,6 Monaten von den ursprünglich zehn als komplett tumorfrei eingestuften Patienten, drei Patienten (30%) rezidivfrei, zwei (20%) Patienten hatten intrahepatische Metastasen und fünf (50%) Patienten intra- und extrahepatische Metastasen.

3.7.3 Überleben

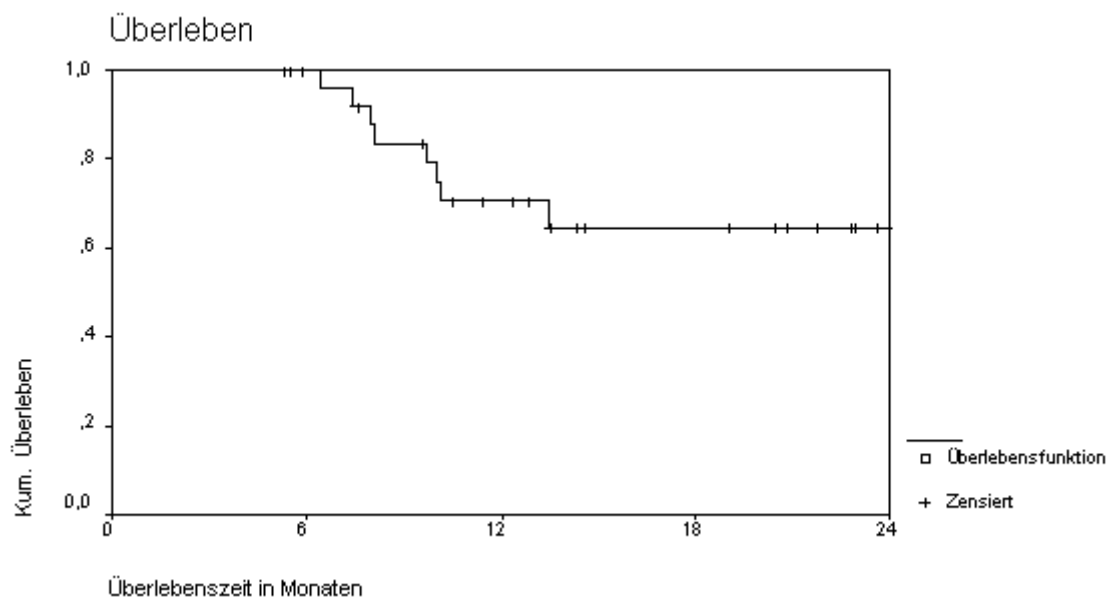
Insgesamt überlebten 20 (66,6%) der 30 behandelten Patienten die durchschnittliche Gesamtnachsorgezeit von 12,5 Monaten (Minimum: 0,4; Maximum: 24,1) bis Mai 2002.

Die Gesamtmortalität im oben genannten Nachsorgezeitraum betrug 33,3% (10 Patienten). Zwei Patienten verstarben direkt postoperativ (s. 3.4 Operationsletalität).

Ausgenommen der zwei Patienten, die direkt postoperativ verstarben, war die Todesursache immer das maligne Grundleiden. Im Vergleich war das mittlere hepatische Tumolvolumen der bis Mai 2002 verstorbenen Patienten höher (Volumen $228,8\text{cm}^3$) als bei den überlebenden Patienten (Volumen: $116,29\text{cm}^3$), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die 1- Jahres- Überlebensrate des Gesamtkollektivs (unter Abzug der 30-Tage-Mortalität) beträgt 70%, die 2- Jahres- Überlebensrate 65% (s. Abb.34)

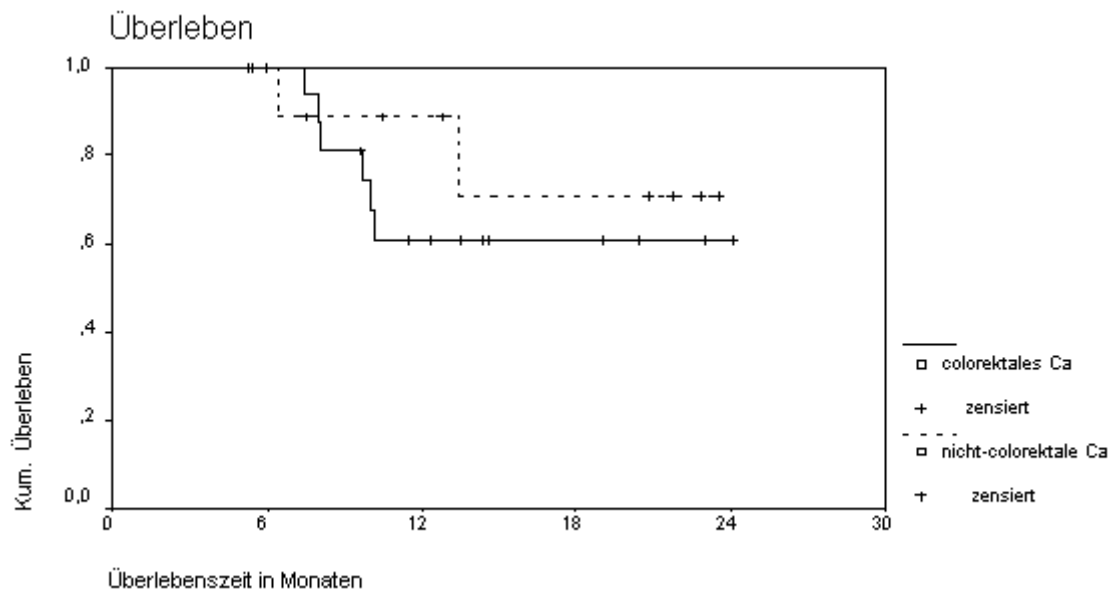
Abb. 34: Überleben



Eine mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, da mehr als 50% der Patienten zum Endzeitpunkt der Datenerhebung lebten.

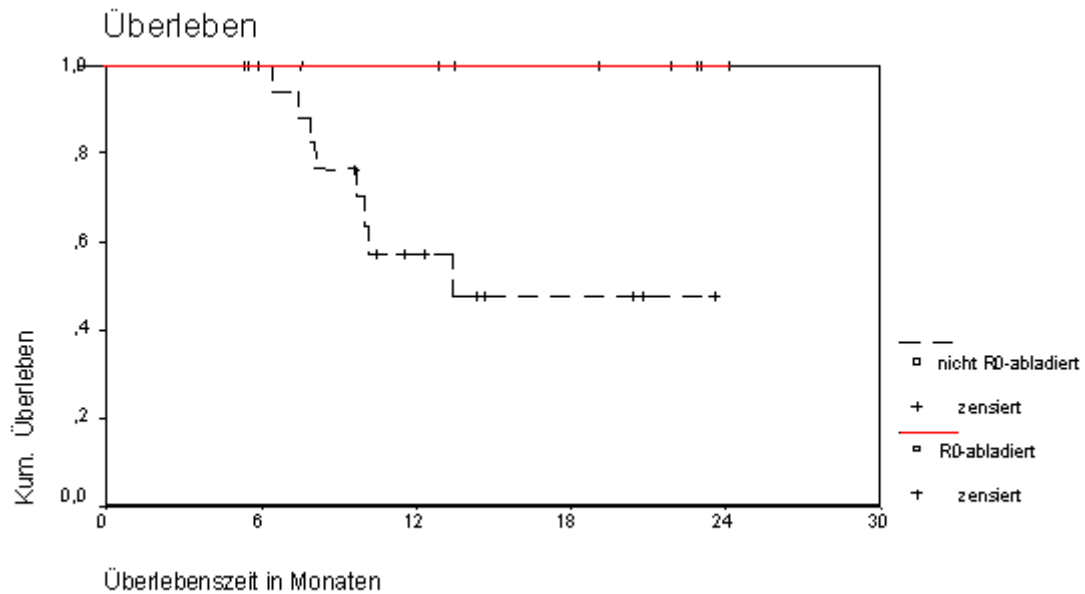
Aufgeschlüsselt nach Patienten mit kolorektalem und Patienten mit nicht-kolorektalem Primärtumor (s. Abb. 35) beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 89% (nicht- kolorektal), bzw. 61% (kolorektal), die 2-Jahres-Überlebensrate 71% (nicht- kolorektal), bzw. 61% (kolorektal), wobei die Differenzen keine statistische Signifikanz haben ($p= 0,4936$).

Abb. 35: Überleben aufgeschlüsselt nach Patientengruppen mit kolorektalem und nicht-kolorektalem Primärtumor



Der Unterschied im Überleben der Patienten mit kompletter Ablation bzw. Residualtumor hingegen ist statistisch signifikant ($p=0,0284$). Die 1-Jahres- bzw. 2-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den „R₀-abladierten“ Patienten jeweils 100%, während sie bei den Patienten mit Residualtumor 57% bzw. 48% beträgt. Das bedeutet auch, dass alle „R₀-abladierten“ Patienten den mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 15,6 Monaten überlebten.

Abb. 36: Überleben der Patienten nach kompletter Ablation bzw. mit Residualtumor



4. Diskussion

Entwicklung der RFA-Technik und Auswirkung auf das Studiendesign

Obwohl die moderne Anwendung der Radiofrequenzthermoablation zur Behandlung von Lebermetastasen vergleichsweise jung ist, erfolgte seit der Einführung eine Vielzahl an technischen Weiterentwicklungen zur Optimierung der Methode. Diese sollen im Folgenden erläutert werden, um die von den Arbeitsgruppen erreichten Ergebnisse, sowie die jeweils gewählten Studiendesigns einordnen zu können.

Das Konzept der RFA wurde erstmalig 1990 von zwei unabhängigen Forschergruppen beschrieben: Rossi und Mitarbeiter hatten Kurz- und Langzeitexperimente in vivo an der Leber von Meerschweinchen durchgeführt, McGahan und Mitarbeiter an frisch entnommener Leber aus Rinderkadavern (88, 113). Beide Gruppen konnten zeigen, dass bei der Radiofrequenzthermoablation eine vom umgebenden Gewebe deutlich abgegrenzte, aseptische Nekrose gesetzt wird, die mit Hilfe eines Ultraschallgerätes während der Ablation sichtbar dargestellt und so kontrolliert werden kann. Die für diese Untersuchungen verwandten RFA-Sonden waren monopolare Einzelnadeln, die gesetzten Läsionen hatten eine zylindrische Ausbreitung von maximal 1,6cm. Mit der Frage nach Möglichkeiten, dieses Volumen zu steigern, führten Goldberg und Mitarbeiter Versuchsreihen an Lebergewebe ex vivo durch (43). Die Ergebnisse zeigten einerseits, dass mit monopolaren Einzelnadeln (mit 3cm langer Elektrode) eine zunehmende Applikationsdauer den Durchmesser der gesetzten Läsion nicht steigern kann. Andererseits stieg bei RFA von Lebergewebe ex vivo mit Veränderung des Elektrodendurchmessers von 24 gauge auf 12 gauge der Durchmesser des Koagulationsgewebes von 0,7cm auf 1,8cm. In vivo war die Größe der gesetzten Läsionen jedoch signifikant kleiner und es wurde ein Durchmesser von 1,6cm erneut nicht überschritten (45). Hier zeigten sich Grenzen dieser neuen Technik zur Lebertumorbehandlung: um Tumoren mit größeren Volumina komplett zu zerstören, musste die Nadel mehrfach positioniert werden, was mit einem erhöhten operativen Zeitaufwand verbunden war (73, 89, 114, 116).

Die Limitation des Ablationsvolumens beruht auf der im Rahmen des Temperaturanstieges entstehenden Dehydrierung und insbesondere der Karbonisation des Gewebes. Dies führt zum Verlust der elektrischen Gewebsleitfähigkeit und begrenzt somit die weitere Hitzeausbreitung (52). Um dieses Problem zu lösen sind prinzipiell verschiedene Wege beschritten worden. Erst durch ihre technische Realisierung ist letztlich der sinnvolle

Einsatz von radiofrequentem Strom in der Behandlung von Tumoren parenchymatöser Organe möglich geworden.

Einen Ansatz stellen Multiapplikatoren-Sonden, z.B. mit „Schirmdesign“ dar (s. Abb. 37). Diese Art von Nadeln wurde zu Beginn auch in unserer Klinik verwandt (s. 2.2.1). Hier wird der Radius durch eine gleichmäßigere zirkumferente Anordnung der Hitzequellen vergrößert.

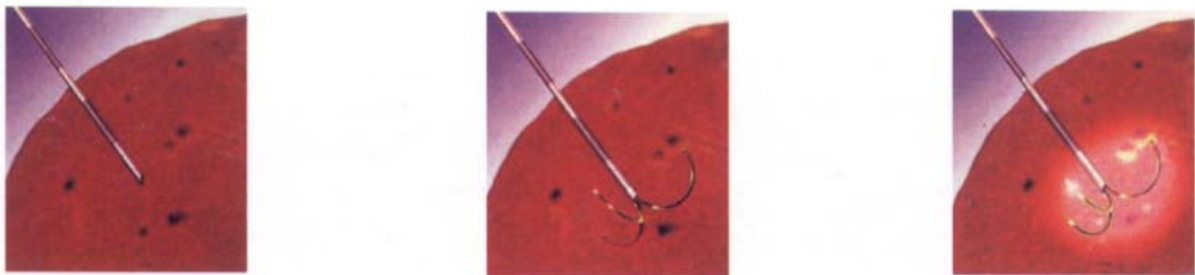


Abb. 37: Schema der RFA-Behandlung mit eine Multiapplikatoren-Sonde. Links: Einführen der Sonde, Mitte: Ausfahren der Elektroden, rechts: zirkumferente Anordnung der Hitzequellen (modifiziert nach RitaTM Medical Systems) (156).

Während der Erprobung dieser neuen Nadeln zeigte sich, dass der Abstand der einzelnen Elektroden nicht mehr als 1,5cm betragen darf, da sich sonst getrennte Koagulationsnekrosen bilden mit dazwischen liegendem nicht erfasstem Resttumorgewebe (44). Mit diesem Schirmdesign konnte der Durchmesser der gesetzten Läsionen auf 4cm erhöht werden (117). Durch die Weiterentwicklung der „Multiapplikatoren-Nadeln“ in ein sog. „Fächerdesign“ mit mehr Sondenspitzen (RITA Medical Systems StarbustsTM XL) (s. Abb. 38) können Nekrosen von einem Durchmesser bis zu 5cm gesetzt werden (10, 73). Problematisch ist die Behandlung von Tumoren mit noch größerer Ausdehnung. Bereits bei einer Einzelnadel ist das mehrfache Positionieren zur kompletten Ablation eine technische Herausforderung. Bei „Multiapplikatoren-Nadeln“ muss nun zusätzlich noch die räumliche Anordnung der vielen Sondenspitzen bedacht werden. Dies birgt ein höheres Risiko an nicht erfasstem Tumorgewebe (136).



Abb. 38: „Multiapplikatoren-design“ StarBurst XL™ der Firma Rita™ Medical Systems mit mehr Sondenspitzen und in fächerförmiger Anordnung (modifiziert nach Rita Medical Systems™) (156).

Ein anderer Ansatz, der auf die Vergrößerung des Ablationsvolumens zielt, ist die kontinuierliche Gewebepfusion durch Injektion von Kochsalzlösung in das Gewebe via Öffnung in der Radiofrequenzelektrode. Die physiologische Kochsalzlösung soll der Dehydrierung des Gewebes während des Thermoablationsvorgangs entgegenwirken, um so eine gute Stromleitung weiter zu gewährleisten. Livraghi berichtete von erzielten Läsionsgrößen ex vivo von 4,1cm bei einer Injektion von 1ml Kochsalzlösung/ min (77). Die klinische Anwendung zeigte sich jedoch nicht äquivalent erfolgreich: aufgrund der nicht planbaren Verteilung der Kochsalzlösung waren die Koagulationsvolumina unvorhersehbar und von unregelmäßiger Ausbreitung, konnten also schlecht kontrolliert werden (77).

