

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Radiofrequenzablation als alternative Behandlung von
Lebertumoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yulia Zhukova

aus Voronezh

Gutachter/in: 1. Professor Dr. med. G. Schumacher
 2. Professor Dr. med. J. Langrehr
 3. Privat Dozent Dr. med. R. Metzger

Datum der Promotion: 19.11.2010

1	Einleitung	6
.1.	Lebertumoren	6
.2.	Klinik der Lebertumoren	7
.3.	Prätherapeutische Diagnostik	8
.3.1.	Sonographie	9
.3.2.	Tumormarker	9
.3.3.	Computertomographie (CT)	9
.3.4.	Magnetresonanztomographie (MRT)	10
.3.5.	ERC/PTC	10
.3.6.	PET	10
.4.	Therapieformen zur Behandlung von Lebertumoren	10
.4.1.	Chirurgische Resektion	11
.4.2.	Lebertransplantation	12
.4.3.	Lokoregionäre Therapieformen	12
.4.3.1.	Brachytherapie (intrakavitäre und interstitielle Brachytherapie)	13
.4.3.2.	Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	14
.4.3.3.	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	14
.4.3.4.	Mikrowellen-Therapie	15
.4.3.5.	Hochintensiver Fokussierte Ultraschall	15
.4.3.6.	Kryotherapie	15
.4.3.7.	Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	16
.5.	Radiofrequenzablation (RFA)	16
.5.1.	Durchführung des Eingriffs	18
.5.2.	Perkutane RFA	19
.5.3.	Offen-chirurgische RFA	19
.5.4.	Laparoskopische RFA	20
.5.5.	Hand-assistierte laparoskopische RFA	22
.6.	Zielsetzung	23
.7.	Komplikationen	23
2	Methode und Materialien	24

3	Ergebnisse	27
.1.	Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv	27
.1.1.	Alters- und Geschlechterverteilung	27
.1.2.	Verteilung der Tumoren in der Leber	27
.1.3.	Tumorgröße und Anzahl der Knoten	28
.1.4.	Häufigkeitsverteilung der RFA bei der Lebertumoren	30
.1.5.	Zugangswege und Aufenthaltsdauer	31
.1.6.	Leberresektion mit Kombination mit RFA	33
.1.7.	Zirrhosestadium	34
.1.8.	Tumormarker	34
.2.	Mortalität und Prognose	35
.3.	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im Vergleich HCC versus kolorektale Metastasen	36
.3.1.	Alter	36
.3.2.	Geschlecht und Diagnose	38
.3.3.	Anzahl Knoten	40
.3.4.	Größe der Knoten	41
.3.5.	Einfluss des Zugangswegs auf die Prognose	43
.3.6.	Einfluss des Zirrhosestadiums auf die Prognose	44
.3.7.	Rezidiv	45
.4.	Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei HCC und kolorektalen Metastasen	46
.4.1.	Diagnose	46
.4.2.	Anzahl der Knoten und Rezidivhäufigkeit	48
.4.3.	Rezidivrate in Bezug zur Tumorgröße	51
.4.4.	Rezidivrate in Bezug zum operativen Zugang	53
.4.5.	Rezidivrate in Abhängigkeit des Zirrhosestadiums	57
.4.6.	Therapie der Rezidive	58
.4.7.	Rezidivrate in Abhängigkeit zur kombinierten RFA mit Leberresektion	60

4 Diskussion	63
.1. Alters- und Geschlechterverteilung	63
.2. Patientenkollektiv	64
.3. Zirrhose	64
.4. Anzahl und Größe der Tumorknoten, Prognose	66
.5. Lokales Tumorrezidiv	71
.6. Neu aufgetretene Lebertumoren	72
.7. Auswirkung auf das Nachuntersuchungsprotokoll	73
.8. Zugangsweg	75
.8.1. Percutaner Zugang	75
.8.2. Laparoskopischer Zugang	76
.8.3. Offen chirurgische Technik	77
.8.4. Komplikationen der RFA	78
5 Zusammenfassung	80
6 Literaturverzeichnis	83
Erklärung der Selbstständigkeit	101
Danksagung	102
Lebenslauf	103

1. Einleitung

1.1 Lebertumoren

Durch die modernen chirurgischen und konservativen Behandlungsverfahren erlangen Lebertumoren in der modernen Medizin zunehmend Bedeutung, da nun viele Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die häufigsten Lebertumoren sind die sekundären Tumoren, die Metastasen, insbesondere kolorektalen Ursprungs. Das Mengenverhältnis zwischen sekundären und primären Lebertumoren beträgt in Europa und Nordamerika 40:1, in Japan jedoch nur 2,6:1 (Hamilton SR, 2000). Lebermetastasen entstehen hämatogen über das Pfortadersystem (portal-venös) oder arteriell-systemisch entsprechend dem Abflussgebiet der Primärneoplasie. Bei extrahepatischen Malignomen sind in ca. 40% Lebermetastasen zu erwarten. Am häufigsten metastasieren Karzinome (Kolon/Rektum > Lunge > Mamma > Ösophagus > Urogenitaltrakt) in die Leber, gefolgt von hepatischen Lymphom- (20%) oder Sarkommanifestationen (6%) (Ishak KG et al, 2001). Bei einer Inzidenz von 73000 Neuerkrankungen des kolorektalen Karzinoms in Deutschland pro Jahr ist somit mit 29200 neu auftretenden kolorektalen Lebermetastasen pro Jahr zu rechnen. Europa und Nordamerika sind hier gleich verteilt (O'Dwyer PJ, et al, 2001, Dizon DS et al, 2002).

Andere maligne Tumoren der Leber sind die primären Lebertumoren. Diese umfassen vor allem das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Seltener treten die fibrolamellären Karzinome auf, die einen weniger malignen Verlauf zeigen (Baenkler HW, 2001; Gerbes AL; Riede UN, 2001; Rapaccini GL, 1999). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit mehr als 1 Million Erkrankungsfälle pro Jahr weltweit eines der häufigsten Malignome. In den letzten Jahren wurde in den industrialisierten Ländern überwiegend aufgrund der steigenden Fallzahl bei der chronischen Hepatitis C eine Zunahme der HCC-Inzidenz und –Mortalität beobachtet (El-Serag HB, 2000).

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem HCC hat eine zugrunde liegende Leberzirrhose (Hillert C, 2000), welche als Präkanzerose zu werten ist und damit den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCC darstellt (Aguajo A, 2001).

In Europa stellt die alkoholinduzierte Zirrhose die häufigste Ursache dar. Aber auch die chronischen Hepatitiden C und B sind häufige Ursachen der Zirrhose und damit des HCC. Seltener Ätiologien sind die Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel,

Autoimmunhepatitis, Morbus Wilson oder die primär biliäre Zirrhose. Nur sporadisch kommt das Aflatoxin des Pilzes *Aspergillus flavus* in Betracht.

Die Inzidenz des HCC unterliegt starken geographischen Variationen. In Zentraleuropa, Nordamerika und Australien ist die Neuerkrankungsrate mit weniger als 5 pro 100.000 Einwohner relativ gering. Im südlichen Asien und Afrika steigt die Inzidenz bis auf 150 pro 100.000 Einwohner an. Der Erkrankungsgipfel liegt in Europa um das 60. Lebensjahr und in den Endemiegebieten um das 40. Lebensjahr (Okuda K, 1992; Riede UN, Schaefer HE 2001).

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) geht von den Gallenwegen aus und der zweithäufigste primäre Lebertumor. Es ist in Europa und den USA selten, allerdings zeigt es in den letzten Jahrzehnten eine steigende Inzidenz. Der Gesamtanteil an allen gastrointestinalen Karzinomen beträgt etwa 3%. Aus chirurgischer Sicht wird eine Einteilung in intra- und extrahepatische CCCs vorgenommen, wobei das Karzinom der Gallenblase eine Sonderstellung sowohl in der Therapie als auch Prognose einnimmt. Intrahepatische periphere CCC stellen 5-10% der primären malignen Lebertumoren dar. Das Durchschnittsalter liegt bei 55 Jahren. Bei 20% besteht gleichzeitig eine Zirrhose, bei 60% eine Cholelithiasis (Shaib Y and El-Serag H, 2004).

Die definitive Ursache des CCC konnte bisher im Gegensatz zum HCC nicht genau festgestellt werden. Aus epidemiologischen Untersuchungen und der Analyse geographischer Verteilungen, vor allem aus dem asiatischen Raum, konnten folgende „Risikofaktoren“ identifiziert werden: primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Hepatolithiasis, Parasitenbefall der Gallenwege (*Opistorchis* spp. und *Clonorchis* spp.) sowie Malformationen der Gallenwege (Caroli-Syndrom, Choledochuszysten). Weniger gesichert gilt der Zusammenhang mit Leberzirrhose, Hepatitis C und der Exposition mit diversen Toxinen wie Dioxin und Thoro-thrast (Burak K, 2004, Chapman RW, 1999, Kubo S et al, 1995, Shaib YH et al, 2007, Su CH et al, 1997, Riede UN et al 1999, Wittekind C et al, 1998).

1.2 Klinik der Lebertumoren

Lebermetastasen kolorektaler oder anderer Karzinome werden entweder im Verlauf der Nachsorge oder im Rahmen der Diagnostik beim Primärtumor entdeckt, denn die Klinik ist häufig nicht vorhanden. Nur bei sehr fortgeschrittenen Stadien der

Lebermetastasierung können Schmerzen durch die Kapselspannung oder ein Ikterus auftreten, wenn der Tumor die Gallengänge komprimiert.

Patienten mit HCC bieten ebenfalls keine charakteristische Symptomatik. Häufig steht jedoch eine dekompensierte Leberzirrhose klinisch im Vordergrund, denn das HCC entwickelt sich zu 90% in einer bestehenden Leberzirrhose unterschiedlicher Genese. Spezifische Laborbefunde fehlen. Allenfalls kommt es zu unspezifisch erhöhten Transaminasen oder einer Cholestase. Ein erhöhtes α 1-Fetoprotein (AFP) kann ein Hinweis sein, es ist jedoch auch bei bestehender Leberzirrhose erhöht. Daher wird das HCC bei vorbestehender Zirrhose (Trevisani, 1995) oft zufällig oder im Rahmen von sonographischen Screening-Untersuchungen entdeckt. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C kommen abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, allgemeine Abgeschlagenheit, Fieber, Ikterus oder Aszites dazu.

Insbesondere das zentrale Cholangiozelluläre Karzinom äußert sich mit Ikterus durch den Verschluss der Gallengänge. Dies kann bei distalen Gallengangskarzinomen durch den Rückstau mit einer tastbaren und vergrößerten Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) kombiniert sein. Das CCC metastasiert lymphogen in Lymphknoten am Ductus cysticus und am Ductus choledochus sowie in parapankreatische und paragastrische Lymphknoten. Hämatogen metastasiert das CCC bevorzugt in Lungen, Skelettsystem und Nieren (Baenkler HW, et al, 2001). Klinische Symptome hierdurch entstehen erst im Spätstadium.

1.3 Prätherapeutische Diagnostik

Vor der Erstellung eines Therapiekonzeptes muss der Tumor in Bezug auf Dignität und Lokalisation ausreichend gesichert sein. Des Weiteren wird an Hand der Gesamtbeurteilung des Patienten und des Tumorausmaßes die Operabilität und die übrigen Therapieoptionen eingeschätzt. Meist wird der Verdacht auf Vorliegen eines Lebertumors bereits vom Hausarzt entweder als Zufallsbefund oder wegen der Symptomatik geäußert, was dann zur weiterführenden Diagnostik gelangt. Eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden kommt zur Anwendung.

1.3.1 Sonographie

Die Abdomensonographie wird bei klinischem Verdacht auf einen Lebertumor in den meisten Fällen am Anfang der diagnostischen Maßnahmen stehen. Die Studien wiesen dieser Untersuchungsmethode eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 97% auf (Colli A, 2006). Die Untersuchung ist weit verbreitet und kostengünstig und somit gut geeignet für eine primäre Orientierung. Auch eine Differenzierung der Dignität ist partiell möglich. Der Einsatz von Kontrastmittel lässt oft in der früharteriellen Phase wegen der arteriell gespeisten Hypervaskularisierung des Tumors zusätzliche Herde erkennen, die sonst nicht nachweisbar sind.

1.3.2 Tumormarker

Das α -1-Fetoprotein ist beim HCC häufig erhöht und dient wie die anderen Tumormarkern der Verlaufskontrolle nach der Behandlung. Es handelt sich hierbei um ein Glykoprotein, das bei gesunden Erwachsenen normalerweise in Konzentrationen von 0-20 ng/ml nachweisbar ist. Werte über 200-400 ng/ml weisen auf ein HCC hin (Okuda K. 1976). Die Bedeutung des α -1-Fetoproteins zur Diagnostik des HCC wird jedoch durch die mangelnde Sensitivität des Tumormarkers eingeschränkt, zumal es auch bei Leberzirrhose erhöht ist.

Das CA 19-9 ist der Tumormarker, der beim CCC typischerweise erhöht ist, denn hier ist die höchste Sensitivität und Spezifität beschrieben worden (Chen CY et al, 2002; Nehls O et al, 2004).

Das CEA wird regelhaft beim kolorektalen Karzinom bestimmt und dient ebenfalls der Verlaufskontrolle. Ein primär erhöhter Wert zeigt eine schlechtere Prognose an, als ein niedriger Wert bei der Diagnosestellung.

1.3.3 Computertomographie (CT)

Im CT lässt sich das Ausmaß und die Dignität des Tumors zwar oft weniger gut als im MRT beurteilen, allerdings sind die potentiellen Resektionslinien für den Chirurgen besser zu erkennen. Nach Kontrastmittelgabe kommen z.B. HCC-Herde wegen der häufig stark ausgeprägten arteriellen Vaskularisation in der arteriellen Phase meist hyperdens zur Darstellung und lassen sich so sehr gut abgrenzen (Wernecke K et al, 1991, Bolondi L. et al, 2005)

1.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein leistungsfähiges, nichtinvasives Verfahren hinsichtlich Erkennung und Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen. Die Ausdehnung des Tumors ist hier meist am besten zu beurteilen.

1.3.5 ERC/PTC

Die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) und die perkutane transhepatische Cholangiographie sind Untersuchungsmethoden zur Darstellung der Gallenwege. Die ERC wird über ein transoral eingeführtes Endoskop durchgeführt. Sie gibt dem Untersucher die Möglichkeit, eine Bürstenzytologie aus den Gallengängen abzunehmen und bei Stenose einen Stent einzulegen. Die PTC wird eingesetzt, wenn eine ERC nicht möglich ist. Das ist bei komplettem Verschluss der extrahepatischen Gallenwege notwendig. Auch bei der PTC kann ein Schlauch zur Erweiterung der Gallenwege eingebracht werden. Die Gallengangsentlastung ist häufig notwendig, um das Leberparenchym nicht zusätzlich durch erhöhtes Bilirubin oder die entstehende Cholangitis zu schädigen.

1.3.6 PET

Mit 18-F FDG-PET (*Positronen-Emissions-Tomographie*) besteht die Möglichkeit Stoffwechseluntersuchungen im Rahmen der Tumordiagnostik bildlich darzustellen. Damit gelingt es Tumoren nachzuweisen oder auszuschließen. Bei kolorektalen Metastasen ist die Untersuchung bei ca. 30% der Patienten positiv, so dass auch extrahepatische Manifestationen erkannt und in das therapeutische Konzept aufgenommen werden können (Shiomi S., S et al, 2001, Ho Y. J. et al, 2003).

Meist ist eine Kombination verschiedener Untersuchungsverfahren erforderlich, um die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Die Interpretation und Festlegung der Therapie sollte in Zusammenarbeit mit einem multidisziplinären Team stattfinden (Manfredi R et al, 2004, Foley WD and Quiroz FA 2007).

1.4 Therapieformen zur Behandlung von Lebertumoren

Die moderne Medizin wird in Zusammenarbeit mit den Spezialisten unterschiedlicher Abteilungen durchgeführt. Das gilt insbesondere für die Behandlung maligner Tumoren. So bilden sich spezialisierte Zentrum wie die zertifizierten interdisziplinären Darmzentren, die nicht nur die Behandlung der kolorektalen Primärtumoren, sondern auch die der Lebermetastasen gemeinsam diskutiert und beschließt. Nicht nur für

kolorektale Lebermetastasen, sondern auch für die primären Lebertumoren werden in Tumorkonferenzen interdisziplinäre Therapiekonzepte erstellt. Häufig kommt es zu einem multimodalen Therapiekonzept, was bedeutet, dass mehrere Therapieverfahren in Absprache bei einem Patienten Anwendung finden. Die Spezialisten, die regelmäßig involviert sind, sind Chirurgen, Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen, Radioonkologen und Pathologen. Folgende chirurgische und interventionelle Therapieverfahren stehen heute zur Verfügung:

- chirurgische Resektion

- Lebertransplantation

- lokoregionäre interventionelle Therapieformen

1.4.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion stellt gegenwärtig uneingeschränkt den Gold-Standard für die Therapie von Lebertumoren dar und bietet bei Erreichen einer R0-Situation eine potenzielle Heilungschance. Im Fall des HCC sind jedoch nur etwa 10%-20% der Patienten kurativ resektabel (Grothey A. et al, 2000). Die Prognose für das HCC nach Resektion hängt zum einen von der Tumorgroße und intrahepatischen Metastasen (TNM-staging) ab, zum anderen von einem tumorfreien Resektionsabstand von mindestens 1cm und von der Leberfunktion (Child-Pugh Kriterien für Leberzirrhose). Bei entsprechend positiven Kriterien können die 5-Jahres-Überlebensraten bei bis zu 80% liegen (Gerbes AL et al, 2001) .

Positive Hiluslymphknoten sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Die systematische Dissektion von unauffälligen Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale bietet keinen gesicherten Prognosevorteil für die Patienten, allerdings erlaubt sie bei nachgewiesenen Lymphknotenbefall (N+) ein besseres postoperatives Staging. Trotzdem stellt der intraoperative Nachweis von befallenen Hiluslymphknoten heute keine absolute Kontraindikation zur Leberresektion mehr dar (Elias D et al, 2004).

Bei primären Lebertumoren wird die anatomische Resektion bevorzugt, das heißt, die Leberlappen- oder Lebersegmentresektion. Die Lebermetastasen von Kolon- und Rektumkarzinomen sind die einzigen bei denen eine relevante Häufigkeit von kurativer Behandlung erzielt wurde. Die sekundären Lebermalignome können häufig atypisch reseziert werden. Atypische Resektionen richten sich nach der Form des Tumors und

nicht nach den anatomischen Grenzen der Leber (Gerbes AL et al, 2001, Junginger T et al, 2003, Spangenberg HC et al, 2004).

1.4.2 Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) wird von einigen Autoren als eine definitiv kurative Therapiemöglichkeit des HCC angesehen, wobei dieser Therapieansatz kontrovers diskutiert wird (Mela M et al, 2003). Die 5-Jahres-Überlebensraten des HCC liegen wegen häufigen Rezidives je nach Patientenselektion bis zu 80%, wobei das wichtigste Selektionskriterium die Tumorgroße und die Gefäßinfiltration darstellen. Bei der Behandlung solitärer Tumoren unter 5cm ohne intrahepatische Metastasen oder maximal 3 Tumoren mit je maximal 3cm Größe erreicht die Transplantation gute Ergebnisse (Mela M et al, 2003, Gerbes AL et al, 2001).

Absolute Voraussetzung für die OLT ist ein sicherer Ausschluss von Metastasen. Typische Probleme stellen die erforderliche postoperative Immunsuppression bei einem malignen Tumor als Grunderkrankung dar.

1.4.3 Lokoregionäre Therapieformen

Viele Therapieverfahren dieser Art werden zunehmend mit mehr oder weniger Erfolg eingesetzt. Hierbei darf nicht außer acht gelassen werden, dass sie nur zur Anwendung kommen, wenn eine chirurgische Resektion oder eine Lebertransplantation aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht kommen. Daher sind die sorgfältigen Voruntersuchungen, wie zuvor beschrieben, von besonderer Bedeutung. Zur Veranschaulichung der verschiedenen lokoregionären Verfahren zeigt Tabelle 1 verschiedene Gruppen von physikalischen Wirkmechanismen, die Bestrahlung, mechanisch - chemisch oder thermisch sein können.

Mechanismus	Verfahren
Radiatio	Brachytherapie Perkutane stereotaktische Radiatio
Mechanisch/ Chemisch	intratumorale Injektion von Ethanol, Essigsäure, heißem Kochsalz Zytostatika Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
Thermisch	Kryotherapie Radiofrequenzablation (RFA) Mikrowellen-Therapie Fokussierter Ultraschall LITT

Tab. 1: Lokoregionäre Therapieverfahren zur Behandlung von Lebertumoren.

