Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lokale Ablationsverfahren der Leber:
Vergleich von drei verschiedenen Ablationsverfahren
Eine retrospektive Kohortenanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Mats Victor Klippert
aus Troisdorf

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
1. Gutachter:	Prof. Dr. Michael Pitton
2. Gutachter:	PD Dr. Sascha Herber
Tag der Promotion:	25. April 2025

Widmung

Diese Promotionsarbeit ist meiner Familie und meiner Ehefrau in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **I**
Abbildungsverzeichnis ..... **III**
Tabellenverzeichnis ..... **IV**
1 Einleitung **6**
2 Literaturdiskussion **6**
2.1 Interventionelle Therapieverfahren **6**
2.2 Mikrowellenablation (MWA) **8**
2.2.1 Physikalische Grundlagen 8
2.2.2 Aufbau und Durchführung eines Mikrowellenablationssystems 9
2.3 Radiofrequenzablation (RFA) **10**
2.3.1 Radiofrequenzablationssysteme 11
2.3.2 Kühleffekte 12
2.4 Irreversible Elektroporation (IRE) **13**
2.4.1 Aufbau und Durchführung eines irreversiblen Elektroporationssystems 14
2.5 Primäre und sekundäre Lebertumore **15**
2.5.1 Primäre Lebertumore 15
2.5.2 Sekundäre Lebertumore 19
3 Material und Methoden **20**
3.1 Studienziel **20**
3.2 Studienablauf **20**
3.3 Studienteilnehmer **21**
3.3.1 Ein-/und Ausschlusskriterien 21
3.3.2 Ausschlusskriterien 21
3.3.3 Patienten 22
3.4 Untersuchungsmethoden **22**
3.5 Datenauswertung **23**
3.6 Statistische Auswertung **23**
4 Ergebnisse **27**
4.1 Deskriptive Statistik **27**
4.2 Statistische Ergebnisse **35**
4.2.1 Gesamt-, Lokal-, und Organrezidivhäufigkeiten 36
4.2.2 Time-to-Progression (TTP) 37
4.2.3 Gesamt-, Lokal- u. Organrezidivraten nach 1, 2 und 3 Jahren 38
4.2.4 Ablationsmethoden 39
4.2.5 Primärer Lebertumor vs. Lebermetastasen 40

4.2.6 Tumorarten 42
4.3 Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensraten 44
4.3.1 Gesamtüberlebensraten und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach 45
Ablationsmethode (RFA, MWA, IRE) 45
4.3.2 Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt in Primäre Lebertumore u. Lebermetastasen 45
4.3.3 Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorentität 48
4.4 Mögliche Einflussfaktoren 51
4.4.1 Gesamtüberlebenszeit 51
4.4.2 Lokalrezidive 52
5 Diskussion 56
5.1 Lokalrezidivraten (LRR) 56
5.1.1 Primäre und sekundäre Lebertumore 56
5.1.2 Primäre Lebertumore 57
5.1.3 Sekundäre Lebertumore (Lebermetastasen) 58
5.2 Überlebenszeitanalyse (OS) 61
5.2.1 Allgemein 61
5.2.2 Überlebenszeitanalyse (OS) 61
5.3 Mortalität und Komplikationen 64
5.3.1 Mortalität 64
5.3.2 Komplikationen 65
6 Zusammenfassung 69
7 Literaturverzeichnis 74
8 Danksagung 84
9 Lebenslauf 85

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
bzw.	beziehungsweise
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
C°	Celsius
ca.	circa
CT	Computertomographie
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CCA	Cholangiokarzinom
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society Europe
CLRC	Kolorektal Karzinom
CLRM	Kolorektal Metastasen
CHILD – Score	Child-Pugh-Score
d	Tage
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Karnofsky Performance Status Scale)
et al.	et alii/aliae/alia (und andere)
FLR	Funktionelle Leberreserve
G	Gaule
GHz	Gigahertz
HAI	Hepatische intraarterielle Chemotherapie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
I	Ampere
i.v.	intravenös
kW	Kilowatt
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LITT	Laser interstitial thermal therapy
LTX	Lebertransplantation
LLR	Lokalrezidivrate
MWA	Mikrowellenablation
MRT / MRI	Magnetresonanztomographie
MR	Magnetresonanz

MHz	Megahertz
MDCT	Multi detector Computertomographie
Mo.	Monat
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NaCl	Natriumchlorid
o.g.	obengenannt
o.e.	oben erwähnt
OS	Overall survival
P	Leistung in Watt
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
PSC	Primärsklerosierende Cholangitis
PFS	Progression free survival
RFA	Radiofrequenzablation
RF	Radiofrequenz
RIS	Radiologieinformationssystem
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SIR	Society of Interventional Radiology
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TTP	Time to progression
UICC	Union internationale contre le cancer
US	Ultrasound
V	Spannung in Volt
z	Impedanz in Ohm
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnosealgorithmus CT/MRT 16

Abbildung 2 Klassifikation BCLC Staging System (59) 17

Abbildung 3: Gesamtkollektiv 27

Abbildung 4 Lokalrezidivfreiheit eingeteilt nach Ablationsmethode 40

Abbildung 5 Rezidivfreiheit eingeteilt nach Primäre Lebertumoren vs. Lebermetastasen 41

Abbildung 6 Lokalrezidivfreiheit eingeteilt nach Primäre Lebertumore vs. Lebermetastasen 42

Abbildung 7 Lokalrezidivfreies Überleben eingeteilt in Primäre Lebertumore und Lebermetastasen 47

Abbildung 8 Organrezidivfreies Überleben eingeteilt in Primäre Lebertumore und Lebermetastasen 48

Abbildung 9 Gesamtüberlebensrate eingeteilt nach Tumorart 49

Abbildung 10 Rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorarten 50

Abbildung 11 Lokalrezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorarten 51

Abbildung 12 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Komplikationen 54

Abbildung 13 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Anzahl der Interventionen 54

Abbildung 14 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Primären Lebertumoren und Lebermetastasen 55

Abbildung 15 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Ablationsmethode 56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Deskriptive Statistik 28

Tabelle 2 Gesamtkollektiv eingeteilt in Ablationsmethode bei Primärablation. a) Chi-Quadrat-Test b) Kruskal-Wallis-Test 30

Tabelle 3 Ablationserfolg der Primärablation des Gesamtkollektivs. a) Chi-Quadrat-Test 31

Tabelle 4 Mortalität, Komplikationen und Follow-up Zeit des Patientenkollektivs a) Chi-Quadrat-Test b) Kruskal-Wallis-Test 33

Tabelle 5 Additive lokoregionäre und systemische Tumorbehandlung a) Chi-Quadrat-Test 34

Tabelle 6 Gesamtrezidiv-, Lokalrezidiv- und Organrezidivhäufigkeiten eingeteilt in Tumorart, primäre Lebertumore und Lebermetastasen sowie Ablationsmethode. a) Chi-Quadrat-Test 36

Tabelle 7 Time to progression a) Chi-Quadrat-Test 38

Tabelle 8 Time to progression a) Chi-Quadrat-Test 38

Tabelle 9 Rezidivraten Primäre Lebertumore vs. Lebermetastasen c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test 41

Tabelle 10 Rezidivraten aufgeteilt nach Tumorarten c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test ... 43

Tabelle 11 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Ablationsmethode. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test 45

Tabelle 12 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Primären Lebertumoren u. Lebermetastasen. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test 46

Tabelle 13 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Tumorart. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test 48

Tabelle 14 Signifikanz der Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit 52

Tabelle 15 Signifikanz der Einflussfaktoren der Lokalrezidive 52

Tabelle 16 Übersicht der Studien mit Vergleich der Lokalrezidivraten 68

Tabelle 17 Übersicht der Studien zu Haupt- und Nebenkomplikationsraten 68

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation soll eine Charakterisierung und Verlaufsanalyse verschiedener, regionaler Behandlungsverfahren bei Lebertumoren darstellen. Die Leberkarzinompatienten erhielten in den Jahren zwischen 2001 bis 2018 aufgrund einer Krebserkrankung mit primären und sekundären Lebertumoren ein interventionelles Therapieverfahren in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Analyse verschiedener lokaler Therapieverfahren und deren Einfluss auf die Überlebenszeit der Karzinompatienten sowie auf deren Lokalrezidivraten. Hierbei sollen besonders die Unterschiede in den verschiedenen Therapieoptionen erörtert und evaluiert werden. Ziel ist es, für jeden Patienten anhand individueller Gegebenheiten die optimale Therapie zu finden und die Prognose des Leberkarzinoms zukünftig weiter zu verbessern.

2 Literaturdiskussion

2.1 Interventionelle Therapieverfahren

Die Tumorablation ist ein minimalinvasiver Ansatz, der häufig bei der Behandlung von Lebertumoren und Lebermetastasen angewandt wird (1).

Ablative Verfahren werden sowohl bei offen chirurgischen, als auch bei laparoskopischen oder perkutanen Eingriffen angewandt. Bei offenen Eingriffen werden die Ablationssonden unter Ultraschallkontrolle eingebracht. Bei minimalinvasiven Zugängen hingegen werden sowohl CT, MRT, Ultraschall als auch Bildkontrollen eingesetzt (2). Die meisten Ablationsverfahren bestehen aus einem Generator und einer Elektrode, die die Energie direkt in das Zielgebiet, in diesem Fall den Lebertumor oder die Lebermetastase, abgibt, um eine Gewebsnekrose zu erzeugen (3). Die Ablationstherapie ist sogar in manchen Fällen bei Patienten mit kleinen Leberzellkarzinomen (HCC) die Behandlung der ersten Wahl (4). Ebenso dient sie als Alternativtherapie für Patienten, die nicht für eine chirurgische Tumorresektion geeignet sind oder bei denen eine vorhergegangene Chemotherapie keinen Erfolg zeigte (5). Außerdem kann die Tumorablation sowohl als adjuvante Therapie, als auch zur neoadjuvanten Therapie in Verbindung mit einer anschließenden, chirurgischen Leberteilresektion genutzt werden bei Patienten mit geringer funktioneller Leberreserve

(FLR) (5). Den Begriff der Tumorablation definieren Simon CJ et al. als „die direkte Applikation einer thermischen oder chemischen Therapie, um eine absolute Destruktion bzw. massive Zerstörung des behandelten Tumors zu erreichen“ (6). Im Folgenden sollen drei Tumorablationsverfahren beschrieben werden. Dazu zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) und die Irreversible Elektroporation (IRE).

Die am häufigsten klinisch geprüften und eingesetzten Ablationsverfahren sind die RFA und MWA. Beide Technologien haben ihre Vor- und Nachteile bei der Behandlung von Tumoren in verschiedenen Organen (3,7). Ein weiteres, drittes Ablationsverfahren ist die irreversible Elektroporation (IRE), welche sich in der klinischen Praxis als Alternative zur thermischen Ablation in der Behandlung inoperabler Tumore etabliert hat. Sie wird insbesondere in der Nähe von kritischen Gefäßstrukturen angewandt (8).

Bei der Radiofrequenzablation (RFA), der Mikrowellenablation (MWA), dem hochintensiven fokussierten Ultraschall und der Lasertherapie handelt es sich um hyperthermische Ablationsverfahren, bei denen Energie freigesetzt wird, um das Gewebe auf Temperaturen von mindestens 60 °C zu erhitzen, um so eine Nekrose des Tumors zu verursachen (3,9). Die Elektroporation hingegen ist ein biophysikalisches Phänomen, bei dem die Zellmembranen eine erhöhte Durchlässigkeit für Ionen und Makromoleküle aufweisen, wenn sie einem externen elektrischen Feld ausgesetzt werden. Obwohl die genauen Mechanismen der Elektroporation noch nicht vollständig geklärt sind, ist sich die wissenschaftliche Gemeinschaft weitgehend einig, dass permeabilisierende, nanoskalige Defekte, sogenannte "Nanoporen" in den zellulären Membranen gebildet werden, wenn sie elektrischen Feldern mit hoher Amplitude und ausreichender Dauer ausgesetzt werden (10). Dieses Phänomen zeigt sich in zwei unterschiedlichen Formen: Zum einen die reversible Elektroporation, bei der die Durchlässigkeit der Zellmembran vorübergehend ist und die Membranintegrität schnell wiederhergestellt wird, zum andern die irreversible Elektroporation (IRE), bei der die dauerhafte Permeabilisierung der Zellmembran die zelluläre Homöostase stört, was zum Zelltod führt (8).

Das primäre Ziel aller Ablationstherapien ist es, eine vollständige Nekrose des abladierten Lebertumors zu erreichen (A0-Ablation). Hierbei soll ein Sicherheitsabstand von mindestens 0,5-1cm im gesunden Gewebe um die Tumorläsion entstehen. Idealerweise ist der Durchmesser des postinterventionellen

Ablationsareals also 2 cm größer als der ursprüngliche Durchmesser der Tumorläsion (11).

Bezüglich der Lebertumore wird zwischen den primären und sekundären Lebertumoren differenziert. Zu den primären Lebertumoren zählen das hepatozelluäre Karzinom (HCC) und das Cholangiozellulläre Karzinom (CCC). Außerdem ist die Leber nach den Lymphknoten das am zweithäufigsten von Krebsmetastasen betroffene Organ (12). Unter den sekundären Lebertumoren versteht man Lebermetastasen mit ihrem jeweiligen Primarius in einem anderen Organ. Eine der am häufigsten in die Leber metastasierenden Tumore ist hier das Kolorektalkarzinom (CRC) (13). Außerdem gilt die Leber als Hauptorgan von diversen weiteren Metastasen und ist eine der Haupttodesursachen bei bösartigen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts, wie Dickdarm-, Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs sowie Melanomen, Brustkrebs und Sarkomen (14).

2.2 **Mikrowellenablation (MWA)**

Unter den thermischen Ablationsverfahren stellt die Mikrowellenablation (MWA) die neueste Generation thermischer Ablationstechniken dar. Durch die einfache Handhabung und ein überlegenes Wärmeprofil, das größere Ablationszonen und kürzere Behandlungszeiten bei gleichbleibend hohen technischen Erfolgsquoten ermöglicht, hat sie sich zur bevorzugten Behandlungsmethode entwickelt.

Das Prinzip der Mikrowellenablation beruht auf dem Eindringen von Energie in Form von Mikrowellen mittels Ablationsantennen in das Zielgewebe. Mikrowellen liegen in ihrem elektromagnetischen Spektrum zwischen 300 MHz und 300 GHz. Die am häufigsten in der klinischen Praxis angewandten Mikrowellengeneratoren arbeiten mit Frequenzen von entweder 915 MHz oder 2,45 GHz (15).

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Die MWA nutzt den Prozess der dielektrischen Hysterese zur Erzeugung von Hitze. Hier werden polare Moleküle im Gewebe (vor allem Wasser [H2O]) gezwungen, sich

kontinuierlich mit dem oszillierenden elektrischen Feld auszurichten, wodurch sich die kinetische Energie erhöht und damit die Temperatur des Gewebes ansteigt (16). Durch die Polarität der Wassermoleküle im Gewebe ist ihre elektrische Ladung nicht symmetrisch verteilt. Die beiden Wasserstoffmoleküle sind positiv geladen, während sich auf der anderen Seite das negativ geladeneSauerstoffmolekül befindet. Die über die Sonde in das Gewebe angelegte Elektromagnetische Strahlung hat ebenfalls eine Ladung. Diese erscheint in Form einer Welle und ist die Folge der Änderung der elektrischen Ladung, wenn diese von positiv auf negativ umschlägt. Dieser Vorgang geschieht bei Mikrowellen mehrere Millionen Mal pro Sekunde, sie schwingen demnach wellenförmig (17).

Das heißt die Ladung der Mikrowellen ändert sich ständig. Aus diesem Grund sind die polaren Moleküle im Gewebe, wie das Wassermolekül gezwungen, sich entsprechend der Polarität immer wieder neu auszurichten. Wenn sich die polaren Wassermoleküle ab einem bestimmten Punkt nicht mehr entsprechend der ständig wechselnden Polarität des elektromagnetischen Feldes ausrichten können, wird ein Teil der Energie der Mikrowellen durch die Wassermoleküle absorbiert. Bei diesem Prozess entsteht Hitze.

2.2.2 Aufbau und Durchführung eines Mikrowellenablationssystems

Ein Mikrowellenablationssystem besteht aus drei grundlegenden Komponenten: einem Generator, einer Antenne, die sich in einer Sonde befindet, und einem Verbindungskabel, das in der Lage ist, die Energie vom Generator zur Antenne zu leiten (15). Die im Generator erzeugte elektromagnetische Energie wird in Übertragungsleitungen an die Antennen transportiert (18).

Die Antennen sind neben dem Generator und dem Überleitungskabel die dritte wichtige Komponente im Mikrowellenablationssystem und die empfindlichste Komponente im System. Sie übertragen die elektromagnetische Energie in das Zielgewebe. Die Antenne besteht aus einem rigiden Schaft und einem die Energie absondernden Bereich am distalen Ende des Schafts (15).

Um eine zielgenaue, fokussierte Energiestrahlung mit einem geringen Reflexionskoeffizienten zu erreichen, wurden verschiedene Antennendesigns

entwickelt. Hierzu zählen monopolare, bipolare und triaxiale Antennen mit einem linearen Design und Spalt. Andere Antennen haben ein koaxiales Design mit einem Spalt oder zwei Spalten an der Antennenspitze und einer zusätzlichen Drossel. Weitere Antennen bestehen aus einem Schlaufen- oder Spiralen-Design (15).

Durch die hohen Temperaturen kann es bei zu dünnen Antennen zu Hitzeschäden im Bereich des proximalen Antennenteils kommen. Um dem Problem der Antennenüberhitzung bei geringen Reflexionskoeffizienten entgegenzutreten, wurden Antennenkühlungssysteme entwickelt (19). Ebenso können Kühlmäntel- und Antennenspitzenkühlungsysteme diese peripheren Hitzeschäden am Gewebe und an der Haut reduzieren und die mögliche Energieauslastung von dünneren Antennen erhöhen (15).

2.3 **Radiofrequenzablation (RFA)**

Die Radiofrequenzablation ist die derzeit weltweit am meisten verbreitete Methode der minimalinvasiven, hitzebasierten Tumorablationsverfahren. Die RFA nutzt elektromagnetische Wellen, um eine lokale Wärmeentwicklung zu erzeugen. Ähnlich der Mikrowellenablation, besteht das System aus einem Generator zur Erzeugung von elektromagnetischer Energie, welcher über ein Verbindungskabel mit einer Elektrode verbunden ist, die sich an einer Sonde befindet. Die Sonde wird bei Anwendung der RFA unter Bildkontrolle, perkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch in das Zielgewebe eingeführt. Hochfrequente elektromagnetische Wellen im Frequenzbereich der Radiowellen (375-500 kHz) versetzen die Moleküle im Zielgewebe in ständig wechselnde Richtungen. Diese Veränderungen des Energiestatus der Moleküle führen zu einer ionischen Bewegung und zu einem lokalen Temperaturanstieg auf etwa 90°C (20). Durch die lokale Hyperthermie soll das Zieltumorgewebe zerstört werden, ohne einen nennenswerten Schaden im Leberparenchym zu verursachen (21). Je nach Größe und Form der Ablationsantenne wird in ca. 10-30 Minuten eine kugelförmige Ablationszone erzeugt, die je nach System einen Durchmesser bis fünf cm aufweist (22). Der Begriff „Ablation“ bezieht sich auf die Zerstörung des umliegenden Gewebes. Sowohl bei der RFA wie auch bei der MWA wird das Gewebe durch zytotoxische Erwärmung zerstört. Temperaturen über 60°C führen zu einem sofortigen Zelltod durch Nekrose. Temperaturen zwischen 50°C und 60°C führen dagegen zu einer

Koagulation des zuvor thermisch geschädigten Gewebes und führen zu einem Zelltod innerhalb weniger Minuten (23). Gegenwärtige RF-Applikatoren verfügen daher über interne Kühlungssysteme, die einen zu schnellen Temperaturanstieg und eine Austrocknung um die Applikatorspitze verhindern. Somit kann mehr Energie in das Gewebe eingebracht und folglich ein größeres Ablationsvolumen erreicht werden.

2.3.1 Radiofrequenzablationssysteme

Man unterscheidet bei der RFA zwischen monopolaren, bipolaren und multipolaren Systemen.

Ein Großteil der Radiofrequenzablationssysteme arbeitet mit monopolaren Elektroden. Bei diesem System wird eine einzelne Elektrode in den Tumor eingeführt (Interstitielle Elektrode). Um den Stromkreis zu schließen, wird eine zweite Elektrode, eine sogenannte Neutralelektrode, extern auf der Haut des Patienten angebracht. Die im Zielgewebe befindliche interstitielle Elektrode erzeugt, wie oben beschrieben, durch einen hohen lokalen Stromfluss Wärme im Zielgewebe. Die andere Elektrode an der Hautoberfläche schließt den Stromkreis. Durch ihren großen Durchmesser ist die Stromdichte dort niedriger, so dass es zu keiner relevanten Wärmeentwicklung kommt und Hautschäden verhindert werden können (24). Die monopolare Radiofrequenzablation wird in der Regel für die Ablation von Lebertumoren eingesetzt (23). Ihre Vorteile sind eine breite Erwärmungszone um die Ablationsantenne, minimale Invasivität durch das Einbringen von nur einer Ablationsantenne in das Gewebe und ihre breite klinische Verfügbarkeit. Einen Nachteil zeigt das monopolare Ablationssystem bezüglich seiner Wirksamkeit bei Tumoren, die einen Durchmesser größer als 3,5 cm aufweisen, da die lokale Wärmeentwicklung an der Elektrode nicht ausreicht, um bei größeren Gewebevolumina eine ausreichende Koagulationsnekrose einzuleiten (25,26).

Andere Radiofrequenzablationssysteme bestehen aus bipolaren Elektroden. Die bipolaren Ablationssysteme verfügen entweder über zwei Ablationsantennen oder über zwei Elektroden auf einer Ablationsantenne. Dadurch wird eine Erdungselektrode an der Haut, um den Stromkreis zu schließen, überflüssig. Im Vergleich zum monopolaren Ablationssystem, kann bei bipolaren Elektroden ein größeres Tumorvolumen abladiert werden, durch eine konzentriertere und effektivere Erwärmung zwischen den

Elektroden. Ein Nachteil des bipolaren Systems gegenüber dem monopolaren System ist zum Beispiel die größere Invasivität durch die Einführung von zwei oder mehr Ablationsantennen (23).

Die multipolare RFA stellt eine Weiterentwicklung der bipolaren RFA dar und ermöglicht das simultane Einbringen und Aktivieren von multiplen Ablationsantennen in das Zielareal um einen Tumor herum. Diese verwenden einen sogenannten Switch mit einem Algorithmus, wodurch die Ablationssonden in kurzen Abständen abwechselnd aktiviert und deaktiviert werden (27). Ein Vorteil dieser Methode im Vergleich zur sequenziellen Radiofrequenzablation mit nur einer Elektrode, ist die Entstehung konfluierender Ablationszonen durch den Effekt der thermalen Synergie (28)(29). Die Switch Funktion der neueren Radiofrequenzablationssysteme zeigt weitere Vorteile. Hier können die multiplen Antennen gleichzeitig Hitze erzeugen, was den perfusionsbedingten Kühlungseffekt bei gefäßnahen Tumoren reduziert, anders als bei der sequenziellen Ablation, bei der die Elektroden hintereinander aktiviert werden müssen und somit weniger Hitze erzeugen können (28). Außerdem bietet die simultane Ablation den Vorteil, alle Elektroden vor der Ablation gleichzeitig in den Zieltumor zu platzieren. Ein zuvor erzeugtes Ablationsareal mit einer Elektrode wie in der sequenziellen Bildgebung, kann den Resttumor in der Bildgebung verschleiern. Die korrekte Platzierung der Elektrode im Resttumor nach Erzeugung des ersten Ablationsareals ist somit bei der sequenziellen Ablation erschwert (28)(30). Der wesentliche Vorteil der simultanen Radiofrequenzablation mit multiplen Elektroden im Vergleich zur sequenziellen Ablation mit einer Elektrode liegt jedoch in der wesentlich geringeren Behandlungsdauer der Intervention (28).

2.3.2 Kühleffekte

Der Erfolg der thermoablativen Verfahren hängt maßgeblich von der Temperatur innerhalb der Ablation ab. Durch die natürliche Leberperfusion kann es während der Thermoablation in Form eines Wärmeabtransports durch das vorbeifließende Blut zu einer Temperaturabnahme innerhalb des Ablationsbereiches kommen. Dieser sogenannte „Heat-Sink“ Effekt erschwert insbesondere bei der Ablation von Lebertumoren in direkter Nähe zum Leberhilus die Einhaltung eines Sicherheitsrandes um den abladierten Lebertumor (31). Somit kann bei Lebertumoren in Gefäßnähe die Größe und Geometrie des entstehenden Ablationsareals nicht sicher geplant werden,

was wiederum die Effizienz der thermoablativen Verfahren beschränkt, so dass manchmal mehrere Ablationen zur Zerstörung eines Lebertumors notwendig sind (32,33).

Ein chirurgisches Manöver den „Heat-Sink“ Effekt zu umgehen, ist das Pringle-Manöver. Hierbei wird für die Zeit der Tumorablation der Blutfluss durch die Pfortader und die Arteria hepatica propria, die im Ligamentum hepatoduodenale liegen, temporär chirurgisch okkludiert. Durch den unterbrochenen Blutfluss wird weniger Hitze abtransportiert und es kann ein größeres, gleichmäßigeres Ablationsareal entstehen mit einem regelmäßigen Sicherheitsabstand (34). Die Anwendung eines Pringle-Manövers setzt jedoch mindestens eine minimalinvasive chirurgische Intervention voraus, sodass der Patient den Risiken einer Operation ausgesetzt ist. Weitere Nachteile sind die Minderperfusion der Leberzellen, Schädigung von Gallengängen und das gehäufte Auftreten von Pfortaderthrombosen (35,36).