Eine weitere Möglichkeit dem Problem kleiner Läsionsgrößen zu begegnen ist die Kühlung der Nadelspitze durch kontinuierliche Perfusion der Sonde mit gekühlter Flüssigkeit. Dadurch wird eine Karbonisierung direkt an der Elektrode effektiv verhindert und somit der Wirkradius bzw. das Ablationsvolumen vergrößert. Auf diesem Prinzip beruhen die Cool Tip RF Elektroden® (Radionics®) (s. Abb. 39).

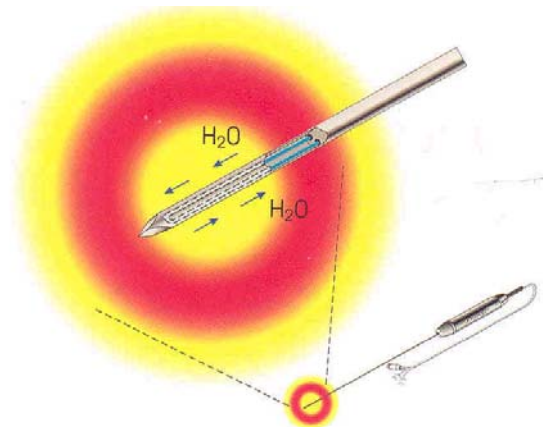


Abb. 39: Single Cool Tip RF Elektrode® (Radionics®) (154)

In der klinischen Anwendung konnte Solbiati Koagulationsdurchmesser von $2,8 \pm 0,4$ cm erzielen (137). Goldberg behandelte 19 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und 4 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Die thermoabladierten Areale wurden bei 16 Patienten anschließend reseziert und histopathologisch begutachtet. Es zeigten sich kontinuierliche Nekrosedurchmesser von 1,8 - 3,6cm (46). In unserer Arbeit wurden nach

anfänglichem Einsatz von Multiapplikatoren-Sonden® alle weiteren Eingriffe unter Verwendung von Cool Tip RF Elektroden® (s. 2.2.1) durchgeführt. Ein direkter Vergleich bzgl. erreichter Ablationsgröße ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen und des inhomogenen Patientenguts nicht möglich. Die Positionierung, auch bei wiederholten Punktionen, erschien uns bei letzterem System anwendungsfreundlicher.

Eine weitere mögliche Nadelanordnung zur Vergrößerung des Ablationsdurchmessers sind Clusterelektroden. Hierbei handelt es sich um drei ca. 5mm voneinander entfernt platzierte Nadeln (s. Abb. 40).



Abb. 40: Clusterelektrode in Längsansicht und im Querschnitt (modifiziert nach Tyco Healthcare®) (157)

Kombiniert mit der oben genannten Methode der gekühlten Nadelspitze konnten hier Ablationsvolumina von bis zu 6cm in der klinischen Anwendung an 10 Patienten erzielt werden. In den postablationem durchgeführten CT-Kontrollen betragen die Koagulationsnekrosen $5,3 \pm 0,6$ cm, alle Metastasen zeigten sich vollständig ablatiert und bei 8 Patienten betrug der Sicherheitssaum an allen Tumorrändern ≥ 5 mm (47).

Die neueste Kombination ist der Einsatz von Sonden im Schirmdesign mit kontinuierlicher Gewebepfusion (s. Abb. 41). Hier verspricht der Hersteller Ablationsgrößen von bis zu 7cm (156).



Abb. 41: StarBurst Xli enhanced™ (modifiziert nach Rita Medical Systems™) (156)

Um größere Ablationsvolumina zu erreichen wurde aber nicht nur an der Modifizierung der Sonden gearbeitet, sondern auch an der Optimierung der Energieabgabe. Bei Generatoren der Firma Radionics® oder Radiotherapeutics® erfolgt bei Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit (= Impedanzerhöhung des Gewebes) eine automatische Energierücknahme. Dadurch soll einer Karbonisierung vorgebeugt werden. Pearson und

Mitarbeiter entwickelten zur Behandlung ihrer Patienten mit insgesamt 138 Lebertumoren einen Algorithmus: Die Energiezufuhr wurde bis zu 90 Watt kontinuierlich gesteigert, bei Impedanzerhöhung über 200 Ohm während der RF-Ablation erfolgte automatisch ein Abfall an Energieapplikation („roll-off“). Nach einem kurzen Intervall von 30 Sekunden wurde erneut mit 75% der Ausgangsenergie bis zum „roll-off“ abladiert (103). Die behandelten Lebertumore hatten einen mittleren Durchmesser von 3,8cm, eine komplette Ablation wurde in 98% erreicht (103).

Zur Ergänzung der oben beschriebenen Methoden zur Nekrosesteigerung soll hier noch das sogenannte „Pringle-Mannöver“ erklärt werden. Mehrfach wurde bereits das Phänomen des Erzielens kleinerer Ablationsvolumina mit differierender Kontur „in vivo“ im Vergleich zu „ex vivo“ erwähnt, das in der Literatur durch die verschiedenen Durchblutungsmodalitäten erklärt wird (48, 102). Das Ablationsergebnis ist durch die Nähe zu großen Blutgefäßen aufgrund des blutstrombedingten Kühleffekts eingeschränkt. Durch mechanische Okklusion („Pringle-Mannöver“) der Leberblutzufuhr konnten z.B. in einer Studie von Patterson und Mitarbeiter bei RFA der Leber von Meerschweinchen die Ablationsdurchmesser von 3,1 auf 4,8cm gesteigert werden. Rossi und Mitarbeiter belegten in einer Untersuchung, bei der RFA an Kälber- und Schweinelebern durchgeführt wurde, dass das erreichte Ablationsvolumen beim „Pringle-Mannöver“ in vivo, dem Volumen ex vivo entspricht (118). Die anschließend von Rossi und Mitarbeiter erfolgte klinische Studie an 56 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bestätigten erneut größere Ablationsvolumina mit regelmäßiger Nekrosezonenausbreitung sowie einer geringeren Anzahl an nötigen Punktionen (119). Nachteil des Prozederes ist allerdings, dass es nur laparotomisch oder laparoskopisch angewandt werden kann – bei transkutaner RFA-Behandlung ist diese Methode der Volumenvergrößerung nicht möglich.

Seit der ersten 1996 von Rossi und Mitarbeiter veröffentlichten Studie über die klinische Anwendung der RFA zur Behandlung von Lebermetastasen erfolgte also eine Vielzahl an technischen Weiterentwicklungen zur Optimierung der Methode (116). Es liegt auf der Hand, dass eine solche Mannigfaltigkeit einen Vergleich der in den verschiedenen Publikationen erreichten Ergebnisse erschwert. Zusätzlich haben sich mit Fortschritt der Technik und damit der klinischen Möglichkeiten auch die Endpunkte der Studien geändert. Die ersten klinischen Anwendungen der RFA fanden hauptsächlich an Patienten ohne Therapiealternative statt. Meist wurden kleine Tumoren mit einem Durchmesser von 3 - 5cm koaguliert. Ziel war die Analyse der Sicherheit des neuen Verfahrens, sowie der

erreichten therapeutischen Wirkung. Erst in den letzten Jahren wurden Daten zum Überleben und rezidivfreien Überleben nach RFA-Behandlung publiziert.

Zugangsweg und anästhesiologische Betreuung

Der Zugangsweg variierte im eigenen Patientengut, wie auch in den meisten Arbeiten. Der größte Teil der in der Literatur angeführten Patienten wurde interventionell mittels perkutaner RFA behandelt (66, 138). Dieser Zugangsweg ist am geringsten invasiv und war daher auch im eigenen Vorgehen zunächst bevorzugter Applikationsmodus.

Offen chirurgisch sollte immer dann vorgegangen werden, wenn die Thermoablation additiv zu anderen Eingriffen erfolgt (6, 11, 23, 24, 35, 62, 112). Bei Patienten mit mehreren Metastasen und der Gefahr des additiv steigenden Nachblutungsrisikos bei transkutanen Punktionen, insbesondere bei pathologischer Gerinnungskonstellation, wurde ebenfalls bewusst ein offener Zugangsweg gewählt. Per Laparotomie können auch Tumoren mit engem Kontakt zu Nachbarorganen problemlos abladiert werden. Keinesfalls sind diese Tumoren transkutan zu abladieren, da bei schlechterer Übersicht über die anatomischen Verhältnisse die Wärmeleitung zu einer direkten Schädigung der Nachbarorgane führen kann (11, 23, 59, 66, 77). In den Studien von Curley und Mitarbeiter wurde der offen chirurgische Zugangsweg vor allem bei Patienten mit großen (> 4cm) oder multiplen Tumoren propagiert, da so die Möglichkeit der vorübergehenden Unterbindung der hepatischen Blutzufuhr („Pringle-Manöver“) zur Vermeidung des Temperaturverlusts über die Gefäße („heat sink effect“) und damit eine Vergrößerung der erzielten Koagulationsnekrose möglich ist (23, 24) (s. o.).

Berber und Siperstein bevorzugten als eine der wenigen Autoren einen laparoskopischen Zugangsweg, um den Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden ein Therapieverfahren mit minimaler Invasivität anzubieten (10, 135). Als nachteilig bewerteten sie die Tatsache, dass 90% der Patienten abdominal voroperiert waren und eine ausgedehnte Adhäsilyse vor der RFA durchgeführt werden musste. Im eigenen Patientengut wurden nur 5% laparoskopisch behandelt. Begründung dafür ist, dass die ersten Sondengenerationen nur eine laparoskopische Freihandpunktion unter transkutaner Ultraschallkontrolle zuließen. Nach CO₂-Insufflation in den Bauchraum vor der Laparoskopie zur räumlichen Distanzierung von Peritoneum und inneren Organen, entfernen sich auch Haut und Leber voneinander. Nach Haut- und Leberkapselpenetration ist die Sonde damit bereits durch diese zwei Punkte fixiert, sodass eine Repositionierung der Sondenspitze nur entlang der nun vorgegebenen Achse durch Verschieben oder Zurückziehen möglich ist. Die

laparoskopische Freihandpunktion wurde daher nur bei transkutan gut schallbaren, also sehr oberflächlich und in den linken Lebersegmenten liegenden Metastasen, angewandt. Neuere Geräte haben eine laparoskopische Ultraschallsonde mit Punktionskanal. Damit kann vor Penetration der Leber die exakte Lage der Metastase mit Ultraschall direkt an der Leberoberfläche gefunden werden und dann in entsprechender Achse punktiert werden. Erleichtert würde diese Methode durch den Einsatz von 3D Navigationsgeräten, da diese auch eine Punktion außerhalb der Schallebene ermöglichen (14, 140).

Erwähnenswert ist die Auswirkung des Zugangsweges und die damit zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren auf das mögliche Ergebnis der Behandlung. Eine präoperative Erfassung der Metastasen ist durch bisherige bildgebende Verfahren nicht immer möglich (11, 12, 147). Ein potenzieller Nachteil der perkutanen RFA ist der Wegfall der intraoperativen Befundverifikation, bei der durchaus weitere, präoperativ nicht fassbare Befunde entdeckt werden können (147). Zusätzlich ist der intraoperative Ultraschall (IOUS), der bei einem laparoskopischen oder offenen Zugang Anwendung findet, sensitiver im Erfassen von Tumorgewebe als die computertomographische oder transkutan sonographische Überwachung, auf die man bei einer perkutanen RFA angewiesen ist (55, 83). Bilchik und Mitarbeiter berichteten bei der RFA-Behandlung von 156 Patienten mit Lebermetastasen über durch IOUS zusätzlich gefundene Metastasen bei 32% der Patienten, die präoperativ mittels anderer bildgebender Verfahren (MRT, CT oder PET) nicht gesehen worden waren (11).

In fast allen Studien erfolgte die perkutane RFA, vor allem bei geringer Anzahl an nötigen Punktionen, in Analgosedierung und Lokalanästhesie (3, 6, 24, 47, 50, 56, 72, 78, 81, 115, 116, 119). Francica und Marone führten sogar alle perkutanen Eingriffe in Vollnarkose durch (40). Bei mehreren Läsionen oder eher ungünstiger Lage wurde von einigen Operateuren jedoch die Allgemeinnarkose bevorzugt, weil so eine optimale Kontrolle der Atemexkursion gewährleistet ist, was die Nadelplatzierung deutlich erleichtert (56, 77). Aus diesem Grund wurden in unserem Patientengut nur wenige Eingriffe in Analgosedierung und Lokalanästhesie vorgenommen.

Ablationssteuerung

Die Steuerung des Ablationsvorganges, bzw. der Energieabgabe, ist abhängig vom RFA-Gerät. Sie erfolgt über Kontrolle von Temperatur, Zeit (Rita Medical®) oder Impedanzerhöhung (= elektrische Leitfähigkeit des Gewebes) (Radionics®, Radiotherapeutics®).

Einen Überblick der momentan auf dem Markt befindlichen Geräte gibt Tab.5.

Tab. 5: RFA- Systeme, modifiziert nach Helmbeger und Mitarbeiter, 2001, Tab. 1 (56)

Hersteller, Generatortyp	Leistung/ Frequenz	Kontrolle
Radionics, CC-1 Cosman (154)	200 W/ 480 kHz	Impedanz
RITA, Model 500 ^a (156)	50 W/ 460 kHz	Temperatur, Impedanz
RITA, Model 1500 (156)	150 W/ 460 kHz	Temperatur, Impedanz
Radiotherapeutics, RF 2000 (155)	100 W/ 460kHz	Impedanz
Berchthold, Elektrotom 106	60 W/ 375kHz	Temperatur an der Nadelspitze
Celon (153)		Impedanz

^aabgelöst durch Model 1500

Die meisten Autoren richteten sich grundsätzlich bezüglich Zeitdauer, zu erreichender Temperatur oder Impedanzänderung bei der Einzelablation nach den Herstellerangaben (2, 6, 10, 28, 56, 71, 77, 137, 139). Zusätzlich fanden die Meisten eine Verlängerung oder Wiederholung der Stromapplikation immer dann gerechtfertigt, wenn sich aufgrund der prozedurbegleitenden bildgebenden Diagnostik Hinweise für eine inkomplette Tumorerstörung ergaben (2, 6, 10, 56, 71, 77, 115, 137, 139).

Die Echtzeit-Kontrolle der entstehenden Nekrose mit bildgebenden Verfahren und damit des Ablationserfolges ist jedoch das entscheidende und gegenwärtig ungelöste Problem (56, 135).

Eine Möglichkeit ist die sonographische Überwachung der Ablation. Dabei entstehen unter laufender RF-Ablation echoreiche Reflexe, die im Zeitverlauf zu einer deutlich hyperechogene Läsion konfluieren (s. Abb. 42). Diese hyperechogene Zone entspricht kleinsten Gasbläschen, die bei der Applikation von RF-Wellen im Gewebe entstehen. Die Größe der „Gaswolke“ entspricht jedoch nicht genau der entstehenden Nekrose, wodurch es zu Unter- oder (nachteiliger) Überschätzung der gesetzten Läsion kommen kann (40, 71, 78, 79). Trotzdem wird in der Literatur von einer kompletten Ablation ausgegangen, wenn

der Durchmesser der hyperechogenen Zone größer als die primäre Tumorerläsion ist, ohne dass systematische tierexperimentelle oder klinische Studien dies ausreichend belegen (49, 73, 135).

