

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der chirurgischen Thermoablation primärer und
sekundärer Lebertumoren

Results of surgical thermoablation of primary and secondary
liver tumors

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Alina Panten

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

In dieser Arbeit wird auf das Ausschreiben von maskulinen und femininen Geschlechterformen verzichtet und ausschließlich das generische Maskulinum genutzt. Der Inhalt dieser Arbeit bezieht sich selbstverständlich auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	1
2	Tabellenverzeichnis	3
3	Abkürzungsverzeichnis	4
4	Abstract.....	7
4.1	Einleitung.....	7
4.2	Material und Methoden.....	7
4.3	Ergebnisse.....	7
4.4	Schlussfolgerung.....	8
5	Abstract (Englisch)	9
5.1	Introduction.....	9
5.2	Material and methods	9
5.3	Results.....	9
5.4	Conclusion.....	10
6	Einleitung	11
6.1	Leberfunktion.....	11
6.2	Anatomie der Leber	11
6.3	Lebererkrankungen	12
6.3.1	Hepatitis.....	12
6.3.2	Leberzirrhose.....	13
6.4	Maligne Tumoren der Leber	13
6.4.1	Sekundäre Lebertumoren	13
6.4.2	Primäre Lebertumoren.....	14
6.5	Diagnostik von Lebertumoren.....	15
6.5.1	Screeningverfahren des HCCs.....	16
6.5.2	Biopsie.....	16
6.5.3	Bildgebung.....	17
6.5.3.1	Sonographie	17

6.5.3.2	Magnetresonanztomographie.....	17
6.5.3.3	Computertomographie.....	18
6.6	Therapie von Lebertumoren	19
6.6.1	Chirurgische Resektion.....	19
6.6.2	Thermoablation.....	21
6.6.2.1	Radiofrequenzablation.....	21
6.6.2.2	Mikrowellenablation	24
6.6.3	Lebertransplantation	25
6.6.4	Transarterielle Chemoembolisation	25
6.6.5	Best Supportive Care (BSC).....	26
6.7	Zielsetzung	26
7	Patienten, Material und Methoden	27
7.1	Studienplan und Auswahlkriterien	27
7.2	Ausschlusskriterien.....	27
7.3	Durchführung der Thermoablation.....	27
7.4	Nachsorge	28
7.5	Erfassung der Daten.....	28
7.5.1	Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation	29
7.5.2	Grunderkrankung.....	29
7.5.3	Anzahl thermoabladiertes Tumoren	30
7.5.4	Tumorlokalisation abladiertes Herde in den Lebersegmenten	30
7.5.5	Größe thermoabladiertes Tumoren	30
7.5.6	Begleiterkrankungen.....	30
7.5.7	Zugangsweg	31
7.5.8	Art der Resektion.....	31
7.5.9	Ablationsverfahren.....	31
7.5.10	Postoperative Komplikationen	31
7.5.11	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation.....	32

7.5.12	Lokalrezidiv an der Ablationsstelle	32
7.5.13	De novo Rezidiv	33
7.5.14	Metastasierung	33
7.5.15	Gesamtüberleben	34
7.6	Statistische Auswertung	34
8	Ergebnisse	36
8.1	Geschlechts- und Altersverteilung	36
8.2	Grunderkrankung	37
8.3	Anzahl Ablationen	37
8.4	Tumorlokalisierung abladierter Herde in den Lebersegmenten	38
8.5	Größe thermoabladierter Tumoren	38
8.6	Begleiterkrankungen	39
8.7	Zugangsweg	40
8.8	Art der Resektion	42
8.9	Ablationsverfahren	43
8.10	Postoperative Komplikationen	44
8.11	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation	45
8.12	Gesamtüberleben nach Ablation	47
8.12.1	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach Ablation	48
8.12.1.1	Alter	48
8.12.1.2	Geschlecht	48
8.12.1.3	Grunderkrankung	48
8.12.1.4	Anzahl Ablationen	49
8.12.1.5	Tumorlokalisierung abladierter Herde in den Leberhälften	49
8.12.1.6	Größe thermoabladierter Tumoren	50
8.12.1.7	Begleiterkrankungen	51
8.12.1.8	Zugangsweg	53
8.12.1.9	Resektion	53

8.12.1.10	Ablationsverfahren.....	53
8.12.1.11	Postoperative Komplikationen	53
8.12.1.12	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation.....	53
8.13	Lokalrezidiv an der Ablationsstelle	54
8.13.1	Einflussfaktoren auf das Lokalrezidiv an der Ablationsstelle	55
8.13.1.1	Alter.....	55
8.13.1.2	Geschlecht	55
8.13.1.3	Grunderkrankung	56
8.13.1.4	Anzahl Ablationen	56
8.13.1.5	Tumorlokalisation abladiertes Herde in den Leberhälften	56
8.13.1.6	Größe thermoabladiertes Tumoren.....	57
8.13.1.7	Begleiterkrankungen	58
8.13.1.8	Zugangsweg.....	58
8.13.1.9	Resektion	60
8.13.1.10	Ablationsverfahren	61
8.13.1.11	Postoperative Komplikationen.....	61
8.13.1.12	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation	62
8.14	De novo Rezidiv nach Ablation.....	62
8.14.1	Einflussfaktoren auf ein de novo Rezidiv.....	63
8.14.1.1	Alter	63
8.14.1.2	Geschlecht.....	63
8.14.1.3	Grunderkrankung.....	63
8.14.1.4	Anzahl Ablationen.....	64
8.14.1.5	Tumorlokalisation abladiertes Herde in den Leberhälften	65
8.14.1.6	Größe thermoabladiertes Tumoren	65
8.14.1.7	Begleiterkrankungen.....	66
8.14.1.8	Zugangsweg	66
8.14.1.9	Resektion.....	66

8.14.1.10	Postoperative Komplikationen	67
8.14.1.11	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation.....	67
8.15	Metastasierung nach Ablation eines HCCs	67
9	Diskussion.....	69
9.1	Gesamtüberleben	69
9.2	Intrahepatisches Rezidiv nach Ablation.....	74
9.2.1	Einflussfaktoren auf ein Lokalrezidiv an der Ablationsstelle	74
9.2.2	Einflussfaktoren auf ein de novo Rezidiv nach Ablation	83
9.3	Ablationszeiträume (frühe Phase versus späte Phase)	85
9.4	Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation.....	85
9.5	Radiologische Ablation mittels CT-Navigation versus chirurgische Ablation unter sonographischer Kontrolle.....	85
9.6	Postoperative Komplikationen	86
9.7	Geschlechtsverteilung	88
9.8	Fallzahlen	88
9.9	Limitationen	89
9.10	Schlussfolgerung	90
10	Literaturverzeichnis	92
11	Eidesstattliche Versicherung	104
12	Lebenslauf.....	106
13	Danksagung.....	108
14	Bescheinigung Statistik	109

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lebersegmente und deren Bezug zu intrahepatischen Gefäßen	12
Abbildung 2:	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf HCC in Anlehnung an die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms.....	16
Abbildung 3:	Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.....	36
Abbildung 4:	Anteil der jeweiligen Grunderkrankungen pro Zugangsweg.....	40
Abbildung 5:	Mittlere Größe abladiertes Läsionen in Abhängigkeit des Zugangswegs	41
Abbildung 6:	Postoperative Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des Zugangswegs.....	46
Abbildung 7:	Postoperative Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit der Art der Resektion.....	47
Abbildung 8:	Gesamtüberleben nach Ablation.....	47
Abbildung 9:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung	48
Abbildung 10:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl abladiertes Herde	49
Abbildung 11:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgößengruppen: „≤ 20 mm“ und „> 20 mm“	50
Abbildung 12:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgößengruppen: „≤ 30 mm“ und „> 30 mm“.....	51
Abbildung 13:	Gesamtüberleben nach Ablation nach Alkoholabusus (Gesamtkollektiv).....	52
Abbildung 14:	Gesamtüberleben nach Ablation nach Alkoholabusus (HCC-Patienten)	52
Abbildung 15:	Lokalrezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Ablation	54
Abbildung 16:	Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts	55
Abbildung 17:	Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der abladiertes Herdlokalisation	57
Abbildung 18:	Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größensubgruppen ..	58

Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Zugangswegs	59
Abbildung 20: Lokalrezidivfreies Überleben mit zusätzlicher Resektion und ohne zusätzliche Resektion	60
Abbildung 21: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Ablationsverfahrens	61
Abbildung 22: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der postoperativen stationären Aufenthaltsdauer	62
Abbildung 23: De-novo-rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Ablation ..	63
Abbildung 24: De-novo-rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung	64
Abbildung 25: De-novo-rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl abladiertes Herde	65
Abbildung 26: De-novo-rezidivfreies Überleben mit zusätzlicher Resektion und ohne zusätzliche Resektion	67
Abbildung 27: Metastasierungsfreies Überleben nach Ablation (HCC-Patienten)	68

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeiten Geschlecht und mittleres Alter bei Operation in Abhängigkeit der Grunderkrankung.....	37
Tabelle 2:	Anzahl Ablationen pro Patient und Grunderkrankung	38
Tabelle 3:	Verteilung der Thermoablationen nach Lebersegment(-kombination) und Grunderkrankung.....	38
Tabelle 4:	Tumorgrößen in mm in Abhängigkeit der Grunderkrankung	39
Tabelle 5:	Häufigkeiten der Begleiterkrankungen in Abhängigkeit der Grunderkrankung.....	39
Tabelle 6:	Anzahl Patienten mit Leberzirrhose pro Zugangsweg.....	41
Tabelle 7:	Anzahl Patienten mit Alkoholabusus pro Zugangsweg	42
Tabelle 8:	Anzahl Patienten mit Hepatitis-C-Infektion pro Zugangsweg	42
Tabelle 9:	Art der Resektion pro Patient in Abhängigkeit der Grunderkrankung.....	43
Tabelle 10:	Anzahl der Resektionsarten In Abhängigkeit der Begleiterkrankungen.....	43
Tabelle 11:	Häufigkeiten der genutzten Ablationssysteme	43
Tabelle 12:	Häufigkeiten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit des Zugangsweg und der Art der Resektion	45
Tabelle 13:	Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit des Zugangswegs	46
Tabelle 14:	Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit der Art der Resektion.....	46
Tabelle 15:	Anteil der Lokalrezidive an der Ablationsstelle in Abhängigkeit des Zugangswegs	59
Tabelle 16:	Anteil der Lokalrezidive an der Ablationsstelle in Abhängigkeit der Art der Resektion	60

3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Fetoprotein
Alk.	Alkoholabusus
and.	anderes Karzinom
BCLC	Barcelona clinic liver cancer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CE	kontrastmittelverstärkt
CI ₉₅	95% confidence interval
CT	Computertomographie
et al.	et alii
GE	Grunderkrankung
GHz	Gigahertz
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
Intox.	Intoxikationen
kg	Kilogramm
kHZ	Kilohertz
KI ₉₅	95% Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel

KRK	kolorektales Karzinom
lap.	laparoskopisch
lr	local recurrence
LR	Lokalrezidiv
m	männlich
mHz	Millihertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	medizinisch-technischer Assistent
MWA	Mikrowellenablation
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
OS	Gesamtüberleben / overall survival
OP	Operation
perc.	perkutan
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Seg.	Segment(e)
s. u.	siehe unten
TA	Thermoablation
Tab.	Tabelle
TACE	transarterielle Chemoembolisation

u. a.	unter anderem
US	Ultraschall
V.	Vena
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Zir.	Leberzirrhose
µm	Mikrometer

4 Abstract

4.1 Einleitung

Maligne primäre und sekundäre Lebertumoren sind immer häufiger diagnostizierte Erkrankungen, deren Therapiemöglichkeiten folglich zunehmend an Relevanz gewinnen. Eine Alternative zur klassischen chirurgischen Resektion stellt die Thermoablation (TA) dar, welche das Tumorgewebe mittels Radiofrequenz- oder Mikrowellenstrahlung verkocht. Trotz der Häufigkeit dieser Tumoren ist die qualitativ hochwertige Studienlage zum Thema TA eingeschränkt. Wir erhoffen uns durch diese Studie, den Stellenwert der chirurgischen TA zu analysieren und somit einen Beitrag für die zunehmend komplexere Therapieplanung im klinischen Alltag leisten zu können.

4.2 Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse der Daten unserer Klinik von 186 Thermoablationen bei 134 Patienten mit malignen Lebertumoren des Zeitraums 09/2010 bis 08/2021 durchgeführt. Das Gesamtüberleben stellte den primären Endpunkt dar. Sekundäre Endpunkte lagen im Auftreten von Lokalrezidiven (LR) an der Ablationsstelle, intrahepatischen de novo Rezidiven sowie extrahepatischen Metastasen nach der chirurgischen TA. In der statistischen Analyse wurden Risikofaktoren für den Eintritt dieser Studienendpunkte identifiziert. Die erhobenen Parameter wurden auf signifikante Zusammenhänge untersucht.

4.3 Ergebnisse

Das mittlere Gesamtüberleben (OS) nach Ablation betrug 55,09 (KI₉₅ = 47,52-62,66), das mittlere lokalrezidivfreie Überleben 71,13 (KI₉₅ = 61,87-80,39) und das mittlere de-novo-rezidivfreie Überleben 33,85 (KI₉₅ = 25,80-41,90) Monate. Insgesamt bildeten 28% der abladierten Herde ein LR aus. Als unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung eines LR nach TA konnten eine Tumorgöße > 20 mm, der perkutane Zugangsweg sowie keine zusätzlich erfolgte chirurgische Resektion identifiziert werden. 67,3% der Patienten entwickelten ein intrahepatisches de novo Rezidiv nach Ablation. Risikofaktoren für die Ausbildung eines solchen lagen in multiplen Ablationen (≥ 2) sowie einer zusätzlich erfolgten chirurgischen Resektion. Das OS wurde von multiplen Ablationen (≥ 2) sowie abusivem Alkoholkonsum negativ beeinflusst. Keinen Einfluss auf das OS hatten Alter sowie Geschlecht der Patienten. Das Risiko für postoperative

Komplikationen stieg mit der Invasivität des genutzten Zugangsweges und lag bei 0,0% für den perkutanen, bei 23,1% für den laparoskopischen und bei 43,2% für den offen chirurgischen Zugangsweg. Für Ablationen in offenem oder laparoskopischem Vorgehen ergab sich eine Lokalrezidivrate von 16,2%.

4.4 Schlussfolgerung

Die TA stellt unabhängig von Alter und Geschlecht eine ernstzunehmende und sichere Therapieoption bei Patienten mit nicht-resektablen Lebertumoren dar. Insbesondere Patienten mit kleinen nicht-resektablen Lebertumoren (≤ 20 mm) unterschiedlichen Ursprungs konnten in der Studie deutlich von einer TA profitieren. Das beste Ergebnis bei alleiniger TA wurde bei Nutzung des laparoskopischen Zugangswegs erzielt.

5 Abstract (English)

5.1 Introduction

Primary and secondary liver malignancies are common diseases with increasing frequency, consequently therapeutic options are becoming more relevant. An alternative option for the treatment of surgically non-resectable liver tumors is the method of thermal ablation, in which heat is produced by radiofrequency or microwave radiation to destroy the tumor tissue. Despite the frequency of these tumors, high quality prospective randomized studies on thermal ablation are scarce. With this study, we aimed at analysing the value of surgical thermal ablation and thus contribute to the increasingly complex planning of treatment.

5.2 Material and methods

We performed a retrospective analysis of data of 186 thermal ablations in 134 patients with liver malignancies from our hospital during the time interval from 09/2010 to 08/2021. The primary endpoint of this study was the overall survival. Secondary endpoints were local recurrence (lr) at the ablation site, new intrahepatic recurrence distant from the ablation site, and extrahepatic metastases after surgical thermal ablation. In the statistical analysis, we identified risk factors leading to the development of study endpoints. Additionally, we checked for significant correlations within our study parameters.

5.3 Results

Mean overall survival (OS) after ablation was 55.09 (CI₉₅ = 47.52-62.66), mean local recurrence-free survival was 71.13 (CI₉₅ = 61.87-80.39) and mean survival without new intrahepatic recurrence distant from the ablation site was 33.85 (CI₉₅ = 25.80-41.90) months. Overall, 28% of tumors treated with thermal ablation developed lr. Tumor size > 20 mm, percutaneous access, and no additional resection were identified as independent risk factors for their development. 67.3% of patients treated with thermal ablation developed new intrahepatic recurrence distant from the ablation site. Risk factors for the development of these were multiple ablations (≥ 2) and an additional surgical resection. OS was negatively affected by multiple ablations (≥ 2) as well as by abusive alcohol consumption. It was not influenced by patient age or gender. The risk of postoperative complications increased with the invasiveness of the surgical approach

used and was 0.0% for percutaneous, 23.1% for laparoscopic, and 43.2% for open approach. For ablations performed in open or laparoscopic approach, the local recurrence rate was 16.2%.

5.4 Conclusion

Thermal ablation is an effective and safe therapeutic option for patients with non-resectable liver malignancies regardless of patient age and gender. Especially patients with small non-resectable liver tumors (≤ 20 mm) of various origins may benefit from thermal ablation. The laparoscopic approach achieved best outcomes for ablation without concomitant resection.

6 Einleitung

6.1 Leberfunktion

Als Schlüsselorgan des Stoffwechsels übernimmt die Leber ein ganzes Spektrum an Aufgaben. Die wichtigsten Funktionen sind die Entgiftung und Metabolisierung im Sinne der Biotransformation körpereigener (unter anderem [u. a.]. Ammoniak oder Häm) und körperfremder (z.B. Medikamente) Stoffe, die Synthese von Lipiden und Plasmaproteinen wie Gerinnungsfaktoren, die Speicherung sowie der Abbau von Glykogen und somit das Aufrechterhalten der Glukosehomöostase, die Immunabwehr, die Speicherung von u. a. Kupfer und Eisen, die Vitamin- und Hormonsynthese, der Erythrozytenabbau und die Gallensekretion. Die Funktionstrias aus Leber, den ableitenden Gallenwegen und der Gallenblase stellen das sogenannte hepatobiliäre System dar, welches für die Fettverdauung und die Ausscheidung lipophiler Substanzen von Bedeutung ist (1-4).

6.2 Anatomie der Leber

Die Leber ist mit 1,2-1,8 kg die größte Drüse des menschlichen Körpers. Sie gliedert sich anatomisch in vier Leberlappen, wobei der Lobus dexter den größten Anteil bildet und durch das Ligamentum falciforme vom etwas kleineren Lobus sinister abgegrenzt wird. Des Weiteren werden die Facies diaphragmatica als die dem Zwerchfell zugewandte Fläche und die Facies visceralis als die den Baueingeweiden zugewandte Fläche unterschieden. Zwischen den beiden großen Leberlappen auf der Facies visceralis liegen die zwei kleineren Leberlappen Lobus quadratus (ventral) und Lobus caudatus (dorsal), die durch zwei sagittale Furchen begrenzt werden (2, 4).

Die weitere Unterteilung in acht funktionelle Segmente ist vor allem für die Chirurgie relevant. Diese erfolgt anhand der Blutversorgung und ermöglicht somit die blutungsarme Resektion einzelner Lebersegmente (2). Die Leber wird dabei von drei vertikal verlaufenden Venen (Vena [V.] hepatica dextra, V. hepatica intermedia, V. hepatica sinistra) in vier parallel liegende Pedikel unterteilt. Die Äste der V. hepatica sinistra entsprechen der Grenze zwischen anatomisch linkem (Segmente II und III) und rechtem (Segmente IV-VIII) Leberlappen. Der Lobus caudatus stellt das Segment I dar, während der Lobus quadratus ein Bestandteil des Segments IVb ist. Die horizontale Unterteilung der Pedikel in die acht Lebersegmente beruht auf dem Verlauf der so

genannten Lebertrias aus V. portae hepatis, Arteria (A.) hepatica propria und Ductus hepaticus communis, welcher außerhalb der Leber als Ductus choledochus verläuft (4). Die anatomischen Verhältnisse der Leber sind in Abbildung (Abb.) 1 dargestellt.

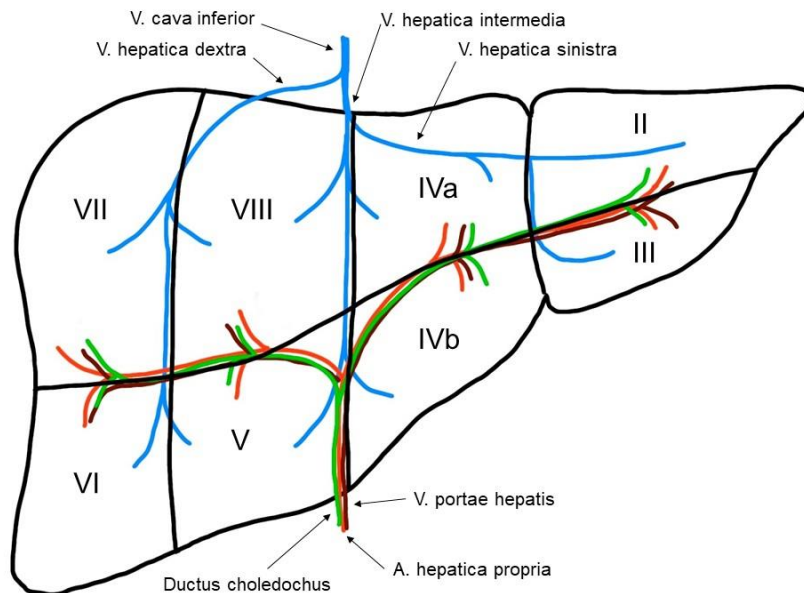


Abbildung 1: Lebersegmente und deren Bezug zu intrahepatischen Gefäßen

Wichtig hierbei ist vor allem, dass die Segmente IVa und IVb zum anatomisch rechten Leberlappen gehören, jedoch von den links verlaufenden Verzweigungen der Lebertrias gespeist werden. Die Grenze zwischen funktionell rechtem und linkem Leberlappen verläuft dementsprechend durch die „Cava-Gallenblasen-Ebene“ mit der V. hepatica intermedia als Leitstruktur. Die Grenze für die anatomische Unterteilung der Leberlappen stellt jedoch das weiter links liegende Ligamentum falciforme hepatis dar (4).

6.3 Lebererkrankungen

6.3.1 Hepatitis

Entzündungen der Leber (Hepatitis) führen in chronischer Form häufig zur Leberschädigung. Ursächlich für solch eine Hepatitis können nicht nur Infektionen mit Viren, sondern auch Medikamente, Alkoholkonsum oder autoimmune Reaktionen sein. Für die chronische Virushepatitis sind vor allem Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) verantwortlich. Hepatitis B wird in Entwicklungsländern vor allem perinatal übertragen und führt dort somit zu hohen

Prävalenzen. Die Hepatitis C wird heutzutage besonders durch kontaminierte Nadeln bei intravenösem Drogenabusus und durch sexuelle Aktivität übertragen. Beide genannten Virushepatitiden erhöhen in ihrer chronischen Form das Risiko für die Ausbildung einer Leberzirrhose und somit auch das eines Hepatozellulären Karzinoms (5, 6).

6.3.2 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium der Leberfibrose. Sie ist durch einen destruktiven Umbau des Lebergewebes mit Bildung von Regeneratknoten gekennzeichnet. Durch die veränderte Leberstruktur verliert die Leber nach und nach ihre Funktionstüchtigkeit bis auch Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, um die Organfunktion zu gewährleisten. Die Zirrhose dekompensiert und kann lebensbedrohliche Komplikationen mit sich ziehen. Dazu gehören Ösophagusvarizenblutungen und Aszites aufgrund von portaler Hypertension, Peritonitis oder ein akutes Nierenversagen sowie ein akutes Leberversagen mit hepatischer Enzephalopathie und Hirnödemen. Allein die einmalige Ösophagusvarizenblutung geht mit einer Mortalität von bis zu 30% einher. Alle möglichen Komplikationen gemeinsam erhöhen das Mortalitätsrisiko folglich drastisch. Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose sind regional unterschiedlich und in der westlichen Welt vor allem ausgeprägter Alkoholkonsum, Hepatitis B und C, Autoimmunhepatitis und zunehmend die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) (7-9).

6.4 Maligne Tumoren der Leber

6.4.1 Sekundäre Lebertumoren

Die häufigsten malignen Tumoren der Leber sind sekundäre Lebertumoren, auch bezeichnet als „Metastasen“. Lebermetastasen sind definiert als eine Primärtumorstreue über den hämatogenen, lymphogenen oder kontinuierlichen Weg in das hepatische Parenchym. Durch diese systemische Expansion der malignen Erkrankung verschlechtert sich die Prognose deutlich. Ihr Auftreten ist bis zu 40-mal häufiger als das von leberspezifischen Primärtumoren. Sie entstehen bei bis zu 50% der extrahepatischen malignen Tumoren. Somit ist die Leber die häufigste Metastasierungsorte nicht leberspezifischer Primären (10-14).

Die größte Gruppe der sekundären Lebertumoren stellen Metastasen des kolorektalen Karzinoms dar. Ursächlich hierfür ist die hohe Inzidenz des kolorektalen Karzinoms

sowie der venöse Abfluss des Kolons und des größten Teil des Rektums über das Portalvenensystem durch die Leber (hämatogene Streuung) (11, 15). Nach aktueller Studienlage entwickeln 14,5 - 78% der Patienten mit kolorektalem Karzinom Lebermetastasen (4, 10, 16-19). 15-25% dieser Patienten zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lebermetastasen (synchrone Metastasen), während weitere 15% diese erst nach sechs oder mehr Monaten entwickeln (metachrone Metastasen). Das 5-Jahres-Überleben eines Patienten mit kolorektalem Karzinom und hepatischer Metastasierung liegt ohne Behandlung bei nur 0-3% (12).

Des Weiteren finden sich in der Leber häufig Metastasen des Mamma- und Pankreaskarzinoms. Letzteres metastasiert, je nach Studie, mit einer Häufigkeit von 35,6-87% in die Leber (10, 20, 21).

Neben der hepatischen Blutversorgung durch das sowohl arterielle als auch portalvenöse System erleichtert der Blutfluss durch das gefensterte Endothel der Lebersinuside zusätzlich die Invasion bösartiger Zellen in das hepatische Gewebe (11, 22).

Bei dem Vorhandensein von Lebermetastasen zeigen sich in der Klinik vor allem Symptome des Primarius. Sollte dieser asymptomatisch sein, so können Symptome einer (malignen) Lebererkrankung vorrangig sein. Dazu gehören abdominelle Schmerzen, Aszites, Ikterus, Übelkeit und Gewichtsverlust (11, 23).

6.4.2 Primäre Lebertumoren

Neben Metastasen nimmt auch das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) als primärer Lebertumor eine zentrale Rolle ein. Der Anteil des HCCs an primären malignen Lebertumoren beträgt 70-90%. Weltweit ist das HCC mit einer Inzidenz von bis zu einer Million pro Jahr inzwischen der sechsthäufigste Tumor und die zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Mortalität (23-26). Männer sind hierbei bis zu neunmal häufiger betroffen als Frauen. Während in Nordeuropa die Zahl der Neuerkrankungen bei <1/100.000 pro Jahr liegt, liegt sie in einzelnen Regionen Afrikas bei bis zu 143/100.000 pro Jahr, was sich auf die hohen Zahlen von bis zu 5% der Population mit chronischer Hepatitis-B-Virus-Infektion zurückführen lässt. Außerdem spielt die Exposition gegenüber dem Schimmelpilzprodukt Aflatoxin B₁ in diesen Regionen eine entscheidende Rolle. In Deutschland erkranken etwa 8/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Männer im Verhältnis 3:1 betroffen sind (23, 24).

Hauptrisiko für die Erkrankung an einem HCC ist eine Infektion mit Hepatitiden und einer daraus möglicherweise folgenden Leberzirrhose (23, 27-30). Über 80% der weltweiten HCC-Fälle sind Hepatitis-assoziiert, 30% davon entfallen auf das Hepatitis C Virus, wobei sich das HCC erst etwa 30 Jahre nach Erstinfektion mit dem Virus entwickelt (6, 23, 27, 30). Die Hepatitis C steht im Fokus der Forschung, da für diese noch keine Impfung auf dem Markt zugelassen ist. Auch die mit Adipositas, Diabetes Mellitus und metabolischem Syndrom assoziierte nichtalkoholische Steatohepatitis sowie die alkoholtoxische Leberzirrhose nehmen als Ursachen für das HCC zunehmend an Bedeutung zu (23, 24).

Initial ist das HCC häufig asymptomatisch und wird daher erst spät diagnostiziert. Selbst vorhandene Befunde wie abdominelle Schmerzen, eine unklare Anämie, Gewichtsverlust oder erhöhte Leberwerte sind meist unspezifisch. Der häufigste klinische Untersuchungsbefund ist die Leberzirrhose als Ursache des Hepatozellulären Karzinoms. Begleitend dazu können im fortgeschrittenen Stadium auch Symptome der chronischen Leberschädigung und der portalen Hypertension auftreten. Dazu gehören beispielsweise Aszites, Ikterus, Gerinnungsstörungen, verstärkte Bauchvenenzeichnungen und Ösophagusvarizen (11, 23, 31).

Als Tumormarker steht das Alpha-Fetoprotein (AFP) in der serologischen Diagnostik zur Verfügung. Allerdings ist dieses nicht hochspezifisch und nur bei etwa 50% der Patienten mit HCC erhöht. Außerdem kann es auch bei anderen Erkrankungen wie chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder in der Schwangerschaft erhöht sein. Es stellt allerdings trotzdem zusammen mit der Sonographie den Goldstandard für die Verlaufskontrollen nach Therapie dar (11, 23).

Das 5-Jahres-Überleben mit einem HCC liegt je nach Stadium und Therapie bei 20-70% (11).

Eine Auswahl an weiteren primären Lebertumoren umfasst das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das Gallenblasenkarzinom, das fibrolamelläre HCC sowie das seltene epitheloide Hämangioendotheliom (23).

6.5 Diagnostik von Lebertumoren

Die Diagnostik malignitätsverdächtiger Leberumfänge folgt dem Algorithmus der S3-Leitlinie des HCCs (s. Abb. 2). Dabei werden verschiedene Bildgebungsverfahren und

bei Unsicherheit histologische Sicherung oder weitere Bildgebungsverfahren zur Diagnosestellung genutzt (32).

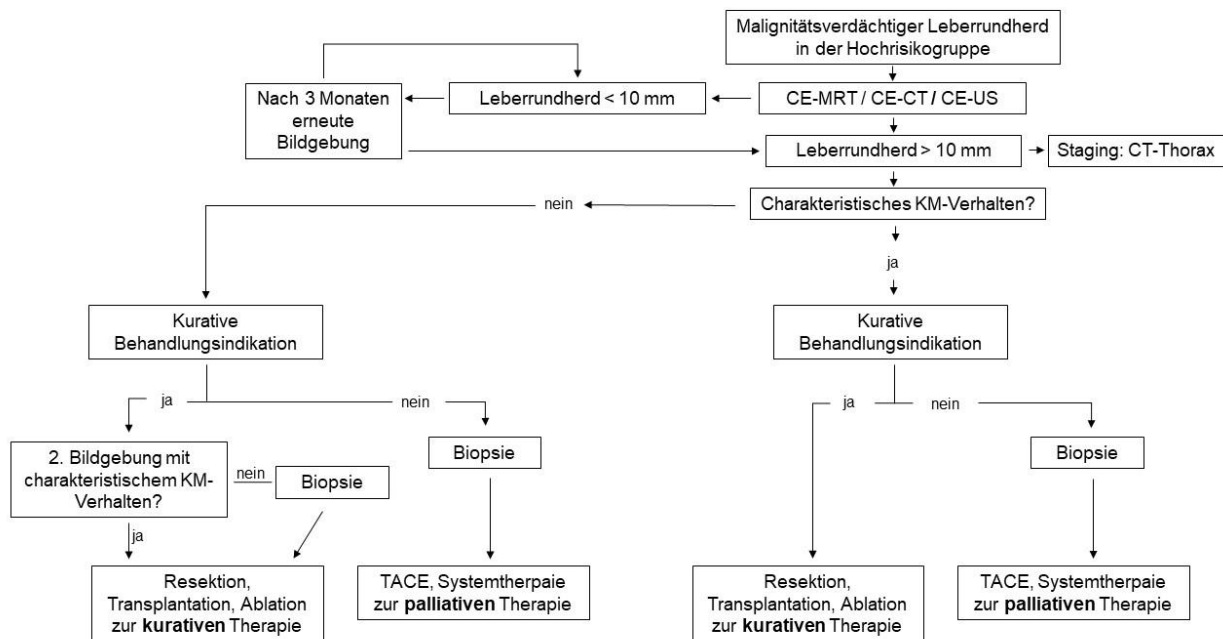


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf HCC in Anlehnung an die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms (32)

CE = kontrastmittelverstärkt, KM = Kontrastmittel, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, US = Ultraschall, TACE = transarterielle Chemoembolisation

6.5.1 Screeningverfahren des HCCs

Ein Routinescreening auf das Vorliegen eines HCCs für Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist empfohlen. Darunter fallen Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B oder C und NASH (22, 32, 33). Das Screening besteht aus der elektiven, aber etablierten serologischen Untersuchung und Bestimmung des AFPs sowie aus einer halbjährlichen Leberultraschalluntersuchung. Bei Auffälligkeiten wird zur weiteren Diagnostik eine dynamische (3-phasige) Bildgebung benötigt. Dabei stehen die Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (KM) zur Verfügung, in welchen das Kontrastmittelverhalten der möglicherweise auffälligen Raumforderungen beurteilt wird (23, 32).

6.5.2 Biopsie

Die Biopsie und histologische Beurteilung erfolgt nur, wenn die Bildgebung unklare Befunde zeigt oder therapeutische Konsequenz besteht, denn das Blutungsrisiko ist

aufgrund der Hypervaskularisation des Tumors hoch. Darüber hinaus kann die Blutgerinnung bei eingeschränkter Leberfunktion zusätzlich herabgesetzt sein (23, 32).

6.5.3 Bildgebung

Nach aktueller S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCCs der deutschen Krebsgesellschaft beruht die Diagnostik eines Hepatozellulären Karzinoms auf dem charakteristischen Kontrastmittelverhalten des Herdes in der Bildgebung. In der arteriellen Phase zeigen sich HCC-Herde ab einem Zentimeter Größe durch ihre Hypervaskularisation mit anschließendem Wash-Out (Auswascheffekt) und relativer Kontrastumkehr in der portalvenösen Phase und dem Vorhandensein arterioportaler und arteriovenöser Shunts. Das portalvenöse Wash-Out des angereicherten Kontrastmittels im HCC korreliert mit dessen Differenzierungsgrad. Je schneller das Kontrastmittel abfließt, desto schlechter differenziert ist dieses (23, 32). Metastasen können in der Bildgebung sehr unterschiedliche Ausprägungen annehmen (13).

