

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Universität Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Brambs

**Perkutane und intraoperative
Radiofrequenzablation der Leber
am Universitätsklinikum Ulm:
Ergebnisse der Jahre 2001 bis 2004**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Verena Theresa Schupp
aus
Immenstaad am Bodensee

2007

amtierender Dekan : Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter : Prof. Dr. Andrik Aschoff

2. Berichterstatter : Prof. Dr. Ludgar Staib

Tag der Promotion : 25. Oktober 2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Rationale zur minimalinvasiven Tumorthherapie	1
1.2. Radiofrequenzablation als Verfahren der minimalinvasiven Tumorthherapie.....	1
1.3. Ziel der Arbeit	5
2. Material und Methodik	6
2.1. Patientenkollektiv	6
2.2. Datenerhebung	6
2.3. Technik der RFA.....	10
2.4. Nachsorge – Untersuchung auf Rezidive und neu aufgetretene Herde..	12
2.5. Statistik	13
3. Ergebnisse.....	15
3.1. Patientenkollektiv	15
3.2. Indikationen zur minimalinvasiven Tumorthherapie mittels RFA.....	17
3.3. Ablationsergebnis nach erster RFA	26
3.4. Latenz zwischen 2 Behandlungen	31
3.5. Rezidivrate	33
3.6. Auftreten neuer Metastasen post ablationem.....	36
3.7. Überlebenszeit	37
3.8. Komplikationen	39
4. Diskussion	41
4.1. Ziel der Studie.....	41
4.2. Patientenkollektiv	41
4.3. Indikation zur RFA und Vorgehensweise	43
4.4. Beurteilung des Ablationsergebnisses	45
4.5. Bildgebung in den verschiedenen Behandlungsphasen und Beeinflussung der Nekrosebeurteilung durch den Zeitpunkt der Beurteilung.....	46
4.6. Ursachen einer inkompletten Ablation und Möglichkeiten zur Verbesserung der Nekroseergebnisse.....	49

Inhaltsverzeichnis

4.7. Nachsorge – Auftreten von Lokalrezidiven und neuen Metastasen nach der ersten RFA.....	51
4.8. Überlebenswahrscheinlichkeit.....	52
4.9. Komplikationen	53
4.10. Limitationen.....	55
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGIR	Arbeitsgemeinschaft interventionelle Radiologie der DRG
C°	Grad Celsius
Ca	Karzinom
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EGRA	Expertengruppe Radiofrequenzablation
Fa.	Firma
G	Gauge
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Hz	Hertz physikalische Einheit
HiTT	Hochfrequenz induzierte Thermotheapie
ISH	Industry Solutions for Hospitals
KM	Kontrastmittel
max.	maximal
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	mm Quecksilbersäule (Blutdruckmessung)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
PEI	perkutane Alkoholinstillation
PET	Positronenemissionstomographie
RF-	Radiofrequenz-
RFA	Radiofrequenzablation
RIS	Radiologie-Informationssystem
TACE	transarterielle Chemoembolisation
ULTRA	chirurgisches Informationssystem
US	Ultraschall
V. a.	Verdacht auf

1. Einleitung

1.1. Rationale zur minimalinvasiven Tumorthherapie

In den letzten Jahren hat die Entwicklung minimalinvasiver Therapieverfahren in der Medizin im Allgemeinen ein verstärktes Interesse gefunden. Die Leber spielt als Zielorgan für interventionelle Radiologen wie Gastroenterologen und Chirurgen eine besonders wichtige Rolle. Die Applikation von thermischer Energie ist eine der viel versprechendsten Methoden der lokalen Zerstörung von Tumorzellen. Daneben existieren andere lokal ablativ Verfahren wie die perkutane Alkoholinstillation (PEI) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

1.2. Radiofrequenzablation als Verfahren der minimalinvasiven Tumorthherapie

1.2.1. Allgemeines

Unter den vielen minimalinvasiven Verfahren, wie beispielsweise die Laser-, Mikrowellen- oder Kryotherapie und der fokussierte Ultraschall (US), die durch Applikation thermischer Energie der gezielten Zerstörung malignen Gewebes dienen, kommt die Radiofrequenzablation (RFA) mittlerweile am häufigsten zur Anwendung. Während die genannten alternativen Therapien mit Nachteilen, wie beispielsweise einer zu geringen maximalen (max.) Läsionsgröße, der Beschränkung auf die intraoperative Anwendung oder hohe Kostenintensität durch hohen technischen Aufwand verbunden sind, zeichnet sich die RFA vor allem durch eine relativ einfache Anwendung mit guten Koagulationsergebnissen [40] und niedrigen Komplikationsraten aus [3,41]. Somit gilt sie als eine der viel versprechenden Alternativen bzw. als Ergänzung zur Tumorsektion, welche aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten, ungünstiger Lokalisation des Tumors, oder unzureichend funktionellen Leberrestgewebes als kurative Therapie nur bei 20% - 25% der Patienten in Frage kommt [40].

1.2.2. Funktionsprinzip der RFA

Das Funktionsprinzip der RFA beruht darauf, dass durch einen Generator ein sinusförmiger hochfrequenter Wechselstrom (375-480 Hertz (Hz)) [41] zwischen zwei Elektroden (bzw. im Falle einer bipolaren Elektrode zwischen ihren beiden Polen) erzeugt wird und so ein Spannungsfeld entsteht. Der nicht isolierte, aktive Teil der Elektrode wird im Zentrum des Tumors platziert. Bei der Verwendung monopolarer Elektroden werden eine oder mehrere Neutralelektroden extern auf die Haut aufgebracht, wohingegen in einer bipolaren Elektrode bereits beide Pole integriert sind [3].

Die durch den Generator erzeugte elektrische Spannung zwischen der im Tumor platzierten nicht isolierten aktiven Elektrode und der Neutralelektrode induziert eine gesteigerte intrazelluläre Ionenbewegung. Die erhöhte Bewegungsenergie der Ionen wird durch erhöhte Reibung in die für eine Nekrose notwendige Wärmeenergie umgewandelt. Die Erwärmung führt zu einer Proteindenaturierung und somit zu einem potentiell irreversiblen Zelltod. Ab einer Temperatur von circa (ca.) 60 Grad Celsius (°C) entsteht eine Thermo- oder Koagulationsnekrose [18].

Der Zusammenhang zwischen Koagulationsnekrose und Energieabgabe unter Berücksichtigung lokaler Wechselwirkungen und von Wärmeverlusten wurde bereits 1948 von Pennes in der Gewebeerhitzungsgleichung ausgedrückt [38] und später vereinfacht [18]:

$$\text{Koagulationsnekrose} = (\text{Energieabgabe} \times \text{Lokale Wechselwirkungen}) - \text{Wärmeverlust}$$

Der Wärmeverlust, welcher durch die Perfusion des Organs (z. B. der Leber) beeinflusst wird, ist, wie in der Gleichung zu erkennen, neben der Energieabgabe durch den Generator der wichtigste Faktor, der die Größe der entstehenden Nekrose mitbestimmt.

1.2.3. Beeinflussung der Nekrosegröße bei der RFA

Die Größe der Ablationsnarbe ist abhängig von der Länge und dem Durchmesser der Elektrode, der Stromdichte, der Ablationsdauer [23] und der Erwärmung des Gewebes. Hinsichtlich des Einflusses der Temperatur ist zu erwähnen, dass Proteine bereits bei 45 °C denaturiert werden, jedoch mit einer zeitlichen Verschiebung von ca. 60 Minuten (min) [26]. Erst Temperaturen ab 60 °C führen zu einer sofortigen Nekrose [17,18]. Allerdings darf die Temperatur nicht über 90°C steigen, da dies zur Erhitzung und Austrocknung mit Gefahr der Gasbildung, Vaporisation und Verkohlung (Karbonisation) führt, was zur Folge hat, dass der Gewebewiderstand (die Impedanz) steigt. Dabei sinken die elektrische Leitfähigkeit des Gewebes und die Wärmeleitung [3,23,41], wodurch nur kleinere Nekrosen möglich werden. Deshalb muss darauf geachtet werden, dass die Spannung nicht zu hoch angelegt wird, da dann die Temperatur und folglich der Widerstand zu schnell steigt. Eine möglichst große Nekrose kann man nur dann erreichen, wenn man das Ziel verfolgt, die Impedanz, d. h. den elektrischen Widerstand zu minimieren und somit die Leitfähigkeit im Gewebe zu optimieren. Dies kann durch unterschiedliche Methoden und durch den Einsatz verschiedener Elektroden erreicht werden. Im Folgenden werden die gängigen Elektrodenarten vorgestellt.

1.2.4. Radiofrequenzelektroden

1.2.4.1. Monopolare Ablationssonden

Mit Elektroden herkömmlicher Bauweisen konnten lediglich Nekrosedurchmesser von 1,6 Zentimeter (cm) erreicht werden [45]. Durch Verlängerung der aktiven Elektrode und Vergrößerung des Durchmessers der Elektrode kann die Größe der Nekrose auf max. 3 - 4 cm erhöht werden [23]. Allerdings haben die so entstehenden Nekrosen immer elliptische Formen. Sphärische Ablationen dagegen sind mit expandierbaren Ablationssonden möglich [23]. Bei diesen expandierbaren Ablationssonden werden zwei Arten unterschieden.

Zum einen die expandierbaren Schirmelektroden. Sie bestehen aus einer Hohl-nadel mit 2,2 - 2,5 Millimeter (mm) Durchmesser mit zehn bis zwölf

ausfahrbaren Elektroden. Über sie erfolgt eine stufenweise Leistungssteigerung, welche widerstandsgesteuert ist [41] (zum Beispiel von Radiotherapeutics).

Zum anderen gibt es Elektroden mit expandierbaren tannenbaumförmig angeordneten Haken. Auch hier handelt es sich um eine Hohlnadel mit 2,2 mm Durchmesser mit neun Elektroden. Die Ablation erfolgt jedoch temperaturgesteuert über fünf Temperatursensoren [41] (zum Beispiel von RITA Medical Systems).

1.2.4.2. Monopolare perfundierte Ablationssonden

Die monopolaren perfundierten Ablationssonden werden als Maßnahme zur Nekrosevergrößerung mit gekühltem Wasser perfundiert. Dadurch soll durch Verhinderung eines zu starken Temperaturanstieges eine frühzeitige Karbonisation vermieden werden. So kann, um einen größeren Nekrosedurchmesser zu erlangen, mit höheren Energien gearbeitet werden ohne, dass sich das Gewebe zu stark erhitzt [19,33]. Auch bei den perfundierten Ablationssonden sind zwei Arten bekannt, die sog. „Single“ und die sog. „Cluster“ Elektroden der Firma (Fa.) Radionics (Burlington, USA).

Radionics Single: hierbei handelt es sich um eine Sonde, die innen zwei Lumina besitzt, welche mit gekühltem Wasser perfundiert werden. Solbiati und Mitarbeiter [48] konnten mit diesen Einzelelektroden in der Leber Nekrosedurchmesser von 2,8 +/- 0,3 cm erreichen.

Radionics Cluster: ein Radionics Cluster besteht aus drei einzelnen Radionics Singles, die im Abstand von 0,5 cm fest verbunden sind. Sie sollen zu einer weiteren Vergrößerung des max. erreichbaren Nekrosedurchmessers führen. Es konnten von Pereira et al. [41] hiermit in der Leber Nekrosedurchmesser von 5,3 +/- 0,6 cm erzielt werden.

Bei den Radionics Single und Radionics Cluster handelt es sich um geschlossene perfundierte Elektroden. Als offene perfundierte Variante ist das HiTT (hochfrequenz induzierte Thermoerapie) -System der Fa. Berchtold bekannt. Diese Elektrodenart wird durch zwei bis vier Mikroporen widerstandsgesteuert mit einer Natriumchlorid (NaCl)-Lösung perfundiert. Entsprechend der angelegten

Leistung wird eine bestimmte Menge Kochsalz in das Gewebe perfundiert. Auch dies dient der Vergrößerung des Nekrosedurchmessers (bis zu 5,6 +/- 0,5 cm), allerdings ist die entstehende Nekrose irregulär und die Form nicht sicher vorhersagbar [47].

1.2.4.3. Bipolare Ablationselektroden

Bipolare Ablationselektroden bestehen aus einer negativen und einer positiven Elektrode, welche beide das Gewebe erhitzen. Allerdings fehlt es bei diesem Ablationssystem noch an klinischer Erfahrung bezüglich der Therapie von Tumoren [41].

In der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm wird mit den 18-Gauge (G) „Cooled-Tip“ Elektroden der Fa. Radionics (Burlington, USA) gearbeitet, das heißt, wie oben beschrieben, mit Elektroden, die einen Durchmesser von 1,8 mm haben und mit gekühltem Wasser perfundiert werden, wobei sowohl die so genannte „Single“, wie auch die so genannte „Cluster“ Elektroden zur Anwendung kommen.

1.3. Ziel der Arbeit

In der Literatur wie in der klinischen Praxis wird die Indikation zur RFA unterschiedlich gestellt und der Erfolg der RFA an der Leber unterschiedlich beurteilt. Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, Indikationsrichtlinien und Erfolgsergebnisse im eigenen Krankengut zu ermitteln. Bei der Beurteilung ihrer Effektivität und der Bedeutung der Thermoablation als alternative Therapie zur Tumorsektion soll dabei auf die Ablationsergebnisse, die Überlebensrate, das Auftreten von Rezidiven und neuer Herde, sowie auf die aufgetretenen Komplikationen eingegangen werden. Basis der vorliegenden Studie ist das Patientengut der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Ulm, das im Zeitraum von 22.01.2001 bis 19.01.2005 mit einer RFA behandelt wurde.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientengut wurde mit einer Datenbankabfrage des radiologieweiten RIS (Radiologie-Informationssystem, Medora, GE Medical Systems, Dornstadt) abgefragt. Dabei wurde das Untersuchungsverfahren „RFA“ im Zeitraum vom 22.01.2001 bis 19.01.2005 gesucht (87 Ablationen bei 52 Patienten, siehe Ergebnisse 3.1). Näher betrachtet wurden nur Patienten mit malignen Läsionen in der Leber. Nicht näher betrachtet im Rahmen dieser Studie wurden Patienten, die an Knochen (Osteoidosteome) oder der Niere (Nierenzellkarzinome) behandelt wurden. Bei der Erhebung von Daten, die auf Nachsorgeuntersuchungen basieren, wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die auch regelmäßig in das Universitätsklinikum Ulm zur Nachsorge kamen. Bei Patienten, bei denen die RFA mehrmals angewendet wurde, wurde in dieser Studie lediglich die erste Behandlung eines jeden Patienten, (z. B. bezüglich Tumorgröße, Zugangsart, Komplikationen) genauer untersucht, unabhängig davon, wie viele weitere RFAs durchgeführt werden mussten.

2.2. Datenerhebung

Zusätzliche klinische Patientendaten wurden anhand der aus dem RIS gewonnenen Liste (siehe oben) aus dem chirurgischen Informationssystem ULTRA entnommen. In diesem sind alle Operationsberichte sowie die chirurgischen Arztbriefe dokumentiert. Zudem wurden fehlende Daten aus den Patientenakten entnommen, die digital gescannt über das Krankenhaus-Informationssystem IS-H*med (Industry Solutions for Hospitals) aus SAP (SAP AG & Co. KG, Walldorf, Deutschland) abgefragt werden können. Bei allen Patienten, bei denen die behandelten Tumorgrößen nicht ausreichend im Radiologiebefund, der Patientenakte oder dem zugehörigen Operationsbericht dokumentiert waren, wurden diese in den originalen Computertomographie(CT)-Bildern nachgemessen.

Material und Methodik

Zusätzlich wurden zur Erfassung der Überlebenszeiten der Patienten deren Hausärzte angeschrieben. Abbildung (Abb.) 1 zeigt das Antwortformular, das an die Hausärzte geschickt wurde. Mit Hilfe der Nachsorgeuntersuchungen bzw. der Informationen der Hausärzte konnte ermittelt werden, ob die Patienten noch leben, bzw. wie lange deren Überlebenszeit nach der ersten RFA war. Die Daten konnten auch für die drei Patienten, die nicht durchgängig in der Nachsorge an unserem Klinikum erfasst waren, über deren Hausärzte ermittelt werden. Aufgrund unvollständiger bzw. ungenauer Angaben der Hausärzte konnten weiteren Daten (z. B. Todesursache) des Formulars nicht ausgewertet werden.

Alle ermittelten Daten wurden in einer zentralen Datenbank tabellarisch gesammelt (Excel, Microsoft, Unterschleissheim, Deutschland). Die Tabelle 1 zeigt, welche Daten im Einzelnen erhoben wurden.

Material und Methodik

INFORMATIONSBogen

Name:

Geburtsdatum:

Patient lebt



Letztes Beobachtungsdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

- Tumorfrei
- Rezidiv
- Metastasen

Patient verstorben



Todesdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

Todesursache:

- tumorbedingt
- andere (welche?)

- nicht bekannt

Bemerkungen: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Abb. 1 Antwortformular der Hausärzte.

Material und Methodik

Tabelle 1 Auflistung der erhobenen Daten. CT= Computertomographie, MRT= Magnetresonanztomographie, RFA= Radiofrequenzablation

Merkmal	Ausprägung / Verwendung
Geburtsdatum	Berechnung des Alters
Geschlecht	männlich / weiblich
Datum der ersten Ablation	Berechnung von Alter bei der ersten Ablation, Überlebenszeit, Auftreten von Rezidiven und neuen Metastasen
behandeltes Organ	Leber / Knochen / Niere
Tumorart	Primärtumor / Sekundärtumor, hepatozelluläres Karzinom / Metastase
Primärtumorart	kolorektal / nonkolorektal
maximaler Durchmesser in der Transversalen	Tumorgröße
Zugangsart	perkutan / intraoperativ
Anzahl der behandelten Herde in einer Sitzung	unifokal / multifokal
Komplikationen	Major-/ Minorkomplikationen
primäres Ergebnis	komplette / inkomplette Ablation unmittelbar post ablationem
Nachsorge	CT / MRT
endgültiges Ergebnis	komplette/ inkomplette Ablation nach frühestens 4 Wochen
Auftreten neuer Herde	Zeit bis zum Auftreten eines neuen Herdes nach erster RFA
Auftreten eines Lokalrezidivs	Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs nach RFA
Überleben in Tagen	Überlebenszeit nach erster RFA, 1-, 2-, 3-Jahres Überlebensrate, medianes Überleben
Anzahl der Therapien und Indikation für erneute Behandlung	Summe der durchgeführten RFAs, durchschnittliche Anzahl von Behandlungen pro Patient, Indikationen zur erneuten Behandlung
Zeitraum zwischen den Therapien = Latenz	Berechnung der Latenz in Tagen

2.3. Technik der RFA

2.3.1. Indikationsstellung

Die Indikation zur RFA wurde jeweils im interdisziplinären Dialog mit Kollegen der Chirurgie gestellt.

2.3.2. Bildgebung

Detektion der Herde, Diagnose und Indikationsstellung zur RFA wird am Universitätsklinikum Ulm mit Hilfe der kontrastverstärkten CT in Multidetektortechnik vorgenommen. In Einzelfällen wird die Bildgebung bei offenen Fragen mittels US und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt. Die eigentliche RFA (Nadelpositionierung und Kontrolle der Energieabgabe) wird entweder unter computertomographischer Führung oder intraoperativ durchgeführt. Zur postoperativen Kontrolle am Abend der Intervention und am Morgen des darauf folgenden Tages wird zusätzlich zum Ausschluss freier Flüssigkeit eine Sonographie gefordert.

Bei den regelmäßig stattfindenden Nachsorgeuntersuchungen (Schema siehe 2.4.) kommt wieder vor allem die kontrastverstärkte CT in Multidetektortechnik, aber auch zum Teil die MRT, und ergänzend der US zur Anwendung.

2.3.3. Anästhesie

Am Universitätsklinikum Ulm wird die Schmerzkontrolle während der RFA durch einen Anästhesisten durchgeführt. In der Regel wird die Behandlung in einer Kombination von Lokalanästhesie und systemischer Analgosedie (Remifentanyl, Ultiva, GlaxoSmithKline) vorgenommen. Nur in Ausnahmefällen wurde aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten oder auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten die RFA unter Intubationsnarkose durchgeführt.