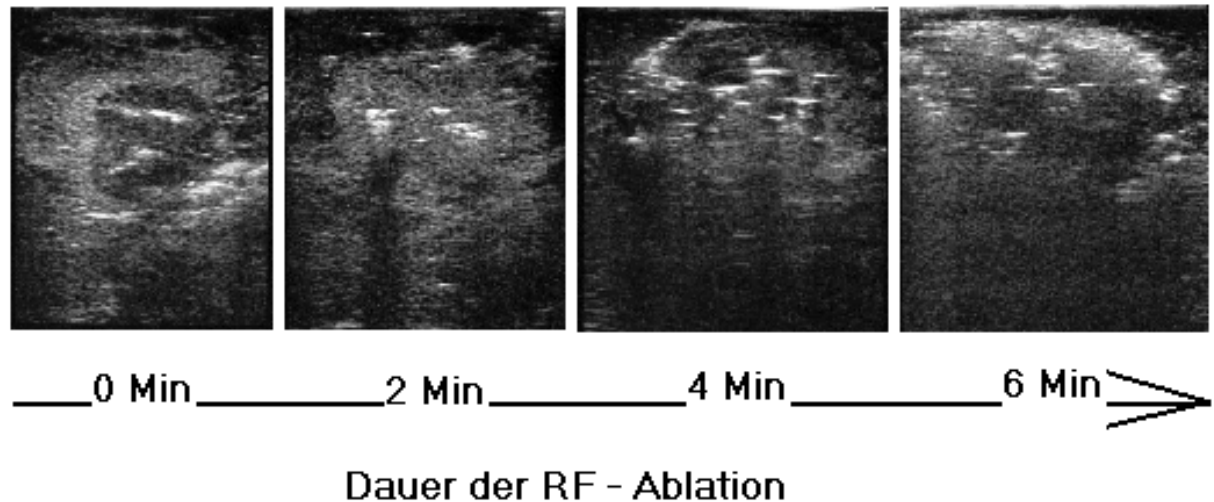


Abb. 42: sonographische Überwachung der RFA einer Lebermetastase über die Zeit

Einzelne Autoren berichten über neue kontrastmittelverstärkte Ultraschallverfahren, die angeblich einen besseren Nachweisen der sich ausbildenden, nicht mehr durchbluteten Tumoreareale während der Thermoablation ermöglichen. Damit eröffne sich, laut ihrer Publikation, die Möglichkeit der gezielteren Behandlung auch von Tumorrändern (63). Eine direkte Hilfe bei der Echtzeit-Kontrolle ist aber schwierig, da sich auch unter Einsatz von Kontrastmittel bei der Ablation Gasbläschen entwickeln, die sich erst nach einigen Minuten zurückbilden und so lange das Beurteilen des exakten Ablationsergebnisses behindern.

Im CT (s. Abb. 43) zeigen sich während des Procederes keine Veränderungen oder allenfalls kleine Gasbläschen (56). Unter MRT-Bedingungen können spezielle Sequenzen zwar eine Temperaturerhöhung des Gewebes anzeigen, erlauben aber keine sichere Differenzierung ausreichend hoher Temperaturen von nicht devitalisierten Hyperthermiezonen (41). Auch das Problem von mikroskopischen Tumorresten an Blutgefäßen scheint durch eine MRT-kontrollierte Ablation momentan noch nicht lösbar (41). Zusätzlich sind für die RFA-Behandlung im MRT spezielle, nicht magnetische Elektrodensysteme erforderlich und die Patienten dürfen keine metallischen Implantate (wie künstliche Gelenke oder Herzschrittmacher) tragen (87, 91).

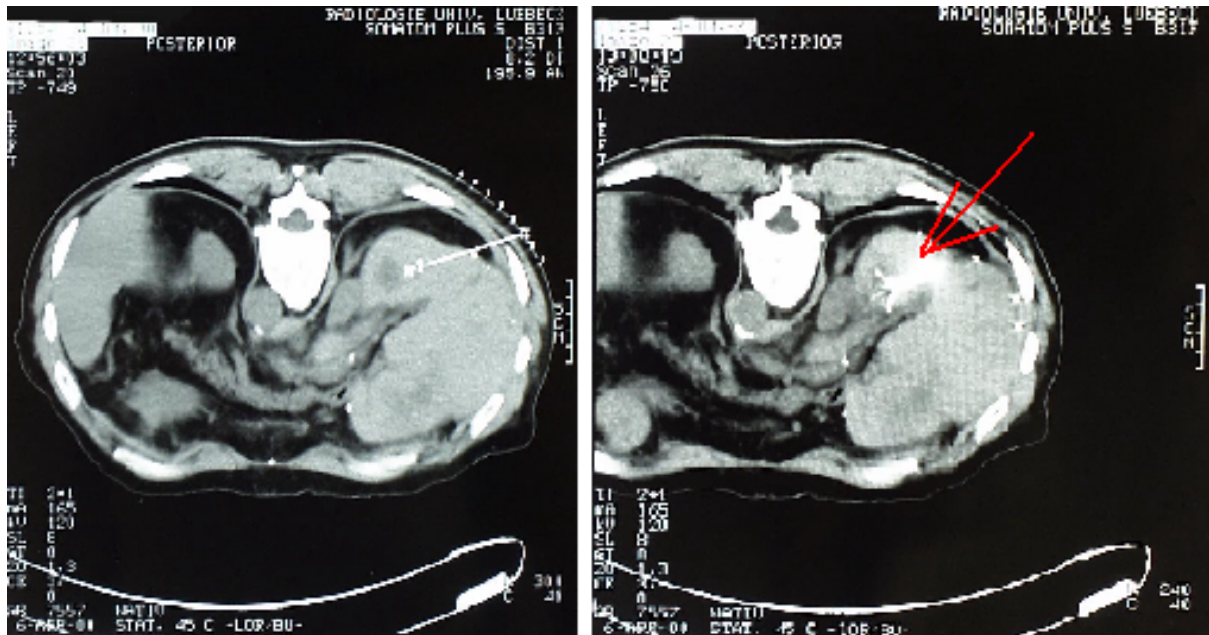


Abb. 43: links: präablative im CT, rechts: interventionelle Kontrolle der Nadelposition (roter Pfeil) im CT

Anzahl an Ablationen und Behandlungsdauer

Je nach Elektrodendesign und angewandter Technik variieren erreichte Ablationsvolumina bei einmaliger Punktion. Bei Anwendung von monopolaren Einzelnadeln muss die Nadel zur Ablation größerer Tumoren mehrfach positioniert werden, was mit einem erhöhten operativen Zeitaufwand verbunden ist (73, 89, 116).

Ausführliche Angaben zum technischen Vorgehen bzgl. Anzahl an Punktionen und benötigter Sitzungsdauer fehlen in nahezu allen Publikationen völlig. In einer Studie von Lencioni wird bei einem mittleren Durchmesser der Metastasen von 2,9cm (1,1 - 4,8cm) eine benötigte Anzahl an Insertionen von 2,4 (1 - 6) pro Tumor angegeben (71). Das mittlere Metastasendurchmesser bei unseren Patienten betrug 3,1cm (0,5 - 11cm), die benötigte Anzahl an Insertionen lag bei durchschnittlich 1,9 (1 - 9) pro Tumor. De Baere behandelte die im Durchschnitt 1,3cm (0,5 - 2cm) messenden Metastasen mit durchschnittlich 1,4 Punktionen (6). Hieraus ist die Abhängigkeit der Anzahl an Ablationen vom Lebermetastasendurchmesser ersichtlich. Bzgl. der durchschnittlich benötigten Zeit pro Applikation gibt Solbiati 12 - 25min an, für die Gesamtablationsdauer inklusive Lokalisation des Tumors und Behandlung 45 Minuten (137). In unserer Arbeit betrug die durchschnittliche Dauer einer Einzelablation 9,4 Minuten (min.: 5; max.: 25), die mittlere Gesamtablationsdauer pro Metastase betrug 17,6 Minuten (min.: 5; max.: 72), reine Thermoablationszeit. In allen oben genannten Studien wurden Patienten perkutan und ultraschallgesteuert mit Single Cool Tip RF Elektroden® oder Cluster Elektroden mit

gekühlten Sondenspitzen thermoabladiert, die Ausgangsbedingungen waren also unserer Arbeit sehr ähnlich (6, 71, 137).

Auswahl der Patienten

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aus der Zeit der ersten klinischen Anwendung der RFA an unserer Klinik hervorgegangen. Die RFA blieb auf die palliative Situation beschränkt, d.h. auf die Behandlung von Patienten, die einer chirurgischen Resektion nicht mehr zugänglich waren. Die Indikation war häufig ein individueller Therapieversuch zur Lebensverlängerung oder Lebensqualitätsverbesserung bei fast immer weit fortgeschrittenem Tumorleiden und evtl. bereits vorliegenden extrahepatischen Metastasen. Wichtig war in jedem Fall eine interdisziplinäre Entscheidungsfindung durch Chirurgen, Radiologen und internistische Onkologen über den Einsatz der RFA und deren Einbettung in ein sinnvolles multimodales Therapiekonzept.

Der Einsatz der RFA als Therapieversuch unter palliativen Gesichtspunkten, in der sich unsere Arbeit wenig von anderen bisherigen Publikationen unterscheidet, ist durch die relativ kurze klinische Anwendungszeit und den bisher nicht gesicherten onkologischen Stellenwert der RFA bedingt und begründet die im Folgenden ausgiebiger diskutierten Indikationskriterien.

Ergebnis der RFA-Behandlung bzgl. lokaler Tumorkontrolle und Anzahl der „R0-abladierten“ Patienten

In Analogie zur R0-Resektion ist für den weiteren Krankheitsverlauf abladiertter Patienten vor allem die lokale Tumorkontrollrate entscheidend. Diese steht und fällt zunächst mit der Indikationsstellung. Weniger entscheidend scheint dabei die Anzahl der Metastasen zu sein, solange aufgrund ihrer Größe nicht eine kritische Grenze an Restparenchym unterschritten wird (13). Die teilweise vertretene Obergrenze von 5 Metastasen im gegenwärtigen Schrifttum (56) ist nicht durch evidenzbasierte Daten zu belegen. Vielmehr sind durch einige Autoren wiederholt Patienten mit deutlich mehr Metastasen (bis zu 10) behandelt worden, sofern Größe und Lage eine komplette Ablation zuließen (10, 13, 15, 35, 112, 135).

Entscheidend für eine erfolgreiche RFA ist jedoch unbestritten die Metastasengröße (49, 73, 135). Das zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung verfügbare Equipment versprach nach Herstellerangaben Ablationsdurchmesser von bis zu maximal 5cm bei Verwendung einer Cluster-Elektrode (Radionics®), bzw. XL-Nadel (RITA®) (154, 156). Bei geplanter

Einzelablation unter Berücksichtigung eines Sicherheitssaumes von 0,5cm, bzw. 1cm ergeben sich maximale Tumorgößen von 4cm respektive 3cm, das Gelingen einer ideal zentralen Punktion der Metastase vorausgesetzt. Schwieriger gestaltet sich das Prozedere, wenn eine Vergrößerung des Ablationsvolumen durch mehrfache Einzelapplikationen geplant ist. Zwingende Voraussetzung für eine komplette Überlappung der einzelnen Ablationsvolumina ist dann die in praxi sehr anspruchsvolle, exakte Einhaltung der jeweiligen Punktionslokalitäten. Zu berücksichtigen ist zudem die Tatsache, dass Herstellerangaben in der Regel an gesunden Lebergewebe erhoben wurden. Unterschiedliche Tumorentitäten können jedoch aufgrund morphologischer Besonderheiten und deren Einfluss auf die Stromleitfähigkeit zu wesentlichen Abweichungen führen (62, 77, 88), die Nähe zu großen Gefäßen einen „heat sink effect“ und damit eine Einschränkung der Ablationsgröße bewirken (51, 62, 88).

In der Bewertung des Ergebnisses der RF-Ablation ist man auf bildgebende Verfahren angewiesen. Dabei kann das Ausmaß der gesetzten Nekrose und die Vollständigkeit der Tumorzerstörung mit allen momentan verfügbaren, bildgebenden Verfahren im Gegensatz zur chirurgischen Resektion mit anschließender histologischer Aufarbeitung nur eingeschränkt beurteilt werden. Das am häufigsten angewandte bildgebende Verfahren zur postoperativen Bewertung der RFA-Behandlung ist die Computertomographie (19). In einer Untersuchung von Morimoto wurden die thermoabladierten Areale nach kontrastmittelunterstützter, computertomographischer Kontrolle histologisch analysiert (93). Hier konnte nachgewiesen werden, dass sich in dieser Zone keine vitalen Zellen befinden. In einer Arbeit von Goldberg wurden bei 22 Patienten die vorher thermoabladierten Lebermetastasen nach einigen Tagen chirurgisch reseziert, um eine Aussage über die radiologisch-pathologische Korrelation treffen zu können (50). Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass CT oder MRT mit Kontrastmittelgabe eine gute Vorhersagekraft bzgl. der erreichten Tumornekrose haben. Zweifel an ausreichender Aussagekraft der CT lässt eine Studie von Donckier und Mitarbeiter aufkommen, die in diesem Rahmen die kontrastmittelunterstützte (Fluorodeoxyglucose = FDG) PET als alternative Untersuchungsmethode darstellt. In der Nachuntersuchung von RFA-behandelten Patienten zeigten sich bei 13 Patienten sowohl in der CT- als auch PET-Untersuchungen kein Rezidiv. Bei vier Patienten konnten jedoch nur durch die FDG-PET-Untersuchung Residuen von Metastasen gesehen werden, in den computertomographischen Aufnahmen waren diese nicht sichtbar (30). Weitere

systematische Untersuchungen sind gefordert, um hier Klarheit zu schaffen. Goldberg publizierten 2003 erarbeitete Richtlinien für eine standardisierte Bewertung der RFA-Ergebnisse mittels bildgebender Verfahren, um in Zukunft einen Vergleich und größere Transparenz der in den verschiedenen Arbeiten erzielten Ergebnisse zu ermöglichen (53).

Uneinigkeit herrscht auch über den Zeitpunkt der Ablationskontrolle. In der Literatur wird einerseits gefordert, nicht länger als eine Woche zu warten, um Restmetastasengewebe zeitnah zu therapieren (29, 111, 116, 137). Andererseits wird ein Abwarten von mindestens 8 Tagen empfohlen, letzteres mit Verweis auf mögliche Fehlinterpretationen zwischen postablativem Ödem und wahrer Ausdehnung der Koagulationsnekrose in den ersten Tagen (11, 35, 47, 56, 62, 66, 77, 117, 135, 137). Entsprechend dieser Empfehlungen wurde das Ergebnis der RFA bei unseren Patienten im Durchschnitt nach 13,5 Tagen überprüft.

Da das Gewebe des HCC eine bessere Hitzeleitung, als das der Lebermetastasen aufweist, wurden zum Vergleich der erzielten Ablationsgröße nur Publikationen mit der Behandlung von Lebermetastasen herangezogen (62, 78, 139). Eine Übersicht gibt Tab. 6.

Die Endpunkte bzgl. der erreichten Ergebnisse nach RFA-Therapie ist in den einzelnen Arbeiten unterschiedlich gewählt. In einigen Arbeiten wurde evtl. vorhandenes extrahepatisches Tumorgewebe nicht in das Ergebnis der RFA-Behandlung mit einbezogen, das Ergebnis bezieht sich hier also nur auf die Ablation der intrahepatischen Metastasen (35, 47, 56, 62, 137). In anderen Arbeiten ist der Anteil der R₀-therapierten Patienten (weder intra- noch extrahepatisches Gewebe) nach RFA-Behandlung genannt (6, 72, 80, 100). Zur besseren Übersicht sind diese unterschiedlichen Endpunkte der Arbeiten farbig markiert (s. Legende der Tab. 6). In unserem Patientengut hatte keiner der Patienten, bei denen eine komplette Ablation aller Lebermetastasen gelungen war, extrahepatisch Metastasen. Der Anteil der intrahepatisch komplett abladierten Patienten entspricht somit auch dem Anteil R₀-therapierter Patienten.

Tab. 6: Ergebnisse der RFA-Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur

L = laparoskopisch/ T = transkutan/ I = intraoperativ

Grün hinterlegt = komplett tumorfrei = „R₀-abladiert“, rot hinterlegt = nur intrahepatisch komplett abladiert. Weitere Erklärung, siehe Text.