1.4.3.1 Brachytherapie

Brachytherapie ist eine Form der Strahlentherapie, bei der eine Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gebietes im Körper des Patienten platziert wird. Durch die Nähe zum Tumor oder die ehemalige Tumorregion ist es möglich, das umliegende gesunde Gewebe optimal zu schonen und die Tumorregion mit einer hohen Dosis zu bestrahlen.

Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung:

- Intrakavitäre Brachytherapie
- Interstitielle Brachytherapie

-Intrakavitäre Brachytherapie

Dies ist die häufigste Form der Brachytherapie. Bei dieser, nur einige Minuten andauernden Therapie, wird die strahlende Quelle in natürlich vorhandene Körperöffnungen eingelegt, um die dort lokalisierten Tumore zu bestrahlen. Dieses Verfahren findet seit vielen Jahren Anwendung z.B. im Bereich der gynäkologischen Onkologie.

-Interstitielle Brachytherapie

Bei dieser Form der Brachytherapie wird die strahlende Quelle mit Hilfe von Nadeln oder Schläuchen direkt in den Tumor gelegt. Diese Art von Brachytherapie, insbesondere im Bereich kommt bei der Behandlung von Lebertumoren und anderer Tumoren zur Anwendung. Insbesondere Lebertumoren werden erst seit wenigen Jahren erfolgreich mit dieser Brachytherapie behandelt. Sie wurde weitgehend an der Charité etabliert (Ricke J. et al 2004). Wesentliche Vorteile der Brachytherapie sind, dass die Nachbarschaft von größeren Gefäßen, die insbesondere bei den thermischen Verfahren ein Kühleffekt verursachen, hier ohne Bedeutung sind. Außerdem scheint die Größe des Tumors im Gegensatz zu anderen lokoregionären Verfahren kein limitierender Faktor zu sein.

1.4.3.2 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Dieses Verfahren war bis vor wenigen Jahren weit verbreitet und basiert auf den zytotoxischen Eigenschaften des Alkohols, der eine Tumornekrose durch Proteindenaturierung, zelluläre Dehydratation und Thrombose der kleinen tumorversorgenden Gefäße mit konsekutiver Ischämie induziert. Die Indikation zur PEI ist von mehreren Faktoren abhängig: Alter, Allgemeinzustand, Grad der Leberfunktionsstörung sowie Lage, Größe und Anzahl der Läsionen. (Orlando A. et al, 2000). Besonders effektiv können kleine HCCs behandelt werden. Patienten mit solitären Knoten unter 3 cm Durchmesser können mit einem 5-Jahresüberleben von etwa 60% rechnen (Lencioni R et al 1997). In späteren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass andere lokoregionäre Verfahren eine höhere Effizienz der Tumorkontrolle bewirken (Lencioni RA, 2003; Lin SM et al. 2004; Shiina S. et al. 2005)

1.4.3.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Im Fall einer Leberzirrhose im Stadium Child B, die eine größere Leberresektion unmöglich macht, kann als Ersatz die Chemoembolisation erfolgen. Auch wenn eine kritische Tumorgröße von ca. 3 cm überschritten ist, kommen andere Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder die PEI nicht in Betracht (Koda et al. Cancer 2001).

Während gesundes Lebergewebe zu etwa 75 % portalvenös und 25 % arteriell perfundiert wird, fließt bei primären und sekundären Lebertumoren bis zu 95 % des Blutes über die Leberarterien. Diese Umkehr in der nutritiven Versorgung von

Lebermetastasen nutzt die transarterielle Chemoembolisation durch eine synergistisch wirkende Kombination von lokaler transarterieller Chemotherapie und arterieller Okklusion. Es wird meist ein Zytostatikum (Epirubicin, Carboplatin o.a.) mit Lipiodol gemischt injiziert und nachfolgend das arterielle Gefäß (superselektive Katheterisierung) mit Gelatineschwamm verschlossen. Das Zytostatikum wird dadurch nur verzögert ausgewaschen (Allgaier HP et al, 1998). Mehrere Studien konnten dennoch keine Verlängerung der Überlebensrate aufzeigen, so dass dieses Verfahren insbesondere bei großen inoperablen hepatozellulären Karzinomen in Zirrhose oder aber auch bei Patienten mit HCC auf der Warteliste zur Lebertransplantation eingesetzt wird, da es keine Alternativen bei solchen Tumorstadien gibt.

1.4.3.4 Mikrowellen-Therapie

Eine Sonderform im Bereich der Frequenztherapie stellt die Mikrowellentherapie dar. Diese Applikation kann perkutan oder operativ erfolgen. Die Mikrowellentherapie erfolgt dabei in der Regel in einer Frequenz von 2450 MHz bei einer Zeitdauer von 60 Sek. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Koagulation der Proteine im Tumor durch lokale Hitzeerzeugung. Nachteile der Mikrowellentherapie sind das insgesamt kleine Abtragungsvolumen, so dass bei Tumoren über 2 cm Durchmesser multiple Applikationen notwendig sind. Für die Anwendung bei Lebermetastasen liegen derzeit keine größeren klinischen bzw. randomisierten Studien vor (Ben Pfeifer et al, 2006).

1.4.3.5 Hochintensiver Fokussierter Ultraschall

Eine neue Methode stellt die Anwendung des hochintensiven fokussierten Ultraschalls (high-intensity focused ultrasound; HIFU) dar. Durch Applikation eines hochenergetischen (30–40 Watt) Ultraschalls ist es möglich, eine komplette Koagulationsnekrose durch die intakte Haut selbst tief im Gewebe zu erzeugen (Wu F et al, 2004). Größere Studien zur Sicherheit und Effektivität von HIFU bei Lebermetastasen und HCC wurden bisher nicht durchgeführt, so dass das Verfahren derzeit noch experimentellen Charakter hat (Jin CB et al, 2003).

1.4.3.6 Kryotherapie

Die Kryotherapie nutzt ein hypothermes Ablationsverfahren und wirkt durch die komplexen physikalischen Abläufe bei rascher Abkühlung von biologischen Geweben. Durch Kristallisation von intra- und extrazellulärem Wasser resultieren direkte und indirekte Zellschädigung, eine mechanische Zerstörung des Interstitiums und eine

Ruptur kleinerer Gefäße (Lee FT et al, 1997, Weaver ML et al, 1998). Die Kryotherapie wird bei Tumoren von <5 cm meist intraoperativ im Rahmen einer Laparotomie oder laparoskopisch eingesetzt (Sturm JW et al, 2001). Erhebliche Limitierungen des Verfahrens sind Lokalrezidive in der Leber (Adam R et al, 1997) insbesondere bei Tumoren über 3 cm Durchmesser (Seifert JK et al).

1.4.3.7 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die LITT ist ein weiteres lokales thermoablatives Verfahren zur Behandlung von Tumoren (Fuchs B et al, 1998). Das Prinzip der laserinduzierten Thermotherapie besteht darin, über direkt in das Parenchym der Leber bzw. in den Tumor eingebrachte Lichtwellenleiter, thermisch mittels Laserenergie eine Koagulation zu induzieren. Die Strahlung wird in Form von Photonen abgegeben, deren Absorption im Gewebe Wärme erzeugt. Der Lichtwellenleiter kann mittels transkutaner Punktion oder während der Laparotomie platziert werden (Roggan A, 1997).

Bei Temperaturen über 60 Grad denaturieren intrazelluläre Proteine und Zellmembranen werden durch Erhitzungsprozesse zerstört. Es kommt zur direkten Zellschädigung und Koagulation (Allgaier H-P, et al, 1998). Durch Zerstörung bzw. Thrombosierung kleinerer Gefäße wird darüber hinaus insbesondere im Randbereich eine Devitalisierung durch Ischämie erzielt (Schneider PD, 1992).

1.5 Radiofrequenzablation (RFA)

Aufgrund des hohen Wirkungsgrades bei der Tumorerstörung primärer und sekundärer Lebertumore und wegen des geringeren Aufwandes kommt die RFA im Vergleich zu den anderen Thermoablationsverfahren bisher am häufigsten zum klinischen Einsatz. Es handelt sich um die lokale Applikation von hochfrequentem Wechselstrom im Radiofrequenzbereich von 365 kHz bis 480 kHz. Die klinische Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass die RFA eine vielversprechende, nachweislich effektive und komplikationsarme Behandlungsalternative bei malignen Lebertumoren darstellt (Goldberg SN, 2002; Pereira PL et al, 2003; Tacke J, 2003). Technisch wird eine Nadelelektrode bildgebungsgesteuert (Ultraschall, CT oder MRT) im Tumor platziert, eine oder mehrere breite Neutralelektroden werden an der Hautoberfläche (typischerweise an den Oberschenkeln) angebracht. Über einen Wechselstromgenerator wird ein Stromfluß zwischen den Elektroden generiert. Das bewirkt eine Oszillation von Ionen im elektrischen Feld und damit eine Erhitzung des Gewebes durch Friktion. Dieser Effekt nimmt mit der applizierten Energie zu. In unmittelbarer Umgebung der

Nadelelektrode besteht die höchste Energiedichte bzw. Erwärmung. Mit zunehmender Distanz, abhängig von der Nadelelektrode, aber maximal 3,5 cm, reicht die Energie nicht mehr aus, Gewebe zu schädigen. Ein zytotoxischer Effekt ist ab Temperaturen von über 42 Grad Celsius nachgewiesen. Über diesem Wert hängt die für die vollständige Gewebeerstörung notwendige Einwirkzeit mit der Höhe der Temperatur zusammen. Der Zelltod maligner Zellen tritt bei 46°C nach 8 Minuten, bei 51°C nach 2 Minuten und bei 70°C praktisch sofort ein (Goldberg SN 2001, Dickson JA et al, 1980; Schlemmer M et al, 2004; Goldberg SN et al, 2000). Die Mechanismen der temperaturinduzierten Zellschädigung sind nur inkomplett aufgeklärt. Zwischen 40 und 60 Grad Celsius stehen Effekte auf die Zellstabilität und die Proteinsynthese im Vordergrund. Neben den direkten zytotoxischen Einflüssen werden in dieser Phase auch intrazelluläre Prozesse induziert, die zum Zelltod führen. In diesem Zusammenhang spielen „heat shock proteins“ eine Rolle, die über den Weg einer Antigenpräsentation an der Zelloberfläche zusätzlich zu einer den Therapieerfolg eventuell verstärkenden Immunreaktion führen können (Schlemmer M et al, 2004, Multhoff G et al 1997, Hendrick JP et al 1993). Der gewebeschädigende Effekt der Thermoablation ist durch den von größeren Blutgefäßen bewirkten Wärmeabtransport limitiert, d. h. Tumorzellen, die sich in unmittelbarer Nähe von Lebergefäßen befinden, werden unter Umständen nicht ausreichend genug geschädigt. Dieser Effekt wird „heat sink effect“ genannt und tritt bei Gefäßlumina von über 3 mm auf (Lu DS et al 2002 Goldberg SN et al, 1998). Eine thermoinduzierte signifikante Schädigung von Gefäßen über 2 mm Durchmesser wird nicht beobachtet (Lu DS et al 2002). Die Umkapselung eines Lebertumors andererseits verstärkt den lokalen Hitzeeffekt dadurch, dass sie gleichermaßen als Isolator wirkt, was als „oven effect“ Eingang in die Literatur gefunden hat (Livraghi T et al, 1999). Um einen Tumor vollständig zu zerstören, muß die gesamte Läsion über einen ausreichenden Zeitraum hinweg einer ausreichenden Temperatur ausgesetzt sein. Gefordert wird zudem die Ablation nicht nur des Tumors, sondern auch ein 1cm breiter Saum um den Tumor, um eine Ablation im Gesunden und damit eine komplette Ablation zu gewährleisten. Neben Einzelnadeln finden Cluster- und Schirmelektroden Anwendung. Die Entwicklung neuer, noch effektiverer Sonden ist sehr aktiv. Selbst eine Ablation von bis zu 7 cm ist mit einer Spezialnadel möglich. Bei der Größe der Ablationszone stellt sich schließlich die Frage, wieviel Lebergewebe mit dem Verfahren der RFA ablatiert werden sollte, denn die RFA gilt wie die anderen lokoregionären Verfahren als indiziert, wenn eine chirurgische Resektion nicht möglich ist. Größere Läsionen sind außerdem nur durch mehrmaliges Neupositionieren der Elektrode zu erzielen (Goldberg SN et al, 2000).

Angiographisch-interventionelle bzw. chirurgische Okklusion von Tumorgefäßen erhöht den Wirkgrad der RFA, weil die Tumorperfusion verringert wird. Nach Ablation des Zielvolumens wird die Nadel zurückgezogen und dabei der Stichkanal abladiert, um Implantationsmetastasen zu vermeiden.

Im Einzelnen werden die Indikationen zur Behandlung von Lebertumoren mit RFA wie folgt gestellt:

RFA bei HCC

- Child A oder B
- Child C nur in ausgewählten Fällen
- Maximaler Durchmesser der Tumore: 3 cm, maximale Zahl von 3 Tumore pro Leberlappen (<50% des Lebervolumens)
- Keine extrahepatische Tumormanifestation
- Suffiziente Blutgerinnungswerte (Quick>50%, Thrombozyten>60000/mcl)

RFA bei kolorektalen Metastasen

- Multifokal: maximaler Durchmesser 3 cm (bei intendierter kompletter „R0-Ablation“)
- Bei systemischem Tumorprogress besteht keine Indikation zur alleinigen RFA
- Extrahepatische Tumormanifestationen ohne Wachstumstendenz oder mit der Möglichkeit zur Therapie (z.B. Knochen- oder Lungenmetastasen) stellen keine absolute Kontraindikation dar.
- Suffiziente Blutgerinnungswerte (Quick>50%, Thrombozyten>60000/mcl)

Als Kontraindikationen gelten eine nicht korrigierbare Koagulopathie (Quick < 50 %, Thrombozyten < 60.000 μ l) und die akute Leberinsuffizienz. Eine obstruktive Cholestase mit Bilirubin von über 3 mg/dl ist ebenfalls als absolute Kontraindikation anzusehen (Kettenbach J et al 2004).

1.5.1 Durchführung des Eingriffs

Art und Länge der Elektrode sowie Zugangsweg werden vorab geplant und der Patient für den Eingriff entsprechend gelagert. Nach Positionierung der Nadelelektrode ist für eine singuläre Ablation mit einem Zeitaufwand von 15 bis 30 Minuten zu rechnen.

Die Radiofrequenzablation kann mit verschiedenen Systemen perkutan, laparoskopisch und per Laparotomie erfolgen.

1.5.2 Perkutane RFA

Bei dieser Methode wird eine Elektrode direkt durch die Haut eingeführt und bis zum Tumor vorgeschoben. Als bildgebende Kontrolle dient dabei meist der Ultraschall. Falls der Tumor im Ultraschall durch eine ungünstige Lage oder eine isoechogene Binnenstruktur nicht sichtbar ist, kann alternativ das CT zum Einsatz kommen. Experimentell wurde sogar die RFA unter MRT-Kontrolle eingesetzt. Der perkutane Einsatz bietet in der Palliativsituation die geringste Patientenbelastung. Sie kann auch in Lokalanästhesie in Kombination mit einer adäquaten Schmerztherapie erfolgen. Ein wesentlicher Vorteil ist die Vermeidung chirurgischer Narben. Indikationen und Kontraindikationen der perkutanen RFA sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Indikationen für eine perkutane RFA
Geringe Belastung des Patienten
Hohes operatives Risiko
Rasche Durchführbarkeit

Kontraindikationen für eine perkutane RFA
Tumoren auf der Leberoberfläche
Insuffiziente Darstellbarkeit in der Bildgebung
Eine Operation ist ohnehin notwendig (Cholecystektomie)
Schwierige Erreichbarkeit des Tumors
Intraoperativer Ultraschalluntersuchung ist gewünscht

Tab. 2.: Indikationen und Kontraindikationen der perkutanen RFA

Bei schlechter Sichtbarmachung des Tumors in der Bildgebung leidet die Effektivität des Verfahrens durch unsichere Platzierung der Elektrode. Diese ist jedoch essentiell, wenn eine komplette Ablation erreicht werden soll.

1.5.3 Offen-chirurgische RFA

Die RFA kann auch im Rahmen eines offen chirurgischen Eingriffs durchgeführt werden (Tepel et al. 2004). Offen-chirurgisch bedeutet, dass eine Laparotomie durchgeführt werden muss. Dieses Verfahren sollte immer dann vorgenommen werden, wenn das

perkutane Verfahren nicht zur Anwendung kommen kann. Die Indikation stellt sich zum Teil aus den Kontraindikationen der perkutanen RFA. Wenn also der Tumor Kontakt zu Nachbarorganen hat oder per Sonographie nicht sicher darstellbar ist, ist die Operation die bessere Alternative. Auch kann die RFA mit einer Leberresektion kombiniert werden (Pawlik 2003). So ist es möglich, eine Hemihepatektomie mit einer RFA auf der anderen Seite zu kombinieren (Hoffmann 2002). Ein Pringle-Maneuver, also eine Okklusion des Leberhilus während der Ablation ist ebenfalls während der Operation möglich und erhöht die Effizienz der RFA (Wiersinga 2003, Shen 2003). Indikationen und Kontraindikationen der offen chirurgischen Technik sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Indikationen für die offen chirurgische RFA
Sichere Ablation von Tumoren an der Leberoberfläche
Reduzierter portalvenöser Fluss durch Pringle Maneuver
Kombination mit anderen chirurgischen Verfahren (Cholecystektomie oder andere)
Kombination mit Leberresektion
Sichere und präzise Platzierung der Sonde im Tumor

Kontraindikationen für die offen chirurgische RFA
Patient ist nicht operabel

Tab. 3.: Indikationen und Kontraindikationen der offen chirurgischen RFA

1.5.4 Laparoskopische RFA

Ein besonderer Zugangsweg für die RFA ist die Laparoskopie. Einige Nachteile der perkutanen RFA können hier überwunden werden wie z.B. die Ablation von Tumoren an der Leberoberfläche oder solche, die anderen Organen anliegen. Vor- und Nachteile im Vergleich zwischen perkutaner und offen chirurgischer RFA müssen bei der Indikationsstellung beachtet werden wie in Tabelle 4 aufgelistet ist (Scott 2001). Die Reduktion des portalvenösen Flusses durch das Pneumoperitoneum favorisiert den tumor-abladierenden Effekt der RFA (Smith 2003)

Vorteile der laparoskopischen gegenüber der offen Chirurgischer RFA
Minimal invasiv
Reduzierter portalvenöser Fluss beim Pneumoperitoneum
Exploration der gesamten Bauchhöhle möglich
Kurze Liegedauer

Vorteile der offen chirurgischen gegenüber der laparoskopischen RFA
Technisch einfach und Zugang zu allen Arealen der Leber
Sicherste Ablation wegen der präzisesten Platzierung der RFA-Sonde im Tumor
Intraoperativer Ultraschall ermöglicht die Detektion weiterer Tumoren
Adhäsiolyse von Voroperationen
Kombination mit Leberresektion oder anderer größerer Operationen
Technisch einfaches Pringle Maneuver

Nachteile der laparoskopischen gegenüber der offen chirurgischen RFA
Technisch anspruchsvoll
Die Platzierung der RFA-Sonde ist weniger präzise
Eine laparoskopischer Ultraschallkopf ist erforderlich
Schwerer Zugang zu manchen Arealen der Leber
Bei schweren Verwachsungen durch Voroperationen u.U. nicht möglich
Keine Kombination mit Leberresektion oder anderen größeren Operationen
Das Pringle Maneuver ist technisch anspruchsvoller

Nachteile der offen chirurgischen gegenüber der laparoskopischen RFA
Längere Erholungszeit nach der Laparotomie
Schwere Begleiterkrankungen können den Eingriff verhindern

Tab. 4: Vor- und Nachteile der offen chirurgischen und laparoskopischen RFA im Vergleich.

1.5.5 Hand-assistierte laparoskopische RFA

Ein besonderer Zugang ist die hand-assistierte laparoskopische RFA. Hierbei wird über eine kleine Laparotomie von ca. 7 – 8cm eine Schleuse, der sogenannte Handport eingebracht, über den eine Hand eingebracht wird. Ein Pneumoperitoneum kann so dennoch aufgebaut werden, so dass weitere Trokare eingebracht werden können. So können Vorteile der offen chirurgischen und der laparoskopischen RFA kombiniert werden. Verwachsungen können gelöst werden, die Leber kann mobilisiert werden, Tumoren an der Leberoberfläche können ablatiert werden, der Pfortaderfluss ist reduziert durch den erhöhten intraperitonealen Druck (Machi 2002, Schumacher 2007).