2.4 **Irreversible Elektroporation (IRE)**

Im Allgemeinen ist eine Elektroporation ein biophysikalisches Phänomen, bei dem die Durchlässigkeit der Zellmembran für Ionen und Makromoleküle durch den Einfluss externer elektrischer Felder erhöht wird (37). Bei der irreversiblen Elektroporation (IRE) werden durch elektrische Gleichstromimpulse nanoskalige Defekte in der Zellmembran erzeugt. Diese Defekte, die als „Nanoporen“ bezeichnet werden, durchdringen die Zellmembran und ermöglichen es Molekülen, in die Zielzellen einzudringen. Oberhalb eines bestimmten elektrischen Schwellenwerts bleiben die Nanoporen dauerhaft geöffnet, durch den Einstrom der Moleküle kann die Zellhomöostase nicht aufrechterhalten werden, was wiederum zum Zelltod durch Apoptose führt (38).

Die erste irreversible Elektroporation (IRE) in vivo bei einem Lebertumorherd wurde von Rubinsky et al. im Jahr 2007 beschrieben (37).

Das biophysikalische Phänomen der IRE wurde in der Vergangenheit zunächst als unerwünschte Nebenwirkung der Behandlung bei reversiblen Elektroporationsverfahren (RE) angesehen. Diese Nebenwirkung wurde in den letzten Jahren zur Ablationsmethode weiterentwickelt, was zur Entwicklung der ersten

kommerziell erhältlichen IRE-Konsole führte, welche speziell für die Tumorherdablation entwickelt wurde (39,40).

Im Gegensatz zur thermischen Ablation wird bei der IRE nur die Zellmembran angegriffen, während die extrazelluläre Matrix erhalten bleibt. Folglich bleiben Lumenstrukturen wie Gallengänge, Blutgefäße und Darmstrukturen erhalten (37,41,42). Außerdem können die Ablationszonen der IRE insbesondere mit den bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) und dem Ultraschall dargestellt werden (43).

2.4.1 Aufbau und Durchführung eines irreversiblen Elektroporationssystems

Eine auf dem Markt weit verbreitete IRE-Konsole für den klinischen Einsatz bei Gewebeablation ist das NanoKnife der Firma Angiodynamics Inc. Das System besitzt eine 510(k)-Food and Drug Administration (FDA) Zulassung für die Ablation von Weichgewebe. Das NanoKnife System besteht aus einem niederenergetischen Gleichstromgenerator, der mit einem Computersystem mit Behandlungs- und Planungssoftware kombiniert wird. An den Stromgenerator können bis zu sechs monopolare Antennenelektroden mit einem Durchmesser von 16 G (1,7mm) angeschlossen werden. Die Antennenelektroden sind von einer Isolierschicht umgeben und an ihrem Ende ein- und ausziehbar, so dass die Länge des elektrisch aktiven Teils der Antennenelektrode einstellbar ist. Bipolare IRE-Elektroden sind zwar für dieses System erhältlich, werden jedoch in der klinischen Praxis in der Regel nicht verwendet, nachdem in Tierversuchen gezeigt werden konnte, dass die bipolaren Elektroden zu geringe Ablationsvolumina generierten und mit einem höheren Risiko von Kollateralschäden einhergehen (44).

Von Nachteil ist, dass eine IRE nur in Allgemeinanästhesie mit kompletter neuromuskulärer Blockade durchgeführt werden kann, da die eingesetzten Starkstromimpulse durch eine direkte Stimulation der motorischen Endplatte zu stärksten Kontraktionen der Skelettmuskulatur führen (45). Außerdem kann das Verfahren kardiale Arrhythmien induzieren, sodass die Therapie unter EKG-Kontrolle mit der refraktären Phase des Herzzyklus synchronisiert werden muss (46).

Die IRE bei Lebertumoren wurde in Bezug auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit in neun Studien untersucht. Hinsichtlich der Sicherheit zeigten alle neun Studien, dass die IRE

von Patienten gut vertragen wird und sicher in ihrer Anwendung am Patienten ist, wenn eine elektrokardiographische Synchronisation der entsendeten Elektroimpulse mit dem Herzrhythmus des Patienten stattgefunden hat (47,48). Die IRE zeigte in den Studien gute Ergebnisse insbesondere bei Lebertumoren in direkter Nähe sensibler, anatomischer Strukturen wie z.B. Gallengängen, der Pfortader und Arterien (49,50). Erste Studienergebnisse der IRE beschreiben keine größeren Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit der IRE-Ablation standen. Dennoch müssen in der Zukunft vergleichende Studien mit konventionellen, thermischen Ablationstherapien (RFA, MWA) durchgeführt werden, um die onkologische Wirksamkeit der IRE zu belegen (38).

2.5 **Primäre und sekundäre Lebertumore**

2.5.1 Primäre Lebertumore

Zu den primären malignen Lebertumoren gehören die Tumore, deren Primarius von entarteten hepatischen Zellen selbst oder von biliären Zellen ausgeht. Diese werden als hepatobiliäre Karzinome zusammengefasst. Zu den hepatobiliären Karzinomen gehören das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiokarzinom (CCC) bzw. das Gallenblasenkarzinom.

Das HCC ist weltweit die fünfthäufigste maligne Tumorerkrankung (51) und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache, mit 854.000 Neuerkrankungen und 810.000 Todesfällen pro Jahr, was 7% aller Krebserkrankungen entspricht (52). Die Inzidenz des HCC nimmt weltweit zu. Zwischen 1990 und 2015 haben die neu diagnostizierten HCC-Erkrankungen aufgrund der veränderten Altersstruktur und des weltweiten Bevölkerungswachstums um 75% zugenommen (53). Der Häufigkeitsgipfel der Inzidenzen in Europa liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. In Asien und Afrika hingegen liegt der Häufigkeitsgipfel der Inzidenzen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Die Inzidenz ist in Afrika und Asien höher als in Europa, was zum einen mit der höheren Prävalenz an Hepatitis B-Infektionen, zum anderen mit der erhöhten Aflatoxin-Belastung in der Nahrung assoziiert wird. In Europa haben vor allem Patienten mit einer Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken (54). Das Verhältnis der Geschlechterverteilung beim HCC wird zwischen männlich und weiblich auf 2-2,5: 1 geschätzt.

Bei ca. 90% der HCC-Neuerkrankungen liegt eine chronische Hepatopathie vor. Zu den Risikofaktoren zählt unter anderem die Leberzirrhose, aus der ca. 80% aller HCC entstehen. Insgesamt entwickelt ein Drittel aller Leberzirrhotiker ein HCC im Laufe des Lebens (55). Weitere Risikofaktoren sind die chronische Hepatitis B-Infektion, die Leberfibrose infolge einer Hepatitis C-Infektion und die Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH). Unter den selteneren Risikofaktoren sind u.a. die Aflatoxin-Exposition, Hämochromatose und der Androgen-Abusus zu nennen (56).

Ein System zur Risikoeinschätzung einer Leberläsion bei Risikopatienten sowie zur deren Klassifizierung basierend auf einer CT/MRT- Diagnostik, ist das Li-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), welches von dem American College of Radiology (ACR) in seiner aktuellen Version (CT/MRT LI-RADS® v2018) im Jahr 2018 veröffentlicht wurde. Als Risikofaktoren gelten die bereits o.g. Leberzirrhosen und chronische Virushepatitiden. Die Abb. 1 zeigt den diagnostischen Algorithmus für eine HCC suspekte Leberläsion (57).

Hyperenhancement in der arterielle Phase (APHE)		Kein APHE		APHE (kein Rim-Zeichen)		
Größe der Observation (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Beachte Hauptmerkmale: • Anreichernde “Kapsel” • “Washout” (nicht peripher) • Schwellenwachstum	Keines	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Eines	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ zwei	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

LR-4 / LR-5 Observationen in dieser Kategorie werden nach zusätzlichem Hauptmerkmal kategorisiert:
- LR-4 - bei anreichernder Kapsel
- LR-5 – bei nicht-peripherem Washout oder Schwellenwachstum

Abbildung 1 Diagnosealgorithmus CT/MRT

Die untersuchten Leberläsionen werden in fünf Kategorien eingeteilt, von LR-1 bis LR-5. LR-1 beschreibt eine eindeutig gutartige Leberläsion, während LR-5 als eindeutiger Nachweis eines HCC gilt. LR-NC gilt als nicht kategorisierbar z.B. aufgrund Qualitätsmängel der Bildgebung. LR-M beschreibt eine maligne Leberläsion, die die Kriterien eines HCC nicht sicher erfüllt. LR-TIV steht hierbei für eine Infiltration der Leberläsion in die Portalvene („tumor in vein“) (57).

Für das Staging des HCC und zur Therapieentscheidung wird die Barcelona-Klassifikation (BCLC, „Barcelona Clinic Liver Cancer“) genutzt. Die BCLC berücksichtigt in ihrem Score auch den ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology

Group), welcher zur Beurteilung des Allgemeinstatus des Patienten bei Tumorerkrankungen herangezogen wird.

Das u.g. BCLC Staging System wird in der klinischen Praxis und in vielen klinischen Studien bei der Behandlung des HCC angewandt. Aus diesem Grund hat es sich de facto zum relevantesten Staging System entwickelt (58).

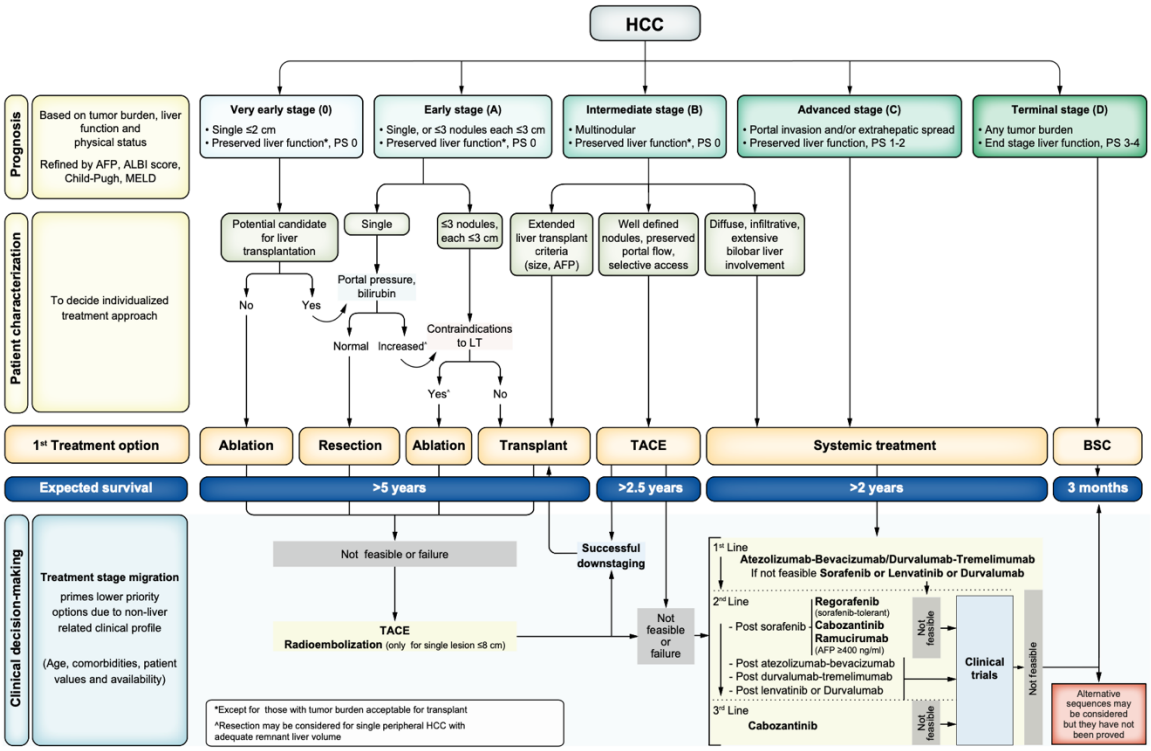

Abbildung 2 Klassifikation BCLC Staging System (59)

Ein individuelles Therapieverfahren wird nach Klassifikation der BCLC-Stadien eingeleitet (s. Abb. 2). Die BCLC-Stadien variieren je nach Progredienz der Tumorerkrankung zwischen Stadium 0 („very early stage“) bis Stadium D („terminal stage“). Oft kommen multimodale Therapieoptionen infrage aufgrund der individuellen Tumorbiologie und der unterschiedlichen Schwere der Leberzirrhose. Als kurative Therapieansätze in frühen Stadien ohne Gefäßinvasion und ohne Metastasen bieten sich die thermoablativen Verfahren, die chirurgische Leberteilresektion sowie die Lebertransplantation im BCLC-Stadium 0 bis A an. Als weitere Therapieverfahren ab BCLC-Stadium B werden lokoregionäre Therapien wie die TACE oder eine systemische Therapie in Form einer Immuntherapie angewandt sowie Antikörpertherapie oder Tyrosinkinasehemmer im BCLC Stadium C eingestzt. Ab

BCLC-Stadium D sollte dem Patienten im Rahmen einer BSC („best supportiv care“) eine rein symptomatische Therapie angeboten werden (59).

Die mediane Überlebenszeit nach den BCLC-Stadien liegt im Stadium 0 und A bei über 5 Jahren, im Stadium B bei über 2,5 Jahren, im Stadium C bei über 10 Monaten bis 2 Jahren, im Stadium D bei 3 Monaten (53).

Neben dem HCC zählen auch die biliären Karzinome zu den hepatobiliären Karzinomen. Die biliären Karzinome werden in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation in Gallenblasenkarzinome und Cholangiokarzinome (CCA) unterschieden. Letztere unterteilen sich wiederum in intrahepatische (iCCA) und extrahepatische Cholangiokarzinome (eCCA). Die eCCA werden nochmal in perihiläre (pCCA = Klatskin-Tumor) und distale Cholangiokarzinome (dCCA) unterschieden. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 7300 Neuerkrankungen pro Jahr, davon sind ca. 5300 eCCA und 2000 iCCA (60). Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. In Asien liegt, aufgrund der Verbreitung von chronischen parasitären Erkrankungen der Leber und Gallenwege die Prävalenz im Schnitt höher als auf anderen Kontinenten. In der Geschlechterverteilung erkranken Männer im Vergleich etwas häufiger als Frauen. Als Grund dafür wird die höhere Erkrankungsrate bei Männern an der primären sklerosierenden Cholangitis (PSC) genannt, die als Hauptrisikofaktor für das CCA gilt (61). Beim Vorliegen einer PSC steigt die Prävalenz, an einem CCA zu erkranken, um 30% (62). Weitere Risikofaktoren an einem CCA oder Gallenblasenkarzinom zu erkranken, sind die chronische bzw. rezidivierende infektiöse Cholangitis, Cholelithiasis, Adipositas, Diabetes mellitus, chronische Hepatitis B u. C, Leberzirrhose und die NASH (60). Die biliären Karzinome werden nach der TNM-Klassifikation klassifiziert. Die Stadieneinteilung erfolgt in UICC-Stadien. Klinische Symptome treten erst mit fortgeschrittener Erkrankung auf. Zu ihnen gehören neben der typischen B-Symptomatik das Courvoisier-Zeichen sowie ein schmerzloser Ikterus und eine Cholestase (63). Der Verdacht auf ein CCA kann zunächst nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Sonographie der Leber und Gallenblase gestellt werden. Bei vorbekannter PSC kann auch der Tumormaker CA19-9 herangezogen werden. Es schließt sich zur genaueren Diagnostik bzw. Tumorstaging eine Computer Tomographie (CT) des Abdomen/Thorax an. Bei hoher Wahrscheinlichkeit, dass eine R0-Resketion erreichbar ist, sollte sich eine dynamische, kontrastverstärkte MRT anschließen. Während der chirurgischen Resektion sollte intraoperativ immer eine Biopsie und pathologische Befundung erfolgen. Die histologische bzw. zytologische

Diagnosesicherung ist obligatorisch bei der Diagnosestellung eines biliären Karzinoms (60). Als kuratives Therapieverfahren bietet sich zum einen die radikale chirurgische Leberteilresektion mit einer adjuvanten Chemotherapie an, wenn eine R0- Resektion möglich erscheint und keine Fernmetastasierung vorliegt. Zum anderen kann in manchen Fällen eine neoadjuvante Chemotherapie eine R0-Resektion erst ermöglichen. Lokale Therapieverfahren können ebenfalls zur präoperativen Verkleinerung des Tumors bzw. bei chirurgisch nicht zugänglichen Tumoren als kurative Therapie zum Einsatz kommen. Hierzu zählen z.B. die TACE, SIRT und die perkutane Thermoablation (RFA, MWA). Die o.g. lokalen Therapieverfahren und die Chemotherapie sind auch die Therapieansätze der Wahl bei einem palliativen Therapieansatz. Die perkutane Thermoablation (RFA, MWA) kommt bei einem inoperablen CCA oder Lokalrezidiv zum Einsatz mit einer zusätzlichen Chemotherapie. Die TACE oder SIRT wird optional bei lokal fortgeschrittenen und multifokalem iCCA ohne extrahepatische Metastasen eingesetzt. Ziel der palliativen Therapiemaßnahmen sind die Reduktion der Tumormasse und die Verbesserung des Galleabflusses, um eine Cholestase beim Patienten zu vermeiden bzw. zu reduzieren (60)(64). Prognostisch liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 18–22% (65). Das CCA zeigt ein hohes Rezidivrisiko auf, mit einer Rezidivrate von 85% innerhalb von drei Jahren nach radikaler Resektion (66).

2.5.2 Sekundäre Lebertumore

Unter sekundären Lebertumoren versteht man im Folgenden Lebermetastasen eines malignen Tumors, dessen Primarius extrahepatisch liegt. Bei den Primärtumoren handelt es sich vor allem um maligne Tumore des Gastrointestinaltraktes z.B. Kolorektal-Ca, Magen-Ca, Pankreas-Ca, aber auch das Lungen-Ca, Melanome, Nierenzell-Ca und das Mamma-Ca metastasieren primär in die Leber. In der Diagnostik zeigen sich die Lebermetastasen in der Abdomen-Sonographie als echoarme oder echoreiche Läsionen in Abhängigkeit vom Primärtumor. Häufig zeigt sich ein sogenanntes „Bull's eye“ in der Sonographie, da die solide Lebermetastase ein echoreiches Zentrum und einen echoarmen, perifokalen Randsaum in der Sonographie aufweist. Häufiger werden die Lebermetastasen jedoch im Rahmen einer Staging-Untersuchung nach Nachweis ihres Primärtumors im CT mit Kontrastmittel oder alternativ in der MRT nachgewiesen.

Die Therapie richtet sich derweil nach der Stadieneinteilung des Primärtumors. Hier wird neben der Möglichkeit einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie auch die Möglichkeit einer Leberteilresektion bei resektablen Lebermetastasen in Erwägung gezogen. Alternativ oder ergänzend zur Leberteilresektion bieten sich die thermobablativen Verfahren wie die RFA, MWA oder die IRE an. Außerdem kann zum einen die SIRT, zum anderen die hepatische intraarterielle Chemotherapie (HAI) bei disseminierten Lebermetastasen im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen (67).

3 Material und Methoden

3.1 **Studienziel**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Datenanalyse von Patientendaten.

Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob relevante Unterschiede bestehen in Bezug auf die Lokalrezidiv- und Organrezidivraten nach Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) und der irreversiblen Elektroporation (IRE) bei primären Lebertumoren und Lebermetastasen. Die Lokalrezidivrate bzw. Organrezidivrate gibt dabei die prozentuale Rezidivhäufigkeit eines mittels RFA, MWA oder IRE abladierten Tumorherds an. Anhand des zeitlichen Auftretens eines Lokal- bzw. Organrezidivs nach einer Tumorherdablation kann, bei korrekt angewandter Ablation, abgeleitet werden, ob eine der drei Ablationsmethoden entweder effizienter, insuffizienter oder gleichwertig im Vergleich zu den anderen ist.

3.2 **Studienablauf**

Für die Studie wurden alle Patienten erfasst, die zwischen 2001 und 2018 aufgrund eines primären oder sekundären Lebertumors eine RFA, MWA oder IRE an der Klinik für Radiologie der Universitätsmedizin Mainz erhielten. Sämtliche Tumorherdablationen wurden in der interventionellen Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Patientennamen wurden numerisch verschlüsselt, anonymisiert und in einer Excel-Tabelle kodiert. Die Patientendaten, insbesondere Arztbriefe und Befunde, wurden über das Datenverarbeitungssystem SAP und RIS ermittelt. Für die Studie relevante Daten wurden den anonymisierten

Patienten zugeordnet und in einer Excel-Tabelle für die statistische Auswertung erfasst, welche anschließend über das Statistik System SPSS ausgearbeitet wurden.

3.3 **Studienteilnehmer**

3.3.1 Ein-/und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren, welche zwischen 2001 und 2018 mittels RFA, MWA oder IRE an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Als primäre Lebertumore galten hier das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Die sekundären Lebertumore waren Lebermetastasen, vor allem des Kolorektalen Karzinoms (CLRC), des Mamma-Ca‘s und weitere Lebermetastasen, deren Primarius außerhalb der Leber lag. Außerdem mussten die Patienten ihre Kontrolluntersuchungen (Follow-up), in Form einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Ablationsherdes, primär an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt haben. Alternativ lagen externe Bilder der Kontrolluntersuchungen der Patienten im SAP vor. Angestrebt wurde ein Mindestzeitraum der Kontrolluntersuchungen von sechs Monaten. Dies beinhaltete die CT bzw. MRT-Untersuchung am 1. Tag postoperativ sowie ein, drei und sechs Monate nach Ablation. Patienten, die diesen Mindestzeitraum an Kontrolluntersuchungen nicht erfüllen konnten, z.B. wegen einer vorzeitigen Lebertransplantation oder Exitus, wurden in die Studienauswertung mit einbezogen, um die Gesamtüberlebenszeit nach Ablation des Tumorherdes auswerten zu können.

3.3.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche die folgenden Kontrolluntersuchungen nach der Ablation extern durchführen ließen und deren Daten nicht im Datenverarbeitungssystem SAP vorlagen. Vorbehandelte bzw. vorabladierte Tumorherde, an denen es bereits zu einem Lokalrezidiv gekommen war, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

3.3.3 Patienten

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten 318 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zur Ermittlung der Überlebenszeit der Patienten nach Tumorherdablation wurden, bei unklarer oder fehlender Datenlage, die jeweiligen Einwohnermeldeämter durch das Studienbüro der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz angeschrieben und anschließend die ermittelten Überlebensdaten in einer Excel-Tabelle erfasst. In den Fällen, in denen der Überlebensstatus der Patienten nicht ermittelt werden konnte, liefen diejenigen in der Studie als „Lost to Follow up“.

Wurden bei einem Patienten multiple Lebertumore im Behandlungsverlauf abladiert, so beziehen sich die hier vorliegenden Daten immer auf das erste Ablationsdatum (Primärablation). Wenn bei einem Patienten mehrere Lebertumore in einer Sitzung behandelt wurden, so wurde dies als ein Fall betrachtet.

3.4 **Untersuchungsmethoden**

In dieser retrospektiven Patientendatenanalyse wurden 318 Patienten analysiert, denen im Zeitraum zwischen 2001 bis 2018 eine RFA, MWA oder IRE an einem primären und sekundären Lebertumor zukam. Die verwendeten Ablationssysteme für die RFA waren die RF3000, Boston Scientific mit der LeVeen Ablationssonde in 2 cm; 3,5 cm und 4 cm Durchmesser, die StarBurst Sonde 5 cm der Firma RITA-Medical und die StarBurst Talon Sonde der Firma Angiodynamics. Außerdem wurde die Celon-Radiowellen Methode sowie die bipolaren Sonden der Firma InCircle verwendet. Bei der MWA wurde die AveCureMicrowave der Firma Medwave angewandt, sowie das AMICA-System.

Folgende Patientendaten wurden aus den o.g. Systemen erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter bei Ablation
- Tumorart
- primärer Lebertumor (HCC, CCC)
- sekundärer Lebertumor/Lebermetastasen (CLRM, Mamma-Ca, andere Tumore)
- Anzahl der Ablationsherde

- A0-Ablation nach Primärablation
- Ablationsmethode
- Ablationserfolg/ Wiederholung der Ablation
- Mortalität
- Komplikationen
- Nachuntersuchungen (Follow-up) 1 Monat nach Primärablation, danach alle 3 Monate für 3 Jahre
- Peri- und postinterventionelle Tumorbehandlungen
- Chemotherapeutische Tumorbehandlung
- Auftreten von Lokalrezidiven (lokal im Bereich des primären Ablationsherds auftretender Tumor nach vorhergegangener A0-Ablation)
- Auftreten von Organrezidiven (intrahepatisch neu auftretender Tumor außerhalb des primären Ablationsherds)
- Anzahl der abladierten Herde pro Sitzung
- Datum der primären Tumorherdablation
- Datum Exitus
- Datum Lebertransplantation

3.5 **Datenauswertung**

Die Patientendaten aus den radiologischen Befunden und Arztbriefen wurden aus dem SAP und RIS entnommen und in die Excel-Tabelle übertragen. Hierbei wurde neben den o.g. Patientendaten die Zeit in Tagen ermittelt, nämlich vom Datum der Primärablation an bis zum dokumentierten Eintreten eines Ereignisses. Zu diesen, aus den radiologischen Befunden dokumentierten, Ereignissen zählten Lokalrezidive, Organrezidive und der Tod des Patienten. Diese Zeitspanne vom Ablationsdatum bis zum Zeitpunkt des Auftretens eines der o.g. Ereignisse, wurde in Tagen in der Excel-Tabelle berechnet und übertragen.