Studie	Anzahl Patienten	Ergebnis der Ablation bzgl. Gesamtumorbefall im Körper/ in der Leber	Anzahl Metastasen	Anzahl komplett abladierter Metastasen	Maximale Anzahl an Metastasen pro Patient	Metastasendurchmesser in cm	Maximaler Metastasendurchmesser	Benutzte Elektrode	Art des Zugangs	Benutztes bildgebendes Verfahren zur postinterventionellen Kontrolle	Extrahepatische Tumorgewebe?
De Baere (2000) (6)	54	45 (83%)	100	91 (91%)	5	1,3	2	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	T/ I	CT/ MRT	nein
Elias (2000) (35)	21	18 (86%)	32		15	1,3	5,2	Cooled-tip single-electrode	I	CT/ MRT	ja
Goldberg (1998) (47)	10	7 (70%)	10	7 (70%)	1	3,5-6,5	6,5	Cooled-tip single-electrode	T	CT	
Helmberger (2001) (56)	37	34 (92%)	74	72 (97%)	5	2,3	4,6	Schirmförmige Elektrode	T/I	CT	ja
Jiao (1999) (62)	27	17 (63%)			4			unterschiedlich	T/ I	CT	
Lencioni (1998) (72)	29	19 (65%)	53	41 (77%)	4	2,9	4,8	Cooled-tip single-electrode	T	CT	nein
Livraghi (2003) (80)	88	53 (60%)	134	85 (63%)		2,1	4	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	T	CT	nein
Oshowo (2003) (100)	16	14 (87%)	27	25 (93%)		1,2-10	10	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	P/I	CT	nein
Pitton (2003) ¹ (106)	35		65	60 (92%)	4	2,3	7	Schirmförmige Elektrode	T	CT	nein
Solbiati (1997) (137)	29	24 (76%)	44	40 (91%)		1,3-5,1	5,1	Cooled-tip single-electrode	T	CT/ MRT	
Solbiati (2001) (139), enthält Daten von Solbiati (137) und Lencioni (72)	117		179	176 (98%)	4	2,8	9,6	Cooled-tip single-electrode	T	CT	nein
Eigenes Patientengut	30	10 ² (33%), 10 ² (33%)	114	63 (55%)	10	3,1	11	Multiapplikatorensonde/ cooled-tip-electrode	T/ I/ L	CT/ MRT/ Sono	ja

¹ in der Patientengruppe von Pitton und Mitarbeiter war ein Patient mit HCC² Bei 50% der Patienten war bereits präoperativ extrahepatisches Tumorgewebe bekannt, nur bei einem dieser Patienten war die komplette Resektion des Tumorgewebes erfolgreich. Bezogen auf die Patienten ohne extrahepatisches Metastasengewebe wurde bei 66% eine R₀-Ablation erzielt (s. 3.2 und Abb. 14).

Eine komplette lokale Ablation der Metastase wurde in unserem Krankengut in 55% der Fälle erzielt. Obwohl die Größe der Metastasen nicht statistisch signifikant mit dem Ablationsergebnis (durchschnittliche Metastasengröße bei kompletter Ablation: 2,6cm; durchschnittliche Metastasengröße bei inkompletter Ablation: 3,7cm) korrelierte, so zeigte sich doch tendenziell, dass kleinere Metastasendurchmesser mit einem besseren Ablationsergebnis einhergingen. In der Literatur liegt die Rate komplett abladierter Lebermetastasen zwischen 63% und 97% (s. Tab. 6). Dabei lag der mittlere Durchmesser der Tumoren mit 1,3 bis 2,6cm unter unseren Werten, der maximale Metastasendurchmesser lag unter 9,6cm. Ein Metastasendurchmesser von über 2cm bzw. über 5cm war in einigen Arbeiten sogar Ausschlusskriterium für die Behandlung (6, 72). Die Begrenzung des maximalen Durchmessers auf 2cm bewirkte ausgesprochen gute Ablationsergebnisse von 91%. Andererseits korrelierte nicht immer zwingend eine hohe, komplette Ablationsrate mit einem geringen mittleren Metastasendurchmesser (< 2cm). Solbiati erreichte in seiner Arbeiten bei einer Tumorgöße bis maximal 5,1cm (1,3 bis 5,1cm) bzw. 9,6cm (mittlerer Durchmesser 2,8cm) eine komplette Ablationsrate von 91% bzw. 98% (137, 139). Bei Livraghi lagen die durchschnittlichen und maximalen Durchmesser deutlich unter den oben genannten, trotzdem wurden nur in 63% eine komplette Ablation erreicht (80). Bei ähnlichem Patientengut und vergleichbarer Erfahrung der Interventionalisten (gemessen an der Veröffentlichung ihrer ersten Studien und der Anzahl ihrer Patienten) kann über die Ursache der unterschiedlichen Ablationsraten daher nur spekuliert werden. Auch die angewandten Elektroden und der gewählte Zugangsweg waren identisch.

Eine R₀-Ablation (weder intra- und extrahepatisches Tumorgewebe) wurde in unserem Patientengut in einem Drittel der Fälle erreicht. Allerdings waren bei 50% der Patienten bereits präoperativ extrahepatisches Tumorgewebe bekannt, nur bei einem Patienten war die komplette chirurgische Resektion erfolgreich. Bezogen auf die Patienten ohne extrahepatisches Metastasengewebe wurde bei 75% eine R₀-Ablation erzielt. Bei den Patienten mit intrahepatisch verbliebenem Restmetastasengewebe handelte es sich in 13 Fällen um Patienten mit Lebermetastasen, bei denen schon vor der Behandlung aus unterschiedlichen Gründen geplant war, nur einige der Lebertumoren mit RFA zu therapieren. Hier wurde die Thermoablationsbehandlung also im Sinne einer Tumormassenreduktion angewandt. Es handelte sich um Therapieversuche bei insgesamt fortgeschrittener Tumorerkrankung und fehlenden Alternativen (s. 3.2). Verglichen mit Studien, bei denen extrahepatisches Tumorgewebe als ein Ausschlusskriterium galt, war

im vornherein eine R₀-Ablation in unserem Patientengut nur in der Hälfte der Patienten überhaupt erreichbar, da nur sie keine extrahepatischen Metastasen hatten. Das bedeutet, dass nach Ansetzen der gleichen Ausschlusskriterien, also Herausrechnen aller Patienten mit präoperativ extrahepatischem Tumoren, bei 66% der Patienten (10 von 15 Patienten) eine R₀-Situation erreicht wurde. Damit liegt die Anzahl der R₀-abladierten Patienten in gleicher Höhe wie die der Studien von Lencioni und Livraghi (72, 80). In der Arbeit von de Baere wurden bessere Ergebnisse erzielt, hier war der Gesamtlebermetastasenbefall aufgrund maximaler Anzahl von 5 Lebermetastasen und maximalem Tumordurchmesser von 2cm deutlich kleiner, als in unserer Arbeit (6). Der Gesamtlebermetastasenbefall war in unserem Patientengut statistisch signifikant kleiner bei den Patienten, die R₀-abladiert wurden. Vor RFA-Behandlung hatte das gesamte Volumen der Lebermetastasen bei den R₀-abladierten Patienten im Durchschnitt 60,14cm³, bei den „nicht R₀-abladierten“ Patienten betrug es 206,31cm³ betragen. Vergleichbare Angaben zum Verhältnis zwischen Lebermetastasenbefall und Rate an R₀-Ablationen finden sich im Schrifttum nicht.

Verlauf

Zahlreiche Autoren beurteilen die RFA als sichere, komplikationsarme Therapieoption. Im eigenen Krankengut lag die Komplikationsrate bei 3,5% bei alleiniger RFA-Behandlung, bei zusätzlichen operativen Maßnahmen lag sie bei 35%, in keinem Fall war sie methodenspezifisch. In einer aktuellen Arbeit von Mulier und Mitarbeiter wurden alle bis 31. Dez. 2001 veröffentlichten Daten zu Komplikationsraten bei RFA-Behandlung zusammengetragen (96). Bei der Analyse von 82 Studien und insgesamt 3670 Patienten lag die Gesamtkomplikationsrate bei 8,9%. Bei alleiniger RFA betrug die Komplikationsrate bei perkutanem Zugangsweg 7,2%, bei Laparoskopie 9,5% und bei Laparotomie 9,9%. Erfolgt zusätzliche operative Maßnahmen lag die Komplikationsrate bei 31,8%.

Tab. 7 zeigt eine aus dieser Studie entnommene Übersicht aufgeschlüsselt nach Art der Komplikationen. Die entsprechenden Literaturquellen sind der Originalarbeit zu entnehmen.

Tab. 7: Komplikationen bei der RFA- Behandlung von Lebertumoren bei 3670 Patienten. Entnommen aus der Arbeit von Mulier et al., 2002, Tab. 1 (96).

Art der Komplikation	Anzahl Patienten	Angabe in Prozent
Abdominelle Blutung	60	1,6%
Intraperitoneale Blutung	24	0,7%
Intrahepatisches Hämatom	6	0,2%
Subkapsuläres Hämatom	20	0,5%
Bauchdeckenblutung	1	0,0%
Bauchdeckenhämatom	6	0,2%
Unspezifisches Hämatom	3	0,1%
Abdominelle Infektion	42	1,1%
Leberabszess	34	0,9%
Wundinfektion	4	0,1%
Peritonitis	2	0,1%
Unspezifische Sepsis	2	0,1%
Gallengangsverletzungen	38	1,0%
Gallenstriktur	18	0,5%
Galleaufstau	7	0,2%
Austreten von Galle ins Peritoneum	6	0,2%
Eintreten von Blut in Gallengänge	3	0,1%
Bilivenöse Fistel	2	0,1%
Biliokutane Fistel	1	0,0%
Biliopleurale Fistel	1	0,0%
Leberversagen	29	0,8%
Fatales Leberversagen	7	0,2%
Mildes Leberversagen	22	0,6%
Pulmonale Komplikationen	29	0,8%
Pneumothorax	10	0,3%
Symptomatischer Pleurerguss	7	0,2%
Hämatothorax	5	0,1%
Pneumonie	5	0,1%
Lungenembolie	1	0,0%
ARDS	1	0,0%
Verbrennung an Neutralelektroden	21	0,6%
Komplikationen an Lebergefäßen	22	0,6%
Portalvenenthrombose	9	0,2%
Thrombose der Vena hepatica	2	0,1%
Verletzung der Arteria hepatica	9	0,2%
Leberinfarzierung, unspezifisch	2	0,1%

Fortsetzung Tab. 7: Komplikationen bei der RFA- Behandlung von Lebertumoren bei 3670 Patienten.
Entnommen aus der Arbeit von Mulier et al., 2002, Tab. 1 (96).

Art der Komplikation	Anzahl Patienten	Angabe in Prozent
Viszerale Verletzung	19	0,5%
Cholezystitis	5	0,1%
Zwerchfellverbrennung	5	0,1%
Kolonverbrennung	2	0,1%
Magenverbrennung	1	0,0%
Jejunumverbrennung	1	0,0%
Nierenverbrennung	2	0,1%
Bauchdeckenverbrennung	2	0,1%
Unspezifischer Schaden	1	0,0%
Kardiale Komplikationen	15	0,4%
Arrhythmie	10	0,3%
Herzinfarkt	2	0,1%
Herzinsuffizienz	3	0,1%
Myoglobinämie und Myoglobinurie	8	0,2%
Myoglobinämie	3	0,1%
Myoglobinurie	5	0,1%
Nierenversagen	4	0,1%
Tumorverschleppung	7	0,2%
Koagulopathie	6	0,2%
Thrombozythopenie	5	0,1%
Hypoprothrombinämie	1	0,0%
Hormonelle Störungen	4	0,1%
Karzinoidkrise	2	0,1%
Hyperglykämie	1	0,0%
Addison Krise	1	0,0%
Verschiedenes	9	0,2%
Zentrale Hyperthermie	2	0,1%
Verletzung des Armplexus	2	0,1%
Ösophagusvarizenblutung	1	0,0%
Gastrointestinale Blutung	1	0,0%
TIA	1	0,0%
Schwierigkeiten bei Entfernung der Elektroden	1	0,0%
Rectusdiastase	1	0,0%
Unspezifizierte Komplikationen	14	0,4%
Gesamt	327	8,9%

Nachblutungen fanden sich bei transkutanem Vorgehen häufiger (0,8%), als bei laparoskopischem oder offenem Zugangsweg (0,3%), und belegen die Bedeutung der Zugangswahl (96). In der Literatur wird die Punktionskanalkoagulation, also die Energieapplikation beim Zurückziehen der Sonde, zur Blutstillung empfohlen (96). Dies ersetzt aber nicht die visuellen Kontrollmöglichkeiten bei der Laparoskopie oder -tomie (96).

Zur Prophylaxe der Entstehung von bakteriellen Infektionen wie Leberabszess oder Peritonitis wurde von einigen Autoren perioperativ Antibiotika („single-shot“) appliziert (6, 139). Bei niedriger Rate an Infektionen (1,1%) erscheint diese Einmalgabe empfehlenswert, ersetzt aber auf keinen Fall das höchste Sicherheitskautele, die Punktion unabhängig vom Zugangsweg immer unter sterilen Bedingung und im Operationssaal durchzuführen.

Zusätzlich wurde bei unseren Patienten eine forcierte Diurese (> 150ml Urin/h) für 24h eingeleitet und die Kreatinin-Werte beobachtet. Dieses basiert auf wiederholten Berichten über ein akutes Nierenversagen („Crush-Niere“) mit Todesfolgen nach Kryotherapie. Vergleichbare Komplikationen sind auch für die RFA vereinzelt beschrieben worden (5, 15, 65). Hier kam es zur Myoglobinurie nach Thermoablation von großen Lebermetastasen. Bei ausgedehntem Tumorbefall wird daher in der Literatur die RFA-Ablation in mehreren Sitzungen empfohlen (65).

In unserem Patientengut wurden kardiale Ereignisse, wie Herzrhythmusstörung oder Herzinfarkt nicht beobachtet. In der Literaturanalyse von Mulier und Mitarbeiter sind Arrhythmien mit einer Rate von 0,3% aufgetreten (96). Eine gute anästhesiologische Betreuung und ein Defibrillator in unmittelbarer Nähe ist daher unablässlich.

Eine potentielle Komplikation ist die Tumorverschleppung und -implantation über den Stichkanal. Diese ist noch unzureichend untersucht. Im Rahmen perkutaner Biopsien ist die Inzidenz von Impfmastasen mit 1/10 000 bis 1/33 000 minimal und das Risiko sollte durch die temperaturbedingte Tumorzellabtötung an den Applikatoren weiter sinken (72). Trotzdem sind Einzelfälle von Impfmastasen bekannt, in der Literaturanalyse von Mulier und Mitarbeiter beträgt die Rate immerhin 0,2% (40, 81, 96). Ursächlich ist die Streuung noch lebender Tumorzellen beim Zurückziehen der Sonde oder durch Sickerblutung in der Leber (96). Auch in diesem Zusammenhang kommt einer sorgfältigen Punktionskanalkoagulation große Bedeutung zu.

Zusätzliche operative Eingriffe bedingen eine höhere Inzidenz an allgemeinen Komplikationen (96). Dies konnte auch im eigenen Patientengut beobachtet werden. Bei

den drei Patienten mit schweren Komplikationen (Pneumonie, Sepsis, letale Lungenembolie) waren zusätzliche und ausgedehnte operative Maßnahmen erfolgt, zusätzlich befanden sich die Patienten in reduziertem Allgemeinzustand.

Die beiden Todesfälle (6,6%) in unserem Patientengut waren nicht durch die RFA-Behandlung, sondern durch die ausgedehnten operativen Eingriffe bedingt (s. 3.3). In der Metaanalyse von Mulier und Mitarbeiter lag die Gesamtmortalitätsrate bei 0,5% (96). Bei alleiniger RFA-Therapie lag sie bei 0,5%, wurden zusätzliche operative Maßnahmen ergriffen, lag sie bei 4,5% (96). Ursachen für einen letalen Ausgang des Eingriffs waren bei 0,2% Sepsis, bei 0,2% Leberversagen, bei 0,1% cardiale Komplikationen, wie Herzstillstand oder Herzinfarkt. Bei 2 Patienten führten eine Nachblutung, bzw. die Verletzung von Gallenwegen zum Tod (96).