1.6 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Auswertungen ist die gesammelten Informationen auszuwerten und für zukünftige Therapieentscheidungen einzusetzen. Zunächst sollten alle Patientendaten in eine Datenbank eingegeben werden. Die wesentlichen Merkmale sollten hierbei erfasst werden. Insbesondere sollten die prognosebestimmenden Variablen eingegeben werden. Nach Eingabe der Daten sollten systematisch zunächst die Basisparameter eingegeben werden und analysiert werden. Danach waren Vergleiche bestimmter erhobener Daten von Interesse, um eventuelle Abhängigkeiten statistisch zu erfassen. Schließlich war das Ziel, durch eine retrospektive Datenauswertung Informationen über alle Aspekte der Radiofrequenzablation zu erhalten. Insbesondere sind hierbei die Ergebnisse von Interesse, die für die Zukunft das beste Therapieverfahren vorhersagen können.

1.7 Komplikationen

Wie bei jedem chirurgischen oder interventionellen Verfahren birgt die RFA mögliche Komplikationen. So können die insgesamt moderaten Komplikationen in zwei Gruppen unterteilt werden. Zum einen kommen Komplikationen vor, die mit der Platzierung der Sonden direkt zusammenhängen wie Blutungen, Infektionen, Tumorzellverschleppung oder Verletzung angrenzender Organe, zum anderen gibt es Komplikationen, die nicht direkt durch die Sonde, sondern durch die Hitze während der Ablation verursacht werden. Dazu gehören Hitzeschäden an angrenzenden Organen oder Hautverbrennungen durch die Gegenelektrode. Werden zentrale Strukturen wie Gallengänge oder Pfortaderstämme geschädigt, kann das zu schweren Leberabszessen, Galleleckagen, Gallengangverschlüssen und anderem führen (Shankar S et al, 2002). Die Gesamtmortalität ist niedrig und liegt bei 0 bis 1% (Livraghi T et al, 2000).

2. Patienten und Methoden

Das Patientenkollektiv umfasste in dieser retrospektiven Studie 180 Patienten, bei denen 223 Ablationen im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 01.10.2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum eine Radiofrequenzablation durchgeführt wurde. Die Tumoren waren hepatozelluläre Karzinome, Cholangiozelluläre Karzinome und Lebermetastasen bei unterschiedlichen Primärtumoren. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum 15.11.2008. Für die Datenerhebung im Zeitraum vom 01.02.2002 bis zum 01.10.2008 konnten wir das OpDIS Support System und das MedVision System der Charité zu Hilfe nehmen.

Für die Zeit vor 01.02.2002, in der die OpDIS und MedVision Systeme noch nicht eingeführt waren, dienten Operationsbücher und Krankenakten der Datenerhebung. Als Datenbank verwendeten wir zunächst zur Dateneingabe eine Microsoft-Excel-2003-Tabelle.

Die genaue Lokalisation des Tumors (HCC, CCC, Metastase) und das Zirrhosestadium wurden mit Hilfe der Röntgendarstellung, des Operationsberichtes und des histologischen Befundes beschrieben. Je nach Tumortyp wurden die Tumormarker CEA, AFP oder CA 19-9 präoperativ bestimmt. Die verwendeten Sonden waren das Radionics Cool tip System, das System der Firma RITA-Medical oder bipolare Sonden der Firma InCircle.

Die Ablation erfolgte jeweils nach Firmenprotokoll. Kurz gefasst, wurde unter sonographischer Kontrolle die Sonde im Tumor platziert und danach die Ablation nach Protokoll durchgeführt. Abbildung 1. Zeigt beispielhaft eine solche Ablation mit einer RITA-Sonde.

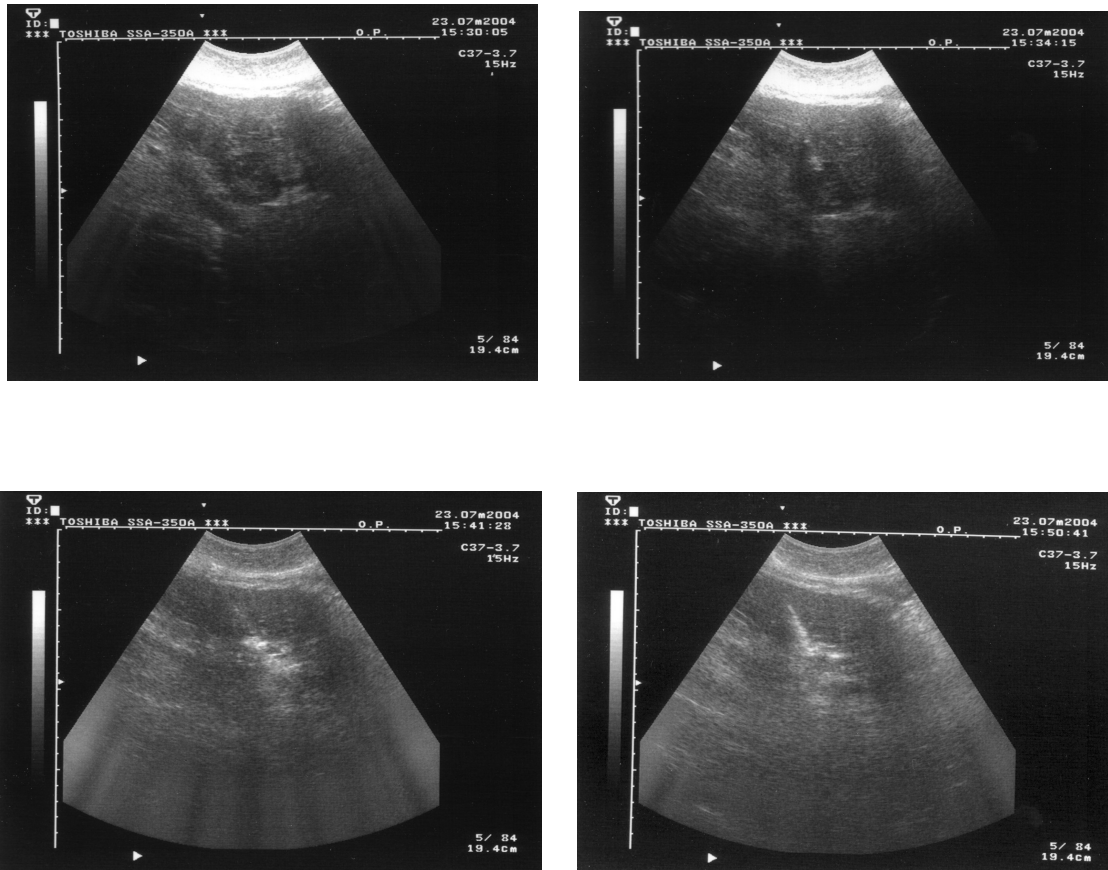


Abb 1: Platzierung einer RITA-Sonde unter Ultraschallkontrolle, A: vor Beginn des Eingriffs, B: Platzierung der Sonde, C: 5 Minuten nach der Ablation, D: nach Beendigung der Ablation

Neben der deskriptiven Analyse des Patientenkollektives wurde in dieser Arbeit der Einfluss verschiedener Parameter auf die Langzeitprognose und die Rezidivwahrscheinlichkeit untersucht.

Im Rahmen des Nachsorgeprogramms wurden alle Patienten alle 3 Monate für ein Jahr, 6-monatlich für 2 Jahre und dann jährlich vorgestellt und untersucht. Mit Ultraschall oder mit CT oder MRT wurden hier Rezidive ausgeschlossen oder nachgewiesen. Das Datum der Lokalrezidive oder neuen Tumoren in der Leber wurde notiert und in die Auswertungen aufgenommen. Falls die Nachsorge nicht in unserer Klinik stattfand, wurden Hausärzte oder die Patienten selbst oder deren Angehörige kontaktiert. Falls keine Information zu erhalten war, konnte der Tod und dessen Zeitpunkt vom Standesamt erfahren werden.

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

Alle Daten wurden nach Vervollständigung der Datenbank in das Statistik-Paket SPSS (Version 16.0 für Windows) transferiert. Die statistischen Berechnungen und das Erstellen der Tabellen und Graphiken erfolgten mit oben genanntem Programm.

Eine deskriptive Statistik erfolgte für quantitative Parameter. Qualitative Parameter wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten mit entsprechendem, Median, Minimal- und Maximalwert, Mittelwert und dazugehöriger Standardabweichung dargestellt. Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Variablen einer Kreuztabelle für nominalskalierte Merkmale wurde mit dem Chi-Quadrat- (χ^2) Test nach Pearson durchgeführt. Dieser Test ist ein Prüfmaß zum Vergleich beobachteter mit erwarteten Häufigkeiten. Er kann sowohl bei ordinalskalierten als auch bei intervall-/rationalskalierten Zahlen eingesetzt werden. Bei einer 2x2 Feldertafel kam der Exakte Test nach Fisher anstelle des Chi-Quadrat Unabhängigkeitstestes zum Einsatz. Der H-Test nach Kruskal und Wallis ist ein nichtparametrisches Verfahren zum Vergleich der Mittelwerte mehrerer Stichproben. Der H-Test vergleicht statt der Original-Messwerte die Rangwerte der Daten. Die Kaplan-Meier-Methode berechnet die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit so wie das rezidivfreie Überleben und die Rezidivwahrscheinlichkeit nach der Operation. Es wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass das Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dies ist auch für den Fall möglich, dass der Nachbeobachtungszeitraum für alle Patienten unterschiedlich ist. Für den Vergleich verschiedener Gruppen in Bezug auf oben genannte Parameter, wurde der Log Rank Test verwendet. Ein Test wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die zu erwartende Wahrscheinlichkeit unter 5% liegt ($p < 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden bei 180 Patienten 223 Radiofrequenzablationen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das durchschnittliche Alter 65 Jahre, der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 88 Jahre alt. In Abbildung 2 werden die Patienten entsprechend ihres Alters in Lebensdekaden von 5 Jahren eingeteilt. Die absolute Häufigkeit der Gruppen wird als Balken dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Gruppe mit einem Alter zwischen 65 und 70 Jahren mit 49 Patienten (27,2%) am häufigsten repräsentiert ist.

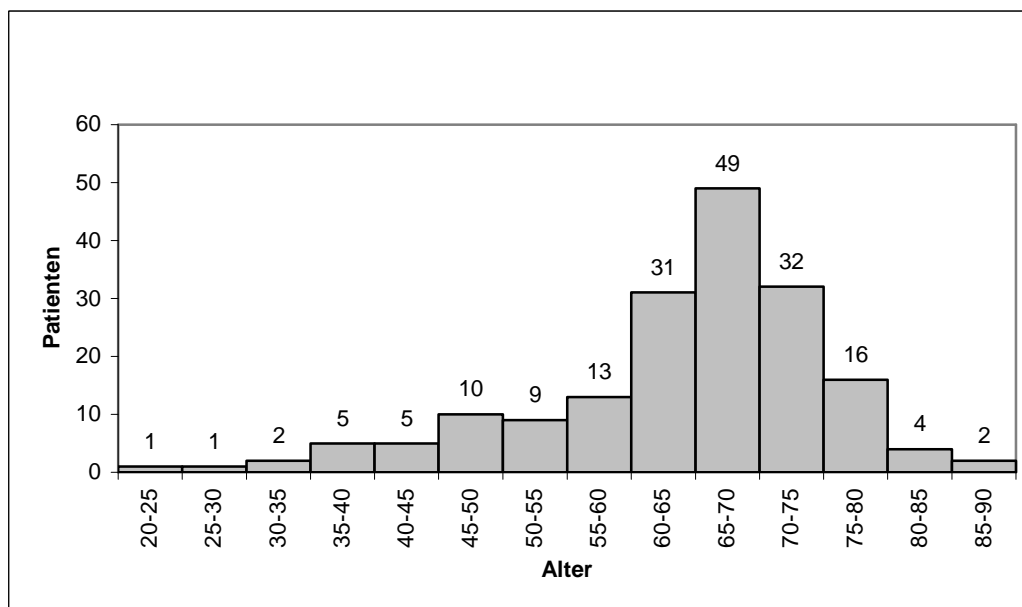


Abb.2 Alterverteilung in 5-Jahresdekaden der Patienten, die eine RFA erhielt

Bei 180 Patienten waren die Geschlechter mit 116 (64,4%) zu 64 (35,6%) zu Gunsten der Männer verteilt.

3.1.2 Verteilung der Tumoren in der Leber

Mit Ausnahme von Segment IV, welches am häufigsten betroffen war und zum linken Leberlappen gehört, traten die Tumoren meist in den Segmenten des rechten Leberlappens auf, wie in Abbildung 3 gezeigt wird. Falls ein Tumor zwei Segmente einbezog, kam dies nur selten zwischen rechtem und linkem Leberlappen vor. Bei den Patienten mit HCC lag der Tumor überwiegend in Lebersegmenten VI (n=27), VIII

(n=22), VII (n=19) und IV (n=19), bei kolorektalen Metastasen lag die Verteilung etwas unterschiedlich mit Befall der Segmente IV (n=17), VI (n=10), VII (n=9) und V (n=8)

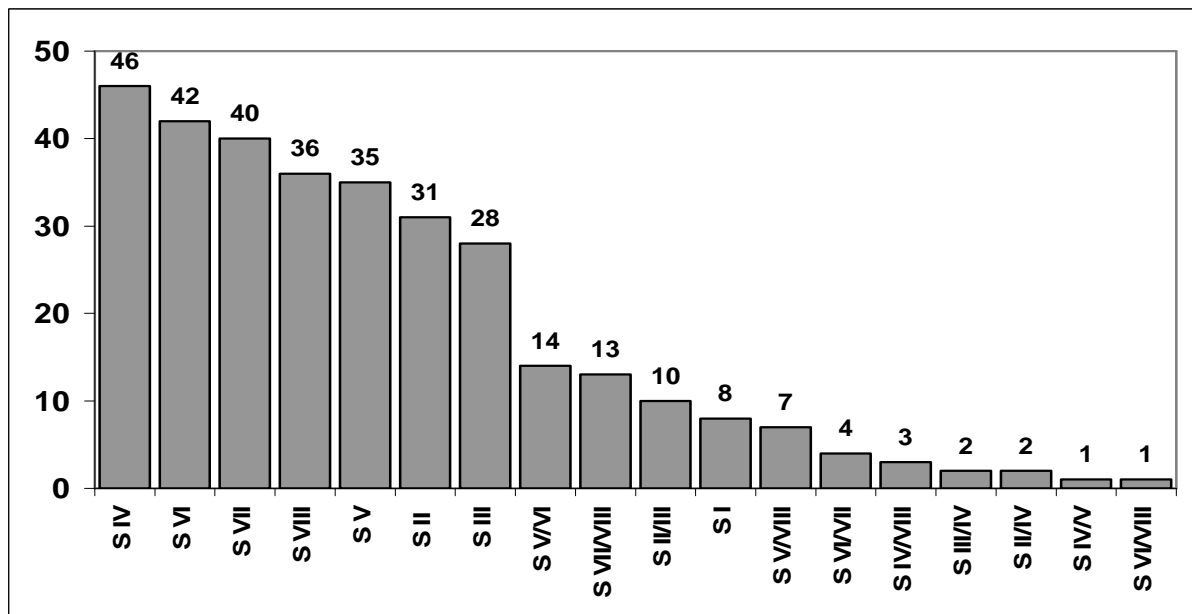


Abb 3: Häufigkeit der betroffenen Lebersegmente

3.1.3 Tumorgöße und Anzahl der Knoten

Die abladierten Herde hatten einen Durchmesser von 1,0 cm bis 5,7 cm (Median 2,7cm) beim HCC und von 0,8 cm bis 6,5 cm (Median 2,0 cm) bei kolorektalen Metastasen. Da aus Erfahrung die Rezidivrate bei Tumoren über 3 cm Durchmesser stark ansteigt, erfolgte die Ablation der grösseren Herde nur, wenn keine andere Therapieoption bestand. Daher wurden die Patienten in zwei Gruppen unter 3 cm und über 3 cm Tumorgöße unterteilt. Es zeigte sich, dass bei 62 Patienten mit HCC (59%) eine Tumorgöße über 3 cm aufwies (Abbildung 4). Bei Patienten mit kolorektalen Metastasen lag die Tumorgöße mit n = 24 (58,5%) meistens unter 3 cm (Abbildung 4).

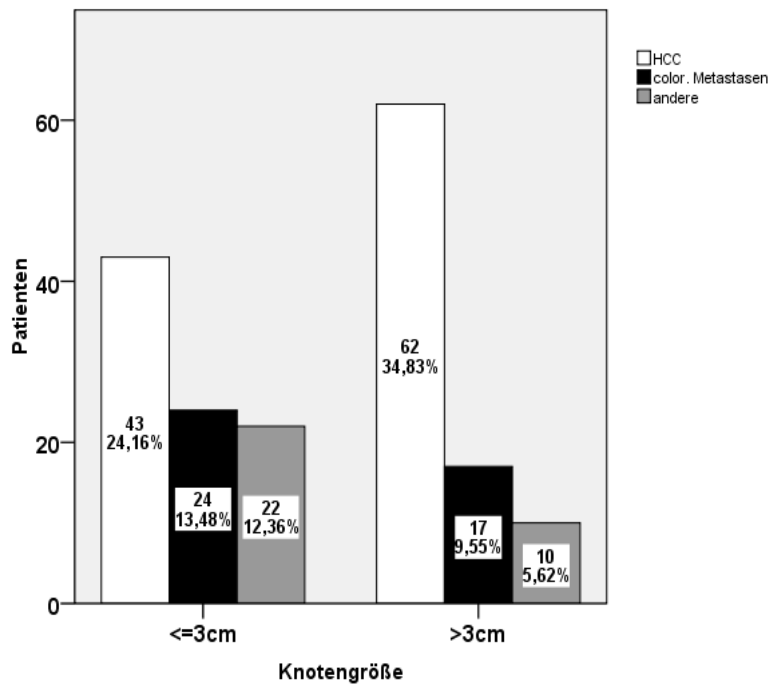


Abb.4: Verteilung der Patienten nach Tumortyp und Tumorgröße.

Die Anzahl der Knoten pro Patient schwankte zwischen 1 und 8. Tabelle 5 zeigt, dass jedoch die meisten Patienten nur einen singulären Knoten aufwiesen. Bei kolorektalen Metastasen hatten 25 von 41, bei hepatozellulären Karzinomen 68 von 105 und bei den übrigen Tumoren 20 von 34 jeweils einen singulären Tumorknoten. Ein geringerer Teil der Patienten mit HCC sowie mit kolorektalen Metastasen wurden mit mehr als einem Knoten durch RFA behandelt.

Anzahl Knoten	Insgesamt	HCC	Colorekt.Metastasen	Andere Tumoren
1	n=113(62,8%)	n=68(64,8%)	n=25(61%)	n=20(58,8%)
2	n=28(15,6%)	n=18(17,1%)	n=3(7,3%)	n=7(20,6%)
3	n=24(13,3%)	n=12(11,4%)	n=8(19,5%)	n=4(11,8%)
4	n=7(3,9%)	n=2(1,9%)	n=4(9,8%)	n=1(2,9%)
5	n=4(2,2%)	n=4(3,8%)	-	-
6	n=2(1,1%)	-	-	n=2(5,9%)
7	n=1(0,6%)	n=1(1,0%)	-	-
8	n=1(0,6%)	-	n=1(2,4%)	-
Gesamt	n=180(100%)	n=105(100%)	n=41(100%)	n=34(100%)

Tab. 5: Anzahl der Tumorknoten in der Leber bei HCC, kolorektalen Metastasen und anderen Tumoren

3.1.4 Häufigkeitsverteilung der RFA bei den Lebertumoren

Tabelle 6 zeigt die Häufigkeiten der RFA bei kolorektalen Metastasen, hepatozellulären Karzinomen und anderen Tumoren.

Anzahl der Eingriffe	HCC	color. Metastasen	Andere Tumoren	Gesamt
1	82	37	28	147
2	16	4	5	25
3	6	0	0	6
4	1	0	1	2
Gesamt	105	41	34	180

Tab. 6: Häufigkeit der Ablationen bei Lebertumoren pro Patient

Die meisten Patienten (147 von 180) erhielten jeweils eine Ablation bei singulären Tumorknoten. Ein deutlich geringerer Teil der Patienten (n=25, 13,9%) wurde einer zweifachen Ablation zugeführt. Eine Ablation von 3 oder mehr Knoten war deutlich seltener. Es wurden sowohl primäre Lebertumoren (n=114, 63,3%) d. h. hepatozelluläre Karzinome (HCCs) und cholangiozelluläre Karzinome (CCCs), als auch sekundäre Tumoren, also Metastasen anderer nicht von den Hepatozyten ausgehenden Tumorentitäten, behandelt.