3.6 **Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS Statistics 24 von SPSS durchgeführt. Die Patientendaten wurden zuvor in der Excel Tabelle so übertragen und kodiert, dass sie in die SPSS-Software kopiert werden konnten.

Die statistischen Ergebnisse wurden, zur besseren Übersichtlichkeit, in eine Microsoft Word Tabelle übertragen. Sowohl die Diagramme als auch die Kaplan-Meyer-Kurven der deskriptiven Statistik und statistischen Ergebnisse der Studie wurden mit SPSS angefertigt.

Für jeden Patienten galt der Beobachtungszeitraum vom Tag der Tumorherdablation an, unabhängig davon, wie viele Lebertumorherde in dieser Sitzung abladiert wurden, bis zum Eintritt eines Ereignisses. Ein Ereignis stellt den statistischen Endpunkt der Studie dar. Als Ereignis der Studie wurden folgende statistische Endpunkte festgelegt: Auftreten eines Tumorrezidivs, unabhängig davon, ob es sich um ein Lokal- oder Organrezidiv handelte, anschließend wurde jedoch zwischen einem Lokal- oder Organrezidiv differenziert. Bei Patienten, bei denen sowohl ein Lokal- als auch ein Organrezidiv nach der Ablation auftraten, wurde das zeitlich zuerst beschriebene Rezidiv als Tumorrezidiv gewertet.

Die Time to progression (TTP) hingegen beschreibt die Zeit von der Primärablation der Tumorläsion bis zu einer Progression des Tumorwachstums, in dieser Studie definiert als das Auftreten eines Tumorrezidivs. Die TTP wurde im Folgenden mittels einer Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und in Tagen angegeben.

Ein weiteres Ereignis, welches als statistischer Endpunkt in der Studie berücksichtigt wurde, ist der Eintritt des möglichen Todeszeitpunkts bei der Ermittlung der Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival). Mit Auftreten bzw. Eintritt eines der o.g. Ereignisse endete der Beobachtungszeitraum des jeweiligen Patienten.

Die Mortalität des Gesamtkollektivs wurde ab dem ersten postoperativen Tag der ersten Intervention der Patienten zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Die erste Erhebung der Mortalität wurde nach drei Tagen, die zweite nach 30 Tagen und die dritte nach 90 Tagen seit der ersten Ablationssitzung ermittelt.

Patienten, denen eine Tumorablation zukam, wurden regelmäßig zu Folgeuntersuchungen einbestellt. Vorgesehen waren hierbei Follow-up Untersuchungen (Folgeuntersuchungen) ein Monat und drei Monate nach Ablation mittels CT bzw. MRT, um ein eventuelles Tumorrezidiv zeitnah zu diagnostizieren. Danach sollten die Patienten alle drei Monate zu den sogenannten Follow-up Untersuchungen vorstellig werden. Ein Großteil des Patientenkollektivs wurde in domo, in der Abteilung für interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz, nachuntersucht. Bei einem anderen Teil der Patienten erfolgten die

Nachuntersuchungen und die Auswertung der Bildgebung extern. Die zeitlich zuletzt vorliegende Follow-up Untersuchung der Patienten wurde als Endpunkt der Follow-up Untersuchungen festgelegt.

Die Komplikationen einer Intervention wurden nach dem aktuellen CIRSE Classification System definiert. Dabei werden die peri- und postinterventionellen Komplikationen von „Grade 1“ bis „Grade 6“ gegliedert. Eine „Grade 1“ Komplikation ist nach dem alten Klassifikationssystem mit einer Minor-Komplikation gleichzustellen. Komplikationen von „Grade 2“ bis „Grade 6“ hingegen zählen nach dem alten Klassifikationssystem zu den Major-Komplikationen (68).

Als „Grade 1“ Komplikation werden peri- oder unmittelbar postinterventionelle Ereignisse beschrieben, die entweder keine Therapie oder eine nominale Therapie ohne Folgeschäden nach sich ziehen, welche zu einer postinterventionellen Überwachung des Patienten über Nacht führen. Die häufigsten „Grade 1“ Komplikationen waren peri- bzw. subhepatische, venöse Nachblutungen oder Mantelpneumothoraces.

„Grade 2“ bis „Grade 6“ sind laut CIRSE Classification System, peri- oder unmittelbar postinterventionelle Ereignisse, welche therapeutischer Maßnahmen bedürfen, die mit einem erhöhten pflegerischen Aufwand oder mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes in Verbindung stehen (68):

- Grade 2: verlängerte, stationäre Beobachtungszeit (als Abweichung vom postinterventionellen Standard von <48 h). Keine zusätzlichen postinterventionellen Maßnahmen, keine postinterventionellen Folgeschäden.
- Grade 3: zusätzliche postinterventionelle Therapiemaßnahmen mit verlängertem Krankenhausaufenthalt (>48h), jedoch keine postinterventionellen Folgeschäden.
- Grade 4: Komplikationen mit milden, irreversiblen, gesundheitlichen Folgeschäden für den Patienten ohne Einschränkungen des täglichen Lebens.
- Grade 5: Komplikationen mit schweren, irreversiblen gesundheitlichen Folgeschäden für den Patienten, die das tägliche Leben erheblich einschränken.
- Grade 6: Eintritt des Todes.

Zu den Grade 2 bis Grade 6 Komplikationen zählten z.B. Ereignisse wie arterielle Blutungen, Pneumothoraces mit Einlage einer Thoraxdrainage oder Perforationen der Darmwand mit folgender Peritonitis und antibiotischer i.v. Therapie.

Der angesterebte postinterventionelle Sicherheitsabstand nach Primärablation des Tumorherds wurde ebenfalls nach den CIRSE Kriterien definiert: Wenn der Ablationsherd im postinterventionellen, radiologischen Befund mit einem zirkulären Sicherheitsabstand > 5 -10 mm beschrieben wurde, galt dieser als „sicher erfasst“. Bei Sicherheitsabständen < 5 - 10 mm zum umliegenden Gewebe, wurde der Tumorherd als „unsicher erfasst“ registriert. Die Ablationsherde, die ein randständiges Kontrastmittel Enhancement am Ablationsareal postinterventionell aufwiesen, wurden als „nicht erfasst“ registriert. Hier konnte keine A0- Ablation erzielt werden.

Die Ablationsherde wurden postinterventionell, also kurz nach der erfolgten Ablation des Tumorherds, mittels CT auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum gesunden Lebergewebe kontrolliert. Um den gewünschten Sicherheitsabstand mit größerer Sicherheit beurteilen zu können, wurde eine weitere CT-Kontrolle 24 Stunden später in einer zweiten postinterventionellen CT-Bildgebung durchgeführt. In Ausnahmefällen konnte auch eine MRT gefahren werden. Bei jeder Ablation wird ein ca. 5 - 10mm großer, zirkulärer Sicherheitsabstand rund um das Ablationsareal angestrebt, um eine A0-Ablation zu sichern. Die folgenden statistischen Ergebnisse basieren demnach auf den radiologischen Befunden der peri- und postinterventionellen Bildgebung.

Das Signifikanzniveau wurde in den nachfolgenden Tabellen mit $\alpha=0,05$ ausgewählt. Es beschreibt die maximale Wahrscheinlichkeit (5%), dass die Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden) fälschlicherweise verworfen wird. Der p-Wert beschreibt somit als Signifikanzwert, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden bezüglich eines Merkmals besteht und somit die Nullhypothese verworfen werden kann. Ein p-Wert ≤0,05 gilt als statistisch signifikant. Hierbei wurde der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit (a) bei kategorialen bzw. nominalen Merkmalen angewandt. Der Kruskal-Wallis-H. Test (b) wurde hingegen als statistischer Test für mehr als zwei Gruppen bei ordinal skalierten Variablen (Tage, Monate, Jahre) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

In die retrospektive Studie wurden 318 Patienten mit insgesamt 388 malignen Leberläsionen einbezogen, bei denen zwischen 2001 und 2018 eine Ablation durchgeführt wurde. Das Gesamtkollektiv wurde zur genaueren retrospektiven Datenanalyse und besseren Vergleichbarkeit in drei Kriterien eingeteilt. Diese Kriterien setzen sich aus der Ablationsmethode, dem Tumorursprung (lebereigen/ Lebermetastase) und der Tumorart der Patienten zusammen.

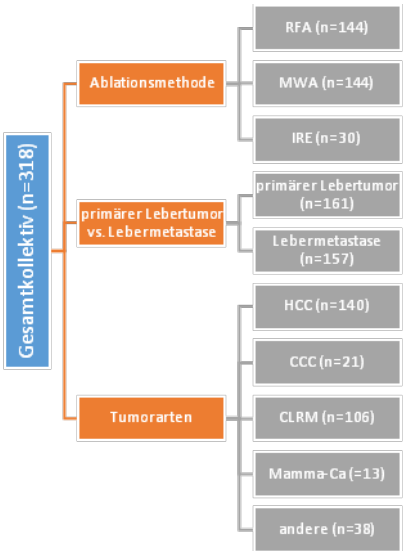

Abbildung 3: Gesamtkollektiv

Primär wurden die Patienten anhand der Ablationsmethode eingeteilt, die bei ihnen durchgeführt wurde. 144 Patienten (45,3%) bekamen eine RFA, 144 Patienten eine MWA und 30 Patienten eine IRE. Demnach wurden 45,3% des Gesamtkollektivs mit einer RFA behandelt, ebenso wurden 45,3% der Patienten mit einer MWA abladiert, nur 9,4% bekamen dagegen eine IRE.

Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv in Abhängigkeit ihres Lebertumorursprungs miteinander verglichen. Daraus ergaben sich 161 Patienten mit primären Lebertumoren und 157 Patienten mit Lebermetastasen. In die Gruppe der primären Lebertumore fielen Patientin mit einem HCC oder CCC als Primarius. Die Übrigen, deren Primarius außerhalb der Leber lag, wurden den Lebermetastasen zugeordnet. Als dritte Unterteilung des Gesamtkollektivs erfolgte die Gruppenzuteilung basierend auf der Tumorart. So wurden 140 Patienten aufgrund eines HCC behandelt, 21 Patienten mit einem CCC, 106 Patienten mit CLRM, 13 Patienten mit Mamma-Ca und 38 Patienten mit anderen Tumorarten.

Im weiteren Verlauf der deskriptiven Statistik werden die demographischen Zahlen der Studie zunächst auf das Gesamtkollektiv bezogen. Um einen ersten Vergleich der Ablationsmethoden untereinander zu erreichen, wurde im nächsten Schritt die Gesamtpatientenzahl nach ihrer Ablationsmethode (RFA, MWA oder IRE) eingeteilt. Die nachfolgenden Tabellen geben eine Gesamtübersicht über die Ergebnisse der deskriptiven Statistik.

Geschlechterverteilung		N	%
	männlich	221	69,5
	weiblich	97	30,5
	Gesamt	318	100,0
Alter bei Intervention		Jahre	
	Mittelwert	64,8	
	Median	66,0	
	Std.-Abweichung	10,9	
	Minimum	23	
	Maximum	91	
Tumorart		N	%
	HCC	140	44,0
	CCC	21	6,6
	CLRM	106	33,3
	Mamma-Ca	13	4,1
	Andere	38	11,9
	Gesamt	318	100,0
Anzahl der Ablationsherde (pro Sitzung = N)	Anzahl	N	%
	1	265	83,3
	2	37	11,6
	3	15	4,7
	4	1	0,3
	Gesamt	318	100

Tabelle 1 Deskriptive Statistik

Von den 318 in der Studie untersuchten Patienten waren 221 männlich und 97 weiblich. Prozentual verteilen sich die Geschlechter auf 69,5% Männer und 30,5% Frauen.

Das Durchschnittsalter der Kohorte lag am Tag der Ablation bei 64,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,9 Jahren und einem Median von 66 Jahren. Zum Zeitpunkt der Ablation war der jüngste Patient 23 Jahre alt, wohingegen das Alter des ältesten Patienten 91 Jahre betrug.

Die verschiedenen, abladierten Tumorarten verteilten sich innerhalb des Gesamtkollektivs, bestehend aus 318 Patienten auf die unten gezeigten sechs

Gruppen. Dabei bildete die HCC-Patientenkohorte die größte Kohorte, gefolgt von der CLRM- Patientenkohorte.

Aus dem Gesamtkollektiv von 318 Patienten wurde bei 265 Patienten in einer Sitzung je ein Tumorherd abladiert. Bei 37 Patienten wurden zwei Tumorherde in einer Sitzung abladiert. Bei 15 Patienten wurden drei Tumorherde und bei einem Patienten vier Tumorherde in einer Sitzung behandelt. Demzufolge wurden bei 83,3% der Gesamtkohorte in einer Sitzung ein Tumorherd, bei 11,6% zwei Tumorherde, bei 4,7% drei Tumorherde und bei 0,3% vier Tumorherde behandelt.

Dies macht in der Summation eine Gesamtzahl von 388 abladierten Tumorherden bei 318 Patienten aus. Folglich wurden im Schnitt 1,2 Tumorherde pro Sitzung bei einem Patienten abladiert.

Die folgende Tabelle zeigt das Gesamtkollektiv aus 318 Patienten, eingeteilt in ihre jeweilige Ablationsmethode bei Primärablation, wobei die beiden RFA- und MWA-Kohorten mit jeweils 144 Patienten den Hauptanteil ausmachten.

Ablationsmethode	Gesamt		RFA		MWA		IRE		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	318	100	144	45,3	144	45,3	30	9,4	
Zeitintervall in Jahren	2001 - 2018		2001 - 2012		2010 - 2018		2013 - 2017		
			RFA		MWA		IRE		p-Wert
			N	%	N	%	N	%	
Geschlechterverteilung	männlich		93	64,6	107	74,3	21	70,0	0,200[a]
	weiblich		51	35,4	37	25,7	9	30,0	
	Gesamt		144	100	144	100	30	100	
			RFA		MWA		IRE		p-Wert
			Jahre		Jahre		Jahre		
Alter bei Intervention	Mittelwert		62,9		66,3		67,1		0,201[b]
	Median		64,5		67,5		65,0		
	Std.-Abweichung		12,2		10,0		7,3		
	Minimum		23		38		54		
	Maximum		91		90		84		
			RFA		MWA		IRE		p-Wert
			N	%	N	%	N	%	
Tumorart	HCC		34	23,6	88	61,1	18	60,0	0,000[a]
	CCC		8	5,6	9	6,3	4	13,3	
	CLRM		75	52,1	26	18,1	5	16,6	
	Mamma-Ca		9	6,3	3	2,1	1	3,3	
	Andere		18	12,5	18	12,5	2	6,7	
	Gesamt		144	100	144	100	30	100	
		RFA			MWA		IRE		p-Wert
		N	%		N	%	N	%	
	Primärer	42	29,2		97	67,4	22	73,3	0,000[a]

	Lebertumor (HCC+CCC)							
	Lebermetastasen	102	70,8	47	32,6	8	26,7	
	Gesamt	144	100	144	100	30	100	
		RFA		MWA		IRE		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	
Anzahl der Ablationsherde (pro Sitzung)	1	118	81,9	119	82,6	28	93,3	0,680[a]
	2	18	12,5	17	11,8	2	6,7	
	3	8	5,6	7	4,9	0	0	
	4	0	0	1	0,7	0	0	
	Gesamt	144	100	144	100	30	100	

Tabelle 2 Gesamtkollektiv eingeteilt in Ablationsmethode bei Primärablation. a) Chi-Quadrat-Test b) Kruskal-Wallis-Test

Die RFA wurde als erste Ablationsmethode seit dem Jahr 2001 bis 2012 angewandt. Im Jahre 2010 wurde die MWA als zweites thermoablatives Verfahren eingeführt, gefolgt von der IRE, als jüngstes interventionelles Verfahren, im Jahre 2013.

Die statistische Auswertung der Geschlechterverteilung ergab p=0,200. Hiermit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientenkohorten (RFA, MWA & IRE) hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Vergleichspatientengruppen aus RFA, MWA und IRE, bezogen auf das Alter der Patienten am Ablationstag.

Es besteht hiermit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden hinsichtlich ihrer zugrunde liegenden Tumorart (p=0,000). Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass in der RFA-Kohorte die Patienten mit CLRM mit 52,1% den Hauptanteil ausmachen. In der MWA-Kohorte machen die Patienten HCC den Hauptanteil mit 61,1% aus. Ebenso ist das HCC mit 60,0% der vergleichsweise häufigste behandelte Primarius innerhalb der IRE-Kohorte.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden in Bezug auf den Tumorursprung (p=0,000). Anhand der prozentualen Verteilung erkennt man, dass 67,4% der MWA-Kohorte einen primären Lebertumor hatte. Ähnlich verhielt sich die prozentuale Verteilung in der kleineren IRE-Kohorte. In der RFA-Kohorte machten dagegen die Lebermetastasen mit 70,8% den Hauptanteil aus.

Diese Beobachtung bestätigt die statistischen Ergebnisse aus dem zuvor beschriebenen Vergleich der verschiedenen Tumorarten eingeteilt nach ihrer Ablationsmethode. Hier zeigte sich bereits, dass die 144 Personen fassende MWA-

Kohorte einen HCC-Anteil von 61,1% vorwies. In der ebenfalls 144 Personen großen RFA-Kohorte machte hingegen die CLRM mit 52,1% den größten Anteil aus.

Die Anzahl der Ablationsherde pro Sitzung macht deutlich, dass in jeder der drei Ablationskohorten mehrheitlich ein Tumorherd pro Sitzung therapiert wurde, unabhängig von der Ablationsmethode. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der drei Ablationsmethoden bezogen auf die Anzahl der Ablationsherde pro Sitzung.

Die nachfolgende Tabelle bietet einen Überblick über den Ablationserfolg der Primärablation des Gesamtkollektivs in Abhängigket der jeweiligen Ablationsmethode.

		Gesamt		RFA		MWA		IRE		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Ablationserfolg	Ablationserfolg	308	96,9	136	94,4	143	99,3	29	96,7	0,061[a]
	Wiederholung der Ablation	10	3,1	8	5,6	1	0,7	1	3,3	
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100	
		Gesamt		RFA		MWA		IRE		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Tumorherd mit Sicherheitsabstand erfasst (0,5-1 cm zirkulär)	erfasst	274	86,2	121	84,0	129	89,5	24	80,0	0,182[a]
	unsicher erfasst	38	11,9	18	12,5	14	9,8	6	20,0	
	nicht erfasst	6	1,9	5	3,5	1	0,7	0	0,0	
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100	

Tabelle 3 Ablationserfolg der Primärablation des Gesamtkollektivs. a) Chi-Quadrat-Test

Im Gesamtkollektiv von 318 Patienten wurde bei 308 Patienten die Intervention bei der ersten Sitzung erfolgreich durchgeführt (s. Tabelle 3). In diesen Fällen wurden nach Beurteilung der computertomographischen Bildgebung die Tumorherde durch das Ablationsareal mit großer Sicherheit komplett erfasst. Angestrebt wurde ein postinterventioneller, zirkulärer Sicherheitsabstand von 5 - 10 mm um die Leberläsion. Dies wurde als Ablationserfolg gewertet. Bei zehn Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurde in der postinterventionellen CT-Untersuchung ein Resttumorgewebe in Form eines Kontrastmittel-Enhancements festgestellt. Die Ablationsnekrose umfasste also nicht das komplette Tumorgewebe, sodass eine weitere Ablation in einer zweiten Sitzung angestrebt werden musste. Ein vorzeitiger Abbruch der Sitzung wurde hier nicht als Misserfolg gewertet, solange die eigentliche Thermoablation noch nicht durchgeführt wurde. Ein vorzeitiges Abbruchkriterium der Intervention wäre beispielsweise ein hämodynamisch instabiler Patient oder eine arterielle Blutung infolge einer Gefäßperforation mit der Ablationssonde.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden bezüglich des Ablationserfolgs (p=0,061). Dennoch zeigte sich die Tendenz, dass bei acht von zehn durchgeführten Ablationen, die eine Wiederholung der Sitzung erforderten, primär eine RFA durchgeführt wurde. Lediglich eine MWA und eine IRE zeigten Resttumorgewebe nach der Ablation.

Die Berechnung des Unterschieds zwischen den Ablationsmethoden in Bezug auf die vollständige Erfassung des Ablationsherdes mit Sicherheitsabstand wurde oben in Tab. 3 dargestellt. Die Einteilung erfolgte gemäß der o.g. CIRSE Kriterien.

Es erfolgte in Tab 3. die Einteilung in eine Patientenkohorte, bei der der Tumorherd durch die interventionelle Therapie in toto erfasst wurde, mit dem oben genannten benötigten Sicherheitsabstand. Hier wurde der Tumorherd im postinterventionellen, radiologischen Befund als sicher erfasst beschrieben. Zu dieser Kohorte zählten 274 Patienten, die einen Anteil von 86,2% am Gesamtkollektiv ausmachten

Der zweiten Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die in der peri- bzw. postinterventionellen Bildgebung einen komplett erfassten Tumorherd zeigten, jedoch nach den Kriterien der CIRSE einen zirkulären Sicherheitsabstand < 5 - 10 mm zum benachbarten, gesunden Lebergewebe aufwiesen. Hier konnte nicht sicher davon ausgegangen werden, dass eine A0-Ablation und damit ein Ablationserfolg sicher erzielt wurde. Das Ergebnis wurde als „unsicher erfasst“ gewertet. Zu dieser Kohorte zählten 38 Patienten, die einen Anteil von 11,9% ausmachten.

Die dritte Gruppe umfasst die Patienten, bei denen in der radiologischen peri- bzw. postinterventionellen Bildgebung im CT ein randständiges Kontrastmittel-Enhancement am Ablationsareal nachgewiesen wurde. Hier konnte zum einen kein ausreichender Sicherheitsabstand zum umgrenzenden, gesunden Lebergewebe eingehalten werden, zum anderen zeigte sich durch das Kontrastmittel-Enhancement Resttumorgewebe im Ablationsbereich. Der Tumor wurde somit nur unvollständig erfasst und es konnte keine sichere A0-Ablation erzielt werden. Dieser Status konnte als eine A2-Ablation gewertet werden. Zu dieser Kohorte zählten sechs Patienten, die einen Anteil von 1,9% ausmachten.

Die statistische Auswertung mit p=0,182 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden. Es ist hervorzuheben, dass von den sechs unvollständig erfassten Tumorherden fünf mit der RFA und nur einer mit der MWA behandelt wurden.

Untenstehende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Mortalität, Komplikationen und die Follow-up-Zeit in Monaten des Patientenkollektivs.

		Gesamt		**RFA**		**MWA**		**IRE**	
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Mortalität	3-Tages Mortalität	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	30-Tages Mortalität	3	0,9	0	0,0	2	1,4	1	3,3
	90-Tages Mortalität	16	5,0	4	2,8	9	6,3	3	10,0
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100

		Gesamt		RFA		MWA		IRE		p-Wert
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Peri- und postinterventionelle Komplikationen (CIRSE Classification System)	Grade 2 - 6	5	1,6	3	2,1	1	0,7	1	3,3	0,003 [a]
	Grade 1	33	10,4	22	15,3	5	3,5	6	20,0	
	Keine Komplikationen	280	88,1	119	82,6	138	95,8	23	76,7	
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100	

		Gesamt	RFA		MWA		IRE		p-Wert
Follow-up-Zeit in Monaten	Mittelwert	14,53	14,93		13,98		15,30		0,789 [b]
	Median	12,00	9,00		12,00		10,50		
	Std.-Abweichung	12,66	13,61		11,96		11,39		
	Minimum	0	0		0		0		
	Maximum	36	36		36		36		

Tabelle 4 Mortalität, Komplikationen und Follow-up Zeit des Patientenkollektivs a) Chi-Quadrat-Test b) Kruskal-Wallis-Test

Es zeigte sich hier eine 30-Tages-Mortalität von 0,9% im Gesamtkollektiv. Neunzig Tage nach der ersten Ablationssitzung lag eine Mortalität von 5,0% im Gesamtkollektiv vor.

Eingeteilt nach Ablationsmethode zeigten sich in der 144 Patienten umfassenden RFA-Kohorte nach drei Tagen keine Verstorbenen. Die 3-Tages-Mortalität lag bei 0,0%. Nach 30 Tagen war kein Patient verstorben, womit die 30-Tages-Mortalität bei 0,0% lag. Nach 90 Tagen waren vier Patienten verstorben, wobei die 90-Tages-Mortalität für die RFA-Kohorte bei 2,7% lag.

In der 144 Patienten umfassenden MWA-Kohorte zeigten sich nach drei Tagen ebenfalls keine Verstorbenen. Die 3-Tages-Mortalität lag auch hier bei 0,0%. Nach 30 Tagen waren zwei Patienten, welche einen Anteil von 1,4% ausmachen, verstorben. Nach 90 Tagen waren neun Patienten verstorben, was einem Anteil von 6,3% in dieser Kohorte entsprach.

In der 30 Patienten umfassenden IRE-Kohorte zeigten sich nach drei Tagen keine Verstorbenen. Die 3-Tages-Mortalität lag folglich bei 0,0%. Nach 30 Tagen war ein Patient verstorben, was einen Anteil von 3,3% ausmacht. Nach 90 Tagen waren drei Patienten und damit 10,0% dieser Kohorte verstorben.

Die peri- und postinterventionellen Komplikationen einer Intervention wurden nach dem o.g. aktuellen CIRSE Classification System definiert. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Anzahl der peri- und postinterventionellen Komplikationen.