Als Vorteil der RFA wird von vielen Autoren die Möglichkeit der Therapiedurchführung bei nur kurzem klinischen Aufenthalt betont. So konnten viele Patienten bei alleiniger RFA-Behandlung bereits nach einem Tag entlassen werden (11, 24, 72, 115). Bei komplikationsfreiem Verlauf ist auch eine ambulante Behandlung möglich (115). Bei intraoperativ erfolgter RFA lag die in der Literatur angegebene, durchschnittliche Anzahl der Hospitalisationstage zwischen 4 und 5 (11, 24). Unsere durchschnittliche Krankenhausverweildauer nach alleiniger RFA betrug 5,5 Tage, bei Patienten mit zusätzlichen operativen Eingriffen 12,1 Tage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur über den Tagessatz und eine entsprechende Liegezeit eine kostendeckende Behandlung möglich war. Bei den Patienten mit zusätzlichen operativen Eingriffen ist die verlängerte Liegedauer durch den zusätzlichen operativen Eingriff bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium und einer hohen Komorbidität der Patienten bedingt.

Zur Notwendigkeit und Umfang eines Transfusionsbedarfs wurde nur in der Arbeit von Bilchik Stellung genommen (11). Insgesamt wurden hier 50 Patienten behandelt, davon 28 mit alleiniger RFA, 22 zusätzlich chirurgisch. Eine Bluttransfusion war in keinem Fall nötig. In unserer Studie war die Anzahl der im Mittel benötigten Erythrozytenkonzentrate signifikant höher, wenn zusätzliche operative Maßnahmen durchgeführt wurden ($p=0,0001$). Bei alleinig erfolgter RFA musste nur bei einem Patienten Blut transfundiert werden. Hier war der hohe Blutverlust durch, nach Voroperation erforderlicher, ausgeprägter Adhäsion bedingt.

Die Länge des Intensivstationsaufenthaltes war in unserem Patientengut signifikant höher bei zusätzlich zur RFA erfolgten chirurgischen Eingriffen ($p=0,007$). In der Literatur finden sich keine Angaben zur Liegedauer auf der Intensivstation nach RFA-Behandlung.

Der postoperative Verlauf von Laborparametern wird nur in wenigen Arbeiten dezidiert dargestellt. Zusammenfassend zeigten sich im eigenen Patientengut fast gleichbleibende Werte im Bereich des Blutbildes und der Gerinnungsparameter. Die Entzündungswerte stiegen erwartungsgemäß vorübergehend an um dann wieder bis zur Entlassung auf die Ursprungswerte abzufallen. Die Transaminasen erreichten postoperativ das Zwei- bis Vierfache der Ausgangswerte, fielen dann im weiteren Verlauf. Gleichsinnig verhielt sich das Bilirubin. Die Leber- und Entzündungswerte stiegen deutlich bei großen leberchirurgischen Eingriffen an, bei alleiniger RFA waren sie fast gleichbleibend. γ GT, Cholinesterase und Kreatinin wichen während des Krankenhausaufenthaltes nur geringfügig von den Normwerten ab. Ähnliche Verläufe der Laborwerte verzeichneten Curley, Livraghi und Siperstein (28, 78, 135).

Von den meisten Autoren wurde der Verlauf der Tumormarker erfasst, vor allem in den Studien, in denen Patienten mit Hepatozellulären Karzinomen behandelt wurden. Präoperativ pathologisch hohe α -Fetoprotein-Werte fielen in allen diesen Untersuchungen postoperativ in den Normbereich (3, 24, 62). Jiao konnte zeigen, dass ein unverändert hohes α -Fetoprotein mit Resttumorgewebe korreliert (62). Über den Verlauf der Tumormarker (CEA, α -Fetoprotein, Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure) bei behandelten Lebertumoren unterschiedlicher Dignität wird nur in einer Arbeit (11) berichtet. Hier lag die mediane Reduktion der Werte postoperativ zwischen 70 und 85% (je nach Tumormarker). Auch in der Nachsorge wurden die Tumormarker teilweise erfasst, jedoch korrelierten die Werte nicht immer mit einem Rezidiv (62, 40). In unserer Arbeit wurden die Patienten erst ab der RFA-Behandlung prospektiv erfasst, die Resektion des Primärtumors war in 87% bereits erfolgt, die Abnahme von Tumormarkern in der Nachsorge nicht kontinuierlich durchgeführt. Zusätzlich lagen zu viele verschiedene Primärtumore vor, sodass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll war.

Nachsorge

Literaturempfehlungen bzgl. dem zeitlichen Abstand der Nachsorgeuntersuchungen nach RFA sind im Schrifttum uneinheitlich. Meist fand sie, wie auch in unserem Patientengut im Abstand von 3-6 Monaten statt. (50, 137). Laut aktueller Empfehlungen sollten bildgebende Untersuchungen zum Erkennen von Rezidiven, sowie evtl. die Abnahme von Tumormarkern erfolgen (53). Die Kontrolle mit herkömmlichen bildgebenden Verfahren kann schwierig sein, da nicht immer zwischen narbigem Umbaugewebe (bei Zustand nach Thermoablation) und Krebsrezidiv unterschieden werden kann (s. Abb. 44), sodass der klinische Verlauf abgewartet werden muß (109). Das Auftreten von Lokalrezidiven und extrahepatischen Rezidiven wird daher, abhängig von der eingesetzten Bildgebung, zu unterschiedlichen Zeitpunkten festgestellt. Allgemein halten die meisten Autoren die CT oder MRT mit Kontrastmittelgabe für geeigneter zur Einschätzung der Tumornekrose, als den US. Die PET-Untersuchung hat eine Detektionssensitivität für Kolonkarzinommetastasen von bis zu 100%, insbesondere, wenn sie mit Fluorodeoxyglucose als Kontrastmittel (s.o.) erfolgt (27, 30). Von einigen Autoren wird daher für die Nachsorge der mit RFA-behandelten Patienten die regelmäßige PET-Untersuchung gefordert (109). In Deutschland werden die Kosten dafür jedoch derzeit nicht von der Krankenkasse übernommen. Manche Autoren plädieren für eine Probepunktion zum histologischen Nachweis von vitalen Tumorzellen (66). Entscheidend ist, die prä- und postoperative Untersuchung mit dem gleichen bildgebenden Verfahren vorzunehmen, um einen verlässlichen Vergleich im Verlauf anstellen zu können (66, 73), was aber nicht in allen Studien befolgt wurde.

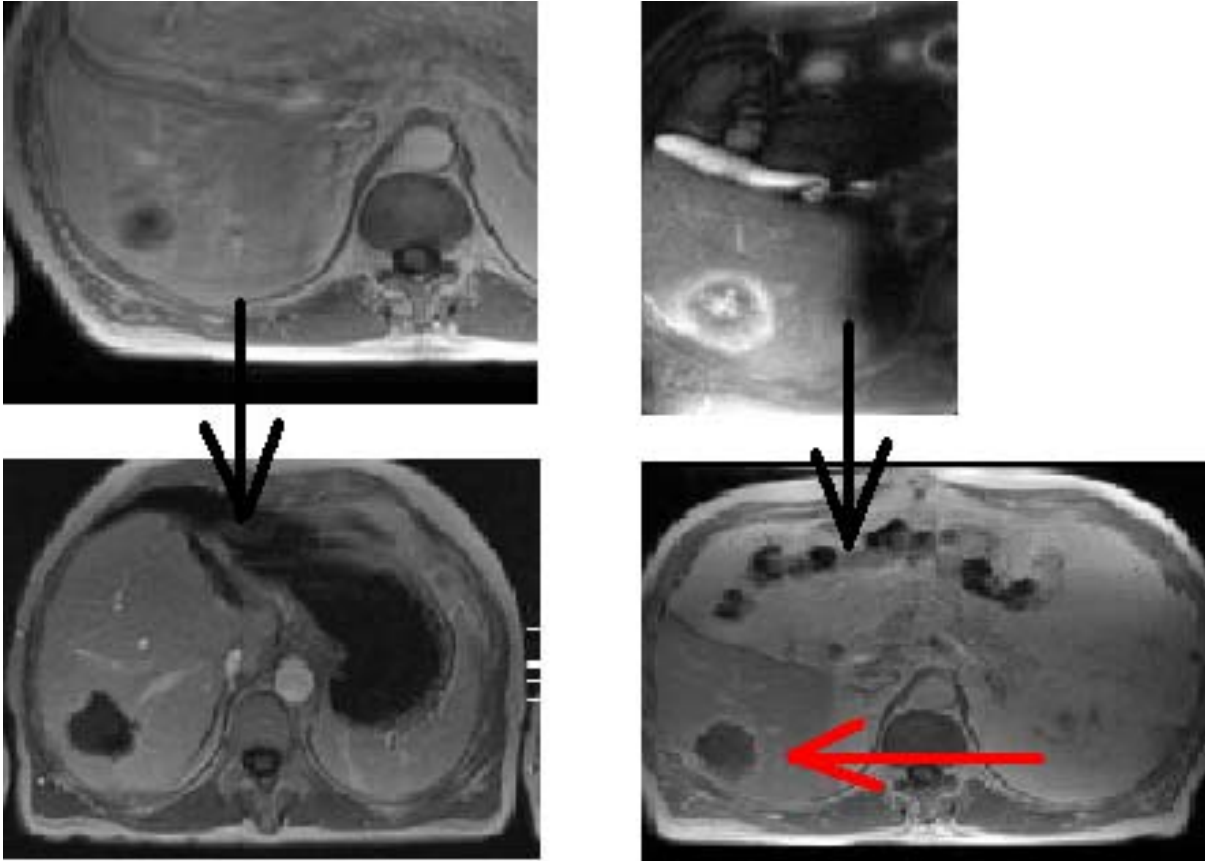


Abb. 44: CT-morphologische Darstellung von Lebermetastasen präablationem (oben) und postablationem (unten); links zeigt sich eine komplette Ablation, rechts eine inkomplette Ablation mit Anreicherung von Kontrastmittel im Randbereich bei Restmetastasengewebe/ Rezidiv (roter Pfeil).

Der Einsatz von Tumormarkern kann zusätzlich wegweisend sein, jedoch korreliert beispielsweise ein steigendes CEA hoch sensitiv (bis 95%) aber wenig spezifisch mit einem Kolonkarzinomrezidiv (109). Zudem produzieren 30% der Kolonkarzinome kein CEA, ein falsch negatives Ergebnis ist bei schlecht differenzierten Kolonkarzinomen häufiger (38, 151).

Die Inzidenz an Lokalrezidiven ist ein Gradmesser für die Qualität des Ablationsverfahrens. Lokalrezidive können einerseits durch eine unzureichende Zellnekrose im behandelten Zielvolumen erklärt werden, andererseits können sie auch durch eine inkomplette Erfassung des Tumolvolumens bedingt sein (23, 79). Der postinterventionellen Bildgebung kommt daher eine besondere Bedeutung zu (s.o.).

Als lokales Rezidiv wurde in den meisten Studien eine Zunahme an Tumorgewebe, das sich im gleichen Lebersegment wie die bei der RF-Thermoablation gesetzte Läsion fand, gewertet. Eine Zusammenstellung verschiedener Publikationen bezüglich der

Lokalrezidivrate zeigt Tab. 8. Zu beachten sind die sehr unterschiedlich langen Nachsorgezeiten.

Da ein Lokalrezidiv an gleicher Stelle letztlich als unzureichende Ablation angesehen werden muss, spiegeln sowohl Anzahl an Metastasen mit Lokalrezidiv als auch Anzahl an nicht-komplett abladierten Metastasen den Erfolg der lokalen Tumorkontrolle wieder und müssen gemeinsam zur Bewertung der Güte des Ablationsverfahrens herangezogen werden. Daher sind in Tab. 8 sowohl Anzahl an Metastasen mit Lokalrezidiv als auch Anzahl an nicht-komplett abladierten Metastasen aufgeführt (in der Publikation von de Baere und Goldberg sind diese Zahlen identisch). Die Angabe der Lokalrezidive als Anteil von allen behandelten Metastasen, wie sie in den meisten Publikationen erfolgt, ist jedoch kritisch zu bewerten. Erstens kann ein Lokalrezidiv definitionsgemäß nur an ursprünglich komplett abladiert gedachten Metastasen auftreten. Zweitens wurden in den meisten Studien nicht alle Patienten in den Nachsorgen erfasst, weil sie beispielsweise schon verstorben waren. Dies soll an unserem Patientengut erläutert werden: Nach einer durchschnittlichen Nachsorgedauer von 12,7 Monaten zeigten 17 Metastasen ein Lokalrezidiv. Als Anteil von 114 Metastasen wären das erstaunlich wenig Rezidive. Es wurden allerdings ursprünglich nur 55% der Metastasen als komplett abladiert bewertet. Also waren es 17 Metastasen von 63 komplett abladierten Metastasen, die im Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten. Zusätzlich konnten 50% der komplett-behandelten Metastasen nicht mehr erfasst werden, da die Patienten verstorben waren oder kein aktuelles Bildmaterial vorlag. Die angegebenen Lokalrezidive in den einzelnen Studien sind also mit Vorsicht zu bewerten.

Tab. 8: Lokalrezidive nach RFA-Behandlung von Lebermetastasen in der Literatur

L = laparoskopisch/ T = transkutan/ I = intraoperativ

Studie	Durchschnittliche Nachsorgedauer bis zum Bewerten der Lokalrezidive	Anzahl Patienten	Anzahl der Patienten mit Lokalrezidiv	Anzahl Metastasen	Anzahl nicht-komplett abladeter Metastasen	Anzahl der Metastasen mit Lokalrezidiv	Durchmesser in cm	Maximaler Durchmesser	Benutzte Elektrode	Art des Zugangs
De Baere (2000) (6)	79 Tage	54	9 (16%)	100	9 (9%)		1,3	2	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	T/ I
Elias (2000) (35)	17,3 Monate	21	1 (5,2%)	32		1 (3,1%)	1,3	5,2	Cooled-tip single-electrode	I
Goldberg (1998) (47)	3 Monate	10	3 (30%)	10	3 (30%)		3,5-6,5	6,5	Cooled-tip single-electrode	T
Helmberger (2001) (56)	5,4 Monate	37	0 (0%)	74	2 (3%)	0 (0%)	2,3	4,6	Schirmförmige Elektrode	T/I
Lencioni (1998) (72)	6,5 Monate	29		53	12 (23%)	5 (9,4%)	2,9	4,8	Cooled-tip single-electrode	T
Livraghi (2003) (80)	33 Monate (Median)	88	35 (40%)	134	49 (37%)		2,1	4	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	T
Oshowo (2003) (100)	24 Monate	16	8 (50%)	27	2 (7%)		1,2-10	10	Cooled-tip single-/cluster-elektrode	P/I
Pitton (2003) ¹ (106)	5,6 Monate	35	13 (37%)	65	5 (8%)		2,3	7	Schirmförmige Elektrode	T
Solbiati (1997) (137)	6 Monate	29		44	4 (9%)	15 (34%)	1,3-5,1	5,1	Cooled-tip single-electrode	T
Solbiati (2001) (139), enthält Daten von Solbiati (137) und Lencioni (72)	36 Monate (Median)	117		179	3 (2%)	70 (39%)	2,8	9,6	Cooled-tip single-electrode	T
Eigenes Patientengut	12,7 Monate	30		114	51 (45%)	17 (15%)	3,1	11	Cluster/ coole-tip-electrode	T/ I/ L

¹ in der Patientengruppe von Pitton und Mitarbeiter war ein Patient mit HCC

In der Zusammenschau erreichten einige Arbeitsgruppen eine sehr hohe Rate an lokaler Tumorkontrolle (6, 56, 72, 137, 138), während Patientenkollektive von anderen Autoren, inklusive unserer Patientengruppe, häufiger Restmetastasengewebe oder Rezidive zeigten (Livraghi 2003). Bei vergleichbarer Technik sind dafür verschiedene Gründe heranzuziehen,

zu denen auch die Patientenselektion gehört. In der Arbeit von de Baere (2000) wurden beispielsweise nur Patienten in kurativer Intention behandelt, d.h. es wurde nur dann mit RF-Thermoablation therapiert, wenn die Aussicht auf eine R₀-Situation postinterventionell bestand (6). Diese Selektion korreliert mit einer ausgezeichneten lokalen Tumorkontrolle von 91%. In einer Arbeit von Bowles, in der neben Lebermetastasen auch hepatozelluläre Karzinome mit RFA behandelt wurden, war in Analogie zu den eigenen Ergebnissen die Rezidivrate nicht abhängig von der Anzahl, jedoch von der Größe der Tumoren (15). In einer Arbeit von Goldberg, in der insgesamt 10 Metastasen behandelt wurden, war bei 3 Metastasen kein ausreichender Sicherheitssaum von 5mm erreicht worden (47). Bei diesen Metastasen entwickelten sich dann innerhalb von drei Monaten lokale Rezidive. Unbestritten steht und fällt die Rezidivrate auch mit Erfahrung des Interventionalisten („learning curve“) (49, 73, 135).