6.5.3.1 Sonographie

Die Sonographie ist eingeschränkt sensitiv für die Früherkennung von Raumforderungen und abhängig von der Erfahrung des Untersuchers sowie der Herdgröße und dem Auflösungsvermögen des Ultraschallgeräts. Dennoch bietet die Sonographie mit B-Bild und Farbdoppler eine aussagekräftige, kostengünstige und nicht-invasive Untersuchungsmethode und wird deswegen als Screeningmethode genutzt. Ein kleiner HCC-Herd erscheint im Ultraschall im Normalfall als scharf begrenzte und hypoechogene Struktur. Größere Herde können je nach Läsionsinhalt (Fett, Kalk, Blut, nekrotisiertes Gewebe) verschiedene Echogenitäten zeigen. Bei sofortigem Abklärungsbedarf ist die Sonographie mit Ultraschallkontrastmittel die Bildgebung der Wahl, denn sie erreicht bei Herden ab zwei Zentimeter Größe eine mit den Schnittbildverfahren (MRT und CT) vergleichbare Spezifität und Sensitivität. Bei Nachweis einer Pfortaderthrombose ist auch ohne sichtbare Läsion der Verdacht auf ein HCC groß und sollte weiter abgeklärt werden (11, 23, 32, 33). Lebermetastasen können verschiedenste Echogenitäten annehmen (13).

6.5.3.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT weist die höchste Sensitivität für die Früherkennung von Leberläsionen auf. In der zirrhotischen Leber zeigt sie die höchste diagnostische Sicherheit. Je nach Wichtung zeigen sich die Tumorherde (sowohl HCC als auch Metastasen)

unterschiedlich. Das HCC kann sich je nach Fettgehalt und fibrotischen oder nekrotischen Anteilen sowohl signalarm (hypointens) als auch signalreich (hyperintens) in T1- und T2-gewichteten Sequenzen darstellen. Mit gängigem extrazellulären Kontrastmittel erscheinen die Läsionen in der arteriellen Phase als hyperintense Herde mit portalvenösem Wash-Out. Regenerationsknoten und dysplastische Knoten zeigen hingegen keine arterielle Hypervaskularisierung, da sie überwiegend portal-venös versorgt werden. Für die MRT sind auch spezielle hepatozytenspezifische Kontrastmittel in Verwendung, welche von gesunden Leberzellen aufgenommen werden. Da in HCC-Knoten gesunde Hepatozyten fehlen, kann in der Regel kein Kontrastmittel aufgenommen werden. Eine fehlende Kontrastmittelaufnahme in den späten Phasen spricht dabei für einen gering differenzierten Tumor. Die Spezifität einer kontrastmittelgestützten MRT liegt bei 97%, die Sensitivität bei 70-80%. Die MRT mit Kontrastmittel sollte für die Diagnostik der intrahepatischen Ausdehnung, die Verlaufskontrollen nach Therapiebeginn sowie die Nachsorge genutzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (11, 13, 23, 32, 33). Lebermetastasen erscheinen in der T1-Wichtung mäßig signalarm und in der T2-Wichtung signalreich. Im Unterschied zu gesundem Lebergewebe nehmen sie ebenfalls kein lebergewebespezifisches Kontrastmittel auf (13).

6.5.3.3 Computertomographie

In der nativen CT zeigt sich ein Hepatozelluläres Karzinom in der Regel als hypodense Läsion. In der CT mit Kontrastmittel zeigt sich ein HCC in der Regel als hyperdenser Herd mit Wash-Out und anschließender Hypodensität. Eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung zeigt sich bei eingebluteten oder nekrotisierenden Läsionen. Die Spezifität der kontrastmittelunterstützten CT liegt bei 98%, die Sensitivität bei 40-70%. Die großen Vorteile der CT sind die Standardisierbarkeit des Scans bei gleichzeitig hoher Verfügbarkeit der Geräte. Eine zusätzliche CT des Thorax ist in Barcelona clinic liver cancer (BCLC) Stadien A und B zum Ausschluss von Lungenmetastasen indiziert (11, 23, 32). Lebermetastasen können diverse Kontrastmittelverhalten zeigen, typisch ist allerdings ein Wash-Out des Kontrastmittels in späten Phasen (13).

6.6 Therapie von Lebertumoren

Die Therapie des HCCs wird in kurativ (Ansatz der Heilung) und palliativ (Verbesserung der Lebensqualität und ggf. Verlängern des Überlebens) unterteilt. Der Goldstandard für dessen Therapie ist trotz einer Letalität von 1-10% die chirurgische Resektion. Da allerdings bei vielen HCC-Patienten eine Leberzirrhose vorliegt, ist die Resektion aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion nicht immer möglich. Bei diesen Patienten kann auf andere Methoden, wie lokale Thermoablationsverfahren zurückgegriffen werden (23, 34, 35).

Für Metastasen ist die Goldstandardtherapie ebenfalls die chirurgische Resektion. Ist keine Resektabilität gegeben, so sollte eine systemische Chemotherapie zur Reduktion der Tumorlast durchgeführt werden. Ablative Verfahren stellen eine Alternativtherapie für nicht-resektable Metastasen dar, die nach Leitlinie allerdings noch nicht evidenzbasiert sind und deswegen (noch) nicht als Primärtherapie empfohlen werden (36).

6.6.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom ohne Zirrhose. Dennoch müssen in jedem einzelnen Fall die Resektabilitätsgrenzen sorgfältig geprüft werden. Dabei ist vor allem die (Rest-)Leberfunktion, die Komorbidität des Patienten sowie die Lage des Tumors und dessen Nähe zu Gefäßen relevant, während die Tumorgröße demgegenüber eine untergeordnete Rolle spielt (23, 34, 35, 37, 38).

Das Behandlungsschema der BCLC-Klassifikation empfiehlt eine Resektion nur bei einem einzelnen HCC-Herd. Dennoch werden in der heutigen Zeit zunehmend auch mehrere Knoten reseziert, da einige Patienten von einer solchen Resektion profitieren können (34, 39).

Auch Patienten mit zusätzlicher Leberzirrhose kommen für eine Resektion infrage, obwohl die postoperative Letalität aufgrund eines möglichen Leberversagens als Folge der Reduktion des Leberparenchyms mit eingeschränkter Funktion erhöht ist. Die zirrhotische Leber regeneriert und kompensiert eine Resektion weniger gut als eine nicht-zirrhotische Leber, welche durch Hypertrophie bis zu 75% des Ausgangsvolumens erreichen kann. Nach neueren Studien profitieren sogar Patienten mit Stadium-B-

Zirrhose mehr von einer Resektion als einer transarteriellen Chemoembolisation (23, 40-42).

Für Patienten mit sekundären Lebertumoren ist die chirurgische Resektion die Therapieoption der Wahl. Dennoch spielen Komorbiditäten wie zum Beispiel das Alter eine Rolle für das postoperative Outcome und können deswegen der Grund für ein alternatives Vorgehen sein (43).

Ziel der Resektion ist immer die R0-Resektion (Resektion ohne verbleibenden Tumorrest), wobei ein möglichst großer tumorfreier Rand anzustreben ist, da dieser mit besserem Überleben einhergeht als ein knapper Resektionsrand (44).

Es werden, den Segmentgrenzen folgend, anatomische und, die Segmentgrenzen ignorierend, atypische Resektionen unterschieden. Die Segmentresektionen und die Hemihepatektomien (rechts mit Seg. V-VIII; links mit Seg II-IV) entsprechen den anatomischen Resektionen. Als Alternative zu diesen können auch sogenannte atypische Resektionen oder auch lokale Enukleationen durchgeführt werden.

Klassische Indikationen hierfür sind die Reresektion nach umfangreicher Erstresektion, die Resektion in einer zirrhotischen Leber sowie die kontralaterale Herdentfernung bei simultan durchgeführter Hemihepatektomie der Gegenseite. Ein solch atypisches Vorgehen erfordert im Regelfall die sonographische Kontrolle der Resektionsebene, um eine unvollständige Tumorentfernung zu vermeiden (40).

Sowohl bei der anatomischen als auch bei der atypischen Leberresektion kann es zu unterschiedlichen Formen der Galleleckage kommen. Neben unkomplizierten kleineren Leckagen aus der Resektionsfläche besteht die Gefahr der Entstehung von schwer kontrollierbaren Leckagen aus abgehängtem Leberparenchym oder aus zentralen Gallengängen, welche mit einer deutlich erhöhten Morbidität verbunden sind (45).

Für nicht-resektable Tumoren ist die thermische Ablation (s. u.) eine gute Alternativtherapie. Ein Tumor gilt dann als nicht-resektabel, wenn der Patient mit einem größeren Lebervolumenverlust nicht mehr lebensfähig wäre, mehrere Herde in beiden Leberlappen vorliegen, der Tumor an einer Stelle sitzt, an der technisch nicht reseziert werden kann oder der Patient auf Grund von portaler Hypertension oder erhöhten Bilirubinwerten nicht operabel ist (46, 47).

Die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv nach chirurgischer Resektion liegt aktuellen Studien zufolge bei 2-12,5% (43, 48-53). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 44,8-58% und das mediane Überleben bei 25-67,5 Monaten (43, 48, 51, 52, 54-57).

6.6.2 Thermoablation

Unter Thermoablationen fallen die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA), welche bisher als Therapieoptionen nicht-resektabler Tumoren galten. Nach aktueller S3-Leitlinie zur Therapie des HCCs sind beide Verfahren äquivalent zur chirurgischen Resektion, sofern der Tumor eine Größe von drei Zentimetern nicht überschreitet. Dennoch bieten sich primär Tumoren, die nicht chirurgisch reseziert werden können, für die Nutzung eines thermoablativen Verfahrens an (32, 46).

6.6.2.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation stellt eine Therapieoption für kleine, nicht-resektable Tumoren dar. Sie kann in offenem oder laparoskopischem (lap.) Vorgehen unter Allgemeinanästhesie oder in perkutanem (perc.) Vorgehen unter lokaler Anästhesie durchgeführt werden. Der perkutane Zugangsweg ist nicht nur am wenigsten invasiv und somit mit niedrigerer Krankenhausaufenthaltsdauer und weniger Schmerzen verbunden, sondern auch am kosteneffizientesten (32, 46, 58). Ziel der RFA ist die thermische Schädigung des Gewebes durch hochfrequenten Wechselstrom (200-1200 Kilohertz (kHz)) im Ablationsbereich. Die Ionen versuchen der Richtungsänderung des Wechselstroms zu folgen und erwärmen sich durch die entstehenden Reibungskräfte (58, 59).

Bei dem Verfahren wird ein geschlossener Stromkreis mit einem Generator, einer Neutralelektrode (grounding pads), dem Patienten als Widerstand und der Ablationsnadel als Elektrode erzeugt. Die Ablationsnadel wird mit Hilfe von Bildgebungsverfahren (US, MRT, CT) direkt im Tumor platziert. Durch den Wechselstrom entsteht um die im Tumor positionierten Sonden eine wärmeproduzierende Ionenbewegung, welche durch Anpassung der Radiofrequenzenergie gesteuert werden kann. Aufgrund der inversen Proportionalität von entstehender Hitze und Abstand zur Ablationsnadel ist der erhitzte Ablationsbereich schmal. Irreversible Gewebeerstörung tritt ab einer Temperatur von 50-55 °C und einer Ablationszeit von vier bis sechs Minuten ein. Ab 60-100 °C tritt die Koagulation des

Gewebes nahezu ohne Verzögerung ein und schädigt auch die Mitochondrien und andere zytosolische Enzyme der Zellen irreversibel. Bei Temperaturen von mehr als 100-110 °C verdampft und karbonisiert das Gewebe (58-60).

Um einen Tumor vollständig zerstören zu können, muss die Temperatur im gesamten Tumolvolumen für vier bis sechs Minuten zwischen 50 und 100 °C gehalten werden. Die Gesamtdauer des Vorgangs beträgt dabei allerdings zehn bis 30 Minuten, da sich das Gewebe zunächst auf die gewünschte Temperatur aufheizen muss. Darüber hinaus muss, ähnlich dem Resektionsrand bei der chirurgischen Resektion, ein tumorfreier Ablationsrand von etwa einem Zentimeter um den Tumor entstehen, um niedrige Rezidivraten zu erhalten. Das bedeutet, dass der Ablationsdurchmesser idealerweise zwei Zentimeter breiter sein sollte als der eigentliche Tumor. Sollte dies nicht gelingen, so können auch mehrere überlappende Ablationen durchgeführt werden, um die gewünschte Ablationsgröße zu erhalten. Die heutigen Systeme sind für Ablationsareale von zwei bis fünf Zentimeter Durchmesser geeignet (58, 59). Generell kann allerdings gesagt werden, dass die Größe der ablatierten Tumoren mit dem Risiko für ein Lokalrezidiv korreliert. Je kleiner der Tumor, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv. Am besten für einzelne Ablationen eignen sich also Läsionen, die im Durchmesser kleiner als drei Zentimeter groß sind (32, 50, 61-64).

Zusätzlich spielen die Gewebseigenschaften wie Wärmeleitfähigkeit oder Konvektion (Wärmeströmung) eine entscheidende Rolle bei der Ablation von Tumoren. Auch umliegende Gefäße mit einem Durchmesser von mehr als drei Millimetern (mm) müssen bei einer RFA beachtet werden, denn diese kühlen bereits ab Flussgeschwindigkeiten von 1 ml/min die Ablationsareale signifikant ab und führen somit zum sogenannten „heat sink effect“. Um diesen zu umgehen kann das betroffene Gefäß für die Intervention durch einen vorübergehenden Verschluss der zuführenden Gefäße (Portalvene und/oder Leberarterie) verschlossen werden (58, 63, 65).

Nach der Ablation des Tumors kann beim Herausziehen der Nadel auch der Stichkanal ablatiert werden (track ablation), indem dort eine Temperatur von über 70 °C gehalten wird. So wird das Risiko einer Stichkanalmetastasierung und Blutungen reduziert (58, 66). Fünf bis zehn Minuten nach der Intervention kann der Ablationserfolg mittels kontrastmittelgestützten Ultraschalls beurteilt werden. Für eine gelungene Ablation sollte die in der präoperativen Diagnostik nachgewiesene Kontrastmittelanreicherung

des Lebertumors verschwunden sein. Dennoch reicht diese eine postinterventionelle Beurteilung der Ablation nicht immer aus und daher sollten sich alle Patienten einem Langezeit-Nachsorgeprogramm mittels regelmäßiger MRT-Untersuchung (bei Kontraindikation CT) unterziehen (32).

Das Starburst XL®-System, welches in dieser Studie zum Einsatz kam, verwendet eine Nadelelektrode, welche neun weitere ausfahrbare Nadelelektroden beinhaltet, sodass diese in ausgefahrener Konfiguration einen Durchmesser von bis zu fünf Zentimetern abdecken. Unter Berücksichtigung des benötigten Sicherheitsabstandes von einem Zentimeter auf jeder Seite sollte der Tumordurchmesser in einer einzigen Ablation folglich nicht größer als drei Zentimeter sein (58, 67).

Bei der Ablation von HCC-Läsionen kann der sogenannte Ofen-Effekt („oven effect“) beobachtet werden: Bei (pseudo-) bekapselten Tumoren wird die Hitze innerhalb der Kapsel gefangen und führt somit zu sehr gut abgrenzbaren Ablationsarealen, die sogar größer sein können als durch das Nadel-System zu erwarten gewesen wäre (58).

Mögliche Komplikationen sind abhängig von den Eigenschaften des ablatierten Tumors, der zugrundeliegenden Erkrankung des behandelten Patienten oder des Verfahrens an sich. Bei hormonell aktiven Tumoren können metabolische Komplikationen wie hypertensive Krisen oder Hypoglykämien vorkommen. Das Risiko für Blutungen ist bei allen Patienten gegeben, wenn bei der Ablation ein Gefäß durch die Nadel oder die entstehende Hitze verletzt wird. Besonders gefährdet hierfür sind allerdings Patienten mit eingeschränkter Gerinnungsfunktion. Infektionen treten bei etwa 1,5% der Ablationen auf. Auch Verbrennungen an den grounding pads der Neutralelektrode oder metallischen Implantaten sind möglich. Das Risiko einer Verbrennung steigt dabei mit steigender Energiezufuhr und kleinerer Größe der Pads. Auch andere Strukturen wie die Gallengänge können durch die entstehende Hitze verletzt werden (58, 68, 69).

Die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv nach RFA liegt bei 3,6%-34% (43, 46, 48-51, 61, 64, 70, 71) und für ein de novo Rezidiv nach RFA (nach Therapie neu aufgetretene intrahepatische Tumormanifestation[en]) bei 23,9-56% (64, 71).

Die Mortalität liegt bei < 1 % (49, 68) und das mediane Überleben bei 24,7-55 Monaten (43, 46, 49, 51, 54, 55, 70).

6.6.2.2 Mikrowellenablation

Wie auch die RFA gilt die Mikrowellenablation als Therapieoption bei nicht-resektablen Tumoren und kann im offenen, laparoskopischen und perkutanen Vorgehen durchgeführt werden (46, 72). Ziel ist es, die Proteinbestandteile der Zelle durch Hitze (>60°C) zu denaturieren, sodass die Zelle abstirbt. Dies geschieht durch elektromagnetische Mikrowellenstrahlung im Gigahertzbereich aus der Mikrowellenantenne, die dazu führt, dass sich ein elektrisches Wechselfeld im Ablationsareal bildet, nach welchem sich Wassermoleküle versuchen auszurichten. Die Folgen sind eine Vibration und Rotation der Wassermoleküle, die schließlich das Gewebe durch Konvektion auf bis zu 150°C erwärmen und zu Zelltod und Koagulationsnekrose führen. Damit die benutzen Frequenzen nicht mit Kommunikationsfrequenzen (Satelliten, Telefone, kabelloses Internet), der Luftfahrt oder dem Militär konkurrieren, wurden die Frequenzen 915 Millihertz (mHz) und 2,4 Gigahertz (GHz) der medizinischen Nutzung zugeschrieben (72-75).

Die Durchführung der Ablation geschieht unter Bildgebungsverfahren wie Ultraschall, CT oder MRT. Dabei sollte eine Zone von fünf bis zehn Millimetern um den Tumor mit ablatiert werden, um eine vollständige Ablation zu gewährleisten. Die MWA erreicht Koagulationsdurchmesser von etwa vier Zentimetern in einer einzelnen Ablation. Da die Rezidivrate mit dem Läsionsdurchmesser steigt, sollten die ablatierten Läsionen im Normalfall drei Zentimeter nicht überschreiten (72, 74-78).

Die Mikrowellenablation hat im Vergleich zur RFA einige Vorteile: Kürzere Ablationszeit, höhere Ablationstemperatur, weniger heat sink effect, technisch einfachere Anwendung von multiplen Applikatoren, keine Notwendigkeit von grounding pads, weil es keine elektrischen Ströme gibt, und dementsprechend geringere Risiken für Hautverbrennungen (46, 64, 72). Nachteile gegenüber der RFA sind in der uns bekannten Literatur nicht vermerkt.

Die möglichen Komplikationen sind unter anderem Leberversagen, Infektionen, Abszesse, Gallenlecks, Blutungen, Thrombosen sowie die Verstreuung von Tumorzellen (74, 76, 79).

Das Risiko für ein Lokalrezidiv nach MWA liegt bei 2-25% (46, 64, 70, 71, 76, 77, 80-82) und für ein de novo Rezidiv bei 24-57,7% (71, 77, 82). Das mediane Überleben liegt bei 20,5-57 Monaten (46, 57, 64, 70, 76, 77, 80, 83).

6.6.3 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist eine, nicht nur für das HCC, sondern auch für die möglicherweise zugrundeliegende Leberzirrhose, potenziell kurative Therapie. Für eine Lebertransplantation stehen die postmortale Spende und die Leber-Lebendspende zur Verfügung. Eine Transplantation ist auch beim Vorliegen eines HCC möglich. Hierfür gelten die Vorgaben der Bundesärztekammer entsprechend des Transplantationsgesetzes. Um den Erfolg einer Transplantation zur Therapie eines HCCs abschätzen zu können wurden die sogenannten Mailand-Kriterien eingeführt: Ein Herd < 5 Zentimeter (cm) Durchmesser, bis drei Läsionen < 3 cm, keine Infiltration von Blutgefäßen und keine extrahepatische Metastasierung. Um diese Kriterien zu erfüllen kann vor Transplantation ein Downstaging der Tumorlast durch ablative Verfahren, chirurgische Resektion oder transarterielles Vorgehen erfolgen (23, 32, 34, 84-86).

Jeder Patient auf der Warteliste bekommt einen Model-for-Endstage-Liver-Disease-Score (MELD-Score) zugewiesen, der ein Maß für die Dringlichkeit der Transplantation ist. Dieser wird je nach Dringlichkeitsstufe zur Transplantation regelmäßig (wöchentlich bis jährlich) aktualisiert (85).

Das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation liegt bei über 50% (23, 37, 87).

Als Alternative zur postmortalen Transplantation wurde die Lebendspende-Transplantation, bei welcher dem Empfänger nur ein Teilstück der Leber eines Lebendspenders transplantiert wird, etabliert. Sie umgeht die langen Wartezeiten der postmortalen Spende. Es besteht allerdings ein Risiko für den Spender und eine potenziell erhöhte Komplikationsrate beim Empfänger (34, 37). In der Studie von Todo et al. konnte gezeigt werden, dass es ein vergleichbares Langzeitüberleben zwischen postmortaler und Lebendspende gibt (88). Darüber hinaus bietet die Lebendspende im Vergleich zur postmortalen Spende den Vorteil, dass zum für den Empfänger optimalen Zeitpunkt transplantiert werden kann (32).

6.6.4 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein Verfahren, das laut S3-Leitlinie zur Therapie des HCCs bei Patienten angewendet werden soll, bei denen kurative Behandlungen nicht möglich sind (32).

Ziel der TACE ist es, das Tumorgewebe mittels interventionell-radiologischer intraarterieller Applikation von Embolisaten und Zytostatika zu devaskularisieren und

somit eine Nekrotisierung dessen zu induzieren (23, 32). Das Risiko für ein Lokalrezidiv nach TACE liegt bei 48-62% (89-91). Das mittlere Überleben nach TACE liegt bei 16-27,1 Monaten (92-95). Bei Kontraindikation für Chemotherapeutika kann auch eine transarterielle Embolisation ohne zusätzliche Chemotherapeutika durchgeführt werden (32).

6.6.5 Best Supportive Care (BSC)

Die palliative Therapie von Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit ausgedehnt metastasierten Tumoren und stark eingeschränkter Leberfunktion erfolgt symptomatisch. Dabei handelt es sich vor allem um die Schmerzlinderung und die Therapie der Folgen der Leberzirrhose (Aszites, Blutungen) (23).

6.7 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie lag darin, die Überlebensdauer nach chirurgischer Thermoablation (Mikrowellenablation und Radiofrequenzablation) primärer und sekundärer Lebertumoren zu untersuchen, statistisch zu analysieren sowie Konsequenzen für die Wirksamkeit und den zukünftigen Einsatz der Thermoablation zu ziehen. Zusätzlich sollten prognosebestimmende Einflussfaktoren identifiziert werden.

Als primärer Endpunkt wurde die Überlebensdauer der Patienten nach chirurgischer Thermoablation definiert. Sekundäre Endpunkte stellten das Auftreten von Lokalrezidiven an der Ablationsstelle sowie das Auftreten von intrahepatischen de novo Rezidiven und extrahepatischen Metastasen nach der chirurgischen Thermoablation dar.

7 Patienten, Material und Methoden

7.1 Studienplan und Auswahlkriterien

Zur Beantwortung der oben genannten Zielsetzung wurden die klinischen Daten aller Operationen (OPs) mit Thermoablationen von primären und sekundären malignen Lebertumoren am Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin des Zeitraums 01.09.2010 bis 31.08.2021 retrospektiv analysiert und ausgewertet. Der Beginn des Auswahlzeitraums richtete sich hierbei nach dem Übergang von handgeschriebenen Akten in das digitale klinikinternen Dokumentations- und Informationssystem SAP (SAP NetWeaver, Version 7500.2.9.3383, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf).

Eine Bewilligung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Durchführung dieser Studie liegt vor (EA1/207/21).

7.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Minderjährige Patienten, welche das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben
- Patienten, die aufgrund von benignen Lebertumoren abladiert wurden
- Behandlung maligner Lebertumoren mit irreversibler Elektroporation

7.3 Durchführung der Thermoablation

Präoperativ wurde eine Schichtbildgebung (MRT oder CT) der Leber mit Kontrastmittel durchgeführt, um zu adressierende Läsionen auszumachen. Eine intraoperative Sonographie wurde durchgeführt, um in der präoperativen Bildgebung gegebenenfalls unentdeckte Läsionen ausfindig zu machen und um die zu adressierenden Läsionen unter sonographischer Kontrolle zu thermoabladiere. Dabei wurden folgende Parameter eingehalten:

- MWA mit AveCure© (MedWaves, San Diego, CA)
 - Leistung 28W
- MWA mit Emprint™ (Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland)
 - Leistung 100W

- RFA mit StarBurst® (AngioDynamics, Queensbury, NY)
 - Temperatur 110°C

Die Dauer der Ablation richtete sich dabei patientenindividuell nach Tumorgröße und weiteren Faktoren wie beispielsweise die Nähe zu größeren Gefäßen.

Die Thermoablation wurde, gegebenenfalls mit Nadelreposition(en), bis zur sonographisch vollständigen Ablation durchgeführt. Diese ist definiert durch Blasenbildung in gesamten Ablationsareal. Beim Herausziehen der Ablationsnadel wurde die Ablation stets über den Verlauf des Stichkanals fortgesetzt („track ablation“).

7.4 Nachsorge

Die hausinterne Empfehlung zur ersten Nachsorgeuntersuchung liegt in einer kontrastmittelgestützten Bildgebung (CT oder MRT) zwei Monate nach erfolgter Operation. Im Anschluss daran wird anhand individueller Risikofaktoren der Untersuchungsabstand für weitere bildgebende Untersuchungen geplant.

7.5 Erfassung der Daten

Zur Erfassung des Patientenkollektivs wurden alle Operationen mit den International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) Codierungen 5-501.5 - 5-501.53 (Destruktion, lokal, durch hochfrequenzinduzierte Thermoerapie über verschiedene Zugangswege) aus dem klinikinternen SAP exportiert und anschließend anhand der Operationsberichte manuell nach stattgehabten Ablationsverfahren gefiltert.

Die primäre Datensammlung erfolgte zunächst in anonymisierter Form in einer Microsoft®-Excel®-Tabelle (Version 2102, Microsoft Corporation, Redmond, WA). Bei den auszuwertenden Daten handelte es sich vorrangig um OP-Berichte, Entlassungsbriefe und radiologische sowie pathologische Befunde. Fehlende Sterbedaten sowie Daten der letzten Kontrolluntersuchungen wurden anhand derer des klinischen Krebsregisters der Charité ergänzt (Charité Comprehensive Cancer Center; CCCC).

Um die spätere statistische Auswertung zu erleichtern, wurden im Anschluss aus den erhobenen Parametern zwei Datensätze im Programm IBM® SPSS® Statistics for Windows (Version 26.0.0.0, IBM® Corporation, Armonk, NY) erstellt:

- **Datensatz P:** Daten sortiert nach operativen Eingriffen bzw. Patienten (n = 134)
- **Datensatz A:** Daten sortiert nach insgesamt durchgeführten Ablationen (n = 186)

Zur Erläuterung: Da bei einigen Patienten mehr als eine Ablation pro Eingriff durchgeführt wurde, wurden in 134 Eingriffen bei 134 Patienten 186 Ablationen durchgeführt. Zur Auswertung der Rate an Lokalrezidiven brauchte es einen zweiten Datensatz (A), da nach einem Eingriff mit multiplen Ablationen nicht jeder abladierte Herd ein Lokalrezidiv bzw. kein Lokalrezidiv entwickelte und somit zwischen verschiedenen abladierten Herden (ggf. in verschiedenen Leberhälften) des gleichen Eingriffs unterschieden werden musste. Der **Datensatz A** wurde für folgende Analysen des lokalrezidivfreien Überlebens mittels Kaplan-Meier herangezogen:

- Ablationsverfahren
- Herdgröße
- Lokalisation in der Leber
- Zugangsweg

Um die Menge an primär zu dokumentierenden Informationen zu begrenzen, wurden vorab die wichtigsten Kriterien zur Beantwortung der Fragestellung definiert und pro Patient erhoben. Für jeden Parameter unter 7.5.1 bis 7.5.11 wurde die Relevanz auf das Gesamtüberleben, die Lokalrezidivrate und die de-novo-Rezidivrate ermittelt.

7.5.1 Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das Geschlecht wurde aus der Patientenakte übernommen. Mit Hilfe des OP-Berichtes wurde das Alter zum Zeitpunkt der Operation ermittelt. Für die analytische Statistik wurden zwei Altersgruppen erstellt:

- ≤ 70 Jahre
- > 70 Jahre

7.5.2 Grunderkrankung

Die Unterteilung der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgte in drei Gruppen:

1. HCC
2. Kolorektale Karzinome (KRK)
3. Andere Karzinome (and.)

Diese wurden aus Entlassungsbriefen, Diagnoselisten oder OP-Berichten übernommen.

7.5.3 Anzahl thermoabladiertes Tumoren

Die Anzahl der thermoabladierten Herde wurde aus dem OP-Bericht entnommen. Für die statistische Analyse mittels Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Kurven wurden folgende Gruppen erstellt:

- eine Ablation
- mehr als eine Ablation

7.5.4 Tumorlokalisierung abladiertes Herde in den Lebersegmenten

Die Dokumentation erfolgte anhand der Lebersegmente oder Segmentkombinationen gemäß der Dokumentation im OP-Bericht oder der letzten radiologischen Bildgebung vor der Operation. Für die statistische Analyse erfolgte eine weitere Unterteilung der Tumorlokalisierung(en) in die folgenden Gruppen:

- rechte Leber
- linke Leber
- leberhälftenüberschreitend

7.5.5 Größe thermoabladiertes Tumoren

Zunächst wurde der Durchmesser jeder einzelnen Läsion anhand der letzten radiologischen Bildgebung vor der Operation oder aus dem OP-Bericht ermittelt. Gemäß der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCCs wurden die Tumoren in die Größengruppen

- „≤ 30 mm“ und „> 30 mm“

eingeteilt (32). Zusätzlich wurden die Tumorgrößen in zwei weitere, von der ersten Unterteilung unabhängige, Kategorien eingeteilt:

- „≤ 20 mm“ und „> 20 mm“

Für den Datensatz aller Patienten (Datensatz P) wurde zur Gruppeneinteilung jeweils die Größe des größten abladiertes Tumors notiert, sofern mehr als eine Ablation pro Operation stattgefunden hat.

7.5.6 Begleiterkrankungen

Anhand der in der Patientenakte gelisteten Diagnosen wurden das Vorhandensein von Leberzirrhose (Zir.), Peritonealkarzinose, Alkoholmissbrauch (Alk.) und anderen Intoxikationen (Intox.) durch Suchterkrankungen dokumentiert. Hepatitiden wurden

sowohl in die Gruppen B, C und NASH unterteilt als auch für Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Analysen in eine Gruppe „Hepatitis Gesamt“ („H. Ges.“) zusammengefasst, die jegliche Art(en) von Hepatitis-Erkrankungen beinhaltet.

7.5.7 Zugangsweg

Dieser wurde dem OP-Bericht entnommen und in folgende Gruppen eingeteilt:

- perkutan
- laparoskopisch
- offen

7.5.8 Art der Resektion

Anhand des OP-Berichts wurde ermittelt, ob zusätzlich zur Ablation eine Resektion erfolgt ist (Gruppe „zusätzliche Resektion“), und anschließend, ob es sich dabei um eine minor- oder major-Resektion handelte. Als major wurden hierbei Eingriffe ab Resektionsgröße einer Hemihepatektomie definiert und als minor dementsprechend alle kleineren Resektionen und Resektionen anderer Organe oder Organteile. Für die Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionen wurden folgende Gruppierungen verwendet:

- zusätzliche Resektion
- keine Resektion

7.5.9 Ablationsverfahren

Das durchgeführte Ablationsverfahren wurde anhand der OP-Berichte ermittelt und notiert. Dabei wurde in drei Gruppen nach den genutzten Systemen eingeteilt:

- MWA mit AveCure©
- MWA mit Emprint™
- RFA mit angiodynamics StarBurst®

7.5.10 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen werden an der Charité – Universitätsmedizin seit 2015 anhand der Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen dokumentiert. Dabei werden fünf Grade an Komplikationen unterschieden, wobei Grad III und IV in a und b unterteilt werden.

- „Grad I: Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung, chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention (Ausnahmen: Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Diuretika, sowie Elektrolyte)
- Grad II: Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten sowie bei Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Grad III Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention
 - a: in Lokalanästhesie
 - b: in Allgemeinnarkose
- Grad IV: Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen), die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht
 - a: Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)
 - b: Multiorganversagen
- Grad V: Tod des Patienten“ (96) *Übersetzung durch die Autorin*

Dieses System wurde unter Berücksichtigung der in den Entlassungs- und Verlegungsberichten genannten postoperativen Komplikationen auch für die Patientendaten vor Einführung der Klassifikation angewendet. Für die statistische Analyse wurden aufgrund geringer Fallzahlen die folgenden zwei Gruppen gebildet:

- keine Komplikationen
- Komplikationen vorhanden

7.5.11 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Die Dauer des Aufenthalts nach der Operation unter stationären Bedingungen im Krankenhaus wurde mittels Entlassungsdatum und OP-Datum in Excel® berechnet. Für die statistischen Analysen mit Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regressionen wurden zwei Gruppen erstellt:

- ≤ 5 Tage stationärer Aufenthalt
- > 5 Tage stationärer Aufenthalt

7.5.12 Lokalrezidiv an der Ablationsstelle

Als Lokalrezidiv wurden nach Ablation neu aufgetretene Herde in unmittelbarer Nähe des Ablationsareals gewertet. Dazu zählten auch unvollständige Ablationen. Die

Dokumentation erfolgte mittels radiologischer Berichte und ggf. pathologischer Befunde anhand des Datums des Auftritts. Im Datensatz A aller Ablationen wurde im Falle eines Rezidivs das Diagnosedatum zu jedem einzelnen Herd notiert. Im Datensatz P aller Patienten wurde das Diagnosedatum des am frühesten aufgetretenen Lokalrezidivs dokumentiert. Zusätzlich wurde in SPSS® eine Statusvariable des Lokalrezidivs eingeteilt in „kein Lokalrezidiv“, „Lokalrezidiv“ und „keine Information vorliegend“ erstellt. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen am Ende des Auswertungszeitraums Statusinformationen vorlagen.