Die statistische Auswertung der Komplikationen in Abhängigkeit der Ablationsmethode, zeigte einen statitisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Ablationsgruppen hinsichtlich ihrer peri- und postinterventionellen Komplikationen (p=0,003, Tab.4). Insbesondere fällt hier auf, dass in der MWA-Kohorte mit 3,5% signifikant weniger Grade 1 auftraten als in der RFA- und IRE-Kohorte.

Im Folgenden wurde in o.g. Tab. 4 die Folllow-up Zeit des Gesamtkollektivs in Monaten dargestellt und die Ablationsmethoden untereinanader verglichen. Es zeigte sich, dass das Gesamtkollektiv im Median 12,0 Monate (0-36 Monate) durch radiologische, bildgebende, Diagnostik nachuntersucht wurde.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientenkollektiven bezüglich ihrer zeitlichen Follow-up Untersuchungen nach Ablation (p=0,789, Tab. 4). Es fällt jedoch auf, dass die Patienten der MWA-Gruppe ein rund einmonatiges, kürzeres Follow-up vorwiesen als die RFA-Gruppe.

Ein Teil der Patienten aus dem Gesamtkollektiv bekam im Verlauf neben der thermoablativen Intervention eine additive, lokoregionäre oder systemische Tumorbehandlung. Einen Überblick gibt Tabelle 5.

		Gesamt		**RFA**		**MWA**		**IRE**		**p-Wert**
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	
Additive, lokoregionäre Tumorbehandlung	TACE	76	23,9	28	19,4	40	27,8	8	26,7	0,594[a]
	SIRT	5	1,6	2	1,4	3	2,1	0	0,0	
	TACE+SIRT	5	1,6	2	1,4	3	2,1	0	0,0	
	keine	232	72,9	112	77,8	98	68,0	22	73,3	
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100	
Additive, systemische Tumorbehandlung	ja	133	41,8	79	54,9	47	32,6	7	23,3	0,000[a]
	nein	185	58,2	65	45,1	97	67,4	23	76,7	
	Gesamt	318	100	144	100	144	100	30	100	

Tabelle 5 Additive lokoregionäre und systemische Tumorbehandlung a) Chi-Quadrat-Test

Unter einer additiven, lokoregionären Tumorbehandlung wurde die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) als

transarterielle Tumorbehandlung berücksichtigt. 76 Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden zusätzlich mit einer Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) behandelt. Das macht einen Anteil von 23,9% am Gesamtkollektiv aus. Nur fünf Patienten wurden additiv mit einer SIRT behandelt, mit einem prozentualen Anteil von 1,6% am Gesamtkollektiv. Wiederum fünf Patienten und damit 1,6% des Gesamtkollektivs erhielten neben der Ablation eine kombinierte Therapie aus TACE und SIRT. Die übrigen 232 Patienten der Studie bekamen keine additive, lokoregionäre Tumortherapie, was mit einem prozentualen Anteil von 73,0% die deutliche Mehrheit des Patientenkollektivs ausmachte. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei verschiedenen lokoregionären Tumorbehandlungen (Tab. 5).

Darüber hinaus erfolgte bei einem Teil der Patienten im Rahmen der Tumortherapie in Abhängigkeit von Tumorart und Stadium neben der Thermoablation eine zusätzliche systemische Tumorbehandlung prä- oder postinterventionell. Hierbei ist zu erwähnen, dass Patienten mit einem HCC im BCLC-Stadium B – C eine systemische Therapie in Form einer Immun- bzw. Antikörpertherapie zukam. Auch Patienten mit einem CCC wurden je nach Tumorstadium mit einer Immun- bzw. Antikörpertherapie therapiert. Bei Patienten mit Tumorablation bei hepatischen CLRM oder Lebermetastasen anderer Genese, wurde eine additive Radiochemo- bzw. Chemotherapie als systemische Therapie gewertet. Hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden bezüglich einer additiven, systemischen Tumorbehandlung nachgewiesen werden (p=0,000). In der RFA-Gruppe wurden signifikant mehr Patienten mit einer additiven, systemischen Tumortherapie im Rahmen ihrer Tumorbehandlung therapiert als in der MWA- und IRE- Gruppe.

4.2 **Statistische Ergebnisse**

Die nachfolgende Tabelle 6 beschreibt die Gesamtrezidiv-, Lokalrezidiv-, und Organrezidivhäufigkeiten des Patientengesamtkollektivs. Die Einteilung der 318 Patienten erfolgte nach Tumorart, primäre Lebertumore vs. Lebermetastasen sowie Ablationsmethoden.

4.2.1 Gesamt-, Lokal-, und Organrezidivhäufigkeiten

Während der Datenerfassung sind bei 62,6% der Patienten Tumorrezidive im Bereich des Ablationsherdes (Lokalrezidiv) oder an einer anderen Lokalisation in der Leber (Organrezidiv) aufgetreten. Dies machte einen absoluten Anteil von 199 Patienten mit Tumorrezidiven bei einem Gesamtkollektiv von 318 Patienten. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Gesamtrezidiv-, Lokalrezidiv-, und Organrezidivhäufigkeiten.

	Rezidive	p-Wert	Lokalrezidive	p-Wert	Organrezidive	p-Wert
Gesamtkollektiv	62,6% (199)		29,2% (93)		54,1% (172)	
Tumorart						
HCC (n=140)	54,3% (76)	0,115[a]	21,4% (30)	0,000 [a]	46,4% (65)	0,178 [a]
CCC (n=21)	66,7% (14)		33,3% (7)		61,9% (13)	
CLRM (n=106)	69,8% (74)		45,3% (48)		59,4% (63)	
Mamma-Ca (n=13)	69,2% (9)		23,1% (3)		53,8% (7)	
andere (n=38)	68,4% (26)		13,2% (5)		63,2% (24)	
Primäre Lebertumore (HCC+CCC) (n=161)	55,9% (90)	0,013 [a]	23,0% (37)	0,013[a]	48,4% (78)	0,041 [a]
Lebermetastasen(n=157)	69,4% (109)		35,7% (56)		59,9% (94)	
Ablationsmethode						
RFA (n=144)	70,8% (102)	0,022 [a]	40,3% (58)	0,000 [a]	60,4% (87)	0,116 [a]
MWA (n=144)	55,6% (80)		18,8% (27)		49,3% (71)	
IRE (n=30)	56,7% (17)		26,7% (8)		46,7% (14)	

Tabelle 6 Gesamtrezidiv-, Lokalrezidiv- und Organrezidivhäufigkeiten eingeteilt in Tumorart, primäre Lebertumore und Lebermetastasen sowie Ablationsmethode. a) Chi-Quadrat-Test

Hinsichtlich der Gesamtrezidivraten in den Gruppen mit Primären Lebertumoren und Lebermetastasen ergab die statisitsche Berechung p=0,013. Hiermit bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten mit signifikant niedrigeren Gesamtrezedivraten in der Patientengruppe mit Primären Lebertumoren.

Im Vergleich der Gesamtrezidivraten der drei Ablationsmethoden zeigte die statistische Auswertung einen p-Wert von 0,022. Die Patienten, denen einen RFA zukam hatten eine nachweislich statisitsch signifikant höhere Gesamtrezidivrate als die Patienten mit MWA und IRE.

Bezüglich der Lokalrezidivraten nach drei Jahren Follow-up Untersuchungen traten bei 29,2% der Patienten des Gesamtkollektivs Lokalrezidive im Bereich des Ablationsherdes nach Primärablation auf (Tab. 6).

Die statisitsche Berechnung der Lokalreziviraten bei den verschiedenen Tumorarten ergab p=0,000. Die CLRM-Gruppe wies hier statitisch signifikant höhere Lokalrezidivraten auf als z.B. die HCC-Gruppe.

Außerdem zeigte sich im Vergleich der Primären Lebertumoren und Lebermetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,013) bei den Lokalrezidivraten mit signifikant niedrigeren Lokalrezidivraten bei Primären Lebertumoren (HCC+CCC) als bei Lebermetastasen.

Bei der Analyse der Ablationsmethoden hinsichtlich der Lokalrezidivraten wurde ein p-Wert von 0,000 ermittelt. Es konnten damit eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate in der MWA-Kohorte nachgewiesen werden im Verglich zur IRE- und RFA- Kohorte.

Betrachtet man die Organrezidivhäufigeiten des Gesamtkollektivs in o.g. Tab. 6, so traten bei 54,1% der Patienten Organrezidive (intrahepatische Tumorrezidive jenseits der Ablationsstelle) nach Tumorablation auf, während einer Follow-up Zeit von 3 Jahren.

Der p-Wert wurde in der statistischen Berechnung der Organrezidivraten in der Patientengruppe mit Primären Lebertumoren und Lebermetastasen mit p=0,041 angebeben. Hiermit zeigte sich bei den Primären Lebetumoren eine statisitsch signifikant niedrigere Organrezidivrate als bei den Lebermetastasen nach Primärablation.

4.2.2 Time-to-Progression (TTP)

Tabelle 9 gibt einen tabellarischen Überblick über die ermittelte TTP in Abhängigkeit von der jeweiligen Ablationsmethode. Der p-Wert wurde mit dem Chi-Quadrat Test bestimmt.

Die mediane TTP lag im Gesamtkollektiv der Patienten bei 332 Tagen, der Standardfehler wurde mit 46 Tagen angegeben.

Vergleicht man die Patienten, welche während der Follow-up Zeit ein Lokalrezidiv entwickelten mit denen ohne Lokalrezidiv, zeigte sich folglich in der Kohorte mit einem Lokalrezidiv eine mediane TTP von 174 Tagen, in der Gruppe ohne Lokalrezidiv hingegen eine mediane TTP von 806 Tagen. Diese beiden Kohorten unterscheiden sich bei einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant voneinander.

Die drei Ablationsmethoden unterscheiden sich statistisch nich signifikant voneinander hinsichtlich ihrer medianen TTP (RFA 274 +- 63 vs. MWA 329 +- 54 vs. IRE 488 +- 152, p= 0,525)

Die Kohorte mit den primären Lebertumoren zeigte mit einer medianen TTP von 433 Tagen eine deutlich längere TTP als die Kohorte mit den sekundären Lebertumoren, die eine mediane TTP von 228 aufwiesen. Bei einem p-Wert von 0,071 unterschieden sich die beiden Kohorten knapp nicht signifikant voneinander bezüglich ihrer medianen TTP.

Kollektiv	Mediane TTP (d)	SD (d)	95% Konfidenzintervall (d)	Q1 (d)	Q3 (d)	p-Wert
Gesamtkollektiv	332	46	242 - 422	1538	122	
Lokalrezidiv	174	22	131 - 217	272	91	0,001
Kein Lokalrezidiv	806	210	395 – 1217	-	168	
Organrezidiv	159	17	125 - 193	332	80	0,001
Kein Organrezidiv	-	-	-	-	720	
RFA	274	63	150 - 398	1495	103	0,525
MWA	329	54	223 - 435	1360	124	
IRE	488	152	190 - 786	-	207	
Primäre Lebertumore	433	69	298 - 568	1360	126	0,071
Sekundäre Lebertumore (Lebermetastasen)	228	17	196 - 260	1538	101	

Tabelle 7 Time to progression a) Chi-Quadrat-Test

4.2.3 Gesamt-, Lokal- u. Organrezidivraten nach 1, 2 und 3 Jahren

In der folgenden Tabelle wurde die Gesamt-, Lokal- und Organrezidivhäufigkeiten nach 1, 2 und 3 Jahren untersucht. Als Gesamtrezidiv wurde das erste Rezidiv gewertet, welches nach der Primärablation des Tumorherds bei einem der Patienten in einer bildgebenden Nachuntersuchung diagnostiziert werden konnte, unabhängig davon, ob es sich um ein Lokal- oder Organrezidiv gehandelt hat.

Um eine bessere Übersicht zu gewährleisten, werden im Folgenden nur die relativen Rezidivraten beschrieben. Die absoluten Rezidivraten finden sich zur Einsicht in den Klammern der beigefügten Tabellen.

4.2.4 Ablationsmethoden

Die drei Patientenkohorten RFA, MWA und IRE wurden im Folgenden bezüglich ihrer Gesamt-, Lokal- und Organrezidivrate nach 1, 2 und 3 Jahren postinterventionell untersucht und die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

	RFA (n=144)			MWA (n=144)			IRE (n=30)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1 J.**	**2 J.**	**3 J.**	**1 J.**	**2 J.**	**3 J.**	**1 J.**	**2 J.**	**3 J.**	
Rezidivrate (absolute Häufigkeit)	51,4 % (74)	64,6 % (93)	66,7 % (96)	46,5 % (67)	51,4 % (74)	53,5 % (77)	43,3 % (13)	56,7 % (17)	56,7 % (17)	0,525 [c]
Lokalrezidivrate (absolute Häufigkeit)	30,6 % (44)	40,3 % (58)	40,3 % (58)	15,3 % (22)	18,1 % (26)	18,1 % (26)	26,7 % (8)	26,7 % (8)	26,7 % (8)	0,007[c]
Organrezidivrate (absolute Häufigkeit)	41,0 % (59)	50,0 % (72)	53,5 % (77)	39,6 % (57)	44,4% (64)	47,2 % (68)	30,0 % (9)	43,3 % (13)	46,7 % (14)	0,694 [c]

Tabelle 8 Rezidivraten eingeteilt nach Ablationsmethode. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

Betrachtet man die Gesamtrezidivraten in der o.g. Tabelle 8 besteht mit p=0,525 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten nach ein, zwei und drei Jahren bezüglich ihrer Gesamtrezidivrate. Die höchste Gesamtrezidivrate lag jedoch nach drei Jahren in der RFA-Kohorte mit 66,7%.

Bezüglich der Lokalrezidivraten der drei Ablationsmethoden nach 3 Jahren Follow-up Untersuchungen, ergab die statistische Berechnung p=0,007. Die drei Kohorten unterschieden sich damit statistisch signifikant untereinander hinsichtlich ihrer Lokalrezidivraten. Die MWA-Kohorte zeigte nach ein, zwei und drei Jahren eine statistisch signifikant niedrigere Lokalrezidivrate mit 18,1% als die IRE- und MWA-Kohorte.

Die MWA-Patienten hatten somit eine signifikant höhere Lokalrezidivfreiheit als die RFA-Patienten (p=0,007, Abb. 4). Besonders ein Jahr nach Primärablation werden in der MWA-Kohorte im Vergleich zu der RFA-Kohorte deutlich weniger Lokalrezidive diagnostiziert.

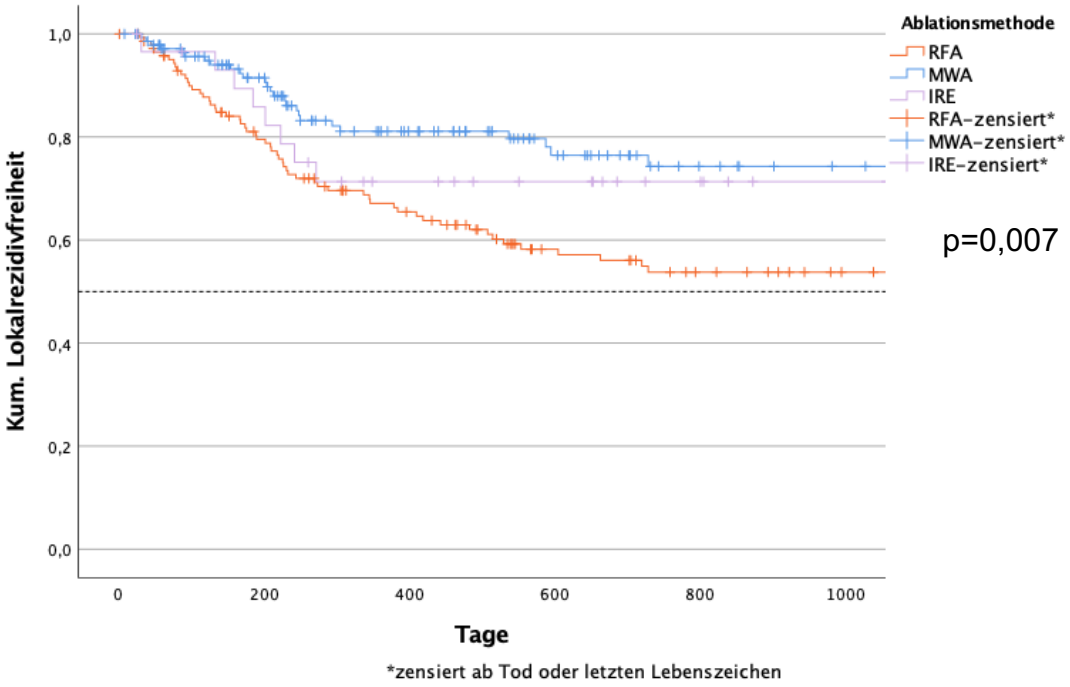

Abbildung 4 Lokalrezidivfreiheit eingeteilt nach Ablationsmethode

Für die Organrezidivraten eingeteilt nach Ablationsmethode in der Tab. 10, wurde der p-Wert in der statistischen Auswertung mit p=0,694 berechnet. Es besteht demnach kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden in Bezug auf ihre Organrezidivhäufigkeiten nach ein, zwei und drei Jahren.

4.2.5 Primärer Lebertumor vs. Lebermetastasen

Hier wurden die beiden Gruppen Primärer Lebertumore und Lebermetastasen hinsichtlich ihrer Gesamt-, Lokal und Organrezidivrate nach ein, zwei und drei Jahren miteinander verglichen. Die nachfolgende Tablle 9 zeigt eine Übersicht über die ermittelten Rezidivraten.

	Primäre Lebertumore (n=161)			Lebermetastasen (n=157)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1 J.**	**2 J.**	**3 J.**	**1 J.**	**2 J.**	**3 J.**	
Rezidivrate (absolute Häufigkeit)	39,8 % (64)	50,1% (82)	54,0 % (87)	57,3 % (90)	65,0 % (102)	65,0 % (103)	0,071 [c]
Lokalrezidivrate (absolute Häufigkeit)	17,4 %	22,4 %	22,4 %	29,3 %	35,7 %	35,7 %	0,042 [c]

	(28)	(36)	(36)	(46)	(56)	(56)	
Organrezidivrate (absolute Häufigkeit)	36,1 % (52)	42,2 % (68)	46,6 % (75)	46,5 % (73)	51,6 % (81)	53,5 % (84)	0,357 [c]

Tabelle 9 Rezidivraten Primäre Lebertumore vs. Lebermetastasen c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

Zwischen den Gesamtrezidivraten der Primären Lebertumoren und Lebermetastasen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,071) hinsichtlich ihrer Rezidivraten nachgwiesen werden. Allerdings zeigt sich eine Tendenz zu einer niedrigeren Rezidivrate in der Gruppe mit Primären Lebertumoren nach einem Jahr Follow-up mit 39,8% im Vergleich zu den Lebermetastasen mit 57,3% nach einem Jahr Follow-up. Aus der folgenden Abb. 5 geht außerdem hervor, dass nach 433 Tagen die Hälfte der Patienten mit primären Lebertumoren noch rezidivfrei waren. In der Patientengruppe mit Lebermetastasen hingegen waren bereits nach 228 Tagen nur noch die Hälfte der Kohorte ohne Tumorrezidiv.

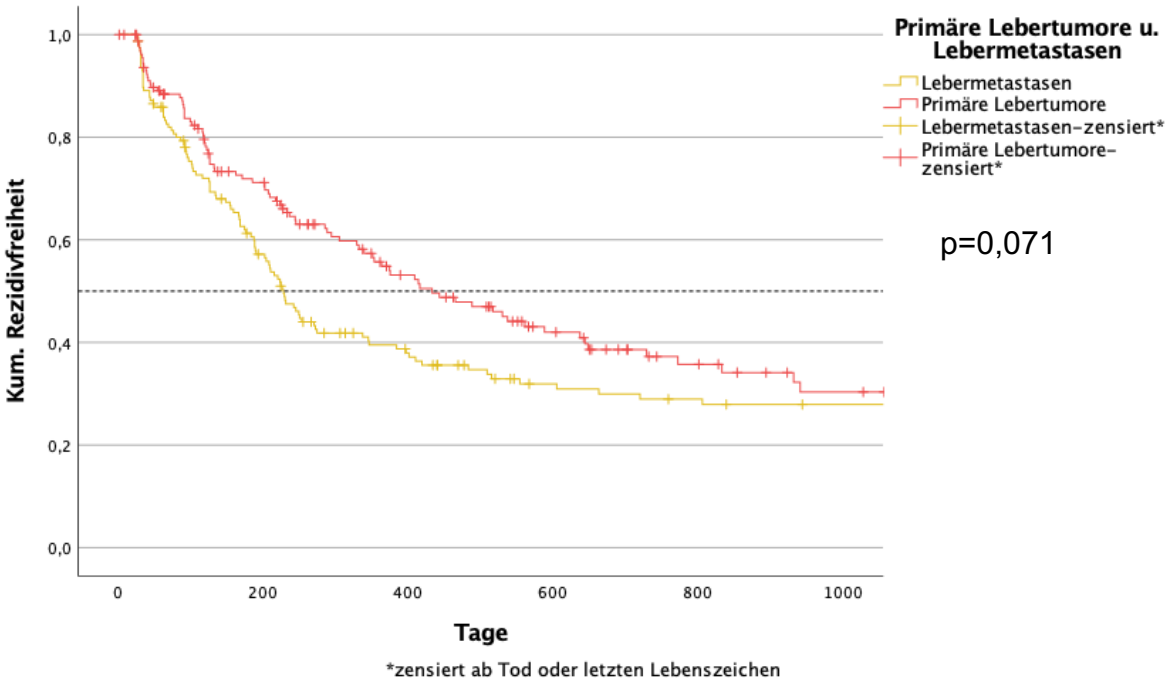

Abbildung 5 Rezidivfreiheit eingeteilt nach Primäre Lebertumoren vs. Lebermetastasen

Es besteht ein statisitsch signifikankter Unterschied zwischen den beiden o.g. Kohorten in Bezug auf ihre Loklarezidivraten (p=0,042, Tab. 11) nach ein, zwei und drei Jahren mit signifikant niedrigeren Lokalrezidivraten bei den Primären Lebertumoren.

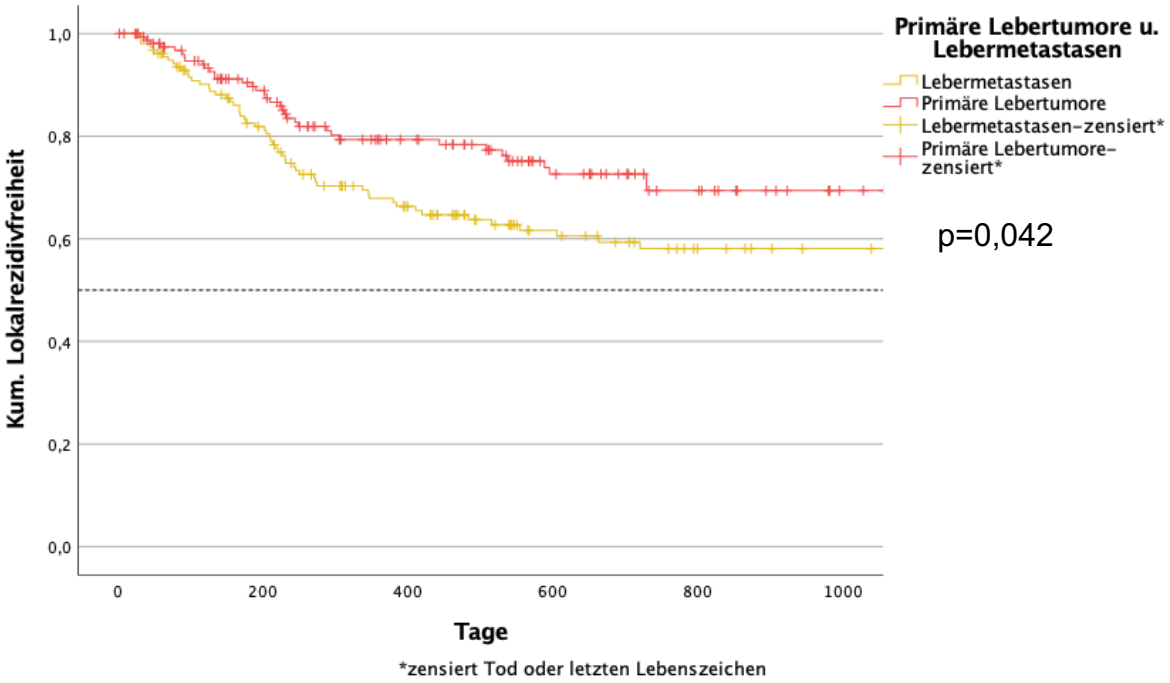

Abbildung 6 Lokalrezidivfreiheit eingeteilt nach Primäre Lebertumore vs. Lebermetastasen

Hinsichtlich der Organrezidivraten unterschieden sich die beiden Kohorten nach ein, zwei und drei Jahren Follow-up statistisch nicht signifikant untereinander (p=0,357, Tab. 11). Es zeigen sich jedoch nach ein, zwei und drei Jahren Follow-up durchgehend niederigere Organrezidivraten in der Patientengruppe mit Primären Lebertumoren als in der Patientengruppe mit Lebermetastasen.

4.2.6 Tumorarten

Das Gesamtkollektiv wurde in der folgenden Tabelle 10 in seine einzelnen Tumorentitäten aufgeteilt und in Bezug auf die Gesamtrezidiv-, Lokalrezidiv- und Organrezidivrate nach ein, zwei und drei Jahren miteinander verglichen.