Während die Inzidenz von Lokalrezidiven ein Gradmesser für die Güte des Ablationsverfahrens darstellt, ist die Inzidenz neuer Herdbefunde eine Frage der Tumorbiologie und muss bei der Betrachtung der Gesamtprognose Berücksichtigung finden. Sie wird damit auch durch die Patientenselektion beeinflusst.

Eine aktuelle Zusammenstellung publizierter Patientenkollektive bezüglich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben findet sich in Tab. 9. Es wurden nur Studien mit Lebermetastasenpatienten ausgewertet. Zu beachten ist die sehr unterschiedliche mittlere/ mediane Nachbeobachtungsdauer.

Tab. 9: Überlebenszeit und rezidivfreies Überleben nach RFA von Lebermetastasen in der LiteraturGrün hinterlegt = komplett tumorfrei = „R₀-ablatiert“, rot hinterlegt = intrahepatisch komplett ablatiert

Studie	Anzahl Patienten	Art des Primärtumors	Ergebnis der Ablation bzgl. Gesamtumorbehaftung im Körper/ in der Leber (s. Tab. 6)	Nachbeobachtungszeitraum in Monaten (MW= Mittelwert, ME= Median)	Anzahl rezidivfreier (intra- und extrahepatisch) Patienten (ohne Zeitangabe = am Ende der durchschnittlichen Nachsorgedauer)	Anzahl überlebender Patienten (ohne Zeitangabe = am Ende der durchschnittlichen Nachsorgedauer)	Zusätzliche Tumor-Behandlungen während der Nachsorge	Extrahepatisches Metastasenengewebe
De Baere (2000) (6)	54	Gemischt	45 (83%)	13,7 (ME)	31%	81%	Nein	Nein
Elias (2000) (35)	21	Gemischt	18 (86%)	17,3 (MW)	22%	94,7%	Ja	Ja
Goldberg (1998) (47)	10	Colorectal	7 (70%)	2,8 (ME)	80%	100%		
Helmberger (2001) (56)	37	Gemischt	34 (92%)	5,4 (ME)	89%	100%		Ja
Jiao (1999) (62)	27	Gemischt	17 (63%)	5,1 (MW)	66%	78% nach 1 Jahr		
Lencioni (1998) (72)	29	Gemischt	19 (65%)	6,5 (MW)	48% nach 1 Jahr	93% nach 1 Jahr	Ja	Nein
Livraghi (2003) (80)	88	Colorectal	53 (60%)	33 (ME)	16%		Ja	Nein
Oshowo (2003) (100)	16	Colorectal	14 (87%)	24 (MW)	44%		Ja	Nein
Pitton (2003) ¹ (106)	35	Gemischt		5,6 (MW)	60%	100%	Ja	Nein
Rose (1999) (112)	30			5 (ME)	53,3%	86,7%		
Rossi (1996) (116)	11	Gemischt		11 (MW)	18,2%	91%	Ja	
Rossi (1998) (117)	14	Gemischt		12 (MW)	18,2%	86%	Ja	
Solbiati (1997) (137)	29	Gemischt	24 (76%)	10,3 (MW)	56% nach 1 Jahr 29% nach 2 Jahren	92% nach 1 Jahr 56% nach 2 Jahren	Ja	
Solbiati (2001)(139), enthält Daten von Solbiati (137) und Lencioni (72)	117	Colorectal		5 - 62		93% nach 1 Jahr 69% nach 2 Jahren 49% nach 3 Jahren	Nein	Nein
Eigenes Patientengut	30	Gemischt	10 (33%), 10 (33%)	12,5 (MW)	30%	66,6%	Ja	Ja

¹ in der Patientengruppe von Pitton und Mitarbeiter war ein Patient mit HCC

Für die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Lebermetastasen nach RFA-Therapie, finden sich im Schrifttum Angaben von 25 bzw. 36 Monaten (15, 139).

Die publizierten Patientenkollektive unterscheiden sich bereits in der Auswahl der behandelten Tumoren zum Teil erheblich. In einigen Arbeiten wurde ein sehr gemischtes Patientenkollektiv mit primären und sekundären Lebertumoren aufgenommen (10, 15, 23, 50, 59, 62, 112, 116, 117, 135). Die Ergebnisse hinsichtlich Ablationserfolg, Überleben und Rezidivrate wurden nur in wenigen Arbeiten nach primären und sekundären Lebertumoren unterschieden (62, 116, 117, 135). Da das Gewebe des HCC eine bessere Hitzeleitung als das der meisten soliden Lebermetastasen aufweist, wäre jedoch eine gesonderte Betrachtung der Studienergebnisse bezogen auf die erzielte Ablationsgröße und die Rezidivrate erforderlich (62, 78, 139). Auch die Langzeitresultate der Patienten mit HCC sind aufgrund des unterschiedlichen Krankheitsverlaufes differenziert zu betrachten. In anderen Patientenkollektiven (wie auch in unserem, s. 2.1.1) wurde die RFA nur an Patienten mit Lebermetastasen vorgenommen, jedoch an Lebermetastasen verschiedener Primärtumor-Entitäten (6, 11, 35, 56, 71, 106, 112, 136.). Nur wenige Arbeiten gehen spezifisch auf die RFA kolorektaler Lebermetastasen ein (47, 80, 100, 139). Durch die oben genannte Subsumierung meist unterschiedliche Tumorentitäten und – stadien, bei ohnehin kleinen Fallzahlen, ist eine valide Bewertung der Überlebensraten kaum möglich. Scheele untersuchte anhand einer konsekutiven Serie von 654 Patienten mit Leberresektion aufgrund von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms Prognoseindikatoren bzgl. des Überlebens (126). Dabei waren bei der multivariaten Analyse unter anderem folgende Faktoren mit einer reduzierten Überlebenszeit verbunden: Das Vorliegen von extrahepatischen Tumoren, von Satellitenmetastasen, ein Metastasendurchmesser von ≥ 5 cm, ein ungünstiger Malignitätsgrad (Grading) des Primärtumors und ein mesenterialer Lymphknotenbefall. Die Gesamtbewertung der Überlebensdaten Scheeles belegt die überragende Bedeutung einer R₀-Resektion: wurde in kurativer Absicht reseziert und eine R₀-Resektion erzielt, betrug die mediane Überlebenszeit (Operationsletalität ausgeschlossen) bei 43,6 Monaten. Blieb Restmetastasengewebe trotz initial kurativer Intention, lag die mediane Überlebenszeit nur bei 14,2 Monaten (Operationsletalität ausgeschlossen). Auch Elias konnte in seiner Arbeit zeigen, dass das rezidivfreie Überleben nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen maßgeblich von der Erzielung einer kompletten Entfernung des Tumorgewebes mit ausreichendem Sicherheitssaum beeinflusst wurde (33). Unsere Überlebensdaten nach RFA-Therapie

entsprechen diesen Beobachtungen: konnte eine R₀-Ablation erzielt werden, betragen die 1 - bzw. 2 - Jahres – Überlebensraten jeweils 100%. Sie waren damit signifikant höher als bei „nicht- R₀-abladierten“ Patienten (57% bzw. 48%). Das bedeutet auch, dass alle R₀-abladierten“ Patienten den Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 15,6 Monaten überlebten.

Um Aussicht auf eine R₀-Resektion zu haben, kommt erneut der Patientenselektion enorme Bedeutung zu. Einerseits sollte die Größe der zu behandelnden Metastasen, abhängig von angewandter RFA-Sonde und -Gerät, limitiert sein, um sicher eine komplette lokale Tumorkontrolle zu erzielen. Außerdem ist ein Tumorstaging präinterventionell unabdingbar. Hierfür stehen erneut nur bildgebende Verfahren zur Verfügung mit allen bereits diskutierten Unzulänglichkeiten. Erstaunlicherweise war in nur wenigen bisher durchgeführten Studien zur RFA-Therapie das Vorliegen extrahepatischer Tumoren ein Ausschlusskriterium, eine R₀-Situation postinterventionell konnte also von vorne herein nicht immer erreicht werden (6, 71, 80, 139).

Neben der Patientenselektion ist das Erzielen einer R₀-Ablation auch wesentlich abhängig von der persönlichen Erfahrung des Interventionalisten („learning curve“). Dies wird in den meisten Studien als sehr wichtiges Kriterium für das Ergebnis der Ablation, Rezidivrate und Überleben angeführt (29, 44, 45, 49, 136, 137, 144).

Laut Literaturangaben spielt zusätzlich die Tumorentität des Primärtumors eine wichtige Rolle hinsichtlich der Langzeitergebnisse. Während die Leber bei einer Aussaat kolorektaler Karzinome in 50% der Patienten mit Metastasen das allein befallene Organ bleibt, ist eine Lebermetastasierung anderer Primärtumoren meist Ausdruck einer systemischen Generalisierung (42, 144) und damit eines weiter fortgeschrittenen Tumorstadiums. So liegen z.B. beim Mammakarzinom isolierte Lebermetastasen nur in 3-9% der Fälle vor (34, 85, 107). Unsere Überlebensdaten spiegeln dies nicht wieder. Die 1 -, bzw. 2 – Jahresüberlebensrate der Patienten mit nicht-kolorektalem Karzinom sind mit 89%, bzw. 71% höher als die der Patienten mit kolorektalem Karzinom (61% bzw. 61%). Verantwortlich hierfür ist sicherlich der unterschiedliche Lebermetastasenbefall: Patienten mit kolorektalem Primärtumor hatten im Mittel ein Lebermetastasenvolumen von 200,5cm³, Patienten mit nicht-kolorektalem Primärtumor eines von 93,2cm³. Zusätzlich hatten unsere Patienten mit kolorektalem Primärtumor häufiger extrahepatische Tumormanifestationen (50%) als Patienten mit nicht- kolorektalem Primärtumor (42%).

Eine Abhängigkeit des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens von der Anzahl der Metastasen zeigte sich im Patientengut von Solbiati nicht (139). Zu gleichen Ergebnissen

kommt Scheele: die Anzahl eigenständiger Tumorknoten zeigte sich in seinem Patientenkollektiv sowohl multi- als auch univariat ohne Einfluss auf die Überlebensdaten (126).

Die meisten Autoren nehmen bezüglich zusätzlich angewandter Therapiemodalitäten, wie chirurgischer Resektion, Chemotherapie, anderer interventioneller Verfahren und Bestrahlung keine Stellung (47, 56, 62, 112). Diese wären zur Interpretation der Ergebnisse (vor allem der Überlebens- und Rezidivrate) notwendig. Wenige Autoren untersuchten nur Patienten, die im Beobachtungszeitraum keinen anderen Behandlungen zugeführt worden waren (139, 6). In anderen Arbeiten, so auch in unserer, war eine Zusatzbehandlung kein Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Publikation (11, 15, 35, 112, 139).

Bei dem hier ausgewerteten Patientenkollektiv handelte es sich um die ersten Erfahrungen mit der RFA in Lübeck. Standards oder weiterreichende Erfahrungen mit der RFA waren zu diesem Zeitpunkt nicht existent. Insofern wurde die Indikation zur RFA-Behandlung bei 50% unserer Patienten als individueller Therapieversuch bei weit fortgeschrittenem Tumorleiden und evtl. bereits vorliegenden extrahepatischen Metastasen gestellt, ohne dass eine komplette Ablation erreichbar schien. In wieweit die Therapie unter solchen Umständen gerechtfertigt ist, ist bisher ungeklärt. Der Lebermetastasenbefall ist für Prognose und weiteren Krankheitsverlauf entscheidend (128, 144). Unbehandelt beträgt die Lebenserwartung von Patienten mit Lebermetastasen nur 2,5 bis 13 Monate, wie historischen Studien belegen (8, 18, 61, 105). Verglichen damit, sind die publizierten Überlebenszeiten nach Anwendung von RFA immer länger – meist war die RFA-Behandlung jedoch in ein multimodales Therapiekonzept eingebettet und wurde nicht als einzige Therapie eingesetzt. Viele Autoren halten daher die RFA-Behandlung aufgrund der besseren Lebenserwartung gegenüber untherapierten Patienten für vertretbar - auch vor dem Hintergrund einer palliativen Situation und dem Vorliegen extrahepatischer Metastasen (15). In einer Studie von Siperstein und Mitarbeiter wurde an einem solchen Patientengut nach der Thermoablation von Metastasen oder primärem Leberzellkarzinom die Lebensqualität mit dem „quality of life assessment score“ erhoben (135). Die Patienten gaben über Monate eine relativ hohe Lebensqualität an. Die Autoren sehen darin den Vorteil der RFA als minimal-invasive Methode, die auch Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und begrenzter Lebenszeit eine gute Therapieoption bietet. Der Einsatz der

RFA als Therapieversuch unter palliativen Gesichtspunkten scheint bei bisher nicht gesichertem onkologischen Stellenwert gerechtfertigt, es bedarf aber dringend weiterer Studien, um auch hier valide Aussagen treffen zu können.

Aktuelle Datenlage

Seidenfeld suchte mit Hilfe der Datenbank „Medline“ Publikationen zur RFA von Lebermetastasen, die nach 1996 publiziert wurden (129). Diese Veröffentlichungen sollten folgende Daten erhoben haben: 1.) Kontrolle des Ergebnisses der Ablation im CT eine Woche postoperativ, 2.) Erfassung der Rezidive, des mittleren Überlebens, des Überlebens nach einem bis fünf Jahren und des rezidivfreien Überlebens. Studien, die Daten an gemischten Patientenkollektiven mit primären und sekundären Lebertumoren erhoben oder die nicht explizit das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen erfasst hatten, bzw. die die Ergebnisse der Patienten mit extrahepatischen Metastasen und mit Ergebnissen der Patienten ohne extrahepatische Metastasen vermengten, wurden ausgeschlossen. Von 90 Artikeln entsprachen nur sieben Artikel diesen gewünschten Kriterien (62, 72, 116, 117, 136, 137, 139). Es lagen keine randomisierten Studien vor. Nur wenige bisher veröffentlichte Arbeiten hatten mehr als 100 Patienten eingeschlossen (23, 24, 79, 139). Es gibt keine Daten, in denen über das Überleben von Patienten berichtet wird, die RFA als einziges Therapieverfahren erhielten. Nur eine Arbeitsgruppe beobachtete das Überleben ihrer Patienten länger als 3 Jahre (136, 137, 139). Dieser Überblick verdeutlicht die insgesamt sehr schlechte Datenlage. Anforderungen, die an künftige Studien zur validen Bewertung des Verfahrens zu stellen sind, wären strengere Ein- und Ausschlusskriterien, höhere Patientenfallzahlen und ein prospektiv randomisiertes Studiendesign.