7.5.13 De novo Rezidiv

Als de novo Rezidiv wurden nach der Operation neu aufgetretene intrahepatische Herde gewertet, die weder am Ablationsareal noch am möglicherweise vorhandenen Resektionsrand lokalisiert waren. Auch neue Leberherde der sekundären Lebertumoren wurden als de novo Rezidiv gewertet. Die Dokumentation erfolgte mittels radiologischer Berichte und ggf. pathologischer Befunde ebenfalls anhand des Datums des Auftretens. Zusätzlich wurde eine Statusvariable des de novo Rezidivs mit der Einteilung „kein de novo Rezidiv“, „de novo Rezidiv“ und „keine Information vorliegend“ erstellt. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen am Ende des Auswertungszeitraums Statusinformationen vorlagen.

7.5.14 Metastasierung

Für die Metastasierung wurde der Datensatz aller Patienten nach der Grunderkrankung HCC gefiltert, da Leberherde eines kolorektalen oder anderen Karzinoms per definitionem bereits Metastasen darstellen. Als Metastasen wurden ausschließlich neu aufgetretene extrahepatische Tumormanifestationen gewertet, die nach der Operation zum ersten Mal diagnostiziert wurden. Metastasen, die vorher schon bekannt waren, wurden nicht als neue Metastase gewertet. Auch diese wurden mittels radiologischer Berichte und ggf. pathologischer Befunde mit Auftrittsdatum und Lokalisation dokumentiert. Zusätzlich wurde eine Statusvariable der Metastasierung eingeteilt in „keine Metastasierung“, „Metastasierung“ und „keine Information vorliegend“ erstellt. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen am Ende des Auswertungszeitraums Statusinformationen vorlagen.

7.5.15 Gesamtüberleben

Von allen Patienten wurde das Sterbedatum oder, wenn nicht vorhanden, das Datum der letzten Kontrolluntersuchung notiert. Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurde zusätzlich der Status zum Ende des Auswertungszeitraums in „lebend“, „verstorben“ und „keine Information vorliegend“ erfasst. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten.

Da die Begleiterkrankungen Leberzirrhose, Hepatitis B und C sowie abusiver Alkoholkonsum Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCCs darstellen (6, 7), erfolgte die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Begleiterkrankungen zusätzlich für ausschließlich HCC-Patienten.

7.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erfassten Daten inklusive der Erstellung von Grafiken erfolgte nach vorheriger Beratung durch eine Statistikerin des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie mit dem Programm SPSS®. Tabellen wurden in Microsoft®-Excel® erstellt. Relative Häufigkeiten der quantitativen Parameter in Form von Prozentsätzen wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet. Alle anderen quantitativen und qualitativen Parameter wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Die Angabe dieser numerischen Variablen erfolgte in folgender Schreibweise: Mittelwert \pm Standardabweichung (Median: ; Konfidenzintervall [KI₉₅])

Für Gruppenvergleiche zweier unabhängiger Variablen mit nominalen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test mit exakter zweiseitiger Methode verwendet. Für Gruppenvergleiche zweier unabhängiger Stichproben mit ordinalskalierten Variablen wurde der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Für Gruppenvergleiche von mehr als zwei ordinalskalierten unabhängigen Variablen wurde für alle Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Um die Gruppen im Einzelnen gegeneinander zu vergleichen wurde der paarweise Mann-Whitney-U-Test genutzt.

Die Überlebensanalysen wurden mit Kaplan-Meier erstellt. Die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde zwischen OP-Datum und dem Datum des jeweiligen Ereignisses anhand der Statusvariable (Lokalrezidiv an der Ablationsstelle, de novo Rezidiv, Metastasierung, Todesdatum oder letzte Kontrolluntersuchung) berechnet.

Patienten ohne Statusinformation („keine Information vorliegend“) wurden in den Kaplan-Meier Analysen nicht erfasst. Vergleichende Überlebensanalysen wurden mit dem paarweisen Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft. Das geschätzte mittlere Überleben der Kaplan-Meier Analysen wurden wie folgt angegeben: „Mittelwert (KI₉₅)“. Das Hazard Ratio wurde aus der Cox-Regression ermittelt und im Format „Exp(B) (KI₉₅)“ angegeben. Relative Häufigkeiten der qualitativen Parameter der Überlebensanalysen wurden ohne Nachkommastelle angegeben. Patienten, die bei der letzten Kontrolluntersuchung lebten und kein Ereignis zu verzeichnen hatten, wurden zensiert. Zur Verifizierung unabhängiger Risikofaktoren auf den Eintritt eines Ereignisses wurde die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression verwendet. Aufgrund des retrospektiven Settings dieser explorativen Datenanalyse wurde auf die Anpassung der Signifikanzwerte nach Bonferroni verzichtet. Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p \leq 0,05$ definiert.

8 Ergebnisse

Da für die Beurteilung des Gesamtüberleben, der Lokalrezidivrate sowie der de-novo-Rezidivrate auch die Einflussfaktoren, wie sie unter 7.5.1 bis 7.5.11 beschrieben sind, herangezogen wurden, werden die Ergebnisse dieser potenziellen Einflussfaktoren zuerst berichtet.

Der mittlere Nachsorgezeitraum des gesamten Patientenkollektivs betrug $33,01 \pm 28,37$ Monate (Median: 24,80 Monate; $KI_{95} = 28,17-37,86$ Monate).

8.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Es wurden die Daten von insgesamt 134 Patientenfällen untersucht. 92 dieser Patienten waren männlich (68,7%) und 42 waren weiblich (31,3%). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug $63,94 \pm 11,08$ Jahre (Median: 64,00 Jahre; $KI_{95} = 62,05-65,83$ Jahre). Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern zum Zeitpunkt der Operation ($p = 0,827$). Der jüngste Patient war 26 und der älteste Patient 87 Jahre alt. Die Altersverteilung der Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt. Die meisten Operationen fanden im Alter von 66-75 Jahren statt.

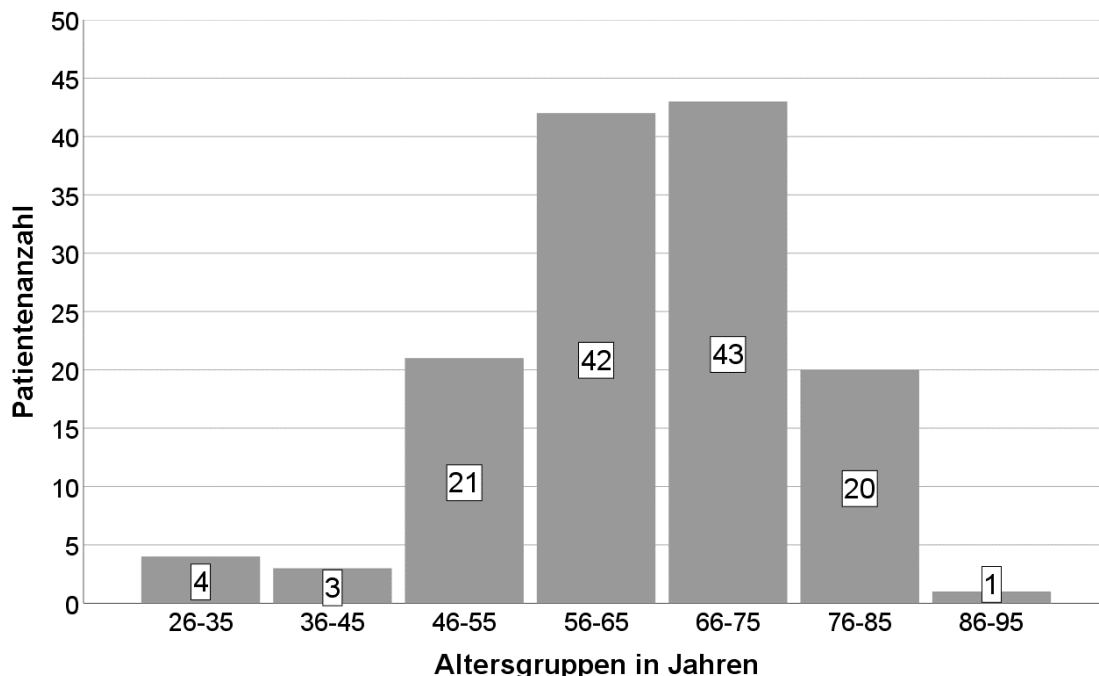


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

8.2 Grunderkrankung

Die Unterteilung der Patienten nach Grunderkrankung erfolgte in drei Gruppen:

1. HCC (n = 54 / 40,3%)
2. Kolorektales Karzinom (n = 57 / 42,5%)
3. Anderes Karzinom (n = 23 / 17,2%)

Somit handelte es sich bei Gruppe 1 um Patienten mit primären Tumoren der Leber und bei Gruppen 2 und 3 um Patienten mit sekundären Lebertumoren.

Zwischen der Grunderkrankung und dem Alter bei Operation bzw. dem Geschlecht konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,168$ bzw. $p = 0,085$). Männer waren in dieser Analyse grundsätzlich häufiger von Lebertumoren betroffen als Frauen (s. Tab 1).

Tabelle 1: Häufigkeiten Geschlecht und mittleres Alter bei Operation in Abhängigkeit der Grunderkrankung (GE)

GE	Geschlecht		Durchschnittliches Alter bei OP in Jahren		
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	Gesamt
HCC	43 / 79,6%	11 / 20,4%	66,79 ± 8,17	65,91 ± 7,52	66,61 ± 7,98
Kolorektales Karzinom	35 / 61,4%	22 / 38,6%	61,31 ± 12,93	62,95 ± 11,90	61,95 ± 12,46
anderes Karzinom	14 / 60,9%	9 / 39,1%	61,29 ± 13,98	64,67 ± 11,23	62,61 ± 12,81

8.3 Anzahl Ablationen

Insgesamt wurden 186 Thermoablationen bei 134 Patienten durchgeführt. Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Thermoablationen pro Patient. Bei 72,4% der Patienten wurde ein einzelner Knoten ablatiert. Eine Thermoablation von drei oder mehr Herden zeigte sich in 8,2% der Fälle.

Unterteilt nach Grunderkrankungen wurden 83 Herde eines kolorektalen Karzinoms, 69 Herde eines HCCs und 34 Herde anderer Karzinome ablatiert (s. Tab. 3). Zwischen der Anzahl ablatierter Herde und der Grunderkrankung bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,565$).

Tabelle 2: Anzahl Ablationen pro Patient und Grunderkrankung

Anzahl Ablationen	Grunderkrankung			Anzahl Patienten (n = 134)	Anteil am Gesamtkollektiv
	HCC	Kolorektale Metastasen	Andere Metastasen		
1	41	41	15	97	72,4%
2	11	9	6	26	19,4%
3	2	5	1	8	6,0%
4	0	1	1	2	1,5%
5	0	1	0	1	0,7%

8.4 Tumorlokalisierung abladiertes Herde in den Lebersegmenten

Die abladierten Herde befanden sich zu 58,6% in der rechten Leberhälfte in den Segmenten V, VI, VII und VIII. 37,1% der Läsionen waren in der linken Leberhälfte (Seg. I, II, III, IVa und IVb) und 4,3% in beiden Leberhälften lokalisiert. Die Verteilung der HCC-Herde und Metastasen anderer Karzinome in den einzelnen Segmenten oder Segmentkombinationen entsprach in etwa der des Gesamtkollektivs. Abladierte kolorektale Metastasen fanden sich, anders als die Herde der anderen beiden Gruppen, insbesondere in den Segmenten IVa, IVb und VII. Die genaue Verteilung der Segmente (Seg.) und Segmentkombinationen in Abhängigkeit der Grunderkrankung kann Tabelle 3 entnommen werden. Unterteilt nach Patienten konnte ermittelt werden, dass 79 (59,0%) Patienten Tumore(n) in der rechten Leber, 39 (29,1%) in der linken Leber und 16 (11,9%) in beiden Leberhälften hatten.

Tabelle 3: Verteilung der Thermoablationen nach Lebersegment(-kombination) und Grunderkrankung

GE \ Seg.	1	2	3	4a	4b	5	6	7	8	2/3	2/4a	4a/8	4b/5	5/6	5/8	6/7	7/8	Ges.
HCC	0	6	6	3	3	5	9	7	17	1	1	2	0	2	2	4	1	69
KRK	0	9	6	12	12	4	5	13	6	1	1	4	0	0	1	4	5	83
Anderes Karzinom	0	1	3	0	3	3	5	4	8	1	0	1	1	0	1	2	1	34
Gesamt	0	16	15	15	18	12	19	24	31	3	2	7	1	2	4	10	7	186

8.5 Größe thermoabladiertes Tumoren

Der Mittelwert der Größe aller abladierten Tumoren betrug $16,70 \pm 9,02$ mm. Herde des HCCs waren im Mittel signifikant größer als die Metastasen kolorektaler ($p < 0,001$) und anderer Karzinome ($p < 0,001$). Zwischen den Größen kolorektaler Metastasen und Metastasen anderer Karzinome bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,077$). Eine

genaue Übersicht der mittleren Tumorgrößen ist in Tabelle 4 dargestellt. Wir konnten zudem aufzeigen, dass abladierte Herde der rechten Leberhälfte signifikant größer waren als die der linken Leberhälfte ($p = 0,022$).

Tabelle 4: Tumorgrößen in mm in Abhängigkeit der Grunderkrankung

Grunderkrankung	mittlere Größe	Median	KI ₉₅	Min.	Max.	n
HCC	20,94 ± 8,91	20	18,80-23,08	6	51	69
Kolorektales Karzinom	14,90 ± 8,41	14	13,07-16,74	3	56	83
Anderes Karzinom	12,50 ± 7,27	10	9,96-15,04	4	35	34
Gesamt	16,70 ± 9,02	15	15,40-18,01	3	56	186

8.6 Begleiterkrankungen

Als häufigste Begleiterkrankung lag die Leberzirrhose bei 38,1% ($n = 51$) der Patienten vor. Alkoholabusus und Hepatitiden jeglicher Art waren seltener und kamen insgesamt bei 20,1% ($n = 27$) bzw. 16,4% ($n = 22$) der Patienten vor. Die Begleiterkrankungen fanden sich vor allem bei Patienten mit HCC. Lediglich drei Patienten mit Lebermetastasen wiesen eine Leberzirrhose auf. Keiner der Patienten mit Lebermetastasen war an Hepatitis erkrankt. Eine genauere Übersicht dieser Daten bietet Tabelle 5. Von 27 Patienten mit abusivem Alkoholabusus in der Anamnese fand sich bei 26 dieser Patienten eine Leberzirrhose. Die weiteren Begleiterkrankungen mit einer Stichprobenzahl $n < 10$ wurden im Folgenden nicht weiter in die statistische Analyse miteinbezogen.

Tabelle 5: Häufigkeiten der Begleiterkrankungen in Abhängigkeit der Grunderkrankung

		Zirrhose				Hepatitiden			
		Peritoneal- karzinose	Alkohol- abusus	andere Intox.	H Ges.	NASH	Hep. B	Hep. C	
Gesamt	nein	83	133	107	131	112	129	125	121
	ja	51	1	27	3	22	5	9	13
HCC	nein	6	54	28	51	32	49	45	41
	ja	48	0	26	3	22	5	9	13
KRK	nein	55	56	57	57	57	57	57	57
	ja	2	1	0	0	0	0	0	0
Anderes Karzinom	nein	22	23	22	23	23	23	23	23
	ja	1	0	1	0	0	0	0	0

8.7 Zugangsweg

Das häufigste Vorgehen in 134 Ablationen war die laparoskopische Operation (n = 65). Der perkutane (n = 32) und offene (n = 37) Zugangsweg wurden seltener genutzt. Wir konnten eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Zugangsweg und der zugrundeliegenden Erkrankung feststellen (p = 0,004). Das Balkendiagramm in Abbildung 4 stellt dies grafisch dar. Es ist zu erkennen, dass bei sekundären Lebertumoren häufiger das offene Vorgehen zur Ablation verwendet wurde als beim HCC. Das HCC dagegen wurde am häufigsten im laparoskopischen Vorgehen ablatiert.

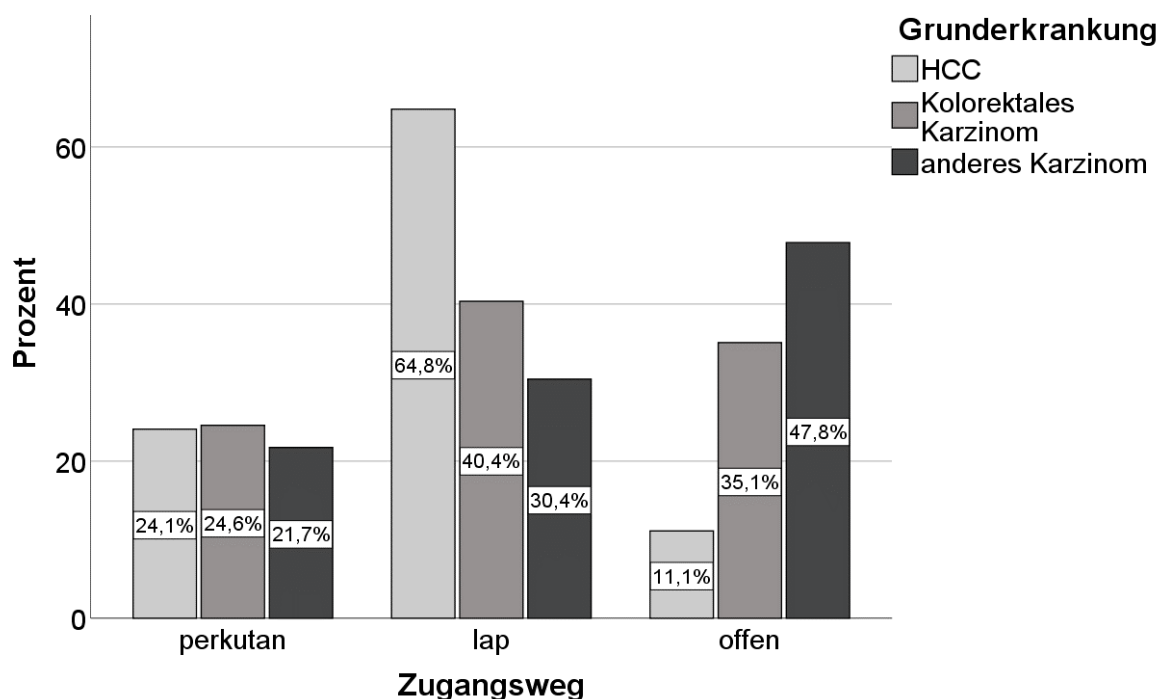


Abbildung 4: Anteil der jeweiligen Grunderkrankungen pro Zugangsweg

In der statistischen Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Resektion und dem genutzten Zugangsweg ermittelt werden (p < 0,001). Eine Leberteilresektion wurde nie im perkutanen Vorgehen sondern lediglich im laparoskopischen und offenen Ansatz durchgeführt. Eine alleinige Ablation (n = 55) wurde stets im perkutanen (n = 30) oder laparoskopischen (n = 25) Verfahren adressiert.

Der Zugangsweg war zudem statistisch signifikant von der Größe der ablatierten Läsionen abhängig (p < 0,001). Wie Abbildung 5 zeigt, waren perkutan thermoablatierte Leberläsionen signifikant größer als laparoskopisch (p = 0,004) oder

offen ($p < 0,001$) behandelte Herde. Laparoskopisch adressierte Tumoren waren signifikant größer als offen adressierte ($p = 0,019$). Die mittleren Größen thermoabladiertes Läsionen lagen bei $20,31 \pm 7,63$ (Median: 20,00; KI₉₅ = 18,12-22,50) mm (perc.), $16,57 \pm 9,07$ (Median: 15,00; KI₉₅ = 14,59-18,55) mm (lap.) und $13,65 \pm 9,07$ (Median: 12,00 KI₉₅ = 11,17-16,12) mm (offen). Das Alter bei Operation stellte keinen signifikanten Einflussfaktor auf den Zugangsweg dar ($p = 0,161$).

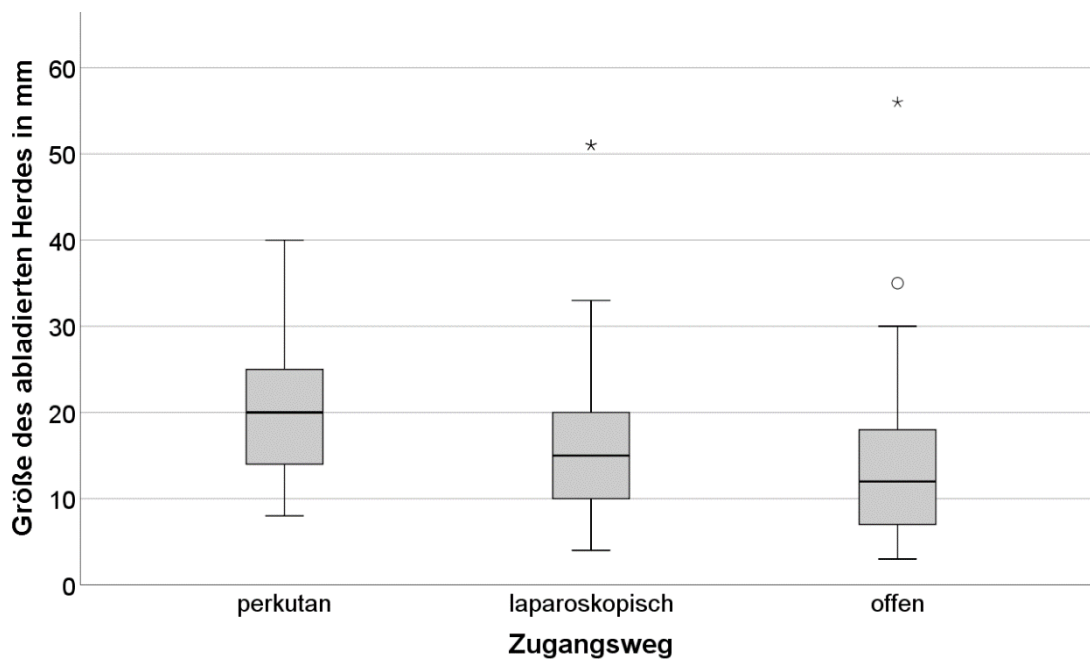


Abbildung 5: Mittlere Größe abladierter Läsionen in Abhängigkeit des Zugangswegs

Zwischen der Begleiterkrankung Leberzirrhose und dem genutzten Zugangsweg wurde ein signifikanter Zusammenhang ermittelt ($p < 0,001$). Patienten, welche offen operiert wurden, hatten signifikant seltener eine Leberzirrhose als Patienten, die perkutan ($p = 0,004$) oder laparoskopisch ($p < 0,001$) operiert wurden. Zwischen perkutaner und laparoskopischer Operation konnte in Bezug auf eine Leberzirrhose kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,131$). Für eine genaue Übersicht der Anzahl Zirrhosepatienten pro Zugangsweg siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Anzahl Patienten mit Leberzirrhose pro Zugangsweg

		Zugangsweg			Gesamt
		perc.	lap.	offen	
Leberzirrhose	nein	20 / 62,5%	29 / 44,6%	34 / 91,9%	83 / 61,9%
	ja	12 / 37,5%	36 / 55,4%	3 / 8,1%	51 / 38,1%

Auch zwischen dem Zugangsweg und einem abusivem Alkoholkonsum konnte ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,026$). Patienten, welche offen operiert wurden hatten signifikant seltener Alkoholabusus zu verzeichnen als Patienten mit laparoskopischer ($p = 0,008$) Operation. Zwischen perkutan und laparoskopischem ($p = 0,627$) und perkutan und offenem ($p = 0,71$) Vorgehen konnte in Bezug auf einen Alkoholabusus kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Für eine genauere Darstellung der Anzahl Patienten mit Alkoholmissbrauch pro Zugangsweg siehe Tab. 7.

Tabelle 7: Anzahl Patienten mit Alkoholabusus pro Zugangsweg

		Zugangsweg			Gesamt
		perc.	lap.	offen	
Alkoholabusus	nein	25 / 78,1%	47 / 72,3%	35 / 94,6%	107 / 79,9%
	ja	7 / 21,9%	18 / 27,7%	2 / 5,4%	27 / 20,1%

Zwischen dem Zugangsweg und Hepatitis C konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,038$). Patienten, welche offen versorgt wurden hatten signifikant seltener Hepatitis C als Patienten mit laparoskopischer Operation ($p = 0,013$). Zwischen perkutanem und laparoskopischem ($p = 0,535$) sowie zwischen perkutanem und offenem ($p = 0,095$) Zugangsweg konnte in Bezug auf Hepatitis C kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Für eine genauere Ansicht der Anzahl Patienten mit Hepatitis-C-Infektion pro Zugangsweg siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Anzahl Patienten mit Hepatitis-C-Infektion pro Zugangsweg

		Zugangsweg			Gesamt
		perc.	lap.	offen	
Hepatitis C	nein	29 / 90,6%	55 / 84,6%	37 / 100,0%	121 / 90,3%
	ja	3 / 9,4%	10 / 15,4%	0 / 0,0%	13 / 9,7%

8.8 Art der Resektion

Es zeigte sich zudem eine signifikante Abhängigkeit von der Art der Resektion und der Grunderkrankung ($p < 0,001$). Bei HCC-Läsionen wurde signifikant häufiger eine Ablation ohne zusätzliche Resektion durchgeführt als bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms ($p < 0,001$). Zudem wurden bei HCC-Herden ebenfalls häufiger alleinige Ablationen durchgeführt als bei Metastasen anderer Karzinome ($p = 0,001$). Tabelle 9 zeigt die genaue Verteilung der Art der Resektion unterteilt nach Grunderkrankungen.

Tabelle 9: Art der Resektion pro Patient in Abhängigkeit der Grunderkrankung

		ohne Resektion	mit Resektion		
			gesamt	minor	major
Grunderkrankung	HCC	36	18	14	4
	Kolorektales Karzinom	13	44	36	8
	anderes Karzinom	6	17	14	3
Anzahl Patienten		55	79	64	15

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Resektion und den Begleiterkrankungen Leberzirrhose ($p < 0,001$), Hepatitis C ($p = 0,020$) und Alkoholabusus ($p = 0,030$) festgestellt werden. Patienten mit minor- ($p < 0,001$) und major-Resektion ($p = 0,018$) litten signifikant seltener an Leberzirrhose als Patienten, bei welchen keine zusätzliche Resektion vorgenommen wurde. Patienten mit minor-Resektion hatten signifikant seltener Hepatitis C als Patienten ohne Resektion ($p = 0,036$). Patienten mit minor-Resektion hatten signifikant seltener Alkoholabusus in der Anamnese als Patienten ohne Resektion ($p = 0,044$). Tabelle 10 stellt die Häufigkeiten der Grundlage dieser Erkenntnisse dar.

Tabelle 10: Anzahl der Resektionsarten In Abhängigkeit der Begleiterkrankungen

		Alkoholabusus			Hep. C			Zirrhose		
		nein	ja	ges.	nein	ja	ges.	nein	ja	ges.
Art der Resektion	keine	38	17	55	45	10	55	20	35	55
	minor	55	9	64	61	3	64	52	12	64
	major	14	1	15	15	0	15	11	4	15
	gesamt	107	27	134	121	13	134	83	51	134

8.9 Ablationsverfahren

Bei 186 Ablationen wurden 175 MWAs und 10 RFAs durchgeführt. Bei einem Eingriff konnte das Ablationsverfahren aufgrund fehlender Dokumentation nicht ermittelt werden (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Häufigkeiten der genutzten Ablationssysteme

Ablationsverfahren		n
MWA	AveCure©	128
	Emprint™	47
RFA	StarBurst®	10
Fehlend		1
Gesamt		186

8.10 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei 31 Patienten (23,1%) des Gesamtkollektivs (n = 134) auf. Unter Betrachtung von ausschließlich Mikrowellenablationen (n = 126) traten bei 30 Patienten (23,8%) Komplikationen auf. Am häufigsten lag dabei im Gesamtkollektiv die Notwendigkeit zur erneuten Intervention in Lokalanästhesie (Grad IIIa) vor. Diese beinhalteten Abszesse im Operationsbereich (n = 5), Pleuraergüsse (n = 2), Pneumothoraces (n = 2), ein Vorhofflimmern, welches Kardioversion erforderte (n = 1), eine Pankreasfistel (n = 1) und eine ausgeprägte Wundheilungsstörung (n = 1). Grad-IIIb-Komplikationen (operative Revision) bestanden aus einem mechanischen Ileus (n = 1) und einer Cholezystitis (n = 1), welche in Allgemeinanästhesie behandelt werden mussten. Als Grad IVa-Komplikation wurde ein postoperatives Nierenversagen (n = 1) nach einer Ablation mit zusätzlicher Teilresektion des Darms identifiziert. Zwei Patienten erlitten eine Grad V Komplikation. Sie verstarben postoperativ an einem hämorrhagischen Schock durch eine Blutung nach laparoskopischer Ablation bzw. an einem septischen Multiorganversagen durch Aspirationspneumonie nach Ablation mit kombinierter offener Rektumresektion. Beide Patienten mit Grad-V-Komplikationen waren weiblich. Darüber hinaus erlitten acht Patienten Grad I und sieben Patienten Grad II Komplikationen. Die häufigste Grad-I-Komplikation war die Wundheilungsstörung (n = 3). Es traten außerdem ein Restspitzenpneumothorax (n = 1), ausgeprägte postoperative Nausea und Erbrechen (n = 1), ein Bauchdeckenhämatom (n = 1), hyperaktives Delir (n = 2) und ein Glottisödem (n = 1) auf. Die Grad-II-Komplikationen bestanden aus Infekten (n = 3), Harnverhalten (n = 2), einem intraoperativen AV-Block (n = 1) und einer Anämie mit Transfusionsbedarf (n = 1). Eine Verteilung der Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen zeigt Tabelle 12.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten jeglicher Art postoperativer Komplikationen war bei offenem Vorgehen signifikant höher als bei perkutanen ($p < 0,001$) und laparoskopischen ($p = 0,044$) Eingriffen. Auch zwischen perkutaner und laparoskopischer Operation konnten signifikant mehr Komplikationen bei dem laparoskopischen Zugangsweg nachgewiesen werden ($p = 0,005$). Unter alleiniger Betrachtung der Ablationen ohne zusätzliche Resektion fanden sich keinerlei Komplikationen nach perkutaner Intervention und 16,0% (4 von 25) Komplikationen nach laparoskopischer Ablation. In dieser Kohorte zeigten sich signifikant mehr

postoperative Komplikationen im laparoskopischen Vorgehen im Vergleich zum perkutanen ($p = 0,037$).

Tabelle 12: Häufigkeiten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit des Zugangsweg und der Art der Resektion

Postoperative Komplikation	n	Anteil	Zugangsweg			Art der Resektion			Grunderkrankung		
			perc.	lap.	offen	keine	minor	major	HCC	KRK	and.
keine	103	76,9%	32	50	21	51	42	10	43	45	15
Grad I	8	6,0%	0	1	7	1	7	0	2	2	4
Grad II	7	5,2%	0	5	2	1	4	2	2	4	1
Grad IIIa	11	8,2%	0	7	4	1	7	3	4	4	3
Grad IIIb	2	1,5%	0	1	1	0	2	0	1	1	0
Grad IVa	1	0,7%	0	0	1	0	1	0	1	0	0
Grad IVb	0	0,0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad V	2	1,5%	0	1	1	1	1	0	1	1	0
Gesamt	134	100,0%	32	65	37	55	64	15	54	57	23

Auch zwischen der Art der Resektion und dem Auftreten postoperativer Komplikationen konnte ein Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,001$). Nach minor- ($p < 0,001$) und major-Resektion ($p = 0,018$) traten signifikant mehr postoperative Komplikationen auf als nach einer Ablation ohne zusätzliche Resektion. Zwischen minor- und major-Resektion und dem Auftreten postoperativer Komplikationen bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 1,000$).

Zwischen den Geschlechtern konnte kein Unterschied bezüglich des Auftretens jeglicher Art postoperativer Komplikationen ermittelt werden ($p = 0,378$). Auch zwischen den Grunderkrankungen und dem Auftreten von Komplikationen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,370$). Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation beeinflusste das Auftreten von Komplikationen ebenfalls nicht ($p = 0,535$).

8.11 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts im Krankenhaus betrug im Gesamtkollektiv $6,92 \pm 6,77$ (Median: 5,00; $KI_{95} = 5,76-8,07$) Tage. Patienten, welche perkutan behandelt wurden, konnten signifikant früher das Krankenhaus verlassen als jene, die laparoskopisch ($p < 0,001$) oder offen ($p < 0,001$) operiert wurden. Auch Patienten mit laparoskopischem Zugangsweg hatten eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer nach der Operation als jene mit offenem Zugangsweg ($p < 0,001$).

(s. Abb. 6). Die genauen Daten der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des Zugangsweges können Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit des Zugangswegs

Zugangsweg	Mittlere Dauer	Median	KI ₉₅	Min.	Max.	n
perc.	2,56 ± 3,34	1,5	1,36-3,77	1	17	32
lap.	6,31 ± 4,95	5,0	5,08-7,53	1	23	65
offen	11,76 ± 8,63	8,0	8,88-14,63	3	44	37

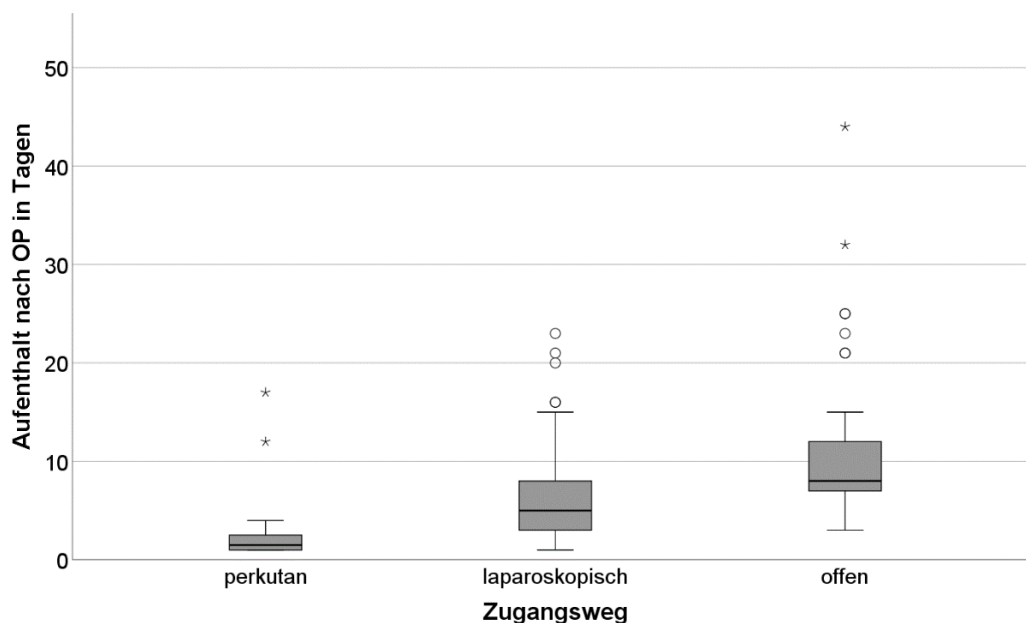


Abbildung 6: Postoperative Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des Zugangswegs

Die Aufenthaltsdauer nach der Operation war nach einem major- ($p < 0,001$) oder minor-Eingriff ($p < 0,001$) signifikant länger als nach einer Ablation ohne Resektion (s. Abb. 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer nach einer minor- und major-Operation bestand nicht ($p = 0,171$). Die genauen Werte der Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der Art der Resektion können in Tabelle 14 eingesehen werden.