	HCC (n=140)			CCC (n=21)			CLRM (n=106)			Mamma-Ca (n=13)			Andere (n=38)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	
Gesamtrezidivrate (absolute Häufigkeit)	37,1 % (52)	48,6 % (68)	52,1 % (73)	57,1 % (12)	66,7 % (14)	66,7 % (14)	58,5% (62)	67,9 % (72)	68,9 % (73)	46,2 % (6)	61,5 % (8)	61,5 % (8)	57,9 % (22)	57,9 % (22)	57,9 % (22)	0,345 [c]
Lokalrezidivrate (absolute Häufigkeit)	16,4 % (23)	20,7 % (29)	20,7 % (29)	23,8 % (5)	33,3 % (7)	33,3 % (7)	37,7 % (40)	45,3 % (48)	45,3 % (48)	15,4 % (2)	23,1 % (3)	23,1 % (3)	10,5 % (4)	13,2 % (5)	13,2 % (5)	0,001 [c]
Organrezidivrate (absolute Häufigkeit)	29,3 % (41)	40,0 % (56)	44,3 % (62)	52,4 % (11)	57,1 % (12)	61,9 % (13)	47,2 % (50)	52,8 % (56)	54,7 % (58)	30,8 % (4)	38,5 % (5)	46,2 % (6)	50,0 % (19)	52,6 % (20)	52,6 % (20)	0,380 [c]

Tabelle 10 Rezidivraten aufgeteilt nach Tumorarten c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

In der statistischen Berechnung unterschieden sich die fünf Kohorten, eingeteilt nach Tumorentität statistisch nicht signifikant voneinander (p=0,345, Tab. 12) bezüglich ihr Gesamtrezidivraten nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation des Tumorherds. Es fällt jedoch auf, dass die HCC-Kohorte nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr nach Ablation die niedrigsten Gesamtrezidivraten aufwies. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der CLRM-Kohorte nach drei Jahren Follow-up die höchste Gesamtrezidivrate mit 68,9% unter den verschiedenen Tumorentitäten.

Es bestand hinsichtlich der Lokalrezidivraten in den o.g. fünf Kohorten nach ein, zwei und drei Jahren nach Tumorherdablation ein statistich signifikanter Unterschied (p=0,001, Tab. 12). Somit zeigten sich deutlich niedrigere Lokalrezidivraten in den Patientenkohorten mit den übrigen Tumorentitäten und dem HCC verglichen mit den hohen Lokalrezidivraten in der CLRM-Kohorte.

Vergleicht man die oben abgezeigten Organrezidivraten eingeteilt nach Tumorentität untereinander, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,380) bezüglich der Organrezidivraten nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation.

4.3 **Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensraten**

In den nachfolgenden Tabellen und den Kaplan-Meyer Kurven wurde das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben, das lokalrezidivfreie Überleben und das organrezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde hier zur genaueren Untersuchung, wie bereits in den zuvor dargestellten Tabellen und Abbildungen, nach der jeweilig angewandten Ablationsmethode RFA, MWA und IRE eingeteilt (s. Tab. 11). In der Tabelle 12 wurde das Gesamtkollektiv wiederum aufgeteilt in Patienten mit primären Lebertumoren (HCC, CCC) oder Lebermetastasen. Das Gesamtpatientenkollektiv wurde anschließend in seine Tumorentität eingeteilt und ebenfalls hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation untersucht (s. Tab. 13).

4.3.1 Gesamtüberlebensraten und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Ablationsmethode (RFA, MWA, IRE)

	RFA (n=144)			MWA (n=144)			IRE (n=30)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**	
Gesamtüberlebensrate	88,0 %	65,3 %	50,4 %	81,7 %	65,3 %	48,3 %	76,7 %	55,3 %	46,4 %	0,817 [c]
Rezidivfreies Überleben	40,5 %	22,0 %	17,7 %	39,0 %	27,2 %	16,5 %	43,3 %	18,3 %	13,8 %	0,922 [c]
Lokalrezidivfreies Überleben	58,1 %	33,7 %	25,7 %	67,8 %	50,5 %	38,7 %	56,3 %	35,4 %	23,6 %	0,112 [c]
Organrezidivfreies Überleben	50,9 %	34,9 %	29,0 %	46,5 %	34,4 %	19,8 %	52,3 %	26,4 %	17,6 %	0,853 [c]

Tabelle 11 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Ablationsmethode. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen, eingeteilt nach ihrer Ablationsmethode in Bezug auf ihre Überlebensrate nach Primärablation nach ein, zwei und drei Jahren (p=0,817, Tab. 11).

Hinsichtlich der Rezidivfreien Überlebensraten konnte nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation des Tumorherds kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden nachgewiesen werden (p=0,922, Tab. 11).

Die statistische Auswertung der Lokalrezidivfreien Überlebensrate (Tab. 11) ergab einen p-Wert von 0,112 und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation des Tumorherdes. Es zeigt sich jedoch eine höhere lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in der MWA-Patientengruppe im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen.

Die Analyse der organrezidivfreien Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation ergab kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Ablationsmethoden (p=0,853, Tab. 11).

4.3.2 Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt in Primäre Lebertumore u. Lebermetastasen

Die untenstehende Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Gesamtüberlebens- und rezidivfreien Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren. Das Gesamtkollektiv wurde nach Primären Lebertumoren und Lebermetastasen eingteilt.

	Primärer Lebertumor (HCC+CCC) (n=161)			Lebermetastasen (n=157)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**	**1. Jahr**	**2. Jahr**	**3. Jahr**	
Gesamtüberlebensrate	81,8 %	62,6 %	46,9 %	86,2 %	65,4 %	51,0 %	0,172 [c]
Rezidivfreies Überleben	45,4 %	25,0 %	15,2 %	34,9 %	21,8 %	18,0 %	0,358 [c]
Lokalrezidivfreies Überleben	66,1 %	44,5 %	31,7 %	58,1 %	36,2 %	28,9 %	0,600 [c]
Organrezidivfreies Überleben	54,1 %	34,1 %	20,7 %	44,4 %	32,9 %	27,6 %	0,912 [c]

Tabelle 12 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Primären Lebertumoren u. Lebermetastasen. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

Bei der Analyse der Gesamtüberlebensraten in Tabelle 12 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten vor in Bezug auf ihre Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach ein, zwei und drei Jahren nach Tumorherdablation (p=0,172). Dabei wies die Kohorte mit primären Lebertumoren über die drei Jahre der Follow-up Untersuchungen stets eine niedrigere Gesamtüberlebensrate auf, als die Kohorte mit Lebermetastasen.

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben, so unterschieden sich die beiden Kohorten statistisch nicht signifikant voneinander in ihren rezidivfreien Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation (p=0,358, Tab. 12).

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten in Bezug auf ihre lokalrezidivfreie Überlebensrate nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation das Tumorherdes (p=0,600, Tab. 12). Es fällt jedoch auf, dass das prozentuale, lokalrezidivfreie Überleben in der Kohorte mit den Primären Lebertumoren sowohl nach allen drei Jahren höher war als in der Lebermetastasen Kohorte.

Die folgende Kaplan-Meier-Analyse in Abb.7 beschreibt die lokalrezidivfreie Überlebensrate der beiden Patientengruppen in Abhängigkeit von den Tagen nach Primärablation des Lebertumors.

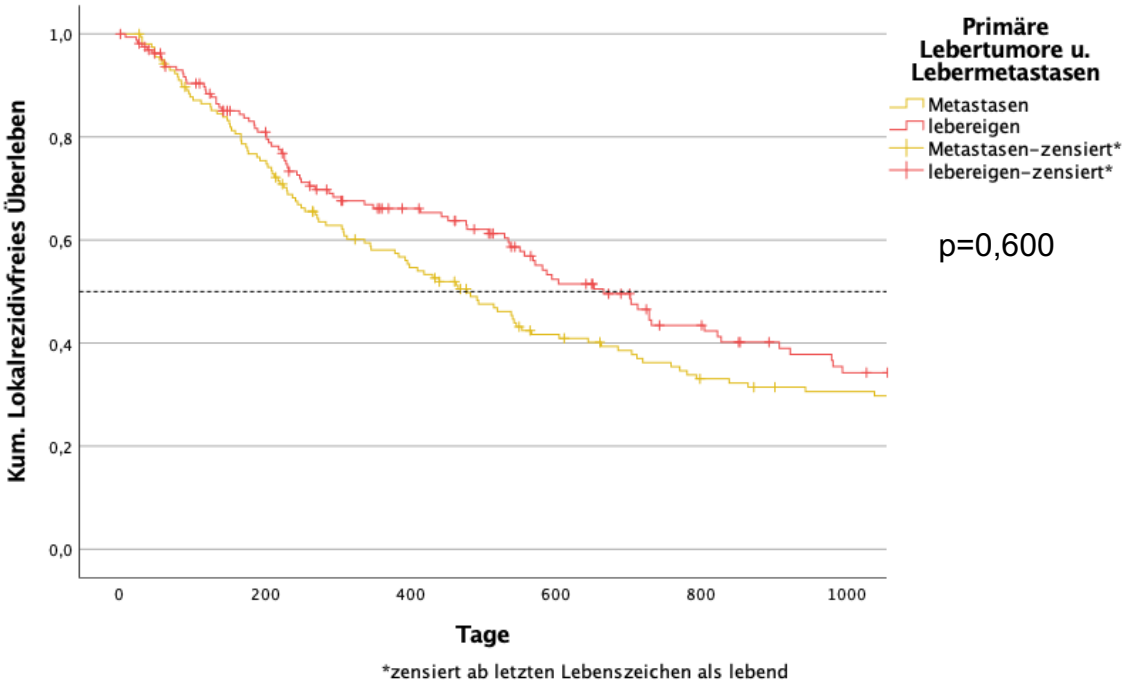

Abbildung 7 Lokalrezidivfreies Überleben eingeteilt in Primäre Lebertumore und Lebermetastasen

Die beiden o.g. Kohorten unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander hinsichtlich ihrer organrezidivfreien Überlebensrate ein, zwei und drei Jahre nach Tumorherdablation (p=0,912, Tab.12).

Die untenstehende Abbildung 8 beschreibt in Form einer Kaplan-Meier-Kurve die organrezidivfreie Überlebensrate der beiden Patientengruppen in Abhängigkeit von den Tagen nach Primärablation des Lebertumors.

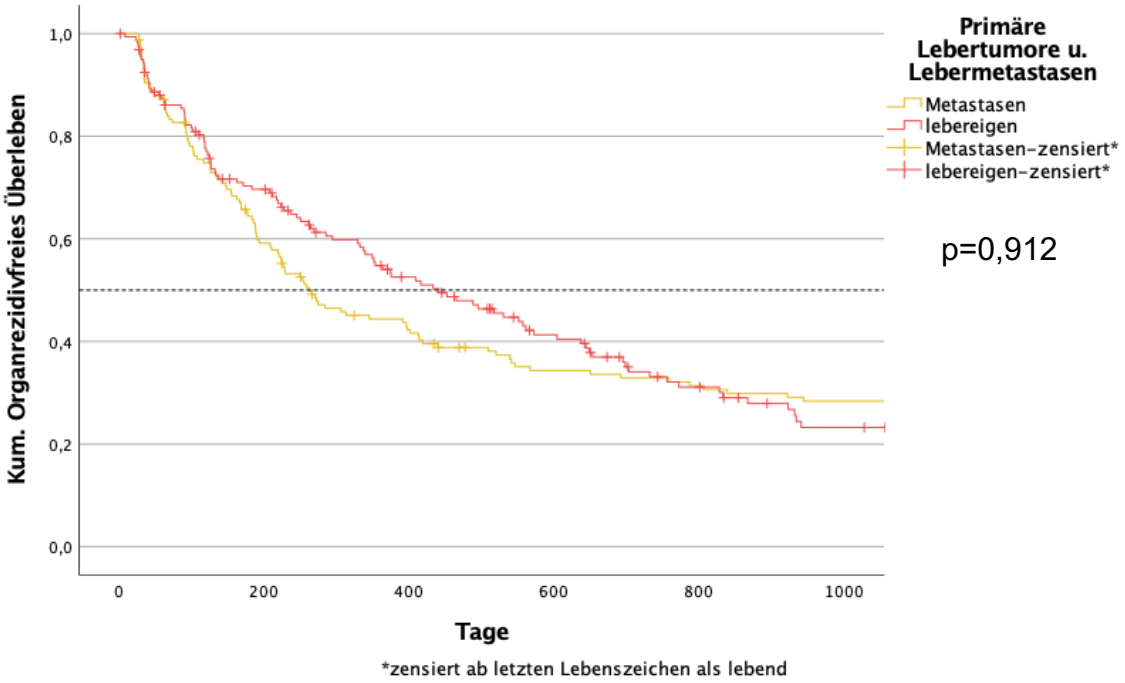

Abbildung 8 Organrezidivfreies Überleben eingeteilt in Primäre Lebertumore und Lebermetastasen

4.3.3 Gesamtüberlebens- und rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorentität

Die folgende Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Gesamtüberlebens- und rezidivfreien Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren nach Primärablation. Das Gesamtkollektiv wurde nach der Tumorentität eingeteilt.

	HCC (n=140)			CCC (n=21)			CLRM (n=106)			Mamma-Ca (n=13)			Andere (n=38)			p-Wert
Zeit in Jahren	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	**1. J**	**2. J**	**3. J**	
Gesamtüberlebensrate	81,2 %	64,2 %	47,7 %	85,4 %	53,6 %	42,9 %	92,3 %	68,3 %	47,7 %	83,3 %	75,0 %	75,0 %	69,5 %	53,4 %	53,4 %	0,186 [c]
Rezidivfreies Überleben	47,5 %	25,4 %	14,5 %	31,4 %	21,0 %	15,7 %	36,8 %	20,5 %	14,8 %	44,0 %	26,4 %	26,4 %	27,0 %	24,0 %	24,0 %	0,841 [c]
Lokalrezidivfreies Überleben	67,0 %	46,5 %	32,3 %	61,0 %	33,2 %	27,7 %	55,8 %	30,7 %	20,1 %	67,7 %	59,2 %	59,2 %	61,6 %	43,6 %	43,6 %	0,008 [c]
Organrezidivfreies Überleben	57,0 %	34,6 %	20,8 %	34,3 %	28,6 %	17,1 %	47,5 %	34,4 %	27,7 %	59,8 %	42,7 %	34,2 %	31,9 %	25,7 %	25,7 %	0,856 [c]

Tabelle 13 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Primärablation eingeteilt nach Tumorart. c) Log-Rank (Mantel-Cox) Test

Bei der Analyse der Gesamtüberlebensrate zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den fünf Tumorentitäten bezogen auf das Gesamtüberleben der Patienten ein, zwei und drei Jahre nach der primären Tumorherdablation (p=0,186, Tab. 13).

Die untenstehende Abbildung 9 bildet in Form einer Kaplan-Meier Kurve die Gesamtüberlebensrate ab eingeteilt nach Tumorart.

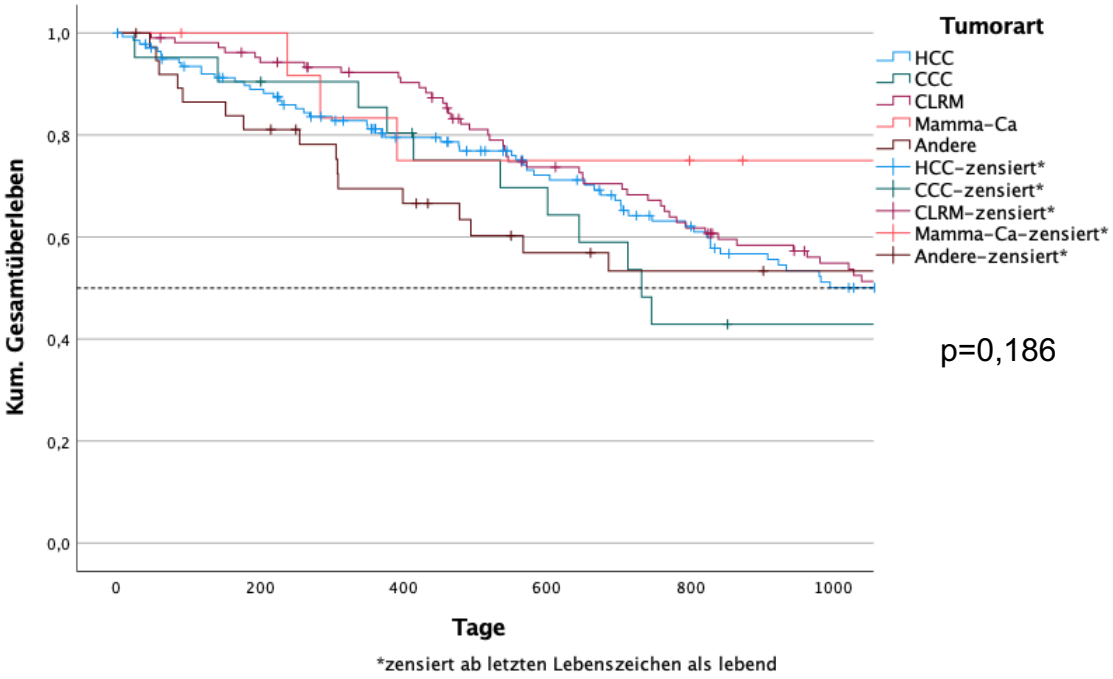

Abbildung 9 Gesamtüberlebensrate eingeteilt nach Tumorart

Die o.g. fünf Patientengruppen, eingeteilt nach ihrer Tumorentität, unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander hinsichtlich ihre rezidivfreien Überlebensraten ein, zwei und drei Jahre nach Primärablation (p=0,841, Tab. 13).

Das rezidivfreie Überleben nach Primärablation der fünf Tumorarten wurde in Abhängigkeit von den postinterventionellen Tagen in der Kaplan-Meier-Analyse in Abb. 10 dargestellt.

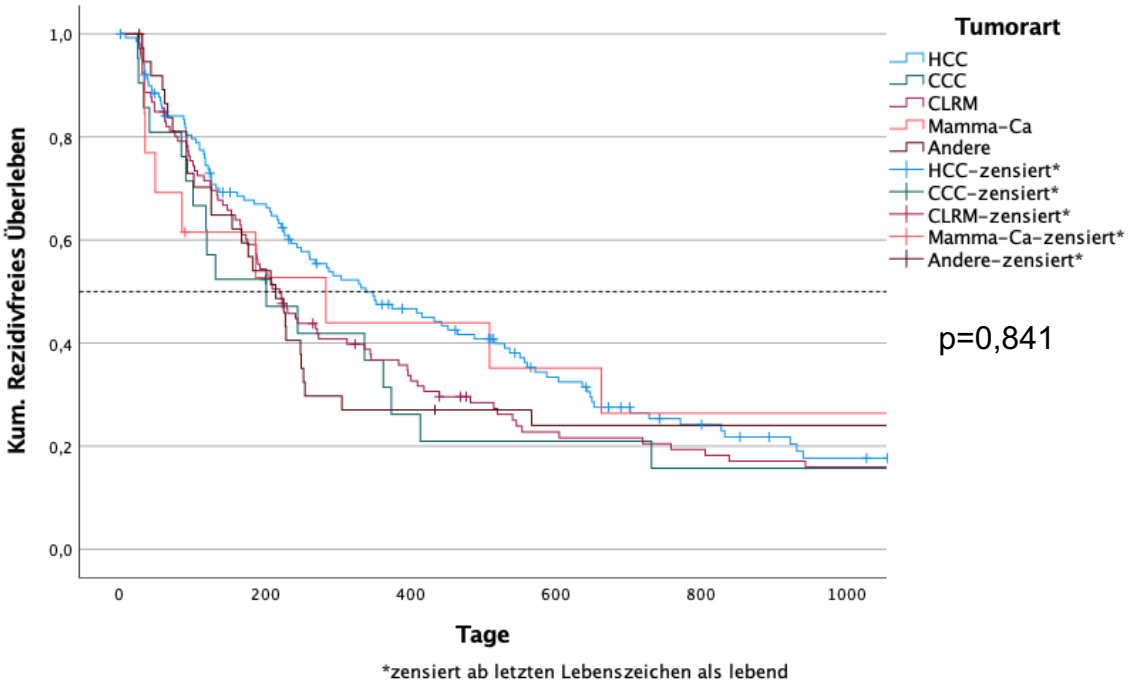

Abbildung 10 Rezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorarten

Betrachtet man die lokalrezidivfreie Überlebensrate, so unterschieden sich die fünf Kohorten in Bezug auf ihr lokalrezidivfreies Überleben nach ein, zwei und drei Jahren nach Tumorherdablation statistisch signifikant voneinander (p=0,008, Tab. 13).

Die Mamma-Ca-Kohorte zeigte nach dem ersten Jahr der Nachuntersuchungen mit 67,7% das höchste lokalrezidivfreie Überleben ihrer Patienten. Dahinter lag knapp die HCC-Kohorte mit einer lokalrezidivfreien Überlebensrate von 67,0% ein Jahr nach Primärablation. Die niedrigste lokalrezidivfreie Überlebensrate lag währenddessen in der CLRM-Kohorte mit 55,8%. Nach dem dritten Jahr nach Tumorherdablation wies die Mamma-Ca-Kohorte weiterhin die höchste lokalrezidivfreie Überlebensrate mit 59,2% aller Tumorentitäten auf, gefolgt von der Kohorte mit den übrigen Tumorentitäten, die eine lokalrezidivfreie Überlebensrate von 43,6% aufzeigten. In der HCC-Kohorte konnte hingegen ein lokalrezidivfreies Überleben von 32,3% drei Jahre nach Primärablation nachgewiesen werden. Diese lag damit höher als die lokalrezidivfreie Überlebensrate in der CLRM-Kohorte mit 20,1%.

Die folgende Kaplan-Meier-Analyse in der unten aufgeführten Abblidung 11 beschreibt die lokalrezidivfreie Überlebensrate der fünf Tumorarten in Abhängigkeit von den Tagen nach Primärablation des Lebertumors.

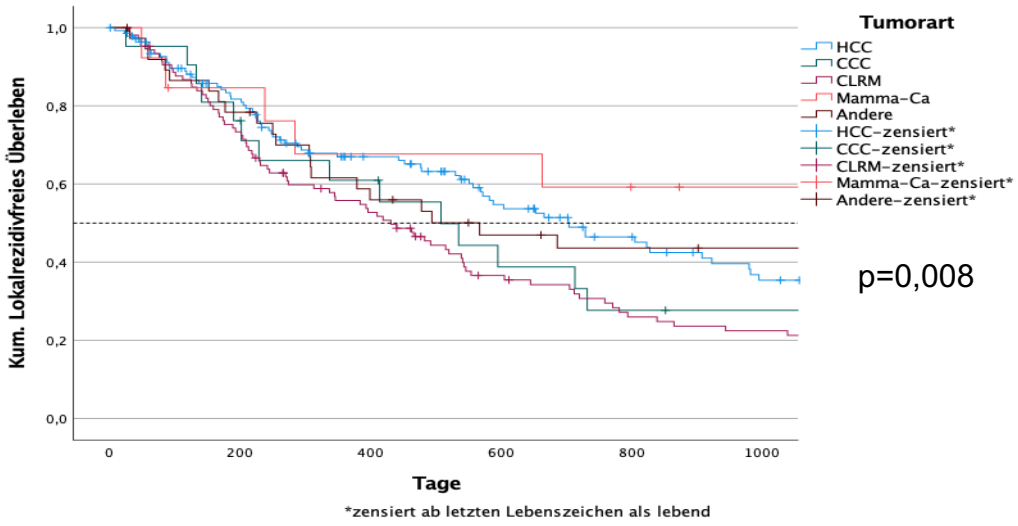

Abbildung 11 Lokalrezidivfreie Überlebensrate eingeteilt nach Tumorarten

Bei der Analyse des organrezidivfreien Überlebens konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den fünf Kohorten nachgewiesen werden, bezüglich ihrer organrezidivfreien Überlebensraten ein, zwei und drei Jahre nach Primärablation (p=0,856, Tab. 13).

4.4 **Mögliche Einflussfaktoren**

4.4.1 Gesamtüberlebenszeit

In der folgenden Tabelle wurden mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse 14 mögliche Einflussfaktoren und ihr Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit des Gesamtpatientenkollektivs betrachtet. Es wurde durch Cox-Regressionsanalysen der p-Wert der einzelnen Einflussfaktoren ermittelt, um herauszufinden, ob einer der untenstehenden Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs hat. Das Alter der Patienten bei Intervention hat mit einem p-Wert von 0,008 einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben im untersuchten Patientenkollektiv. Die Anzahl der abladierten Herde pro Intervention hat ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs. Die Cox-Regressionsanalyse ergab einen p-Wert von 0,001. Es zeigte sich, dass Patienten mit nur einem abladierten Tumorherd eine höhere Überlebenszeitwahrscheinlichkeit haben, als Patienten mit zwei abladierten Tumorherden. Patienten mit drei abladierten Tumorherden wiesen wiederum eine höhere Überlebenszeitwahrscheinlichkeit auf als die beiden zuvor genannten Patientengruppen. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Patientengruppen in diesem

Fall aufgrund der unterschiedlich großen Fallzahlen der vier verglichenen Gruppen nur eingeschränkt möglich.

Einflussfaktoren Überlebenszeit	**p-Wert**
Geschlecht	0,868
Alter bei Intervention	**0,008**
postinterventioneller Sicherheitsabstand	0,222
Wiederholung der Primärablation	0,840
Komplikationen	0,760
Folge- u. Begleittherapien	0,294
(Radio-)Chemotherapie	0,124
Anzahl der Interventionen	0,522
Anzahl abladierter Herde	**0,001**
Tumorrezidiv nach Intervention	0,797
Lokalrezidiv nach Intervention	0,962
Organrezidiv nach Intervention	0,344
Primäre Lebertumore u. Lebermetastasen	0,172
Tumorenthität	0,186
Ablationsmethode	0,817

Tabelle 14 Signifikanz der Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

4.4.2 Lokalrezidive

In der untenstehenden Tabelle 15 wurden zwölf mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs nach Tumorherdablation innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs untersucht.