2.3.4. Elektroden und Generator

Die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie arbeitet ausschließlich mit dem 18-G Cooled-tip System der Fa. Radionics (Burlington, USA), das heißt wie in der Einleitung beschrieben, mit Elektroden, die einen Durchmesser von 1,8 mm haben und intern mit gekühltem Wasser perfundiert werden, wobei sowohl die

Radionics Single (2 bzw. 3 cm abisolierte Spitze) als auch die Radionics Cluster (3 x 2,5 cm abisolierte Spitze) zur Anwendung kommen.

2.3.5. Die Ablationstechnik

2.3.5.1. Perkutaner Zugang

Nach nativen Suchschichten im CT wird der zu behandelnde Herd in der Leber identifiziert und ein geeigneter Zugangsweg festgelegt. Unter sterilen Kautelen werden daraufhin zunächst eine Infiltrationsanästhesie der Haut und eine erneute CT-Kontrolle zur Verifikation des gewählten Zugangsortes durchgeführt. Anschließend erfolgt die eigentliche Punktion mit der Radiofrequenz-(RF-) Elektrode unter repetitiver CT-Kontrolle und Repositionierung, bis die Elektrodenspitze sicher im Herd zu liegen kommt.

2.3.5.2. Intraoperativer Zugang

Beim intraoperativen Vorgehen wird die Leber vom Operateur so mobilisiert, dass ein direkter Zugang zum zu behandelnden Herd möglich ist. Daraufhin wird die Elektrode unter Palpation und ggf. intraoperativer Ultraschallkontrolle in den Herd vorgeschoben.

2.3.5.3. Eigentliche Ablation

Die reine Ablationsdauer beträgt zwölf Minuten. Zunächst wird die Ausgangsimpedanz festgehalten. In der ersten Minute wird langsam der Strom so gesteigert, dass eine Temperatur von 90°C im Gewebe in unmittelbarer Elektrodenspitzennähe erreicht werden kann (temperaturgesteuert). Daraufhin wird die interne Kühlung der Elektrode mit einer Perfusionspumpe aktiviert. Nach dem Absinken der Gewebetemperatur auf Werte unterhalb von 30°C wird der Strom so lange weiter erhöht, bis es zu keinem weiteren Abfall der Impedanz gegenüber dem Ausgangswert kommt (impedanzgesteuert). Dies wird für 11 min so gehalten. Während die Elektrode im Anschluss entfernt wird, erfolgt die Koagulation des Stichkanales mit niedriger Energie.

2.4. Nachsorge – Untersuchung auf Tumorrest, Rezidive und neu aufgetretene Herde

In der Regel konnten die Patienten (beim perkutanen Vorgehen) bereits am ersten postinterventionellen Tag entlassen werden. In der unmittelbar post ablationem durchgeführten Kontroll-CT sowie den sonographischen Nachuntersuchungen am Abend desselben Tages bzw. am ersten postinterventionellen Tag wurde der behandelte Herd auf Resttumorgewebe untersucht. Diese Diagnose wurde als primäres Ergebnis ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich jedoch noch keine endgültige Aussage über den Erfolg der RFA machen, da der Ablationsvorgang zur Entstehung von kleinen Bläschen führt. Diese imponieren im US echoreich und erschweren die Differenzierung zwischen Nekrose und Resttumorgewebe [29].

Die Nachsorge wurde wie folgt gehandhabt. Frühestens vier Wochen post interventionem wird die entstandene Nekrose kontrolliert und geklärt, ob der Tumor komplett abladiert wurde oder ob noch Resttumorgewebe vorhanden ist, da erst jetzt das Ergebnis per CT oder MRT definitiv darstellbar ist. Das Ergebnis dieser Nachsorgeuntersuchung wurde als endgültiges Ergebnis definiert.

Wurde der Verdacht auf Tumorgewebe am behandelten Herd weniger als 3 Monate nach der Ablation diagnostiziert, so wurde dies als Resttumorgewebe, und der Herd damit als nicht komplett abladiert, gewertet. Konnte Tumorgewebe an einem behandelten Herd erst mehr als 3 Monate nach der letzten RFA beobachtet werden, so wurde dies als ein Lokalrezidiv gewertet. Ebenso als Lokalrezidiv gewertet wurden Rezidive im Stichkanal.

Bei der Bestimmung der Lokalrezidivrate wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, bei denen mindestens ein Herd komplett abladiert wurde. Bei Patienten, bei denen die komplette Tumordestruktion erst nach der 2. RFA erzielt werden konnte, wurde zur Bestimmung der Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs mit dem Datum der 2. RFA gerechnet.

Anschließend werden Kontrollen bis zwei Jahre post interventionem halbjährlich durch Leber CT oder MRT angestrebt. Nach zwei Jahren wird der Kontrollabstand

von sechs Monate auf zwölf Monate erweitert. Tabelle 2 zeigt das Nachsorgeschema, wie es am Universitätsklinikum Ulm gehandhabt wird.

Tabelle 2 Nachsorgeschema nach [3]. CT= Computertomographie, MRT= Magnetresonanztomographie, US= Ultraschall

Zeit post interventionem	1 Tag	6-8 Wochen	6 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	Jährlich
Bildgebendes Verfahren	US	CT/MRT	CT/MRT	CT/MRT	CT/MRT	CT/MRT	CT/MRT

2.5. Statistik

Zur statistischen Auswertung oben genannter erhobener Daten wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Dabei wurden die Daten zusammengefasst und in übersichtlich gegliederten Tabellen geordnet. Mit Hilfe dieser Tabellen wurden dann charakteristische Kenngrößen wie Mittelwert, Median, Maximum, Minimum, relative und absolute Häufigkeiten oder Häufigkeitsverteilungen berechnet. Da bei Prozentwerten auf ganze Zahlen gerundet wurde, können sich bei der Summenbildung Abweichungen von bis zu 2% ergeben. Die beschreibende Statistik bietet die Möglichkeit zur Darstellung von Zusammenhängen zwischen Merkmalen zur Auswertung der erhobenen Daten. Der besseren Veranschaulichung der aus diesen Tabellen ersichtlichen Ergebnisse dienen Graphiken wie Balkendiagramme, Kreisdiagramme und Verteilungskurven.

Die Auswertung der Überlebenszeit und der Zeit bis zum erstmaligem Auftreten neuer Metastasen und Lokalrezidive nach der ersten RFA wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven vorgenommen. Mit Hilfe dieser wurde die mittlere Überlebensrate nach einem, zwei und drei Jahren bestimmt. Zu Berechnung der Überlebenszeit wurde das Datum der ersten RFA genommen. Ebenfalls mit Kaplan-Meier-Kurven wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der

Material und Methodik

Tumorgröße bzw. der Tumorart und der Überlebenswahrscheinlichkeit oder dem Auftreten von neuen Herden oder Lokalrezidiven gibt.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des log-rank Tests, des Vierfeldertests bzw. bei geringer Datenmenge mit dem Fishers Exact-Test auf Signifikanz überprüft. Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Die Durchführung dieser Tests zur Prüfung auf Signifikanz, wie auch die Herstellung von Boxwhiskers und von Kaplan-Meier-Kurven wurden mit dem Statistikprogramm Winstat (Microsoft, Unterschleissheim, Deutschland) vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden 52 Patienten betrachtet, die im Zeitraum vom 22.01.2001 bis 19.01.2005 am Universitätsklinikum Ulm mit insgesamt 87 RFAs behandelt wurden. Durchschnittlich erhielt jeder Patient 1,67 Behandlungen. Zwei Patienten erhielten mit 5 RFAs die max. Anzahl an Behandlungen. Neben der Behandlung von Läsionen in der Leber, wurde die RFA auch zur Tumorthherapie von Nieren- und Knochenmetastasen eingesetzt. Im oben genannten Zeitraum wurde bei 6% (3 von 52) der Patienten eine RFA an der Niere und bei 12% (6 von 52) der Patienten eine RFA am Knochen durchgeführt. Diese Behandlungen werden jedoch in dieser Studie nicht näher betrachtet.

Wie in Abb. 2 ersichtlich, wurden bei der Mehrzahl der RFAs (43 Patienten) Lebermalignome behandelt. Diese 43 Patienten bekamen insgesamt 76 Behandlungen.

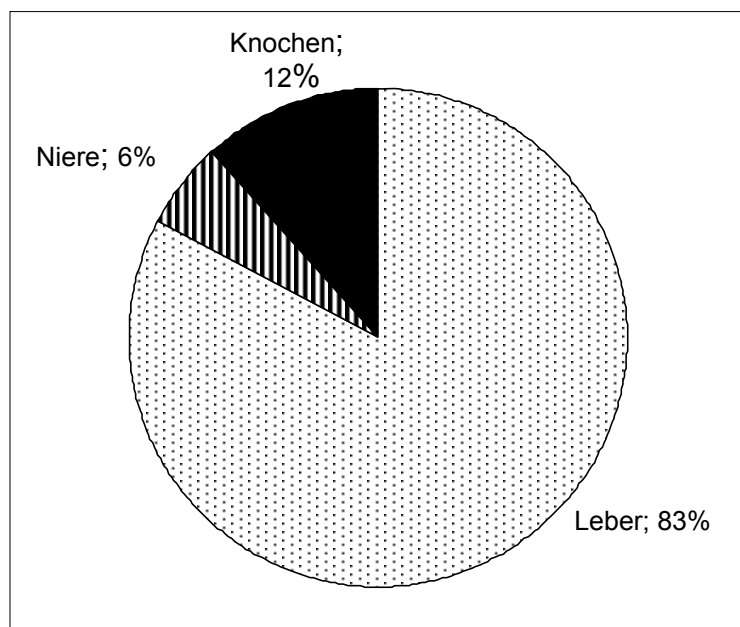


Abb. 2 Prozentuale Verteilung der Organe, an denen eine Radiofrequenzablation durchgeführt wurde. Anzahl (n)= 52

Die Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Behandlungen ist in Abb. 3 ersichtlich. 56% (24 von 43 Patienten) bekamen nur eine RFA, 26% (11 von 43 Patienten) bekamen zwei Behandlungen, 9% (4 von 43 Patienten) bekamen drei

Ergebnisse

Behandlungen, und jeweils 5% (2 von 43 Patienten) bekamen vier respektive fünf Behandlungen.

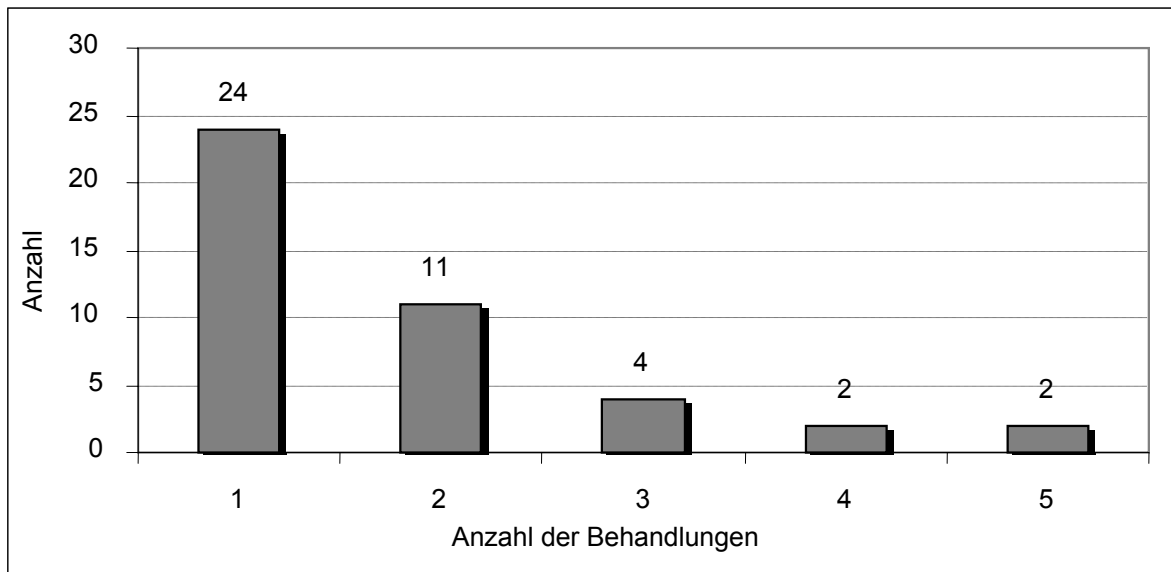


Abb. 3 Anzahl an Radiofrequenzablationen pro Patient.

Die 43 Patienten, bei denen im oben genannten Betrachtungszeitraum Lebermalignome mit einer RFA behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt ihrer ersten Behandlung zwischen 24 und 83 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 59 Jahre (Median 61). Die größte Gruppe (44%; 19 Patienten) der 43 Patienten, die an der Leber ablatiert wurden, befanden sich im Alter zwischen 61 und 70 Jahren. Die Altersverteilung wird in Abb. 4 veranschaulicht. Der Männeranteil lag bei 67%, der Frauenanteil bei 33%.

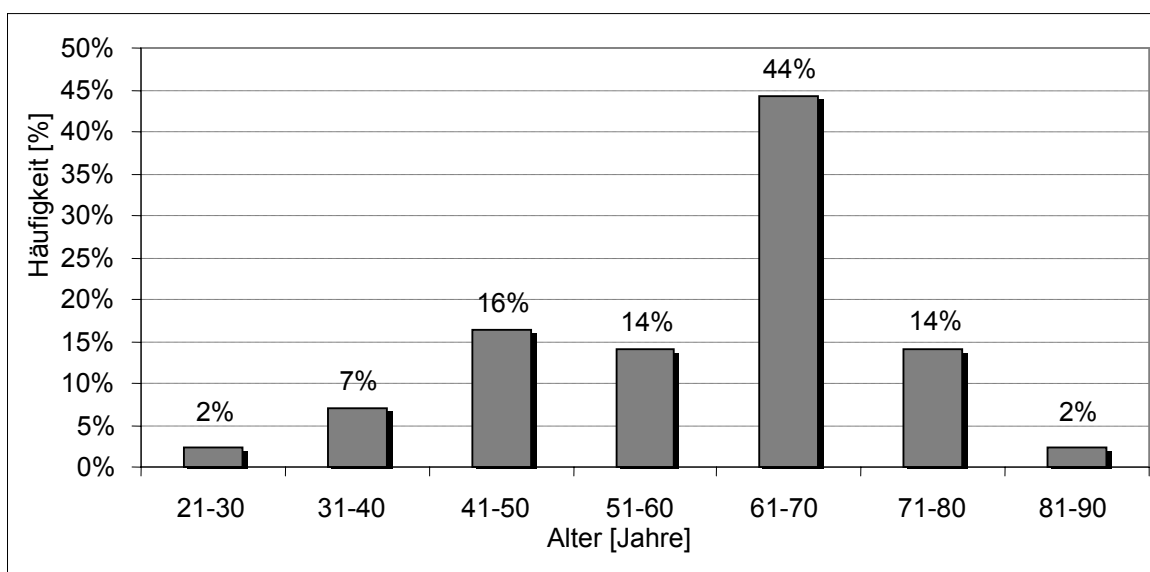


Abb. 4 Prozentuale Altersverteilung in Jahren. n=43

3.2. Indikationen zur minimalinvasiven Tumorthherapie mittels RFA

3.2.1. Tumorentitäten der behandelten Lebermalignome

Es wurden sowohl primäre Tumoren, d. h. hepatozelluläre Karzinome (HCCs), als auch sekundäre Tumoren, also Metastasen anderer nicht von den Hepatozyten ausgehenden Tumorentitäten, behandelt. Bei 19% (8 von 43 Patienten) wurden HCC-Herde behandelt, bei 81% (35 von 43 Patienten) handelte es sich um Leberfiliae verschiedener Primärtumorarten. Die prozentuale Verteilung der behandelten Ausgangstumorart ist in Abb. 5 graphisch dargestellt.

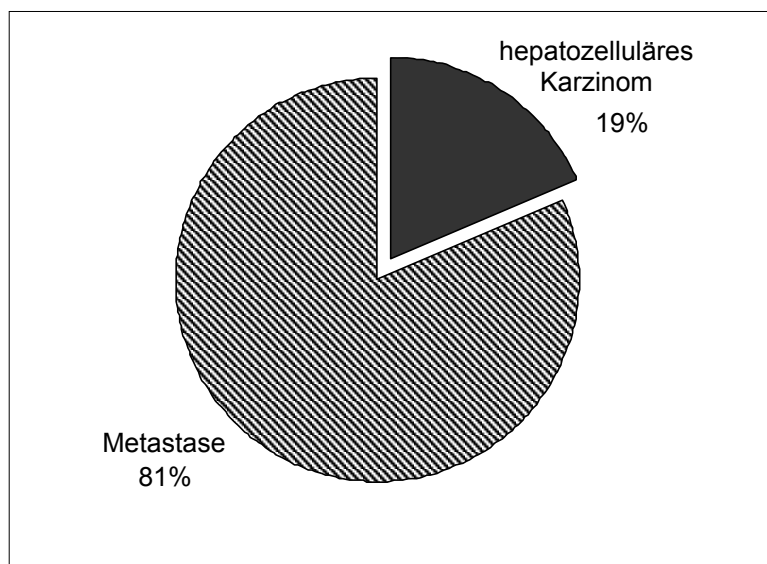


Abb. 5 Prozentuale Verteilung der behandelten Tumorart. n=43

Abb. 6 zeigt, von welchen Primärtumorentitäten die behandelten Filiae ausgingen. Bei der Mehrzahl der Patienten (63%; 22 von 35) mit Lebermetastasen wurden Filialisierungen eines kolorektalen Karzinoms behandelt. 6% (2 von 35) hatte ein Mammakarzinom, welches ebenfalls in die Leber metastasierte. Bei den restlichen 31% (11 von 35 Patienten) wurden Metastasen unterschiedlicher Ausgangstumoren behandelt, die jeweils nur einmal vorkamen. Neben Metastasen des kolorektalen Karzinoms wurden Filiae folgender Karzinome behandelt:

Larynx-Karzinom, Ovarial-Karzinom, Zervix-Karzinom, Pankreas-Karzinom, Bronchial-Karzinom, Desmoidal-Karzinom, Neuroektodermales Karzinom,

Ergebnisse

Neuroendokrines Karzinom, Leiomyosarkom, Duodenal-Karzinom und Ösophagus-Karzinom.

Bezogen auf alle Patienten mit malignen Läsionen in der Leber wurden bei 51% (22 von 43) Metastasen kolorektalen Ursprungs behandelt.