Tabelle 14: Postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen in Abhängigkeit der Art der Resektion

Art der Resektion	Mittlere Dauer	Median	KI ₉₅	Min.	Max.	n
keine	2,82 ± 3,82	2,0	1,79-3,85	1	23	55
minor	9,45 ± 6,78	7,0	7,76-11,15	3	44	64
major	11,13 ± 7,61	8,0	6,92-15,34	5	32	15

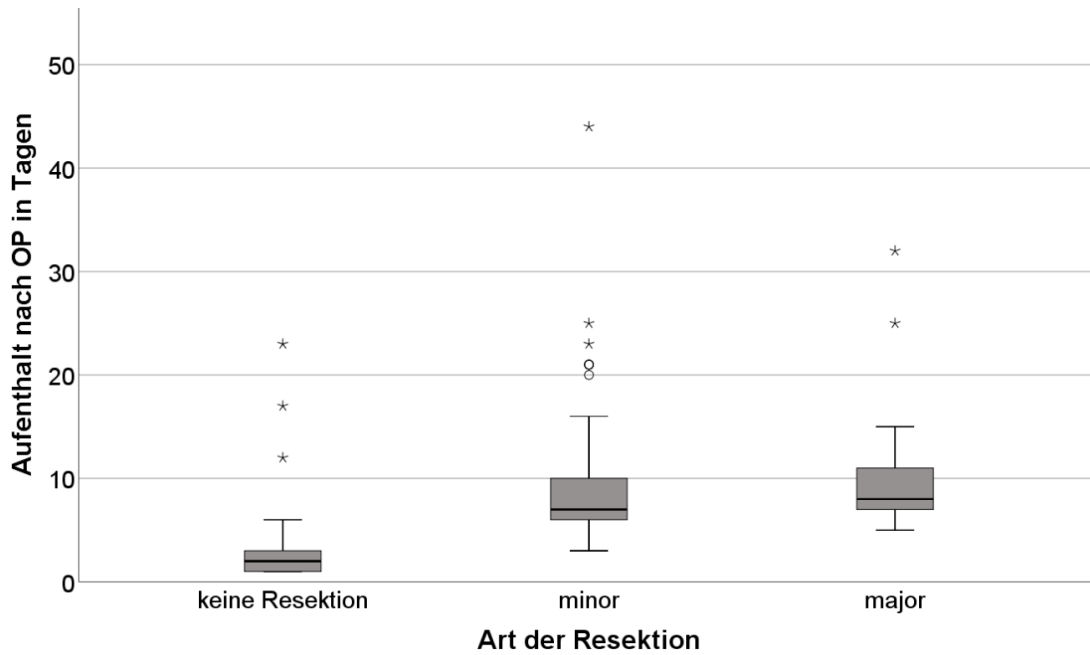


Abbildung 7: Postoperative Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit der Art der Resektion

8.12 Gesamtüberleben nach Ablation

Von 134 Patienten starben 63 Patienten (47,0%) während des ausgewerteten Zeitraums. 30 Patienten (22,4%) lebten am Ende des Analysezeitraums. Von 41 Patienten (30,6%) konnten keine vollständigen Daten erhoben werden.

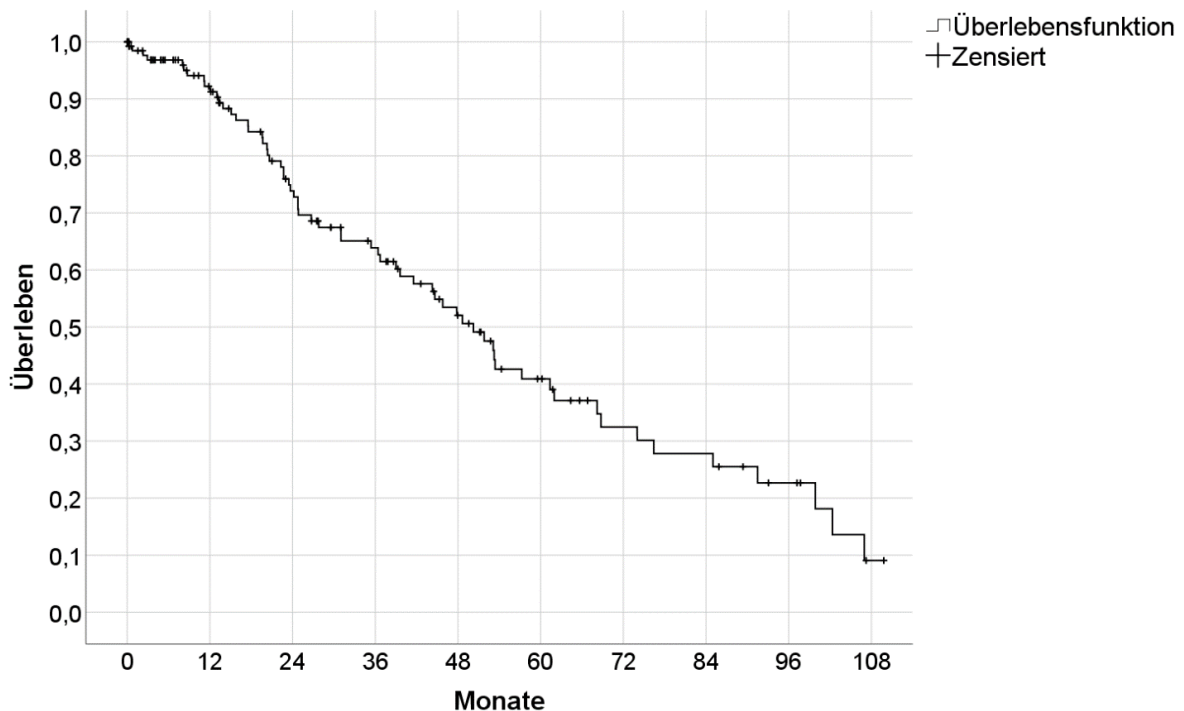


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Ablation

Insgesamt lebten 23 Patienten (17,16%) länger als fünf Jahre nach der Operation. Das Überleben nach einem, zwei, drei und fünf Jahren lag bei 92%, 74%, 64% und 41% (s. Abb. 8). Das mittlere Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier lag bei 55,09 (Median: 50,23; KI₉₅ = 47,52-62,66) Monaten.

8.12.1 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach Ablation

8.12.1.1 Alter

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben „< 70 Jahre“ und „> 70 Jahre“ nachgewiesen werden ($p = 0,747$).

8.12.1.2 Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben festgestellt werden ($p = 0,575$).

8.12.1.3 Grunderkrankung

Die Grunderkrankungen HCC, kolorektales Karzinom sowie andere Karzinome zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (HCC und. KRK ($p = 1,000$); HCC und. andere Karzinome ($p = 0,127$); KRK und andere Karzinome ($p = 0,181$)) (s. Abb. 9).

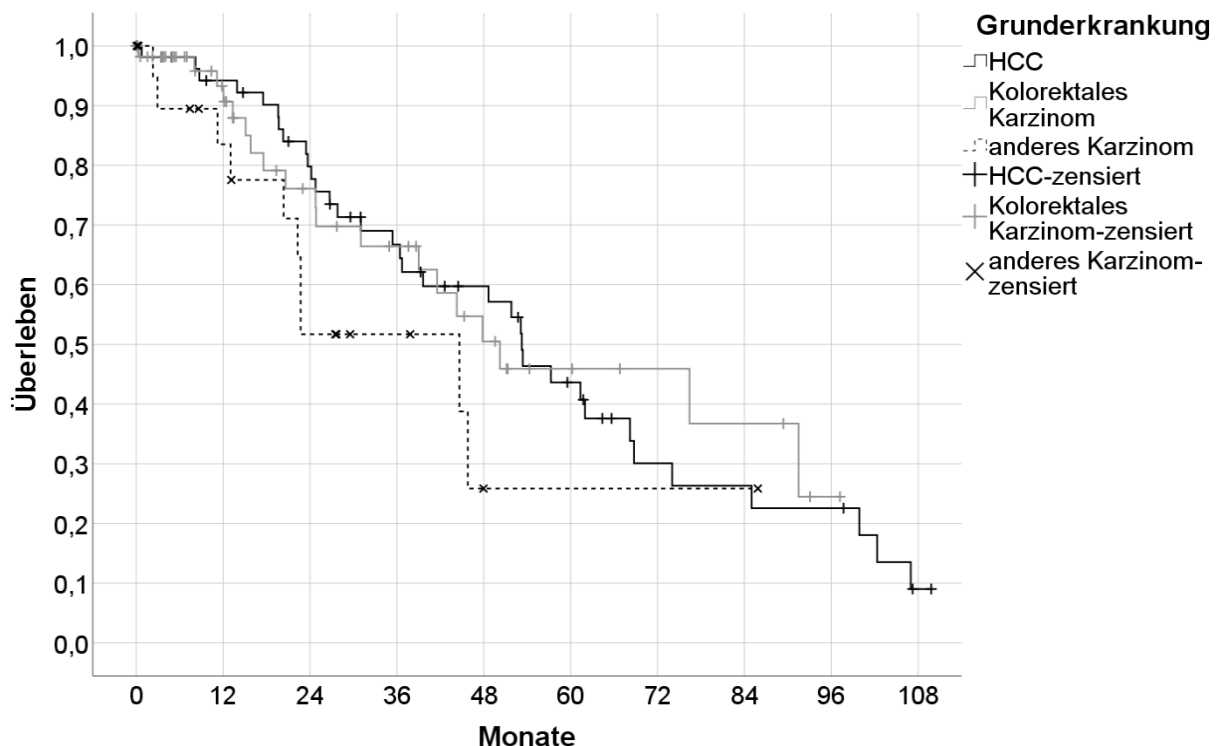


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung

8.12.1.4 Anzahl Ablationen

Das Überleben nach multiplen Ablationen war im Vergleich zum Überleben mit einer einzelnen Ablation um den Faktor 1,84 (KI₉₅ = 1,08-3,16) schlechter ($p = 0,024$). Dieses Ergebnis konnte in der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression als unabhängige Einflussvariable bestätigt werden ($p = 0,029$; $\text{Exp}(B) = 1,83$; KI₉₅ = 1,07-3,13). Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier mit einer Ablation lag bei 59,97 (KI₉₅ = 51,31-68,62) und das mit mehreren Ablationen bei 41,66 (KI₉₅ = 27,79-55,52) Monaten. Das 1-, 2-, 3- und 5-Jahres-Überleben betrug mit einer Ablation 93%, 82%, 73% und 47% und mit multiplen Ablationen 90%, 52%, 41% und 23% (s. Abb. 10).

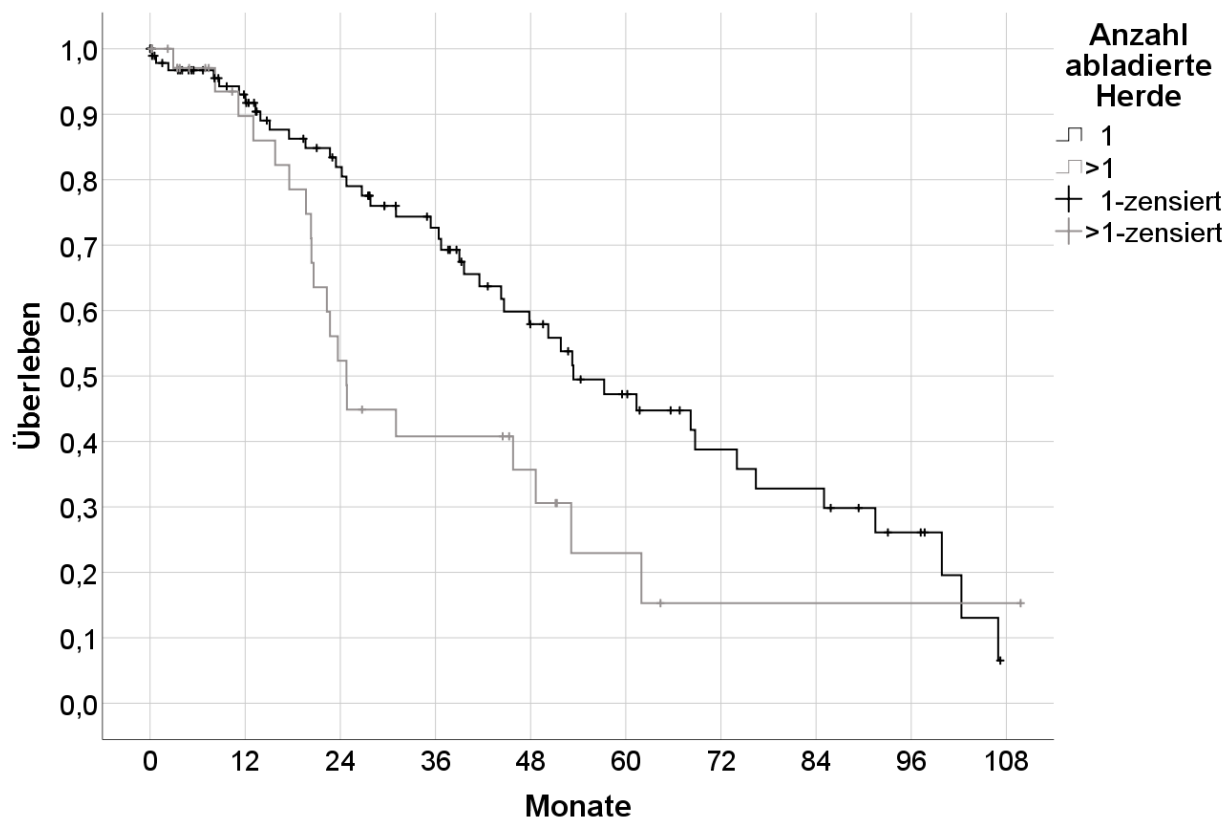


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl abladierter Herde

8.12.1.5 Tumorlokalisation abladierter Herde in den Leberhälften

Die Lokalisation der abladierter Herde in den einzelnen Leberhälften zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben auf (rechte und linke Leberhälfte ($p = 0,138$); rechte Leberhälfte und beide Leberhälften ($p = 0,310$); linke Leberhälfte und beide Leberhälften ($p = 0,863$)).

8.12.1.6 Größe thermoabladiertes Tumoren

Die Tumorgöße zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zwischen den Gruppen „ ≤ 30 mm“ und „ > 30 mm“ lag p bei 0,738 und zwischen den Gruppen „ ≤ 20 mm“ und „ > 20 mm“ bei p = 0,432. Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier betrug 56,57 (KI₉₅ = 46,79-66,34) Monate in der „ ≤ 20 mm“-Gruppe und 51,74 (KI₉₅ = 39,78-63,69) Monate in der „ > 20 mm“-Gruppe. In der Gruppe „ ≤ 30 mm“ lag es bei 54,74 (KI₉₅ = 47,14-62,33) und in der Gruppe „ > 30 mm“ bei 46,57 (KI₉₅ = 21,33-71,81) Monaten (s. Abb. 11 und 12).

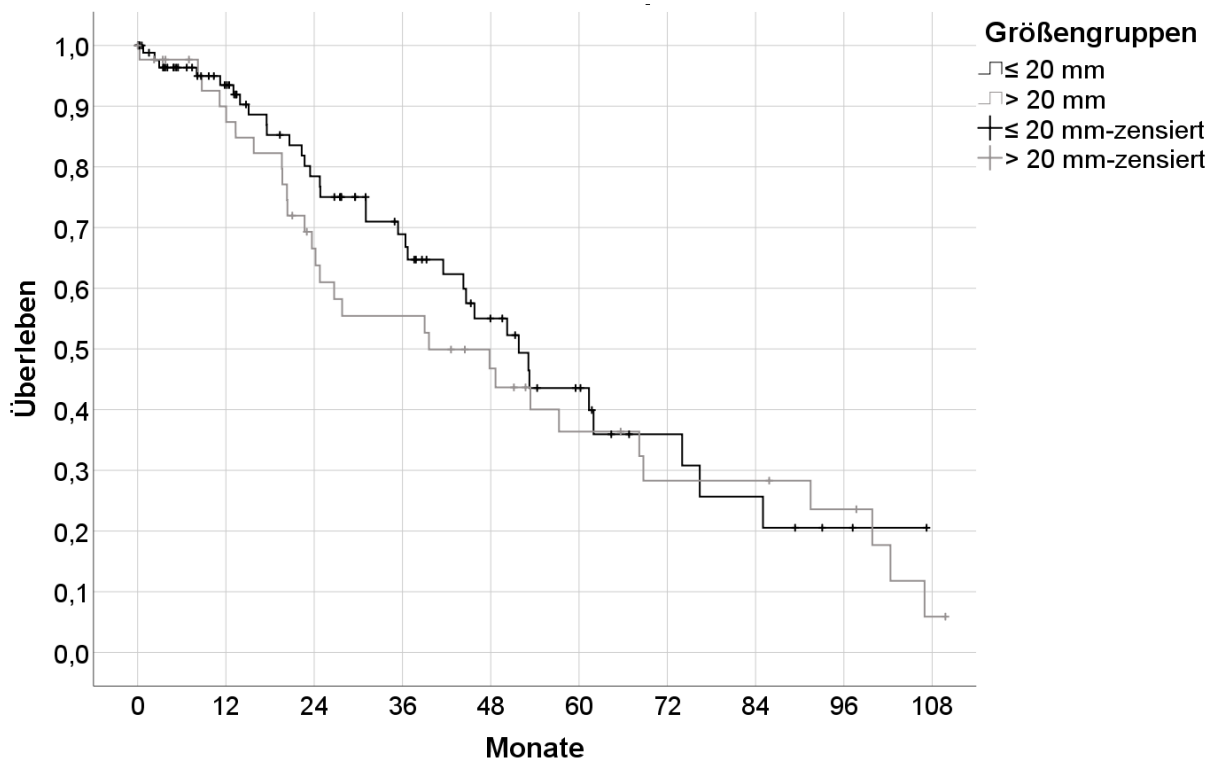


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgößengruppen: „ ≤ 20 mm“ und „ > 20 mm“

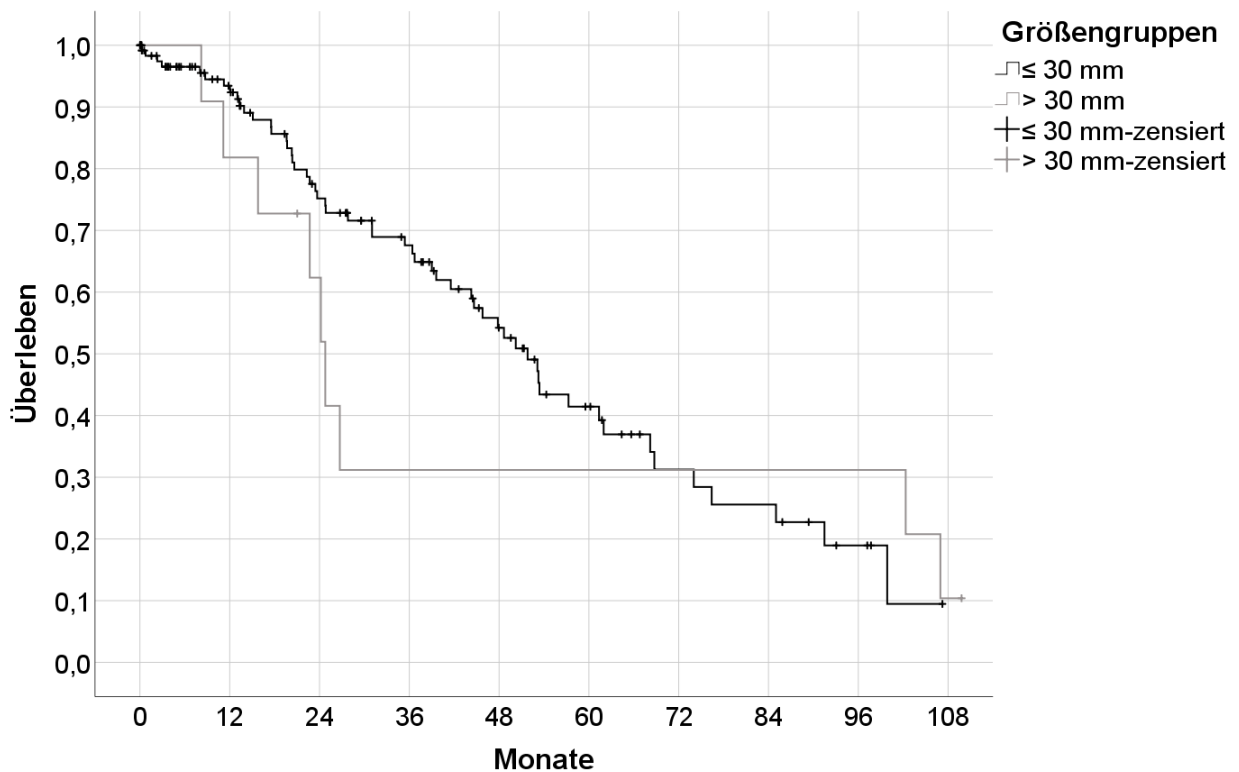


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgrößengruppen: „≤ 30 mm“ und „> 30 mm“

8.12.1.7 Begleiterkrankungen

Die Diagnose Hepatitis C zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,672$). In der Subgruppe der HCC-Patienten zeigte Hepatitis C ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,827$).

Die Gruppierung aller Hepatitiden im Gesamtkollektiv veränderte das Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs nicht signifikant ($p = 0,113$). In der Subgruppe der HCC-Patienten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,119$).

Abusiver Alkoholkonsum führte im Gesamtkollektiv der Patienten zu einem um den Faktor 1,92 ($KI_{95} = 1,12-3,28$) schlechterem Überleben als kein Alkoholabusus ($p = 0,016$). Dieses Ergebnis konnte die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression als unabhängigen Einflussfaktor bestätigen ($p = 0,020$; $\text{Exp}(B) = 1,90$; $KI_{95} = 1,11-3,26$). Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier ohne Alkoholabusus betrug 61,18 ($KI_{95} = 51,71-70,64$) und mit schädlichem Alkoholkonsum 41,00 ($KI_{95} = 31,89-50,11$) Monate. Das 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-Überleben lag ohne Abusus bei 92%, 74%, 67% und 48% und mit Abusus bei 93%, 72%, 55% und 23% (s. Abb. 13)

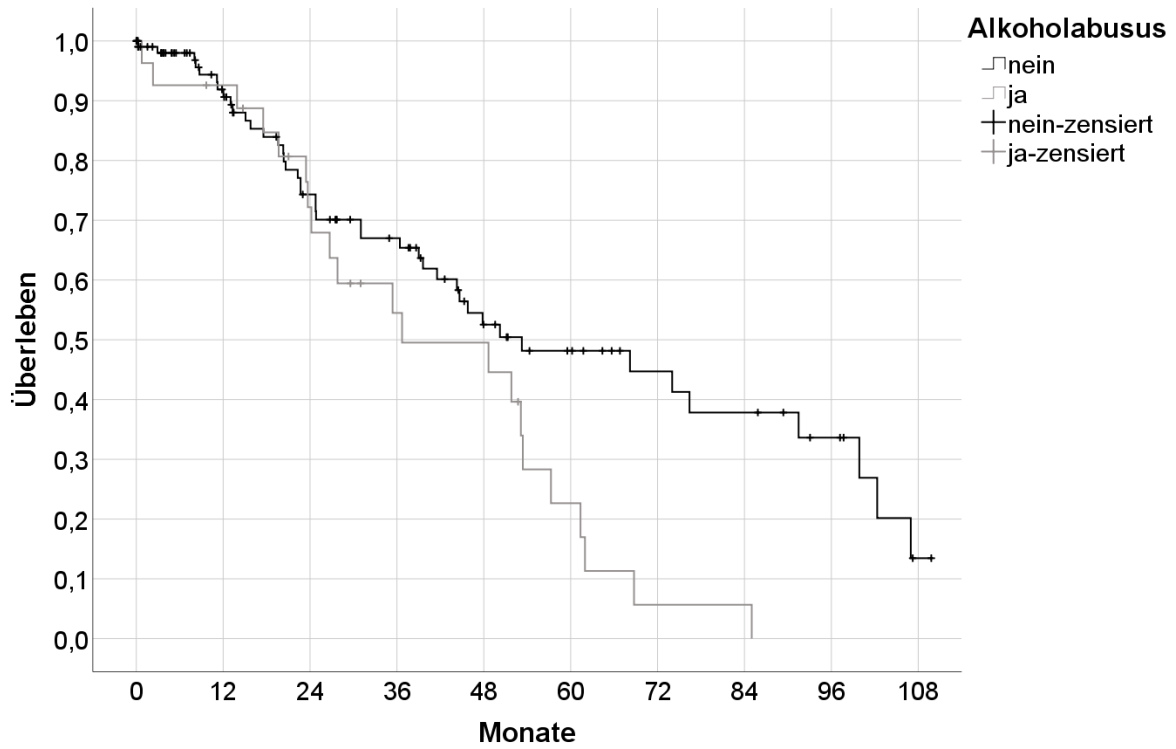


Abbildung 13: Gesamtüberleben nach Ablation nach Alkoholabusus (Gesamtkollektiv)

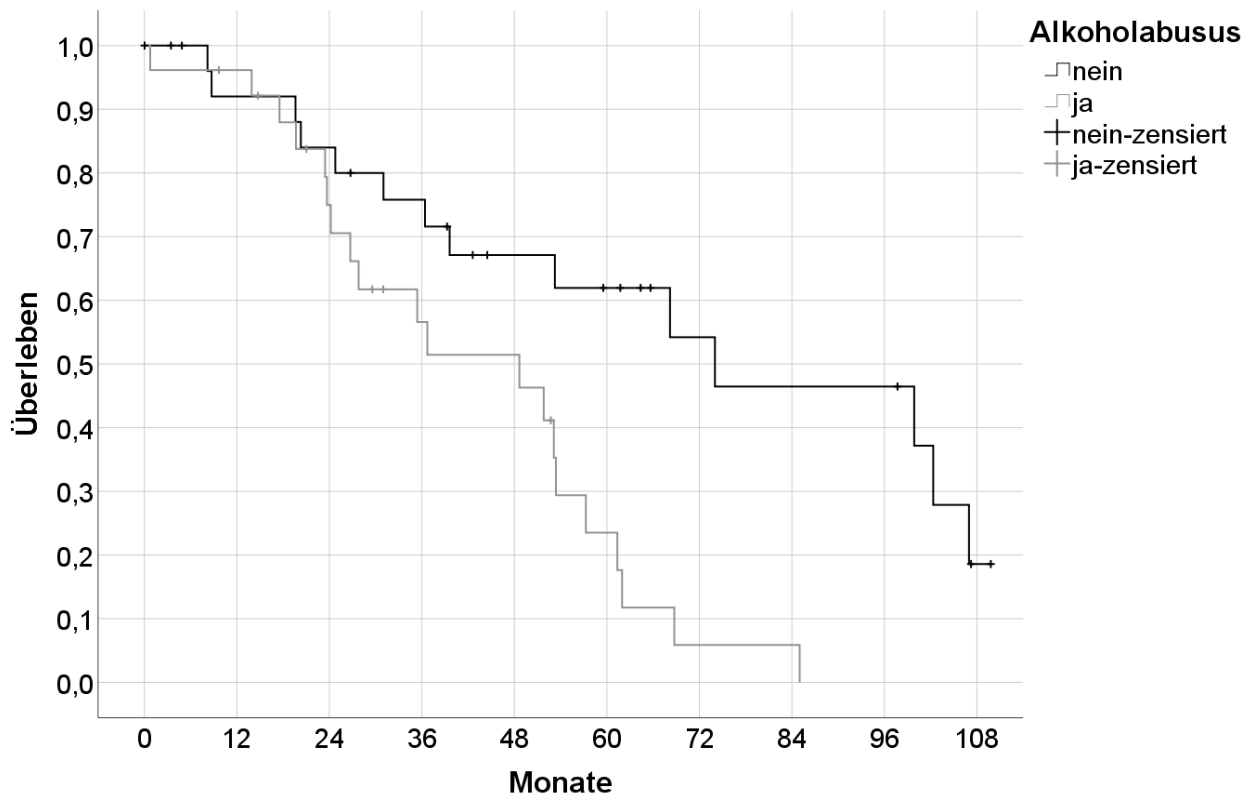


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Ablation nach Alkoholabusus (HCC-Patienten)

In der Subgruppe der HCC-Patienten war das Überleben mit Alkoholabusus um den Faktor 3,12 (KI₉₅ = 1,46-6,67) schlechter als ohne ($p = 0,002$). Dieses Ergebnis konnte die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression als unabhängige Einflussvariable bestätigen ($p = 0,001$; $\text{Exp}(B) = 4,83$; KI₉₅ = 1,97-11,83). Das mittlere Überleben nach Kaplan-Meier ohne abusiven Alkoholkonsum lag bei 70,77 (KI₉₅ = 55,33-86,20) und mit Alkoholabusus bei 42,49 (KI₉₅ = 33,52-51,46) Monaten. Das 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-Überleben lag ohne Abusus bei 92%, 84%, 76% und 62% und mit Abusus bei 96%, 75%, 57% und 24% (s. Abb. 14).

Eine vorliegende Leberzirrhose führte im Gesamtkollektiv zu keiner signifikanten Verschlechterung des Überlebens ($p = 0,323$).

8.12.1.8 Zugangsweg

Der operative Zugangsweg stellte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben dar (perkutan und laparoskopisch ($p = 0,756$); perkutan und offen ($p = 0,804$); laparoskopisch und offen ($p = 0,439$)).

8.12.1.9 Resektion

In folgender Analyse werden minor- und major-Resektionen als Gruppe „zusätzliche Resektion“ zusammengefasst. Eine zusätzliche Resektion zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,157$).

8.12.1.10 Ablationsverfahren

Zwischen den zwei untersuchten MWA-Systemen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens festgestellt werden ($p = 0,705$).

8.12.1.11 Postoperative Komplikationen

Das Auftreten postoperativer Komplikationen beeinflusste das Gesamtüberleben nicht signifikant ($p = 0,838$).

8.12.1.12 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Zwischen den zwei Gruppen „ ≤ 5 Tage stationärer Aufenthalt“ und „ > 5 Tage stationärer Aufenthalt“ konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens ermittelt werden ($p = 0,823$).

8.13 Lokalrezidiv an der Ablationsstelle

Von 186 abladierten Herden konnte bei 143 Herden das Outcome ermittelt werden. Davon entwickelten 40 (28,0%) ein Lokalrezidiv. Von den 40 Lokalrezidiven entwickelten sich sechs bei Frauen und 34 bei Männern. Bei 103 abladierten Herden (72,0%) entwickelte sich kein Lokalrezidiv. Für die restlichen 43 Ablationen konnte keine Rezidivrate ermittelt werden, da keine Statusinformationen vorlagen. Die mittlere Zeit bis zum Auftritt eines Lokalrezidivs (in der Patientengruppe mit Lokalrezidiv) nach Ablation betrug $10,78 \pm 9,21$ (Median: 8,00 Monate; KI₉₅ = 7,83-13,72) Monate.

Das lokalrezidivfreie Überleben aller Ablationen ist in Abbildung 15 dargestellt. Nach 12 Monaten waren 76%, nach 24 Monaten 70%, nach 36 Monaten 66% und nach 60 Monaten 62% der abladierten Herde lokalrezidivfrei. Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag bei 71,13 (KI₉₅ = 61,87-80,39) Monaten. Es ist zu erkennen, dass nach 39 Monaten kein Lokalrezidivereignis mehr eintrat.

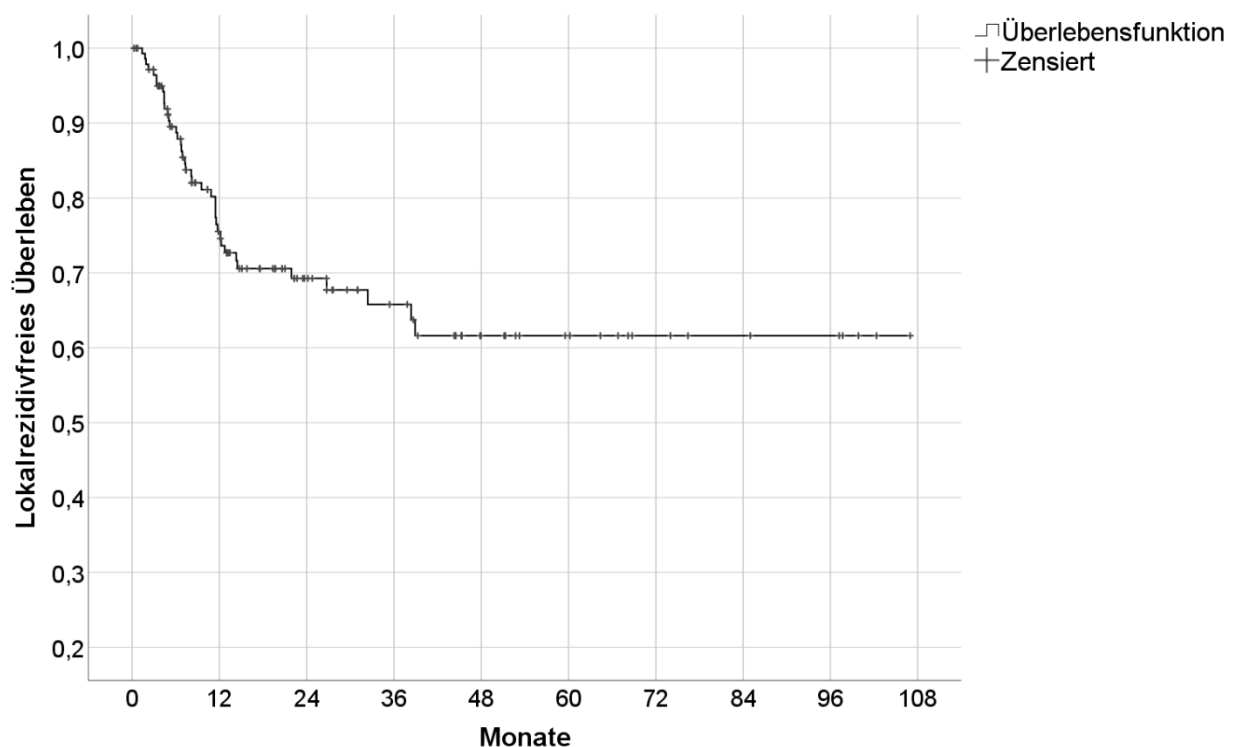


Abbildung 15: Lokalrezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Ablation

8.13.1 Einflussfaktoren auf das Lokalrezidiv an der Ablationsstelle

8.13.1.1 Alter

Zwischen den zwei Altersgruppen „ ≤ 70 Jahre“ und „ > 70 Jahre“ konnte kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten eines Lokalrezidivs an der Ablationsstelle festgestellt werden ($p = 0,217$).