Einflussfaktoren Lokalrezidive	**p-Wert**
Geschlecht	0,957
Alter bei Intervention	**0,001**
Postinterventioneller Sicherheitsabstand	0,922
Wiederholung der Primärablation	**0,003**
Komplikationen	**0,012**
Folge- u. Begleittherapien	0,234
(Radio-)Chemotherapie	0,099
Anzahl der Interventionen	**0,001**
Anzahl abladierter Herde	0,540
Primäre Lebertumore und Lebermetastasen	**0,042**
Tumorentität	**0,001**
Ablationsmethode	**0,007**

Tabelle 15 Signifikanz der Einflussfaktoren der Lokalrezidive

Hierfür wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt und mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse der p-Wert ermittelt, um statistisch signifikante Einflussfaktoren aufzuzeigen.

Im Folgenden werden die einzelnen Einflussfaktoren beschrieben, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven nach Tumorablation haben.

Das Alter bei Intervention des Patientenkollektivs ist, nach der Cox-Regressionsanalyse mit einem p-Wert von 0,001, ein statistisch signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs nach Tumorherdablation. Bei Patienten mit einem jüngeren Alter bei primärer Tumorablation zeigt sich eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs als bei älteren Patienten.

Die Patienten, bei denen es zu einer Wiederholung der Tumorherdablation bzw. Sekundärablation nach Primärablation des Tumorherds gekommen ist, weisen eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf, an einem weiteren Lokalrezidiv zu erkranken als Patienten ohne Wiederholung der Tumorablation. Anhand der Cox-Regressionsanalyse wurde ein p-Wert von 0,003 berechnet. Demnach zeigt sich, dass bei Wiederholung der Tumorablation am Ablationsherd eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit besteht, ein Lokalrezidiv am Ablationsherd zu entwickeln.

In der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 12) wurden die Komplikationen einer Intervention nach dem aktuellen CIRSE Classification System wie bereits zuvor beschrieben definiert. Eine „Grade 1“ Komplikation ist nach dem alten Klassifikationssystem mit einer Nebenkomplikation (Minor Komplikation) gleichzustellen. Komplikationen von „Grade 2“ bis „Grade 6“ hingegen zählen nach dem alten Klassifikationssystem zu den Hauptkomplikationen (Major Komplikation). Die häufigsten Nebenkomplikationen (Grade 1) waren peri- bzw. subhepatische, venöse Nachblutungen oder Mantelpneumothoraces. Bei den Hauptkomplikationen (Grade 2-6) wurden Ereignisse wie arterielle Blutungen, Pneumothoraces mit Einlage einer Thoraxdrainage oder Perforationen der Darmwand mit folgender Peritonitis und antibiotischer i.v.-Therapie berücksichtigt.

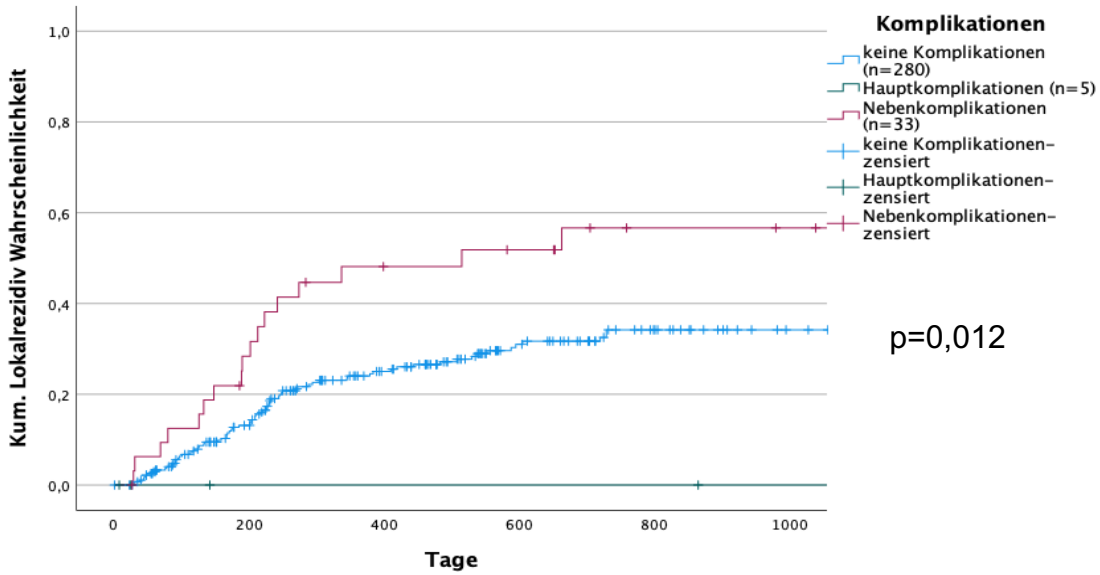

Abbildung 12 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Komplikationen

Die untenstehende Kaplan-Meier-Kurve (Abb.13) beschreibt mit einem p-Wert von 0,001 einen deutlichen, statistisch signifikanten Einfluss der Interventionsanzahl bei einem Patienten auf die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Lokalrezidivs. Patienten mit einer hohen Anzahl an Tumorherdablationen im Behandlungsverlauf, haben demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit auf ein Lokalrezidiv als Patienten mit nur einer Tumorherdablation. Multiple Interventionen an einem Ablationsareal haben daher einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs.

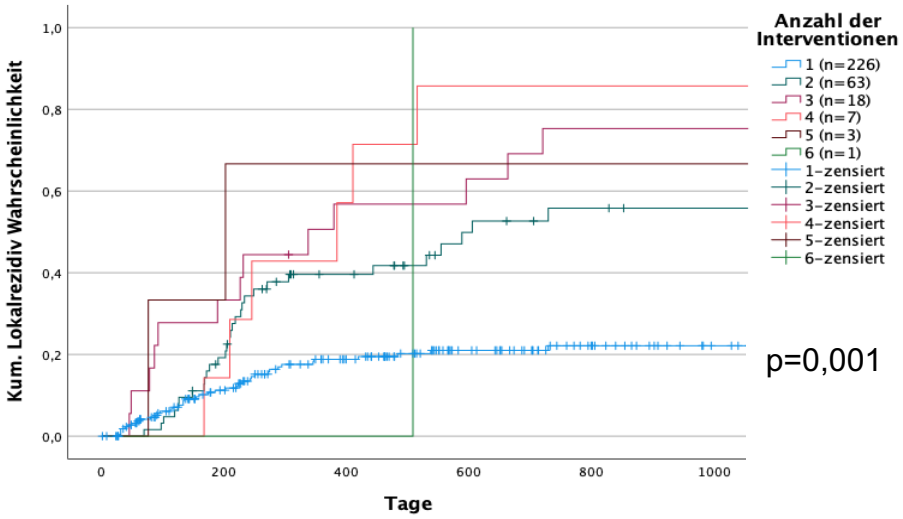

Abbildung 13 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Anzahl der Interventionen

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve (vgl. Abbildung 14) macht deutlich, dass Patienten mit Lebermetastasen nach Primärablation im Verlauf eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen ein Lokalrezidiv am Ablationsareal zu entwickeln als Patienten mit einem primären Lebertumor nach Primärablation. In der Cox-Regressionsanalyse wurde ein p-Wert von 0,042 ermittelt. Für die Entstehung eines Lokalrezidivs nach Primärablation am Ablationsherd hat demnach der Tumorursprung (primärer Lebertumor vs. Lebermetastase) einen statistisch signifikanten Einfluss.

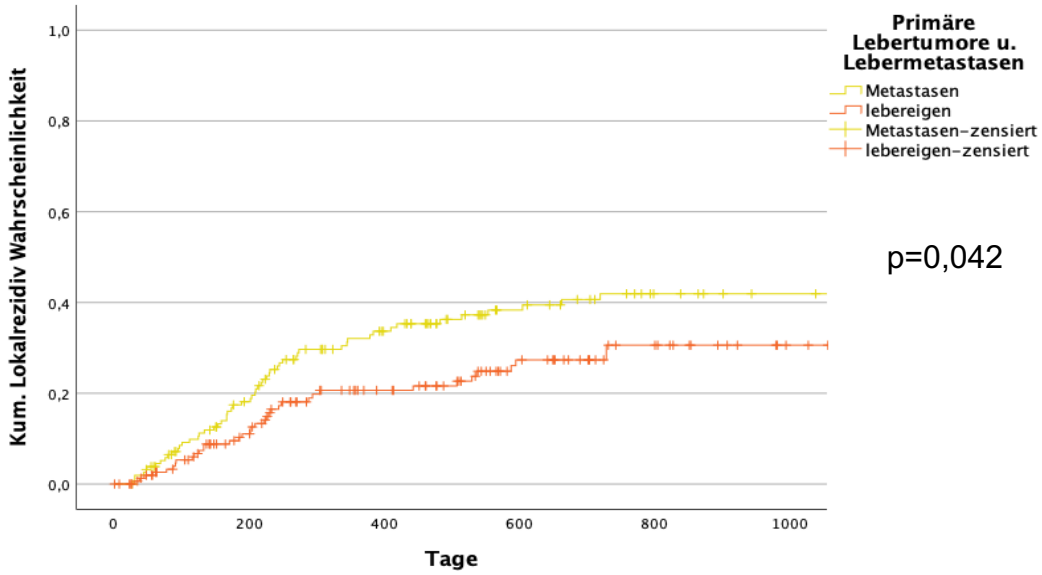

Abbildung 14 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Primären Lebertumoren und Lebermetastasen

Betrachtet man das Patientengesamtkollektiv eingeteilt nach der Tumorentität, zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Tumorentität des Primärtumors für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Es konnte eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Lokalrezidivs nach Tumorablation bei Patienten mit einem Kolo-Rektal-Ca als Primarius nachgewiesen werden, als beispielsweise für Patienten mit einem HCC als Primarius. Die statistische Berechnung ergab einen p-Wert von 0,001 in der Cox-Regressionsanalyse.

In der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 15) wird ersichtlich, dass die Ablationsmethode einen relevanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Lokalrezidivs hat. Diejenigen Patienten, denen eine RFA zukam, zeigten im postinterventionellen Verlauf eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs am Ablationsareal als Patienten, die mit einer MWA oder IRE behandelt wurden. Der p-Wert ist in der Cox-Regressionsanalyse mit p=0,007 statistisch signifikant.

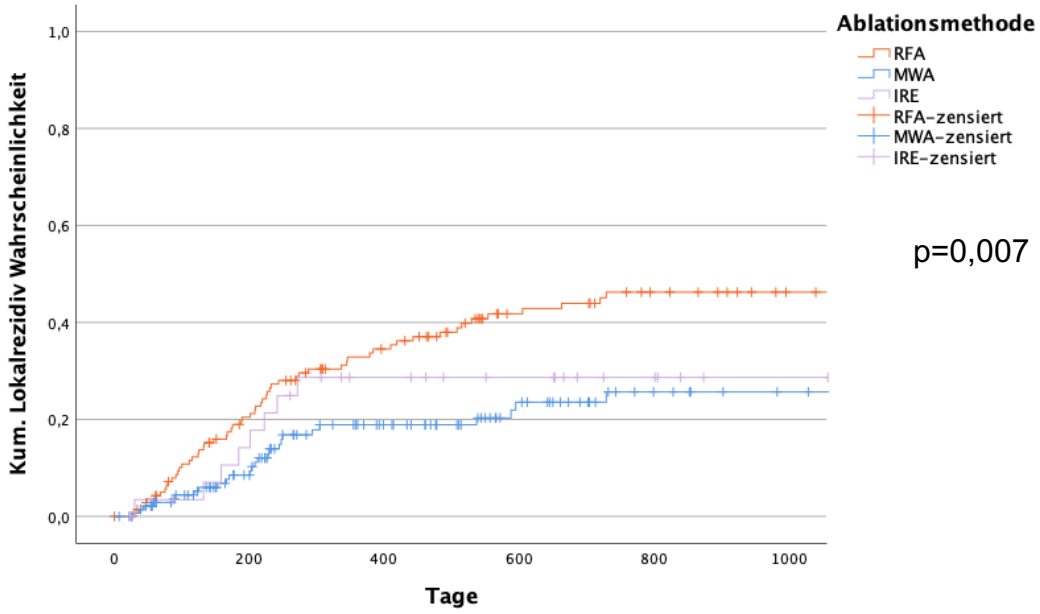

Abbildung 15 Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der postinterventionellen Tage eingeteilt nach Ablationsmethode

5 Diskussion

In der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit mit ähnlichen, bereits veröffentlichten Studienergebnissen verglichen werden. Hierbei soll insbesondere ein Vergleich der drei untersuchten Ablationsverfahren (RFA, MWA und IRE), hinsichtlich ihrer Tumor-, Lokal- und Organrezidivraten erfolgen. Außerdem werden mögliche Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebenszeit und das Auftreten von Lokalrezidiven diskutiert. Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren, veröffentlichten Studien, werden im Folgenden die Daten dieser Studie bezüglich der IRE zwar aufgeführt, jedoch aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit der beiden thermoablativen Verfahren gesondert abgehandelt.

5.1 **Lokalrezidivraten (LRR)**

5.1.1 Primäre und sekundäre Lebertumore

In einer Meta-Analyse von Huo YR, Eslick GD et al. (69,70) aus dem Jahr 2015 wurden 16 Studien mit insgesamt 2062 Patienten ausgewertet. Die Lokalrezidivraten lagen in dieser Metaanalyse bei 11,8% für die RFA und bei 13,4% für die MWA. Es

konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Ablationsverfahren gezeigt werden.

Eine weitere Meta-Analyse von Facciorusso et al. (71), veröffentlicht im Journal of Hepatology im Jahre 2020, analysierte 7 randomisierte Studien mit 921 Patienten hinsichtlich ihrer Lokalrezidivraten nach MWA oder RFA bei HCC. Hierbei wurden in den o.g. randomisierten Studien Lokalrezidivraten zwischen 7,0% und 10% bei der MWA angegeben. Dagegen wurden höhere Lokalrezidivraten zwischen 10,0% und 15,0% bei der RFA beschrieben. Die Lokalrezidivraten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In einer anderen, retrospektiven, Studie aus dem Jahr 2014 von Yi Y et al. (72) mit 230 Patienten und 349 behandelten Lebertumoren wurden noch niedrigere Lokalrezidivraten von 4,1% bzw. 9,7% bei der RFA und MWA beobachtet, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ablationsmethoden nachzuweisen. Weitere Studien aus der Literatur beschrieben Lokalrezidivraten bei der RFA zwischen 4,1% und 20,6% (73–75) Bei der MWA hingegen fanden sich Lokalrezidivraten von 2% bis 15,1% (73, 76, 77).

5.1.2 Primäre Lebertumore

In der vorliegenden Studie zeigten sich, bei einer Gesamtzahl von 140 HCC-Patienten, Lokalrezidivraten von 18,2% in der MWA-Kohorte (n=88), 29,4% in der RFA-Kohorte (n=34) und 22,2% in der IRE-Kohorte (n=18). Das Zeitintervall für die Follow-up Untersuchungen wurde auf drei Monate festgelegt, bei einer Gesamtbeobachtungszeit von drei Jahren. Die mediane Follow-up Zeit lag bei neun Monaten in der RFA-Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.), 12 Monate in der in der MWA-Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.) und 12 Monate in der IRE-Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Follow-up Zeit zwischen den drei Kohorten nachgewiesen werden (p=0,789). Die Lokalrezidivraten der drei Kohorten unterschieden sich bei einem p-Wert von 0,398 ebenfalls nicht signifikant voneinander.

Eine ähnlich hohe Lokalrezidivrate nach RFA bei HCC wie in der vorliegendn Studie wurde von Gaia et al. (78) in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2021 mit 251 Patienten veröffentlicht. Es zeigten sich signifikant niedrigere Lokalrezidivraten in der

Gruppe der Patienten, welche mit der MWA behandelt wurden (13,5%) im Gegensatz zu den Patienten, welchen eine RFA zukam (31,9%).

Der p-Wert wurde mit p=0,019 angegeben, damit unterschieden sich die beiden Gruppen in Bezug auf ihre LLR signifikant voneinander.

Abdelaziz et al. zeigte in einer Studie aus dem Jahr 2014 mit 111 untersuchten Fällen eine im Vergleich niedrigere HCC Lokalrezidivrate in der MWA-Gruppe mit 3,9%, dagegen zeigte sich eine wesentlich höhere Lokalrezidivrate in der RFA-Gruppe mit 13,5% nach 2 Jahren Follow-up Untersuchungen in 3 Monatsintervallen (70). Ein Zusammenhang zwischen der Größe des abladierten Tumorherds und Lokalrezidivrate wird von Abdelaziz et al. nicht beschrieben. Die Lokalrezidivrate der MWA-Gruppe ist in dieser Studie statistisch signifikant niedriger als in der RFA- Gruppe.

Dem gegenüber steht eine, vergleichsweise ältere, Studie von Shibata et al. aus dem Jahr 2002 mit 94 HCC-Patienten, die konträre Ergebnisse aufzeigte. 24% der Patienten mit MWA entwickelten ein Lokalrezidiv nach Ablation. Nur 12% betrug dagegen die Lokalrezidivrate der Patienten mit RFA bei einer Follow-up Spannweite (range) von 6-27 Monaten. Obwohl die Lokalrezidivrate der RFA- Gruppe niedriger ausfiel, unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant voneinander (79).

Eine Reihe weiterer Studien, die die Lokalrezidivrate beim HCC nach MWA und RFA untersuchten, beschrieben folgende Ergebnisse: Bei der MWA finden sich in der Literatur Lokalrezidivraten von 2,9% bis 24,0%, bei der RFA variieren die LLR zwischen 0,9% und 46,6% (70, 79–89). In den o.g. Studien konnte mehrheitlich keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der beiden Ablationsmethoden nachgewiesen werden.

5.1.3 Sekundäre Lebertumore (Lebermetastasen)

In der vorliegenden Studie wurden 157 Patienten mit Lebermetastasen behandelt, davon wurden 47 Patienten mit der MWA, 102 Patienten mit der RFA und 8 Patienten mit der IRE behandelt. Das Zeitintervall für die Follow-up Untersuchungen wurde auf 3 Monate festgelegt, bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 3 Jahren. Die mediane Follow-up Zeit lag bei neun Monaten in der RFA-Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.), 12 Monate in der in der MWA- Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.) und 12 Monate in der IRE-Kohorte (Spannweite 0-36 Mo.). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Follow-up Zeit zwischen den drei Kohorten vor (p=0,789).

Die Lokalrezidivrate betrug in der MWA-Gruppe 17,0% (n=8), in der RFA-Gruppe fiel diese erheblich höher aus mit einer Lokalrezidivrate von 44,1% (n=45). Die statistische Berechnung beschrieb den p-Wert mit 0,006. Dies bedeutet, dass die Lokalrezidivrate bei Patienten mit Lebermetastasen, die mit der MWA behandelt wurden, signifikant niedriger war als bei Patienten, denen eine RFA zukam.

Liu et al. beschrieb in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2013 mit 132 Lebermetastasen Patienten mit einer Lokalrezidivrate bei der MWA von 8,6% und 20,3% bei der RFA. Die Zeitintervalle zwischen den Follow-up Untersuchungen lagen bei 3 Monaten über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Der p-Wert wurde von Liu et al. mit p=0,053 angegeben, sodass sich die Lokalrezidivraten der beiden Ablationsverfahren knapp nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden (90). Dennoch konnte diese Studie eine deutlich niedrigere Lokalrezidivrate bei der MWA im Vergleich zur RFA aufweisen, was sich mit den o.g. Ergebnissen in der vorliegenden Studie deckt.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen retrospektiven Studie mit 134 CLRM-Patienten von Correa-Gallego et al. aus dem Jahr 2014 veröffentlicht. Die Lokalrezidivraten wurden in der MWA-Kohorte mit 6,0% und in der RFA-Kohorte mit 20,0% beschrieben bei einem p-Wert < 0,01. Die mediane Follow-up Zeit lag bei 18 Monaten in der MWA- und 31 Monaten in der RFA-Kohorte (p<0,001). Die Follow-up Zeitintervalle wurden auf 3 Monate festgelegt. Nach zwei Jahren nach Primärablation beschreiben Correa-Gallego et al. Lokalrezidivraten von 7,0% in der MWA- und 18% in der RFA-Kohorte (p=0,01) (91). In dieser Studie ist die Lokalrezidivrate in der MWA-Kohorte wie in unserer Studie statistisch signifikant niedriger als in der RFA-Kohorte.

Van Tilborg et al. zeigten in einer weiteren retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 mit 243 Patienten und 774 abladierten Tumorherden konträre Ergebnisse hinsichtlich der Lokalrezidivraten verglichen mit den zuvor genannten Studien. Hier wurden vergleichsweise hohe Lokalrezidivraten in einem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten beschrieben. Die Lokalrezidivrate der Patienten nach MWA lag bei 39,6% und damit fast doppelt so hoch wie die Lokalrezidivrate von 21,9% in der RFA - Patientengruppe. Bei einem p-Wert von 0,022 war die Lokalrezidivrate in der obengenannten Studie bei den Patienten, die mit einer MWA behandelt wurden, statistisch signifikant höher als bei den Patienten, die durch die RFA therapiert wurden (92).

Insgesamt werden in der Literatur bei Patienten mit sekundären Lebertumoren, die CLRM miteingeschlossen, Lokalrezidivraten von 6% - 39,6% bei der MWA beschrieben (90,91,93–96). Die RFA zeigte eine ähnliche große Spanne der Lokalrezidivraten mit Werten zwischen 2,6% und 39,0% (90–92,97–104).

Im Folgenden werden die Lokalrezidivraten der thermoablativen Verfahren (MWA und RFA) bei Patienten mit CLRM im Einzelnen beschrieben. Ausgenommen wurden hier die Lebermetastasen anderer Ätiologie. In unserer Studie wurden insgesamt 106 Patienten mit CLRM behandelt. Wie bei den zuvor erwähnten Lokalrezidivraten bei Patienten mit sekundären Lebertumoren (CLRM, Mamma-Ca- und sonstige Lebermetastasen), konnten auch in dieser separaten Patientengruppe eine statistisch signifikant niedrigere Lokalrezidivrate für die MWA als für die RFA nachgewiesen werden (p=0,009). Die 26 Patienten, welche mit der MWA behandelt wurden, wiesen eine Lokalrezidivrate von 19,2% auf. Dagegen konnte bei den 75 Patienten, die mit der RFA behandelt wurden, eine signifikant höhere Lokalrezidivrate von 53,3% beschrieben werden. Die ebenfalls untersuchten fünf Patienten, die eine IRE-Behandlung bekamen, zeigten eine Lokalrezidivrate von 60%. Die Ergebnisse sind allerdings aufgrund der unterschiedlich großen Patientenzahl in den drei Ablationsgruppen unter Vorbehalt zu betrachten.

Im Anschluss werden einzelne Studien beschrieben, die die Lokalrezidivhäufigkeiten von CLRM in der Leber nach Thermoablation untersuchten.

Correa-Gallego et al. veröffentlichten im Jahr 2014 eine Studie mit 254 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (CLRM), denen entweder eine MWA oder RFA zukam. Bei der MWA-Kohorte konnte mit einer Lokalrezidivrate von 6,0% eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Lokalrezidivrate gegenüber der RFA-Kohorte mit 20,0% beschrieben werden. Die statistische Signifikanz dieser Untersuchung wurde mit einem p-Wert von $p< 0,01$ bestätigt (91).

In einem systematischen Review von Pathak et al. aus dem Jahr 2011, welche 49 Studien umfasste, wurde das Auftreten von Lokalrezidiven nach MWA und RFA von kolorektalen Lebermetastasen untersucht. Pathak et al. gaben in ihrem Review eine Lokalrezidivrate zwischen 5,0% - 13,0% nach MWA von hepatischen CLRM an. Die Lokalrezidivrate nach RFA von hepatischen CLRM wurden derweil mit Werten zwischen 10,0% - 31,0% angegeben (105).

In Zusammenschau der aktuellen Literatur variieren die beschriebenen Lokalrezidivraten bei Patienten mit hepatischen CLRM bei der MWA von 6,0% bis 39,6%. Für diejenigen, die mit einer RFA behandelt wurden, wurden Lokalrezidivraten mit einer im Vergleich zur MWA ähnlich großen Spannweite zwischen 6,0% und 39,0% beschrieben (91–93,97–100,103, 104).

5.2 **Überlebenszeitanalyse (OS)**

5.2.1 Allgemein

Die Ergebnisse der drei Ablationsmethoden der vorliegenden Studie untereinander sind nur unter Vorbehalt vergleichbar. Es muss berücksichtigt werden, dass sich die mittleren Beobachtungszeiträume der drei Patientengruppen (RFA, MWA, IRE) deutlich voneinander unterscheiden. Die Patienten, denen eine RFA zukam, hatten einen mittleren Beobachtungszeitraum von 1550 Tagen. Dagegen sind die mittleren Beobachtungszeiträume bei den Patienten mit MWA und IRE mit 703 beziehungsweise 728 Tagen um fast die Hälfte kürzer. Dies erklärt sich durch den Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie. Zwischen den Jahren 2001 u. 2018 wurden Patienten mit Lebertumoren in die Studie aufgenommen, denen eine RFA, MWA oder IRE zukam. Die erste MWA wurde innerhalb des obengenannten Zeitraums erstmals im Jahre 2010 durchgeführt, wohingegen die erste Behandlung mit der IRE im Jahre 2013 stattfand. Vor der Anwendung der MWA und IRE wurde ausschließlich die RFA bei Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren in dieser Studie durchgeführt. Somit erklären sich die deutlich kürzeren mittleren Beobachtungszeiträume in der MWA- und IRE-Patientengruppe.