Zusammenfassend stellt die Radiofrequenzthermoablation ein neues Therapiekonzept zur Tumordestruktion von primären und sekundären Lebertumoren dar. Bis zur sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes sollte sie auf palliative Situationen beschränkt bleiben, d.h. auf die Behandlung von Patienten, die für eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen. Die RFA ist eine sichere Methode mit geringer Komplikationsrate. Mehrere klinische Studien dokumentieren eine deutliche Lebensverlängerung (15, 23, 24, 66) und eine Verbesserung der Lebensqualität (135) gegenüber dem Spontanverlauf unbehandelter Lebermetastasen. Dies rechtfertigt gegenwärtig den klinischen Einsatz der RFA in der Palliativsituation trotz zahlreicher offener Fragen. Wünschenswert ist in jedem Fall eine interdisziplinäre

Entscheidungsfindung über den Einsatz der RFA durch Chirurgen, Radiologen und internistische Onkologen, um das Vorgehen und die Einbettung in ein sinnvolles multimodales Therapiekonzept zu garantieren. In Einzelfällen, insbesondere bei kleinen Tumoren, ist eventuell eine Langzeitremission möglich, wobei sich über die kurative Potenz thermoablativer Methoden zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitiven Aussagen machen lassen (6, 35). Erste positive Ergebnisse mit der RFA aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen dürfen nicht über die dürftige Datenlage hinwegtäuschen und zu einem Verzicht gegenwärtiger Standardtherapien in der Palliativsituation, wie der Chemotherapie bei hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom, führen. Vielmehr ist die RFA bei kolorektalen Lebermetastasen zwar als wohl sehr wirkungsvolle, aber gegenwärtig noch additive Möglichkeit zur palliativen Chemotherapie anzusehen (23, 34, 39, 60, 64, 73, 82, 150). Dies gilt auch bei bildmorphologisch kompletter Ablation, da, im Gegensatz zur histologisch nachweisbaren R₀-Resektion, nicht selten erst der Verlauf die lokal komplette Tumorzerstörung beweist (109). Über erweiterte Indikationen, z.B. die Anwendung der RFA als Tumordebulking und einer sich anschließenden palliativen Chemotherapie sollte erst nach Vorliegen klinischer Ergebnisse entschieden werden (67, 90).

Vorteilhaft ist die Kombinierbarkeit der RFA mit chirurgischen Verfahren (z.B. Hemihepatektomie) (6, 23, 34, 35). Elias und Mitarbeiter konnten mit diesem Vorgehen bei 18 von 21 Patienten eine „R₀-Situation“ erzielen, die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 94,7% (35).

Da für die RFA eine nahezu beliebige Wiederholbarkeit gegeben ist, sind erneute Ablationen im Fall eines Neuauftretens von Lebermetastasen möglich (36, 56). Damit bietet das Verfahren Patienten mit wiederholt metachronen Lebermetastasen und fortgeschrittenem Tumorleiden eine Therapiealternative zur laparatomischen Reoperation (6, 15, 35, 83).

Prospektive Studien müssen in der Zukunft den genauen Stellenwert der RFA auch im Vergleich mit anderen Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen evaluieren. Die bekannte schlechte Prognose unbehandelter Patienten mit Lebermetastasen (7, 18, 61) verbietet Studien mit unbehandelter Vergleichsgruppe. Wünschenswert wären aber beispielsweise randomisierte Studien, die die Ergebnisse von Chemotherapiebehandlung mit oder ohne zusätzlicher Radiofrequenzthermoablation untersuchen, wie sie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck gegenwärtig konzipiert werden.

5. Zusammenfassung

Bis zu 80% aller onkologischen Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen - damit ist die Leber häufigstes Zielorgan hämatogener Filiae. Die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Patienten wird bei vielen Tumorentitäten entscheidend durch das Ausmaß der hepatogenen Metastasierung bestimmt. Goldstandard in der Behandlung von Lebermetastasen mit kurativem Ansatz ist die chirurgische Resektion. Für diese kommen jedoch nur 10-13% der Patienten in Betracht, da entweder eine systemische Metastasierung vorliegt, oder die Patienten aus sonstigen medizinischen oder operationstechnischen Gründen nicht operabel bzw. resektabel sind. Eine Alternative zur operativen Therapie stellen unter anderem die thermoablativen Verfahren und insbesondere die Radiofrequenzthermoablation (RFA) dar.

Seit Januar 2000 wird die RFA in der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zur palliativen Behandlung von Lebermetastasen genutzt. In dieser Arbeit werden die ersten Ergebnisse in bezug auf peri- und postoperative Komplikationen, Verlauf von Laborparametern, Ergebnisse bildgebender Untersuchungen und Überleben der Patienten dargestellt und mit Daten des aktuellen Schrifttums verglichen.

In einem Zeitraum von 24 Monaten wurden insgesamt 30 Patienten aufgrund von Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumore mit der RFA behandelt. Der Applikationsmodus war, abhängig von Lage bzw. Anzahl der Metastasen und zusätzlichen operativen Eingriffen, entweder perkutan, offen chirurgisch oder laparoskopisch. Die Größe der Lebermetastasen betrug im Mittel 3,1 cm (0,5-11cm). Die Beurteilung der RFA hinsichtlich einer kompletten Tumorzerstörung erfolgte mittels bildgebender Verfahren. Postoperativ wurden Laborparameter und Komplikationen erfasst, in der Nachsorge Rezidive und Überleben.

Insgesamt wurden bei 30 Patienten 101 Metastasen (9 Metastasen davon aufgrund von Resttumorgewebe und 4 Metastasen aufgrund eines Rezidivs mehrfach) in 45 Sitzungen behandelt. 28 Eingriffe waren rein RF-thermoablativ, bei 17 Eingriffen erfolgten zusätzliche operative Maßnahmen. 15 (33%) Thermoablationen wurden offen chirurgisch (intraoperativ) durchgeführt, zwei (5%) Ablationen laparoskopisch und 28 (62%) transkutan. Bei alleiniger RFA-Behandlung lag die Komplikationsrate bei 3,5%, wurden

zusätzliche operative Maßnahmen durchgeführt betrug sie 35%. 2 Patienten mit ausgedehnten zusätzlichen operativen Eingriffen verstarben postoperativ an nicht methoden-spezifischen Komplikationen.

Eine komplette Ablation der Metastase gelang in 55% der Fälle. 15 der behandelten Patienten hatten präinterventionell kein extrahepatisches Tumorgewebe, eine R₀-Therapie war also prinzipiell möglich. Von diesen Patienten waren zehn (66%) Patienten anschließend tumorfrei, d.h. „R₀-abladiert“.

Die durchschnittliche Gesamtnachsorgezeit von 12,5 Monaten (Minimum: 0,4; Maximum: 24,1) überlebten insgesamt 20 (66,6%) der 30 behandelten Patienten. Zwei Patienten verstarben direkt postoperativ. Die Einjahresüberlebensrate (unter Abzug der 30-Tage-Mortalität) des übrigen Kollektivs betrug 70%, die Zweijahresüberlebensrate 65%. Bei den „R₀-abladierten“ Patienten betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 100%, bei den Patienten mit Residualtumor 48%.

Die RFA stellt ein neues Therapiekonzept zur Tumordestruktion von primären und sekundären Lebertumoren dar. Vorteile sind der minimalinvasive Charakter mit der Möglichkeit der Therapiedurchführung bei nur kurzem stationärem Aufenthalt, sowie das parenchymschonende und komplikationsarme Prozedere. Bis zur sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes sollte sie auf palliative Situationen beschränkt bleiben, d.h. auf die Behandlung von Patienten, die für eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen. Prospektive Studien müssen den genauen Stellenwert der RFA auch im Vergleich mit anderen Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen evaluieren.

6. Literaturverzeichnis

1. **Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H:** Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 225, 39-48 (1997)
2. **Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Blum HE:** Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch Hochfrequenz- Thermoablation. *Dtsch Med Wochenschr* 24, 907-911 (1998)
3. **Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Olschewski M, Blum HE:** Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 353, 1676 (1999)
4. **Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland und Robert Koch - Institut:** Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. 3. Aufl., 9-15, Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Saarbrücken, 2002
5. **Barry BD, Kell MR, Redmond HP:** Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surg Endosc* 16, 1109 (2002)
6. **De Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, Lassau N, Marteu V, Lasser P, Roche A:** Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR* 175, 1619-1625 (2000)
7. **Bengmark S und Hafstrom L:** The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 23, 198-202 (1969)
8. **Bengmark S und Hafstrom L:** The natural course for liver cancer. *Prog Clin Cancer* 7, 195-200 (1978)
9. **Beppu T, Doi K, Ishiko T, Hirota M, Egami H, Ogawa M:** Efficacy of local ablation therapy for liver metastases from colorectal cancer- radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 102, 390-397 (2001)
10. **Berber E, Flesher NL, Siperstein AE:** Initial clinical evaluation of the RITA 5-centimeter radiofrequency thermal ablation catheter in the treatment of liver tumors. *Cancer J* 6, 319-329 (2000)
11. **Bilchik AJ, Rose DM, Allegra DP, Bostick PJ, Hsueh E, Morton DL:** Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am* 5, 356-361 (1999)

12. **Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, Ramming KP, Morton DL:** Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms : a proposed algorithm. *Arch Surg* 135, 657-662 (2000)
13. **Birth M, Hildebrand P, Leibecke Th, Oevermann E, Peters S, Bruch HP:** Aktuelle interventionelle Therapieoptionen bei irresektablen Lebermetastasen. *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2, 63-69 (2003)
14. **Birth M, Iblher P, Hildebrand P, Nolde J, Bruch HP:** Ultraschall gesteuerte Interventionen unter virtueller Führung. Erste Ergebnisse mit dem US-Guide 2000® unter operativen Bedingungen. *Ultraschall Med* 24, 90-95 (2003)
15. **Bowles BJ, Machi J, Limm WM, Severino R, Oishi AJ, Furumoto NL, Wong LL, Oishi RH:** Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg* 136, 864-869 (2001)
16. **Breasted JH:** The Edwin Smith Surgical Papyrus. Band I, 1. Aufl., 363-369, Chicago University Press, Chicago, Illinois, 1930
17. **Buscarini L und Rossi S:** Technology for radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Semin Laparosc Surg* 4, 96-101 (1997)
18. **Cady B, Monson DO, Swinton NW:** Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg Gynecol Obstet* 131, 697-700 (1970)
19. **Choti M und Bulkley G:** Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg* 5, 65-80 (1999)
20. **Clark W:** Oscillatory desiccation in the treatment of accesible malignant growths and minor surgical conditions. *J Adv Therap* 29, 169-83 (1911)
21. **Cosman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P:** Stereotactic radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 46, 160-166 (1983)
22. **Couinaud C.:** La Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales (Masson: Paris 1957)
23. **Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F:** Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surgery* 230, 1-8 (1999)
24. **Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Vauthey JN, Vallone P:** Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surgery* 232, 381-391 (2000)
25. **Cushing H und Bovie WT:** Electro-surgery as and aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet* 47, 751-784 (1928)

26. **D'Agostino H und Solinos A:** Percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinomas. *AJR* 164, 1165-1167 (1995)
27. **Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapmann WC, Wright JK Jr, Pinson CW:** Evaluation of benign vs. malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 133, 510-515 (1998)
28. **Docì R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F:** One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 78, 797-801 (1991)
29. **Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H:** Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors; at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 20, 9-27 (2000)
30. **Donckier V, Van Laethem JL, Goldmann S, Van Gansbeke D, Feron P, Ickx B, WilkerD, Gelin M:** Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography as a tool for early recognition of incomplete tumor destruction after radiofrequency ablation of liver metastases. *J Surg Oncol* 84, 215-223 (2003)
31. **Dworkin MJ, Burke D, Earlam S, Fordy C, Allen-Mersh TG:** Measurement of response to treatment in colorectal liver cancer. *Br J Cancer* 71, 873-876 (1995)
32. **Edmunson HA und Craig JR:** Neoplasms of the liver. In: Schliff L, Diseases of the liver. 1109-1158 Lipincott, Philadelphia, 1987
33. **Elias D:** Resection of liver metastases from colorectal cancer : the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 24, 174-179 (1998)
34. **Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenpieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, Theodore C, Bonvaot S, Lasser P:** Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 187, 487-493 (1998)
35. **Elias D, Goharin A, El Otmany A, Taieb J, Duvillard P, Lasser P, de Baere T:** Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumors associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 26, 763-769 (2000)
36. **Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A, Lasser P:** Percutaneous radiofrequency ablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 89, 752-756 (2002)
37. **Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Muller FP, Schoepp C, Verreet PR:** Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0,5 Tesla MRI system: technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging* 13, 729-737 (2001)

38. **Fletcher RH**: Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104, 66-73 (1986)
39. **Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH**: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230, 309-318 (1999)
40. **Francica G und Marone G.**: Ultrasound-guided percutaneous treatment of hepatocellular carcinom by radiofrequency hyperthermia with a “cooled-tip needle”. A preliminary clinical experience. *Eur J Ultrasound* 9, 145-153 (1999)
41. **Fusai G und Davidson BR**: Management of colorectal liver metastases. *Colorectal disease* 5, 2-23 (2003)
42. **Geoghegan JG und Schelle J**: Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 86, 158-169 (1999)
43. **Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Mueller PR, Rosenthal DI, Rittmann W**: Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol* 2, 399-404 (1995)
44. **Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Mueller PR, Rittmann W, Rosenthal DI**: Radiofrequency tissue ablation using multiprobe arrays: Greater tissue destruction than multiple probes operating alone. *Acad Radiol* 2, 670-674 (1995)
45. **Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittmann WJ, Mueller PR, Rosenthal DI**: Radiofrequency tissue ablation: Importance of local temperature along the electrode tip exposure in detemining lesion shape and size. *Acad Radiol* 3, 212-218 (1996)
46. **Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK**: Treatment of intrahepatic malignancies with radiofrequency ablation: Radiologic-pathologic correlation in 16 patients. *Cancer* 88, 2452-2463 (2000)
47. **Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF, Cosman E, Conrad JE, Fogle R, Gazelle GS**: Large volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 209, 371-379 (1998)
48. **Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK**: Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *JVIR* 9, 101-111 (1998)
49. **Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR**: Thermal ablation therapy for focal malignancy. A unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR* 174, 323-331 (2000)
50. **Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK**: Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation . *Cancer* 88, 2452-2463 (2000)

51. **Goldberg SN und Gazelle GS:** Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatology* 48, 359-367 (2001)
52. **Goldberg SN:** Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 13, 129-47 (2001)
53. **Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, Gervais D, Gillams AR, Kane RA, Lee FT Jr, Livraghi T, McGahan JP, Rhim H, Silverman SG, Solbiati L, Vogl TJ, Wood BJ:** Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 228, 335-245 (2003)
54. **Haage P und Tacke J:** MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen. *Radiologe* 41, 77-83 (2001)
55. **Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B:** Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1,5 T with dynamic CT, intraoperative US and percutaneous US. *Radiology* 196, 471-478 (1995)
56. **Helmberger T, Holzknacht N, Schopf U, Kulinna C, Rau H, Stabler A, Reiser M:** Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. Technik und erste Ergebnisse. *Radiologe* 41, 69-76 (2001)
57. **Herfarth C, Heuschen UA, Lamade W, Lehnert T, Otto G:** Rezidiv - Resektionen an der Leber bei primären und sekundären Lebermalignomen. *Chirurg* 66, 949-958 (1995)
58. **Hewitt PM, Dwerryhouse SJ, Zhao J:** Multiple bilobar liver metastases : Cryotherapy for residual lesions after liver resection. *J Surg Oncol* 67, 112-116 (1998)
59. **Holtkamp W und Müller W:** Sonographisch gesteuerte perkutane Hochfrequenzthermotherapie von Lebertumoren mit perfundierten Nadelelektroden. *Z Gastroenterol* 38, 221-227 (2000)
60. **Iannitti DA und Dupuy DE:** Minimally invasive management of hepatic metastases. *Semin Laparosc Surg* 7, 118-128 (2000)
61. **Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr:** Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 127, 1-11 (1968)
62. **Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N:** Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 177, 303-306 (1999)