8.13.1.2 Geschlecht

Die statistische Analyse zwischen den Geschlechtern ergab im Gesamtkollektiv, dass Männer im Vergleich zu Frauen das 2,59-fache ($KI_{95} = 1,08-6,20$) Risiko hatten, ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p = 0,027$). Dies konnte in der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression allerdings nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden ($p = 0,169$). Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben der männlichen (m) Patienten lag nach Kaplan-Meier bei 55,30 ($KI_{95} = 42,20-68,39$) und das der weiblichen (w) Patienten bei 82,19 ($KI_{95} = 67,84-96,54$) Monaten. Nach 12 Monaten waren 68% (m) und 79% (w), nach 24 Monaten 57% (m) und 79% (w), nach 36 Monaten 51% (m) und 79% (w) und nach 60 Monaten 44% (m) und 79% (w) der ablatierten Knoten lokalrezidivfrei (s. Abb. 16).

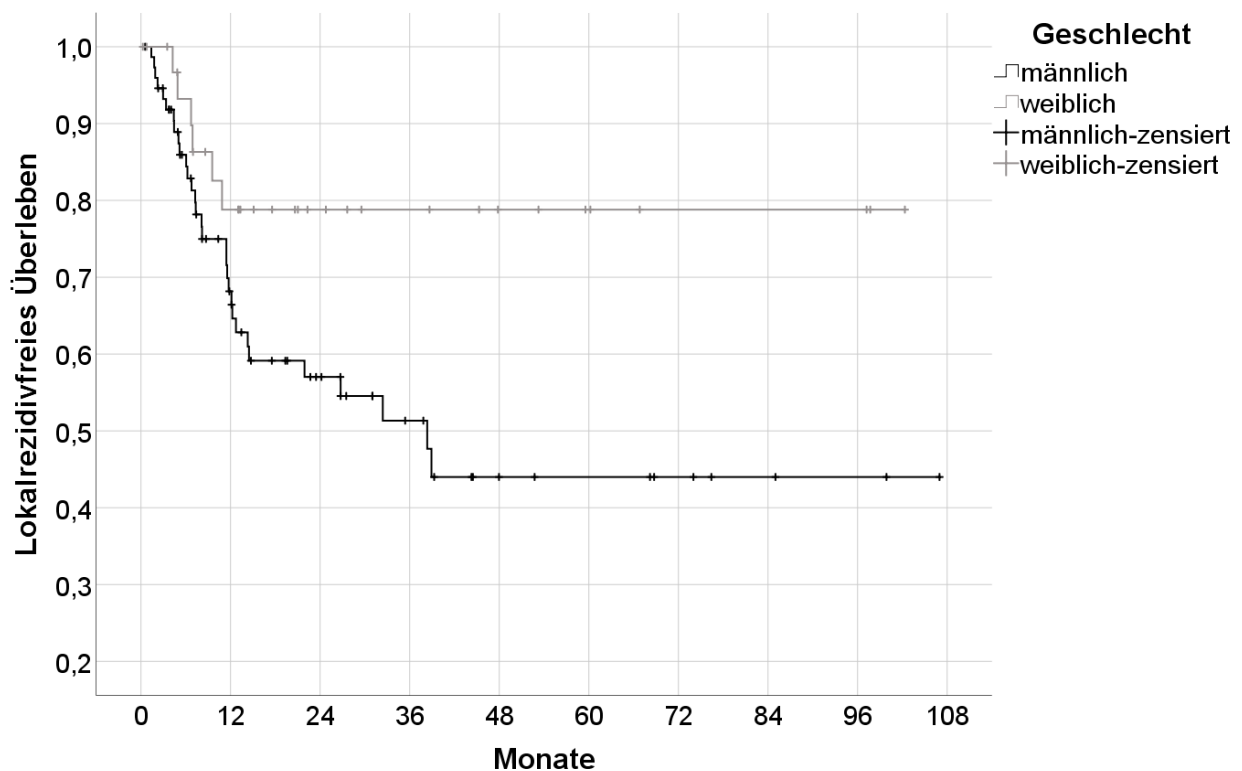


Abbildung 16: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

8.13.1.3 Grunderkrankung

Unter Betrachtung der zugrundeliegenden Erkrankungen konnte kein signifikanter Einfluss auf das Risiko der Entwicklung eines Lokalrezidivs an der Ablationsstelle nachgewiesen werden (HCC und KRK ($p = 0,440$); HCC und andere Karzinome ($p = 0,385$); KRK und andere Karzinome ($p = 0,151$)).

8.13.1.4 Anzahl Ablationen

Die Anzahl der durchgeführten Ablationen pro Sitzung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p = 0,384$).

8.13.1.5 Tumorlokalisierung abladierter Herde in den Leberhälften

Es konnte ein signifikanter Unterschied zur Entwicklung eines Lokalrezidivs zwischen den Herdlokalisationen in linker und rechter Leber festgestellt werden ($p = 0,031$). Das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln stieg für Läsionen der rechten Leberhälfte im Vergleich zu denen der linken Leberhälfte um den Faktor 2,25 ($KI_{95} = 1,06-4,79$). Auch zwischen den Herdlokalisationen in linker Leber und leberhälftenüberschreitend konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 0,042$). Für leberhälftenüberschreitende Tumoren stieg das Risiko im Vergleich zu in der linken Leberhälfte lokalisierten Herden um den Faktor 3,44 ($KI_{95} = 1,05-11,26$). Zwischen der Lokalisation in der rechten Leber und leberhälftenüberschreitend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,370$). Diese Ergebnisse konnte in der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression jedoch nicht als unabhängig bestätigt werden (linke Leberhälfte und rechte Leberhälfte ($p = 0,068$); linke Leberhälfte und leberhälftenüberschreitend ($p = 0,135$)).

Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier betrug in der Gruppe „linke Leberhälfte“ 87,02 ($KI_{95} = 75,32-98,71$), in der Gruppe „rechte Leberhälfte“ 61,55 ($KI_{95} = 49,41-73,69$) und in der Gruppe „leberhälftenüberschreitend“ 17,72 ($KI_{95} = 3,15-11,55$) Monate. Nach 12 Monaten waren 82% (linke Leberhälfte), 73% (rechte Leberhälfte) und 51% (leberhälftenüberschreitend) und nach 24 Monaten 80% (linke Leberhälfte), 67% (rechte Leberhälfte) und 26% (leberhälftenüberschreitend) der Patienten lokalrezidivfrei. Nach 24 Monaten konnten keine Daten mehr für die Gruppe „leberhälftenüberschreitend“ ermittelt werden und das lokalrezidivfreie Überleben der Gruppe „linke Leber“ blieb konstant bei 80%. Nach 36 Monaten waren 61% und nach

60 Monaten 53% der Patienten mit Ablation in der rechten Leberhälfte lokalrezidivfrei (s. Abb. 17)

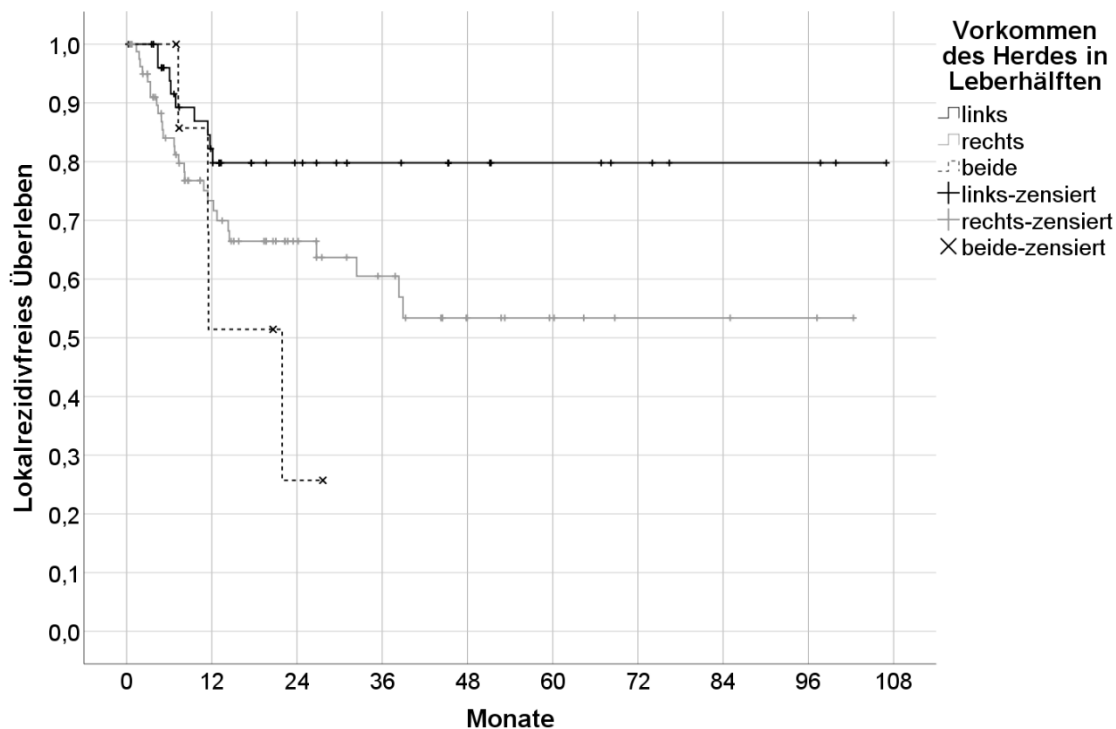


Abbildung 17: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der ablatierten Herdlokalisation

8.13.1.6 Größe thermoabladierter Tumoren

Der Vergleich zweier Gruppen mit der Unterteilung der Herdgrößen in „ ≤ 30 mm“ und „ > 30 mm“ ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs ($p = 0,581$).

Es bestand allerdings ein Unterschied zwischen den Größengruppen „ ≤ 20 mm“ und „ > 20 mm“ ($p = 0,001$). In der Gruppe „ ≤ 20 mm“ entwickelten 20,19% (21/104) der ablatierten Herde ein Lokalrezidiv und in der Gruppe „ > 20 mm“ entwickelten 48,72% (19/39) ein Lokalrezidiv. Die Gruppe mit einer Tumorgöße von „ > 20 mm“ hatte somit im Vergleich zu der Gruppe „ ≤ 20 mm“ ein 2,72-faches ($KI_{95} = 1,46-5,07$) Risiko ein Lokalrezidiv an der Ablationsstelle zu entwickeln. Die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression konnte dieses Ergebnis als unabhängig bestätigen ($p = 0,009$; $Exp(B) = 2,34$; $KI_{95} = 1,24-4,42$). Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier nach Ablation der Gruppe „ ≤ 20 mm“ lag bei 71,94 ($KI_{95} = 62,41-81,47$) Monaten. In der Gruppe „ > 20 mm“ lag es bei 53,22 ($KI_{95} = 8,53-36,51$) Monaten. Nach 12 Monaten waren 83% (≤ 20 mm) und 56% (> 20 mm), nach 24 Monaten 77% (≤ 20 mm) und 50% (> 20 mm), nach 36 Monaten 72% (≤ 20 mm) und 50% (> 20 mm) und nach

60 Monaten 69% (≤ 20 mm) und 45% (> 20 mm) der ablatierten Tumoren lokalrezidivfrei (s. Abb. 18).

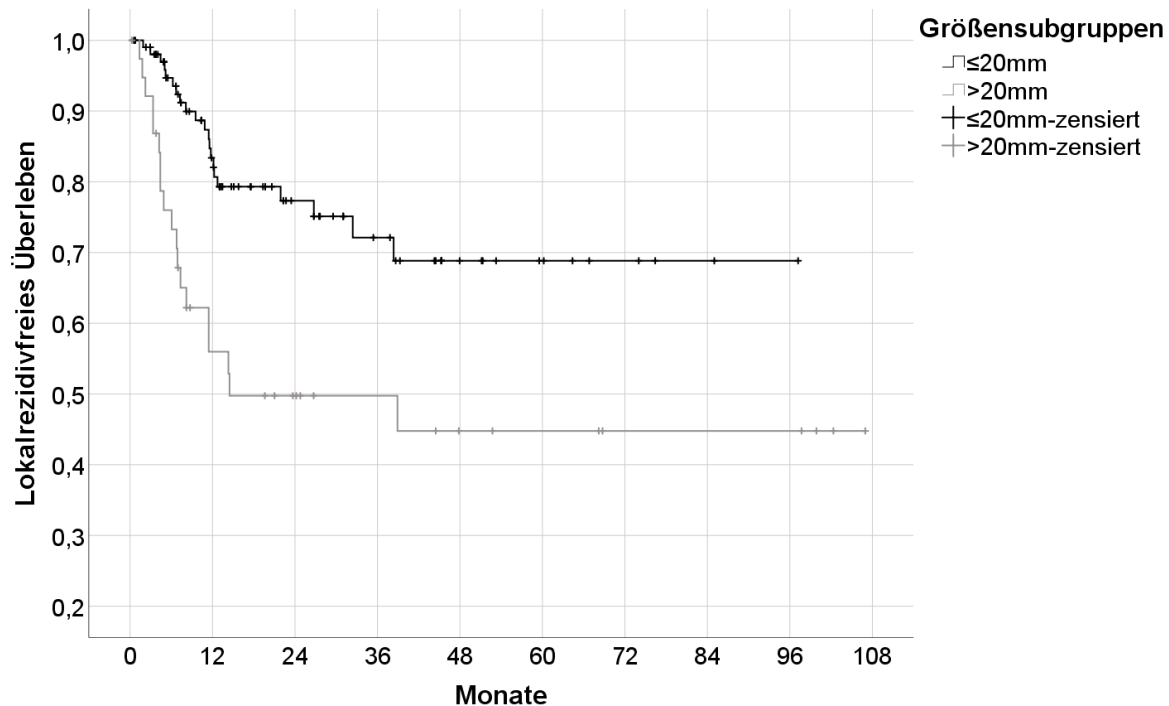


Abbildung 18: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Größensubgruppen

8.13.1.7 Begleiterkrankungen

Die Begleiterkrankungen Leberzirrhose ($p = 0,555$), Alkoholabusus ($p = 0,281$) und Hepatitis C ($p = 0,245$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs nach Ablation. Auch die Gruppierung aller Hepatitiden zeigte keinen Einfluss auf dieses Ergebnis ($p = 0,315$).

8.13.1.8 Zugangsweg

Der genutzte Zugangsweg hat die Rate der Lokalrezidive signifikant beeinflusst ($p < 0,001$). Das perkutane Vorgehen hatte im Vergleich zur offenen Operation das 10,56-fache ($KI_{95} = 3,63-30,74$) Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p < 0,001$). Dies wurde durch die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression verifiziert ($p < 0,001$; $\text{Exp}(B) = 8,92$; $KI_{95} = 3,03-26,28$). Die perkutane Ablation hatte im Vergleich zur laparoskopischen Ablation das 3,86-fache ($KI_{95} = 1,97-7,56$) Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis konnte in der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression ebenfalls als unabhängige Risikovariablen

bestätigt werden ($p < 0,001$; $\text{Exp}(B) = 4,16$; $\text{KI}_{95} = 2,11-8,23$). Tabelle 15 stellt die Häufigkeiten der Lokalrezidive pro Zugangsweg dar.

Tabelle 15: Anteil der Lokalrezidive an der Ablationsstelle in Abhängigkeit des Zugangswegs

		Lokalrezidiv		Gesamt
		nein	ja	
Zugangsweg	perkutan	10 / 31,3%	22 / 68,8%	32
	laparoskopisch	51 / 78,5%	14 / 21,5%	65
	offen	42 / 91,3%	4 / 8,7%	46
Gesamt		103	40	143

Zwischen offener und laparoskopischer Operation konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,062$). Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier nach perkutanem Eingriff betrug 33,02 ($\text{KI}_{95} = 18,42-47,62$), nach laparoskopischem Eingriff 71,88 ($\text{KI}_{95} = 57,91-85,86$) und nach offenem Eingriff 95,84 ($\text{KI}_{95} = 85,55-106,13$) Monate. Nach 12 Monaten waren 39% (perc.), 86% (lap.) und 92% (offen), nach 24 Monaten 32% (perc.), 78% (lap.) und 89% (offen), nach 36 Monaten 32% (perc.), 69% (lap.) und 89% (offen) und nach 60 Monaten 27% (perc.), 64% (lap.) und 89% (offen) der abladierten Herde lokalrezidivfrei (s. Abb. 19).

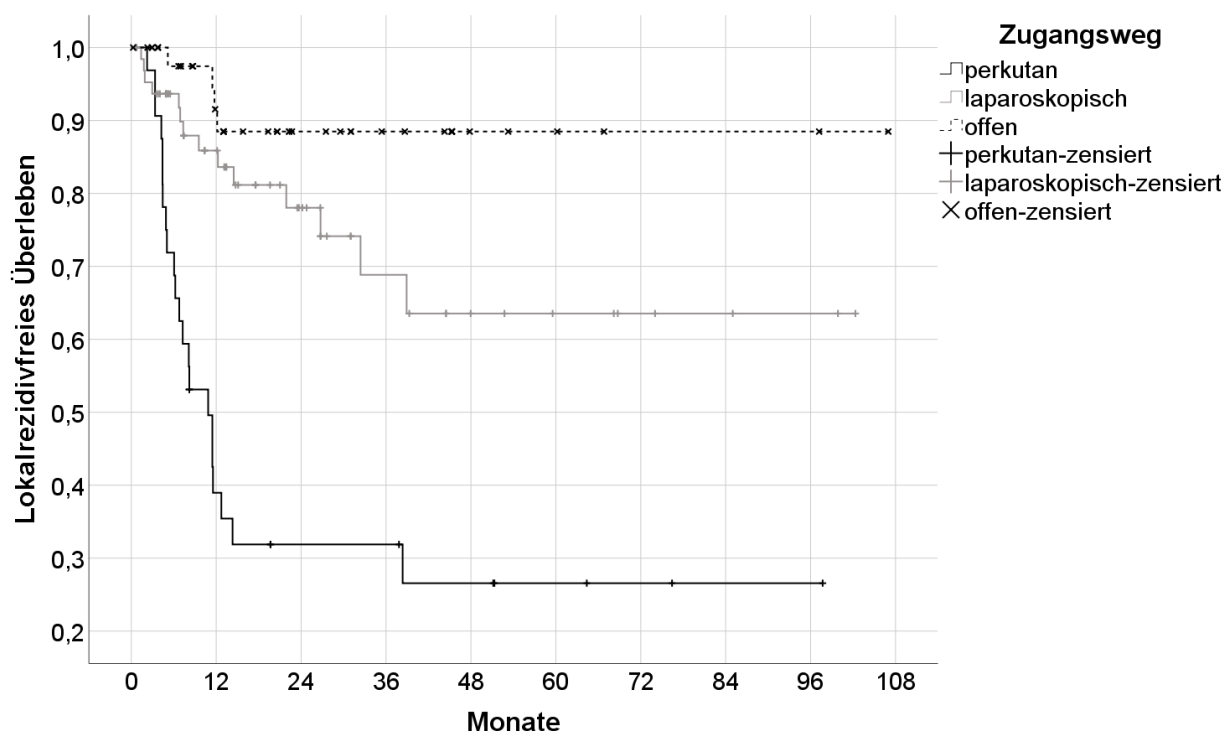


Abbildung 19: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Zugangswegs

8.13.1.9 Resektion

Im Rahmen einer major-Resektion entwickelte sich bei zwei Patienten ein Lokalrezidiv (s. Tab. 16). In folgender Analyse werden deshalb minor- und major-Resektionen als Gruppe „zusätzliche Resektion“ zusammengefasst.

Tabelle 16: Anteil der Lokalrezidive an der Ablationsstelle in Abhängigkeit der Art der Resektion

		Lokalrezidiv an Ablationsstelle			
		nein	ja	Gesamt	
Art der Resektion	keine	n / (Anteil)	18 / (41,9%)	25 / (58,1%)	43 / (39,8%)
	minor	n / (Anteil)	43 / (81,1%)	10 / (18,9%)	53 / (49,1%)
	major	n / (Anteil)	10 / (83,3%)	2 / (16,7%)	12 / (11,1%)
	Gesamt	n / (Anteil)	71 / (65,7%)	37 / (34,3%)	108 / (100,0%)

Es konnte ermittelt werden, dass die zusätzliche Resektion das Auftreten eines Lokalrezidivs nach Ablation signifikant beeinflusst ($p < 0,001$). Ohne Resektion war das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs um den Faktor 3,20 ($KI_{95} = 1,60-6,38$) gesteigert. Dieses Ergebnis konnte die schrittweise Rückwärtsselektion der Cox-Regression als unabhängigen Risikofaktor bestätigen ($p = 0,001$; $\text{Exp}(B) = 3,20$; $KI_{95} = 1,60-6,38$).

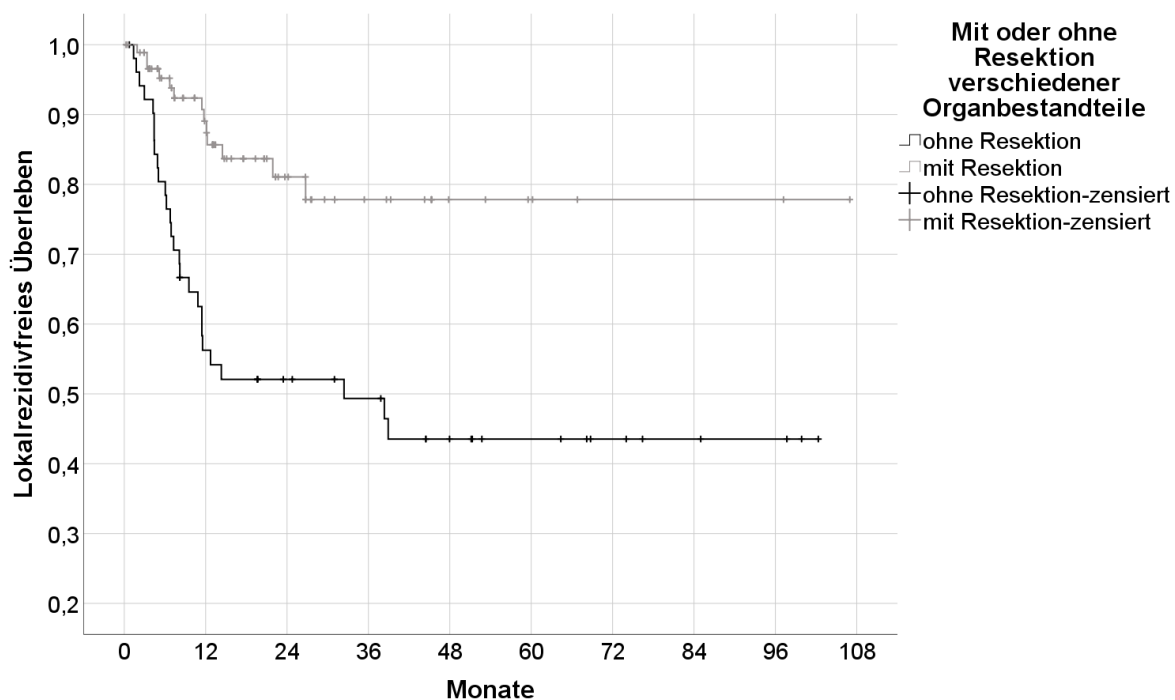


Abbildung 20: Lokalrezidivfreies Überleben mit zusätzlicher Resektion und ohne zusätzliche Resektion

Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier ohne Resektion lag bei 45,32 (KI₉₅ = 31,26-59,38) und mit Resektion bei 81,01 (KI₉₅ = 67,96-94,06) Monaten. Nach 12 Monaten waren 52% (ohne Resektion) und 87% (mit Resektion), nach 24 Monaten 47% (ohne Resektion) und 76% (mit Resektion), nach 36 Monaten 44% (ohne Resektion) und 72% (mit Resektion) und nach 60 Monaten 37% (ohne Resektion) und 72% (mit Resektion) der Patienten lokalrezidivfrei (s. Abb. 20).

8.13.1.10 Ablationsverfahren

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ablationsverfahren in Bezug auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs nach Ablation ermittelt werden (AveCure© und Emprint™ (p = 0,056); AveCure© und StarBurst® (p = 0,296); Emprint™ und StarBurst® (p = 0,359)) (s. Abb. 21).

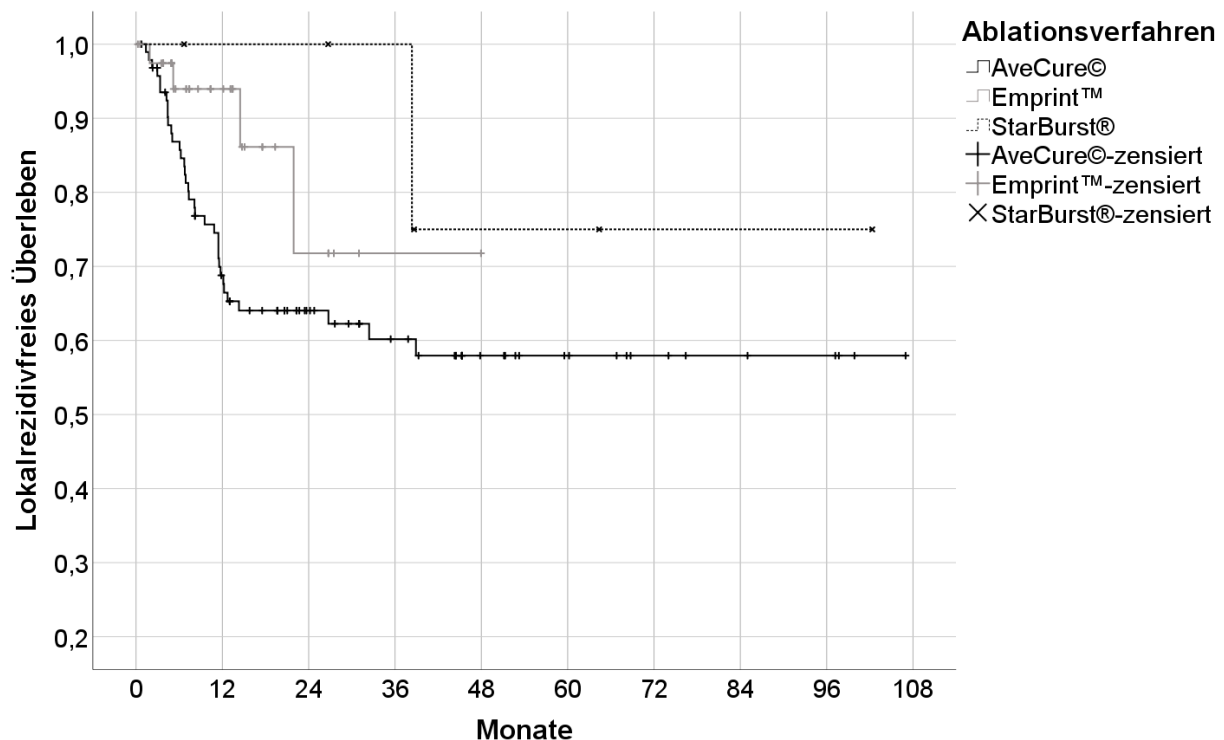


Abbildung 21: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Ablationsverfahrens

8.13.1.11 Postoperative Komplikationen

Zwischen den zwei Gruppen „keine Komplikationen“ und „Komplikationen vorhanden“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Entstehung eines Lokalrezidivs nach Ablation ermittelt werden (p = 0,400).

8.13.1.12 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Die Gruppe „ ≤ 5 Tage stationärer Aufenthalt“ hatte ein um den Faktor 2,57 ($KI_{95} = 1,27-5,20$) gesteigertes Risiko ein Lokalrezidiv an der Ablationsstelle zu entwickeln als die Gruppe „ > 5 Tage stationärer Aufenthalt“ ($p = 0,007$). Das Ergebnis konnte in der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression jedoch nicht als unabhängige Einflussvariable verifiziert werden ($p = 0,790$). Das mittlere lokalrezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier der Gruppe „ ≤ 5 Tage stationärer Aufenthalt“ betrug 51,16 ($KI_{95} = 37,66-64,66$) und das der Gruppe „ > 5 Tage stationärer Aufenthalt“ 76,81 ($KI_{95} = 60,99-92,64$) Monate. Nach 12 Monaten waren 57% (≤ 5 Tage) und 87% (> 5 Tage), nach 24 Monaten 51% (≤ 5 Tage) und 77% (> 5 Tage), nach 36 Monaten 48% (≤ 5 Tage) und 73% (> 5 Tage) und nach 60 Monaten 44% (≤ 5 Tage) und 66% (> 5 Tage) der Patienten lokalrezidivfrei (s. Abb. 22)

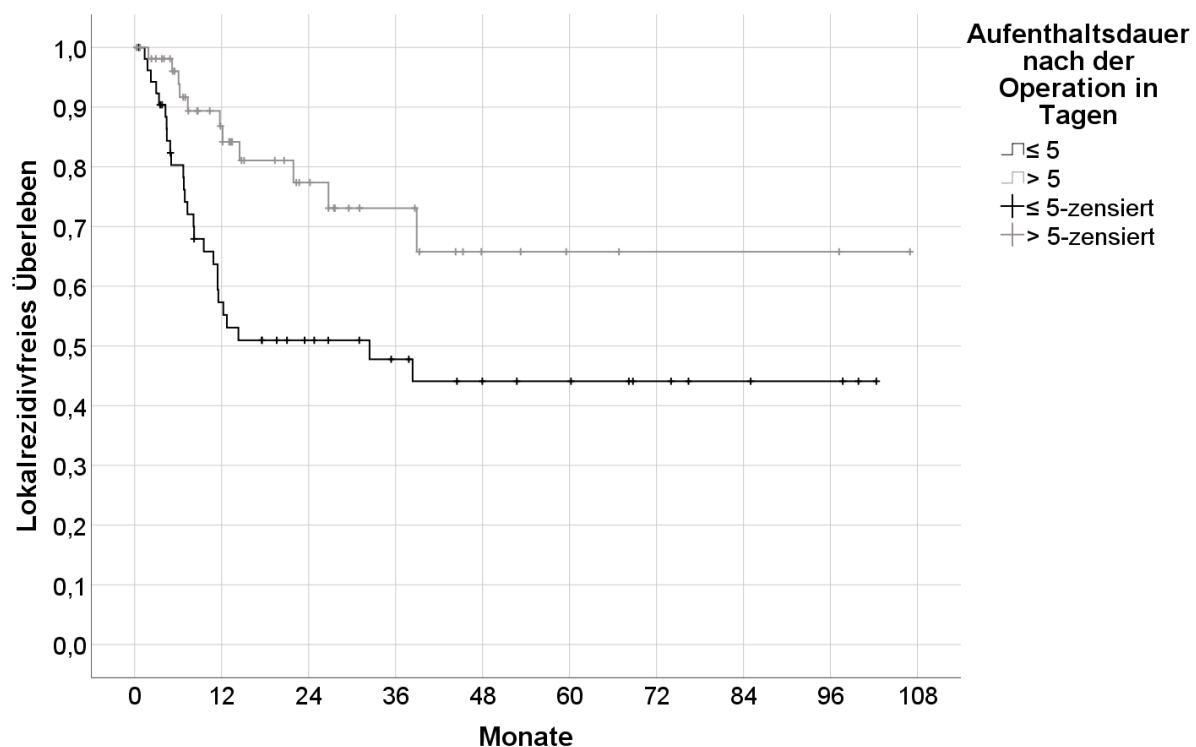


Abbildung 22: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der postoperativen stationären Aufenthaltsdauer

8.14 De novo Rezidiv nach Ablation

Von 134 Patienten konnten 110 in die statistische Analyse einbezogen werden. Bei den übrigen 24 Patienten lag keine Statusvariable vor, weswegen sie nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. 74 der 110 Patienten (67,3%) entwickelten ein de novo

Rezidiv. 36 Patienten (32,7%) entwickelten kein de novo Rezidiv. Die mittlere Zeit bis zum Auftritt eines de novo Rezidivs nach der Operation (in der Gruppe mit de Novo Rezidiv) betrug $14,97 \pm 14,12$ Monate (Median: 11,00 Monate; $KI_{95} = 11,70-18,24$ Monate). Nach 12 Monaten waren 60%, nach 24 Monaten 39%, nach 36 Monaten 29% und nach 60 Monaten 20% de-novo-rezidivfrei. Das mittlere de-novo-rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag bei 33,85 ($KI_{95} = 25,80-41,90$) Monaten (s. Abb. 23).