5.2.2 Überlebenszeitanalyse (OS)

Die Überlebenszeitanalyse (OS) wurde in dieser Studie als mittleres Gesamtüberleben in Monaten mithilfe einer Kaplan-Meyer-Analyse berechnet. Die Patienten, denen eine MWA-Behandlung zukam, zeigten nach ein, zwei und drei Jahren eine Überlebensrate von 81,7%, 65,3% und 48,3%. Die RFA-Patientengruppe wies eine Überlebensrate von 88,0%, 65,3% und 50,4% auf. Diese Patientengruppe zeigte im Vergleich zur MWA-Gruppe nur nach dem ersten Jahr nach Intervention eine geringfügig höhere

mittlere Überlebensrate. Die Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren der vergleichsweise kleinen IRE-Kohorte lagen bei 76,7%; 55,3% und 46,4% mit einer mittleren Überlebenszeit von 946 Tagen (31 Monate). Im Vergleich zu den beiden thermoablativen Verfahren sind die Ergebnisse der IRE aufgrund der niedrigen Patientenzahl (n=30) nur gering aussagekräftig und vergleichbar. Der p-Wert wurde mit p=0,817 berechnet und ist damit nicht statistisch signifikant. Daraus lässt sich ableiten, dass in dieser Studie zwischen den drei Behandlungsverfahren kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit der behandelten Patienten besteht.

Ohomoto et al. (106) beschrieben 2008 in einer Studie mit 83 Patienten Überlebensraten bei Patienten, die durch die MWA behandelt wurden, von 89,0%, 70% und 49% nach ein, zwei und drei Jahren. Die Patienten, denen eine RFA-Behandlung zukam, zeigten in der obengenannten Studie Überlebensraten von 100%; 83% und 70% nach ein, zwei und drei 3 Jahren. Ohomoto et al. gaben an, dass die Überlebenszeitraten in der RFA-Kohorte statistisch signifikant höher waren als in der MWA-Kohorte.

Die im Vergleich zu unserer Studie deutlich höheren Überlebensraten in der RFA- und MWA-Patientengruppe in der Studie von Ohomoto et al. lassen sich durch den Sachverhalt erklären, dass in der Untersuchung von Ohomoto et al. nur HCC-Läsionen (n=93) abladiert wurden, die eine Größe kleiner 2 cm vorwiesen. Der Lebertumor wurde hier in der Regel in einem früheren Tumorstadium mittels Thermoablation therapiert.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2017 mit 22 Patienten mit HCC berichtet Abdelaziz et al. (89) über eine mittlere Überlebenszeit bei fokalen Leberläsionen < 3 cm von 50 Monaten bei der MWA und 27 Monaten bei der RFA. Die mittlere Überlebenszeitanalyse bei fokalen HCC-Läsionen > 3 cm wird in dieser Studie mit 22 Monaten bei der MWA und 21 Monaten bei der RFA beschrieben. Trotz der längeren Überlebenszeit in der MWA-Gruppe mit fokalen HCC-Läsionen < 3 cm, unterschieden sich die beiden Ablationsverfahren bezüglich ihrer Überlebenszeit statistisch nicht signifikant voneinander. Bei dieser Studie von Abdelaziz et al. ist jedoch zu erwähnen, dass zwei Wochen nach Tumorablation die Patienten noch eine additive TACE-Behandlung bekamen. Außerdem wurden von Abdelaziz et al., anders als in unserer Studie, keine Lebermetastasen behandelt, sondern nur HCC-Läsionen therapiert. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit wird in dieser Studie mit 27 Monaten angegeben, was

nur die Hälfte der mittleren Gesamtüberlebenszeit unserer Studie mit 55,4 Monaten entspricht. Allerdings ist zu erwähnen, dass in der Studie von Abdelaziz et al. eine vergleichsweise deutlich niedrigere Patientenfallzahl (n=22) und homogenere Patientengruppe vorliegt.

Hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit veröffentlichen Lu et al. (82) in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2005 mit 102 HCC-Patienten vergleichbare Ergebnisse. Patienten, die mit der MWA behandelt wurden, zeigten ebenfalls eine längere mittlere Überlebenszeit von 32,4 Monaten als die RFA-Patienten, welche eine mittlere Überlebenszeit von 27,1 Monaten aufwiesen. Jedoch unterscheiden sich die beiden Tumorablationsverfahren mit p=0,12 nicht statistisch signifikant voneinander.

Van Dujinhoven et al. (104) untersuchte in einer Studie aus dem Jahr 2006 eine Gruppe von 87 Patienten mit einer Gesamtzahl von 199 hepatischen CLRM, die mittels RFA therapiert wurden. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Kohorte wurde mit 27,8 Monaten beschrieben und zeigte damit eine ähnliche mittlere Überlebenszeit wie die RFA-Kohorte in der obengenannten Studie von Abdelaziz et al.

Eine andere retrospektive Studie von Vogl et al. (84) aus dem Jahr 2015 beschäftigt sich ebenfalls mit der 1-,2- und 3-Jahresüberlebensrate von 53 Patienten mit HCC-Läsionen, die entweder mit der MWA oder RFA abladiert wurden. Die Ergebnisse wurden mit einer 1-,2- und 3-Jahresüberlebensrate von 96,9%, 93,8% bzw. 90,6% bei der MWA und 97,2%, 94,5% beziehungsweise 91,7% bei der RFA beschrieben. Hier zeigte sich im Vergleich keine signifikant höhere Überlebensrate nach ein, zwei oder drei Jahren in einer der beiden thermoablativen Therapieverfahren.

Han et al. (107) publizierten im Jahr 2020 eine Metaanalyse bezüglich der mittleren 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensrate bei Patienten, die an einem HCC erkrankten und mittels RFA beziehungsweise MWA behandelt wurden. Die Metaanalyse umfasste 26 Studien mit insgesamt 4396 Patienten. Die mittleren Überlebensraten lagen in der MWA beziehungsweise RFA-Gruppe bei 93,9%, 80,2% und 71,3% beziehungsweise bei 89,5%, 74,4% und 68,1% nach ein, zwei und drei Jahren Beobachtungszeit. Die beiden Patientengruppen zeigten in der statistischen Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Überlebensraten nach ein, zwei und drei Jahren mit einem p-Wert von 0,222, trotz der tendenziell höheren Überlebensraten in der MWA-Gruppe. Hier konnte, wie in unserer Studie sowie in der Studie von Vogl et al. (84), kein signifikanter Unterschied zwischen den thermoablativen Verfahren

festgestellt werden hinsichtlich der 1-,2- und 3-Jahresüberlebensrate nach Primärablation.

5.3 **Mortalität und Komplikationen**

5.3.1 Mortalität

Die Mortalität beschreibt in dieser Studie das Verhältnis der Zahl der Todesfälle in einem bestimmten Zeitraum zur Gesamtpatientenzahl. Die Sterblichkeit wurde nach drei, 30 und 90 Tagen erhoben und nach Ablationsverfahren aufgeteilt. Die Mortalität nach drei, 30 und 90 Tagen in der Gesamtpatientenzahl lag bei 0%, 0,9% bzw. 5%. Betrachtet man diese Mortalität, eingeteilt nach den primären Ablationsverfahren, zeigten sich für die MWA 0%, 1,3% bzw. 6,3%, für die RFA 0% bzw. 2,7%, für die IRE 0,1%, 3,3% bzw. 10%. Hier ist zu erwähnen, dass die Mortalitätsraten der IRE aufgrund der niedrigen Fallzahlen in der IRE-Kohorte (n=30) sich nur bedingt mit den Mortalitätsraten der MWA (n= 144) und RFA (n=144) vergleichen lassen.

Es zeigt sich tendenziell in der 90-Tages-Mortalität mit 6,3% eine höhere Mortalitätsrate in der MWA-Kohorte als in der RFA-Kohorte mit 2,7%. Dies ist damit zu erklären, dass von den 144 MWA-Patienten 97 Patienten an einem primären Lebertumor erkrankt waren (HCC, CCC), der in einem fortgeschrittenen Stadium eine höhere Letalität aufweist als die Lebermetastasen.

Park et al. (109) beschreiben in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2014, in der 57 Patienten mit RFA behandelt wurden, eine Mortalität nach drei, 30 und 90 Tagen von 0%. In dieser Studie wurden maximal 3 HCC-Läsionen <3 cm oder eine HCC-Läsion >3cm abladiert. Eine andere retrospektive Studie aus dem Jahr 2013 von Swan et al. in der 54 Patienten mit 73 HCC-Läsionen behandelt wurden, zeigte eine 30- bzw. 90-Tagesmortalität von 0% bzw. 5,6%. Simo et al. (86) veröffentlichte 2011 in einer retrospektiven Studie mit 35 HCC-Patienten, die mit einer RFA oder MWA behandelt wurden. Dabei zeigte sich in der RFA-Gruppe mit 22 Patienten eine Mortalität von 36% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten. Die MWA-Gruppe mit 13 Patienten wies bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7 Monaten eine Mortalität von 15% auf.

Ding et al. (110) beschrieben in einer Studie aus dem Jahr 2013, in der 879 Patienten mit Lebermetastasen mit der RFA oder MWA abladiert wurden, eine Mortalität von

0,31% in der RFA bzw. 0,36% in der MWA-Gruppe. In der Literatur ist im Vergleich zur vorliegenden Studie zu beachten, dass einige Autoren peri- oder postprozeduale Mortalität beschrieben, d.h. es wurde die Mortalität von Patienten beschrieben, die im Rahmen der Prozedur der Tumorablation verstarben. Die in unserer Studie vorliegende Mortalität nach drei, 30 und 90 Tagen inkludierte alle Patienten.

5.3.2 Komplikationen

Die Komplikationsrate der Interventionen wurde in dieser Studie nach der „CIRSE“ (Cardiovascular and Interventional Radiological Society Europe) definiert. Hierbei wurde zwischen Major- und Minor-Komplikationen unterschieden. Als Major-Komplikationen werden, wie zuvor genannt, peri- oder unmittelbar postinterventionelle Ereignisse beschrieben, welche therapeutischer Maßnahmen bedürfen, die mit einem erhöhten, pflegerischen Aufwand oder mit einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes in Verbindung stehen.

Minor-Komplikationen sind peri- oder unmittelbar postinterventionelle Ereignisse, die entweder keine Therapie oder eine nominale Therapie ohne Folgeschäden nach sich ziehen, welche zu einer postinterventionellen Überwachung des Patienten über Nacht führen.

Bei den Minor-Komplikationen zeigten sich peri- und subhepatische, venöse Nachblutungen sowie Mantelpneumothoraces als die häufigsten Ereignisse. Für die Gesamtpatientenzahl ergab sich eine Hauptkomplikationsrate von 1,6% (n=5) und eine Minor-Komplikationsrate (Nebenkomplikationsrate) von 10,4%. Eingeteilt nach der Ablationsmethode konnten in dieser Studie folgende Komplikationsraten für die Major- und Minor-Komplikationen beschrieben werden. Für die MWA 0,7% (n=1) bzw. 3,5% (n=5); für die RFA 2,1% (n=3) bzw. 15,3% (n=22) und für die IRE 33,3% (n=1) bzw. 20% (n=6).

Die drei Ablationsverfahren unterschieden sich bezüglich der Major- und Minor-Komplikationsraten mit p=0,003 signifikant voneinander. Die IRE lässt sich mit ihrer geringen Fallzahl n=30 nur bedingt mit den Ergebnissen der MWA und RFA vergleichen. Hier zeigten sich vergleichsweise hohe Fallzahlen an Haupt- und Nebenkomplikationen, was sich wiederum mit dem Anwendungsgebiet der IRE bei hepatischen Tumorläsionen erklären lässt. Die IRE wird aufgrund der ausbleibenden

lokalen Hitzeentwicklung im Vergleich zur MWA und RFA gezielt bei Leberläsionen eingesetzt, die in direkter Nähe zu intrahepatischen Blut- und Gallengangsgefäßen liegen, um eine Perforation dieser zu vermeiden. Aus diesem Grund sind in diesem Anwendungsgebiet höhere Komplikationsraten zu erwarten. Die signifikant höhere Minor-Komplikationsrate der RFA (15,3%) im Vergleich zur MWA (3,5%) könnte mit dem Zeitpunkt der Intervention im Zusammenhang stehen.

Die ersten MWA wurden erst ab dem Jahr 2010 im Zentrum für interventionelle Radiologie angewendet. Das Wissen und die technischen Fähigkeiten des interventionellen Radiologen bei der hepatischen Tumorablation entwickelte und verbesserte sich retrospektiv betrachtet über die gesamte Zeitspanne in dieser Studie, was sich als mögliche Erklärung in einer niedrigeren Komplikationsrate in den zeitlich späteren Thermoablationen widerspiegelte.

In der Literatur finden sich einige Untersuchungen hinsichtlich der Major- und Minor-Komplikationsraten bei der MWA und RFA. Goldberg et al. (111) definierten eine Major-Komplikation als ein Ereignis, das zu einer Steigerung der Mortalität, Behinderung, Erhöhung der Pflegestufe und einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes des Patienten führte. Komplikationen, die von den o.g. Kriterien in unserer Studie abweichen, zählten hier zu den Minor-Komplikationen.

Ding et al. (110) beschrieben in einer groß angelegten retrospektiven Studie mit 879 Patienten eine Major-Komplikationsrate von 3,1% bei der MWA und 3,5% bei der RFA. Die Minor-Komplikationsraten lagen bei 5,7% bei der MWA und 5,9% bei der RFA. Es konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MWA und RFA in Bezug auf ihre Major- und Minor-Komplikationsraten festgestellt werden ($p <= 0,05$).

Eine 786 Patienten umfassende, multizentrische Studie aus dem Jahr 2012 von Livraghi et al. (112) mit primären und sekundären Lebertumoren, welche mittels MWA behandelt wurden, zeigten eine Major-Komplikationsrate von 2,9% (n=22) und eine Minor-Komplikationsrate von 7,3% (n=54).

Eine Auflistung relevanter Studienergebnisse der letzten Jahre, die die Major- und Minor-Komplikationen der MWA und RFA untersuchten, publizierten Izzo et al. (113) in einem Review-Artikel aus dem Jahr 2019. Die untersuchten Studien sind zur besseren Übersicht in der untenstehenden Tabelle beschrieben. Zusammenfassend zeigte sich in der Studie von Izzo et al. bei der MWA und RFA bei primären Lebertumoren und Lebermetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Major- und

Minor-Komplikationen. Gleiches gilt für die Mortalität. MWA und RFA wiesen dabei annähernd die gleichen Major- und Minor-Komplikationsraten auf. Insbesondere die MWA stellt sich als sicheres Ablationsverfahren für Lebertumore dar (Mortalität zwischen 0% und 0,36%).

Studie	Tumorart	Ablationsart	Jahr	Fallzahlen (n)	LRR (%)
Huo et al.	Lebermalignome	MWA RFA	2015	2062	13,4 11,8
Zhang et al.	Lebermalignome	MWA RFA	2014	230	9,7 4,1
Bhardwaj et al.	Lebermalignome	MWA RFA	2009	89	2,0 -
Lermitte et al.	Lebermalignome	MWA RFA	2006	82	- 20,6
Wood et al.	Lebermalignome	MWA RFA	2000	231	- 18,0
Lubner et al.	Lebermalignome	MWA -	2010	-	15,1 -
Abdelaziz et al.	HCC	MWA RFA	2014	111	3,9 13,5
Facciorusso et al.	HCC	MWA RFA	2020	921	7,0 -10,0 10,0 -15,0
Gaia et al.	HCC	MWA RFA	2021	251	13,5 31,9
Shibata et al.	HCC	MWA RFA	2002	94	24,0 12,0
Xu et.al	HCC	MWA RFA	2004	190	7,1 12,8
Yin e al.	HCC	MWA RFA	2009	-	17,0 26,4
Lu et al.	HCC	MWA RFA	2005	170	11,8 20,9
Livraghi et al.	HCC	MWA RFA	2007	218	- 0,9
Vogl et al.	HCC	MWA RFA	2015	68	15,6 11,1
Swan et al.	HCC	MWA -	2013	54	2,9 -
Simo et al.	HCC	MWA RFA	2011	35	7,7 0,0
Ohmoto et al.	HCC	MWA RFA	2009	83	19,0 9,0
Thornton et al.	HCC	MWA RFA	2017	35	5,0 46,6
Abdelaziz et al.	HCC	MWA RFA	2017	22	17,8 18,2
Correa-Gallego et al.	CLRM	MWA RFA	2014	134	6,0 20,0
van Tilborg et al.	CLRM	MWA RFA	2016	243	39,6 21,9
Eng et al.	CLRM	MWA -	2015	49	7,8 -
Solbiati et al.	CLRM	- RFA	2001	179	- 39,0
Abdalla et al.	CLRM	- RFA	2004	57	- 9,0
Abitabile et al.	CLRM	- RFA	2007	147	- 8,8
Reuter et al.	CLRM	- RFA	2009	192	- 17,0
Pathak et al.	CLRM	MWA RFA	2011	-	

Liu et al.	Lebermetastasen	MWA RFA	2013	132	8,6 20,3
Ieradi et al.	Lebermetastasen	MWA -	2013	31	12,9 -
Lorentzen et al.	Lebermetastasen	MWA -	2011	125	9,6 -
Liang et al.	Lebermetastasen	MWA -	2003	149	14,0 -
Bowles et al.	Lebermetastasen	- RFA	2001	-	- 9,0
Pawlik et al.	Lebermetastasen	- RFA	2003	350	- 2,6

Tabelle 16 Übersicht der Studien mit Vergleich der Lokalrezidivraten

Studie	**Tumorart**	**Ablationsart**	**Hauptkomplikationen %**	**Nebenkomplikationen%**	**Mortalität %**
Park et al.	HCC	RFA	10,5	-	0
Gory et al.	HCC	RFA	2	-	-
Swan et al.	HCC	MWA	28,9	-	5
Liang et al.	HCC/CCC	MWA	2,6	-	0,2
Lu et al.	HCC	MWA/RFA	8,2/5,7	-	0/0
Simo et al.	HCC	MWA/RFA	61,5/45,4	-	15/36
Ohmoto et al.	HCC	MWA/RFA	14,3/0	-	-
Thornton et al.	HCC	MWA/RFA	10/20	-	-
Abdelaziz et al.	HCC	MWA/RFA	2,2/0	-	-
Scaife et al.	CLRM	RFA	22	-	2
Simon et al.	HCC/CLRM	MWA	0	-	5
VanTilborg et al.	CLRM	RFA/MWA	3,2/57/1		0/0
Gillams et al.	CLRM	RFA	4	6	-
Ding et al.	Lebermalignome	RFA/MWA	3,5/3,1		0,31/0,36
Liang et al.	Lebermalignome	MWA	2,6	100	0,2
Livraghi et al.	HCC/CLRM/CC	MWA	2,9	7,3	0

Tabelle 17 Übersicht der Studien zu Haupt- und Nebenkomplikationsraten

6 Zusammenfassung

Die Therapiekonzepte von malignen Lebertumoren, sowohl von primären (HCC, CCC) als auch von sekundären Leberläsionen (CLRM, Mamma-Ca-Metastasen etc.), haben sich die letzten Jahre stark weiterentwickelt und bieten mittlerweile eine Reihe von Therapieoptionen an. Eine dieser Therapiemöglichkeiten stellen die thermischen (RFA, MWA) und elektrochemischen (IRE) interventionellen Therapieverfahren dar. Die Anwendung der obengenannten Therapieverfahren muss für jeden Tumorpatienten individuell und interdisziplinär festgelegt werden. Voraussetzung für die richtige Therapieauswahl ist die Kenntnis über die Tumorentität, das Tumor Staging (z.B. BCLC-Staging), die hepatische Tumorlokalisation, individuelle Risikofaktoren, mögliche Kombinationstherapien und vor allem das Therapieziel. Die interventionellen, lokoregionären Therapieverfahren werden dabei meist multimodal sowohl bei kurativen und palliativen Therapiezielen, als auch zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit malignen Lebertumoren angewandt.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 318 Patienten analysiert mit insgesamt 388 intrahepatischen Tumorherden, bei denen ein primärer oder sekundärer Lebertumor diagnostiziert wurde. Für diese Patienten wurde in dem Zeitraum von 2001 bis 2018 eine thermische bzw. elektrochemische Leberablation ihres Tumorherdes im Rahmen ihrer interdisziplinären Tumorbehandlung an der Klinik für interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die erhobenen Daten retrospektiv zu analysieren, die Patienten auf Lokal- und Organrezidive nach Tumorablation zu untersuchen und untereinander zu vergleichen. Außerdem sollte eine Überlebenszeitanalyse ab Zeitpunkt der Intervention durchgeführt, sowie mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben bzw. Auftreten von Tumorrezidiven aufgezeigt werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die allgemeine hepatische Rezidivhäufigkeit in dieser Studie bei Patienten, die mit der RFA behandelt wurden, signifikant höher ist als bei denjenigen, die mit der MWA oder IRE therapiert wurden. Außerdem zeigte sich eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit nach Ablation von sekundären Lebertumoren (Lebermetastasen). Die ermittelten hepatischen Rezidivwahrscheinlichkeiten lassen somit eine prädiktive Aussage über den Therapieerfolg des lokoregionären Therapieverfahrens in Abhängigkeit von der zu behandelnden Tumorart zu.

Hinsichtlich der Lokalrezidivraten konnte im Vergleich zur MWA und IRE ein deutlich höheres Auftreten von Lokalrezidiven nach Tumorherdablation durch die RFA beschrieben werden. Demnach wurde bei Patienten mit Lebermetastasen, insbesondere CLRM, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven nach Primärablation festgestellt, als bei Patienten mit primären Lebertumoren, insbesondere dem HCC. Basierend auf diesen Ergebnissen ist bei Patienten mit HCC, die durch eine MWA behandelt wurden, ein langfristig besseres Ergebnis am Ablationsherd zu erwarten als bei Lebermetastasen.

Bezüglich des Auftretens von hepatischen Organrezidiven nach Intervention, konnte ebenfalls bei Patienten mit Lebermetastasen eine höhere Organrezidivrate aufgezeigt werden als bei Patienten mit primären Lebertumoren.

Weiterhin wurden die Gesamt-, Lokal- und Organrezidivhäufigkeiten der verschiedenen Ablationsmethoden nach ein, zwei und drei Jahren nach Tumorherdablation genauer betrachtet. Hier zeigte sich nach ein, zwei und drei Jahren eine eindeutig niedrigere Lokalrezidivrate in der Patientenkohorte, die mit der MWA therapiert wurde.

Ebenso konnte, in der Kohorte mit primären Lebertumoren, verglichen mit den sekundären Lebertumoren eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate sowohl nach einem, zwei, als auch nach 3 Jahren Follow-up nach Primärablation beobachtet werden.

Bei Betrachtung der verschiedenen Tumorarten hinsichtlich ihrer lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit seit Tumorablation, konnte eine deutlich höhere lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit dem HCC nachgewiesen werden, als bei Patienten, die an CLRM und dem CCC erkrankt waren. Für das Gesamtüberleben zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Ablationsverfahren.

Zusammenfassend lässt sich, basierend auf den oben vorgestellten Ergebnissen, proklamieren, dass Patienten mit HCC, die durch die MWA eine primäre Tumorherdablation erhalten werden, die besten Erfolgsaussichten auf einen postinterventionellen, lokalrezidivfreien Ablationsherd in den Nachuntersuchungen haben.

Als möglicher Einflussfaktor auf die Gesamtüberlebenszeit der Studienkohorte konnte sowohl das Alter der Patienten, als auch die Anzahl der in einer Sitzung abladierten

Tumorherde analysiert werden. Patienten, die in einem jungen Alter eine Tumorherdablation bekamen, haben somit prognostisch eine längere Überlebenszeit als Patienten in einem höheren Lebensalter. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mehr als eine Tumorherdablation in der Leber während einer Intervention bekamen, aufgrund der multiplen Metastasierung eine prognostisch niedrigere Überlebenszeit aufwiesen.

Des Weiteren konnte beschrieben werden, dass das Alter bei Intervention und die Wiederholung der Intervention, ferner das Auftreten von Komplikationen bei Intervention sowie die Gesamtzahl an Interventionen am selben Tumorherd, einen signifikanten, prognostischen Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven am Ablationsherd haben. Weitere relevante Einflussfaktoren für ein postinterventionelles Lokalrezidiv sind die Ablationsmethode sowie die Tumorentität.

In der deskriptiven Statistik des untersuchten Gesamtkollektivs wurde aufgezeigt, dass von den Patienten mit primären Lebertumoren die deutliche Mehrzahl mit der MWA behandelt wurde. Umgekehrt konnte bei den Patienten mit Lebermetastasen eine signifikant größere Anzahl an Patienten nachgewiesen werden, die durch die RFA abladiert wurden. Insgesamt wurden mehr als die Hälfte der HCC-Patienten mit der MWA abladiert. In der Patientengruppe mit CLRM wurde eine deutliche Mehrheit mit der RFA therapiert.

Bezüglich der perinterventionellen Komplikationen konnte eine signifikant niedrigere Minor-Komplikationsrate in der MWA-Gruppe beschrieben werden als in der RFA- und IRE Gruppe.

Bei der Analyse der untersuchten Patientenkohorte wurde festgestellt, dass die Mehrheit der mit der RFA behandelten Patienten eine additive radio-/ chemotherapeutische Tumorbehandlung bekamen, verglichen mit den MWA- und IRE-Patienten. Dies ist mit dem multimodalen Therapiekonzept beim metastasierten Kolorektalkarzinom zu erklären, welches den Hauptanteil dieser RFA-Kohorte ausmacht.