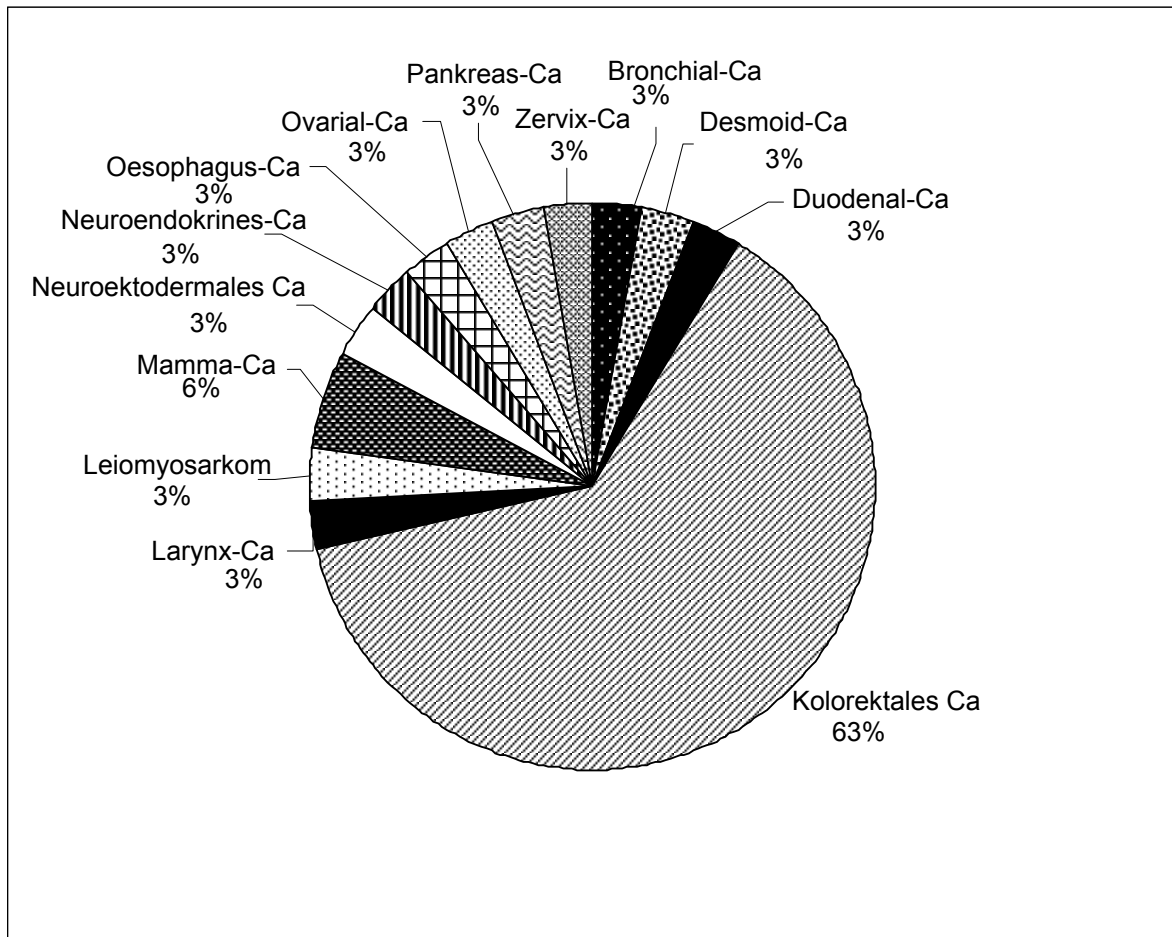


Abb. 6 Prozentuale Verteilung der Primärtumorentitäten aller behandelten Lebermetastasen. n=35; Ca= Karzinom

3.2.2. Zugangsart

Die RFA wird am Universitätsklinikum Ulm sowohl minimalinvasiv, das heißt perkutan unter bildgebender Kontrolle, als auch intraoperativ durchgeführt. Wie in Abb. 7 dargestellt, wurde die Mehrzahl (79%; 34 von 43 Patienten) der im oben genannten Zeitraum durchgeführten Erstbehandlungen minimalinvasiv durchgeführt. 21% (9 von 43 Patienten) der RFAs waren mit intraoperativer Vorgehensweise verbunden.

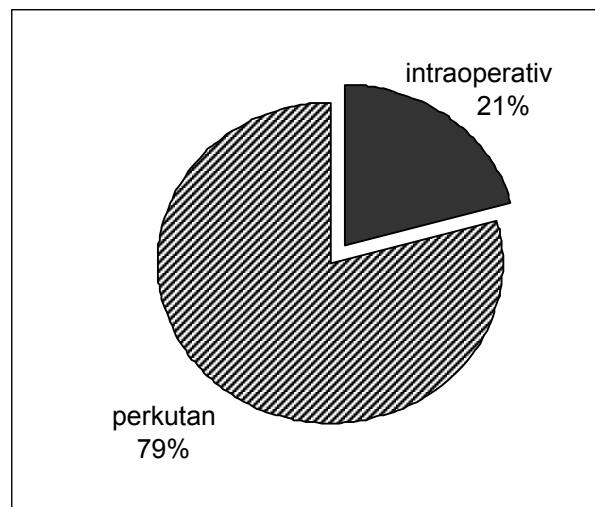


Abb. 7 Prozentuale Verteilung der angewandten Zugangsart. n=43

Betrachtet man nur solche Behandlungen, bei denen ein von Hepatozyten und Gallenwegen selbst ausgehender Tumor (HCC) abladiert wurde, so stellt man fest, dass 88% (7 von 8) aller RFAs perkutan durchgeführt wurden. Bei den Patienten, bei denen Metastasen behandelt wurden, überwiegt ebenfalls die perkutane Zugangsart (27 von 35 Behandlungen; 77%), wobei alle nicht kolorektalen Metastasen perkutan abladiert wurden. In der Gruppe der Metastasen, die auf einem kolorektalen Karzinom basierten wurde zu 64% (14 von 22 Behandlungen) perkutan abladiert. Das Überwiegen der perkutanen Zugangsart ist in Abb. 8 für die verschiedenen Ausgangstumorarten dargestellt.

Ergebnisse

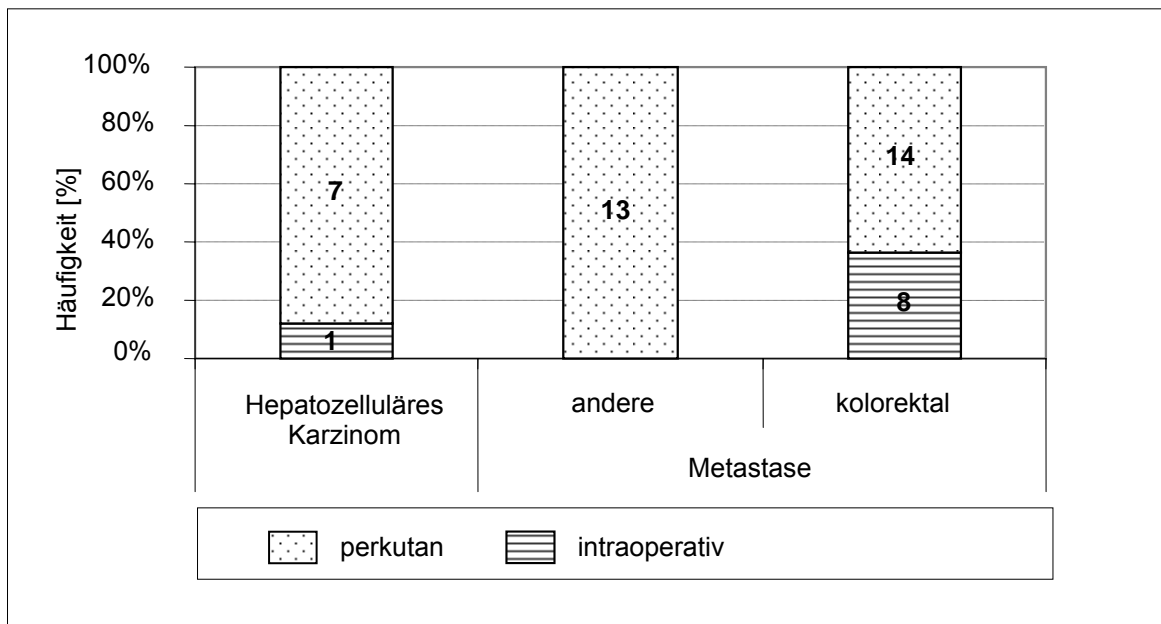


Abb. 8: Vergleich der Zugangsarten bei unterschiedlicher Ausgangstumorart.

3.2.3. Anzahl der behandelten Herde in einer RFA

Insgesamt wurden bei 43 Patienten 52 Tumorherde abladiert. Die max. Anzahl von behandelten Herden während einer Sitzung lag bei drei. Im Durchschnitt wurden 1,2 Herde in einer Sitzung behandelt. In den meisten Fällen (84%; 36 von 43) wurde in einer Sitzung ein Herd abladiert. In fünf Fällen wurden zwei Herde (12%) und in zwei Fällen drei Herde (5%) während einer Sitzung thermoabladiert. Bei Patienten mit HCC wurde in sieben (88%) Fällen ein Herd und einmal zwei Herde (13%) in einer RFA-Sitzung abladiert. Bei den 35 Patienten mit Metastasen wurde bei 29 Patienten ein Herd (83%), bei vier Patienten (11%) zwei Herde und bei zwei Patienten (6%) drei Herde abladiert. Bei Metastasen nonkolorektalen Ursprungs, wurde stets nur ein Herd abladiert. Wie in Abb. 9 ersichtlich, handelte es sich bei allen Patienten, bei denen zwei oder drei Herde in einer Sitzung abladiert wurden, mit einer Ausnahme, um Metastasen eines kolorektalen Karzinoms.

Ergebnisse

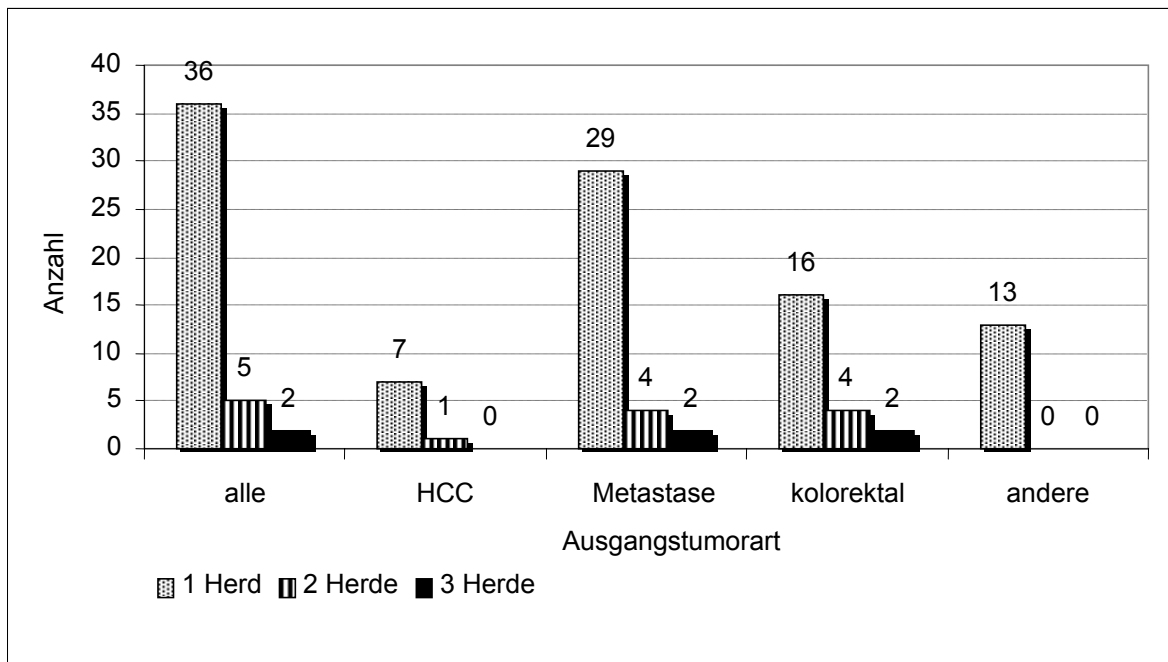


Abb. 9 Vergleich der Anzahl, der in einer Sitzung behandelten Herde bei HCCs, Metastasen eines kolorektalen Karzinoms und Metastasen anderer Primärtumorarten. HCC= hepatozelluläres Karzinom

Betrachtet man im Zusammenhang mit der Anzahl der in einer Sitzung abladierten Herde neben der Ausgangstumorart noch die jeweils gewählte Zugangsart, so fällt auf, dass bei den 2 Patienten, bei denen drei Herde in einer Sitzung abladiert wurden, die RFA intraoperativ durchgeführt wurde (Abb. 10). Bei 6 Patienten (67%) wurde ein Herd und bei 1 Patient wurden zwei Herde intraoperativ abladiert (Die Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtheit der intraoperativ behandelten Patienten n=9).

Bei perkutanem Zugang wurden dagegen nie mehr als zwei Herde in einer Sitzung abladiert. Bei drei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und bei einem Patient mit einem HCC wurden zwei Herde perkutan abladiert. Bei nonkolorektalen Metastasen wurde dagegen immer nur ein Herd in einer Sitzung abladiert. Insgesamt wurden bei perkutaner Zugangsart bei 88% (bei 30 von 34 Patienten) ein Herd und bei 12% (4 von 34 Patienten) zwei Herde bei einem Eingriff thermoabladiert.

Ergebnisse

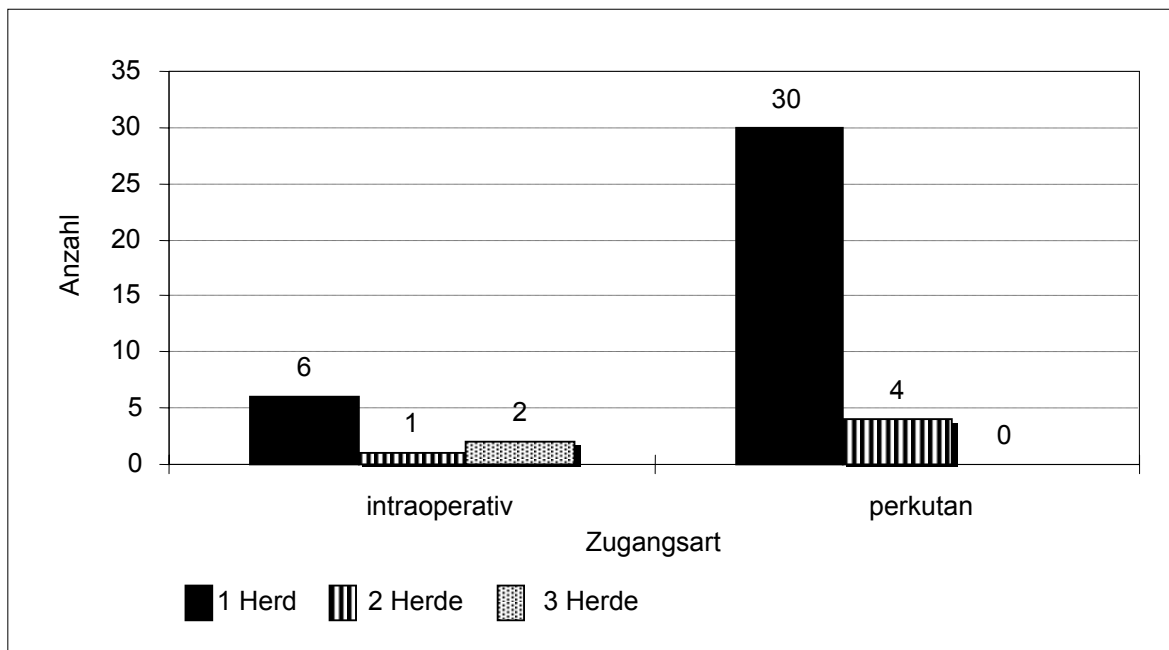


Abb. 10 Anzahl der behandelten Herde in einer Sitzung bei perkutaner und intraoperativer Vorgehensweise.

3.2.4. Tumorgröße

Die abladierten Herde hatten einen max. Durchmesser in der Transversalebene von mindestens 0,5 cm und höchstens 7,0 cm. (Mittelwert 2,5 cm, Median 2,2 cm). Wurde ein Herd pro Sitzung abladiert, lag das Ablationsmaximum bei 7,0 cm (Median 2,5 cm). Bei zwei bzw. drei abladierten Herden pro Sitzung lag das Maximum des max. transversalen Durchmessers bei 5 cm bzw. bei 2,6 cm, die Mittelwerte bei 2,1 und 2,0 cm (Median in beiden Fällen 2,0 cm).

In Abb. 11 ist die Häufigkeitsverteilung des max. Durchmessers in der Transversalebene ersichtlich. 38% (20 von 52) aller Herde wiesen einen max. Durchmesser in der Transversalebene von 1,1 - 2,0 cm auf, 35% (18 von 52) einen max. Durchmesser in der Transversalebene von 2,1 - 3,0 cm. Im Größenbereich kleiner oder gleich 1 cm lagen 8% (4 von 52). Insgesamt lagen 81% im Größenbereich ≤ 3 cm. Größere Herde wurden seltener abladiert. Einen max. Durchmesser in der Transversalen von 3,1 - 4,0 cm hatten 12% (6 von 52). 6% (3 von 52) aller Herde lagen zwischen 4,1 - 5,0 cm und 2% (1 von 52) hatten einen max. Durchmesser in der Transversalen von mehr als 5 cm.

Ergebnisse

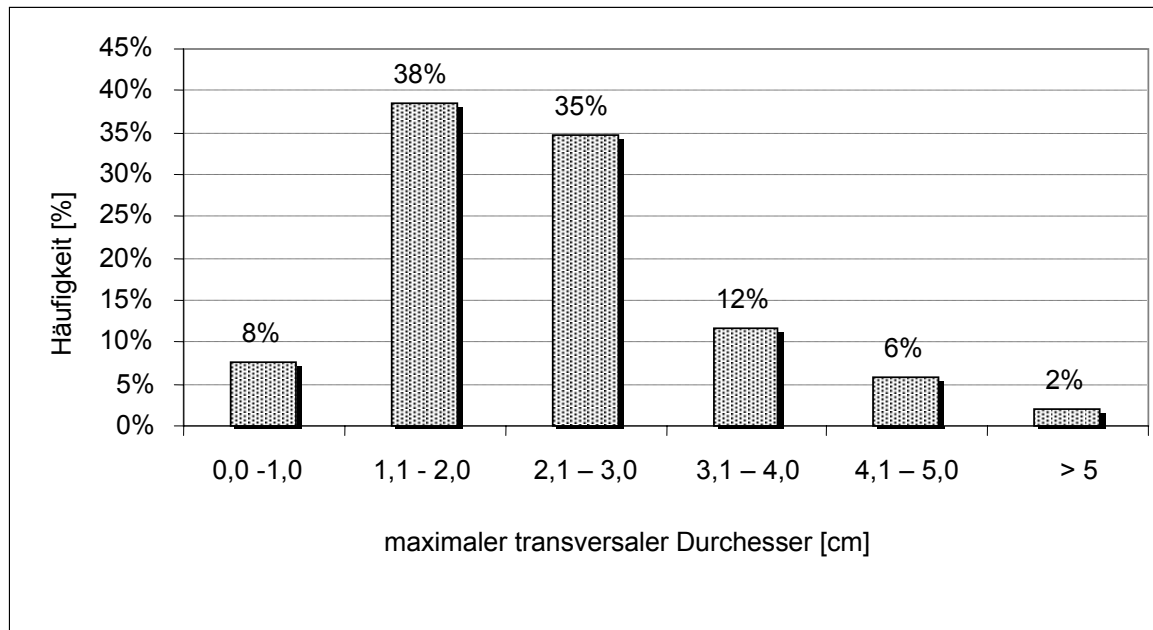


Abb. 11 Prozentuale Verteilung des maximalen Durchmessers in der Transversalen aller behandelten Herde. n=52

Zieht man zusätzlich die Zugangsart (intraoperativ oder perkutan) in Betracht, so lässt sich folgendes feststellen (Abb. 12):

Der kleinste behandelte Herd bei intraoperativer Zugangsart hatte einen Durchmesser von 1,0 cm, der größte von 5,0 cm. Der größte behandelte Herd ging von einem kolorektalen Karzinom aus. Der Mittelwert betrug in dieser Patientengruppe 2,4 cm (Median 2,3 cm).

Bei den perkutan durchgeführten RFAs hingegen lag der max. behandelte Durchmesser bei 7,0 cm. Hierbei handelte es sich um eine Metastase kolorektalen Ursprungs. In der Patientengruppe, bei der die RFA perkutan durchgeführt wurde, lag der Mittelwert des max. Durchmessers in der Transversalebene aller behandelten Herde bei 2,5 cm (Median 2,2 cm).