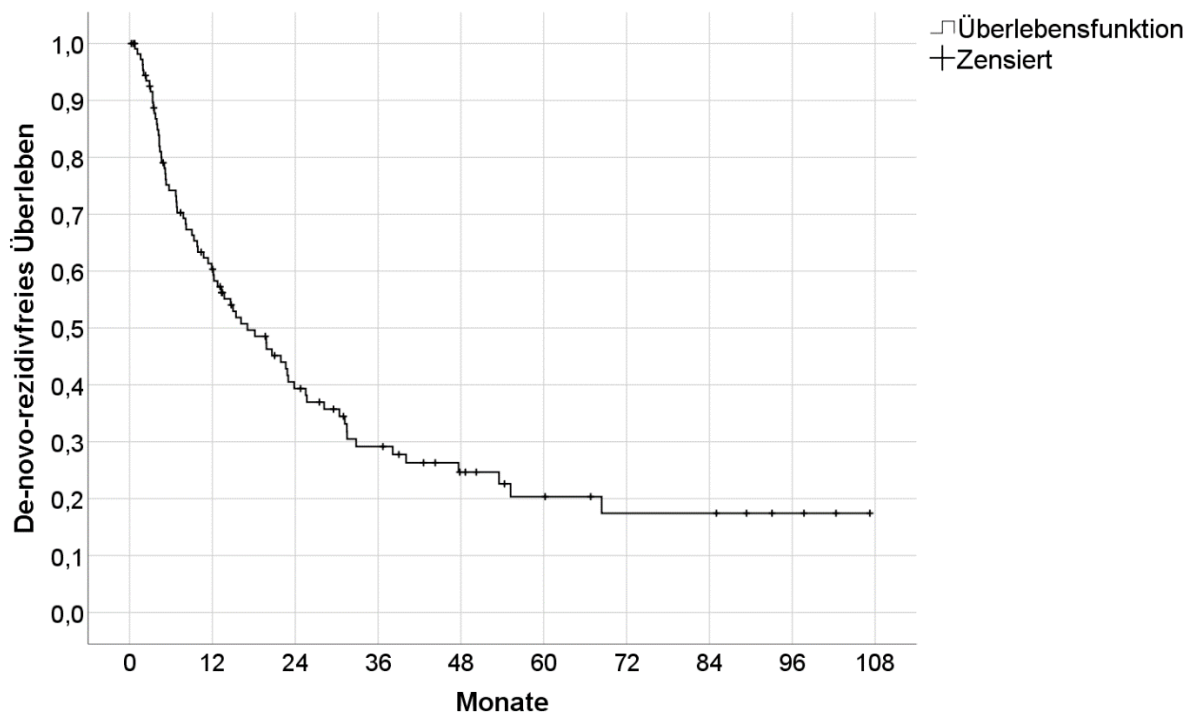


Abbildung 23: De-novo-rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Ablation

8.14.1 Einflussfaktoren auf ein de novo Rezidiv

8.14.1.1 Alter

Zwischen den zwei Altersgruppen „ ≤ 70 Jahre“ und „ > 70 Jahre“ konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ausbildung eines de novo Rezidivs festgestellt werden ($p = 0,933$).

8.14.1.2 Geschlecht

Die intergeschlechtliche Analyse ergab keine signifikante Risikoerhöhung für eines der Geschlechter ein de novo Rezidiv zu entwickeln ($p = 0,233$).

8.14.1.3 Grunderkrankung

Zwischen HCC und anderen Karzinomen konnte bezüglich der Entwicklung eines de novo Rezidivs zwar im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ermittelt werden

($p = 0,047$), allerdings konnte dieser in der Cox-Regression nicht bestätigt werden ($p = 0,091$). Die anderen Gruppen (HCC vs. Kolorektal $p = 0,351$; andere Karzinome vs. Kolorektal $p = 0,429$) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Ausbildung eines de novo Rezidivs auf. Das mittlere de-novo-rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag mit HCC bei 37,16 ($KI_{95} = 25,75-48,57$), mit kolorektalen Metastasen bei 31,29 ($KI_{95} = 20,40-42,19$) und mit Metastasen anderer Karzinome bei 15,03 ($KI_{95} = 7,53-22,53$) Monaten. Nach 12 Monaten waren 68% (HCC), 58% (KRK) und 43% (and.), nach 24 Monaten 47% (HCC), 34% (KRK) und 32% (and.), nach 36 Monaten 38% (HCC), 24% (KRK) und 0% (and.) und nach 60 Monaten 20% (HCC), 24% (KRK) und 0% (and.) der Patienten de-novo-rezidivfrei (s. Abb. 24).

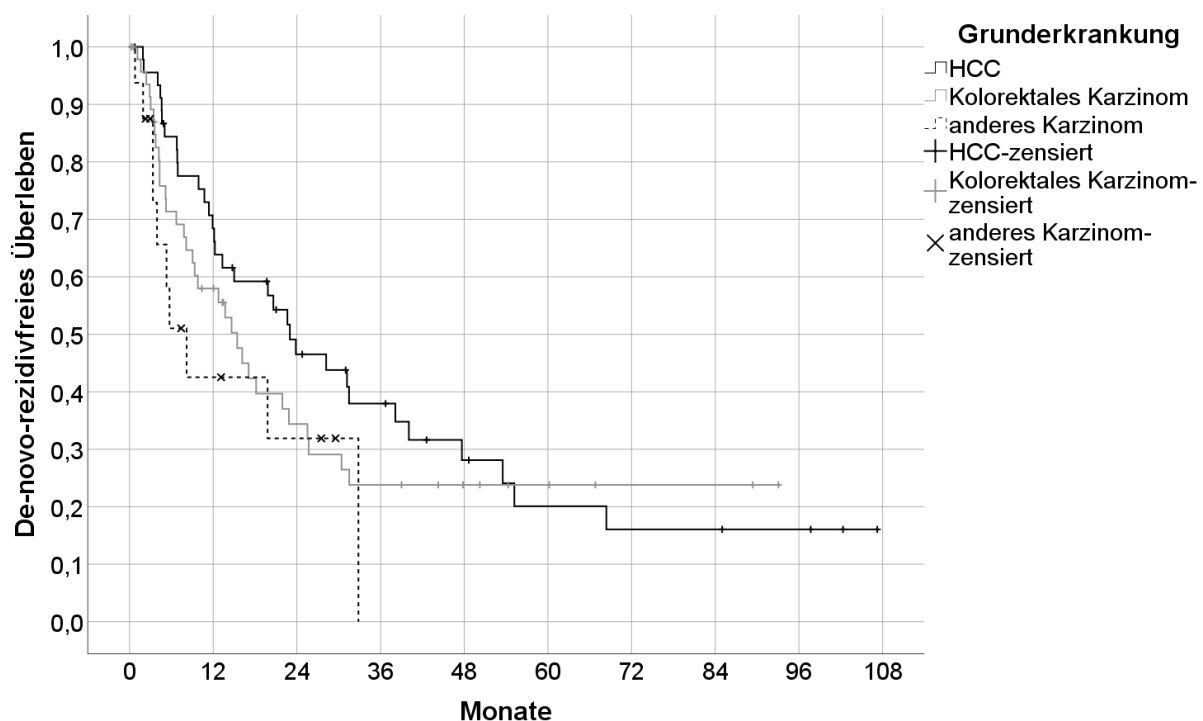


Abbildung 24: De-novo-rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung

8.14.1.4 Anzahl Ablationen

Die Anzahl der durchgeführten Ablationen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines de novo Rezidivs ($p = 0,028$). Das Risiko ein de novo Rezidiv auszubilden, stieg bei multiplen Ablationen im Vergleich zu einer einzelnen Ablation um den Faktor 1,80 ($KI_{95} = 1,06-3,06$). Nach der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression konnte dieses Ergebnis als unabhängige Einflussvariable bestätigt werden ($p = 0,018$; $\text{Exp}(B) = 1,91$; $KI_{95} = 1,12-3,27$). Das mittlere de-novo-rezidivfreie Überleben nach Kaplan Meier nach der Operation lag in der Gruppe „eine Ablation“ bei

37,95 (KI₉₅ = 28,41-47,49) und in der Gruppe „mehr als eine Ablation“ bei 16,02 (KI₉₅ = 10,17-21,87) Monaten. Nach 12 Monaten waren 62% (1 Ablation) und 57% (> 1 Ablation), nach 24 Monaten 44% (1 Ablation) und 24% (> 1 Ablation), nach 36 Monaten 34% (1 Ablation) und 12% (> 1 Ablation) und nach 60 Monaten 25% (1 Ablation) der Patienten de-novo-rezidivfrei (s. Abb. 25). Für die Gruppe mit mehr als einer Ablation konnten nach 48 Monaten keine Daten mehr ermittelt werden.

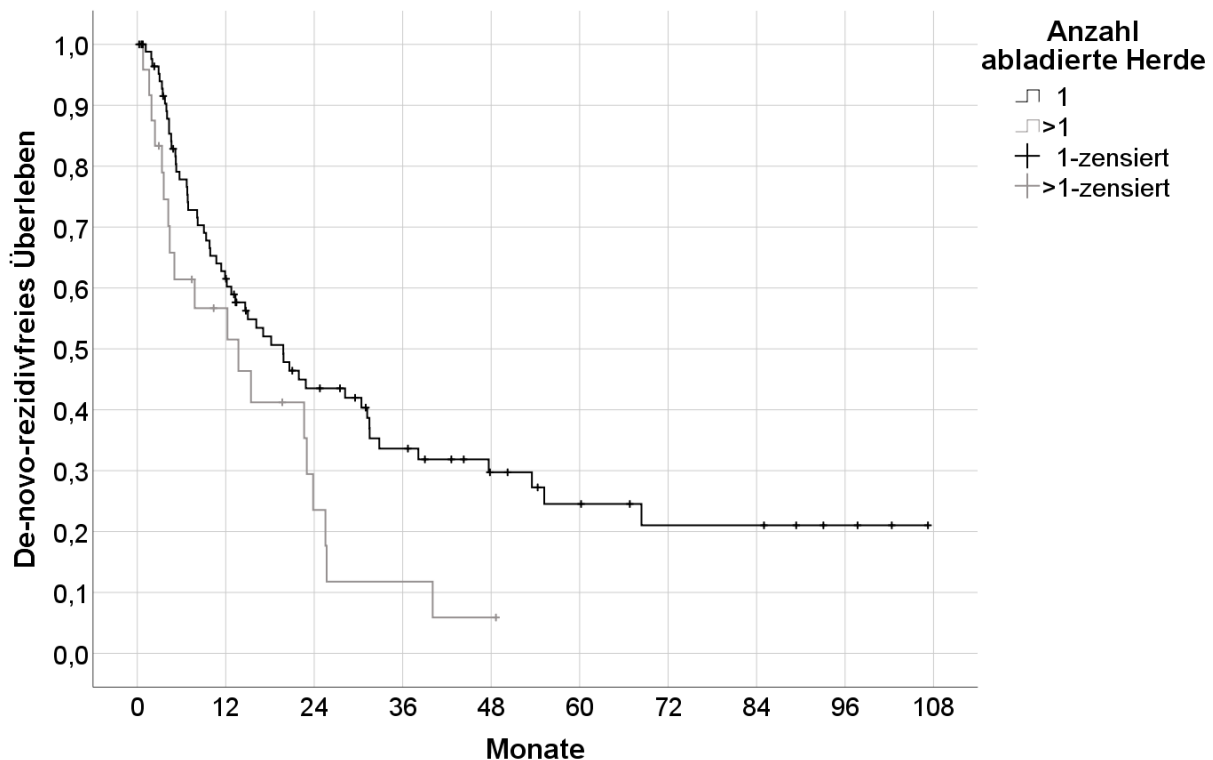


Abbildung 25: De-novo-rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Anzahl abladierter Herde

8.14.1.5 Tumorlokalisierung abladierter Herde in den Leberhälften

Es konnte kein signifikanter Unterschied zur Entwicklung eines de novo Rezidivs in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung festgestellt werden (rechte Leberhälfte und linke Leberhälfte ($p = 0,560$); rechte Leberhälfte und leberhälftenüberschreitend ($p = 0,974$); linke Leberhälfte und leberhälftenüberschreitend ($p = 0,693$)).

8.14.1.6 Größe thermoabladierter Tumoren

Es konnte sowohl zwischen den Gruppen „ ≤ 30 mm“ und „ > 30 mm“ ($p = 0,796$) als auch zwischen den Gruppen „ ≤ 20 mm“ und „ > 20 mm“ ($p = 0,481$) kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Entwicklung eines de novo Rezidivs ermittelt werden.

8.14.1.7 Begleiterkrankungen

Die Begleiterkrankungen Leberzirrhose ($p = 0,076$), Alkoholabusus ($p = 0,427$) und Hepatitis C ($p = 0,540$) wiesen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines de novo Rezidivs nach Ablation auf. Auch die Gruppierung aller Hepatitiden zeigte keinen Einfluss auf die Entstehung eines de novo Rezidivs ($p = 0,380$).

8.14.1.8 Zugangsweg

Die statistische Analyse zeigte, dass der Zugangsweg die Rate an de novo Rezidiven nicht signifikant beeinflusste (perkutan und laparoskopisch ($p = 0,153$); perkutan und offen ($p = 0,120$); laparoskopisch und offen ($p = 0,693$)).

8.14.1.9 Resektion

Von 110 in die statistische Analyse einbezogenen Patienten entwickelten in der Gruppe ohne zusätzlich erfolgte Resektion 27 (24,6%) und in der Gruppe mit Resektion 47 (42,7%) ein de novo Rezidiv nach Ablation. Es zeigte sich, dass Patienten mit zusätzlicher Resektion ein um den Faktor 2,24 ($KI_{95} = 1,38-3,65$) erhöhtes Risiko aufwiesen, ein de novo Rezidiv nach Ablation zu auszubilden als Patienten ohne erfolgte Resektion ($p = 0,001$). Nach der schrittweisen Rückwärtsselektion der Cox-Regression konnte dieses Ergebnis als unabhängige Einflussvariable bestätigt werden ($p = 0,001$; $\text{Exp}(B) = 2,27$; $KI_{95} = 1,39-3,71$). Das mittlere de-novo-rezidivfreie Überleben nach Kaplan-Meier lag ohne zusätzliche Resektion bei 46,32 ($KI_{95} = 33,42-59,23$) Monaten und mit Resektion bei 20,66 ($KI_{95} = 14,27-27,05$) Monaten. Nach 12 Monaten waren 76% (ohne Resektion) und 50% (mit Resektion), nach 24 Monaten 61% (ohne Resektion) und 23% (mit Resektion), nach 36 Monaten 45% (ohne Resektion) und 17% (mit Resektion) und nach 60 Monaten 26% (ohne Resektion) und 17% (mit Resektion) der Patienten de-novo-rezidivfrei (s. Abb. 26).

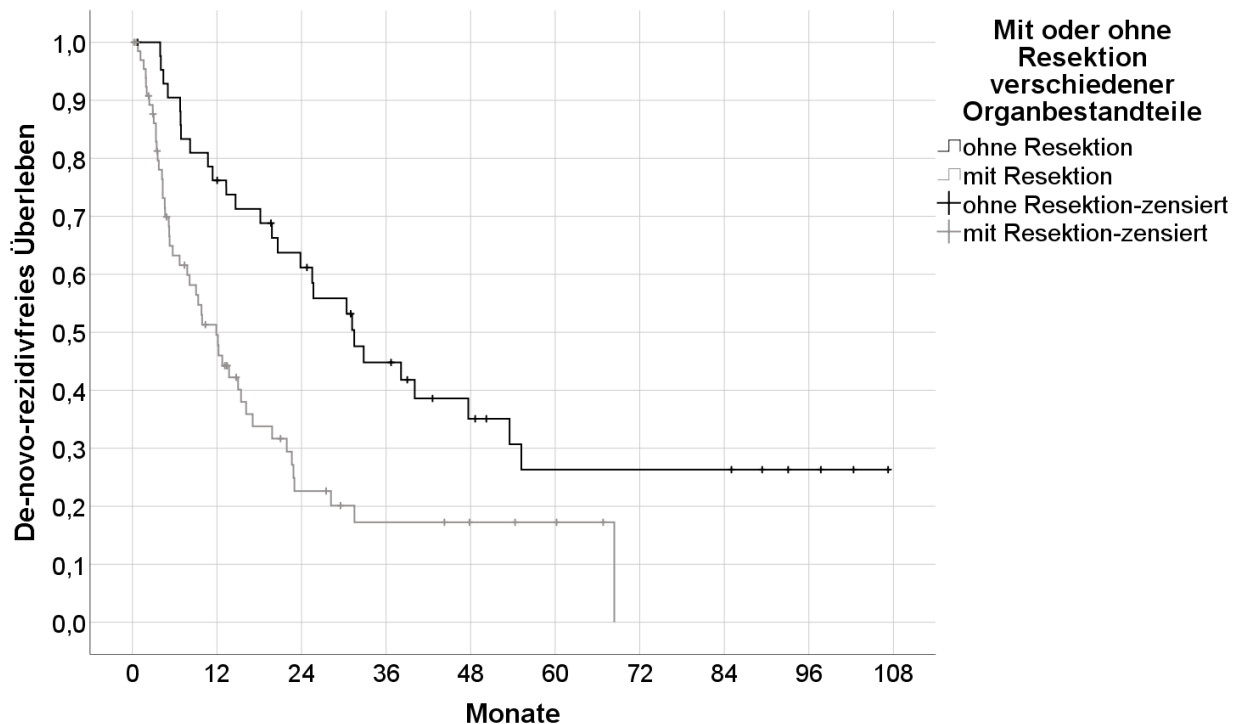


Abbildung 26: De-novo-rezidivfreies Überleben mit zusätzlicher Resektion und ohne zusätzliche Resektion

8.14.1.10 Postoperative Komplikationen

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen „keine Komplikation“ und „Komplikationen vorhanden“ in Bezug auf die Entwicklung eines de novo Rezidivs ermittelt werden ($p = 0,146$).

8.14.1.11 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Es konnte keine statistische Signifikanz zwischen den zwei Gruppen „ ≤ 5 Tage stationärer Aufenthalt“ und „ > 5 Tage stationärer Aufenthalt“ in Bezug auf die Ausbildung eines de novo Rezidivs aufgezeigt werden ($p = 0,077$).

8.15 Metastasierung nach Ablation eines HCCs

Von 54 Patienten mit HCC konnten 46 in die statistische Analyse einbezogen werden. 14 dieser Patienten (30,4%) bildeten eine oder mehrere (neue) extrahepatische Metastasen aus. 32 Patienten (69,6%) bildeten keine (neuen) extrahepatischen Metastasen aus. Die übrigen acht Patienten wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen, da keine Statusinformationen vorlagen. Metastasierungsorte des HCCs waren Peritoneum ($n = 5$), Knochen ($n = 3$), Lymphknoten ($n = 3$), Lunge ($n = 2$), andere Weichteile ($n = 2$) und Pfortader ($n = 1$). Die mittlere Zeit bis zur Bildung einer oder

mehrerer Metastasen nach Operation (in der Gruppe mit Metastasen) betrug $32,17 \pm 27,65$ Monate (Median: 19,57 Monate; $KI_{95} = 16,21-48,13$ Monate). Nach 12 Monaten waren 93%, nach 24 Monaten 79%, nach 36 Monaten 79% und nach 60 Monaten 57% aller HCC-Patienten metastasierungsfrei (s. Abb. 27). Das mittlere metastasierungsfreie Überleben nach Kaplan-Meier betrug 74,81 ($KI_{95} = 61,46-88,16$) Monate.

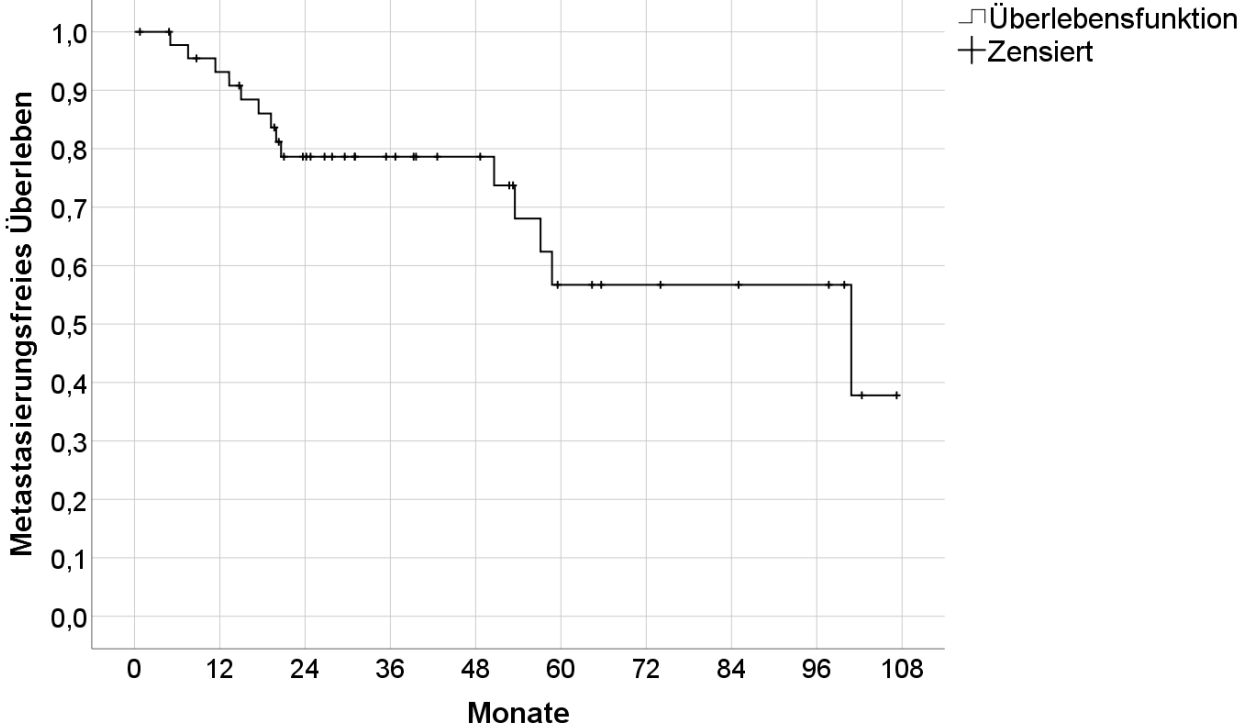


Abbildung 27: Metastasierungsfreies Überleben nach Ablation (HCC-Patienten)

9 Diskussion

Wir konnten in unserer statistischen Auswertung einige unabhängige Risikofaktoren für das Eintreten der vorher definierten Studienendpunkte Gesamtüberleben, sowie Auftreten von Lokal- und de novo Rezidiven identifizieren. Diese werden im Folgenden aufgezeigt.

Gesamtüberleben nach Ablation:

- Multiple (≥ 2) Ablationen
- Abusiver Alkoholabusus

Gesamtüberleben nach Ablation der Kohorte mit HCC:

- Abusiver Alkoholabusus

Lokalrezidiv nach Ablation:

- Tumorgöße > 20 mm
- Ablation mit perkutanem Zugangsweg
- Ablation ohne zusätzlich erfolgte Resektion

De novo Rezidiv nach Ablation:

- Multiple (≥ 2) Ablationen
- Ablation mit zusätzlich erfolgter chirurgischer Resektion

Diese und weitere Ergebnisse werden in folgenden Abschnitten diskutiert und analysiert, um zukünftige Studien- und Therapieempfehlungen aussprechen zu können.

9.1 Gesamtüberleben

Die statistische Analyse der hier vorgestellten Daten ergab ein mittleres Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier von 55,09 (Median: 50,23) Monaten. Hiermit liegen wir am oberen Rand der medianen Überlebenszeiten der uns bekannten Studien zu diesem Thema (46, 57, 64, 70, 76, 77, 80, 83). Aufgrund schwer vergleichbarer Patientenkollektive sahen wir einen Vergleich der Überlebenszeiträume nicht als zielführend an. Besonderes Augenmerk unserer Studie lag daher in der Ermittlung potenzieller Einflussfaktoren auf das Überleben sowie die Rezidivraten nach Nutzung thermoablativer Verfahren.

Im Rahmen unserer statistischen Analyse konnten wir feststellen, dass das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hatte. Dies klingt auf den ersten Blick banal, jedoch sind wir, unseres Wissens nach, die erste Studie, welche diesen Zusammenhang auf statistische Signifikanz untersuchte. Zusätzlich konnten wir nachweisen, dass das Geschlecht keinen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven sowie die Entstehung von de novo Rezidiven darstellt. Hieraus ist folglich eine Therapieempfehlung für alle Geschlechter ableitbar: „Der Therapieerfolg thermoablativer Verfahren ist unabhängig vom Geschlecht des Patienten“.

Zudem konnten wir aufzeigen, dass das Patientenalter zum Zeitpunkt der Ablation keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Dies ist dahingehend sehr interessant, da wir eine große Altersspanne von 26-87 Jahren in die Analyse einschlossen. Groeschl et al. (2014) erwähnten das Patientenalter in einem Nebensatz ihrer Publikation als unabhängigen Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Leider wird dieses Ergebnis im Folgenden nicht weiter erläutert. Somit ist weder zu erkennen, wie sie dieses Ergebnis errechneten, noch was eine potenzielle Erklärung für diesen Zusammenhang darstellt. Außerdem erwähnten sie nicht, ob ein hohes oder ein niedriges Lebensalter mit einem besseren Überleben assoziiert ist (77). Die Ergebnisse von Stättner et al. (2013) zeigten ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben auf (83). Zu beachten ist bei ihrer Studie jedoch, dass sie ausschließlich die Metastasen kolorektaler Karzinome abladierten und somit im Gegensatz zu unserer Studie keine Aussage zur Überlebensdauer nach Ablation von HCC-Läsionen tätigen konnten. Ding et al. (2015) untersuchten demgegenüber ausschließlich Thermoablationen an HCC-Patienten. In ihrer Auswertung gaben sie das Alter der Patienten als einen Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben an. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten in China untersucht (97). Im Vergleich zu Europa besteht im asiatischen Raum, den Zahlen der World Health Organization nach zuzufolge, ein erhöhtes Risiko ein HCC zu entwickeln (98, 99), wofür die hohe Zahl an Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus in diesen Gebieten ursächlich ist (23, 99, 100). Im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv litten in jener Studie von Ding et al. sämtliche Patienten an einer Leberzirrhose, 77,1% an einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus und 8,0% an einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (97). Der Anteil der Zirrhosepatienten lag in unserer Studie lediglich bei 38,1%. Eine Hepatitis-B-Infektion

lag bei 6,7% und eine Hepatitis-C-Infektion bei 9,7% der Patienten vor. Anhand dieser Informationen wird deutlich, dass sich die Patientenkohorte der asiatischen Studie deutlich von der unseren unterschied. Eine Übertragung der Studienergebnisse von Ding et al. auf unser europäisches Patientenkollektiv halten wir daher für schwierig.

Da wir ebenfalls aufzeigen konnten, dass das Patientenalter keinen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen hatte und lediglich 3,7% der Patienten schwerwiegendere Komplikationen (\geq Grad IIIb) entwickelten, können wir folgende Therapieempfehlung aus unseren Studienergebnissen ableiten: „Die Thermoablation stellt eine sichere therapeutische Option für Patienten unabhängig des Alters dar.“

Darüber hinaus untersuchten wir, ob das Gesamtüberleben nach der Ablation nicht-resezierbarer Leberläsionen abhängig vom Primärtumor (HCC, kolorektales Karzinom, andere Karzinome) ist. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die verschiedenen Tumorentitäten weder das Gesamtüberleben noch die Lokalrezidivrate oder die de-novo-Rezidivrate nach Ablation beeinflussten. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die abladierten HCC-Läsionen in unserer Studie größer waren als jene sekundärer Lebertumoren, was wir als anekdotische Beobachtung werten.

Martin et al. (2010) kamen aufgrund ihrer Studienergebnisse zu dem Schluss, dass die Entität des Primärtumors einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach einer Mikrowellenablation hat. So betrug das mediane Überleben der HCC-Patienten 41 Monate, wohingegen das der Patienten mit Metastasen nicht-kolorektalen Ursprungs (neuroendokrine und andere Tumoren) lediglich bei 12-18 Monaten lag. Allerdings wurde in jener Studie, ebenso wie in unserer Studie, kein bemerkenswerter Unterschied zwischen HCC und kolorektalen Lebermetastasen festgestellt; das mediane Überleben lag für diese Patientengruppen bei 41 (KRK) und 36 Monaten (HCC) (82).

Unter Betrachtung weiterer Studien fiel auf, dass Groeschl et al. (2014) ein signifikant längeres Überleben nach Ablation bei Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren ermittelten als bei Patienten mit anderen Primären (77). Dies deckt sich weder mit den Daten von Martin et al. noch mit unseren Daten. Alexander et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 sogar, dass Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach Ablation ein längeres Gesamtüberleben erreichten als Patienten mit HCC oder Metastasen anderer Primären (101). Eine weitere Studie aus dem Jahre 2015 konnte, ebenso wie unsere Studie, keinen Einfluss der Tumorentität auf das Gesamtüberleben ausmachen (76). Aufgrund dieser vielen, sich widersprechenden

Studienergebnisse gehen wir davon aus, dass die Prognose der jeweiligen Grunderkrankung multifaktoriell zu sein scheint und Allgemeinaussagen zu dieser Thematik nicht formulierbar sind. Patientenindividuelle Risikofaktoren wie Vorerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Erkrankungen der Lunge), das Tumorstadium, der Subtyp des Primarius sowie die Kompetenz des Immunsystems könnten potenzielle Einflussfaktoren darstellen. Unter Anbetracht der Tatsache, dass alle oben genannten Studien gemeinsam haben, dass das HCC sowie die Metastasen eines kolorektalen Karzinoms nach Ablation keinen Unterschied im Gesamtüberleben zeigen, empfinden wir es als bemerkenswert, dass in der S3-Leitlinie zur Therapie des kolorektalen Karzinoms bisher keine klare Empfehlung zur Therapie kolorektaler Lebermetastasen mittels thermoablativer Verfahren vorliegt (Empfehlungsgrad 0) (36). In unserer Studie konnten wir aufzeigen, dass auch Patienten, welche ein kolorektales Karzinom mit nicht-resektablen Lebermetastasen als Grunderkrankung vorweisen, von einer Thermoablation profitieren können, sofern die Metastasen eine Größe von 20 mm nicht überschreiten. Wir schlagen daher die Aufnahme der Thermoablation in die Therapieoptionen der „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ bei Lebermetastasen als Empfehlungsgrad B vor.

In unserer Studie konnten wir die Ablation multipler Läsionen als unabhängigen Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifizieren. Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit einer einzelnen Ablation lag bei 47%, während das der Patienten mit multiplen Ablationen (≥ 2) bei 23% lag. Durch multiple Ablationsvorgänge addieren sich die Risiken für Verletzungen der Lebergefäße (Blutungen, Gallenleckagen) und zusätzlich erhöht sich der Verlust an funktionsfähigem Lebergewebe. Insbesondere repräsentieren multiple Leberläsionen jedoch ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium, welches sich in einer schlechteren Langzeitprognose widerspiegelt. Außerdem erhöhen multiple Ablationen, wie in dieser Studie zusätzlich aufgezeigt, das Risiko für das Auftreten neuer hepatischer Tumorkläsionen.

Urbonas et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2019 ebenfalls einen Einfluss der Anzahl der Ablationen auf das Überleben (102). Allerdings hatten Patienten in dieser Studie lediglich ein mittleres Gesamtüberleben von 35 Monaten nach einzelner Ablation und 20 Monaten nach multiplen Ablationen, während die Patienten unserer Studie ein insgesamt längeres mittleres Gesamtüberleben von 59,97 Monaten nach einer einzelnen Ablation und von 41,66 Monaten nach multiplen Ablationen erreichten.

Ursächlich hierfür sehen wir die unterschiedlichen Patientenkollektive der beiden Studien. Jene Studie untersuchte lediglich das Gesamtüberleben nach Mikrowellenablation kolorektaler Lebermetastasen, wohingegen in unserer Studie auch das HCC und die Metastasen anderer Primarien in die Analyse miteinbezogen wurden. In diesem Unterschied liegt möglicherweise auch der Grund für die divergierenden Ergebnisse des Gesamtüberlebens der beiden Studien. Metastasen stellen per definitionem eine fortgeschrittenere Erkrankung dar als beispielsweise das Vorliegen eines leberspezifischen Primarius ohne Metastasierung. Die Patienten unserer Studie befanden sich somit vermutlich in einer besseren durchschnittlichen Verfassung als die Patienten aus der Studie von Urbonas et al., da nicht alle an einer solch fortgeschrittenen Tumorerkrankung litten.

Groschl et al. (2014) erwähnten in ihrer Publikation ebenfalls einen Einfluss der Anzahl abladieter Tumoren auf das Gesamtüberleben, spezifizierten dies jedoch, ähnlich wie den bereits oben erwähnten Einflussfaktor „Alter der Patienten“, nicht weiter. Es bleibt folglich unklar, inwieweit multiple oder einzelne Ablationen das Gesamtüberleben der Patienten dieser Studie beeinflussten.

Wir zeigten zudem auf, dass das Gesamtüberleben nach Ablation sowohl für das Gesamtkollektiv als auch ausschließlich für HCC-Patienten durch abusiven Alkoholkonsum signifikant verschlechtert wurde. Exzessiver Alkoholkonsum ist ein Risikofaktor für die Ausbildung einer alkoholtoxischen Leberzirrhose, während die Leberzirrhose ein Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs darstellt (7). In unserem Patientenkollektiv wurde bei 27 Patienten die Begleiterkrankung Alkoholabusus verzeichnet. Lediglich einer dieser Patienten hatte keine begleitende Leberzirrhose. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 96,3% der Patienten unseres Kollektivs mit exzessivem Alkoholkonsum in der Anamnese auch eine Leberzirrhose aufwiesen. Diese hohen Anteile an zirrhotisch konfigurierten Lebern in der Kohorte der Patienten mit abusivem Alkoholkonsum ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache für das schlechtere Überleben dieser Subgruppe. Wie bereits in Abschnitt 6.3.2 beschrieben ist die Leberzirrhose von vielseitigen, teilweise lebensbedrohlichen, Komplikationen geprägt, sodass davon auszugehen ist, dass einige Patienten an den Komplikationen der dem HCC zugrundeliegenden Zirrhose verstarben und nicht an den Folgen der Ablation oder der malignen Lebererkrankung selbst. Bibani et al. ermittelten im Jahre

2018 die Leberzirrhose ebenfalls als einen Faktor, der bei Patienten mit HCC mit kürzerem Überleben einherging und stützen somit unsere Vermutung (103).

9.2 Intrahepatisches Rezidiv nach Ablation

Wir ermittelten in unserer Studie eine Lokalrezidivrate der Ablationsstelle von 28,0% und eine de-novo-Rezidivrate nach Ablation von 67,3%. Die Rezidivraten anderer Studien lagen teilweise weit unter den von uns ermittelten Raten: Leung et al. berichteten 2015 ein Lokalrezidiv bei 7,9% und ein de novo Rezidiv bei 38,0%, Groeschl et al. 2014 bei 10,0% und 26,0% und Lee et al. 2016 bei 23,1% und 57,7% aller Patienten (71, 76, 77). Bei dem Vergleich dieser Daten ist jedoch zu beachten, dass die mediane Nachsorgeperiode dieser Studien zum Teil bedeutend geringer war als in unserer Studie. Die mediane Nachsorgeperiode betrug bei Groeschl et al. lediglich 18 Monate und bei Leung et al. 20,5 Monate, während sie in unserer Studie bei 24,8 Monaten und damit mehr als 20% höher lag. Wir konnten somit auch insgesamt später auftretende Lokal- und de novo Rezidive erfassen und in die Datenauswertung miteinbeziehen, wodurch natürlicherweise auch mehr Rezidive erfasst werden konnten. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die höheren Raten an intrahepatischen Rezidiven in unserer Studie im Vergleich zu zweien der oben genannten. Lee et al. hingegen beobachteten, ähnlich wie wir, eine höhere Lokal- und de-novo Rezidivrate, was durch einen längeren Nachsorgezeitraum von mindestens vier Jahren zu erklären sein könnte. Lee et al. analysierten allerdings nur Herde des HCCs und keine sekundären Lebertumore, wodurch sich diese Studie methodisch von unserer unterschied (71, 76, 77).