Somit erhielt der Großteil der Patienten (n = 105, 58,3%) eine RFA wegen eines hepatozellulären Karzinoms. Kolorektale Metastasen waren mit n = 41, 22,8% deutlich seltener. Die übrigen Lebertumoren wurden zusammen aufgeführt und umfassten den kleinsten Teil der Patienten (n = 34, 18,9%). Um die Tumoren, die nicht HCC oder kolorektalen Metastasen entsprechen, werden sie mit einem Grafik mit Häufigkeiten präsentiert (Abbildung 5). Bei der Mehrzahl der Patienten (26,5%; 9 von 34) handelt es sich um das CCC. Das Mammakarzinom und das Neuroendokrine Karzinom, waren deutlich geringer vertreten 15% (5 von 34). Bei den restlichen 43,5 % (15 von 34 Patienten) waren die Metastasen unterschiedlicher Ausgangstumoren sehr selten vertreten.

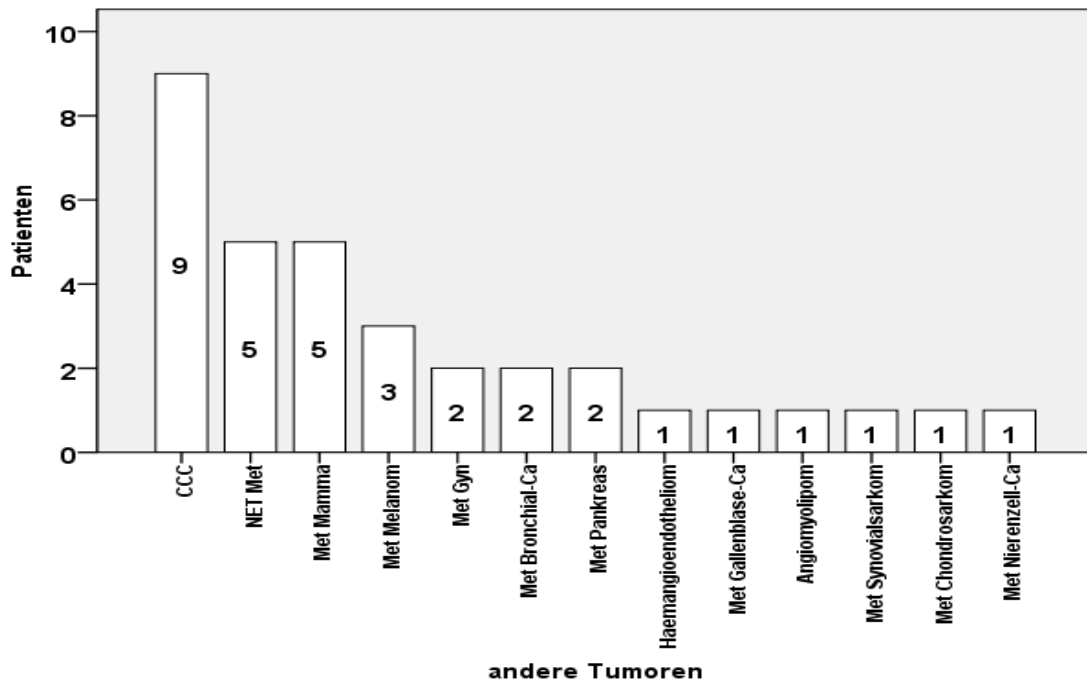


Abb.5: Verteilung der Häufigkeiten der Metastasen aller Tumoren ausser HCC und kolorektalen Metastasen.

3.1.5 Zugangswege und Aufenthaltsdauer

Die Patienten wurden entweder offen chirurgisch (n=80, 44,5%), perkutan (n=85, 47,2%) oder laparoskopisch (n=15, 8,3%) mit RFA behandelt. Beispielhaft zeigen die Abbildungen 6 die Zugangswege.

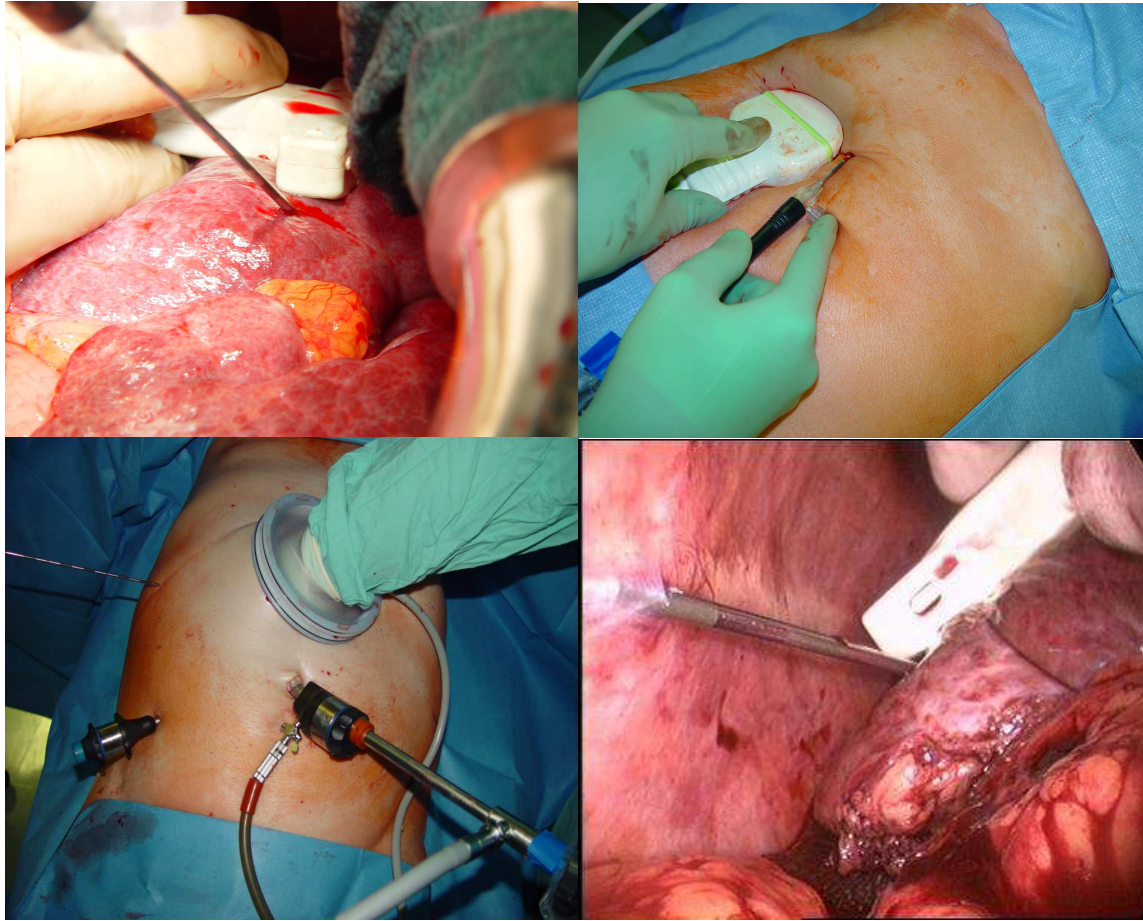
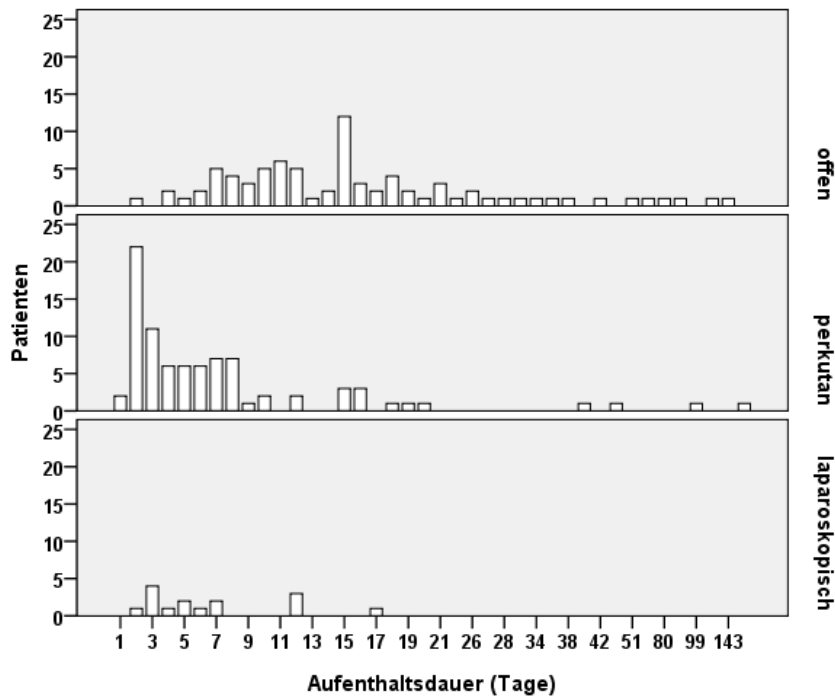


Abb.6: Zugangswege für die RFA. A. Offen chirurgisch, B: perkutan, C + D: handassistiert laparoskopisch

In Tabelle 7 wird deutlich, dass die Patienten mit perkutan und laparoskopisch durchgeführter RFA signifikant ($p = 0,001$) früher das Krankenhaus verlassen konnten als die, die offen chirurgisch behandelt wurden.



Tab.7: Aufenthaltsdauer in Bezug auf die operative Methode

Einen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer hatte jedoch auch die in 39 Fällen durchgeführte Leberresektion, so dass die Laparotomie als solche nicht als der einzige Faktor zu bewerten war.

3.1.6 Leberresektionen in Kombination mit RFA

Die meisten Resektionen konnten durch Segmentektomie (17 von 39, 44%) und Wedge-Resektion (8 von 39, 20%) durchgeführt werden. Deutlich seltener waren größere Resektionen (Abbildung 7)

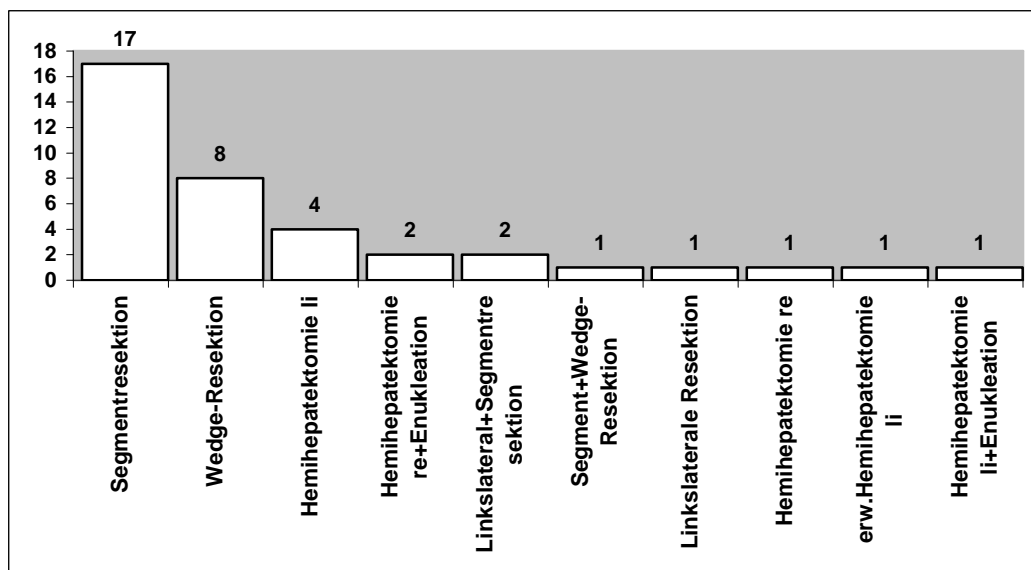


Abb.7: Formen der Leberteilresektionen, die mit der RFA kombiniert wurden

3.1.7 Zirrhosestadium

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Leberzirrhose je nach Child-Stadium bei den 105 Patienten mit HCC. Am häufigsten fanden wir eine Zirrhose im Stadium Child A (n = 49; 46,7%). Die Stadien Child B (n = 35; 33,3%) und Child C (n = 5; 4,8%) traten weniger häufig auf. Nur 16 Patienten (15,2%) wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Leberzirrhose auf.

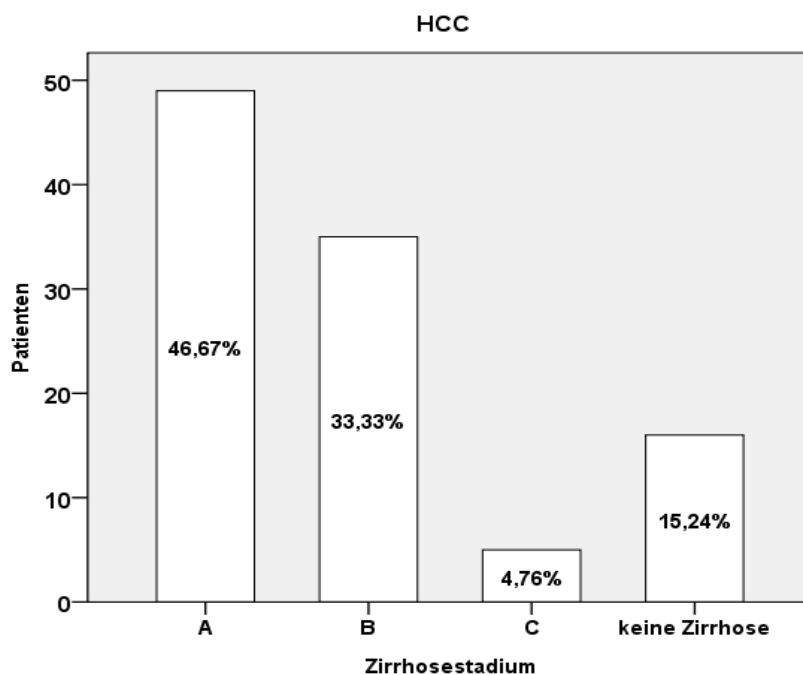


Abb.8:Prozentuale Verteilung der Zirrhosestadien bei HCC nach Child-Pugh

3.1.8 Tumormarker

Bei 71 Patienten mit HCC (67,6%) wurde AFP aus dem Serum bestimmt. 30 Patienten (42%) hatten einen erhöhten Werten, der zwischen 17 und 4410 µg/L lag. Einen deutlich erhöhten AFP-Wert von über 400µg/L zeigten 8 Patienten. Der Mittelwert dieses Tumormarkers betrug 250,6 µg/L.

Das Cancer Antigen CA19-9 und das Carcinoembrionale Antigen (CEA) sind die Tumormarker für kolorektale Metastasen. CEA und Ca 19-9 wurden bei 20 Patienten (49%) mit der Diagnose kolorektale Metastasen abgenommen. 15 Patienten hatten einen erhöhten Wert für CEA, der zwischen 4,2 und 57 µg/L lag, bei 7 Patienten war das CA 19-9 höher als 33 U/ml. Die Werte lagen hier zwischen 39 und 694 U/ml.

3.2 Mortalität und Prognose

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Behandlung verstarben 4 Patienten. Die 30-Tages-Letalität betrug somit 2,2%. Bei allen 180 Patienten konnte ein Follow-up über den Status „lebend“ oder „verstorben“ erfolgen. Die Information über die Inzidenz der Rezidive konnte bei 172 Patienten eingeholt werden, so dass diese in die Berechnungen aufgenommen wurden.

Im Nachbeobachtungszeitraum vom 01.01.2001 bis zum 15.11.2008 sind insgesamt 81 (45%) Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit R0-Status nach der RFA lag bei 46,3 Monaten. In dieser Auswertung konnte die 5-Jahres Überlebensrate ermittelt werden. Nach 5 Jahren lag das kumulative Überleben bei 26% wie in Abbildung 9 graphisch dargestellt ist. Betrachtet man die ersten vier Jahre nach der Operation, lag das Überleben nach einem Jahr bei 86%, nach zwei Jahren bei 72%, nach drei und vier Jahren jeweils bei 62% und 43%.

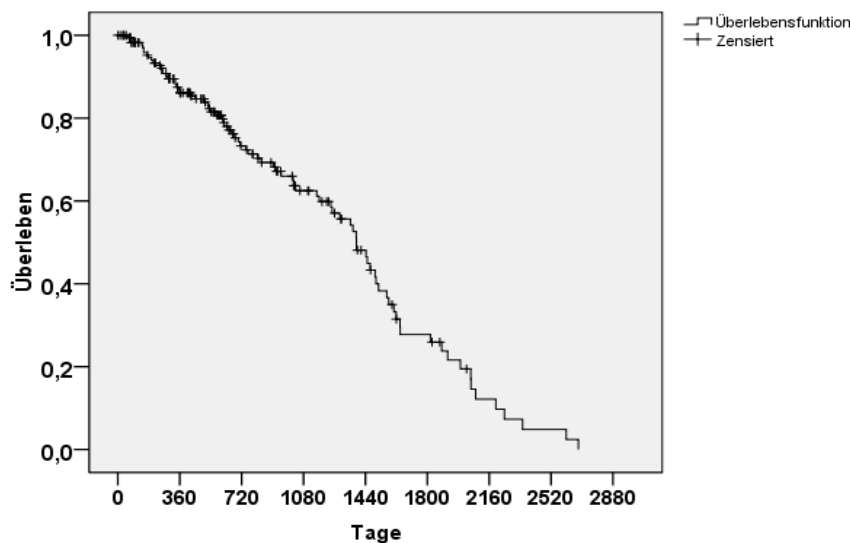


Abb. 9: Gesamtüberleben nach RFA

In 113 Fällen (65,7%) trat ein Rezidiv während der Nachbeobachtung auf (Abbildung 10). Nach einem Jahr lag das rezidivfreie Überleben bei 52%, nach zwei Jahren bei 37%, nach drei und vier Jahren bei jeweils 31% und 27%.

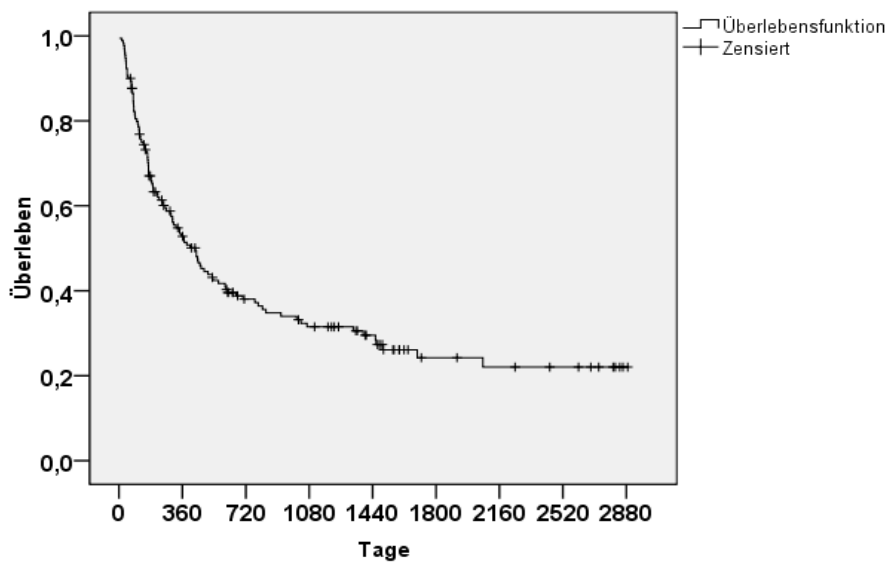


Abb 10: Rezidivfreies Überleben nach RFA

3.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im Vergleich HCC versus kolorektale Metastasen

3.3.1 Alter

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend des Alters in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder unter oder genau 65,5 Jahre oder älter waren. Die Patienten mit HCC sind mit 60,9% häufiger in der älteren Gruppe vertreten als die Patienten mit kolorektalen Metastasen mit 48,8% (Abbildung 11).