Ergebnisse

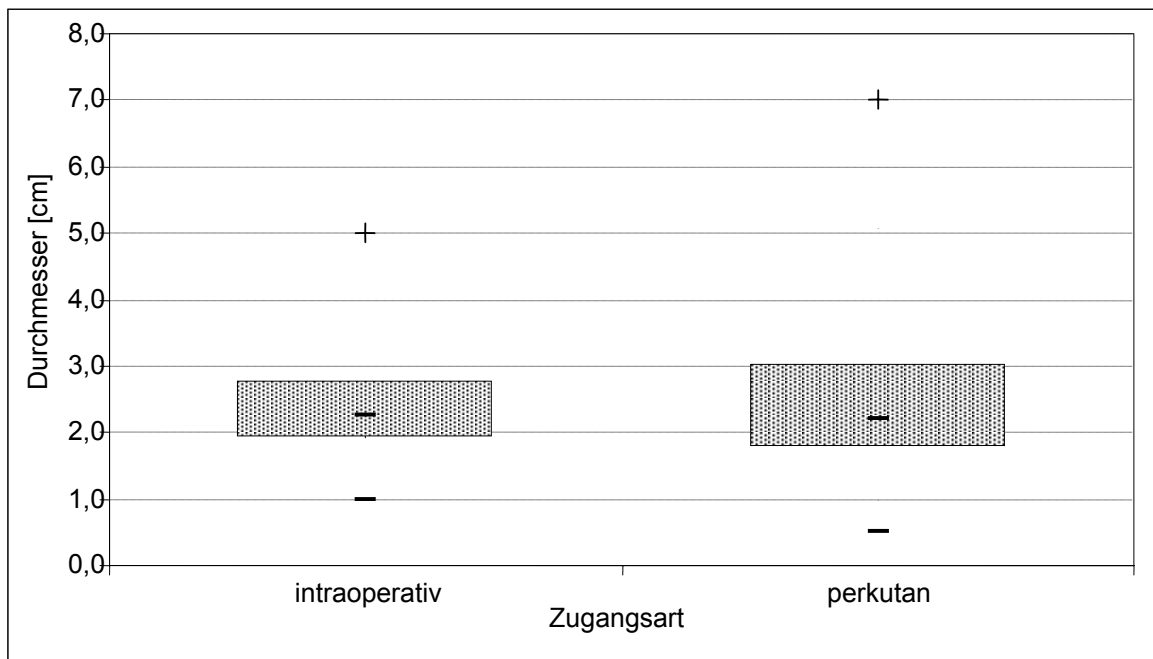


Abb. 12 Maximum (+), Median und Minimum (-) des maximalen transversalen Durchmessers bei perkutaner und intraoperativer Zugangsart. Die Boxen werden durch das 25%- und 75%-Quantil begrenzt, der Median ist in der Mitte eingezeichnet. n=52

Bei intraoperativer Zugangsart hatten 5 (36%) der 14 intraoperativ behandelten Herde einen max. Durchmesser in der Transversalebene zwischen 1,1 - 2,0 cm, 43% (6 von 14) zwischen 2,1 - 3,0 cm, 7% (1 von 14) zwischen 4,1 - 5,0 cm und 14% (2 von 14) zwischen 0,0 - 1,0 cm. Es wurden keine Herde zwischen 3,1 – 4,0 cm und > 5,0 cm intraoperativ behandelt.

Bei perkutaner Zugangsart lagen 39% (15 von 38) zwischen 1,1 - 2,0 cm, 32% (12 von 38) zwischen 2,1 - 3,0 cm, 16% (6 von 38) lagen zwischen 3,1 - 4,0 cm, 5% (2 von 38) zwischen 0,0 - 1,0 cm und 4,1 - 5,0 cm und 3% (1 von 38) > 5 cm.

In Abb. 13 ist die Größenverteilung bei perkutaner und intraoperativer Zugangsart ersichtlich.

Ergebnisse

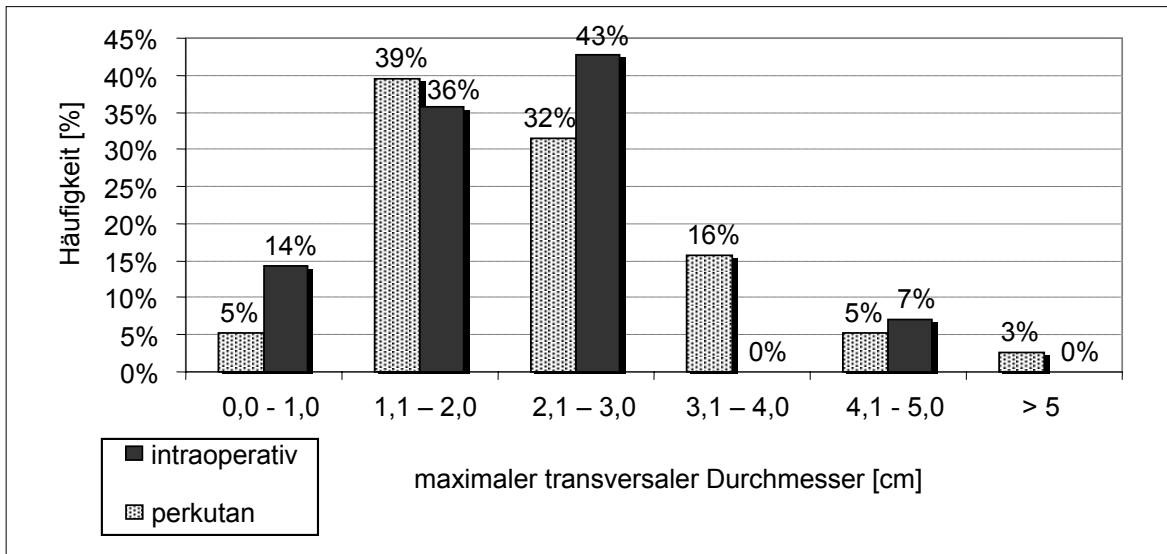


Abb. 13 Prozentuale Verteilung des maximalen transversalen Durchmessers bei perkutaner (n= 38) und intraoperativer (n=14) Zugangsart.

Betrachtet man die Größe in Bezug auf die Ausgangstumortypen, lässt sich, wie in Abb. 14 veranschaulicht, folgendes feststellen: Bei Metastasen kolorektalen Ursprungs hatte der größte behandelte Tumor einen max. Durchmesser von 7,0 cm, bei den nonkolorektalen Metastasen lag dieser Wert bei 4,0 cm, der Median dieser Subgruppen unterscheidet sich kaum (2,0 cm und 2,1 cm). Bei der Subgruppe der HCCs hatte der größte Tumor einen max. Durchmesser in der Transveralen von 5,0 cm (Median 3,0 cm).

Ergebnisse

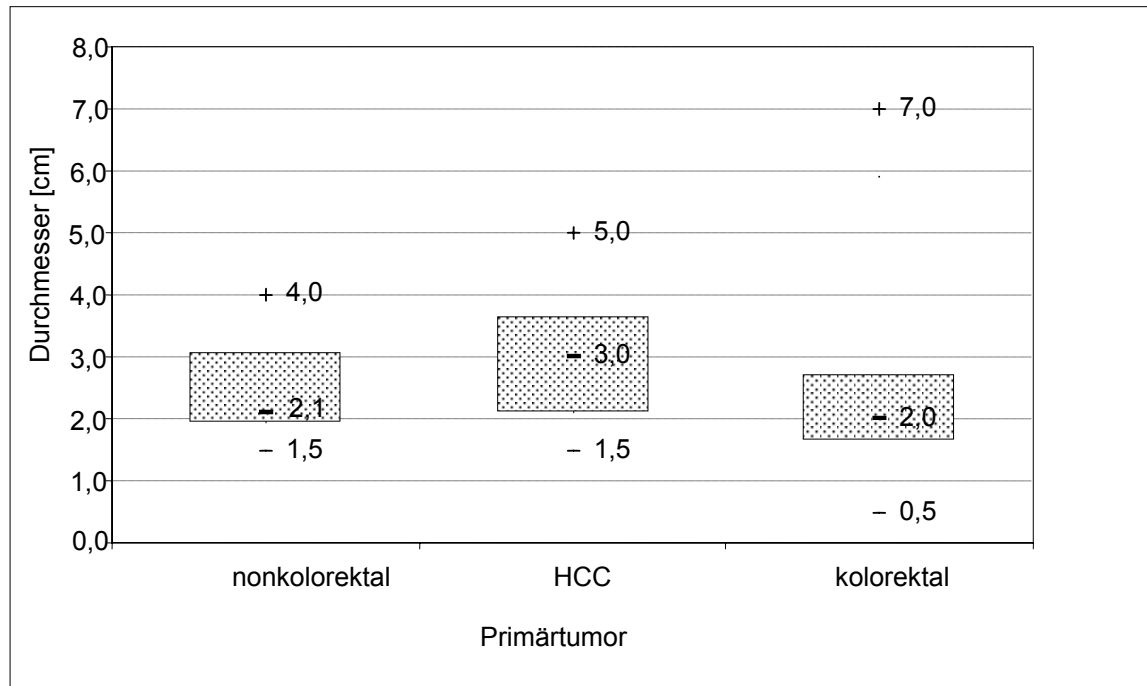


Abb. 14 Minimum (-), Median und Maximum (+) des maximalen Durchmessers in der Transversalen für HCCs und Metastasen kolorektalen und nonkolorektalen Ursprungs. Die Boxen werden durch das 25%- und 75%-Quantil begrenzt, der Median ist in der Mitte eingezeichnet. HCC= hepatozelluläres Karzinom

3.3. Ablationsergebnis nach erster RFA

3.3.1. Primäres Ergebnis der Behandlungen

Bei 33 von 52 behandelten Herden konnte bezüglich des Ablationserfolges eine Beurteilung unmittelbar post interventionem durchgeführt werden. In dieser Subgruppe sah das Ergebnis wie folgt aus:

73% (24 von 33 Herden) der unmittelbar post interventionem beurteilten Nekroseareale wurden als komplett abladiert beurteilt, bei 27% (9 von 33) bestand V. a. (Verdacht auf) Resttumorgewebe.

3.3.2. Ergebnis bei der ersten Nachsorgeuntersuchung = endgültiges Ergebnis der Behandlung

40 Patienten kamen zur Nachsorge in unsere Klinik. Die restlichen 3 Patienten wurden aufgrund großer Distanz ihres Wohnortes von der Universitätsklinik Ulm von einer nahe gelegenen Klinik oder ihrem Hausarzt betreut. Bei 23 von diesen

Ergebnisse

40 Patienten (58%) konnten bei der ersten Nachuntersuchung nach der ersten Behandlung **alle** abladierten Herde, unabhängig davon, wie viele Herde behandelt wurden, als vollständig nekrotisiert beurteilt werden.

Von allen Herden (insgesamt 48) der 40 Patienten, die im Rahmen des Nachsorgeprogrammes untersucht wurden, waren 65% (31 von 48 Herden) vollständig abladiert. Bei 35% (17 von 48) blieb Resttumorgewebe zurück. Bei 4 Herden, die nach der ersten Ablation nicht erfasst werden konnten, wurde bei einer zweiten Ablation eine vollständige Nekrose erzielt. Nach einer zweiten RFA waren 73% (35 von 48) aller Herde erfolgreich durch RFA therapiert.

3.3.3. Ergebnis in Bezug auf abladierte Größe:

Zur Auswertung des Ablationsergebnisses nach der ersten Behandlung unter Berücksichtigung des max. Durchmessers in der Transversalebene wurden die abladierten Tumoren in zwei Größenkategorien eingeteilt. Zu unterscheiden sind Tumoren mit einem max. Durchmesser in der Transversalebene von 0,0 cm bis einschließlich 3,0 cm und solche mit einem max. Durchmesser in der Transversalen von größer als 3,0 cm (>3,0 cm bis 7,0 cm).

Wie in Abb. 15 graphisch veranschaulicht, wurde bei Herden mit einer Größe von 0,0 - 3,0 cm mit 69% (27 von 39 Herden waren komplett abladiert) ein besseres Ergebnis erreicht. Bei den Herden mit einem Durchmesser vom mehr als 3,0 cm konnten hingegen nur 44% (4 von 9) komplett abladiert werden. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

Ergebnisse

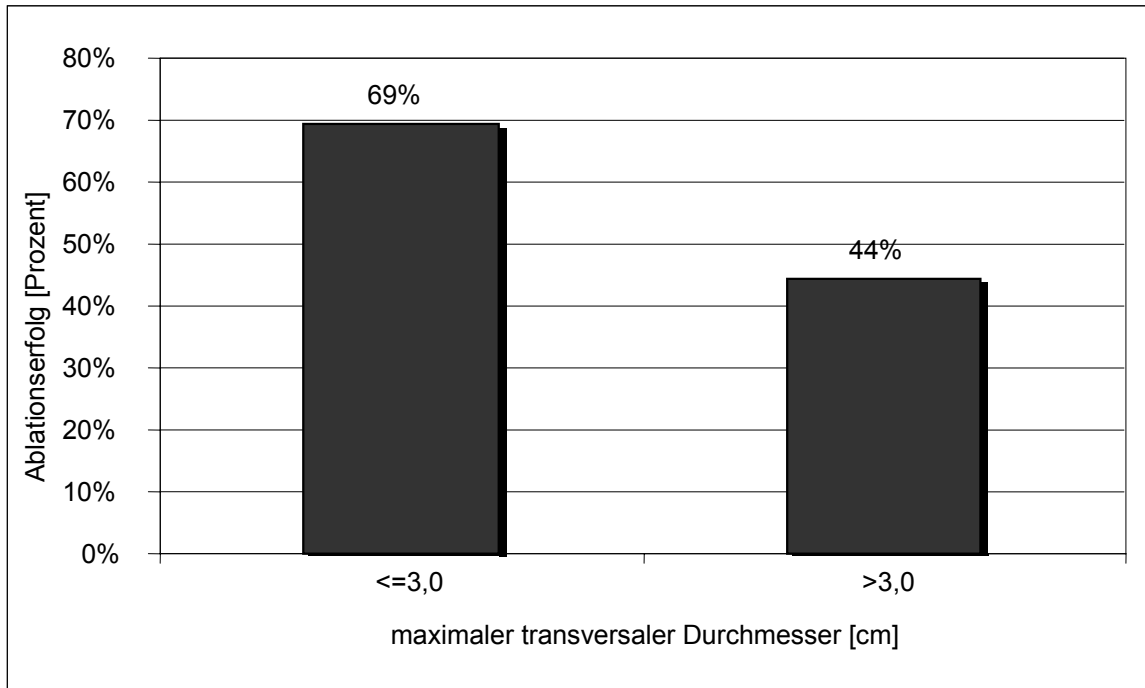


Abb. 15 Prozentsatz an kompletter Ablation bei maximalem Durchmesser von ≤ 3 cm und >3 cm. ($p=0.15$); 0-3 cm ($n=39$); >3 cm ($n=9$)

Wie in Abb. 16 gezeigt, wurden bei einem Durchmesser von 3,1 - 4,0 cm 60%, bei einem Durchmesser von 4,1 - 5,0 cm 33% vollständig ablatiert. Ein Herd mit einem max. Durchmesser in der Transversalebene von 7 cm konnte nicht komplett zerstört werden.

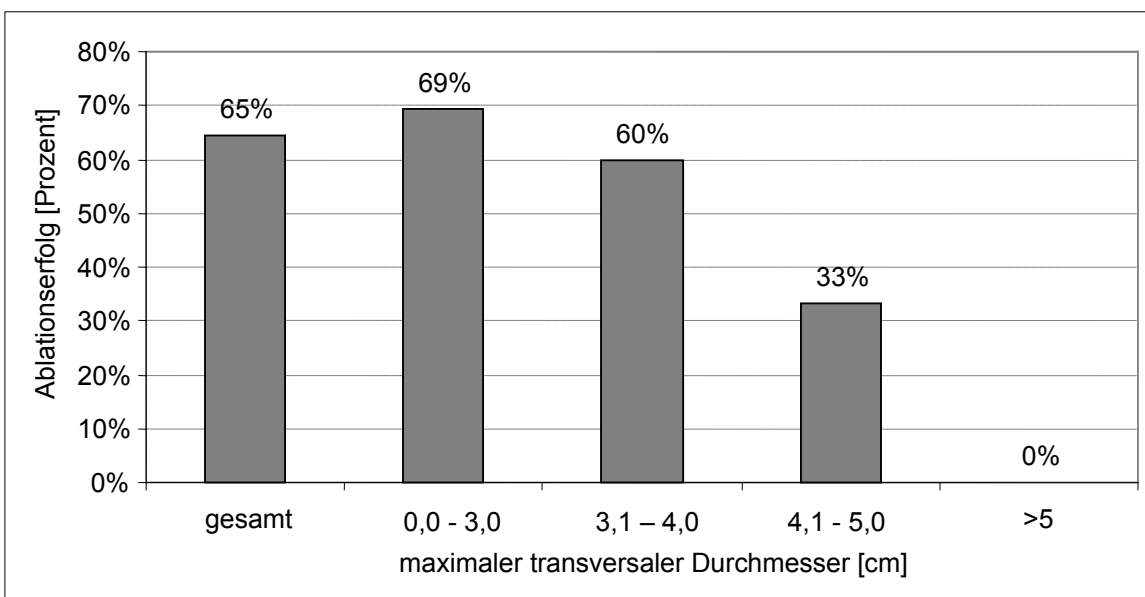


Abb. 16 Darstellung des Ablationserfolges nach erster Radiofrequenzablation abhängig von der Tumorgröße. $n(\leq 3 \text{ cm})= 39$; $n(3,1 - 4,0 \text{ cm})= 5$; $n(4,1 - 5,0 \text{ cm})= 3$; $n(>5 \text{ cm})= 1$

Ergebnisse

3.3.4. Ergebnisse in Bezug auf die Tumorart und die angewandte Zugangsart

Bei der Behandlung von HCCs wurde zu 56% (5 von 9) eine komplette Tumordestruktion beobachtet, bei den Metastasen dagegen konnten 67% (26 von 39) der behandelten Herde komplett zerstört werden. Bei Metastasen kolorektalen Ursprungs waren 70% (19 von 27), nonkolorektalen Ursprungs 58% (7 von 12) nach der ersten RFA komplett destruiert.

Betrachtet man nun das Ablationsergebnis aller Herde, die im Größenbereich $\leq 3,0$ cm lagen, so lässt sich feststellen, dass bei der Behandlung von Metastasen kolorektalen Ursprungs 75% (18 von 24 Herden) bei der ersten Nachsorgeuntersuchung resttumorfrei waren. Bei Metastasen nonkolorektalen Ursprungs waren 60% (6 von 10) aller Herde in der ersten Nachsorgeuntersuchung vollständig zerstört. Bei den HCCs wurde von allen behandelten Herden $\leq 3,0$ cm 60% (3 von 5) komplett zerstört.

Bei den Herden, die einen max. Durchmesser in der Transversalen von mehr als 3 cm hatten, wurden bei den HCCs und Metastasen nicht kolorektalen Ursprungs jeweils 50% (2 von 4 bzw. 1 von 2) komplett abladiert. Bei Herden kolorektalen Ursprungs wurden 33% (1 von 3) vollständig zerstört. In Abb. 17 ist dies graphisch dargestellt, allerdings ist keines dieser Ergebnisse als signifikant zu werten.