9.2.1 Einflussfaktoren auf ein Lokalrezidiv an der Ablationsstelle

In der aktuellen S3-Leitlinie für die Therapie Hepatozellulärer Karzinome der deutschen Krebsgesellschaft ist für nicht-resektable Tumoren eine Ablation lediglich für Herde ≤ 30 mm empfohlen (32). Abweichend dazu zeigten unsere Studienergebnisse jedoch, dass Lokalrezidive an der Ablationsstelle der Gruppe mit Tumoren ≤ 20 mm (20,2%) signifikant seltener auftraten als in der Gruppe mit Läsionen > 20 mm (48,7%). Für die Unterteilung in Herdgrößengruppen ≤ 30 mm und > 30 mm, wie in der aktuellen Leitlinie empfohlen, zeigte sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivrate. Alexander et al. (2015) untersuchten die Größengruppen ≤ 30 mm, > 30 mm bis < 45 mm und ≥ 45 mm, Lee et al. (2016) < 35 mm und ≥ 35 mm, Ding et

al. (2016) < 30 mm, 30 bis 50 mm und > 50 mm und Moteleub et al. (2020) \leq 30 mm, < 30 bis 60 mm und > 60 mm. All diese Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Lokalrezidivrate aufzeigen (71, 97, 101, 104). Studien dagegen, welche die TumorgroÙe in Gruppen mit kleinerem Maximaldurchmesser unterteilten, konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivrate ermitteln. So zeigten beispielsweise Groeschl et al. (2014), Urbonas et al. (2019), Tanis et al. (2013), Lu et al. (2005) und Elias et al. (2004) im Einklang mit der Empfehlung der S3-Leitlinie für die Therapie des Hepatozellulären Karzinoms eine signifikante Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Lokalrezidivs in der Gruppe > 30 mm im Vergleich zur Größengruppe < 30 mm auf (32, 50, 53, 70, 77, 102). Dennoch konnte in einigen Studien, ähnlich wie in unserer, gezeigt werden, dass die Unterteilung nach einem noch kleineren maximalen Durchmesser signifikant bessere Ergebnisse der Lokalrezidivrate erzielte. So zeigten Leung et al. (2015) zwischen den Gruppen < 10 mm, 10 bis 30 mm und > 30 mm, Doyle et al. (2019) zwischen \leq 20 mm und > 20 mm, Zytoon et al. (2007) zwischen < 23 mm und \geq 23 mm und Kingham et al. (2012) zwischen \leq 10 mm und > 10 mm signifikante Unterschiede bezüglich der TumorgroÙe und Lokalrezidivrate auf. Das Risiko zur Ausbildung eines Lokalrezidivs lag in den Gruppen mit größeren Tumordurchmessern jeweils über dem der Gruppen mit kleineren Tumordurchmessern (76, 105-107). In unserer Studie kristallisierte sich folglich heraus, dass insbesondere kleinere Herde eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate aufwiesen. Wir können der S3-Leitlinie hinzufügen, dass vor allem jene Patienten mit kleinen, nicht-resektablen Lebertumoren (\leq 20 mm) von einer Thermoablation profitieren. Nur jeder fünfte von uns abladierte Herd entwickelte in dieser Patientenkohorte ein Lokalrezidiv, was wir als großen Therapieerfolg ansehen. Für diese Patientengruppe sprechen wir daher eine starke Therapieempfehlung zur Ablation aus. Für Patienten mit nicht-resektablen Herden > 20 mm können wir im Gegensatz zur aktuellen S3-Leitlinie keine generelle Therapieempfehlung mittels Ablation aussprechen, da hier fast jeder zweite Herd ein Lokalrezidiv entwickelte.

Wie in Unterpunkt 9.2 beschrieben, wiesen Leung et al. eine bedeutend niedrigere Lokalrezidivrate (7,9%) in ihrem Patientenkollektiv auf als wir (28,0%). Einen weiteren Erklärungsansatz hierfür sehen wir, neben der kürzeren Nachsorgeperiode, in der Größe der thermoabladierten Tumoren. Wir abladierten im Median größere Leberherde (15 mm) als Leung et al. (10 mm). Sowohl jene Studie als auch unsere Studie konnten

aufzeigen, dass Lokalrezidive vermehrt nach der Ablation größerer Tumoren entstanden (76). Passend dazu abladierten Lee et al. eine mediane Läsionsgröße von 37,5 mm und ermittelten ebenfalls eine höhere Lokalrezidivrate (23,1%) als Leung et al. (71).

Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Leung et al. ausschließlich das offene chirurgische Verfahren für den Ablationsvorgang nutzten, während in unserer Studie zusätzlich der laparoskopische sowie der perkutane Zugangsweg genutzt wurden. In Anbetracht der höheren Lokalrezidivraten nach perkutaner (68,8%) und laparoskopischer (21,5%) im Vergleich zur offenen (8,7%) Operation könnte dies eine weitere Erklärung für den im Vergleich zu Leung et al. größeren Lokalrezidivanteil unserer Studie darstellen. Bei ausschließlicher Betrachtung von in offenem Verfahren abladierten Läsionen waren die Ergebnisse unserer Studie (8,7%) vergleichbar mit denen von Leung et al. (7,9%) (76).

Im Rahmen unserer Subgruppenanalyse konnte zudem aufgezeigt werden, dass das Geschlecht sowie das Patientenalter zum Zeitpunkt der Ablation keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs darstellten. Ähnliches stellten Leung et al. 2015 ebenfalls fest. Im Unterschied zu unserer Studie untersuchten diese jedoch mehrheitlich (> 90%) sekundäre Lebertumoren. Bei uns lag ein ausgeglicheneres Patientenkollektiv vor; 40,3% der Patienten hatten ein HCC, bei 59,7% der Patienten lag ein sekundärer Lebertumor vor.

Wir schlossen darüber hinaus alle Patienten mit vorliegender Statusvariable in unsere statistische Analyse ein, während Leung et al. per se alle Patienten ausschlossen, welche eine Nachsorgeperiode von drei Monaten nicht erreichten (76).

Dementsprechend konnten sie keine frühauftretenden Lokalrezidive jener Patienten erfassen, welche frühzeitig aus der Studie ausschieden. Hier könnte ein Selektionsbias der oben genannten Studie vorliegen. In unserer Analyse hingegen wurden solche frühauftretenden Lokalrezidive systematisch erfasst und in die statistische Auswertung einbezogen, wodurch ein potenzieller Bias vermieden wurde.

In der methodischen Vorbereitung legten wir fest, unvollständige Ablationen als Lokalrezidiv zu werten. Lee et al. hingegen definierte vitale Tumorreste, die in der einen Monat postoperativen CT-Untersuchung sichtbar waren, als unvollständige Ablation und werteten diese nicht als Lokalrezidiv (71). Für den Patienten ist es jedoch nicht von

Relevanz, ob sich ein Rezidiv aufgrund unzureichender Ablationstechnik (unvollständige Ablation) oder durch Progredienz der Erkrankung entwickelt; das Outcome, die Entstehung eines Lokalrezidivs, ist identisch. Wir schlagen daher vor, unvollständige Ablationen per definitionem als Lokalrezidiv zu werten und mit in die statistische Analyse einzubeziehen, da sie die gleiche therapeutische Konsequenz wie Lokalrezidive aufweisen. Zusätzlich würde dies die Vergleichbarkeit einzelner Studien untereinander vereinfachen. Der Selektionsbias des Ausschlusses dieser unvollständigen Ablationen aus der statistischen Analyse könnte ausschlaggebend für die seltener auftretenden Lokalrezidive bei Lee et al. (23,1%) im Vergleich zu unserer Studie (28%) gewesen sein.

In der statistischen Vorbereitung unserer Studie beschlossen wir, die Überlebensanalysen über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren auszuwerten. Mit dem 5-Jahres-Überleben als wichtigem etabliertem wissenschaftlichem Parameter hofften wir, die Vergleichbarkeit mit weiteren Studien vereinfachen zu können. Unter Betrachtung von Abbildung 15 und 18 fällt auf, dass das am spätesten aufgetretene Lokalrezidiv nach 39 Monaten entstand, obwohl nach diesem Zeitpunkt noch 21 Patienten Teil des Analysezeitraums waren. Wir konnten keine bisher veröffentlichte Studie zu Vergleichszwecken ausfindig machen, die das lokalrezidivfreie Überleben anhand von Kaplan-Meier-Analysen über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren darstellte. Dies finden wir in Anbetracht eines in der S3-Leitlinie vorgegebenen Nachsorgezeitraums von fünf Jahren bemerkenswert (32). Wir empfehlen diesen Parameter in alle zukünftigen Studien zu diesem Thema aufzunehmen.

Correa-Gallego et al. verglichen in ihrer Studie aus dem Jahre 2014 das lokalrezidivfreie Überleben unterteilt in die Gruppen MWA und RFA, erreichten allerdings für die MWA-Gruppe eine maximale Nachsorgezeit von lediglich 40 Monaten (46). Weitere veröffentlichte Studien nannten ausschließlich die mediane Zeit bis zur Entstehung eines Lokalrezidivs (76, 77, 108) oder den Anteil der Herde, die ein Lokalrezidiv entwickelten (77, 108). Oft fanden wir in der Literatur Kaplan-Meier-Analysen lediglich für das krankheitsfreie Überleben (71, 77, 101). Aufgrund unserer Ergebnisse schlussfolgern wir, dass Lokalrezidive an der Ablationsstelle nur in einem begrenzten Zeitraum, in unserem Fall innerhalb von 39 Monaten, entstehen können. Dieses Ergebnis zeigt ein bisher nicht erforschtes Phänomen auf, welches sowohl für

Kliniken als auch für Patienten und deren Angehörige von Relevanz wäre. Dieses Erkenntnis wäre für Beteiligte insofern von Bedeutung, als dass ihnen hiermit ein limitierter zu überbrückender Zeitraum geboten würde, nach welchem der abladierte Tumor mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Lokalrezidiv mehr ausbilden wird. Für Kliniken wäre dieser Zeitraum für die Festlegung sinnvoller, diagnostisch relevanter Nachsorgeintervalle von Bedeutung.

In dieser Studie konnte ferner aufgezeigt werden, dass der Zugangsweg die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs an der Ablationsstelle signifikant vergrößerte je weniger invasiv dieser war. Das größte Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs bestand nach perkutaner Intervention und das geringste Risiko nach offen chirurgischem Vorgehen. Eine mögliche Erklärung für die höheren Raten an Lokalrezidiven nach perkutaner Ablation liegt darin, dass perkutan abladierte Läsionen in unserem Kollektiv im Mittel größer waren ($20,31 \pm 7,63$ mm) als die laparoskopisch ($16,57 \pm 9,07$ mm) oder offen ($13,65 \pm 9,07$ mm) adressierten Herde.

Ursächlich hierfür könnte allerdings auch sein, dass die Restleberfunktion der perkutan abladierten Patienten oftmals so herabgesetzt war, dass keine Leberteileresektion durchgeführt werden konnte. Leitliniengerecht stellt die Resektion gegenüber der Ablation bei Patienten mit ausreichender Restleberfunktion aufgrund der besten postoperativen Ergebnisse in aktuellen Studien die Therapie der Wahl von Lebertumoren dar (32, 36). Diese Vermutung festigt sich durch die Tatsache, dass in dieser Studie Patienten mit perkutanen Operationsansätzen häufiger an Leberzirrhose litten als Patienten, welche offen operiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass das perkutane Vorgehen vor allem bei Patienten genutzt wurde, bei welchen ein operativer Eingriff in Allgemeinanästhesie kontraindiziert war. Dies dürfte insbesondere für solche mit größeren Leberherden und schlechterem Allgemeinzustand der Fall gewesen sein.

Von Relevanz ist schlussendlich, welches ablative Therapieverfahren das beste Outcome für nicht-resektionsfähige Patienten erzielen kann. Wir stellten in unserer Studie fest, dass die laparoskopische sowie die offen chirurgische Ablation eine geringere Rate an Lokalrezidiven aufwies als die perkutane. Möglicherweise waren einige Patienten in der Gruppe der perkutanen Ablationen von solch eingeschränkter Verfassung, dass eine Allgemeinanästhesie zur Durchführung einer alternativen, minimalinvasiven laparoskopischen Ablation zu risikoreich war.

Wir gehen allerdings davon aus, dass ein Hauptfaktor, der die höheren Lokalrezidivraten der perkutanen Thermoablation erklären könnte, in der unterschiedlichen Anwendung des zur Erfolgskontrolle nach Ablation genutzten Ultraschallgeräts lag. Bei perkutanem Vorgehen kann die Ultraschallsonde lediglich auf der Haut des Patienten platziert werden, während sie in laparoskopischen oder offenen Settings direkt auf der Leberoberfläche aufgelegt werden und somit bessere Bildqualität erzielen kann. Die perkutane Sonographie ist aufgrund von Bewegungsartefakten durch die Atmung des Patienten ungenauer als die intraoperative Sonographie im Operationssitus. Somit ist davon auszugehen, dass der Anteil an nicht-vollständig abladierten Tumoren in der Gruppe der perkutanen Thermoablationen in unserem Patientenkollektiv höher lag als in den Gruppen anderer Zugangswege. Biondetti et al. beschrieben beispielsweise bei perkutanem Vorgehen 18,9% unvollständige Ablationen (109), während De Cobelli et al. 0% für intraoperative Vorgehen und 7% für den perkutanen Ansatz feststellten (47).

Ein weiterer Erklärungsansatz für oben genanntes Ergebnis ist die Vermutung, dass die perkutane Nadelplatzierung schwieriger durchzuführen ist als jene in laparoskopischer oder offener Technik. Für die perkutane Platzierung müssen sowohl Kutis als auch Subkutis durchstoßen werden, bevor die Leber erreicht wird. Auch kann bei perkutaner Herangehensweise die Leber nicht mobilisiert werden und somit sind Gefäße schwieriger zu umgehen als nach erfolgter Lebermobilisation. Da es intraoperativ verursachte Blutungen unter allen Umständen zu vermeiden gilt, nehmen wir an, dass bei perkutanem Vorgehen Blutungen auf Kosten der Genauigkeit der Nadelplatzierung verhindert wurden.

Wir formulieren aus diesen Erkenntnissen folgende Therapieempfehlung: Methode der Wahl für die Durchführung einer chirurgischen Thermoablation sind das laparoskopische oder offene Vorgehen. Nur bei vorliegender Kontraindikation für eine Allgemeinanästhesie kann alternativ eine perkutane Ablation in Erwägung gezogen werden. In unserer Klinik wurde das perkutane Vorgehen bereits eingestellt und durch die laparoskopische oder offen chirurgische Thermoablation ersetzt. Die Lokalrezidivraten unter ausschließlicher Betrachtung dieser beiden Methoden lagen in unserer Studie bei 16,2% (statt bei 28,0% unter Einschluss der perkutanen Methode).

Wir konnten außerdem aufzeigen, dass Metastasen häufiger in offenem Vorgehen abladiert wurden als primäre Lebertumoren. Erklärbar ist dies durch die Beobachtung, dass Patienten mit Metastasen regelmäßig zusätzlich eine Resektion von entweder Leberparenchym oder anderen Organbestandteilen, beispielsweise die Entfernung des darmseitigen Primarius, erhielten als HCC-Patienten. Solche Resektionen erfordern in der Regel einen größeren Eingriff als die alleinige Ablation und können dementsprechend nicht im perkutanen und nur selten in laparoskopischem Vorgehen durchgeführt werden.

Auch die Lokalisation der abladierten Läsionen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate. So wiesen Tumoren der rechten Leber im Vergleich zu den in der linken Leberhälfte lokalisierten höhere Lokalrezidivraten auf. Präoperativ wurden alle zu adressierenden Läsionen in der Regel mittels MRT-Bildgebung festgelegt. Zusätzlich wurde intraoperativ stets eine weitere Lokalisierung der zu abladierten Herde mittels Sonographie durchgeführt. Für Ultraschalluntersuchungen gilt generell, dass bei Nutzung eines Schallkopfes mit niedriger Frequenz zwar tiefliegende Strukturen dargestellt werden können, die Bildauflösung jedoch geringer wird (110). Im Umkehrschluss ist die Bildauflösung mit hoher Frequenz höher, jedoch ist diese antiproportional zur Eindringtiefe. Da der funktionell rechte Leberlappen größer ist als der funktionell linke Leberlappen (4), gestaltet sich die sonographische Visualisierung tiefliegender Herde in der rechten Leber aufgrund geringerer Bildauflösung schwieriger als in der linken Leber. Dies gilt sowohl für die intraoperative Feinlokalisierung als auch für die Erfolgskontrolle post-ablationem. Möglicherweise erhöht sich hierdurch die Wahrscheinlichkeit einer unvollständigen Ablation von Herden der rechten Leber im Vergleich zu denen der linken Leber.

Fan et al. zeigten 2021 auf, dass subkapsuläre Metastasen kolorektaler Karzinome und nicht tiefliegende Herde ein höheres Risiko für eine unvollständige Ablation und somit das Auftreten eines Lokalrezidivs vorzuweisen haben (111). Hierbei ist zu beachten, dass sie die Prozedur lediglich in perkutanem Vorgehen durchführten, welches eine Mobilisation der Leber per definitionem ausschließt. Perkutan betrachtet können subkapsuläre Tumoren jedoch je nach Lokalisation einen langen Punktionsweg aufweisen (z.B. dorsalseitig im Lebersegment VII). Diese sind zwar nicht weit von der Leberkapsel entfernt, aber vergleichsweise fern von der Körperoberfläche des Patienten gelegen. Hier könnte ein Selektionsbias oben genannter Studie vorliegen. Im

Gegensatz zu Fan et al. verglichen wir alle chirurgischen Zugangswege (perkutan, laparoskopisch und offen) und konnten diesen potenziellen Bias dadurch vermeiden. Wie oben beschrieben halten wir eine tiefe Lage des Herdes für einen Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven. Passend dazu ermittelten Tanis et al. 2013 eine Lokalrezidivrate von 90,0% bei zentraler, tiefer Lage der Läsionen im Vergleich zur Rate von 6,0% des Gesamtkollektivs (53). Dennoch sind auch subkapsulär gelegene Leberläsionen komplex zu abladieren, da das Risiko für die Beschädigung anliegender Organe erhöht ist. Hier ist als gefürchtete Komplikation vor allem die Darmperforation zu nennen (66).

Ferner zeigten wir auf, dass bei leberhälftenüberschreitenden Tumoren das Risiko für die Ausbildung eines Lokalrezidivs größer ausfiel als bei Tumoren, die nur in der linken Leberhälfte lokalisiert waren. Urbonas et al. konnten im Jahre 2019 eine signifikante Risikosteigerung für die Ausbildung eines Lokalrezidivs nach der Ablation von Metastasen des kolorektalen Karzinoms aufzeigen, sofern diese in räumlicher Nähe zu großen venösen Lebergefäßen lagen. Ursächlich hierfür hielten sie den sogenannten „heat sink effect“ (102). Dieser beeinträchtigt die Ablationstemperatur nahe perfundierter Gefäße durch den Kühlungseffekt der physiologischen Bluttemperatur von ca. 37°C (58, 65). Eine geringere Ablationstemperatur kann möglicherweise zu lokal unvollständigen Ablationen führen, woraus sich in der Folge Lokalrezidive entwickeln. Die Leberhälften werden anatomisch durch Gefäßstraßen unterteilt. Folglich liegen leberhälftenüberschreitende Tumoren nahe großer Gefäßstrukturen. Hierin liegt möglicherweise eine Erklärung für ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko leberhälftenüberschreitender Tumoren, welches in unserer Studie sowohl bei Metastasen kolorektaler Karzinome als auch bei abladierten Herden des HCCs sowie Metastasen anderer Karzinome zu beobachten war. Poch et al. beschrieben im Jahre 2021, dass im Tiermodell die räumliche Nähe zu einem Gefäß zwar einen Effekt auf die Lokalrezidivrate hatte, allerdings nur, sofern das Gefäß nicht mittig in der Ablationszone lokalisiert war. Solche zentral liegenden Gefäße wurden durch die Ablation zerstört und konnten somit keinen Kühleffekt auslösen. Sie beobachteten jedoch auch, dass die Größe des Gefäßes keinen Einfluss auf den „heat sink effect“ hatte, sondern lediglich das Vorhandensein eines fließenden Mediums (Blut) nahe der Ablationszone diese beeinflusste. Interessanterweise galt dies vor allem für Periportalfelder, welche in der Leber ubiquitär vorkommen und somit sämtliche Ablationen, unabhängig der

Lokalisation in der Leber, beeinflussen könnten (112). Diesen Forschungsansatz empfanden wir als äußerst relevant, empfehlen jedoch, weitere Studien mit höherer Stichprobenzahl anzuschließen, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Die Konsequenz wäre, eine Empfehlung zur intensiveren Ablation aller Leberherde unabhängig ihrer relativen Lage zu großen Gefäßen.

Andere Studien beschrieben einen Unterschied in der Häufigkeit der Lokalrezidive nach Ablation zwischen den verschiedenen Tumorentitäten, welchen wir nicht bestätigen konnten. In der Literatur besteht diesbezüglich Uneinigkeit. So zeigten beispielsweise Leung et al. auf, dass das Risiko für ein Lokalrezidiv nach Ablation von HCC-Läsionen geringer war als nach Ablation von Lebermetastasen (76). Groeschl et al. hingegen ermittelten die höchste Lokalrezidive für HCC-Knoten (77). Allerdings lag der mediane Durchmesser der HCC-Herde in der Studie von Groeschl et al. mit 26 mm über denen der anderen Gruppen (20-25 mm) (77). Dies erklärt möglicherweise die höheren Lokalrezidivraten von HCC-Herden im Vergleich zu Metastasen anderer Grunderkrankungen in dieser Studie. Leung et al. verzeichneten diese unterschiedlichen Lokalrezidivraten allerdings, ohne dass signifikante Unterschiede der Tumorgößen in den Gruppen der Tumorentitäten zu ermitteln waren (76).

Interessanterweise stellten wir, obwohl Herde des HCCs in unserer Studie signifikant größer waren als die Metastasen kolorektaler und anderer Karzinome, keine signifikant unterschiedlichen Lokalrezidivraten zwischen den Tumorentitäten fest. Liu et al. untersuchten 2017 die Unterschiede von perkutanen Ablationen von HCC-Herden und Metastasen kolorektaler Karzinome und zeigten auf, dass große Metastasen des kolorektalen Karzinoms (> 30 mm) signifikant häufiger Lokalrezidive ausbildeten als große HCC-Läsionen (> 30 mm) (113). Wir gehen daher davon aus, dass wir keinen Unterschied feststellen konnten, weil die Läsionen des HCCs signifikant größer waren als die Metastasen des kolorektalen Karzinoms. Diese Feststellung könnte von relevanter Bedeutung für zukünftige Ablationen sein, da dies bedeuten würde, dass kolorektale Lebermetastasen bei gleicher Größe intensiver adressiert werden müssten als HCC-Läsionen. Bei einer Fallzahl von insgesamt lediglich 161 Ablationen in jener Studie empfiehlt es sich jedoch weitere prospektive größere Kohortenstudien durchzuführen, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Es könnte vermutet werden, dass multiple Ablationen zusätzlich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, ein Lokalrezidiv zu entwickeln, einhergehen, da mehr Chancen auf

unvollständige Ablation bestehen. Interessanterweise zeigte unsere Analyse keinen Unterschied des lokalrezidivfreien Überlebens der Gruppen mit einer bzw. multiplen Ablationen. Nouse et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2008 auf, dass die Anzahl abladiert Tumoren einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidivs darstellte. Allerdings lag der Anteil der Patienten, welche mit MWA oder RFA therapiert wurden, lediglich bei 34%. Die übrigen Patienten wurden mittels Perkutaner Ethanolinjektion therapiert (114). Zytoon et al. ermittelten 2007 eine signifikant höhere Lokalrezidivrate für mehrere initial vorhandene Tumoren (14,6%) im Vergleich zu einem einzelnen vorhandenen Herd (8,3%). Sie vermerkten allerdings nicht, ob alle initial vorhandenen Läsionen auch mittels Ablation adressiert wurden (106). An et al. zeigten im Jahre 2020 die Anzahl der abladierten Tumoren als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidivs auf. Sie inkludierten allerdings nur HCC-Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien in ihre Studie, während wir auch Patienten außerhalb dieser Kriterien und mit anderen Grunderkrankungen miteinbezogen (115). Die Ergebnisse unserer Studie lassen uns zu dem Schluss kommen, dass die Ablation multipler Tumoren nicht mit einer erhöhten Lokalrezidivwahrscheinlichkeit einhergeht. Wir können somit eine Therapieempfehlung mittels Ablation nicht nur für Patienten mit einzelnen Leberläsionen, sondern auch für Patienten mit multiplen Herden aussprechen.

9.2.2 Einflussfaktoren auf ein de novo Rezidiv nach Ablation

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten auf, dass Patienten mit zusätzlich erfolgter Resektion, verglichen mit Patienten ohne Resektion, ein gesteigertes Risiko hatten, ein de novo Rezidiv nach Ablation auszubilden. Patienten ohne Resektion besaßen eine de-novo-Rezidivrate von 24,6% während Patienten mit Resektion eine Rate von 42,7% aufwiesen. Ursächlich hierfür könnten Beobachtungen von Hogan et al. aus dem Jahre 2011 sein, welche aufzeigen konnten, dass ein chirurgisch induziertes Trauma sowie die Durchführung einer Anästhesie über zahlreiche Stoffwechselwege zu einer körpereigenen postoperativen Immunsuppression führten. Diese ging nicht nur gehäuft mit der Entwicklung septischer Komplikationen sondern auch mit einer Tumorproliferation einher (116). Die geschwächte Immunantwort nach Thermoablation mit zusätzlicher Resektion könnte dementsprechend eine Tumorproliferation in dieser Patientengruppe begünstigt haben: Die Folge wäre eine erhöhte de-novo-Rezidivrate.

Brandt et al. ermittelten in ihrer Studie aus dem Jahre 2016 im Mausmodell eine Abhängigkeit des postoperativen Tumorwachstums von der Größe der Leberteileresektionen. So war dieses am größten nach einer ausgedehnten Resektion des Lebergewebes und am kleinsten nach einer Laparotomie ohne Resektion (117). Für die Ergebnisse unserer Studie, dass de novo Rezidive häufiger nach Ablation inklusive Resektion als nach Ablation ohne Resektion entstanden, ist dies ein vielversprechender Erklärungsansatz. Ursächlich hierfür könnte sein, dass durch die Resektion von Lebergewebe bei den Patienten ein Wachstumsreiz für das verbliebende Lebergewebe entstand, welcher auch proliferativ auf intrahepatische Tumorzellen wirkte. Ähnliches ist auch bei therapeutischen Pfortaderembolisationen vor Hemihepatektomien zu beobachten.

Unsere Studie zeigte zudem eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines de novo Rezidivs nach der Ablation multipler Herde im Vergleich zur Ablation eines singulären Herdes auf. Zusätzlich lag das Gesamtüberleben nach Ablation einer einzelnen Läsion signifikant höher als nach Ablationen multipler Läsionen. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtungen könnte darin liegen, dass das Vorhandensein von mehr als einer Läsion ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium repräsentiert als das Vorhandensein eines einzelnen zu abladierenden Herdes. Möglicherweise fanden sich in Lebern mit einer größeren Anzahl erkennbarer Läsionen außerdem mehr Mikrometastasen, aus welchen sich erst zu späterem Zeitpunkt ein erkennbares de Novo Rezidiv ausbildete. Darüber hinaus wurden in unserer Studie bei Patienten mit multiplen Leberläsionen nicht immer sämtliche in der Leber vorhandenen Herde chirurgisch adressiert. Ding et al. (2016) und Cucchetti et al. (2017) erkannten, dass eine größere Anzahl vorhandener Herde das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben negativ beeinflusste. Sie vermerkten allerdings nicht, ob alle vorhandenen Herde chirurgisch adressiert wurden (55, 97). Beide Studien werteten im Gegensatz zu uns allerdings ausschließlich Patienten mit HCC aus, während wir in unserer Studie auch Patienten mit sekundären Lebertumoren betrachteten. Die höhere de-novo-Rezidivrate entstand mutmaßlich nicht infolge der Ablation per se, sondern aufgrund eines bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

9.3 Ablationszeiträume (frühe Phase versus späte Phase)

Die letzte chirurgische Thermoablation in perkutaner Technik wurde in unserer Klinik im Jahr 2014 durchgeführt. Seitdem wurde sich von dieser Technik abgewendet und ausschließlich das laparoskopische oder offen chirurgische Verfahren angewandt. Unter Unterteilung dieser beiden Ablationszeiträume in eine frühe (bis 2014) und eine späte Phase, ergeben sich Lokalrezidivraten von 14,5% für die späte Phase nach der letzten perkutanen Ablation und 43,3% für die frühe Phase. Dies macht deutlich, dass die Lokalrezidivraten der letzten Jahre sehr viel geringer liegen als die Gesamtrate der Lokalrezidive von 28,0%.

9.4 Stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation

Wir zeigten auf, dass Patienten nach perkutaner Ablation signifikant früher aus dem stationären Aufenthalt entlassen wurden als jene nach laparoskopischer oder offener Operation. Das perkutane Vorgehen ging jedoch auch mit einer signifikanten Erhöhung der Lokalrezidivraten einher. Dass die stationäre Aufenthaltsdauer abhängig von der Invasivität des genutzten Zugangswegs und der Resektionsgröße steigt, ist als Gegebenheit anzunehmen. Überraschenderweise war die Aufenthaltsdauer von Patienten mit den Begleiterkrankungen Hepatitis C, Alkoholabusus und Leberzirrhose kürzer als die jener Patienten ohne solche Erkrankungen. Wird gleichzeitig der genutzte Zugangsweg betrachtet, so fällt allerdings auf, dass Patienten mit eben jenen genannten Begleiterkrankungen auch signifikant häufiger perkutan oder laparoskopisch operiert wurden und seltener eine zusätzliche Resektion erhielten. Dies erklärt womöglich die kürzere stationäre Aufenthaltsdauer nach der Operation bei Patienten mit als bei jenen ohne Begleiterkrankungen. Folglich verkürzte die Begleiterkrankung nicht die Aufenthaltsdauer per se, sondern verhinderte verstärkt die Möglichkeit eines größeren Eingriffs inklusive der Option auf eine zusätzliche Resektion.

9.5 Radiologische Ablation mittels CT-Navigation versus chirurgische Ablation unter sonographischer Kontrolle

Uns fiel auf, dass in einzelnen Studien die Feinlokalisierung sowie die Erfolgskontrollen statt wie bei uns üblich mittels Sonographie mittels CT-Untersuchungen durchgeführt wurden (77, 101, 102, 111, 118). Nach perkutaner, CT-gestützter Ablation ermittelten jene Studien folgende Raten an Lokalrezidiven: Urbonas et al. (2019) 34,0%, Bleicher

et al. (2002) 15,1%, Groeschl et al. (2014) 14,1% (77, 102, 118). Unter Betrachtung der physikalischen Grundlagen einer CT-Bildgebung im Vergleich zur sonographischen ist anzunehmen, dass die Ortsauflösung des gesamten Leberparenchyms homogen ist. Dementsprechend sollten auch tiefliegende Herde gleichwertig zu visualisieren sein wie oberflächige. Nach perkutaner, Sonographie-gestützter Ablation ermittelten Studien folgende Raten an Lokalrezidiven: Zhang et al. (2013) 11,8%, Lu et al. (2005) 16,3%, Park et al. (2013) 34,0%, Biondetti et al. (2020) 32,4% (70, 89, 109, 119). Für die Rate an Lokalrezidiven zeigten sich dementsprechend keine nennenswerten Unterschiede zwischen CT-gestützter und Sonographie-gestützter perkutaner Ablation. Wir verzeichneten in unserer Studie Lokalrezidive bei 28,0% der Ablationen, nutzten jedoch nicht nur den perkutanen, ultraschallgestützten Ansatz, sondern auch laparoskopische und offene Verfahren. In Anbetracht des Ergebnisses unserer Studie, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv nach perkutanem Vorgehen am größten ist (68,8% vs. 21,5% laparoskopisch vs. 8,7% offen), stellten wir uns die Frage, ob die CT-gestützte radiologische Ablation bessere Ergebnisse erzielen könnte als eine chirurgische sonographisch gestützte Ablation im Operationssaal. Ein möglicher Einfluss darauf könnte in den oben beschriebenen verschiedenen Bildgebungsverfahren zur Ablationsnadelplatzierung liegen. Bisherige Studien zeigen kontroverse Ergebnisse diesbezüglich. So ermittelten Ziemlewicz et al. im Jahre 2020 in einer Modelluntersuchung an Schweinelebern bessere Visualisierungsergebnisse mittels Ultraschalls, während Yu et al. im Jahre 2021 die CT-gestützte Ablation aufgrund besserer postoperativer Ergebnisse in Bezug auf Leberfunktion, Rezidivraten und Gesamtüberleben favorisierten (120, 121). Deswegen empfehlen wir eine prospektive klinische Studie, welche sowohl die radiologischen als auch die chirurgischen Ablationstechniken einer Klinik miteinander vergleicht und diese über einen längeren Zeitraum von mindestens fünf Jahren postinterventionell auswertet, um oben genannte Fragestellung zu untersuchen.

9.6 Postoperative Komplikationen

In unserer Studie kam es bei 23,8% der Patienten nach Mikrowellenablation zu postoperativen Komplikationen. Wir zeigten auf, dass das Auftreten postoperativer Komplikationen mit der Invasivität des Zugangsweges stieg (0,0% bei perkutan, 23,1% bei laparoskopisch und 43,2% bei offen).

Interessanterweise führten Groeschl et al. und Leung et al. auch alleinige Ablationen in offenem Vorgehen durch, wofür es aus unserer Sicht keinerlei Indikation gab, da das Risiko für postoperative Komplikationen wissenschaftlich belegt mit der Invasivität des Zugangsweges steigt (76, 77). Entsprechend unserer Beobachtung, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate nach Ablation in offenem und laparoskopischem Verfahren bestand, empfehlen wir für zukünftige Ablationen ohne zusätzliche Resektion den minimalinvasiveren laparoskopischen Ansatz zu wählen, um die postoperativen Komplikationen zu verringern und das bestmögliche Outcome für den Patienten zu gewährleisten.