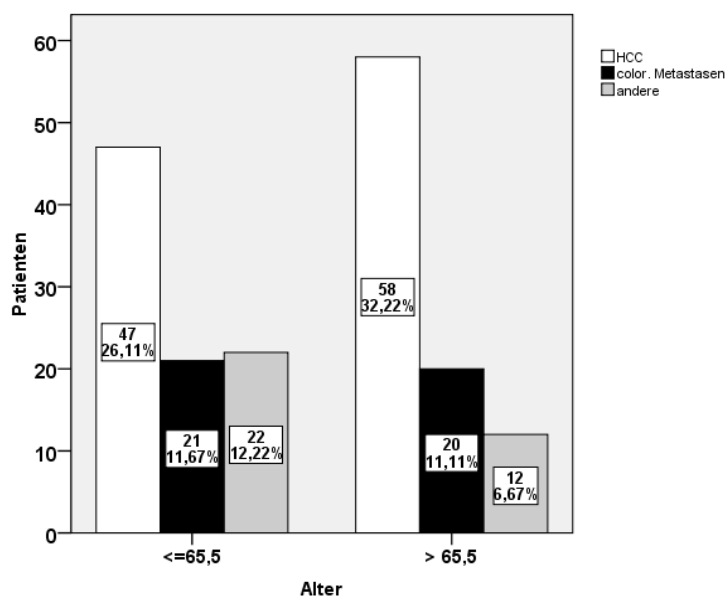
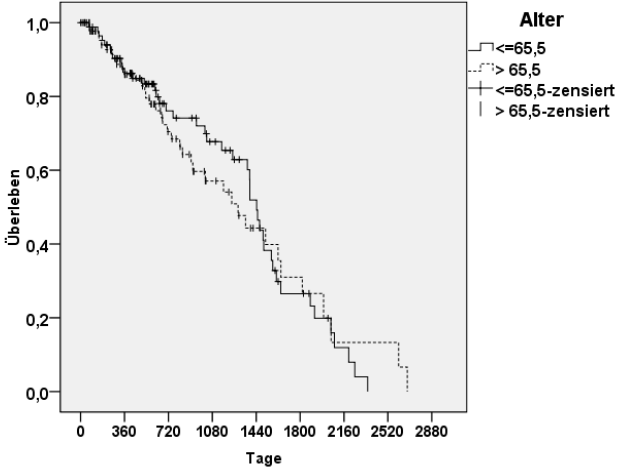
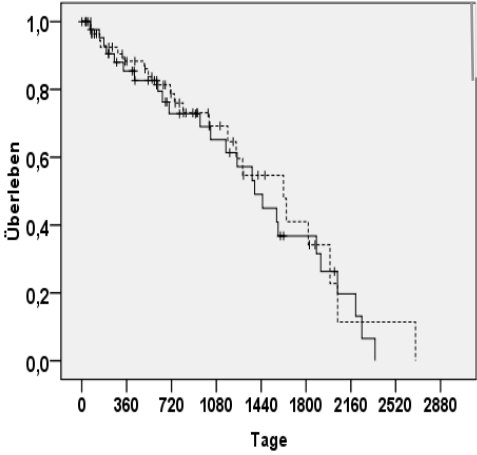


Abb 11: Verteilung der Tumortypen je nach Altersgruppe

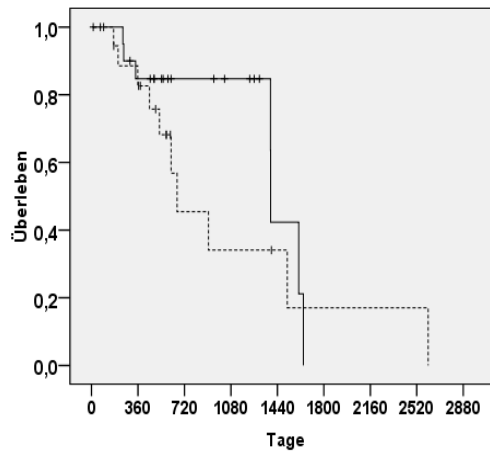
Sowohl im Gesamtkollektiv ($p=0,917$) als auch bei der Auswertung für das HCC ($p=0,619$) und der kolorektalen Metastasen ($p=0,287$) hat das Alter keinen Einfluss auf das Überleben wie in Abbildung 12 gezeigt ist.



A



B



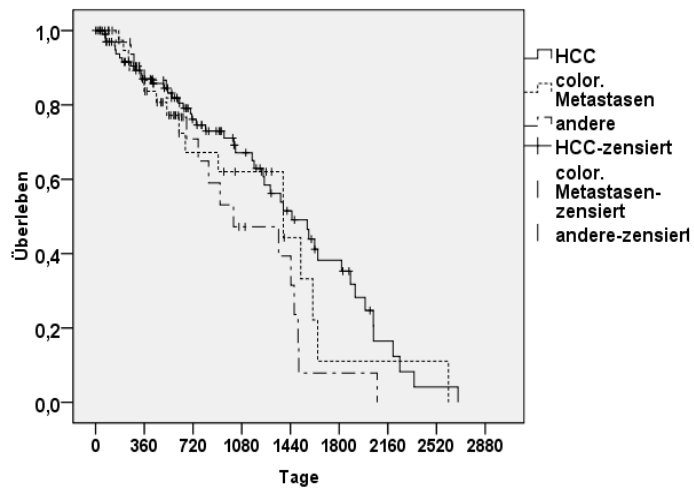
C

Abb 12: Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben (A), bei HCC (B) und bei kolorektalen Metastasen (C).

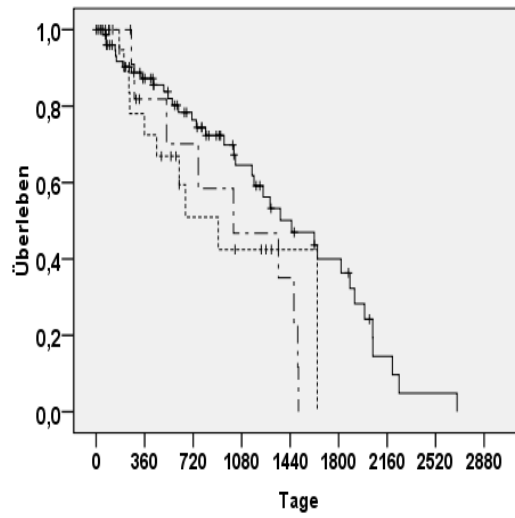
3.3.2 Geschlecht und Diagnose

Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei Patienten mit HCC bei 3,1 : 1. Bei den kolorektalen Metastasen war die Geschlechtsverteilung mit 1,1 : 1 nahezu ausgeglichen.

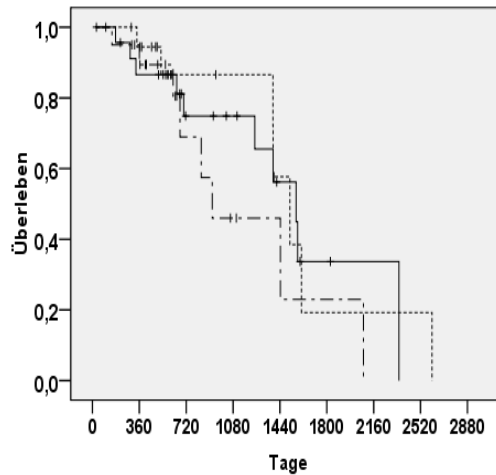
Das Gesamtüberleben der Patienten mit HCC zeigte im Vergleich zu denen mit kolorektalen Metastasen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,162$) (Abbildung 13). Hingegen ergaben die Auswertungen, dass Männer mit HCC eine deutlich bessere Prognose hatten, als Männer mit kolorektalen Metastasen. Bei Frauen war die Prognose bei HCC und kolorektalen Metastasen gleich.



A



B

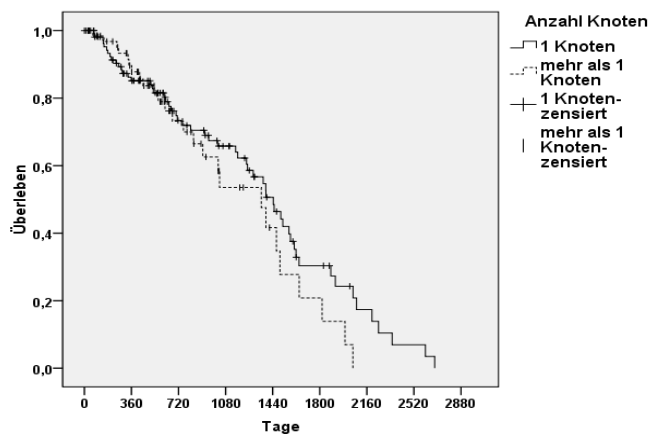


C

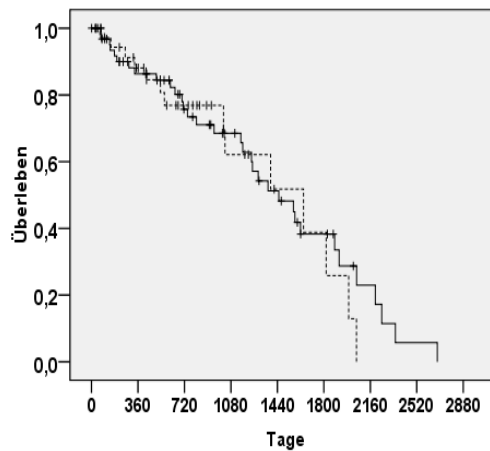
Abb.13:: Vergleich zwischen HCC und kolorektalen Metastasen. Gesamtüberleben (A), Überleben bei Männern (B) und Frauen (C)

3.3.3 Anzahl Knoten

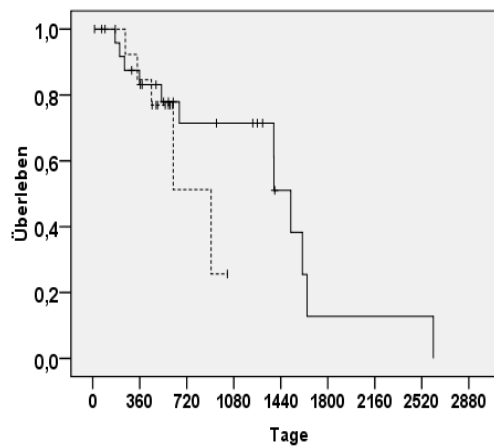
Die Anzahl der Tumorknoten stellte sich nicht als signifikanter Prognosefaktor heraus ($p=0,248$) wie in Abbildung 14 dargestellt ist. Bei der Aufschlüsselung nach den Diagnosen HCC und kolorektale Metastasen zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier waren die Unterschiede im Überleben statistisch nicht signifikant mit $p=0,617$ für das HCC und $p=0,285$ für kolorektale Metastasen.



A



B

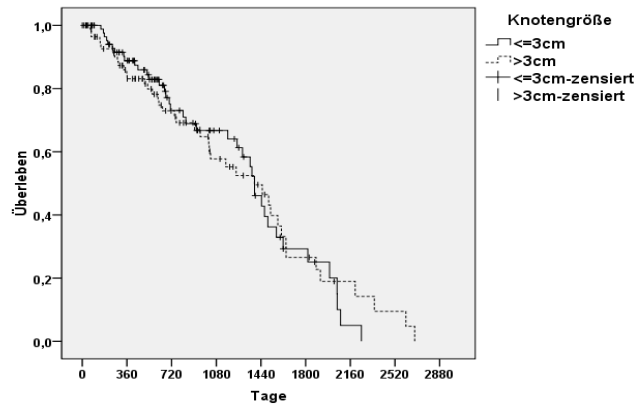


C

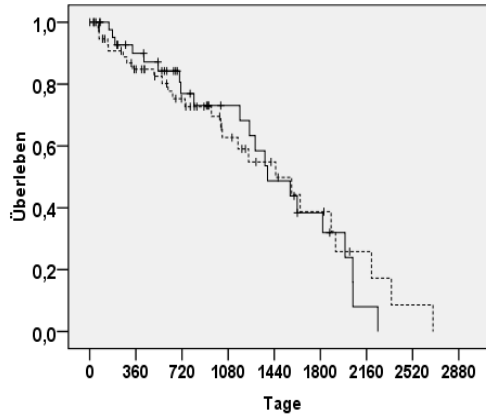
Abb.14: Einfluss der Anzahl der Tumorknoten auf das Überleben: A: Gesamtüberleben; B: Überleben bei HCC; C: Überleben bei kolorektalen Metastasen

3.3.4 Größe der Knoten

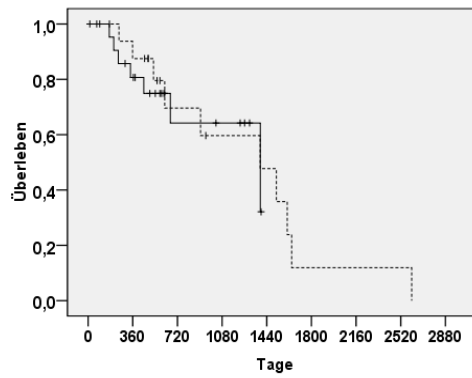
Auch die Größe der Tumoren ergab keinen Unterschied im Überleben, wenn Gruppen mit Tumoren kleiner oder größer 3 cm gebildet wurden ($p=0,879$) (Abbildung 15). Auch bei der Differenzierung mit Unterscheidung von HCC und kolorektalen Metastasen zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit $p=0,815$ für das HCC und $p=0,707$ für kolorektale Metastasen.



A



B

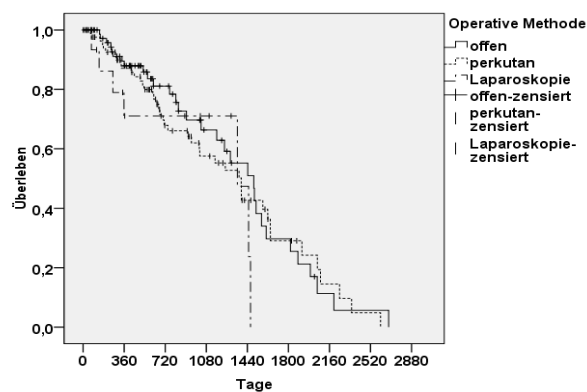


C

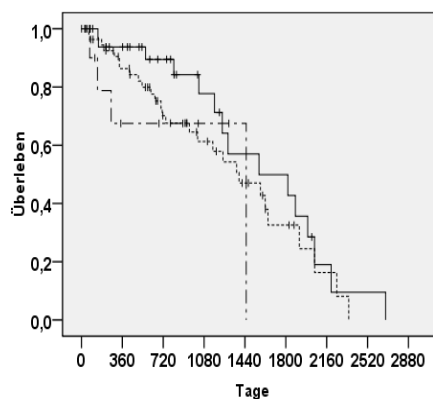
Abb 15: Einfluss der Tumorgröße auf das Überleben: A: Gesamtüberleben; B: Überleben bei HCC; C: Überleben bei kolorektalen Metastasen

3.3.5 Einfluss des Zugangswegs auf die Prognose

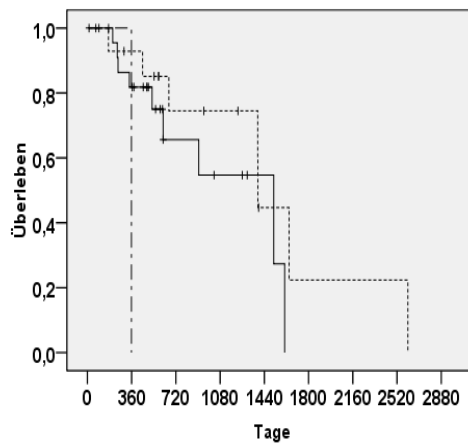
Auch der Zugangsweg zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ($p=0,589$). In Abbildung 16 sind die Daten in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Einschränkend muss hier erwähnt sein, dass die Gruppe der Patienten mit laparoskopischer RFA mit 15 Patienten sehr klein war und daher eine sichere statistische Auswertung erschwert ist. Bei der Differenzierung in HCC und kolorektale Metastasen konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem Zugangsweg hergestellt werden mit $p=0,351$ für das HCC und $p=0,077$ für kolorektale Metastasen. Dennoch ist ein Trend erkennbar, dass der offen chirurgische Zugang beim HCC gegenüber der perkutanen RFA einen Überlebensvorteil darstellt.



A



B



C

Abb.16: Einfluss des Zugangsweges auf das Überleben: A: Gesamtüberleben; B: Überleben bei HCC; C: Überleben bei kolorektalen Metastasen

3.3.6 Einfluss des Zirrhosestadiums auf die Prognose

Patienten mit (n=82; 46%) oder ohne (n=98; 54%) Zirrhose waren in unserem Krankengut nahezu gleich verteilt. Das Gesamtüberleben bei Patienten mit Zirrhose ist im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose mit $p=0,028$ signifikant besser (Abbildung 17).

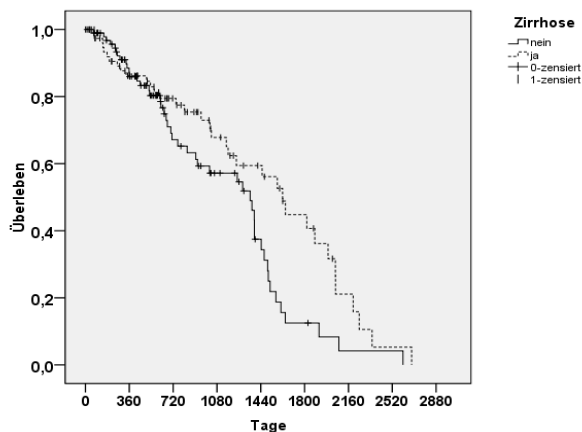


Abb.17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Leberzirrhose

Bei der Differenzierung der Zirrhosestadien ergab sich ein Unterschied im Langzeitüberleben, wie Abbildung 18 darstellt. Die mittlere Überlebenszeit im Stadium Child A betrug 60 Monate, bei Child B 48 Monate und bei Child C 32 Monate. Nach der Überlebensregressionsanalyse ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,352$).

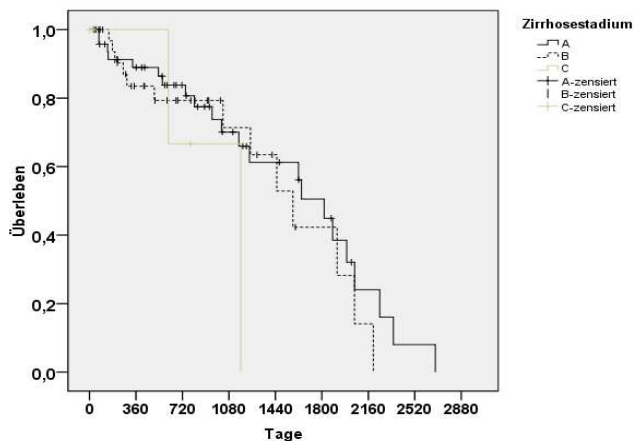


Abb 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit der Zirrhosestadien nach Child-Pugh bei HCC

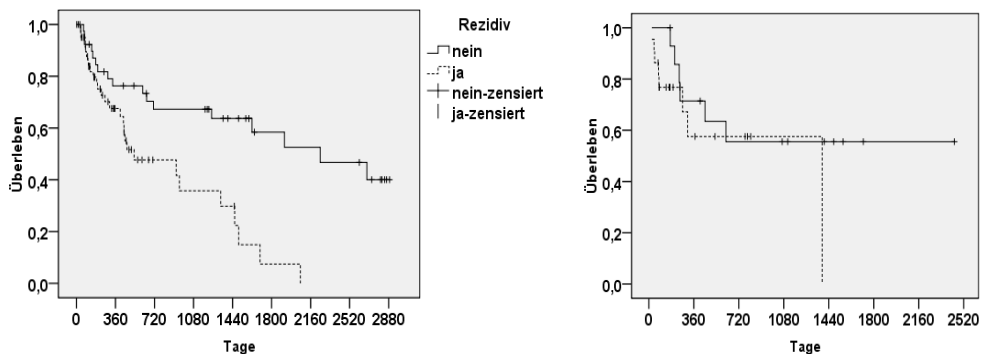
3.3.7 Rezidiv

62 der Patienten mit HCC erlitten ein Tumorrezidiv in (62%). Ein Rezidiv bei kolorektalen Metastasen kam bei 27 von 73 Patienten (73%) vor.

Tumor	Rezidiv	Gesamtzahl/ Anzahl der Ereignisse
HCC	Nein	39/17
	Ja	62/28
	Gesamt	101/45
color. Metastasen	Nein	10/3
	Ja	27/11
	Gesamt	37/14

Tab.8 Auftreten von Rezidiven in der Leber bei HCC und kolorektalen Metastasen

Das kumulative Überleben bei HCC und kolorektalen Metastasen zeigte deutliche Unterschiede ($p < 0,001$) wie in Abbildung 19 dargestellt ist.



A

B

Abb.19: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens eines Rezidivs bei HCC (A) und kolorektalen Metastasen (B).