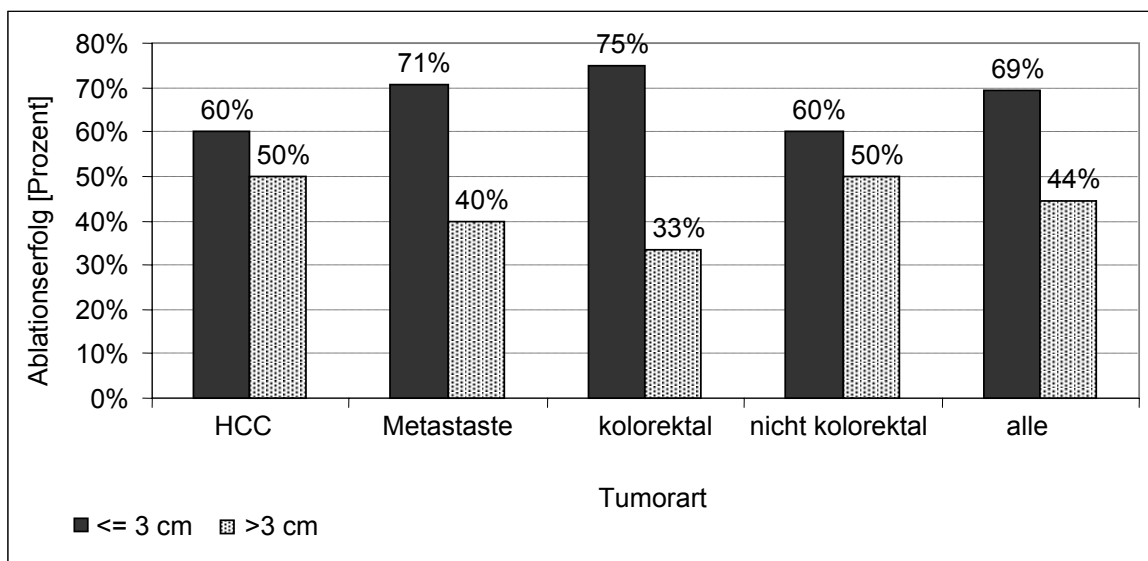


Abb. 17 Prozentsatz an kompletten Ablationen bei unterschiedlicher Ausgangstumorart für die Größenbereiche ≤ 3 cm und > 3 cm. $p(> 3 \text{ cm}) = 0,61$, $p(\leq 3 \text{ cm}) = 0,89$; HCC= hepatozelluläres Karzinom

Ergebnisse

Betrachtet man die Ergebnisse in Zusammenhang mit der jeweils angewandten **Zugangsart**, lässt sich Folgendes feststellen (Abb. 18):

Der größte komplett abladierte Tumor bei perkutaner Zugangsart war eine Metastase eines kolorektalen Karzinoms und hatte einen Durchmesser von 4,7 cm. Der mittlere Durchmesser aller komplett abladierten Herde betrug 2,4 cm (Median 2,4 cm). Bei intraoperativem Vorgehen hatte der größte komplett abladierte Tumor nur einen Durchmesser von 3,0 cm, der mittlere Durchmesser aller komplett abladierten Herde lag jedoch bei 2,3 cm (Median 2,5 cm).

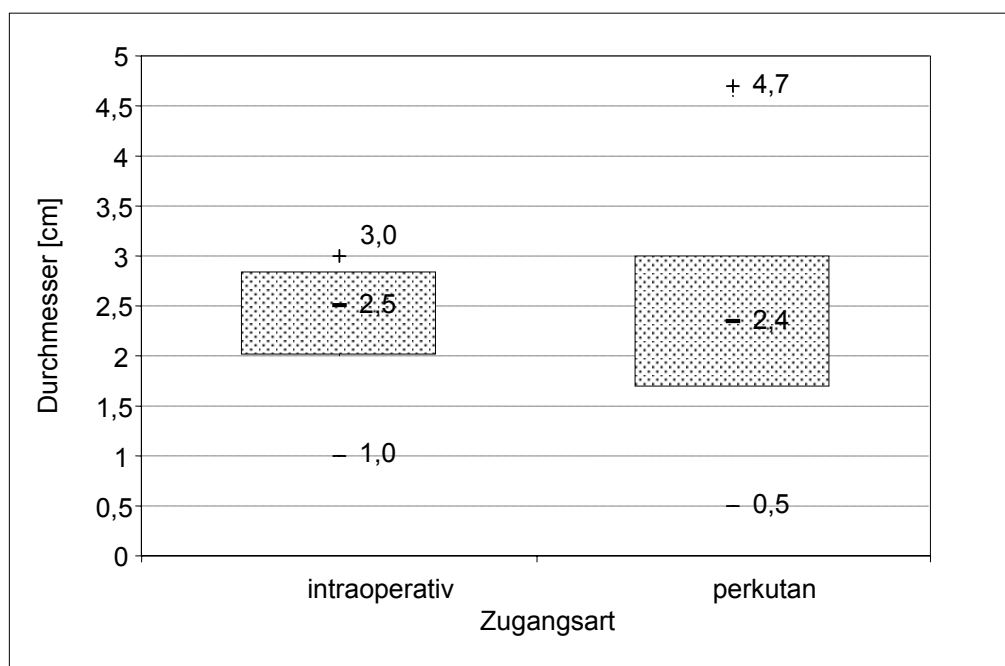


Abb. 18 Minimum (-), Maximum (+) und Median des maximalen transversalen Durchmessers der komplett abladierten Herde bei intraoperativer und perkutaner Zugangsart. Die Boxen werden durch das 25%- und das 75%-Quantil begrenzt, der Median ist in der Mitte eingezeichnet.

Bei den intraoperativ behandelten Herden lag das Gesamtergebnis für alle Herde bei 82% (9 von 11 Herden). Hierbei konnten bei Tumorgrößen $\leq 3,0$ cm 90% komplett abladiert werden (9 von 10). Ein Tumor lag im Größenbereich von mehr als 5,0 cm. Dieser wies in der Nachuntersuchung noch Resttumorgewebe auf.

Bei den perkutan abladierten Herden wurde ein Gesamterfolgsergebnis von 60% (22 von 37) erreicht. Bei einer Tumorgröße von 0,0 - 3,0 cm konnte hier bei 62% (18 von 29) eine komplette Ablation erreicht werden. Herde mit einem Durchmesser >3 cm wurden zu 50% (4 von 8) komplett abladiert. In Abb. 19 ist

Ergebnisse

das Ablationsergebnis bei intraoperativer und perkutaner Zugangsart graphisch dargestellt.

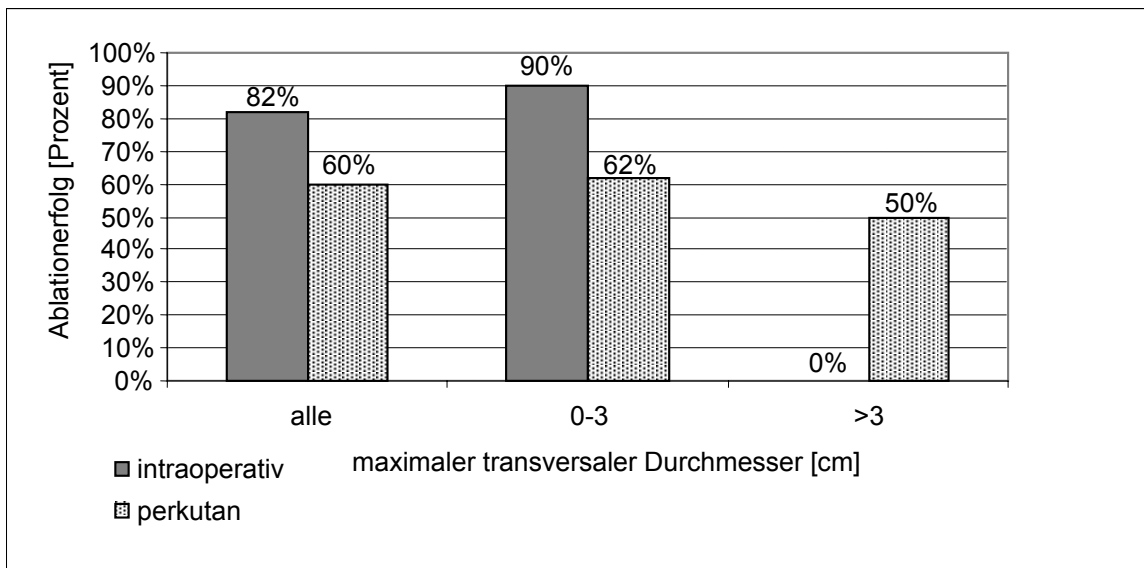


Abb. 19 Ablationserfolg bei intraoperativer und perkutaner Zugangsart unter Berücksichtigung der maximalen Durchmesser in der Transversalebene. $p(<=3)=0,10$; $p(>3)=0,55$; $p(\text{gesamt})=0,16$

3.4. Latenz zwischen 2 Behandlungen

Im oben genannten Zeitraum wurden 76 RFAs bei 43 Patienten durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Behandlungen sieht wie folgt aus: 56% (24 von 43) bekamen nur eine RFA, 26% (11 von 43) der Patienten bekamen zwei Behandlungen, 9% (4 von 43) bekamen drei, und jeweils 5% (2 von 43) der Patienten bekamen vier respektive fünf Behandlungen.

Bei den Patienten, die mehrere RFAs bekamen, lag der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen zwei Behandlungen bei 93 Tagen, er betrug mindestens ein Tag und max. 390 Tage (Median 49 Tage). Für den Zeitraum zwischen erster und zweiter Behandlung trifft folgendes zu: Maximum 329 Tage, Minimum 1 Tag, Median 44 Tage.

Bei Patienten mit drei oder mehr Behandlungen lag die mediane Latenz zwischen zweiter und dritter Behandlung bei 95 Tagen, mindesten lag ein Tag und max. 390 Tage zwischen dem zweiten und dritten Eingriff. Bei den Patienten mit vier RFAs betrug der zeitliche Abstand zwischen dritter und vierter Ablation mindestens 35

Ergebnisse

Tage. Der Median betrug 95 Tage, der größte zeitliche Abstand in dieser Gruppe 222 Tage. Bei den Patienten mit fünf RFAs liegt der mediane Abstand der vierten und fünften Behandlung bei 50 Tagen, max. lagen 63 Tage und mindestens 37 Tage zwischen der vierten und fünften Thermoablation. (Abb. 20)

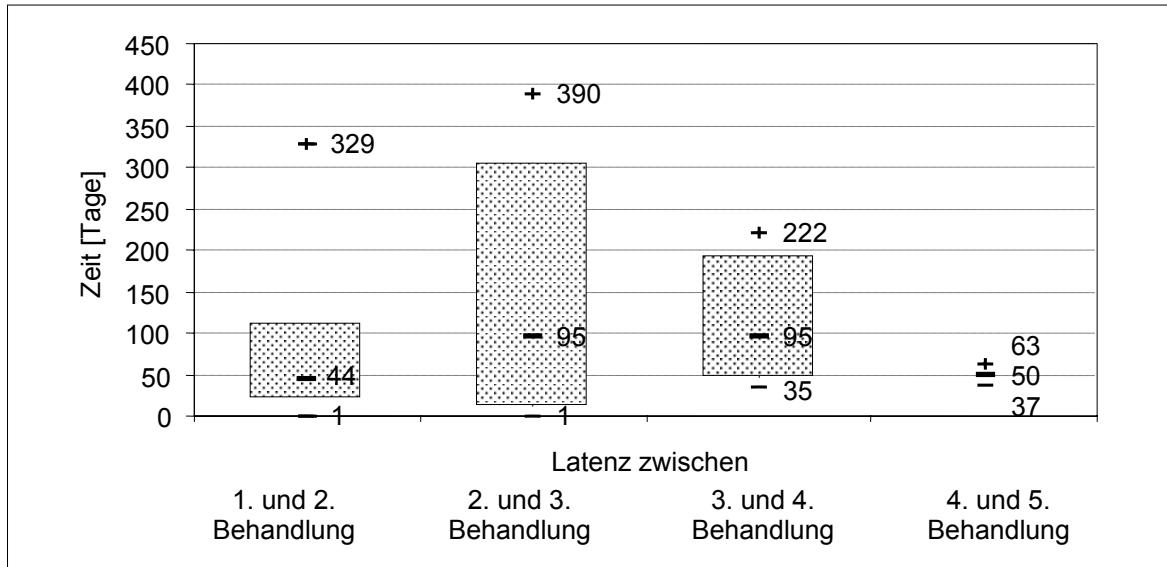


Abb. 20 Zeitraum zwischen den Behandlungen in Tagen: Maximum (+), Minimum (-), Median. Die Boxen werden durch das 25%- und 75% -Quantil begrenzt, der Median ist in der Mitte eingezeichnet.

Abb. 21 verdeutlicht, dass bei der zweiten Behandlung vorwiegend weitere Herde (in 8 von 19 Fällen) behandelt wurden, die bereits vor der ersten RFA bekannt waren. Etwas weniger häufig (6 von 19 Fällen) wurden Tumorreste, die bei der ersten RFA nicht komplett ablatiert werden konnten, thermoablatiert. In 5 von 19 Fällen wurden neu aufgetretene Metastasen behandelt. Betrachtet man die dritte und vierte RFA, so lässt sich feststellen, dass vor allem (in 6 von 12 Fällen) neu aufgetretene Herde ablatiert wurden. Zwei Patienten bekamen fünf Behandlungen. Bei einem Patient wurde ein Rezidiv, bei dem anderen ein neuer Herd behandelt.

Ergebnisse

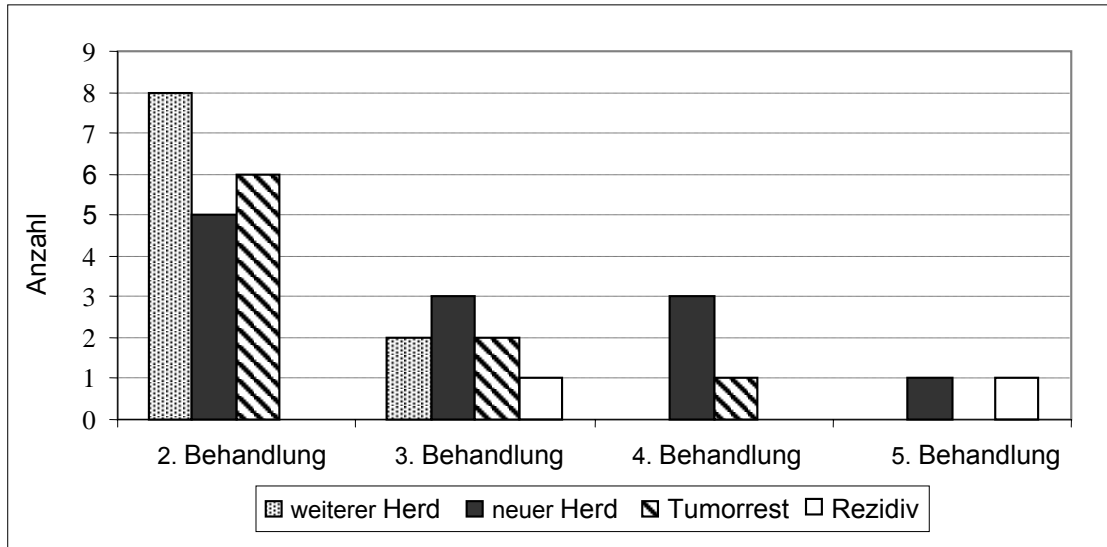


Abb. 21 Häufigkeit der Diagnosen: „weiterer Herd“, „neuer Herd“, „Tumorrest“ und „Rezidiv“ als Ursache für weitere Thermoablationen.

3.5. Rezidivrate

40 der 43 Patienten kamen regelmäßig nach oben genanntem Nachsorgeschema zu Nachsorgeuntersuchungen in unsere Klinik. Von 3 Patienten gibt es keine Nachsorge-daten, da sie sich dem Follow-Up an unserer Klinik entzogen haben. Diese Patienten gehen nicht in die Statistik ein. Der Follow-Up reicht von 4,7 Monate bis 44 Monate nach dem Datum der ersten Ablation. (Mittelwert 20,7 Monate, Median 19,4 Monate). In Abb. 22 ist für jeden Patienten die Dauer des Nachsorgeintervalles zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten dargestellt.

Ergebnisse

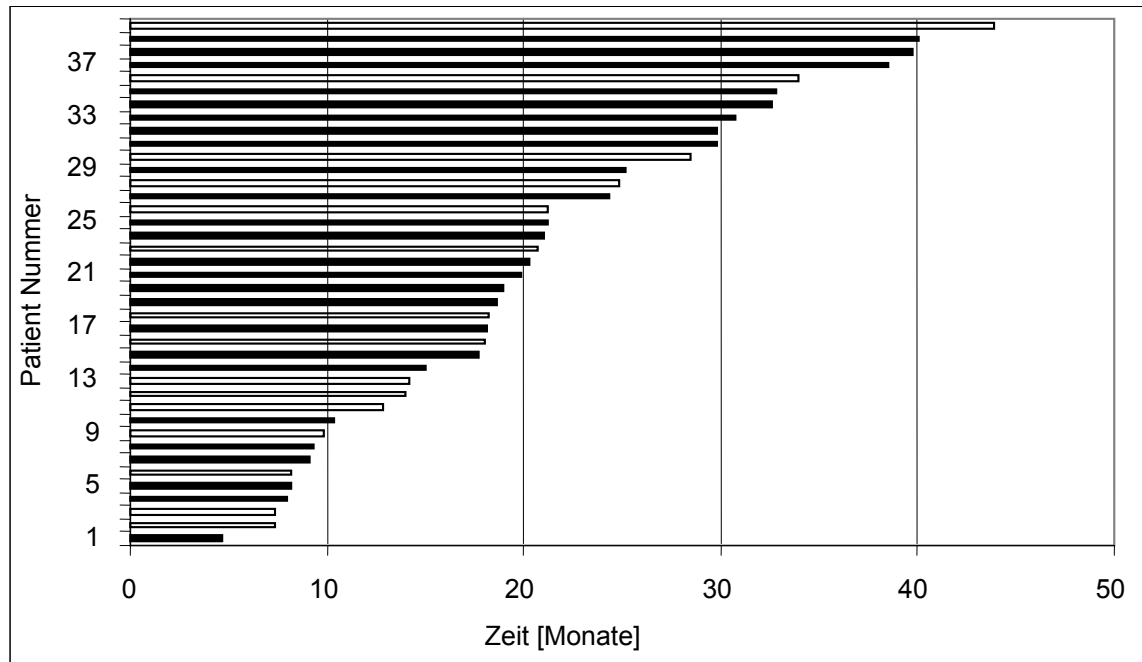


Abb. 22 Beobachtungsdauer der 40 Patienten in Monaten. ■= zensiert
□= gestorben

Zur Bestimmung der Rezidivrate wurden nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens ein Herd komplett abladiert wurde. Das waren 28 Patienten. Bei 4 dieser 28 Patienten wurde die komplette Ablation eines Herdes erst nach einer 2. RFA erzielt, sodass hier mit dem Datum der 2. RFA gerechnet wurde. Bei 18% (5 von 28) dieser Patienten konnten im oben genannten Nachsorgezeitraum Lokalrezidive der abladierten Herde festgestellt werden. Bei einem dieser Rezidive handelte es sich um eine Stichkanalmetastase, ein weiteres Rezidiv im Stichkanal wurde bei einem Patienten beobachtet, bei dem der behandelte Herd zuvor nicht komplett abladiert werden konnte. Nach 6 Monaten konnten bereits 60% (3 von 5), nach 8 Monaten 100% aller beobachteten Lokalrezidive beobachtet werden. Mehr als 8 Monate nach der ersten RFA wurde kein Lokalrezidiv mehr festgestellt. In Abb. 23 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten von Rezidivmetastasen dargestellt.

Ergebnisse

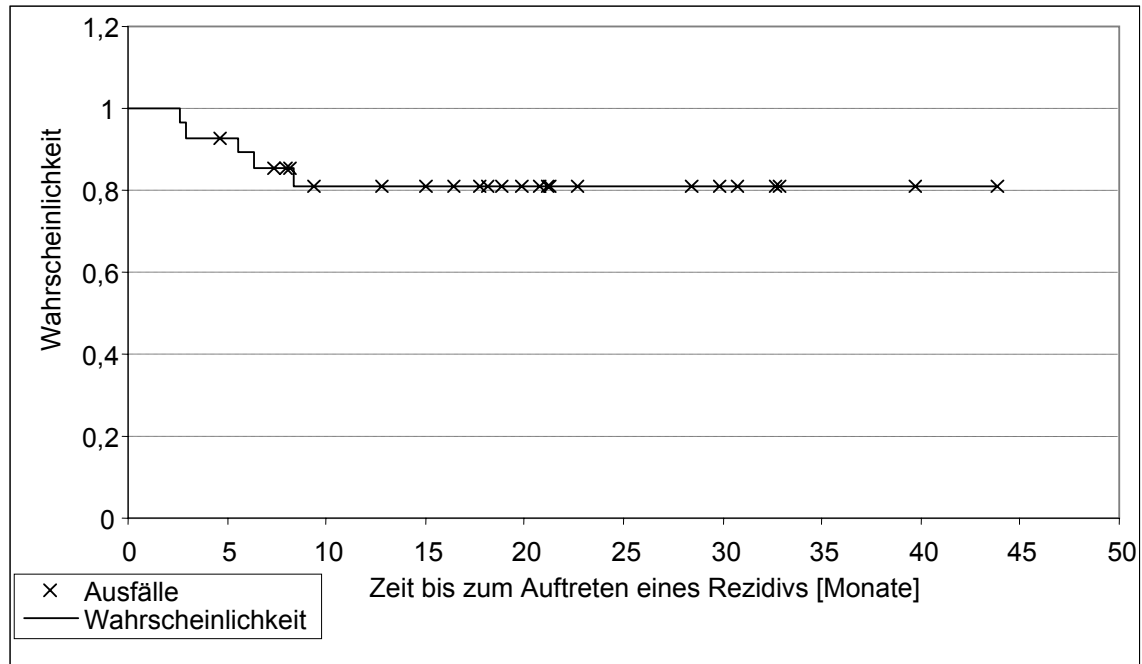


Abb. 23 Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Monaten. n=28

3.5.1. Rezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorart und der Zugangsart

Bezüglich des Auftretens von Rezidiven konnte mit der angewandten Zugangsart kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,93$).