63. **Jung EM, Clevert DA, Rupp N:** Erste Erfahrungen mit der kontrastmittelverstärkten Sonographie mit Optison® bei der perkutanen Thermoablation von Lebertumoren. *Fortschr Röntgenstr* 175, 1403-1412 (2003)
64. **Kainuma, Asano T, Aoyama H, Shinohara Y:** Combined Therapy with Radiofrequency thermal ablation and intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 46, 1071-1077 (1999)
65. **Keltner JR, Donegan E, Hynson J, Shapiro W:** Acute renal failure after radiofrequency liver ablation of metastatic carcinoid tumor. *Anaesth Analog* 93, 587-589 (2001)
66. **Kormann J, Ockert D, Bunk A:** Radiofrequenzablation von Lebertumoren. *Zentralbl Chir* 126, 576-585 (2001)
67. **Kubicka S und Manns MP:** Additive Chemotherapie bei Lebermalignomen zur Verbesserung der Operabilität. *Chirurg* 72, 759-764 (2001)
68. **Lehnert T, Otto G, Herfarth C :** Therapeutic modalities and prognostic factors in primary and secondary liver tumors. *World J Surg* 19, 252-263 (1995)
69. **Lehnert T und Golling M:** Indikation und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 41, 40-48 (2001)
70. **Leichmann CC, Fleming TR, Muggia FM, Tangem CM, Ardalán B, Doroshov JH:** Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10, 1303-1311 (1995)
71. **Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Pinto F, Armillotta N, Di Giulio M, Cicorelli A, Donati F, Cioni D, Bartolozzi C:** Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol* 8, 439-444 (1998)
72. **Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, Paolicchi A, Moretti M, Cioni D, Donati F, Cicorelli A, Ricci S, Carrai M, Conte PF, Cavina E, Bartolozzi C:** Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 8, 1205-1211 (1998)
73. **Lencioni R, Cioni D, Goletti O, Bartolozzi C:** Radiofrequency thermal ablation of liver tumors: state of the art. *Cancer J* 6, 304-315 (2000)
74. **Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G:** Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 225, 355-364 (1997)

75. **Lippert H:** Lehrbuch Anatomie. 4 Aufl., 291-307, Urban und Schwarzenberg, München, 1996
76. **Liu LX, Zhang WH, Jiang HC:** Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 9, 193-200 (2003)
77. **Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, Pellicanò S, Solbiati L, Gazelle GS:** Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 202, 205-210 (1997)
78. **Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS:** Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210, 655-661 (1999)
79. **Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS:** Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 214, 761-768 (2000)
80. **Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS:** Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection. *Cancer* 97, 3027-3035 (2003)
81. **Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pagès M, Ayuso C, Solé M, Rodés J, Bruix J:** Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 33, 1124-1129 (2001)
82. **Lorenz M:** Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen. *Chirurg* 70, 141-153 (1999)
83. **Machi J, Isomoto H, Yamashita Y:** Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* 101, 678-684 (1987)
84. **Major RA:** History of Medicine. Band I, 1.Aufl., 115-138, Springfield, Illinois, 1954
85. **Maksan S, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C:** Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 26, 209-212 (2000)
86. **Mazziotti A, Grazi GL, Gardini A, Cescon M, Pierangeli F, Ercolani G, Jovine E, Cavallari A:** An appraisal of percutaneous treatment of liver metastases. *Liver Transpl Surg* 4, 271-275 (1998)
87. **Martin LW und Warren RS:** Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 9, 853-76 (2000)
88. **McGahan JP, Browning PD, Brock JM:** Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 25, 267-270 (1990)

89. **Mc Gahan JP, Schneider P, Brock JM:** Treatment of liver tumours by percutaneous radiofrequency electrocautery. *Semin Interv Radiol* 2, 143-149 (1993)
90. **Merik F, Patt YZ, Curley SA, Chase J, Roh MS, Vauthey JN, Ellis LM:** Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 7, 490-495 (2000)
91. **Merkle EM, Boll DT, Boaz T, Duerk JL, Chung YC, Jacobs GH, Varnes ME, Lewin JS:** MRI-guided radiofrequency thermal ablation of implanted VX2 liver tumors in liver model: demonstration of feasibility at 0,2 T. *Magn Reson Med* 42, 14-149 (1999)
92. **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A:** Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47, 207-214 (1981)
93. **Morimoto M, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, Tanaka N, Nozawa A, Hara M, Sekihara H, Shimada H, Imada T, Tanaka K:** Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic- histologic correlation during follow-up periods. *Hepatology* 35, 1467-1475 (2002)
94. **Morris DL und Ross WB:** Australian experience of cryoablation of liver tumors: Metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 5, 391-398 (1996)
95. **Müller M und Mitarbeiter:** *Chirurgie für Studium und Praxis 2002/2003*. 6.Aufl., 214-225, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2002
96. **Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L:** Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 89, 1206-1222 (2002)
97. **Neeleman N, Wobbes Th, Jager GJ, Ruers TJM:** Cryosurgery as treatment modality for colorectal liver metastases. *Hepato-Gastroenterology* 48, 325-329 (2001)
98. **Nitze H, Hebecker R, Stropahl G, Putzke HP, Barten M, Kackenmeister A:** Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie und Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. *Verh Dtsch Ges Path* 79, 137-143 (1995)
99. **Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Ballardur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D:** Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 77, 1254-1262 (1996)
100. **Oshowo A, Gillams AR, Lees WR, Taylor I:** Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *ESJO* 29, 244-247 (2003)

101. **Patterson EJ, Scudamore CH, Buczkowski AK, Owen DA, Nagy AG:** Radiofrequency ablation in Surgery. *Surgical Technology International IV*, 69-75 (1997)
102. **Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA:** Radiofrequency ablation of porcine liver : effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 227, 559-565 (1998)
103. **Pearson AS, Izzo F, Fleming D, Ellis LM, Delrio P, Granchi J, Curley SA:** Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 178, 592-9 (1999)
104. **Penn I:** Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 110, 726-734 (1991)
105. **Pestana C:** The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 108, 826-829, (1964)
106. **Pitton MB, Herber S, Raab P, Mönch C, Wunsch M, Schneider J, Schweden J, Otto G, Thelen M:** Radiofrequenzablation von Lebertumoren mittels 4cm Schirmelektrode. *Fortschr Röntgenstr* 175, 1525-1531 (2003)
107. **Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon RJ:** Hepatic resection in metastatic breast cancer : results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 26, 155-159 (2000)
108. **Ravikumar TS, Kane R, Cady B:** a 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 126, 1520-1524 (1991)
109. **Ravikumar TS, Jones M, Serrano M, Kaleya R, Vadivia A, Milstein DM:** The role of PET scanning in radiofrequency ablation of liver metastasis from colorectal cancer. *Cancer J* 6, 330-343 (2000)
110. **Ravikumar TS, Kaleya R, Kishinevsky A:** Surgical ablative therapy of liver tumors. *PPO Updates* 14, 1-12 (2000)
111. **Rhim H und Dodd GD 3rd:** Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 27, 221-229 (1999)
112. **Rose DM, Allegra DP, Bostick PJ, Foshag LJ, Bilchik AJ:** Radiofrequency ablation: a novel primary and adjunctive ablative technique for hepatic malignancies. *Am Surg* 65, 1009-1014 (1999)
113. **Rossi S, Fornari F, Paties C:** Thermal lesions induced by 480kHz localized current field in guinea pig and in pig livers. *Tumori* 76, 54-57 (1990)
114. **Rossi S, Fornari F, Busacarini L.:** Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 8, 97-103 (1993)

115. **Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Cavanna L, Quaretti P, Squassante E, Garbagnati F, Buscarini L:** Percutaneous Radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1, 73-81 (1995)
116. **Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L:** Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 228, 759-768 (1996)
117. **Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, Zangrandi A, Andreola S, Silverman D, Buscarini L:** Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol* 170, 1015-1022 (1998)
118. **Rossi S, Garbagnati F, De Francesco I, Accocella F, Leonardi L, Quaretti P, Zangrandi A, Paties C, Lencioni R:** Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularization. *Tumori* 85: 128-132 (1999). Nur Abstract.
119. **Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchiano A, Fornari F, Quaretti P, Tolla GD, Ambrosi C, Mazzaferro V, Blum HE, Bartolozzi C:** Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 217, 119-126 (2000)
120. **Ruers TJM, Jager CJ, Wobbes T:** Cryosurgery for the treatment of colorectal liver metastases : long term results. *Br J Surg* 88, 844-849 (2001)
121. **Ruers TJM und Bleichrodt R:** Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 38, 1023-1033 (2002)
122. **Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M:** Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19, 59-71 (1995)
123. **Scheele J, Stangl R, Schmidt K, Altendorf-Hofmann A:** Das Tumorrezidiv nach R0-Resektion colorektaler Lebermetastasen. *Chirurg* 66, 965-973 (1995)
124. **Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K:** Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen : Goldstandard für solitäre und radikal resektable Herde. *Swiss Surg Suppl* 4, 4-17 (1996)
125. **Scheele J und Altendorf-Hofmann A:** Resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Arch Surg* 384, 313-327 (1999)
126. **Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K:** Resektion colorektaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg* 72, 547-560 (2001)

127. **Scudamore CH, Shung IL, Patterson EJ, Buczkowski AK, July LV, Chung SW, Buckley AR, Ho SGF, Owen DA:** Radiofrequency ablation followed by resection of malignant liver tumors. *Am J Surg* 177, 411-417 (1999)
128. **Scudamore CH:** Volumetric radiofrequency ablation: technical consideration. *Cancer J* 6, 316-318 (2000)
129. **Seidenfeld J, Korn A, Aronson N:** Radiofrequency ablation of unresectable liver metastases. *J Am Coll Surg* 195, 378-386 (2002)
130. **Seifert JK und Morris LD:** Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 228, 201-208 (1998)
131. **Seifert JK, Junginger T, Morris DL:** A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 43, 141-154 (1998)
132. **Shafir M, Shapiro R, Shung M:** Cryoablation of unresectable malignant tumors. *Am J Surg* 171, 27-31 (1996)
133. **Shetty S Rosen MP, Raptopoulos V, Goldberg SN:** Cost-effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation for malignant hepatic neoplasms. *J Vasc Interv Radiol* 12, 823- 833 (2001)
134. **Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A:** Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 122, 1147-1154 (1997)
135. **Siperstein AE, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E; Foroutani A, String A, Ryan T, Ituarte P:** Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 7, 106-113 (2000)
136. **Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, Servadio G, Rizzatto G, Mueller PR, Del Maschio A, Gazelle GS:** Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 202, 195-203 (1997)
137. **Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, Sironi S, Gazelle GS:** Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 205, 367-373 (1997)
138. **Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Osti V, Cova L:** Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 13, 149-158 (2001)
139. **Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS:** Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221, 159-166 (2001)

140. **Stippel DL, Böhm S, Beckurts KTE, Brochhagen HG, Hölscher AH:** Intraoperative Radiofrequency ablation using a 3D navigation tool for treatment of colorectal liver metastases. *Onkologie* 25, 346-350 (2002)
141. **Vanhoefer U. und Köhne C.-H:** Chemotherapeutische Möglichkeiten bei metastasiertem kolorektalen Karzinom. *Dtsch Ärztebl* 11, 559-605 (2003)
142. **Vogl TJ, Müller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P:** Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 9, 675-684 (1999)
143. **Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Eichler K:** Interkonventionelle Thermotheapie bei onkologischen Fragestellungen. *Stand und Ausblick. Radiologe* 39, 764-771 (1999)
144. **Vogl TJ, Mack MG, Roggan A:** Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotheapie von Lebermetastasen. *Deutsches Ärzteblatt* 97, 2039-2044 (2000)
145. **Vogl TJ, Mack M, Straub R, Zangos S, Woitaschek D, Eichler K, Engelmann K:** Thermische Ablation von Lebermetastasen. *Aktueller Stand und Perspektiven. Radiologe* 41, 49-55 (2001)
146. **Vogl TJ, Mack M, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K:** Perkutane Laserablation von malignen Lebertumoren. *Zentralbl Chir* 126, 571-575 (2001)
147. **Wallace JR, Christians KK, Quiroz FA, Foley WD, Pitt JA, Quebbemann EJ:** Ablation of liver metastasis : is preoperative imaging sufficiently accurate? *J Gastrointest Surg* 5, 98-107 (2001)
148. **Weaver ML, Ashton JG, Zemel R:** Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 14, 163-170, (1998)
149. **Westendorf W:** Papyrus Edwin Smith- Ein medizinisches Lehrbuch aus dem alten Ägypten. Band IX, 75-76, Verlag Hans Huber Bern, Bern und Stuttgart, 1966
150. **Yoon SS und Tanabe KK. :** Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surgical Oncology* 7, 197-207 (1998)
151. **Zeng, Cohen AM, Urmacher C:** Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 36, 1063-1068 (1993)
152. **Zimmermann T und Schwemmler K :** Leber. In: Koslowki L, Buske KA, Jungiger Th, Schwemmler K: *Die Chirurgie.* 4 Aufl., 641-657, Schattauer, Stuttgart, 1999
153. **www.celon.com** (Stand: Juli 2004)

154. **www.radioionics.com** (Stand: Juli 2004)
155. **www.radiotherapeutics.com** (Stand: Juli 2004)
156. **www.ritammedical.com** (Stand: Juli 2004)
157. **www.tycohealthcare.com** (Stand: Juli 2004)

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Dr. med. habil. M. Birth möchte ich für die interessante Aufgabenstellung dieser Arbeit und die außergewöhnliche Betreuung bei der Erstellung der Dissertation danken.

Frau Dr. med. E. Oevermann danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Patientennachsorge.

Herrn Dr. med. Th. Leibecke danke ich für die Auswertung des Bildmaterials, für die Daten der von ihm mit RFA behandelten Patienten und für die stetige Bereitschaft, Fragen bzgl. bildgebenden Verfahren zu beantworten.

Frau C. Killaitis danke ich für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Einbestellung der Patienten zur Nachsorge und den Anleitungen zur statistischen Datenauswertung.

Dem Personal des chirurgischen Archivs möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Aktensuche danken.

Meinem Ehemann Peter Iblher und meiner Freundin Franziska Weber danke ich für orthographische Durchsicht meiner Promotionsarbeit und für viele konstruktive Ratschläge.

Meinen Eltern Dr. Sabine und Detlev Sohns danke ich für die lange und liebevolle Begleitung durch Studium und Promotionsarbeit.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name **Tonia Iblher, geb. Sohns**
Geburtsdatum 22. 10. 1976
Geburtsort München
Familienstand verheiratet

AUSBILDUNG

1983 – 1996 Schulausbildung mit Abschluss Abitur (Gymnasium Icking)
1990 – 1992 Auslandsaufenthalt in Sydney, Australien; Schulausbildung im Monte Sant´ Angelo Mercy College
1996 bis 2003 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

- 1998 Physikum
- 1999 Erstes Staatsexamen
- 2001 Zweites Staatsexamen
- 2003 Drittes Staatsexamen

BERUFSERFAHRUNG

1993 – 1994 Krankenpflegepraktikum im Wochenenddienst (Abteilung für Innere Medizin; KKH Wolfratshausen)
Aug./ Sept. 1996 Krankenpflegepraktikum (Abteilung für Gynäkologie; Franziskus Hospital Bielefeld)
Aug. 1997 Tätigkeit in der Altenpflege (Evang. Alten- und Pflegeheim Ebenhausen)
März 1999 Tätigkeit in der Altenpflege (Mobile Dienste, Lübeck)
SS 1999 und SS 2000 Tutorin im neuroanatomischen Präparierkurs (Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck)

Famulaturen

- Feb. 1999 Innere Medizin (KKH Rendsburg)
- März 2000 Chirurgische Intensivstation (Universitätsklinikum Lübeck)
- Aug./Sept. 2000 Emergency Medicine (Midcoast Hospital, Brunswick, Maine, USA)
- März 2002 Allgemeinmedizin (Allgemeinarztpraxis Dr. Ohm-Maschler, Lübeck)

Praktisches Jahr

- April- Juli 2002 Chirurgie (Westküstenklinikum Heide)
- Aug.- Sept. 2002 Innere Medizin (Ostholsteinklinikum Eutin)
- Sept.- Nov. 2002 Innere Medizin (University of Sydney, Manly District Hospital, Australien)
- Dez. 02 - Jan. 03 Gynäkologie (Ostholsteinklinikum Eutin)
- Jan. - März 2003 Gynäkologie (Universität Zürich, Kreisspital Männedorf, Schweiz)

01. Juni – 30. Nov. 2003 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

01. Dez 2003 - heute Ärztin im Praktikum im AK Segeberger Kliniken GmbH, Abteilung für Innere Medizin

PROMOTIONSARBEIT

Die Datenerfassung für die Promotionsarbeit erfolgte von Januar 2000 bis zum April 2002.

Lübeck, Juli 2004