Livraghi et al. untersuchten in einer Studie aus dem Jahre 2011 die postoperativen Komplikationen nach Mikrowellenablation, welche lediglich bei 10,3% der behandelten Patienten auftraten (79). Diese Differenz zu unseren Ergebnissen lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Livraghi et al. einen Teil der in unserer Studie als Komplikation gewerteten Symptome, wie Fieber und leichte Pleuraergüsse, nur als Nebeneffekte bezeichneten (79). In die statistische Analyse der Komplikationsrate wurden diese folglich nicht eingeschlossen. Leung et al. beschrieben im Jahre 2015 einen Komplikationsanteil von 25,6% nach Ablation (76). Dieser Wert ist vergleichbar mit unserem. Im Gegensatz zu ihrer Studie hatten wir jedoch Grad-IV (n = 1) und Grad-V-Komplikationen (n = 2) nach der Clavien-Dindo-Klassifikation zu verzeichnen. Möglicherweise liegt die Erklärung dieser Diskrepanz in der Art der Resektion. Während Leung et al. lediglich Leberteilresektionen durchführten, wurden in unserer Studie teilweise auch parallel zur Ablation Resektionen des extrahepatischen Primarius durchgeführt. Zwei der drei sehr schwerwiegenden Komplikationen entstanden nach der parallelen Resektion eines Darmanteils. Trotz der geringen Fallzahlen sehr schwerwiegender Komplikationen in unserem Patientenkollektiv lässt sich hier, verglichen mit Leung et al., ein Trend erkennen. Schwere Komplikationen (Grad IV und V) scheinen häufiger nach zusätzlichen Darmteilresektionen als nach alleinigen Leberteilresektionen aufzutreten.

Nach alleiniger Thermoablation wiesen 92,7% unserer Patienten keinerlei postoperative Komplikationen auf. In nur 5,4% zeigten sich leichtgradige (Grad I-III) Komplikationen und bei lediglich einem Patienten wurden schwergradige Komplikationen (Grad IV-V) verzeichnet. Dies halten wir aufgrund der teils massiven Vorerkrankungen unserer Patienten (Tumorerkrankung, Leberzirrhose, Blutungsneigung) für ein akzeptables

Ergebnis. Eine zusätzliche Resektion erhöhte die Rate an postoperativen Komplikationen signifikant auf 34,2%. Ein Einfluss der Größe der Resektion auf die Komplikationsrate konnte nicht nachgewiesen werden. Wir können daher davon ausgehen, dass es für einen Patienten nicht komplikationsreicher sein wird, sofern benötigt, eine Major-Resektion im Vergleich zu einer Minor-Resektion durchzuführen.

9.7 Geschlechtsverteilung

In dieser Studie betrafen alle drei Grunderkrankungen (HCC, kolorektale Karzinome, andere Karzinome) häufiger männliche als weibliche Patienten. Die Geschlechterverteilung für die Inzidenz des HCCs liegt in Deutschland bei 3,78-3,95 männlichen Patienten auf eine weibliche Patientin (122, 123). In dieser Analyse fanden wir ein dazu passendes Verhältnis von 3,91 (m) : 1 (w) für das HCC. Kolorektale Karzinome sind für Männer und Frauen in Deutschland die dritthäufigste maligne Erkrankung mit einer Geschlechterverteilung von 1,39 männliche Patienten auf eine weibliche Patientin (124, 125). Die Geschlechterverteilung für kolorektale Karzinome in unserer Studie korrelierte mit 1,59 (m) : 1 (w) sehr gut mit diesen Daten. Dies stellt einen Hinweis auf eine gute Übertragbarkeit dieser Studie auf die Gesamtbevölkerung dar.

9.8 Fallzahlen

Ein Zeitraum von elf Jahren wurde während der Datenerhebung dieser Studie retrospektiv analysiert. Insgesamt wurden innerhalb dieser Zeitspanne bei 134 der eingeschlossenen Patienten Thermoablationen durchgeführt. Daraus errechnet sich ein Durchschnitt von einer Ablation pro Monat an diesem Standort (Charité Campus Virchow Klinikum). Entsprechende Fallzahlen fanden sich jedoch auch in anderen Studien (43, 46, 47, 53, 71, 76, 81, 101, 102, 108, 126). Angesichts der Tatsache, dass es sich beim HCC um die sechsthäufigste Tumorentität weltweit handelt und die Thermoablation von der S3-Leitlinie therapeutisch vorgeschlagen wird, empfinden wir die Anzahl jährlicher Ablationen als gering (26, 32). Daraus schließen wir, dass die Thermoablation ein Verfahren zu sein scheint, welches aufgrund der Komplexität nur an spezialisierten Zentren bei diesbezüglich erfahrenen Ärzten Anwendung findet.

9.9 Limitationen

Der retrospektive Charakter dieser Studie ermöglichte es uns nicht, einheitliche Nachsorgeintervalle sicherzustellen. Potenziell verstärkend hierauf könnte die COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 gewirkt haben. An unserer Klinik herrschte während des Lockdowns zeitweise Notbetrieb. Wir gehen daher davon aus, dass einige Patienten ihre geplanten Nachsorgeuntersuchungen nicht wahrnehmen konnten oder wollten. Für die teilweise fehlenden Parameter einiger Patienten war auch durch das klinische Krebsregister der Charité kein Status herauszufinden. Dennoch konnten wir basierend auf den Daten der letzten Kontrolluntersuchungen eine Überlebensanalyse durchzuführen. Trotz fehlender Statusvariablen gelang es uns, statistisch klare Erkenntnisse mit den vorhandenen Daten zu erlangen. Eine Einhaltung einheitlicher in den Leitlinien festgelegter Nachsorgeintervalle ist dringend zu empfehlen und würde zudem die Vergleichbarkeit verschiedener Studien miteinander vereinfachen. Die Retrospektivität dieser Studie erschwerte jedoch die Erhebung einiger möglicherweise die Ablation beeinflussender Parameter. Hierzu zählten beispielsweise das Stadium einer potenziellen Leberzirrhose und einige Blutwerte, wie das AFP und die Gerinnungsparameter.

Ein weiterer erschwerender Faktor lag in der Unvollständigkeit der vom Operateur geschriebenen Operationsberichte. Auf den Vorgang der Ablation wurde im Großteil der Berichte kein oder ein nur geringer Fokus gelegt. Einige uns interessierende Ablationsparameter waren daher teilweise nicht erfassbar. Hierzu zählten insbesondere die Ablationsdauer und Ablationsleistung (in Watt). Dies stellte eine Informationseinbuße für uns dar. Hierin zeigt sich, dass eine angemessene Dokumentation aus wissenschaftlicher Sicht auch Jahre später einen Mehrwert darstellen kann.

Eine weitere Limitation unserer Studie lag in der geringen Fallzahl von 186 Ablationen bei 134 Patienten. Um die Power dieser Studie zu erhöhen, wären weitere Fälle wünschenswert gewesen, existieren jedoch trotz eines Analysezeitraums von elf Jahren aufgrund der (noch) nur seltenen Anwendung thermoablativer Verfahren nicht.

Im Standardnachsorgeverfahren ist eine histologische Sicherung der radiologisch potenziell diagnostizierten Lokalrezidive nicht enthalten. Diagnostisch unklare Läsionen wurden potenziell als Lokalrezidiv gewertet, obwohl es sich um Läsionen anderer

Genese hätte handeln können. Die Lokalrezidivrate könnte daher potenziell niedriger ausgefallen sein.

9.10 Schlussfolgerung

Wir kommen zu dem Schluss, dass das thermoablative Verfahren unabhängig von Alter und Geschlecht eine ernstzunehmende und sichere Therapieoption bei Patienten mit nicht-resektablen Lebertumoren darstellt. Ausschlaggebend hierfür halten wir die geringe Komplikations- sowie Lokalrezidivrate.

Das Gesamtüberleben nach Thermoablation wurde durch multiple (≥ 2) Ablationen sowie abusiven Alkoholkonsum negativ beeinflusst.

Als unabhängige Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Lokalrezidivs konnten die Tumorgöße (> 20 mm), der perkutane Zugangsweg sowie eine Ablation ohne zusätzliche chirurgische Resektion identifiziert werden.

Multiple (≥ 2) Ablationen und eine zusätzlich erfolgte chirurgische Resektion stellten unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung eines de novo Rezidivs dar.

Folgende Therapieempfehlungen sprechen wir aufgrund dieser Studienergebnisse für ein bestmögliches Ergebnis für die Patienten aus:

- Kleine (≤ 20 mm) nicht-resektable Lebertumoren unabhängig der Tumorentität sollten mittels Thermoablation adressiert werden.
- Bei alleiniger Ablation ohne Resektion empfehlen wir den laparoskopischen Zugangsweg, der sowohl zu einer geringen Lokalrezidivrate als auch zu einer niedrigeren postoperativen Komplikationsrate führte.
- Das perkutane Vorgehen zeigte trotz sehr geringer Komplikationsraten ein schlechteres onkologisches Ergebnis in Form der Lokalrezidivrate und sollte daher nur bei vorliegender Kontraindikation gegen eine Allgemeinanästhesie in Erwägung gezogen werden.

Für zukünftige Studien empfehlen wir folgende einheitliche methodische Ansätze:

- Einen Nachsorgezeitraum von mindestens fünf Jahren mit Schnittbildgebung alle drei bis sechs Monate
- Unvollständige Ablationen sollten per definitionem als Lokalrezidiv gewertet werden

- Komplikationen sollten einheitlich erfasst werden (z.B, mittels Clavien-Dindo-Klassifikation)

Eine widerspruchsfreie und einfach sowie schnell nachzuvollziehende Dokumentation klinischer Daten ist nicht nur die Grundlage für eine effiziente Zusammenarbeit und Vergleichbarkeit, sondern auch für eine bestmögliche Therapie des Patienten.

Es zeigte sich, dass die Nutzung thermoablativer Verfahren zur Therapie von Lebertumoren weiterhin ein selten angewandtes und kleines Fachgebiet darstellt, als Therapieoption jedoch nicht zu vernachlässigen sein sollte. Wir hoffen, dass wir mit dieser Studie einen Beitrag zur Etablierung dieses Verfahrens leisten konnten.

10 Literaturverzeichnis

1. Leipziger J. Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. Duale Reihe Physiologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2017. S. 500-511.
2. Kirsch J. Hepatobiliäres System und Pankreas. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmitz W, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G, Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2020. S. 734-760.
3. Vaupel P. Funktionen des Magen-Darm-Trakts. In: Schmidt RF, Lang F, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. S. 881-882.
4. Waschke J. Baueingeweide. In: Waschke J, Böckers TM, Paulsen F, Hrsg. Anatomie Das Lehrbuch. 1. Auflage. München: Elsevier; 2015. S. 326-335.
5. Heinzow H, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH-J. Akute virale Hepatitis. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflage. Berlin: Thieme Verlag; 2016. S. 2460-2481.
6. Heinzow H, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH-J. Chronische Hepatitis. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflage. Berlin: Thieme Verlag; 2016. S. 2491-2521.
7. Muche M, Schmidt HH-J. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflage. Berlin: Thieme Verlag; 2016. S. 2529-2540.
8. Zipprich A, Ripoll C. Leberzirrhose. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2021;146(10):684-697.
9. Sturm L, Rössle M, Schultheiß M. Komplikationen der Leberzirrhose – medikamentöse versus interventionelle Therapie. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2019;144(18):1259-1266.
10. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. Cancer. 2006;106(7):1624-1633.
11. Beckebaum S, Benckert C, Cicinnati V. Lebertumoren. In: Erckenbrecht JF, Jonas S, Hrsg. Viszeralmedizin: Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. S. 534-541.
12. Soll C, Schadde E, Petrowsky H, Clavien P-A. Primäre und sekundäre Lebertumore: Techniken der Leberresektion. Schweiz Medical Forum. 2013;2013/18:363-368.

13. Helmberger T, Sommer W, Zech C. Leber. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. Radiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2017. S. 507-524.
14. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Liver metastases: incidence and histogenesis. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2005;43(10):1149-1157.
15. Bosman FT. Colorectal Cancer. In: Stewart BW, Wild CP, Hrsg. World cancer report 2014. Lyon: Lyon : IARC Press; 2014. S. 392-401.
16. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. BMC cancer. 2014;14(1):1-10.
17. Muroso K, Kitayama J, Tsuno NH, Nozawa H, Kawai K, Sunami E, Akahane M, Watanabe T. Hepatic steatosis is associated with lower incidence of liver metastasis from colorectal cancer. International journal of colorectal disease. 2013;28(8):1065-1072.
18. Manfredi S, Lepage Cm, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. Annals of surgery. 2006;244(2):254-259.
19. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. BMC cancer. 2018;18(1):1-11.
20. Dong S, Wang L, Guo YB, Ying HF, Shen XH, Meng ZQ, Chen H, Chen QW, Li ZS. Risk factors of liver metastasis from advanced pancreatic adenocarcinoma: a large multicenter cohort study. World journal of surgical oncology. 2017;15(1):120-120.
21. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, Sharma NK, Chen H, Trifiletti DM, Zaorsky NG. Epidemiology of liver metastases. Cancer epidemiology. 2020;67:101760-101760.
22. Hoffmann K, Schemmer P. Leber, Gallenblase und Gallenwege. In: Billmann F, Keck T, Hrsg. Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 177-198.
23. Geißler M, Oettle H. Tumoren von Leber und Gallenwegen. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrison's Innere Medizin. 19. Auflage. Berlin: Thieme Verlag; 2016. S. 661-674.
24. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.
25. World Health Organization. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages 2020 [zitiert am 17.10.2021]. Abrufbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&p

population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.

26. World Health Organization. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages 2020 [zitiert am 17.10.2021]. Abrufbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.
27. But DY-K, Lai C-L, Yuen M-F. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(11):1652-1656.
28. Manal M. Hassan, Lu-Yu Hwang, Chiq J. Hatten, Mark Swaim, Donghui Li, James L. Abbruzzese, Palmer Beasley, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(5):1206-1213.
29. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-538.
30. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. *Clinics in liver disease*. 2011;15(2):223-243.
31. Andreae S, Avelini P, Berg M, Blank I, Burk A, Dierolf A, Dockter G. *LEXIKON der Krankheiten und Untersuchungen*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0: Autor; 2021 [zitiert am 03.10.2021]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_2021-06.pdf.
33. Theise ND. Liver Cancer. In: Stewart BW, Wild CP, Hrsg. *World cancer report 2014*. Lyon: Lyon: IARC Press; 2014. S. 403-412.
34. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet (British edition)*. 2003;362(9399):1907-1917.
35. Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Seminars in liver disease*. 2010;30(1):061-074.
36. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1: Autor; 2019 [zitiert am 10.08.2021]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf.

37. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005;42(5):1208-1236.
38. Fitzmorris P, Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;141(5):861-876.
39. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* (New York, NY 1943). 2008;134(7):1908-1916.
40. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Der Chirurg*. 2001;72(2):113-124.
41. Wang X, Wang Z, Wu L. Combined measurements of tumor number and size helps estimate the outcome of resection of Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma. *BMC Surgery*. 2016;16(1):22.
42. Yin L, Li H, Li A-J, Lau WY, Pan Z-y, Lai ECH, Wu M-c, Zhou W-P. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):82-88.
43. Yazici P, Akyuz M, Yigitbas H, Dural C, Okoh A, Aydin N, Berber E. A comparison of perioperative outcomes in elderly patients with malignant liver tumors undergoing laparoscopic liver resection versus radiofrequency ablation. *Surgical endoscopy*. 2017;31(3):1269-1274.
44. Rohland O, Ardelt M, Settmacher U. Abstand zum Resektionsrand bei R0-Leberresektionen. *Der Chirurg*. 2019;90(4):325.
45. Arend J, Schütte K, Weigt J, Wolff S, Schittek U, Peglow S, Mohnike K, Benckert C, Bruns C. Gallenleckage nach Leberresektion: Vermeidung und Behandlung. *Chirurg*. 2015;86(2):132-138.
46. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(13):4278-4283.
47. De Cobelli F, Marra P, Ratti F, Ambrosi A, Colombo M, Damascelli A, Sallemi C, Gusmini S, Salvioni M, Diana P, Cipriani F, Venturini M, Aldrighetti L, Del Maschio A. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2017;34(4):1-11.
48. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgery*. 2004;239(6):818-827.

49. Leblanc F, Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Evrard S. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. *European journal of surgical oncology*. 2007;34(2):185-190.
50. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local Recurrences After Intraoperative Radiofrequency Ablation of Liver Metastases: A Comparative Study with Anatomic and Wedge Resections. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(5):500-505.
51. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee WY, Kim S-J, Choi S-H, Heo J-S, Joh JW, Choi D, Kim S-H, Rhim H, Lim H-K. Clinical Outcomes of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation in Patients With Solitary Colorectal Liver Metastasis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(8):945-949.
52. Muratore A, Ribero D, Zimmiti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection Margin and Recurrence-Free Survival After Liver Resection of Colorectal Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009;17(5):1324-1329.
53. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, Schlag PM, Punt CJA, Ledermann J, Ruers TJM. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer *European journal of cancer* (1990). 2013;50(5):912-919.
54. Lee JW, Choi MH, Lee YJ, Ali B, Yoo HM, Song KY, Park CH. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC cancer*. 2017;17(1):1-8.
55. Cucchetti A, Mazzaferro V, Pinna AD, Sposito C, Golfieri R, Serra C, Spreafico C, Piscaglia F, Cappelli A, Bongini M, Cucchi M, Cescon M. Average treatment effect of hepatic resection versus locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: Average treatment effect of surgery for hepatocellular carcinoma. *British journal of surgery*. 2017;104(12):1704-1712.
56. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Annals of surgery*. 2015;261(5):947-955.
57. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, Takami M. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*. 2000;89(2):276-284.
58. Helmlinger TK. Radiofrequency Ablation. In: Vogl TJ, Helmlinger TK, Mack MG, Reiser MF, Hrsg. *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology*. 1st ed. 2008. ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. S. 7-28.
59. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. Essential Techniques for Successful Radio-frequency Thermal Ablation of Malignant Hepatic Tumors. *Radiographics*. 2001;21:S17-S35.

60. Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Strobel D, Hänslér J, Buscarini L, Gaiti L, Zambelli A. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *European Radiology*. 2005;15(5):884-894.
61. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers TJM, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Annals of surgery*. 2005;242(2):158-171.
62. Gurusamy K, Corrigan N, Croft J, Twiddy M, Morris S, Woodward N, Bandula S, Hochhauser D, Napp V, Pullan A, Jakowiw N, Prasad R, Damink SO, van Laarhoven CJHM, de Wilt JHW, Brown J, Davidson BR. Liver resection surgery versus thermal ablation for colorectal LiVer MetAstases (LAVA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):105-105.
63. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality Improvement Guidelines for Radiofrequency Ablation of Liver Tumours. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2009;33(1):11-17.
64. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal disease*. 2011;13(9):e252-e265.
65. Lehmann KS, Poch FGM, Rieder C, Schenk A, Stroux A, Frericks BB, Gemeinhardt O, Holmer C, Kreis ME, Ritz JP, Zurbuchen U. Minimal vascular flows cause strong heat sink effects in hepatic radiofrequency ablation ex vivo. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2016;23(8):508-516.
66. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency Ablation. In: VanSonnenberg E, McMullen W, Solbiati L, Hrsg. *Tumor Ablation : Principles and Practice*. New York, NY: New York, NY : Springer; 2005. S. 205-217.
67. balmer-medical. StarBurst Radiofrequency Ablation Electrodes 2010 [zitiert am 24.11.2020]. Abrufbar unter: https://www.balmermedical.ch/images/prod-oncology/radiofrequency-tissue-ablation/pdf/Accessories/Starburst-XL_v.EN.pdf.
68. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *British journal of surgery*. 2002;89(10):1206-1222.
69. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Kim SJ, Kim SH, Lee WJ, Lim JH, Paik SW, Yoo BC, Choi MS, Kim S. Liver Abscess After Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinomas: Frequency and Risk Factors. *American journal of roentgenology (1976)*. 2005;184(6):1860-1867.
70. Lu M-D, Xu H-X, Xie X-Y, Yin X-Y, Chen J-W, Kuang M, Xu Z-F, Liu G-J, Zheng Y-L. Percutaneous microwave and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative study. *Journal of gastroenterology*. 2005;40(11):1054-1060.
71. Lee K-f, Wong J, Hui JW-y, Cheung Y-s, Chong CC-n, Fong AK-w, Yu SC-h, Lai PB-s. Long-term outcomes of microwave versus radiofrequency ablation for

- hepatocellular carcinoma by surgical approach: A retrospective comparative study. *Asian journal of surgery*. 2016;40(4):301-308.
72. Boss A, Dupuy D, Pereira PL. Microwave Ablation. In: Vogl TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF, Hrsg. *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. S. 21-28.
 73. de Baere T, Deschamps F. New tumor ablation techniques for cancer treatment (microwave, electroporation). *Diagnostic and interventional imaging*. 2014;95(7):677-682.
 74. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, Dietrich CF, Sannino A, Solbiati M, Nocerino E, Brace CL, Lee FT. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *International journal of hyperthermia*. 2017;33(1):15-24.
 75. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, Chen M-H, Choi BI, de Baère T, Dodd GD, Dupuy DE, Gervais DA, Gianfelice D, Gillams AR, Lee FT, Leen E, Lencioni R, Littrup PJ, Livraghi T, Lu DS, McGahan JP, Meloni MF, Nikolic B, Pereira PL, Liang P, Rhim H, Rose SC, Salem R, Sofocleous CT, Solomon SB, Soulen MC, Tanaka M, Vogl TJ, Wood BJ, Goldberg SN. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *Radiology*. 2014;273(1):241-260.
 76. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *British journal of surgery*. 2015;102(1):85-91.
 77. Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RCG, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave Ablation for Hepatic Malignancies: A Multiinstitutional Analysis. *Annals of surgery*. 2014;259(6):1195-1200.
 78. Vogl TJ, Nour-Eldin N-EA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms – Review Article. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebende Verfahren*. 2017;189(11):1055-1066.
 79. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G. Complications of Microwave Ablation for Liver Tumors: Results of a Multicenter Study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011;35(4):868-874.
 80. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, El-Abassy M, Morgan B, Robertson GSM, Lloyd DM. Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: Clinical results using a novel microwave probe and generator. *European journal of surgical oncology*. 2009;36(3):264-268.
 81. Eisele RM, Denecke T, Glanemann M, Chopra SS. Laparoskopische und perkutane Mikrowellenablation maligner Lebertumoren: Anwendbarkeit und Effizienz. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2014;139(2):235-243.

82. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and Efficacy of Microwave Ablation of Hepatic Tumors: A Prospective Review of a 5-Year Experience. *Annals of surgical oncology*. 2009;17(1):171-178.
83. Stättner S, Jones RP, Yip VS, Buchanan K, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2013;39(8):844-849.
84. Hwang S, Lee S-G, Belghiti J. Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010;17(4):443-448.
85. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG
Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation: BÄK; 2019 [zitiert am 19.11.2020].
Abrufbar unter:
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf.
86. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Malignant Liver Tumors. In: Coran AG, Hrsg. *Pediatric Surgery. Seventh Edition* ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. S. 463-482.
87. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The lancet oncology*. 2009;10(1):35-43.
88. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Annals of surgery*. 2004;240(3):451-461.
89. Park W, Chung Y-H, Kim JA, Jin Y-J, Lee D, Shim JH, Lee D, Kim KM, Lim Y-S, Lee HC, Lee YS, Kim PN, Sung KB. Recurrences of hepatocellular carcinoma following complete remission by transarterial chemoembolization or radiofrequency therapy: Focused on the recurrence patterns: HCC recurrence following CR by TACE or RFA. *Hepatology research*. 2013;43(12):1304-1312.
90. Terzi E, Piscaglia F, Forlani L, Mosconi C, Renzulli M, Bolondi L, Golfieri R. TACE performed in patients with a single nodule of hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2014;14(1):1-14.
91. Nakano MM, Yamamoto A, Nishida N, Hamuro M, Hamamoto S, Jogo A, Sohawa E, Kageyama K, Minami T, Miki Y. Risk factors for local recurrence of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE). *Japanese journal of radiology*. 2019;37(7):543-548.

92. Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin N-EA, Trojan J, Zangos S, Naguib NNN. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: Local control and survival results. *European journal of radiology*. 2013;82(2):258-263.
93. Hou Y-F, Wei Y-G, Yang J-Y, Wen T-F, Xu M-Q, Yan L-N, Li B. Combined hepatectomy and radiofrequency ablation versus TACE in improving survival of patients with unresectable BCLC stage B HCC. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2016;15(4):378-385.
94. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2007;133(3):177-184.
95. Azizi A, Naguib NNN, Mbalisike E, Farshid P, Emami AH, Vogl TJ. Liver metastases of pancreatic cancer: role of repetitive transarterial chemoembolization (TACE) on tumor response and survival. *Pancreas*. 2011;40(8):1271-1275.
96. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications - A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-213.
97. Ding J, Jing X, Wang Y, Wang F, Du Z. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a large-scale analysis of long-term outcome and prognostic factors. *Clinical radiology*. 2016;71(12):1270-1276.
98. World Health Organization. Estimated cumulative risk of incidence and mortality in 2020, both sexes, all ages 2020 [zitiert am 16.01.2022]. Abrufbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=908&key=cum_risk&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=15&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=908&population2=935&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&type_sort=0#collapse-group-0-3.
99. Herold G. Tumoren der Leber. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung* : 2021. Köln: Gerd Herold; 2021. S. 560-562.
100. Vo Quang E, Shimakawa Y, Nahon P. Epidemiological projections of viral-induced hepatocellular carcinoma in the perspective of WHO global hepatitis elimination. *Liver international*. 2021;41(5):915-927.
101. Alexander ES, Wolf FJ, Machan JT, Charpentier KP, Beland MD, Iannuccilli JD, Haas RH, Dupuy DE. Microwave ablation of focal hepatic malignancies regardless of size: A 9-year retrospective study of 64 patients. *European journal of radiology*. 2015;84(6):1083-1090.

102. Urbonas T, Anderson EM, Gordon-Weeks AN, Kabir SI, Soonawalla Z, Silva MA, Gleeson FV, Reddy S. Factors predicting ablation site recurrence following percutaneous microwave ablation of colorectal hepatic metastases. *HPB (Oxford, England)*. 2019;21(9):1175-1184.
103. Bibani N, Trad D, Sabbah M, Ouakaa A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J. Prognostic factors of survival during hepatocellular carcinoma. *Tunisie Medicale*. 2018;96(6):379-384.
104. Moteleub HNAE, Moety AAAE, Baddour NM, Shendidi AAE. Predictors for hepatocellular carcinoma recurrence after microwave ablation. *Clinical and experimental hepatology*. 2020;6(2):77-84.
105. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, Zhang W, Kachura J, Beecroft R, Cleary SP, Ghanekar A, Greig PD, McGilvray ID, Selzner M, Cattral MS, Grant DR, Lilly LB, Selzner N, Renner EL, Sherman M, Sapisochin G. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *Journal of Hepatology*. 2019;70(5):866-873.
106. Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, El-Dorry A, El-Malah A. Recurrence-free Survival after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. A Registry Report of the Impact of Risk Factors on Outcome. *Japanese journal of clinical oncology*. 2007;37(9):658-672.
107. Kingham TP, Tanoue M, Eaton A, Rocha FG, Do R, Allen P, De Matteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. Patterns of Recurrence After Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(3):834-841.
108. Abreu de Carvalho LF, Logghe B, Van Cleven S, Vanlander A, Moura Ribeiro S, Geboes K, Lecluyse C, Smeets P, Degroote H, Van Vlierberghe H, Berrevoet F. Local control of hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases after surgical microwave ablation without concomitant hepatectomy. *Langenbeck's archives of surgery*. 2021.
109. Biondetti P, Fumarola EM, Ierardi AM, Coppola A, Gorga G, Maggi L, Valconi E, Angileri SA, Carrafiello G. Percutaneous US-guided MWA of small liver HCC: predictors of outcome and risk factors for complications from a single center experience. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2020;37(5):39-39.
110. Hünerbein R. Radiologische Verfahren. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. *Radiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2017. S. 85-102.
111. Fan H, Wang X, Qu J, Lu W, Pang Z, Shao T, Xia J, Wang H, Li G, Zhang Y, Sun J, Yang X. Periprocedural risk factors for incomplete radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a single-center retrospective analysis. *International journal of hyperthermia*. 2021;38(1):985-994.
112. Poch FGM, Geyer B, Neizert CA, Gemeinhardt O, Niehues SM, Vahldiek JL, Frericks B, Lehmann KS. Periportal fields cause stronger cooling effects than

- veins in hepatic microwave ablation: an in vivo porcine study. *Acta radiologica* (1987). 2021;62(3):322-328.
113. Liu M, Huang G-l, Xu M, Pan F-s, Lu M-d, Zheng K-g, Kuang M, Xie X-y. Percutaneous thermal ablation for the treatment of colorectal liver metastases and hepatocellular carcinoma: a comparison of local therapeutic efficacy. *International journal of hyperthermia*. 2017;33(4):446-453.
 114. Nouse K, Matsumoto E, Kobayashi Y, Nakamura S-i, Tanaka H, Osawa T, Ikeda H, Araki Y, Sakaguchi K, Shiratori Y. Risk factors for local and distant recurrence of hepatocellular carcinomas after local ablation therapies. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(3):453-458.
 115. An C, Wu S, Huang Z, Ni J, Zuo M, Gu Y, Zhang T, Huang J. A novel nomogram to predict the local tumor progression after microwave ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma: A tool in prediction of successful ablation. *Cancer medicine* (Malden, MA). 2020;9(1):104-115.
 116. Hogan BV PM, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon*. 2011;9(1):38-43.
 117. Brandt HH, Nissler V, Croner RS. The Influence of Liver Resection on Intrahepatic Tumor Growth. *JOVE-JOURNAL OF VISUALIZED EXPERIMENTS*. 2016(110):e53946-e53946.
 118. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency Ablation in 447 Complex Unresectable Liver Tumors: Lessons Learned. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(1):52-58.
 119. Zhang L, Wang N, Shen Q, Cheng W, Qian G-J. Therapeutic Efficacy of Percutaneous Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e76119.
 120. Yu Z, Li G, Yuan N, Ding W. Comparison of ultrasound guided versus CT guided radiofrequency ablation on liver function, serum PIVKA-II, AFP levels and recurrence in patients with primary hepatocellular carcinoma. *American journal of translational research*. 2021;13(6):6881-6888.
 121. Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Knott EA, Willey BJ, Lee FT, Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation in a porcine liver model: non-contrast CT and ultrasound radiologic-pathologic correlation. *International journal of hyperthermia*. 2020;37(1):799-807.
 122. De Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, Schepp W, Ehmer U, Geisler F, Ricke J, Paprottka P, Friess H, Werner J, Gerbes AL, Mayerle J, Engel J. Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. *Gut*. 2020;69(1):168-176.
 123. Schönfeld I, Kraywinkel K. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2018;24(9):653-658.

124. Organization WH. Cancer Today - Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, males, all ages 2020 [zitiert am 05.10.2021]. Abrufbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=250&populations=276&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=17&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=276&population2=554&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population_group_list=40,56,250,276,442,756,528&population_group_globocan_id=926&type_sort=0#collapse-by_country.
125. Organization WH. Cancer Today - Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, females, all ages 2020 [zitiert am 05.10.2021]. Abrufbar unter: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=250&populations=276&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=17&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=276&population2=554&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&population_group_list=40,56,250,276,442,756,528&population_group_globocan_id=926&type_sort=0#collapse-by_country.
126. Berber E. Laparoscopic microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: an initial clinical evaluation. *Surgical endoscopy*. 2016;30(2):692-698.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alina Panten, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnisse der chirurgischen Thermoablation primärer und sekundärer Lebertumoren“ / „Results of surgical thermoablation of primary and secondary liver tumors“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

Zunächst gilt mein größter Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Sascha Chopra aus der chirurgischen Klinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin für die Bereitstellung dieses klinisch relevanten Themas. Die anschließende Betreuung verlief unkompliziert und trotz voller Dienst- und OP-Pläne nahm er sich regelmäßig Zeit, um meine „akuten“ Fragen telefonisch sowie komplexere Probleme persönlich zu diskutieren und stets eine Lösung zu finden. Insbesondere jene fachlichen Diskussionen stellten im Prozess dieser Studie eine große Hilfestellung für mich dar.

Zusätzlich gilt mein Dank meiner beratenden Statistikerin Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Ihre fachlichen Kenntnisse und ihr Wissen bezüglich der Anwendung des genutzten Statistikprogramms SPSS waren für die Erstellung dieser Arbeit eine wichtige Mithilfe.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir während meines gesamten bisherigen Lebenswegs mit Rat und Tat bei menschlichen, schulischen und universitären Herausforderungen zur Seite standen und mich immer unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Partner Thomas Burdenski für sein Interesse an dieser Arbeit und die daraus resultierenden Ratschläge und Diskussionen bedanken. Gerade bei kurzen Fragestellungen zu Gestaltungsstandards, Tabellenerstellung und Layout stellte seine schnelle Zweitmeinung eine nicht zu unterschätzende Hilfe für mich dar. Sein täglicher Optimismus war eine große Motivation und unsere gemeinsamen Kämpfe mit der Word-Formatierung bereiten retrospektiv betrachtet sogar ein bisschen Belustigung.

14 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Panten, Alina



Promotionsbetreuer: PD Dr. med. Sascha S. Chopra

Klinik / Institut: Chirurgische Klinik

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Alina Panten innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „*Ergebnisse der chirurgischen Thermoablation primärer und sekundärer Lebertumoren*“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 07.09.2021
- Termin 2: 15.09.2021
- Termin 3: 27.09.2021
- Termin 4: 20.12.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung der Nutzung des Statistik-Programms „IBM SPSS Statistics“ zwecks statistischer Auswertung der erhobenen Daten
 - Weiterhin Instruktion über die adäquate Eingabe der Werte
- Instruktion über die adäquate Deskription der kategorialen und metrischen Variablen
- Empfehlung zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Test in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test)
- Instruktion über die Durchführung einer Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier und Log-Rank-Test
- Hinweise zur Durchführung einer Cox-Regression zur Adjustierung bzgl. potenzieller Confounder bzw. Identifikation unabhängiger Faktoren
- Hinweise zur Erstellung von Kreuztabellen und Grafiken

- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Hinweis zur Begründung des Verzichts auf eine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) bei retrospektiver explorativer Analyse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 02.03.2022 Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de