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Ausgangstumorart lässt sich folgendes feststellen: Bei den 5 Patienten mit einem HCC ist im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv aufgetreten, 30% (3 von 10) aller Patienten mit einem nonkolorektalen Karzinom bekamen ein Rezidiv. Bei den Patienten mit einem kolorektalen Karzinom wurde bei 15% (2 von 13) ein Rezidiv beobachtet. Diese Differenzen haben jedoch keine statistische Signifikanz. (Abb.24)

Ergebnisse

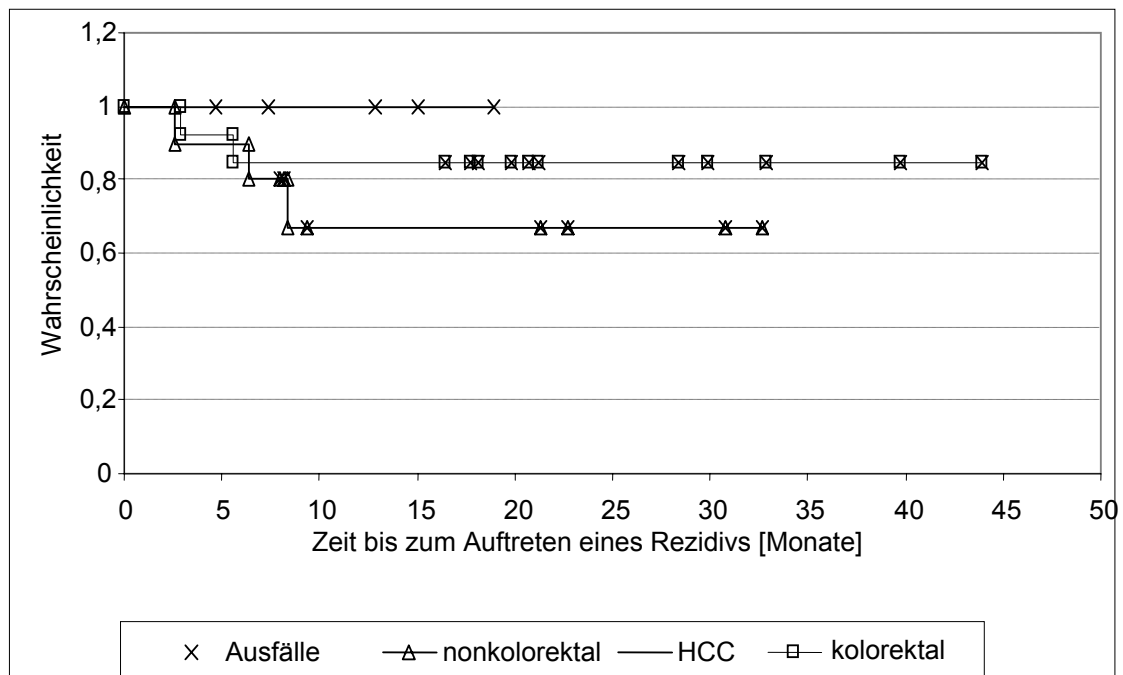


Abb. 24 Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei HCC, kolorektalen Metastasen und Metastasen anderer Ausgangstumorarten ($p=0,08$). HCC= hepatozelluläres Karzinom

3.6. Auftreten neuer Metastasen post ablationem

Bei 60% (24 von 40 Patienten) aller Patienten in der Nachsorge wurden nach der ersten RFA neue Metastasen beobachtet. Wie in Abb. 25 ersichtlich, lag die nach Kaplan-Meier geschätzte mediane Zeit bis zum Auftreten neuer Herde bei 9 Monaten. Nach einem Jahr hatten noch 47% und nach zwei Jahren nur noch 40% der Patienten keine neuen Metastasen. Das Auftreten neuer Metastasen hat weder mit der Tumorgröße ($p=0,83$) noch mit der Ausgangstumorart der Patienten ($p=0,96$) einen signifikanten Zusammenhang.

Ergebnisse

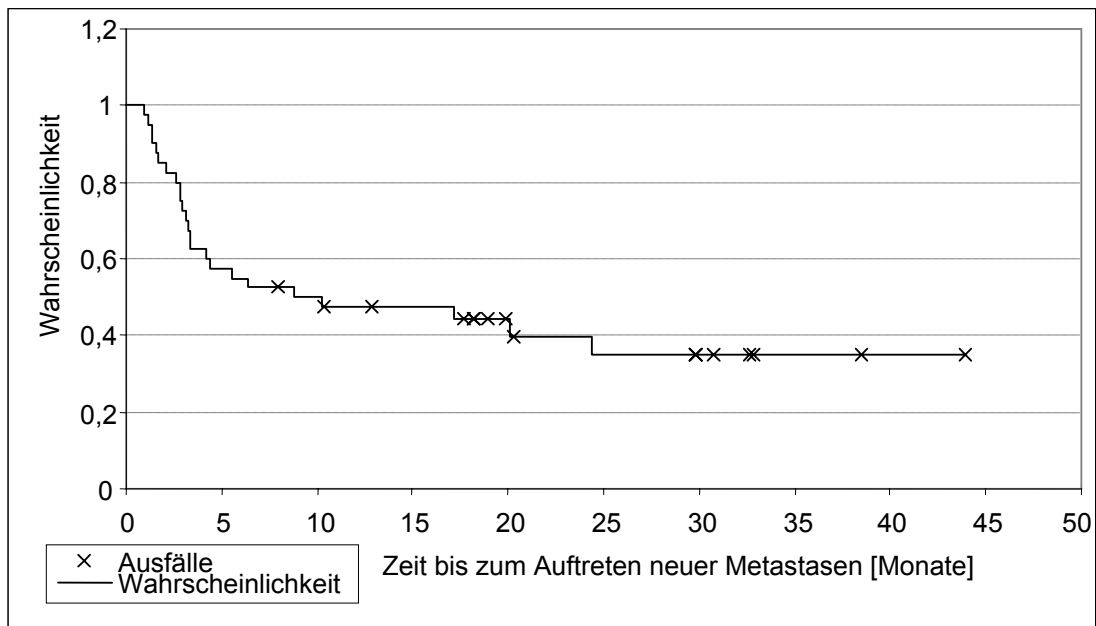


Abb. 25 Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen in Monaten.

3.7. Überlebenszeit

40% (17 von 43) der Patienten starben im Beobachtungszeitraum. Die nach Kaplan-Meier geschätzte mediane Überlebenszeit betrug 34 Monate. Die 1-, 2-, 3-Jahres Überlebensraten betragen 87%, 62% und 41%. Aus der Untersuchung vorzeitig ausgeschieden sind 26 Patienten aufgrund der Tatsache, dass bei ihnen die RFA später durchgeführt wurde und somit der Follow-Up kürzer war. Diese wurden zensiert. In Abb. 26 ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt.

Für die Subgruppe der kolorektalen Lebermetastasen lagen diese Werte bei 96%, 62% und 51%. Für die Subgruppe der Patienten mit HCC lagen diese Werte bei 86% und 71%. Die Dreijahresüberlebensrate konnte für diese Subgruppe nicht bestimmt werden.

Der Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Überlebenszeit ist in Abb. 27 dargestellt. Die Tumorgöße scheint mit der Überlebenszeit tendenziell zu korrelieren: Betrachtet man nur diejenigen Patienten, deren größter behandelter Herd einen max. Durchmesser in der Transversalebene von weniger als 3 cm hatte, so liegen die 1-, 2-, 3-Jahres Überlebensraten bei 92%, 69% und 50%, wohingegen bei den Patienten mit größeren Herden diese Werte bei 79% und 41% liegen. Die Dreijahresüberlebensrate konnte in letzterer Gruppe nicht bestimmt werden. Allerdings liegt hier mit $p=0,088$ keine signifikante Aussage vor.

Ergebnisse

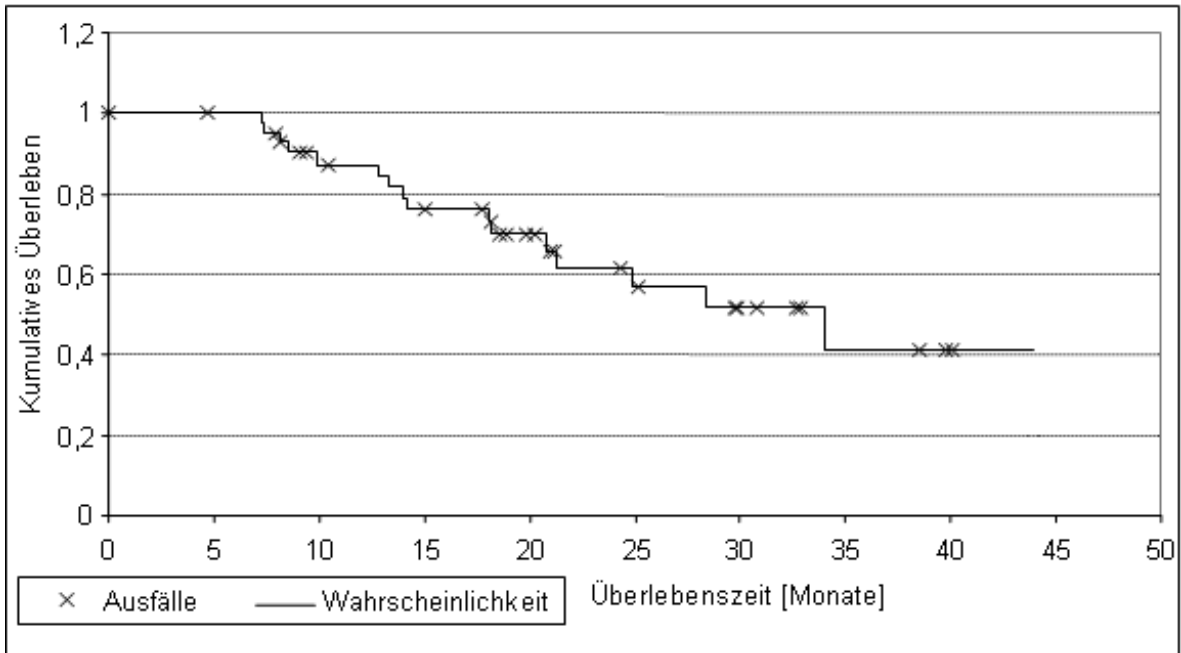


Abb. 26 Kaplan-Meier Überlebenskurve für alle Patienten. n=43

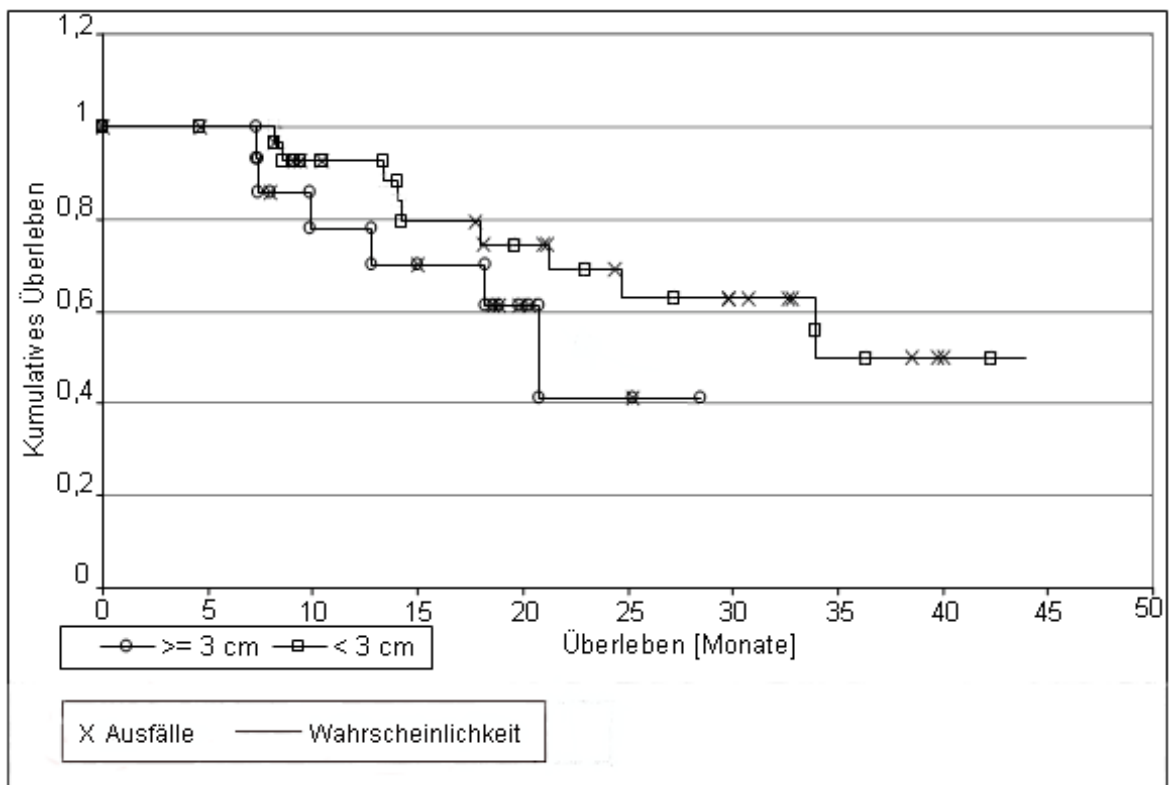


Abb. 27 Vergleich der Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten, deren größte Metastase einen maximalen Durchmesser in der Transversalebene von weniger als 3 cm maß (n=28) mit der für Patienten, deren größte Metastase einen maximalen Durchmesser in der Transversalebene von mindestens 3 cm hatte (n=15). p=0,088; cm= Zentimeter

3.8. Komplikationen

Es konnten keine Majorkomplikationen beobachtet werden. Aufgrund von Blutdruckspitzen um 250 mmHg während der Ablation musste ein Patient vom Anästhesisten in Stand-by behandelt werden. Bei einem Patienten konnte die erste geplante RFA aufgrund einer Dissektion der Segmentarterien bei einer unmittelbar präinterventionell durchgeführten Angiographie nicht durchgeführt werden. Die Mortalitätsrate betrug 0%.

Insgesamt traten 21 Minorkomplikationen bei 13 (30%) Patienten auf. Dazu gehören: nicht transfusionsbedürftige kleinere Hämatome (33%), Pleuraerguss (5%), Pneumothorax (5%), freie Flüssigkeit (5%), Übelkeit (14%), Schmerzen (5%), Fieber (5%), Anstieg der Transaminasen (10%), der Lactatdehydrogenase (10%), der Leukozyten (5%) und des C-reaktiven Proteins (5%). Am häufigsten traten Hämatome auf. Es kamen max. 5 Minorkomplikationen bei einer Behandlung vor, einmal 4 und einmal 2. Bei den restlichen Behandlungen wurde jeweils nur eine Komplikation beobachtet. In Tabelle 3 ist ersichtlich, welche Komplikation zu wie viel Prozent aufgetreten ist.

In 2 von 9 (22%) Behandlungen mit intraoperativer Zugangsart traten Minorkomplikationen auf. Bei 11 von 34 (32%) perkutanen Behandlungen kam es zu Minorkomplikationen ($p=0.56$).

Betrachtet man nur solche Behandlungen, bei denen der max. Durchmesser der Herde ≤ 3 cm war, so traten in 30% der Behandlungen Komplikationen auf. Bei den RFAs, bei denen größere Herde ablatiert wurden, wurden in ebenfalls 30% der Behandlungen Komplikationen beobachtet. Somit hat die Tumorgröße keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen.

Ergebnisse

Tabelle 3 Prozentuale Verteilung der aufgetretenen Minorkomplikationen, n=21

Art der Komplikation	Häufigkeit	Prozent
Hämatom	7	33%
Freie Flüssigkeit	1	5%
Übelkeit	3	14%
Anstieg der Transaminasen	2	10%
Anstieg des C-reaktiven Proteins	1	5%
Anstieg der Lactatdehydrogenase	2	10%
Anstieg der Leukozyten	1	5%
Schmerzen	1	5%
Fieber	1	5%
Pleuraerguss	1	5%
Pneumothorax	1	5%

4. Diskussion

4.1. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Indikationen der RFA in Bezug auf die Tumorarten und Erfolgsergebnisse im eigenen Patientengut zu ermitteln. Es wurde untersucht, welche Organe, welche Tumorentitäten und welche Tumorgrößen mit einer RFA behandelt wurden. Ermittelt wurden auch die Wahl der Zugangsart und die Anzahl der behandelten malignen Läsionen während einer Sitzung. Bezüglich der Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes der RFA wurden das Auftreten von Komplikationen, Rezidiven und neuen Läsionen, die Überlebenszeiten der Patienten und das Erzielen einer vollständigen Destruktion des Tumorgewebes berücksichtigt.

4.2. Patientenkollektiv

Am Universitätsklinikum Ulm wurden im Beobachtungszeitraum bei 43 Patienten insgesamt 52 maligne, sowohl primäre als auch sekundäre Lebertumoren mit einer RFA behandelt. Die RFA als alternative Therapie zur chirurgischen Resektion kam vorrangig zur Therapie maligner Läsionen in der Leber zur Anwendung. Nur vereinzelt kam sie auch zur Therapie von Tumoren im Knochen und in der Niere zum Einsatz. Stets handelte es sich um Patienten, bei denen aus allgemeinmedizinischen Gründen oder aus operationstechnischen Gründen, wie zum Beispiel der Mangel an funktionellem Leberrestgewebe, keine Resektion durchgeführt werden konnte.

Innerhalb der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie (AGIR) der Deutschen Röntgengesellschaft hat 2003 eine Expertengruppe Radiofrequenzablation (EGRA) Richtlinien zur perkutanen bildgesteuerten Therapie sowohl primärer als auch sekundärer Lebertumoren formuliert [40].

Entsprechend dieser Leitlinien der EGRA [40] wurde am Universitätsklinikum Ulm prätherapeutisch mit Hilfe der CT eine extrahepatische Tumormetastasierung und ein möglicher Progress des Primärtumors ausgeschlossen, bevor im interdisziplinären Austausch mit den Kollegen der Chirurgie und mit dem

Diskussion

Einverständnis des Patienten die Indikation zur RFA gestellt wurde. Dabei ergab sich im Beobachtungszeitraum ein relativ inhomogenes Patientengut. In der Mehrzahl der Fälle wurden Metastasen des kolorektalen Karzinoms behandelt. Es wurden nur wenige HCCs und nur einzelne Metastasen anderer, ganz unterschiedlicher Ausgangstumorarten abladiert.

Diese Inhomogenität im Patientengut ist auch bei anderen Studien mit ähnlichen Patientenzahlen zu beobachten, wobei auch in diesen Studien die Subgruppe der Patienten mit kolorektalen Metastasen am stärksten vertreten ist. Am Universitätsklinikum Mainz wurde 2003 eine Studie über die RFA von Lebertumoren durchgeführt. Bei einem Patient wurde ein HCC behandelt, bei 22 Patienten handelte es sich um Metastasen kolorektalen und bei 12 Patienten um Metastasen nonkolorektalen Ursprungs [42]. Bei Bleicher et al. [8] wurden zu 38,6% kolorektale Metastasen, zu 13,7% HCCs, bei Pawlik et al. [37] zu 72,1% kolorektale Metastasen und zu 2,9% HCCs abladiert. Besondere Bedeutung erhält die RFA, durch ihre häufige Anwendung bei Metastasen kolorektalen Ursprungs, für deren Therapie. Das kolorektale Karzinom ist die Tumorentität, die am häufigsten in der Leber metastasiert. Auch in vorliegender Studie wurden bei mehr als 50% der Patienten Metastasen des kolorektalen Karzinoms behandelt. Deshalb wurde diese Subgruppe wenn möglich separat analysiert und wird hier verstärkt diskutiert.