Abbildung 20 zeigt beispielhaft die Verlaufskontrolle mit Auftreten eines Lokalrezidivs.

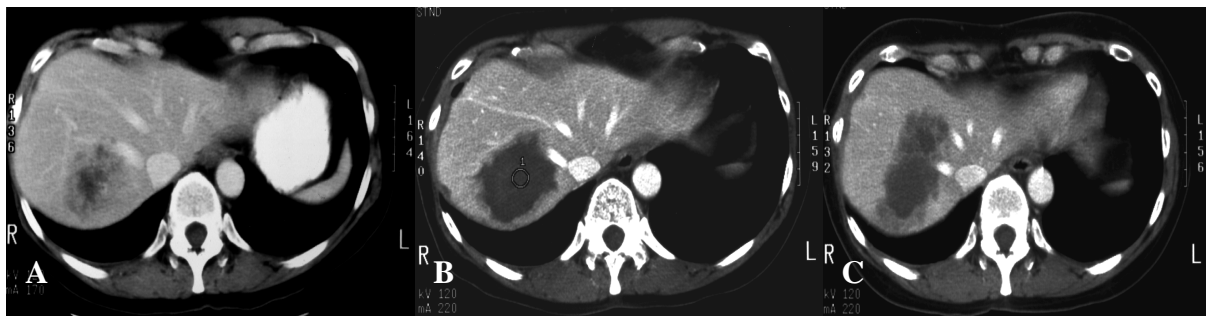


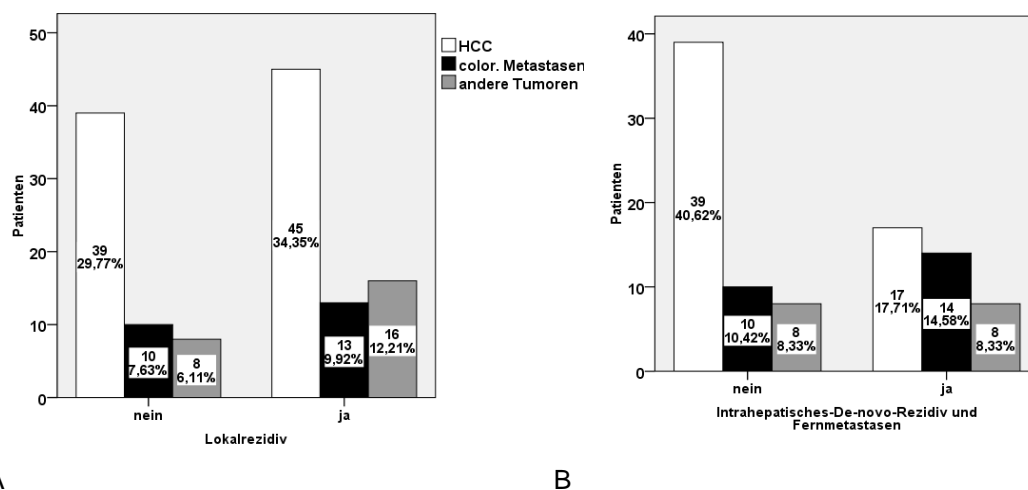
Abb.20: Verlauf einer Darstellung vor RFA (A) sowie eine Woche nach (B) und 3 Monate nach (C) der RFA.

3.4 Einflussfaktoren auf die Rezidivrate bei HCC und kolorektalen Metastasen

3.4.1 Diagnose

Wegen fehlender Informationen über den Verbleib der Patienten in 8 Fällen (4,4%) konnte bei 172 Patienten eine komplette Nachsorge durchgeführt werden. Somit konnten wir den Rezidivstatus bei über 95% der Patienten ermitteln. Bei 101 Patienten mit HCC kam es bei 62 Patienten (62%) zu einem Rezidiv. Bei den 37 Patienten mit kolorektalen Metastasen trat das Rezidiv bei 27 Patienten (73%) auf.

Abbildungen 21 A und B zeigen die Häufigkeit der lokalen Leberrezidive sowie der anderen Metastasen bei den Patienten mit HCC und kolorektalen Metastasen. Es ist ersichtlich, dass die lokal Rezidive häufiger bei HCC auftraten, und zwar 72,5% gegen 48% bei kolorektalen Metastasen, jedoch die Häufigkeit der anderen ausgeprägten Metastasen lag bei kolorektalen Metastasen deutlich höher vor, bei 52% der Patienten gegen 27,4% der Patienten bei HCC.



A

B

Abb. 21 Häufigkeit der Lokalrezidive (A) und andere Metastasen (B) bei HCC und kolorektalen Metastasen

Die Tabelle 9 zeigt, dass die Fernmetastase bei kolorektalen Lebermetastasen viel häufiger auftraten.

Lokalisation des Rezidivs	HCC/Prozent von anderen Metastasen	Kolorektale Metastasen/ Prozent von anderen Metastasen
Intrahepatisch-de-novo	15/88%	7/50%
Andere Organe	2/12%	7/50%

Tab. 9 Häufigkeit der anderen neuen Metastasen

Die Rezidive bei kolorektalen Metastasen traten häufiger auf, jedoch Rezidive bei kolorektalen Metastasen entwickelten sich schneller. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs bei HCC in 12 Monaten betrug 44%, bei kolorektalen Metastasen 50%.

Die Rezidivwahrscheinlichkeit unterschied sich nicht statistisch signifikant ($p=0,269$) (Abbildung 22)

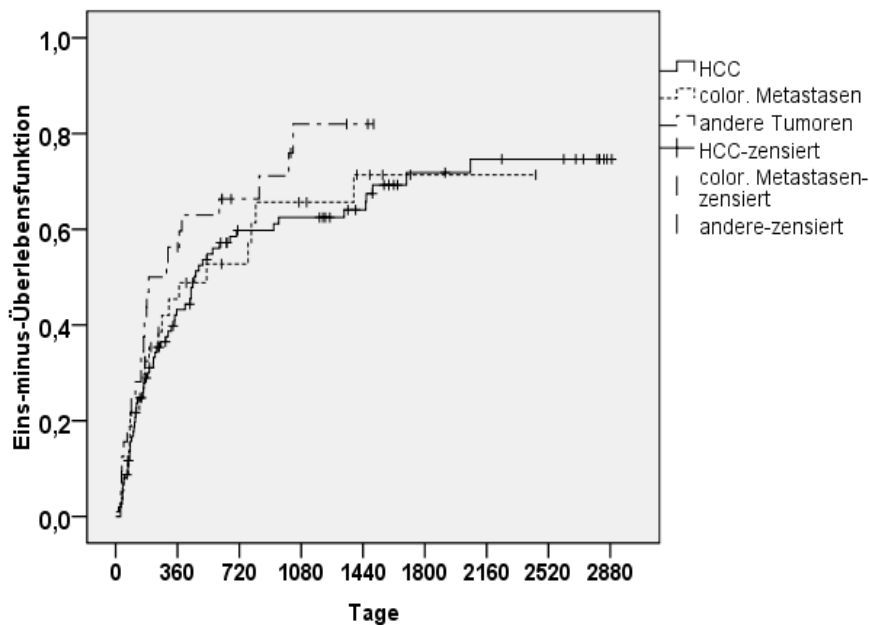


Abb. 22 Darstellung der Rezidivwahrscheinlichkeit bei HCC und kolorektalen Metastasen

3.4.2 Anzahl der Knoten und Rezidivhäufigkeit

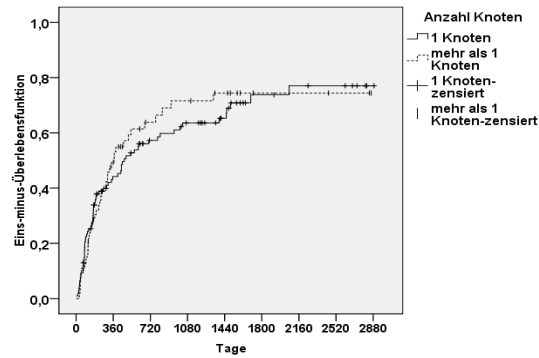
Bei 69 von 108 Patienten (64%) mit einem und bei 41 von 64 Patienten (64%) mit mehreren Tumorknoten kam ein Rezidiv in der Leber vor, wie in Tabelle 10 aufgelistet ist.

Anzahl Knoten	Anzahl Rezidive	%
1 Knoten	69 von 108	64
> 1 Knoten	41 von 64	64
Gesamt	110 von 172	64

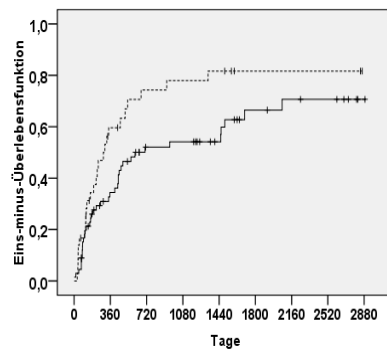
Tab.10 Rezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl der Tumorknoten

Die Prognose bei diesen beiden Gruppen unterschied sich hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit nicht signifikant ($p=0,667$), wenn auch Patienten mit mehreren Tumorknoten häufiger Rezidive entwickelten wie in Abbildung 23 dargestellt

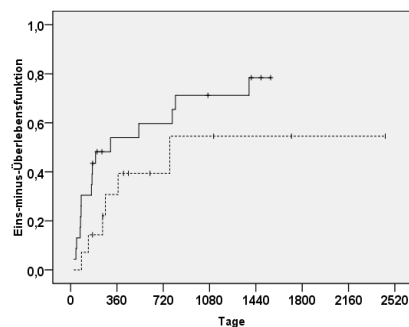
ist. Bei Patienten mit mehreren Tumorknoten bei HCC lag die Rezidivwahrscheinlichkeit signifikant höher als bei Patienten mit einem Knoten ($p=0,0354$) (Abbildung 23). Anders verhielt es sich bei kolorektalen Metastasen, denn hier beobachteten wir wider Erwarten eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit bei Patienten mit mehr als einem Tumorknoten. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,145$).



A



B



C

Abb. 23 Eins-minus-Überlebensfunktion insgesamt (A) bei HCC (B) und kolorektalen Metastasen (C) in Abhängigkeit von Anzahl der Tumorknoten

Beim Vergleich der Häufigkeit der Lokalrezidive (Abbildung 24A) und anderen Metastasen (Abbildung 24B) ist es zu sehen, dass bei kolorektalen Metastasen die lokale Rezidive sowie die andere Metastasen öfter bei einem Knoten entwickelten, 62% gegen 60% bei Lokalrezidive, 64% gegen 59% bei anderen Metastasen. Beim Vergleich der Rezidivrate bei mehreren Knoten kam umgekehrte Tendenz, bei HCC entwickelten sowie Lokalrezidive als auch andere Metastasen öfter (jeweils 40% gegen 38% und 41% gegen 36%).

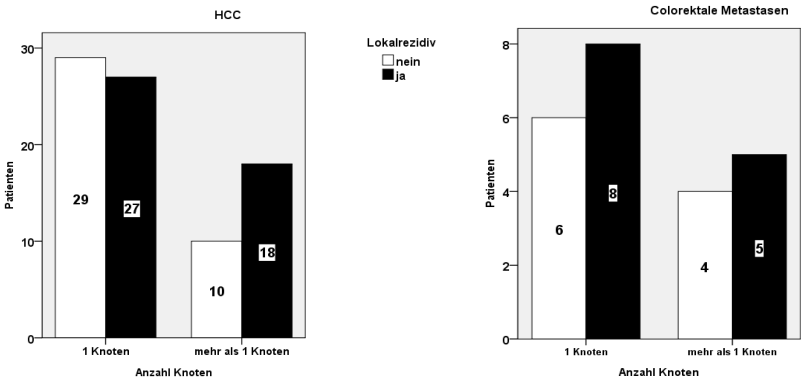


Abb.24A Häufigkeit der Lokalrezidive bei HCC und kolorektalen Metastasen

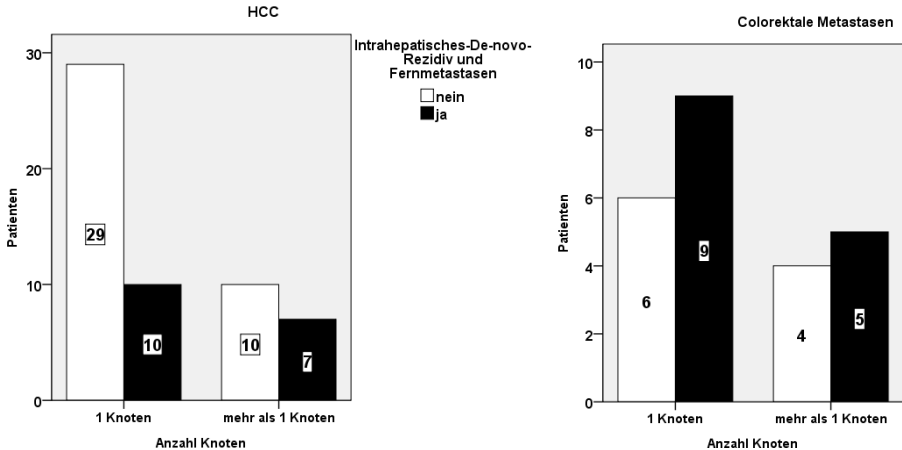


Abb.24B Häufigkeit der anderen Metastasen bei HCC und kolorektalen Metastasen

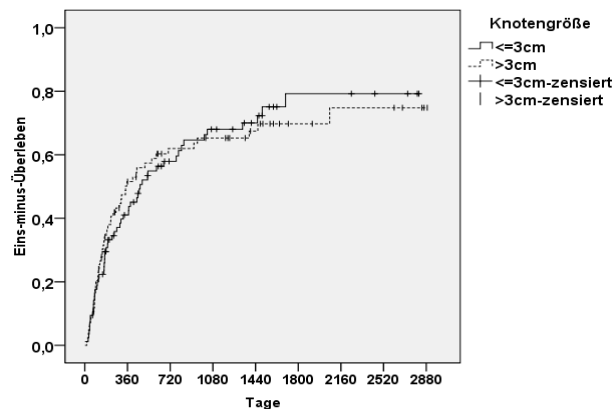
Der „Exakter Fischer Test“ zeigte keinen deutlichen Unterschied, das Signifikanzniveau stellt in der Tabelle 11 dar.

	Signifikanzniveau	
	Lokalrezidiv	Andere Metastasen
HCC	0,123	0,198
Colorektale Metastasen	0,637	0,582

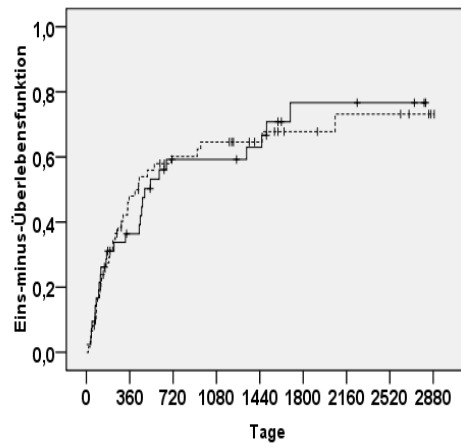
Tab. 11 Signifikanzniveau bei der Verteilung der Häufigkeit des Rezivs bei den Patienten mit HCC und kolorektalen Metastasen in Abhängigkeit von Anzahlknoten

3.4.3 Rezidivrate in Bezug zur Tumorgrösse

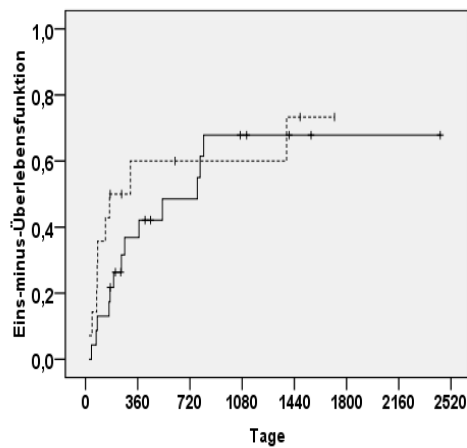
Wenn Patienten mit HCC und kolorektalen Metastasen zusammengefasst werden, trat bei 56 Patienten (33%) mit Tumorknoten kleiner oder gleich 3 cm im Verlauf ein Rezidiv auf. Eine ähnliche Zahl mit 53 Patienten (31%) entwickelte ein Rezidiv, wenn die Tumorknoten einen Durchmesser von über 3 cm hatten. Die Prognose bei diesen beiden Gruppen unterschied sich hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit nicht signifikant ($p=0,914$) wie auch Abbildung 25A verdeutlicht. Patienten mit HCC und Tumoren von über 3 cm Durchmesser hatten mit 35% eine deutlich höhere Rezidivrate als Patienten mit kolorektalen Metastasen und Tumorknoten, die ebenfalls einen Durchmesser von über 3 cm hatten (22%). Hingegen lag die Rezidivrate in der Gruppe der kleineren, unter 3 cm durchmessenden bei Patienten mit kolorektalen Metastasen mit 31% höher als bei den Patienten mit HCC mit 26%. Wie in Abbildung 25 dargestellt ist, konnte bei der Rezidivwahrscheinlichkeit jedoch weder beim HCC ($p=0,939$), noch bei kolorektalen Metastasen ($p=0,379$) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.



A



B

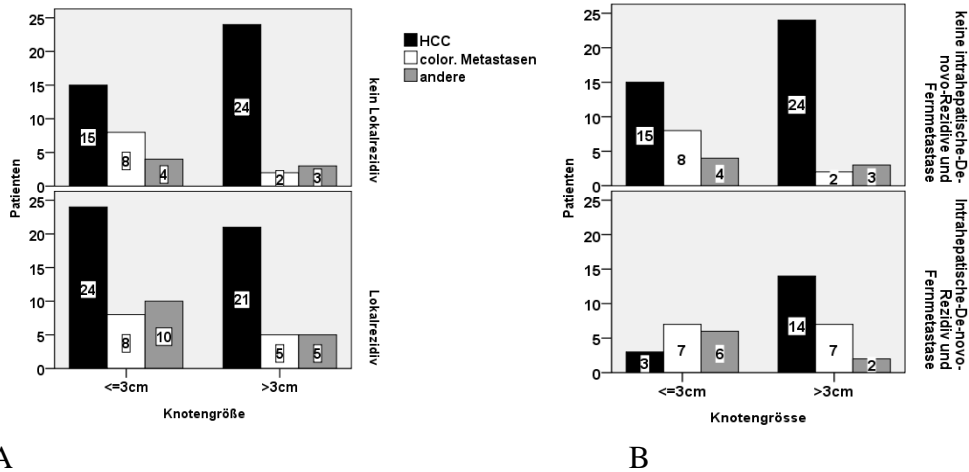


C

Abb.25 Rezidivfreies Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgrosse. Diagnosen zusammengefasst (A), HCC (B), kolorektale Metastasen (C).

In den Abbildungen 26 sind die Raten der Lokalrezidive und der neu aufgetretenen Tumoren in Abhängigkeit der Tumorgrosse dargestellt. Bei Patienten mit HCC traten Lokalrezidive häufiger bei Tumorknoten mit einem Durchmesser von über 3cm auf

(47%), als bei denen mit kolorektalen Metastasen (38%). Im Patientenkollektiv mit kolorektalen Metastasen mit Tumorgröße ≤ 3 cm betrug die Häufigkeit der anderen Metastasen 50%, was höher als bei HCC (18%)



A

B

Abb.26 Darstellung der Häufigkeit des Lokalrezidivs (A), des intrahepatischen-De-novo-Rezidivs und der Fernmetastasen (B)

Beim Vergleich der Gruppen mit Lokalrezidiv anderen Metastasen wies mit „Exakter Fischer Test“ keine statistische Signifikanz auf (Tabelle 12).

	Signifikanzniveau	
	Lokalrezidiv	nicht Lokalrezidiv
HCC	0,126	0,109
Colorektale Metastasen	0,313	0,143

Tab.12 Signifikanzniveau bei der Verteilung der Häufigkeit des Rezidivs bei den Patienten mit HCC und kolorektalen Metastasen in Abhängigkeit von Tumorgöße

3.4.4 Die Rezidivrate in Bezug zum operativen Zugang

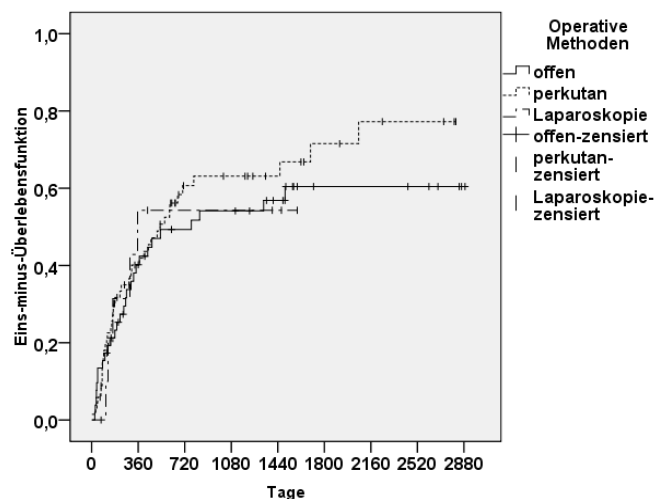
Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Zugangswege für die RFA mit Differenzierung zwischen HCC und kolorektalen Metastasen. Mit 54,3% wurde bei über der Hälfte der Patienten (n=57) mit HCC ein perkutaner Zugang gewählt. Kolorektalen

Metastasen wurden häufiger offen chirurgisch abladert. Die Laparoskopische RFA erfolgte eher in Ausnahmefällen.