Die thermoablativen Verfahren haben sich in den letzten Jahren bei irresektablen Lebertumoren als effektives Therapieverfahren etabliert. Die Wahl des passenden lokoregionären Therapieverfahrens sollte bei jedem Patienten individuell in Abhängigkeit von Tumorart, -größe, -lage, -stadium und Risikoprofil des Patienten interdisziplinär entschieden werden. Zudem sollten präinterventionell das Therapieziel

und die Erfolgsaussichten kritisch beurteilt werden. Die hohen hepatischen Rezidivraten, besonders bei Patienten mit Lebermetastasen, bleiben jedoch eine Herausforderung.

Kritisch zu beurteilen sind in dieser Studie, die im Vergleich zur Literatur eher hohen Lokalrezidivraten nach Tumorablation. Dies lässt sich jedoch zum Großteil mit den Ein- bzw. Ausschlusskriterien dieser Studie erklären. Diese Studie beinhaltet ein heterogenes Patientenkollektiv, das heißt, es wurden nicht nur solitäre Tumorherde < 3 cm mit einer kurativen Zielsetzung abladiert, sondern auch Patienten mit multiplen Tumorherden teils >3 cm und peripherer, intrahepatischer Lage. Ziel war es, bei diesen Patienten eine Reduktion der Tumormasse im Rahmen eines symptomatischen oder palliativen Therapiekonzepts zu erreichen. Außerdem wurden ebenfalls thermoablative Verfahren bei Patienten durchgeführt, die für eine Lebertransplantation gelistet wurden, um die Milan-Kriterien einzuhalten oder den MELD-Score zu verbessern. Im Gegensatz dazu beziehen sich die meisten verglichenen Studien auf eine streng vorselektierte Patientengruppe mit solitären Tumorherden oft <3 cm. Es liegt daher nahe, dass striktere Einschlusskriterien bei zukünftigen, ähnlichen Studien zu niedrigeren Lokalrezidivraten in der Auswertung führen können.

Patienten mit einem singulären bzw. multiplen hepatozellulären Tumorherden <3 cm sollen gemäß der aktuellen Leitlinie bei relevanten Vorerkrankungen und einhergehender Irresektabilität des Tumorherds ein thermoablatives Therapieverfahren bei kurativem Therapieziel erhalten. Die Ergebnisse dieser Studien untermauern, dass Patienten mit einem HCC aufgrund der geringeren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit und dem geringeren Komplikationsrisiko des Verfahrens, eher von einer MWA als von einer RFA profitieren würden.

Die IRE lässt sich, als nicht thermoablatives Verfahren und aufgrund der deutlich geringeren Patientenzahl in dieser Studie nur bedingt mit der MWA und RFA vergleichen. Durch die geringere lokale Wärmeentwicklung sollte sie weiterhin als Alternativverfahren zur MWA oder RFA bei Tumorherden in kritischen, gefäßnahen Lokalisationen in der Leber angewendet werden.

Zukünftig müssten weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit einer vorselektierten Patientenkohorte laufen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Therapieverfahren zu sichern und valide Aussagen treffen zu können.

Die Erkenntnisse dieser Studie bieten die Chance, das Überleben von Patienten mit primären Lebertumoren und Lebermetastasen längerfristig zu sichern oder sogar zu heilen.

7 Literaturverzeichnis

1. Izzo F, Palaia R, Albino V, Amore A, Di Giacomo R, Piccirillo M, et al. Hepatocellular carcinoma and liver metastases: clinical data on a new dual-lumen catheter kit for surgical sealant infusion to prevent perihepatic bleeding and dissemination of cancer cells following biopsy and loco-regional treatments. Infect Agent Cancer [Internet]. 2015 Apr 10 [cited 2022 Apr 9];10(1). Available from: /pmc/articles/PMC4403704/

2. Hoffmann R, Rempp H, Clasen S. [Microwavetumorablation. New devices, new applications?]. Radiologe [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Apr 9];52(1):22–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249698/

3. Knavel EM, Brace CL. Tumor Ablation: Common Modalities and General Practices. Tech VascIntervRadiol [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Apr 9];16(4):192. Available from: /pmc/articles/PMC4281168/

4. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. J Natl ComprCancNetw [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Apr 9];7(4):350–91. Available from: https://europepmc.org/articles/PMC4461147

5. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 Apr 9];48(5):599–641. Available from: http://www.ejcancer.com/article/S0959804911010707/fulltext

6. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principles and applications. Radiographics [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2022 Apr 2];25(SPEC. ISS.). Available from: https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.25si055501

7. Iannuccilli JD, Dupuy DE. How to Set Up a Successful Tumor Ablation Practice. Tech VascIntervRadiol [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Apr 14];16(4):201–8. Available from: http://www.techvir.com/article/S1089251613000644/fulltext

8. Aycock KN, Davalos R V. Irreversible Electroporation: Background, Theory, and Review of Recent Developments in Clinical Oncology. Bioelectricity [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Apr 2];1(4):214. Available from: /pmc/articles/PMC8370296/

9. Iannuccilli JD, Dupuy DE. How to Set Up a Successful Tumor Ablation Practice. Tech VascIntervRadiol [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Apr 14];16(4):201–8. Available from: http://www.techvir.com/article/S1089251613000644/fulltext

10. Weaver J, bioenergetics YCB and, 1996 undefined. Theory of electroporation: a review. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Apr 14]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302459896050623

11. Crocetti L, de Baére T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. Cardiovasc InterventRadiol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Feb 14];43(7):951–62. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-020-02471-z

12. Shiraha H, Iwamuro M, Okada H. Hepatic Stellate Cells in Liver Tumor. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 30];1234:43–56. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-37184-5_4

13. Bertocchi A, Carloni S, Ravenda PS, Bertalot G, Spadoni I, Lo Cascio A, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver. Cancer Cell [Internet]. 2021 May 10 [cited 2022 Apr 30];39(5):708-724.e11. Available from: http://www.cell.com/article/S1535610821001628/fulltext

14. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. Oncology Program/Proceedings [Internet]. Available from: www.interscience.wiley.com

15. Brace CL. Microwave Tissue Ablation: Biophysics, Technology and Applications. Crit Rev Biomed Eng [Internet]. 2010 [cited 2022 May 4];38(1):65. Available from: /pmc/articles/PMC3058696/

16. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave Ablation of Hepatic Malignancy. Semin InterventRadiol [Internet]. 2013 [cited 2022 May 4];30(1):56. Available from: /pmc/articles/PMC3700788/

17. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principles and applications. Radiographics [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2022 Apr 14];25(SPEC. ISS.). Available from: https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.25si055501

18. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Pulmonary Nodules: Needle Size and Pneumothorax Rate1. https://doi.org/101148/radiol2291020499 [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2022 May 6];229(2):475–81. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2291020499

19. Laeseke PF, Lee FT, Jr, Weide DW van der, Brace CL. Multiple-Antenna Microwave Ablation: Spatially Distributing Power Improves Thermal Profiles and Reduces Invasiveness. J Interv Oncol [Internet]. 2009 [cited 2022 May 12];2(2):65. Available from: /pmc/articles/PMC3158005/

20. Nikfarjam M, Muralidharan V, Christophi C. Mechanisms of Focal Heat Destruction of Liver Tumors. Journal of Surgical Research [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2022 May 12];127(2):208–23. Available from: http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022480405000867/fulltext

21. Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Radiofrequency ablation of liver tumors (I): biological background. Medicina (Kaunas) [Internet]. 2010 [cited 2022 May 12];46(1):13–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20234157/

22. Crocetti L, De Baere T, Lencioni R. Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. Cardiovasc InterventRadiol [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 14];33(1):11. Available from: /pmc/articles/PMC2816824/

23. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney and bone: What are the differences: “Organ-specific thermal ablation.” CurrProblDiagnRadiol [Internet]. 2009 May [cited 2022 May 4];38(3):135. Available from: /pmc/articles/PMC2941203/

24. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and Advances in Percutaneous Ablation 1. REVIEWS AND COMMENTARY n STATE OF THE ART Radiology [Internet]. 2011;258(2). Available from: www.rsna.org/rsnarights.

25. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. AcadRadiol [Internet]. 1996 [cited 2022 May 13];3(8):636–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8796727/

26. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency Ablation of Liver Cancer. Tech VascIntervRadiol [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2022 May 14];10(1):38–46. Available from: http://www.techvir.com/article/S1089251607000728/fulltext

27. Lee FT, Haemmerich D, Wright AS, Mahvi DM, Sampson LA, Webster JG. Multiple probe radiofrequency ablation: pilot study in an animal model. J VascIntervRadiol [Internet]. 2003 [cited 2022 Jun 2];14(11):1437–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14605110/

28. Brace CL, Sampson LA, Hinshaw JL, Sandhu N, Lee FT. Radiofrequency ablation: Simultaneous application of multiple electrodes via switching creates larger, more confluent ablations than sequential application in a large animal model: "Sequential versus simultaneous RF ablation." J VascIntervRadiol [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jun 2];20(1):118. Available from: /pmc/articles/PMC2667960/

29. Laeseke PF, Sampson LA, Haemmerich D, Brace CL, Fine JP, Frey TM, et al. Multiple-Electrode RF Ablation Creates Confluent Areas of Necrosis: Results in in vivo Porcine Liver. Radiology [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Jun 2];241(1):116. Available from: /pmc/articles/PMC4287407/

30. Laeseke PF, Frey TM, Brace CL, Sampson LA, Iii TCW, Ketzler JR, et al. Multiple-Electrode Radiofrequency Ablation of Hepatic Malignancies: Initial Clinical Experience. 2007; Available from: www.ajronline.org

31. Lu DSK, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. J VascIntervRadiol [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 May 20];14(10):1267–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551273/

32. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol [Internet]. 2015 May 5 [cited 2022 May 20];7(8):1054. Available from: /pmc/articles/PMC4450182/

33. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local Recurrence After Hepatic Radiofrequency Coagulation: Multivariate Meta-Analysis and Review of Contributing Factors. Ann Surg [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 May 20];242(2):158. Available from: /pmc/articles/PMC1357720/

34. Seung KK, Lim HK, Ryu JA, Choi D, Won JL, Ji YL, et al. Radiofrequency Ablation of Rabbit Liver In Vivo: Effect of the Pringle Maneuver on Pathologic Changes in Liver Surrounding the Ablation Zone. Korean J Radiol [Internet]. 2004 [cited 2022 May 20];5(4):240. Available from: /pmc/articles/PMC2698168/

35. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. Ann Surg [Internet]. 1998 Apr [cited 2022 May 20];227(4):559. Available from: /pmc/articles/PMC1191313/?report=abstract

36. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. Br J Surg [Internet]. 2002 [cited 2022 May 20];89(10):1206–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12296886/

37. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: A new ablation modality - Clinical implications. Technol Cancer Res Treat [Internet]. 2007 Jun 23 [cited 2022 Jun 7];6(1):37–48. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153033460700600106?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

38. Wagstaff PGK, Buijs M, van den Bos W, de Bruin DM, Zondervan PJ, de la Rosette JJMCH, et al. Irreversible electroporation: state of the art. Onco Targets Ther [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2022 Jun 14];9:2437. Available from: /pmc/articles/PMC4853139/

39. Wagstaff PGK, de Bruin DM, Zondervan PJ, SavciHeijink CD, Engelbrecht MRW, van Delden OM, et al. The efficacy and safety of irreversible electroporation for the ablation of renal masses: a prospective, human, in-vivo study protocol. BMC Cancer [Internet]. 2015 Mar 22 [cited 2022 Jun 14];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886058/

40. Bertacchini C, Margotti PM, Bergamini E, Lodi A, Ronchetti M, Cadossi R. Design of an irreversible electroporation system for clinical use. Technol Cancer Res Treat [Internet]. 2007 Jun 24 [cited 2022 Jun 14];6(4):313–20. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/153303460700600408?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

41. Phillips MA, Narayan R, Padath T, Rubinsky B. Irreversible electroporation on the small intestine. Br J Cancer [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Jun 7];106(3):490. Available from: /pmc/articles/PMC3273351/

42. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. J Surg Oncol [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Jun 7];107(5):544–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.23280

43. Charpentier KP. Irreversible Electroporation for the Ablation of Liver Tumors: Are We There Yet? Archives of Surgery [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Jun 3];147(11):1053–61. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1392154

44. Tracy CR, Kabbani W, Cadeddu JA. Irreversible electroporation (IRE): a novel method for renal tissue ablation. BJU Int [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 Jun 15];107(12):1982–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-410X.2010.09797.x

45. Nielsen K, Scheffer HJ, Vieveen JM, van Tilborg AAJM, Meijer S, van Kuijk C, et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation. Br J Anaesth [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 22];113(6):985–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173767/

46. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. J VascIntervRadiol [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 22];22(5):611–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439847/

47. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. J VascIntervRadiol [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 27];22(5):611–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439847/

48. Sugimoto K, Moriyasu F, Kobayashi Y, Saito K, Takeuchi H, Ogawa S, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: initial clinical experience in Japan. Jpn J Radiol [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2022 Jun 27];33(7):424–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032929/

49. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, Allen PJ, Dematteo RP, Getrajdman GI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. J Am Coll Surg [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 27];215(3):379–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704820/

50. Niessen C, Igl J, Pregler B, Beyer L, Noeva E, Dollinger M, et al. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: a prospective single-center study. J VascIntervRadiol [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Jun 27];26(5):694–702. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812712/

51. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar;61(2):69–90.

52. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Aug 2];3(12):1683–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983565/

53. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Aug 1];69(1):182–236. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827818302150/fulltext

54. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. 2011; Available from: http://www.aasld.org/practiceguidelines/

55. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Aug 2];43(6):1303–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729298/

56. AWMF: Detail [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-053OL.html

57. LI-RADS ® v2017 CT/MRI Core Diagnostic Algorithm Treatment Response Last Viewed.

58. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 14];76:681–93. Available from: https://doi.org/

59. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 20];76:681–93. Availablefrom: https://doi.org/

60. Leitlinienprogramm Onkologie: HCC und biliäre Karzinome [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/

61. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the Extrahepatic Bile Ducts Histologic Types, Stage of Disease, Grade, and Survival Rates.

62. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ, Larusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg [Internet]. 1991 [cited 2022 Aug 9];213(1):21. Available from: /pmc/articles/PMC1358305/?report=abstract

63. Glanemann M, Eisele RM, Gäbelein G. Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 Aug 9];11(05):485–505. Available from: http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-110494

64. BiliäreKarzinome — Onkopedia [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html#litID0ED4CI

65. Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten - Krebs der Gallenblase und Gallenwege [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gallenblasenkrebs/gallenblasenkrebs.html

66. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. DtschArztebl Int. 2014 Oct 31;111(44):748–54.

67. AWMF: Detail [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html

68. Filippiadis DK, Binkert • C, Pellerin • O, Hoffmann • R T, Krajina • A, Pereira • P L. CIRSE STANDARDS OF PRACTICE GUIDELINES Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. Cardiovasc InterventRadiol. 40.

69. Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. J VascIntervRadiol [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Feb 1];26(8):1139-1146.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027937/

70. Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. Surg Endosc [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Mar 28];28(12):3429–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935203/

71. Facciorusso A, El Aziz MAA, Tartaglia N, Ramai D, Mohan BP, Cotsoglou C, et al. Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cancers (Basel) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 13];12(12):1–11. Available from: /pmc/articles/PMC7766963/

72. Yi Y, Zhang Y, Wei Q, Zhao L, Han J, Song Y, et al. Radiofrequency ablation or microwave ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma by comparing with radiofrequency ablation alone. Chin J Cancer Res [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 28];26(1):112–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24653633/

73. X G Zhang ZLZSYHYLW. Ultrasound-guided ablative therapy for hepatic malignancies : a comparison of the therapeutic effects of microwave and radiofrequency ablation. Acta chirurgicaBelgica [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 3];114(1):40–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720137/

74. Lermite E, Lebigot J, Oberti F, Pessaux P, Aube C, Cales P, et al. Radiofrequency thermal ablation of liver carcinoma: Prospective study of 82 lesions. Gastroenterol Clin Biol. 2006 Jan 1;30(1):130–5.

75. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: Indications, limitations, and complications. Annals of Surgical Oncology 2000 7:8 [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 3];7(8):593–600. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/BF02725339

76. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, El-Abassy M, Morgan B, Robertson GSM, et al. Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: Clinical results using a novel microwave

probe and generator. European Journal of Surgical Oncology [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Apr 4];36(3):264–8. Available from: http://www.ejso.com/article/S0748798309004788/fulltext

77. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results and Devices. J VascIntervRadiol [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Apr 4];21(8 Suppl):S192. Available from: /pmc/articles/PMC3065977/

78. Gaia S, Ciruolo M, Giuseppe Ribaldone D, Rolle E, Migliore E, Mosso E, et al. Higher Efficiency of Percutaneous Microwave (MWA) Than Radiofrequency Ablation (RFA) in Achieving Complete Response in Cirrhotic Patients with Early Hepatocellular Carcinoma Higher Efficiency of Percutaneous Microwave (MWA) Than Radiofrequency Ablation (RFA) in Achieving Complete Response in Cirrhotic Patients with Early. 2021 [cited 2024 Aug 13]; Available from: https://doi.org/10.3390/curroncol28020101

79. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 28];223(2):331–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11997534/

80. Xu HX, Xie XY, Lu MD, Chen JW, Yin XY, Xu XF, et al. Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatocellular carcinoma using microwave and radiofrequency ablation. Clin Radiol [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 Apr 4];59(1):53–61. Available from: http://www.clinicalradiologyonline.net/article/S000992600300415X/fulltext

81. Yin XY, Xie XY, Lu M De, Xu HX, Xu ZF, Kuang M, et al. Percutaneous thermal ablation medium and large hepatocellular carcimoma. Cancer. 2009 May 1;115(9):1914–23.

82. Lu M De, Xu HX, Xie XY, Yin XY, Chen JW, Kuang M, et al. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A retrospective comparative study. J Gastroenterol [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Apr 4];40(11):1054–60. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-005-1671-3

83. Livraghi T, Meloni F, Stasi M Di, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained Complete Response and Complications Rates After Radiofrequency Ablation of Very Early Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Is Resection Still the Treatment of Choice? 2007 [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21933

84. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NNN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, et al. Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. Abdom Imaging [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2023 Apr 4];40(6):1829–37. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-015-0355-6

85. Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA. Operative Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Complications, Recurrence, and Long-Term Outcomes. Journal of Gastrointestinal Surgery [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2023 Apr 4];17(4):719–29. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11605-013-2164-y

86. Simo KA, Sereika SE, Newton KN, Gerber DA. Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. J Surg Oncol [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Apr 4];104(7):822–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.21933

87. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2023 Apr 4];24(2):223–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2008.05596.x

88. Thornton LM, Cabrera R, Kapp M, Lazarowicz M, Vogel JD, Toskich BB. Radiofrequency vs Microwave Ablation After Neoadjuvant Transarterial Bland and Drug-Eluting Microsphere Chembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. CurrProblDiagnRadiol. 2017 Nov 1;46(6):402–9.

89. Abdelaziz AO, Abdelmaksoud AH, Nabeel MM, Shousha HI, Cordie AA, Mahmoud SH, et al. Transarterial chemoembolization combined with either radiofrequency or microwave ablation in management of hepatocellular carcinoma. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2017;18(1):189–94.

90. Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 5];25(4):442–6. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2013/04000/Efficacy_and_safety_of_thermal_ablation_in.9.aspx

91. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. Ann Surg Oncol [Internet]. 2014 Oct 31 [cited 2023 Apr 5];21(13):4278. Available from: /pmc/articles/PMC4529120/

92. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. Cardiovasc InterventRadiol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Apr 5];39(10):1438. Available from: /pmc/articles/PMC5009157/

93. Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, et al. Outcomes of Microwave Ablation for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Single Center Experience. J Surg Oncol [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2023 Apr 13];111(4):410. Available from: /pmc/articles/PMC4499323/

94. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, Chini C, Giorlando F, Piacentino F, et al. Microwave ablation of liver metastases to overcome the limitations of radiofrequency ablation. Radiol Med [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Apr 17];118(6):949–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23892957/

95. Lorentzen T, Skjoldbye BO, Nolsoe CP. Microwave ablation of liver metastases guided by contrast-enhanced ultrasound: experience with 125 metastases in 39 patients. Ultraschall Med [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 17];32(5):492–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21259183/

96. Liang P, Dong B, Yu X, Yang Y, Yu D, Su L, et al. Prognostic factors for percutaneous microwave coagulation therapy of hepatic metastases. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 17];181(5):1319–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14573427/

97. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. Radiology [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 17];221(1):159–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568334/

98. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. Ann Surg [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Apr 17];239(6):818. Available from: /pmc/articles/PMC1356290/

99. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Apr 17];33(1):67–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174059/

100. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Apr 17];13(3):486–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18972167/

101. 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 [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 17];10(9):1059. Available from: /pmc/articles/PMC7101740/

102. Bowles BJ, Machi J, Limm WML, Severino R, Oishi AJ, Furumoto NL, et al. Safety and Efficacy of Radiofrequency Thermal Ablation in Advanced Liver Tumors. Archives of Surgery [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2023 Apr 17];136(8):864–9. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/391884

103. Scaife CL, Curley SA, Izzo F, Marra P, Delrio P, Daniele B, et al. Feasibility of adjuvant hepatic arterial infusion of chemotherapy after radiofrequency ablation with or without resection in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg Oncol [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 17];10(4):348–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734081/

104. Van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburt JMC, Van Hillegersberg R, Rijken AM, Van Coevorden F, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol [Internet]. 2006 May [cited 2023 Apr 17];13(5):651–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538411/

105. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. Colorectal Dis [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Apr 17];13(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689362/

106. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 19];24(2):223–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823439/

107. Han J, Fan YC, Wang K. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for early stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2023 Apr 20];99(43):e22703. Available from: /pmc/articles/PMC7581069/

108. Vogl TJ, Nour-Eldin NEA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. Rofo [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Apr 20];189(11):1055–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834968/

109. Park EK, Kim HJ, Kim CY, Hur YH, Koh YS, Kim JC, et al. A comparison between surgical resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. Ann Surg Treat Res [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 20];87(2):72. Available from: /pmc/articles/PMC4127905/

110. Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Wang Y, et al. Complications of thermal ablation of hepatic tumours: comparison of radiofrequency and microwave ablative techniques. Clin Radiol [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 20];68(6):608–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399463/

111. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, Dupuy DE, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. Journal of Vascular and Interventional Radiology [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2022 May 12];20(7):S377–90. Available from: http://www.jvir.org/article/S105104430900308X/fulltext

112. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanus G. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. Cardiovasc InterventRadiol [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 20];35(4):868–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833809/

113. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. 2019 [cited 2023 Mar 28]; Available from: http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0337

8 Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater für die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz zu promovieren und für sein Vertrauen in meine Arbeit. Durch die Doktorarbeit hatte ich die Möglichkeit, das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen und zugleich wertvolle Einblicke in die medizinische Forschung zu erhalten.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für ihr Vertrauen und die bedingungslose Unterstützung in all meinen Lebenslagen. Ein weiterer Dank gilt meiner Schwiegermutter für die Korrekturlesung der vorliegenden Arbeit. Mein letzter Dank gilt meiner Frau, die von Anfang an diese Arbeit begleitet hat und mir mit Rat und Geduld zur Seite stand.

9 Lebenslauf

Name, Vorname:	Klippert, Mats Victor
Geboren:	30.01.1993
Geburtsort	Troisdorf

Akademische Laufbahn

2021-heute	Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Westpfalz Klinikum Kirchheimbolanden Assistenzarzt
02/2021–08/2021	Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsmedizin Mainz Assistenzarzt
10/2014–11/2020	Johannes Gutenberg Universität, Mainz Studiengang Humanmedizin • 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 09/2016(Abschlussnote2,0) • 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 10/2019(Abschlussnote3,0) • 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 11//2020(Abschlussnote2,0)
10/2012–09/2014	Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt Studiengang Zahnmedizin • Naturwissenschaftliche Vorprüfung („Vorphysikum“)
09/2004–05/2012	Collegium Josephinum Bonn, Gymnasium Allgemeine Hochschulreife (Abschlussnote1,7)

Praktische Erfahrung im Rahmen des Studiums

06/2020- 10/2020	Katholisches Klinikum, Mainz Praktisches Jahr • 3.Tertial: Fachabteilung für Innere Medizin (Geriatrie,ZNA, Kardiologie)
03/2020 – 06/2020	Universitätsmedizin, Mainz Praktisches Jahr • 2.Tertial: Fachabteilung für Orthopädie

01/2020–03/2020 HFR Hôpital cantonal, Fribourg Standort Tafers, Schweiz

PraktischesJahr

- 1.Tertial: Fachabteilung Unfallchirurgie

11/2019–01/2020 Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Südafrika

PraktischesJahr

- 1.Tertial: Department of general surgery

09/2018–10/2018 Katholisches Klinikum, Mainz

Famulatur im Fachbereich Orthopädie und Unfallchirurgie

07/2018–08/2018 Kaiser Franz- Josef Spital, Wien

Famulatur in der internistischen Notaufnahme

09/2017–10/2017 Hausarztpraxis Christoph Debler, Ginsheim-Gustavsburg

Famulatur im Fachbereich Innere Medizin

03/2017–04/2017 KatholischesKlinikum, Mainz

Famulatur im Fachbereich für Gastroenterologie

Weitere Berufserfahrung

10/2014–05/2016 Institut fürAnatomie und Neurobiologie, Universität Mainz

Tutor für makroskopische und mikroskopische Anatomie

06/2019 Rudolf Frey Lernklinik, Universitätsmedizin Mainz

Studentische Hilfskraft OSCE