Welche Bedeutung die RFA für die Therapie von Metastasen kolorektalen Ursprungs mittlerweile hat, zeigt die Vielfalt von publizierten Studien, welche die therapeutische Wirksamkeit und damit den therapeutischen Stellenwert der RFA bei der Therapie von Lebermetastasen diskutieren und sich dabei auf Metastasen kolorektalen Ursprungs beschränken [1,7,15,31,36,49].

4.3. Indikation zur RFA und Vorgehensweise

Bei der Veröffentlichung ihrer Richtlinien betrachtet die EGRA Patienten mit HCCs und Patienten mit Lebermetastasen separat. Tabelle 4 zeigt eine kurze Übersicht.

Tabelle 4: Indikationen zur RFA und Therapieempfehlungen der Expertengruppe RFA für die Behandlung von Patienten mit HCC und für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen [39,40]. cm= Zentimeter, HCC= hepatozelluläres Karzinom, max.= maximal, RFA= Radiofrequenzablation

HCC	Kolorektale Metastasen
<i>Max. Durchmesser:</i> unifokal 6 cm, multifokal 3,5 cm	<i>Max Durchmesser:</i> unifokal 5 cm, multifokal 3,5 cm
<i>Max. Zahl:</i> 3 Tumore pro Leberlappen, <50% des Lebervolumens	Systemischer Tumorprogress = Kontraindikation für alleinige RFA der Metastasen
Keine extrahepatische Tumormanifestation	Extrahepatische Metastasierung ohne Wachstumstendenz oder, wenn die Möglichkeit zur Therapie besteht = keine absolute Kontraindikation, erfordert vielmehr eine interdisziplinäre Entscheidung
<=3 cm: Tumorthherapie mit alleiniger RFA möglich	
>3 cm: Kombination mit transarterieller Chemoembolisation	
Aufklärung des Patienten über alternative Behandlungsoptionen und Einverständnis des Patienten	

Die Tatsache, dass der Mittelwert der max. Durchmesser in der Transveralebene aller abladierten Herde in unserem Patientengut bei 2,5 cm lag und 81% aller Herde einen Durchmesser von kleiner oder gleich 3 cm hatten, wird der Leitlinie der EGRA gerecht. Diese besagt, dass HCCs bis 3 cm im Durchmesser durch alleinige RFA therapiert werden können und dass sowohl multifokale Metastasen als auch HCCs bis zu einer Größe von 3,5 cm mit RFA abladiert werden können. Die größten abladierten Metastasen von 7 cm (unifokal) und 5 cm multifokal (2 Herde) liegen zwar etwas über dem von den EGRA angegebenen Richtlinien von unifokal max. 5 cm (kolorektale Metastasen) bzw. 6 cm (HCC) und multifokal max.

Diskussion

3,5 cm (kolorektale Metastasen und HCC), stellen aber Therapieversuche dar, die im interdisziplinären Therapiebescheid beschlossen wurden. In der Literatur kann man bezüglich der Tumorgöße einige der EGRA-Leitlinie ähnliche Empfehlungen finden, welche auf Erfahrungen im jeweiligen Krankengut beruhen, die RFA auf Tumoren mit einer max. Größe von 3 bis 3,5 cm zu beschränken [16]. So wurden zum Beispiel in einer Studie von Kettenbach et al. Läsionen kleiner oder gleich 3 cm im Durchmesser achtmal häufiger komplett abladiert [24]. Auch unsere Studie zeigt, wie stark der Ablationserfolg von der Tumorgöße beeinflusst wird. Bei malignen Läsionen mit einem max. transversalen Durchmesser von mehr als 3 cm war der Anteil an kompletter Tumordestruktion mit 44% deutlich schlechter.

In dem Kollektiv dieser Studie wurde in 84% der Sitzungen ein Herd, in 12% zwei, max. (in zwei) Fällen aber drei Herde pro Sitzung behandelt, wie es in den Leitlinien der EGRA zumindest für die Behandlung von HCCs empfohlen wird. Auch Kettenbach et al. empfehlen 2004 die Anzahl der pro Sitzung behandelten Herde aufgrund der dazu notwendigen mehrfachen Punktion der Leberkapsel auf 3-4 Herde pro Sitzung zu beschränken [23].

Die RFA wurde in dieser Studie sowohl intraoperativ als auch perkutan durchgeführt. Vor allem der minimalinvasive Charakter der perkutan durchgeführten RFA spricht für die sehr häufige Anwendung (79%) dieser Zugangsart. Vorteile der minimalinvasiven Therapie, wie die Durchführung in Lokalanästhesie, die Wiederholbarkeit [12,39] und geringe Komplikationsraten [3] sprechen für die Wahl der perkutanen Zugangsart, vor allem, aber nicht nur bei Patienten, die aufgrund ihrer Allgemeinerkrankung nicht operiert werden können. Nur in wenigen Ausnahmefällen ist die intraoperative der perkutanen Zugangsart vorzuziehen. Wegen der Gefahr der thermischen Schädigung sollte der intraoperative Zugang dann gewählt werden, wenn die Lokalisation des zu behandelnden Herdes in unmittelbarer Nähe von Organen, wie Magen, Gallenblase, Duodenum und Colon ist und ein Sicherheitsabstand von 1 - 2 cm zu diesen Organen nicht eingehalten werden kann [50]. Eine weitere Problematik, welche für die Anwendung der intraoperativen Vorgehensweise bei kapselnaher Lage von Tumoren spricht, ist die Tatsache, dass bei perkutanem Zugang oft keine ausreichende Ablation des Stichkanals möglich ist. Dies erhöht das Risiko einer Tumorzellverschleppung, verbunden mit dem Auftreten von

Diskussion

Stichkanalmetastasen [32]. Auch bei Tumorlokalisation in den höheren, perkutan schlecht erreichbaren Segmenten des rechten Leberlappens kann die durch den intraoperativen Zugang mögliche Mobilisation der Leber von Vorteil sein [12,23]. Die intraoperative Zugangsart ist vor allem immer dann indiziert, wenn der Patient ohnehin schon operiert werden muss [3].

In der vorliegenden Studie konnte bei intraoperativer Zugangsart zwar ein besseres Ablationsergebnis erzielt werden, allerdings muss berücksichtigt werden, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist und dass Mittelwert und Maximum der max. transversalen Durchmesser der Tumoren bei intraoperativer Zugangsart kleiner war als bei perkutaner. Ein Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Zugangsart konnte nicht festgestellt werden. Bezüglich der ermittelten Komplikationsrate war bei intraoperativer und perkutaner Zugangsart keine signifikante Differenz festzustellen.

4.4. Beurteilung des Ablationsergebnisses

In unserer Studie konnten 65% aller behandelten Herde bis 12 Wochen nach der ersten RFA als komplett destruiert im CT bewertet werden. Bei 35% blieb ein Tumorrest. Tendenziell bessere Ergebnisse wurden bei Herden kleiner oder gleich 3 cm erreicht. Auch wenn dieses Ergebnis wegen der geringen Datenmenge nicht als signifikant zu werten ist, wird diese Tendenz durch die Erfahrung anderer Studien verifiziert [24].

Unsere Ergebnisse sind denen anderer Studien ähnlich. Dennoch ist es aufgrund großer Heterogenität des Patientenkollektivs und einer Vielzahl von unterschiedlichen verwendeten Techniken schwierig, die jeweils ermittelten Ergebnisse zu vergleichen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich.

Livraghi et al. [31] berichten in einer Studie an 88 Patienten mit Metastasen kolorektalen Ausgangs unter Anwendung der gleichen Elektrodenart (intern gekühlte 18-G RF-Elektroden von Radionics) von einer Erfolgsrate von 63% bezogen auf die Anzahl abladiertes Herde, wobei zur Erzielung einer kompletten Nekrose in manchen Fällen eine zweite RFA durchgeführt wurde und kein Herd größer als 4 cm war. Nach der ersten RFA waren bei 42% der Patienten alle

Herde zerstört. Bei uns liegt dieser Wert mit 65% etwas höher, wobei in der Subgruppe der Metastasen kolorektalen Ursprungs unseres Kollektivs sogar noch bessere Ergebnisse zu verzeichnen waren. Hier waren 70% aller Herde nach der ersten RFA komplett zerstört. Choi et al. [11] beobachteten in ihrem Kollektiv in 79% aller abladierten Herde nach der ersten RFA eine komplette Tumordestruktion, wobei keiner der behandelten Herde größer als 4 cm war und verschiedene Elektrodenarten zur Anwendung kamen. Solbiati et al. [49] berichten bei Verwendung der gleichen Elektrodenart (intern gekühlte 18-G RF-Elektrode von Radionics) in 98% der 179 Metastasen kolorektalen Ursprungs von technischem Erfolg. Der Ausschluss von Resttumorgewebe fand allerdings bereits 7 - 14 Tage nach der RFA mithilfe der CT statt. In den darauf folgenden Nachuntersuchungen wurden bei 39% der Metastasen Lokalrezidive beobachtet.

In einer älteren Studie von Solbiati et al. [48] wurde bei 91% der behandelten Metastasen bei Verwendung der Radionics „Single“ Elektrode 7 - 14 Tage nach der ersten Ablation eine komplette Tumordestruktion beobachtet. 3 - 6 Monate nach der Ablation betrug die Rate kompletter Ablationen noch 66%. Kettenbach et al. [24] beobachteten 2003 1 - 7 Tage nach der RFA in 65% (19 von 54) der Fälle eine vollständige Tumornekrose, wobei bei einigen Herden eine zweite RFA durchgeführt wurde (saline enhanced RFA system). In der Nachkontrolle nach 1 - 2 Monaten wurde bei 49% (17 von 35) ein Tumorrest beobachtet.

Wie oben bereits erwähnt, ist es schwierig diese Ergebnisse zu vergleichen, da sich die Studien sowohl im Patientengut, in der angewandten Technik (Elektrodenarten, Bildgebung) und vor allem im Zeitpunkt und der Wahl des bildgebenden Verfahrens zur Nekrosebeurteilung unterscheiden.

4.5. Bildgebung in den verschiedenen Behandlungsphasen und Beeinflussung der Nekrosebeurteilung durch den Zeitpunkt der Beurteilung

Am Universitätsklinikum Ulm wurden die perkutanen RFAs vorwiegend unter computertomographischer Kontrolle durchgeführt. Ebenso wurden Detektion und Diagnose der Herde mit Hilfe der CT vorgenommen. Bei der postoperativen Kontrolle am Abend desselben und am Morgen des darauf folgenden Tages

Diskussion

wurde jedoch, vor allem zum Ausschluss freier Flüssigkeit die Sonographie bevorzugt.

Generell ist jedes genannte bildgebende Verfahren bei der Behandlung von Lebermetastasen durch RFA möglich, jedoch sind, wie in Tabelle 5 ersichtlich, Erfahrungsberichten zu folge für jedes Verfahren Vor- und Nachteile zu verzeichnen, welche die Entscheidung zur jeweils optimalen Bildgebung in den verschiedenen Behandlungsphasen beeinflussen.

Bei den in der Regel nach 3, 6, 9 und 12 Monaten stattfindenden Nachsorgeuntersuchungen zum Ausschluss von Tumorresten, zur Detektion von Rezidiven oder neuer Metastasen kam vor allem die CT, aber auch zum Teil die MRT, und ergänzend der US zur Anwendung (Tabelle 6). In Einzelfällen fand auch ergänzend die Positronenemissionstomographie (PET) Anwendung, wobei dieses Verfahren in diesem Zusammenhang noch als experimentell betrachtet werden muss.

Die Wahl der bildgebenden Modalität und der Zeitpunkt der Nekrosebeurteilung beeinflussen den ermittelten Ablationserfolg entscheidend. In vielen Studien wird bereits 7 - 14 Tage nach der Ablation der Ablationserfolg beurteilt [24,48,49]. Die Wahl dieses Beurteilungszeitpunktes wird vor allem dadurch gerechtfertigt, dass bei so früher Nekrosebeurteilung die Möglichkeit besteht, Restmetastasengewebe zeitnah zu therapieren. Wir vertreten die Meinung, dass die Thermoablationsnekrose frühestens 4 Wochen nach der RFA beurteilt werden sollte. Selbst zu diesem Zeitpunkt kann ein Tumorrest nicht sicher ausgeschlossen werden, da es nicht möglich ist, den hyperdensen Randsaum um eine frische Thermoablationsnekrose nach RFA eindeutig von Tumorgewebe abzugrenzen [3]. Eine frühzeitigere Beurteilung erhöht die Wahrscheinlichkeit der falschen Interpretation. Dies kann eine Ursache für Unterschiede in den Prozentzahlen der kompletten Ablation verschiedener Studien sein und muss bei dem Vergleich der Ablationsergebnisse oben genannter Studien immer berücksichtigt bleiben.

Diskussion

Tabelle 5 Vor- und Nachteile von US, CT und MRT als bildgebende Verfahren bei der Radiofrequenzablation. CT= Computertomographie, KM= Kontrastmittel, MRT= Magnetresonanztomographie, US= Ultraschall

Bildgebendes Verfahren	Vorteil	Nachteil
US	<ul style="list-style-type: none"> - Optimale Platzierung der Elektrode, da Freihandtechnik beliebig schräg angulierte Schnittebenen ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> - Untersucherabhängigkeit (Erfahrungswerte) - schlechte Erfassung der Gesamtsituation, Detektion extrahepatischer Metastasen - bei Thermoablation entstehende echoreich imponierende Bläschen erschweren Beurteilung der entstandenen Nekrose und eine ggf. nötige erneute Nadelpositionierung [29]
CT	<ul style="list-style-type: none"> - Gut geeignet zur Detektion von Herden und zur Diagnose durch native CT oder besser mit KM-Injektion. - beliebig angulierte Schnittführung durch moderne Multidetektoren-Reihen CTs 	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Nekrose und Ausschluss von Komplikationen, wie Pneumothorax und subkapsuläres Hämatom relativ schwierig, ggf. durch KM Gabe optimierbar
MRT	<p>Verbindet Vorteile von CT und US:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primär multiplanare Bildgebung - Keine Strahlenbelastung - Objektivität, keine Untersucherabhängigkeit - Echtzeittemperaturdarstellung - gute Beurteilbarkeit der Thermonekrose <p>→erneute Positionierung der Elektrode möglich [5, 28]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhter Zeitaufwand - Schlechte Verfügbarkeit der Geräte [22]

Diskussion

Tabelle 6 Anwendung von US, CT und MRT in den verschiedenen Behandlungsphasen der Radiofrequenzablation. CT= Computertomographie, MRT= Magnetresonanztomographie, RF= Radiofrequenz-, US= Ultraschall

Modalität	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
	Diagnose, Staging, Indikation	Steuerung der RF-Elektrode	Evaluation während/unmittelbar post interventionem (Nekroseareal, Komplikationen)	Nachsorge
US	++	++	+/-	+
CT	+++	+ / ++	++	++
MRT	+++	++ / +++	+++	+++

4.6. Ursachen einer inkompletten Ablation und Möglichkeiten zur Verbesserung der Nekroseergebnisse

Interessant ist es zu betrachten, welche möglichen Ursachen für die inkomplette Tumordestruktion in unserem Kollektiv beobachtet wurden. Ursachen für die unvollständige Ablation waren in unserem Kollektiv ein zu großer transversaler Durchmesser, subkapsuläre Lage, direkte Nachbarschaft zur Gallenblase, Zwerchfell und Herz und die Lokalisation des Tumors unmittelbar neben einem großen Pfortaderast. Ein weiterer Faktor, der den Ablationserfolg beeinflusst und wiederum den Vergleich vorliegender Studien erschwert ist nach Poon et al. die Erfahrung des Behandlers [43].

Dass die Größe der Metastase den Erfolg der RFA entscheidend limitiert, wurde bereits oben erörtert. Die Lokalisation eines Tumors in der Nähe eines großen Gefäßes hat zur Folge, dass die aus der applizierten Energie entstandene Wärme schneller abtransportiert wird und dadurch die zu einer vollständigen Nekrose notwendige Energie steigt. Dieser die Nekrosegröße beeinflussende Faktor dient als Ansatzpunkt für die Entwicklung von Methoden zur Maximierung der Nekrosegröße.

Wie durch die interne Kühlung der Elektroden, welche das Arbeiten mit höheren Energien ermöglicht ohne eine Karbonisation des Gewebes zu verursachen,

Diskussion

besteht durch die **gepulste RF- Energieabgabe** die Möglichkeit, die erzielbare Nekrosegröße noch weiter zu maximieren: Impedanzgesteuert kommt es hier zu periodischen Schwankungen der Leistung. Steigt der Widerstand, so sinkt die Leistung mit der Folge, dass der Widerstand kleiner wird und so die Leistung wieder erhöht werden kann. Dieses System ermöglicht eine längere Anwendung höherer Energien. Somit wird die zur Nekrose benötigte Wärme in tieferen Gewebeschichten erreicht und es kann ein größerer Nekrosedurchmesser erzielt werden [20,41].

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Erzielung größerer Nekrosegrößen ist die **Injektion von NaCl**. Mit Hilfe dieser Maßnahme wird versucht, Einfluss auf die elektrische Leitfähigkeit in einem Gewebe zu nehmen. Eine optimale Nekrosegröße bedingt eine optimierte elektrische Leitfähigkeit des Gewebes, welche mit einer injizierten Kochsalzlösung erzielt werden kann [30,47]. Kettenbach et al. konnten mit einer zusätzlichen peritumoralen Injektion von Kochsalz größere Nekrosedurchmesser erzielen als mit konventionellen monopolaren Elektroden. Allerdings wurden auch hier bei Herden kleiner als 3 cm bessere Ergebnisse erzielt [24]. Giorgio et al. berichten von einer kompletten Nekrose in 95% der behandelten HCCs, welche kleiner oder gleich 3 cm maßen [16]. Ein dritter Ansatzpunkt zur Optimierung der Nekrosegröße, ist die **Modifikation der Gewebedurchblutung**. Je stärker die Durchblutung des Tumorgewebes, desto schneller wird die applizierte Wärme abtransportiert und desto höher wird die zur Nekrose notwendige Energie („Heat sink effect“). Ansatzpunkte für die Reduktion der Gewebedurchblutung zur Erzielung eines größeren Nekrosedurchmessers ist zum einen der Verschluss der Gefäße durch Ballonokklusion, das Pringle-Manöver oder die Modifikation der Durchblutung durch intraarteriell applizierte vasokonstringierende Medikamente wie Vasopressin oder Halothan. Studien zur Reduktion der Gewebedurchblutung wurden bereits durchgeführt: Aschoff et al. zeigten in experimentellen Studien an der Leber von Hasen und an der Niere von Schweinen, dass die Reduktion der Organdurchblutung zu einer Nekrosevergrößerung führt und dass die Reduktion der Durchblutung ohne die Gefahr von größeren Komplikationen mit Hilfe von MRT durch Ballonokklusion möglich ist [4,6]. In einer klinischen Studie von Rossi et al. konnten durch Verschließung der arteriellen Versorgung der HCC Herde von 3,5 bis 8,5 cm Durchmesser nach einer oder zwei RF- Sitzungen erfolgreich

behandelt werden [46]. Ein Versuch größere Nekrosen durch **überlappende Nekroseareale** zu erzielen, stellt die Mehrfachablation dar. Dodd et al. [13] zeigten jedoch in einer Computersimulation, dass es 6 perfekt angeordnete Nekrosen mit jeweils 3 cm Durchmesser braucht, um einen Tumor von 3,75 cm Größe mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm in jede Richtung zu abladieren. Dodd et al. weisen darauf hin, dass somit die erreichte Nekrosegröße in keiner Relation zu der Anzahl der nötigen RFA steht. Mit der Geometrie von überlappenden Nekrosearealen beschäftigen sich auch andere Studien [2, 10].