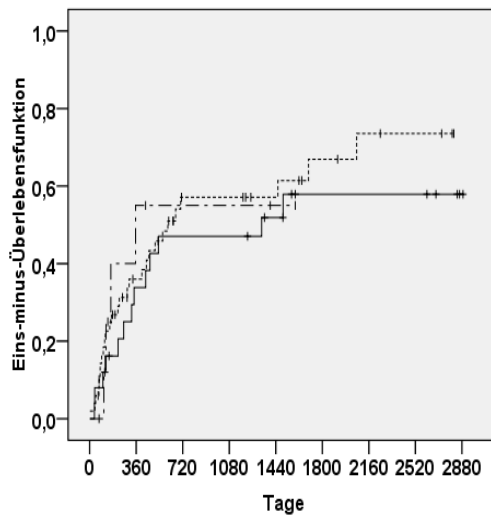
	Perkutan N / %	Offen chirurgisch N / %	Laparoskopisch N / %
HCC	57 / 54,3	38 / 36,2	10 / 9,5
Kolorekt. Metastasen	14 / 34,1	26 / 63,4	1 / 2,4
Andere Metastasen	14 / 41,1	16 / 47,0	4 / 11,9
Gesamt	85 / 47,2	80 / 44,4	15 / 8,3

Tab.13 Häufigkeit und Zugangvariante der operativen Methoden insgesamt, bei HCC und kolorektalen Metastasen.

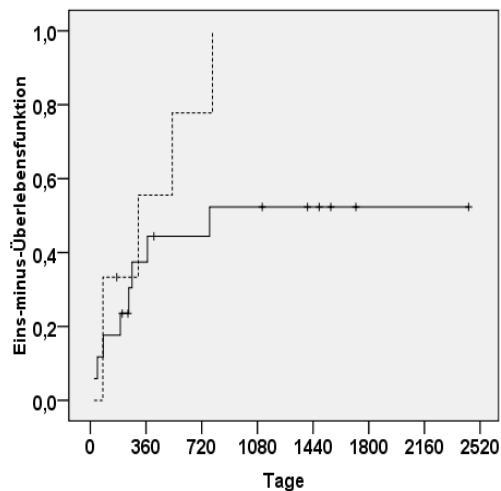
Beim Gesamtkollektiv fanden wir, dass die Rezdivrate in der Gruppe der perkutanen RFA am häufigsten war, wie in Abbildung 27 veranschaulicht ist. Auch bei der Differenzierung zwischen HCC und kolorektalen Metastasen fanden wir ein ähnliches Ergebnis. Mit Werten von $p=0,732$ beim HCC und $p=0,141$ bei kolorektalen Metastasen konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden.



A



B

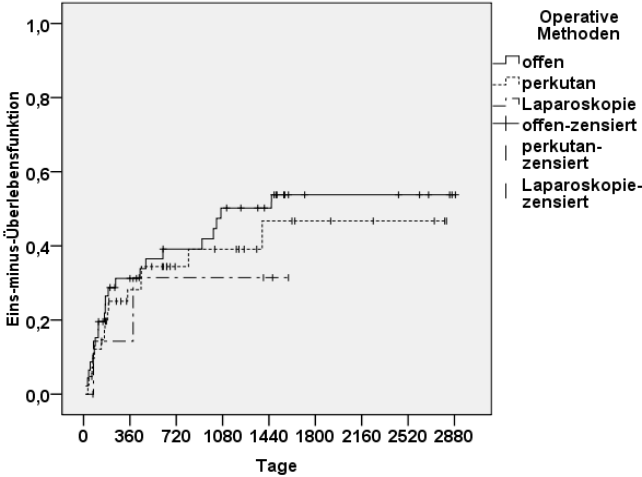


C

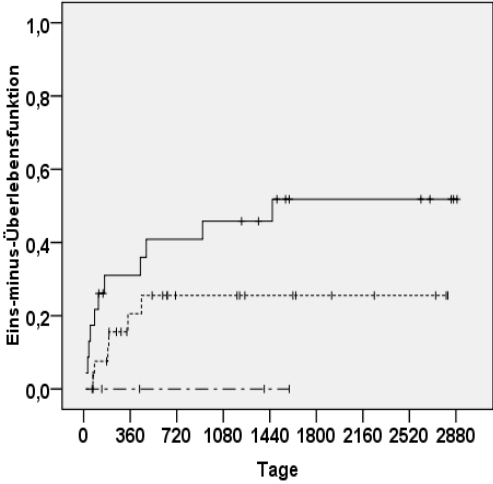
Abb.27 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des operativen Zugangsweges. Gesamtkollektiv (A), HCC (B) und kolorektale Metastasen (C).

Neu aufgetretene Tumoren in der Leber verhielten sich im Gesamtkollektiv in der Häufigkeit auch in Bezug zum Zugangsweg anders als die Lokalrezidive. Wie in Abbildung 28 aufgezeigt ist, traten neue Tumoren häufiger nach dem offen chirurgischen Verfahren auf (A). Beim HCC besteht ein deutlicher Unterschied, der aber keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,099$). Bei kolorektalen Metastasen war das

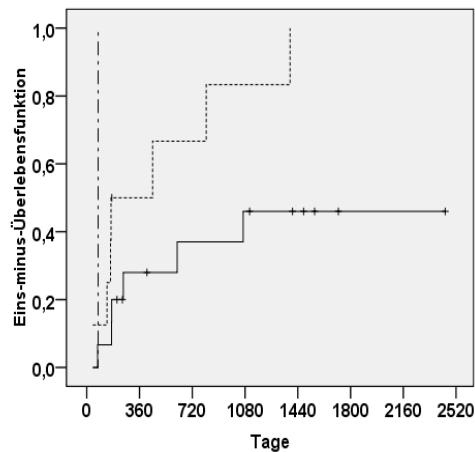
Rezidivverhalten der neuen Tumoren ähnlich wie beim Lokalrezidiv. Hier traten die Tumoren signifikant häufiger nach dem perkutanen Zugang auf, als bei offen chirurgischer oder laparoskopischer Technik ($p=0,003$).



A



B

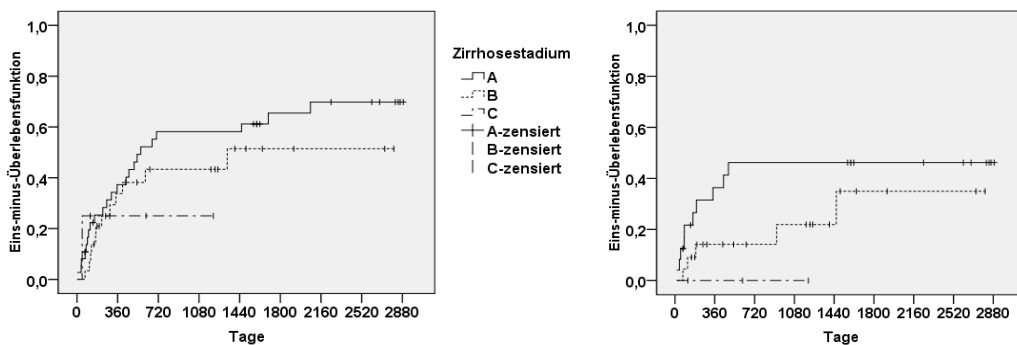


C

Abb.28 Neu aufgetretene Tumoren (intrahepatisches-De-novo-Rezidiv und Fernmetastase) in Abhängigkeit des Zugangswege. Gesamtkollektiv (A), bei HCC (B), bei kolorektalen Metastasen (C).

3.4.5 Rezidivrate in Abhängigkeit des Zirrhosestadiums

In unserem Kollektiv litten alle Patienten mit Zirrhose an einem HCC (46%). Abbildung 29 zeigt die Rezidivrate in Bezug zum Zirrhosestadium. Es wird deutlich, dass sowohl Lokalrezidive als auch neue Lebertumoren in der Häufigkeit umgekehrt proportional zum Zirrhosestadium auftreten. So treten sowohl Lokalrezidive als auch neue Tumoren bei Patienten im Stadium Child A häufiger auf, als Patienten im Stadium Child B oder C. Dennoch konnte bei $p=0,556$ für die Lokalrezidive und $p=0,0238$ für die neuen Tumoren keine statistische Signifikanz erreicht werden.



A

B

Abb.29 Rezidivrate in Bezug zum Zirrhosestadium. Lokalrezidivrate (A), Neue Tumoren (intrahepatisches-De-novo-Rezidiv und Fernmetastasen) (B).

3.4.6 Therapie der Rezidive

Innerhalb von vier Jahren sind an unserer Einrichtung 149 Eingriffe mit einer globalen Lokalrezidivrate von 29,5% (19,7% aller behandelten Tumore) in die Auswertung an 125 Patienten vorgenommen worden. Der perkutane Zugang wurde in 74 (50%), der laparoskopische in 15 (10%) und der offen chirurgische in 60 Fällen (40%) gewählt. Indikationen umfaßten primäre (67%) und sekundäre Lebertumoren (33%).

Nur in 24 der 45 Eingriffe mit Lokalrezidiv (53%) war das Tumorrezidiv auf den Ort der Radiofrequenzablation beschränkt. Die übrigen hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Lokalrezidivs bereits weitere Tumormanifestationen in der Leber oder extrahepatisch. Lokalrezidive traten im Schnitt 7,3 Monate nach der Operation auf (Median 6 Monate) (Abb.30). 71% aller Lokalrezidive traten im ersten Dreivierteljahr nach der Radiofrequenzablation auf; die späteste Erstdiagnose eines Lokalrezidivs wurde 26 Monate nach der Intervention gestellt. Die Diagnosestellung eines Lokalrezidivs wurde nach drei und sechs Monaten und in geringerem Ausmaß nach einem Jahr gehäuft beobachtet (Abb.30), was den dreimonatlichen Nachuntersuchungsintervallen zu schulden ist.

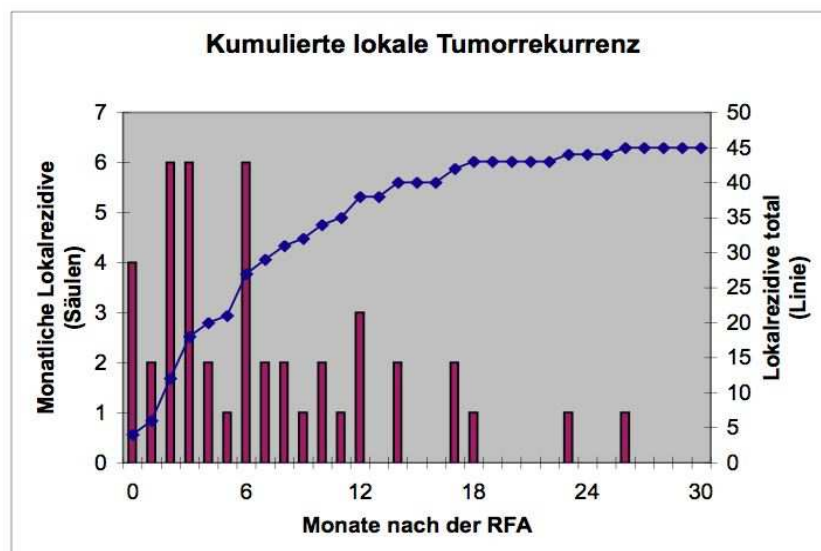


Abb. 30: Lokalrezidivrate nach Radiofrequenzablation an der Leber (durchgezogene Linie: kumulierte Darstellung, Säulen: Inzidenz pro Monat)

Von 4 in einer ersten Radiofrequenzablation inkomplett abladierten Tumoren wurden zwei ohne Residualtumor oder Lokalrezidiv nachabladiert, zwei weitere Patienten blieben wegen inzwischen diagnostiziertem extrahepatischem Tumorwachstums (n=1) oder auf Wunsch des Patienten (n=1) unbehandelt. Von 45 Lokalrezidiven konnten 34

(75%) einer gezielten Weiterbehandlung unterzogen werden: Neben vier Lebertransplantationen (11%) und sechs Leberteileresektionen (18%) wurden in 71% interventionelle Verfahren angewendet, darunter je zwei transarterielle Chemoembolisationen (TACE, 6%), Afterloadingtherapien (6%), laserinduzierte Thermotherapien (LITT, 6%) sowie 18 erneute Radiofrequenzablationen (53%) (Abb. 31). Die Lokalrezidive, die einer erneuten Radiofrequenzablation zugänglich waren, traten in einem zeitlichen Abstand zur Erstoperation auf, der nicht signifikant unterschiedlich war zur Gesamtheit (7,6 vs. 7,3 Monate). Die Lokalrezidivrate der Wiederholungseingriffe lag bei 33% pro Sitzung. Von den neuerlichen Lokalrezidiven wurde eines erfolgreich radiofrequenzabladiert, eines erfolgreich (ohne Residualtumor) reseziert, und bei zwei Patienten endeten erneute Radiofrequenzablationen wieder in einem Lokalrezidiv. Ein Patient starb vor einer möglichen Brachytherapie an der chronischen Leberinsuffizienz, im anderen wurden wiederholte Chemoembolisationen vorgenommen. Die Lokalrezidivrate unter den Dritt-Abationen betrug damit 67%. Letztlich waren hier nur zwei Patienten (14%) nicht mehr mit lokalen Interventionen behandelbar. Das gleiche Bild ergibt sich, wenn man alle mit Zweit- und Dritteingriffen radiofrequenzabladierten Patienten betrachtet. 15 der 20 wiederholt radiofrequenzabladierten Patienten (75%) waren mit chirurgischen Methoden (Radiofrequenzablation oder Resektion) lokal tumorfrei zu operieren. Die Dauer bis zur Diagnosestellung des Lokalrezidivs unterschied sich im T-Test nicht signifikant zwischen Patienten ohne, mit konservativer, erfolgreicher oder nicht erfolgreicher Folgebehandlung.

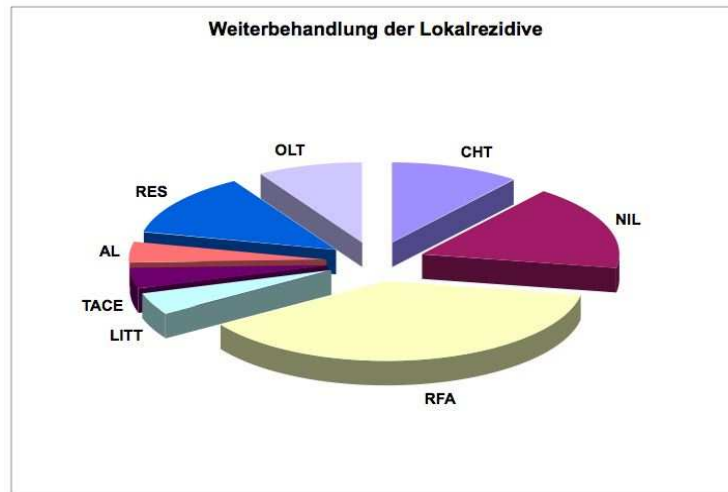


Abb. 31: Weiterbehandlung der Lokalrezidive nach Radiofrequenzablation an der Leber (RFA: Radiofrequenzablation, LITT: laserinduzierte Thermotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, AL: Afterloading [Brachytherapie], RES: Leberresektion, OLT: orthotope Lebertransplantation, CHT: nur Chemotherapie, NIL: keine)

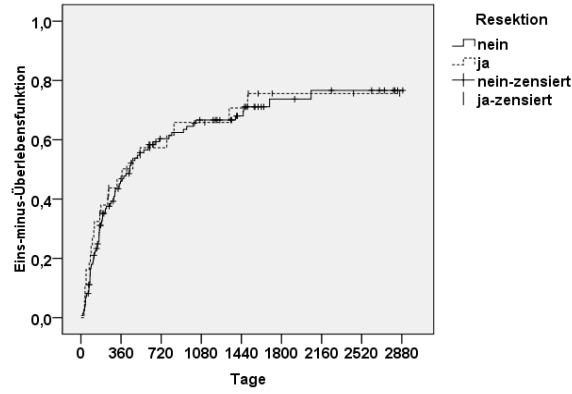
3.4.7 Rezidivrate in Abhängigkeit zur kombinierten RFA mit Leberresektion

Insgesamt wurde in 39 Fällen eine Leberresektion durchgeführt, von denen 13 Patienten ein HCC und 15 Patienten kolorektale Metastasen hatten.

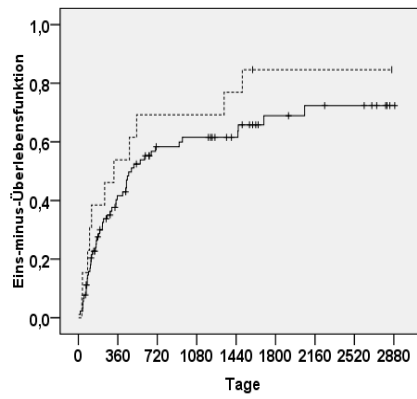
Die meistens Resektionen konnten durch Segmentektomie (n=17 von 39, 44%) und Wedge-Resektion (n=8 von 39, 20%) durchgeführt werden. Deutlich weniger kamen die anderen Varianten der Resektion vor.

Bei 19 Patienten (73%) mit HCC und kolorektalen Metastasen trat im Verlauf ein Rezidiv auf, in 63% Fällen (12 Patienten) war es ein Lokalrezidiv.

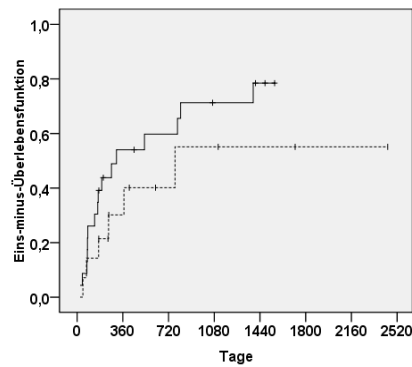
Es ist zu sehen, dass die Prognose der Rezidivwahrscheinlichkeit nicht signifikant unterschieden ($p=0,753$) (Abbildung 32A). Beim Vergleich der gleichen Prognose bei HCC und kolorektalen Metastasen in Abhängigkeit von Resektion ergab sich auch keinen signifikanten Unterschied (jeweils $p=0,223$, $p=0,244$) (Abbildung 32 B,C). Trotzdem lag die Rezidivwahrscheinlichkeit bei den Patienten mit HCC, die eine Leberteilektomie hatten, höher als bei den Patienten mit kolorektalen Metastasen, bei denen auch eine Resektion durchgeführt wurde.