4.7. Nachsorge – Auftreten von Lokalrezidiven und neuen Metastasen nach der ersten RFA

In unserer Studie traten bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 20,7 Monaten bei 18% der Patienten Lokalrezidive auf, wobei weder die Zugangsart noch die Tumorart einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven hatte. In der Subgruppe der Metastasen kolorektalen Ursprungs liegt dieser Wert mit 15% etwas niedriger. Bleicher et al. [8] berichten von einer Lokalrezidivrate von 21% der behandelten Patienten. In vorliegender Studie konnte aufgrund der geringen Datenmenge kein signifikanter Zusammenhang von Tumorgröße und Lokalrezidivrate aufgezeigt werden. Die Abhängigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven von der Tumorgröße ist in anderen Studien beschrieben [9,49]. Solbiati et al. beobachteten bei 54,7% aller Patienten mindestens ein Lokalrezidiv [49]. Die Begründung für diese hohe Lokalrezidivrate im Vergleich zu unserer könnte in dem Zeitpunkt der Nekrosebeurteilung liegen. Durch die frühe Erstbeurteilung ergaben sich relativ wenige inkomplett abladerte Herde (Rate kompletter Ablation 98%). Bei der Nachuntersuchung nach 3-4 Monaten wurde jedoch bei sehr vielen Herden Tumorgewebe festgestellt und als Lokalrezidiv gewertet. Im Vergleich dazu wurde in vorliegender Studie Resttumorgewebe, das bis zu 3 Monate nach der RFA an einem behandelten Herd festgestellt wurde, als eine nicht komplette Ablation gewertet. Dies begründet auch die Tatsache, dass im Vergleich zu anderen Studien ein schlechteres Ablationsergebnis zu verzeichnen war und zeigt, dass zur Bewertung der Effektivität der RFA immer sowohl die nicht komplett abladerten Metastasen als auch die aufgetretenen

Diskussion

Lokalrezidive berücksichtigt werden müssen. Pitton et al. berichten bei 7 von 35 Patienten von dem Auftreten von Lokalrezidiven (20%) [42].

Lokalrezidive können Folge einer unzureichenden Zellnekrose oder einer inkompletten Ablation sein. Weitere Ursachen für das Auftreten von Lokalrezidiven wurden von Hori et al. und Komorizono et al. diskutiert. Ergebnis dieser Studien war, dass außer der Größe auch die subkapsuläre Lage eines Tumors das Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigt [21,25].

Das Auftreten neuer Metastasen wurde bei 24 von 40 (60%) beobachtet. Der geschätzte Median bis zum Auftreten neuer Metastasen beträgt 9 Monate. Ähnliche Ergebnisse bekamen Solbiati et al. [49], Huppert et al. [22] und Gilliams und Lees [15]. Die Ergebnisse lagen zwischen 46% und 66%.

4.8. Überlebenswahrscheinlichkeit

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Lebermetastasen beträgt unbehandelt wenige Monate. Nur wenige Patienten überleben 3 Jahre [27]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in unserem Kollektiv ein, zwei und drei Jahre nach der ersten RFA 87%, 62% und 41%. Die mediane Überlebensrate betrug 34 Monate. Für die Subgruppe der kolorektalen Lebermetastasen lagen diese Werte bei 96%, 62% und 51%, für die Subgruppe der Patienten mit HCC bei 86% und 71%. Die Dreijahresüberlebensrate konnte für die letztgenannte Subgruppe nicht bestimmt werden. Die Überlebenszeiten sind bei Patienten mit größeren (≥ 3 cm) Herden schlechter, allerdings liegt mit $p=0,09$ kein signifikanter Unterschied vor.

Sicherlich wäre es interessant eine Fünfjahresüberlebensrate mit einem größeren Patientenkollektiv und längerer Follow-Up Zeit zu bestimmen. Dennoch sind unsere Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit denen anderer Studien ähnlich [14,15,49]. Man kann festhalten, dass die Therapie mit RFA die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit inoperablen, in ihrer Zahl beschränkten Lebermetastasen verbessert.

Gilliams und Lees beobachteten in ihrem Patientengut mit Metastasen des kolorektalen Karzinoms eine 1-, 2-, 3-, und 4- Jahresüberlebensrate von 90%, 60%, 34% und 22% [15]. Elias et al. beobachteten eine Ein- und

Diskussion

Zweijahresüberlebensrate von 88% und 55%, wobei bei allen Patienten (HCC und kolorektale Metastasen) ein Lokalrezidiv nach Hepatektomie behandelt wurde. Elias et al. führten bereits 1993 eine Studie mit ähnlichem Patientengut durch. Hier wurden 84% und 60% Überlebensraten nach einer zweiten Hepatektomie beobachtet [14]. Somit ist das Ergebnis der RFA mit dem der Hepatektomie vergleichbar. Oshowo et al. [36] verglichen die Überlebensraten von Patienten mit solitären Lebermetastasen nach RFA und nach chirurgischer Resektion. Es ergab sich eine Dreijahresüberlebensrate von 55% nach chirurgischer Resektion gegenüber 53% nach RFA. Dies zeigt, dass die RFA mit der chirurgischen Resektion vergleichbar ist.

Eine aktuelle tabellarische Übersicht zu den publizierten Ergebnissen nach RFA bei HCC oder Lebermetastasen ist in einer Studie von Decadt und Siriwardena zu finden [12]. Sie fassen zusammen, dass Patienten mit HCC eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach RFA (24 Monate) wie Patienten mit Lebermetastasen und RFA (25 Monate) haben [12]. Deutschsprachige Zusammenstellung der Ergebnisse nach RFA bei Patienten mit HCC findet sich auch bei Kettenbach et al. [23], bei Patienten mit Metastasen nach RFA bei Pereira et al. [39].

Der Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und angewandter Zugangsart wurde in dieser Studie nicht untersucht. Obwohl das offene chirurgische Vorgehen die Detektion kleinster maligner Läsionen, die auch bei präinterventioneller Bildgebung gegebenenfalls unerkannt bleiben, sichern kann [3,50], konnte Bleicher et al. keinen signifikanten Einfluss der jeweiligen Zugangsart auf das Überleben der Patienten finden [8].

4.9. Komplikationen

Die RFA ist im Allgemeinen als minimalinvasive Alternative zur Leberresektion für ihre geringen Komplikationsraten bekannt [3,41]. Dennoch werden in der Literatur immer wieder Komplikationen beschrieben.

Wir unterscheiden zwischen Major- und Minorkomplikationen. Ein Symptom, das nach einer RFA entstand, wird nach Rhim et al. dann als Majorkomplikation

Diskussion

gewertet, wenn es hervorgerufen durch die RFA mehr als eine Woche andauerte und auf irgendeine Art eine Behandlung erforderte [44].

In unserer Studie wurden keine Majorkomplikationen beobachtet. Die Mortalitätsrate betrug 0%. Die häufigsten Minorkomplikationen waren nicht transfusionsbedürftige kleinere Hämatome. Nicht zu beobachten waren Majorkomplikationen wie peritoneale Blutungen, Infektionen, Thrombosen, Leberversagen, Perforationen, Abszesse und Fisteln. Diese werden in der Literatur zwar beschrieben, treten aber selten auf.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beschreibung der RFA als sichere, komplikationsarme Therapieoption in der Literatur. Rhim et al. veröffentlichten 2003 eine Studie, in der 1520 RFAs bei 1139 Patienten bezüglich der aufgetretenen Komplikationen betrachtet wurden. Es wurde eine Prävalenz für Majorkomplikationen von 2,43% festgestellt. Am häufigsten traten Abszesse und peritoneale Blutungen auf [44]. Eine ähnliche Arbeit erschien von Mulier et al. 2002 [34]. Analysiert wurden 82 Studien mit insgesamt 3670 Patienten bezüglich der jeweils ermittelten Komplikationsrate. Es ergab sich eine Mortalitätsrate von 0,5% und eine Gesamtkomplikationsrate von 8,9%. Hier wurden am häufigsten abdominelle Blutungen und abdominelle Infektionen beobachtet. Bei einem unserer Patienten kam es zur ablationsbedingten lebensbedrohlichen Hypertension, die behandelt werden musste. Von ähnlichen Erfahrungen berichten Onik et al. 2003 [35]. Hier wurde in zwei Fällen eine ablationsbedingte Hypertension beobachtet. Da Bluthochdruck auf eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin aus der Nebennierenrinde zurückzuführen ist, lässt sich der durch RFA hervorgerufene Bluthochdruck durch eine massive Katecholaminausschüttung, evoziert durch die Erhitzung der Nebennierenrinde, begründen. Vor allem bei einer Tumorlokalisation im rechten Leberlappen mit räumlicher Nähe zur Nebenniere, wie es auch bei dem betroffenen Patienten in unserem Kollektiv der Fall war, ist deshalb besondere Vorsicht geboten.

4.10. Limitationen

Eine Limitation dieser Studie ist, dass bei der Bewertung der Überlebenszeit das Alter der Patienten, das Tumorstaging und anderweitige Therapiemaßnahmen vor, während (wie z. B. TACE) und nach der RFA (Radiatio/Chemotherapie), sowie das Auftreten weiterer Krankheitsbilder, nicht berücksichtigt wurden. Dies hätte aufgrund der geringen Patientenzahlen zu statistisch nicht auswertbaren Subgruppen geführt. Vor allem die Effektivitätserhöhung der RFA durch Kombination mit der transarteriellen Chemoembolisation bei größeren, vorzugsweise hypervaskularisierten Tumoren, ist eine ergänzende Studie wert. Eine weitere Limitation dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign, das die einheitliche Datenerfassung erschwert. Die Arztbriefe unterscheiden sich zum Teil in ihrer Detailliertheit, sodass die Auswertung derer vor allem bezüglich der vollständigen Ablation und dem Auftreten von Lokalrezidiven erschwert war. Anforderungen an künftige Studien zur Klärung der therapeutischen Effektivität der RFA bei der Behandlung von malignen Läsionen in der Leber sind deshalb höhere Patientenzahlen, die auch strengere Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichen, eine längere Follow-Up Zeit und vor allem ein prospektiv randomisiertes Studiendesign.

5. Zusammenfassung

Seit Januar 2001 wird die Radiofrequenzablation am Universitätsklinikum Ulm zur Therapie von Leber-, Knochen-, und Nierentumoren genutzt. In dieser Arbeit wurden die gestellten Indikationen und die Ergebnisse der Radiofrequenzablation unter Berücksichtigung der technischen Vorgehensweise ermittelt. Das Auftreten von Komplikationen, Rezidiven und neuen Läsionen, das Überleben der Patienten und das Erzielen einer vollständigen Destruktion des Tumorgewebes wurde analysiert und mit Daten aktueller Publikationen verglichen.

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum eine Radiofrequenzablation als Therapie maligner Läsionen zur Anwendung kam. Näher betrachtet wurden die 43 Patienten, bei denen maligne Läsionen in der Leber behandelt wurden. Die Überlebenszeiten konnten durch eine Befragung der Hausärzte für alle 43 Patienten ermittelt werden.

Es wurden 52 Lebermalignome unterschiedlicher Primärtumorentitäten behandelt. Am häufigsten wurden Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms ablatiert (51%). Bei 19% der Patienten handelte es sich um ein hepatozelluläres Karzinom. Es wurde bei der Auswertung zwischen hepatozellulärem Karzinom, kolorektalen Metastasen und nonkolorektalen Metastasen differenziert. Im Beobachtungszeitraum kam sowohl die intraoperative als auch die perkutane Zugangsart zu Anwendung, wobei die perkutane mit 79% dominierte. Es wurden Tumoren von 0,5 cm bis 7 cm thermoablatiert. Der Mittelwert lag bei 2,5 cm. Maximal wurden 3 Herde in einer Sitzung ablatiert. In diesem Fall lag der Durchmesser maximal bei 2,6 cm.

Die Mortalitätsrate betrug 0%. Minorkomplikationen wurden bei 30%, Majorkomplikationen bei keiner der Ablationen beobachtet.

Eine komplette Zerstörung des Tumorgewebes gelang bei der ersten Radiofrequenzablation in 65% der behandelten Läsionen. Tumoren kleiner oder gleich 3 cm wurden 1,6-mal häufiger bei der ersten Sitzung komplett destruiert als solche mit einem Durchmesser größer 3 cm. Die besseren Ablationsergebnisse

Zusammenfassung

wurden bei Metastasen kolorektalen Ursprungs (70%) und bei intraoperativer Zugangsart (82%) erreicht.

Bei einer durchschnittlichen Gesamtnachsorgezeit von 20,7 Monaten trat bei 18% der Patienten ein Rezidiv auf. Bei 60% der Patienten wurden neu aufgetretene Metastasen diagnostiziert.

Die Ein-, Zwei- und Dreijahresüberlebensraten betragen 87%, 62% und 41%.

Obwohl der therapeutische Stellenwert der Radiofrequenzablation in prospektiven Studien genauer evaluiert werden muss, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass bei sorgfältiger Patientenselektion und interdisziplinärem Therapieentscheid mit der Radiofrequenzablation vor allem bei Läsionen bis 3 cm hohe Erfolgsraten und gute Überlebensraten bei Patienten mit Lebermalignomen erzielt werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239: 818-825 (2004)
2. Ahmad SA: Limitations of radiofrequency ablation in treating liver metastases: a lesson in geometry. *Ann Surg Oncol* 11: 358-359 (2004)
3. Aschoff AJ, Brambs HJ: Lokale Radiofrequenzablation von Leberherden-- Möglichkeiten und Grenzen. *Z Gastroenterol* 43: 47-56 (2005)
4. Aschoff AJ, Merkle EM, Wong V, Zhang Q, Mendez MM, Duerk JL, Lewin JS: How does alteration of hepatic blood flow affect liver perfusion and radiofrequency-induced thermal lesion size in rabbit liver? *J Magn Reson Imaging* 13: 57-63 (2001)
5. Aschoff AJ, Rafie N, Jesburger JA, Duerk JL, Lewin JS: Thermal lesion conspicuity following interstitial radiofrequency thermal tumor ablation in humans: a comparison of STIR, turbo spin echo T2-weighted, and contrast-enhanced T1-weighted MR images at 0.2 T. *J Magn Reson Imaging* 12: 584-589 (2000)
6. Aschoff AJ, Sulman A, Martinez M, Duerk JL, Resnick MI, MacLennan GT, Lewin JS: Perfusion-modulated MR imaging-guided radiofrequency ablation of the kidney in a porcine model. *Am J Roentgenol* 177: 151-158 (2001)
7. Azzarello G, Lanteri R, Gresta S, Rapisarda C, Racalbuto A, Di Cataldo A, Licata A: Thermic ablation with RF of liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 50: 205-207 (2003)
8. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ: Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 10: 52-58 (2003)
9. 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)

Literaturverzeichnis

10. Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB, Dai Y: Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 232: 260-271 (2004)
11. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Lee SH, Kim SH, Lee WJ, Lim JH, Joh JW, Kim YI: Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy. *Radiology* 230: 135-141 (2004)
12. Decadt B, Siriwardena AK: Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol* 5: 550-560 (2004)
13. Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN: Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *Am J Roentgenol* 177: 777-782 (2001)
14. Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A, Lasser P: Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 89: 752-756 (2002)
15. Gillams AR, Lees WR: Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43: 656-661 (2000)
16. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Scala V, Liorre G, Scarano F, Perrotta A, Farella N, Aloisio V, Mariniello N, Coppola C, Francica G, Ferraioli G: Percutaneous sonographically guided saline-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 181: 479-484 (2003)
17. 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)
18. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR: Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 174: 323-331 (2000)
19. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR: Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol* 3: 636-644 (1996)

Literaturverzeichnis

20. Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB, Clouse ME: Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 10: 907-916 (1999)
21. Hori T, Nagata K, Hasuike S, Onaga M, Motoda M, Moriuchi A, Iwakiri H, Uto H, Kato J, Ido A, Hayashi K, Tsubouchi H: Risk factors for the local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 38: 977-981 (2003)
22. Huppert PE, Trübenbach J, Schick F, Pereira P, König C, Claussen CD: MRT-gestützte perkutane Radiofrequenzablation hepatischer Neoplasien--Erste technische und klinische Erfahrungen. *Fortschr Röntgenstr* 172: 692-700 (2000)
23. Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J: Perkutane Radiofrequenzablation von Leberzellkarzinomen: eine aktuelle Übersicht. *Radiologe* 44: 330-338 (2004)
24. Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, Gustorff B, Hupfl M, Wolf F, Peer K, Weigner M, Lammer J, Muller W, Goldberg SN: Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *Am J Roentgenol* 180: 1537-1545 (2003)
25. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, Kohara K, Shigenobu S, Ishibashi K, Arima T: Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 97: 1253-1262 (2003)
26. Larson T, Bostwick D, Corcia A: Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructiv tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 47: 463-469 (1996)
27. Lehnert T, Golling M: Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 41: 40-48 (2001)
28. Lewin JS, Connell CF, Duerk JL, Chung YC, Clampitt ME, Spisak J, Gazelle GS, Haaga JR: Interactive MRI-guided radiofrequency interstitial thermal ablation of abdominal tumors: clinical trial for evaluation of safety and feasibility. *J Magn Reson Imaging* 8: 40-47 (1998)

Literaturverzeichnis

29. Leyendecker JR, Dodd GD III, Halff GA, McCoy VA, Napier DH, Hubbard LG, Chintapalli KN, Chopra S, Washburn WK, Esterl RM, Cigarroa FG, Kohlmeier RE, Sharkey FE: Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 178: 1147-1151 (2002)
30. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, Pellicano S, Solbiati L, Gazelle GS: Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 202: 205-210 (1997)
31. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS: Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer* 97: 3027-3035 (2003)
32. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C, Sole M, Rodes J, Bruix J: Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 33: 1124-1129 (2001)
33. Lorentzen T: A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 3: 556-563 (1996)
34. 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)
35. Onik G, Onik C, Medary I, Berridge DM, Chicks DS, Proctor LT, Winter TC, Lee FT: Life-threatening hypertensive crises in two patients undergoing hepatic radiofrequency ablation. *Am J Roentgenol* 181: 495-497 (2003)
36. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I: Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 90: 1240-1243 (2003)
37. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA: Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10: 1059-1069 (2003)
38. Pennes HH: Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948. *J Appl Physiol* 85: 5-34 (1998)

Literaturverzeichnis

39. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD: Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Radiologe* 44: 347-357 (2004)
40. Pereira PL, Dux M, Helmberger T, Lubienski A, Tacke J: Perkutane bildgesteuerte Leber-Tumorthherapie mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA). Leitlinien der "Experten-Gruppe Radiofrequenz-Ablation" in der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft <http://www.drg-agir.de/BrennpunktRoefo300304.pdf>: (2003)
41. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D: Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Fortschr Röntgenstr* 175: 20-27 (2003)
42. Pitton MB, Herber S, Raab P, Monch C, Wunsch M, Schneider J, Schweden F, Otto G, Thelen M: Radiofrequenzablation von Lebertumoren mittels 4 cm Schirmelektrode. *Fortschr Röntgenstr* 175: 1525-1531 (2003)
43. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST, Wong J: Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. *Ann Surg* 239: 441-449 (2004)
44. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, Lee WJ, Lim HK, Nam GJ, Han SS, Kim YH, Park CM, Kim PN, Byun JY: Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 23: 123-136 (2003)
45. 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. *Am J Roentgenol* 167: 759-768 (1996)
46. 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)

Literaturverzeichnis

47. Schmidt D, Trubenbach J, Brieger J, Koenig C, Putzhammer H, Duda SH, Claussen CD, Pereira PL: Automated saline-enhanced radiofrequency thermal ablation: initial results in ex vivo bovine livers. *Am J Roentgenol* 180: 163-165 (2003)
48. 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)
49. 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)
50. Tacke J: Perkutane Radiofrequenzablation -- klinische Indikationen und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 175: 156-168 (2003)

Danksagung

Mein besonderer Dank für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die hervorragende Betreuung gilt Herrn Prof. Dr. med. A. J. Aschoff.

Frau U. Kemmer und Frau H. Keller-Veith danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ebenfalls möchte ich meiner Familie und Herrn Christian Kürschner danken, die mir stets beratend zur Seite standen.