A



B



C

Abb. 32 Darstellung des Einflusses der Resektion auf die Rezidivwahrscheinlichkeit insgesamt (A), des HCC (B) und der kolorektalen Metastasen (C)

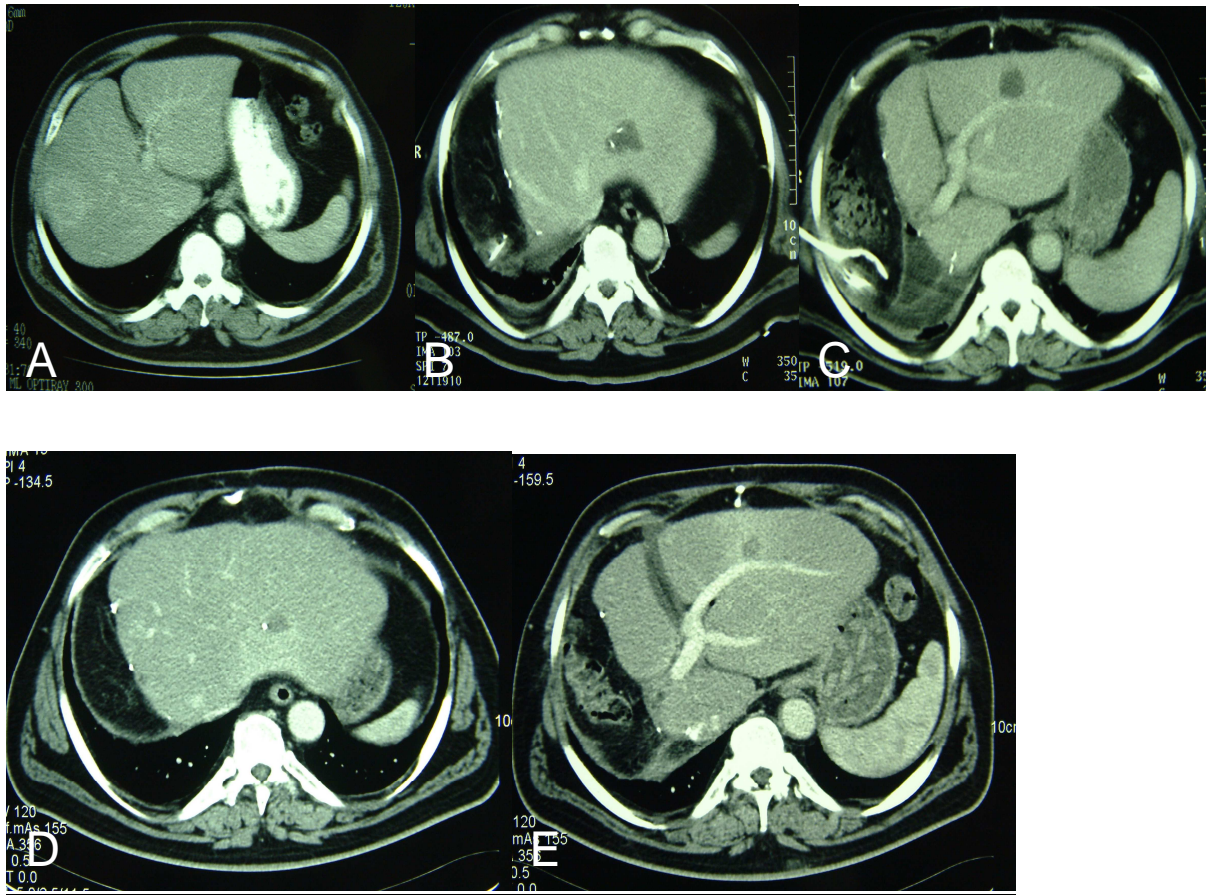


Abb. 33 A,B;C,D, A-Verlaufskontrolle nach einer Leberresektion mit RITA, D-preoperative CT, B,C-2 Wochen nach der Operation, D,E-4 Monate nach der Operation

4. Diskussion

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Unsere retrospektive Auswertung der erfolgten Radiofrequenzablationen bei Lebertumoren zeigt interessante Ergebnisse, die im Einzelnen diskutiert werden.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts erkranken jährlich etwa 5.300 Menschen neu an einem hepatozellulären Karzinom. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Allerdings nimmt in Europa und den USA das HCC zu: In den letzten 20 Jahren hat sich die Zahl der Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen verdoppelt.

Noch häufiger sind jedoch Lebermetastasen insbesondere kolorektalen Ursprungs. Nach Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Robert-Koch-Institut liegt in Deutschland das mittlere Erkrankungsalter maligner Neoplasien für Männer und Frauen bei 69 Jahren (6. überarbeitete Auflage, 2008).

Der Mittelwert des Erkrankungsalters unseres untersuchten Patientenkollektives lag mit 63,4 Jahren unter dem Gesamtdurchschnitt Deutschlands. Obwohl bei einer Unterteilung der Population in 5-Jahres Dekaden die Gruppe der 65-70-Jährigen mit 27,2% den größten Anteil aufwies, hatten 70% der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Operation noch nicht das 69. Lebensjahr erreicht. Hieran kann gut deutlich gemacht werden, dass die Patienten auch schon in jüngeren Jahren an dieser Art von Tumoren erkranken.

Die Geschlechterverteilung in unserer Untersuchung ist annähernd gleich. In der Literatur überwiegt das HCC bei Männern im Vergleich zu Frauen mit einem Verhältnis von 3:1 bis 8:1. Nach der Globocan- und der Eurocan-Studie besteht eine Männer zu Frauen Ratio von 3:1 in Deutschland, 2,3:1 in Europa und 2,4:1 weltweit (IARCEurocan98,IARCGlobocan 2000) In den letzten Jahren ist eine zunehmende Häufigkeit der kolorektalen Metastasen bei Männern festgestellt worden (Adelhard et. al, 1996). Basierend auf der WHO-Mortalitätsdatenbank erkrankten im Jahre 2000 global insgesamt 945000 Personen am kolorektalen Karzinom, davon 53% Patienten männlichen und 47% weiblichen Geschlechtes. In unserem Studienkollektiv lag die Geschlechterverteilung bei kolorektalen Metastasen ebenfalls bei 1,1:1.

4.2 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum behandelten wir ein inhomogenes Patientengut. In der Mehrzahl der Fälle sahen wir Patienten HCC und kolorektalen Metastasen. Es wurden nur wenige CCCs und nur vereinzelt Metastasen anderer Primärtumoren abladiert.

Diese Inhomogenität im Patientengut ist auch in anderen Studien mit ähnlichen Patientenzahlen zu beobachten, wobei auch in diesen Studien die Subgruppen der Patienten mit HCC oder mit kolorektalen Metastasen am stärksten vertreten sind. Nach Arbeiten von Rossi et al (Rossi S, et al, 1998), Curley et al. (Curley SA, et al., 2000), Livraghi T. et al (Livraghi T, et al, 2000) folgten Übersichten über größere Patientenkollektive mit HCC. Bei Bleicher et al. (Azzarello G, et al, 2003) wurden zu 38,6% kolorektale Metastasen, zu 13,7 % HCCs, bei Pawlik et al. (Pawlik TM, et al, 2003) zu 72,1% kolorektale Metastasen und zu 2,9% HCCs abladiert. Auch in der vorliegenden Studie wurden 58% der Patienten mit HCC und 23% der Patienten mit kolorektalen Metastasen behandelt. Daher erschien uns die separate Analyse dieser Untergruppen sinnvoll.

4.3 Zirrhose

Als wichtigste Präkanzerose eines HCC gilt das Bestehen einer Leberzirrhose, die auch in unserer Studie bei 85% der Patienten mit HCC vorlag. Ohne Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es nur selten zu einem HCC. Allerdings ist das Auftreten eines HCC bei Hepatitis B auch ohne bestehende Leberzirrhose möglich (Chiesa R, et al, 2000, Nissen N.N., et al, 2002, Villa E, et al, 1988).

In der vorliegenden Studie erwiesen sich Virushepatitiden als die häufigste Grundkrankheit des HCC, wobei eine Hepatitis C häufiger als eine Hepatitis B vorkam. Insgesamt 44% aller erfassten Personen mit Zirrhose wiesen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnosestellung eine chronische Virushepatitis B oder C auf. 27% der Infizierten litten an einer alleinigen C-Virusinfektion, 17% der Patienten hatten eine alleinige Hepatitis B, 2% eine kombinierte Hepatitis B und C.

Die Prävalenz der Hepatitis bei HCC weist erhebliche regionale Schwankungen auf. In einer italienischen Studie aus dem Jahr 1992 wird von einer Prävalenz von 71% Hepatitis C Infizierten berichtet (Simonetti R, et al. 1992). Die Hepatitis B ist z.B. in China oder im Mittelmeerraum endemisch, so dass Studien höhere Prävalenzen von 26-65% gefunden haben (Okada S, et al, 1998, Yu M.W. et al, 1997). Ein anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum war mit 39% innerhalb des ausgewerteten Patientenguts

auffällig, was auf einen wichtigen Kofaktor für die Entstehung eines HCC hinweist. In verschiedenen Kulturkreisen wie Deutschland, Japan und den USA wurden bereits zahlreiche Studienergebnisse veröffentlicht, die allesamt darauf hindeuten scheinen (Hellerbrand C, et al, 2001, Mukaiya M, et al 1998, El-Seraf H.B. et al, 2000). Eine Hämochromatose als häufige Stoffwechselkrankheit prädisponiert ebenfalls für ein HCC (Niederau C, et al, 1996), jedoch wies in der vorliegenden Auswertung nur 1% der HCC-Patienten eine Hämochromatose auf.

Die nichtalkoholische Fettleberhepatitis nimmt in westlichen Ländern als Ursache einer Leberschädigung in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung zu. Ursächlich hierfür ist eine Zunahme des mittleren Körpergewichtes der Bevölkerung, wobei Insulinresistenz und diabetische Stoffwechsellage für die Pathogenese der Fettleberhepatitis eine Rolle zu spielen scheinen. Insofern kann auch ein bestehender Diabetes mellitus in Zusammenhang mit einer HCC-Entwicklung gebracht werden. In der vorliegenden Studie wiesen 12% der Patienten einen Diabetes auf, was Beobachtungen aus anderen europäischen und amerikanischen Ländern bestätigt (Yu M.C. et al, 1991, El-Serag H.B. et al, 2001, El-Serag H.B., et al, 2004, Jee S.H., et al, 2005, El-Serag H.B. et al, 2006). Ob der Diabetes allerdings Folge oder Mitursache der Leberzirrhose ist, kann aus den Daten dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Die Prognose des HCC ist insgesamt schlecht. Unbehandelt hängt sie vor allem von der Leberfunktion und der Tumorgröße ab. Entsprechend dem Schweregrad der Leberzirrhose, klassifiziert nach Child-Pugh, ist häufig die Grunderkrankung und nicht der maligne Tumor lebenslimitierend.

Längere Überlebenszeiten erreichen Patienten mit Tumoren <5 cm und operierte Patienten. Bei kleinen Tumoren beträgt das 2-Jahres-Überleben 30% in den Stadien Child B/C und mehr als 80% im Stadium Child A (Barbara L, et al, 1992).

In einer aktuellen prospektiven Studie (Lencioni, Radiology 2005) bei 187 Patienten mit frühem HCC-Stadium nach der BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Klassifikation und mit Child-A und Child-B-Zirrhose betragen die 1-, 2-, 3-, 4-, bzw. 5-Jahres-Überlebensraten 97,89, 71, 57 bzw. 48%. In unserer Studie zeigten 84 Patienten mit HCC eine Zirrhose im Stadium -A – B. Die Überlebensraten waren jeweils 86, 78, 66, 57 und 42%. Ursache hierfür ist hauptsächlich das schon fortgeschrittene Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Da Symptome erst spät auftreten, werden Tumore der Leber nur selten rechtzeitig erkannt.

4.4 Anzahl und Größe der Tumorknoten, Prognose

Für die korrekte Indikationsstellung zur RFA wurde zunächst die Empfehlung der Expertengruppe der Arbeitsgemeinschaft für interventionelle Radiologie (AGIR) der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), die während des 83. deutschen Röntgenkongresses formuliert wurden, herangezogen. Tabelle 14 zeigt eine kurze Übersicht.

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

Tab. 14: Indikationen zur RFA und Therapieempfehlungen der Expertengruppe RFA für die Behandlung von Patienten mit HCC und für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (Pereira PL, et al, 2004, Pereira PL, et al, 2003).

Die Tatsache, dass der Mittelwert der max. Durchmesser aller abladierten Herde in unserem Patientengut bei 2,6 cm lag und 78% aller Herde einen Durchmesser von kleiner oder gleich 3cm hatten, wird der Leitlinie der EGRA gerecht. Diese besagt, dass HCCs bis 3 cm Durchmesser durch alleinige RFA therapiert werden können und dass sowohl multifokale Metastasen als auch HCCs bis zu einer Größe von 3,5 cm mit RFA abladiert werden können.

Die größten abladierten Metastasen von 6,5 cm (multifokal, 4 Herde) liegen zwar über dem von den EGRA angegebenen Richtlinien von multifokal max. 3,5 cm (kolorektale Metastasen und HCC), stellen aber Therapieversuche bei Patienten ohne weitere Therapieoptionen dar, die im interdisziplinären Tumorboard beschlossen wurden.

In der Literatur kann man bezüglich der Tumorgöße einige der EGRA-Leitlinie ähnliche Empfehlungen finden, welche auf Erfahrungen im jeweiligen Krankengut beruhen, die RFA auf Tumoren mit einer max. Größe von 3 bis 3,5 cm beschränken (Giorgio A, et al, 2003). So wurden zum Beispiel in einer Studie von Kettenbach et al. Läsionen kleiner oder gleich 3 cm im Durchmesser achtmal häufiger komplett abladiert (Kettenbach J, et al, 2003). Auch unsere Studie zeigt, wie stark der Ablationserfolg von der Tumorgöße beeinflusst wird. Bei malignen Läsionen mit einem max. transversalen Durchmesser von mehr als 3 cm war die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs bei kolorektalen Metastasen signifikant höher. Die Mediane Überlebenszeit von Patienten mit Lebermetastasen und HCC beträgt unbehandelt wenige Monate. Die durchschnittliche Lebenserwartung bei unbehandelten Lebermetastasen liegt bei 9,6 Monaten (3,8 bis 21,3 Monate) (Lehnert T., et al, 1995, Stangl R, et al, 1994, Steele G, et al, 1998). Nur wenige Patienten überleben 3 Jahre (Lehnert T, et al, 2001). Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in unserem Kollektiv ein, zwei, drei, vier und fünf Jahre nach der ersten RFA 86%, 72%, 62%, 45% und 26%. Die Mediane Überlebensrate betrug 46 Monate. Für die Subgruppe mit HCC lagen diese Werte bei 87%, 75%, 66%, 49%, 35%, für die Subgruppe der kolorektalen Metastasen bei 84%, 67%, 55%, 34%. Die Fünfjahres-Überlebensrate konnte für die letztgenannte Subgruppe nicht bestimmt werden. Die Überlebenszeiten sind bei Patienten mit größeren (>3 cm) Herden schlechter, jedoch konnten die Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichen. Unsere Ergebnisse sind bezüglich der Überlebenszeit denen anderen Studien ähnlich (Elias D, et al, 2002, Gillams AR, 2000, Solbiati L, et al., 2001). Man kann festhalten, dass die Therapie mit RFA die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit HCC und inoperablen, in ihrer Zahl beschränkten Lebermetastasen verbessert.

Nach ersten Arbeiten von Rossi (Rossi S, et al, 1996), Livraghi (Livraghi T, et al, 1997) und Solbiati (Solbiati L, Lerace T et al, 1997, Solbiati L, Goldberg SN et al, 1997) folgten Übersichten über größere Patientenkollektive (Siperstein A, et al, 2000, De Baere T, et al, 2000, Wong SL, et al, 2001, Solbiati L, Livraghi T, et al, 2001, Solbiati L, lerace T, et al, 2001, Livraghi T, Goldberg SN, et al, 2001) (Tabelle 15).

Autor	Patientenzahl /Tumorzahl	Tumor	Tumorgröße (Durchschnitt) cm	Erfolg %	Lokal-rezidiv %	Relev. Komplikationen	Überlebensrate
Rossi et al 1996	39 / 41 11 / 13	HCC Metastasen	<3,5cm	95	5 18		HCC 1a:94% 3a: 68% 5a:40%
Livraghi et al 1997	14 / 24	GIT Metastasen	1,2-4,5	52			
Solbiati et al 1997	16 / 27	GIT Metastasen	1,2-7,5	66,6		0	
Solbiati et al 1997	29 / 44	GIT Metastasen	1,3-5,1	91	34	0	
Rossi et al 1998	23 / 26	HCC	3,5 (median)	100	20	0	
Curley et al 2000	110/146	HCC	3,4 (median)	95	3,6	12,7	
Livraghi et al 2000	114/126	HCC	3,1-9,5	47,6 komplett 99 fast kompl		1,8	
Siperstein et al 2000	66 / 250	gemischt	k. A	88	12		
De Baere et al 2000	68 / 121	Gemischt Metastasen	0,5-4,2	90-94	9-21		
Wong et al 2001	40 / 122	Gemischt	k. A	95	15	20	
Solbiati et al 2001	117/179	Kolorektale Metastasen	0,9-9,6	k. A	39	1	1a:93% 2a:69% 3a 46%
Solbiati et al 2001	109/172	k. A	1,0-5,0	70,4	29,6 <3cm:16,5% >3cm:56,1%	0,6	2a:67% 3a:33%
Livraghi et al 2001	24 / 64	Mamma Metastasen	1,0-6,6	92		0	
Livraghi et al 2001	k. A	HCC	k. A	<3 cm: 90 3-5 cm: 71 5-9 cm: 45	k. A		Für < 5 cm und Child A 3a: 85%

Tab. 15: RFA von Lebertumoren: Ausgewählte Literaturübersicht

Der Großteil der Daten stammt von Patienten mit Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen. Allerdings sind in mehreren Studien kleinere Kollektive anderer metastasierender, vorwiegend gastrointestinaler Tumoren, eingeschlossen. Livraghi et al. (Livraghi T, Goldberg SN, et al, 2001) beschreiben die Effektivität der RFA bei Lebermetastasen von Mammakarzinomen. Die Daten betreffend der lokalen Tumorkontrolle und der Rate von Lokalrezidiven sind mit denen der HCC-Patienten

vergleichbar (Rossi S, Buscarini E. et al, 1998, Curley SA, Izzo F, et al, 2000, Livraghi T, Goldberg SN, et al, 2000, Livraghi T, Lazzaroni S, 2001). Die lokale Tumorkontrolle kann mit sehr hoher Frequenz erreicht werden, wobei der Prozentsatz mit der Größe des Tumors negativ korreliert. Gleiches gilt für die Lokalrezidivrate, die zwischen 0% und 56,1% liegt (Solbiati L, Lercari T, et al 2001). Mit der technischen Weiterentwicklung der RFA-Elektroden können zunehmend auch Tumoren größeren Durchmessers sicher ablatiert werden.

Gilliams und Lees beobachteten in ihrem Patientengut mit kolorektalen Metastasen eine 1-, 2-, 3-, und 4- Jahresüberlebensrate von 90%, 60%, 34% und 22% (Gilliams AR, et al, 2000). Solbiati et al. (Solbiati L, Livraghi T, et al, 2001) untersuchten die Langzeitresultate der RFA bei der Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Tumoren. Bei 117 Patienten konnte eine mittlere Überlebenszeit von 36 Monaten und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 46 % festgestellt werden. Ein Drittel der Patienten zeigte keine neue Metastasen 2 Jahre nach der initialen Behandlung. Gilliams et al. (Gilliams AR et al, 2005) untersuchten die Anwendung der RFA bei Patienten mit nicht resezierbaren kolorektalen Metastasen. Insgesamt wurden 167 Patienten mit bis zu 5 kolorektalen Metastasen <5 cm eingeschlossen. Hierbei konnte eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 38 Monaten beobachtet werden.

In der initialen RFA-Evaluationsphase bei der Lokalthherapie des kleinen HCC wurde die RFA mit der PEI prospektiv verglichen. Hierzu liegen zwischenzeitlich mehrere randomisierte und kontrollierte Studien vor. (Lencioni RA et al, 2003, Lin SM et al 2004, Shina S et al, 2005). Hierbei konnten 2-Jahres-Überlebensraten von 82-96% und 3-Jahres-Überlebensraten von 74-80% nach RFA erreicht werden. Wir beobachteten in unserem Patientengut mit HCC eine 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahresüberlebensrate von 87%, 75%, 66%, 49% und 35%. Eine aktuelle tabellarische Übersicht zu den publizierten Ergebnissen nach RFA bei HCC oder Lebermetastasen ist auch in einer Studie von Decadt und Siriwardena zu finden (Decadt B et al, 2004). Sie fassen zusammen, dass Patienten mit HCC eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach RFA (24 Monate) wie Patienten mit Lebermetastasen und RFA (25 Monate) aufweisen (Decadt B, et al, 2004). Deutschsprachige Zusammenstellungen der Ergebnisse nach RFA bei Patienten mit HCC (Kettenbach J, et al, 2004) und bei Patienten mit Metastasen nach RFA (Pereira PL, Clasen S, et al, 2004) sind ebenfalls vorhanden. Auch unsere Ergebnisse bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten ähnliche Ergebnisse mit 46 Monaten bei HCC und 48 Monaten bei kolorektalen Metastasen.

Die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, dass der Erfolg der RFA vor allem durch die Größe der Läsionen begrenzt wird. Beispielfhaft zeigte sich in der von Solbiati et al. 2003 publizierte Studie bei 166 Patienten mit 378 Metastasen bei den >4 cm im Durchmesser messenden Läsionen in 83% der Fälle ein Rezidiv. Allerdings konnten 78% der Läsionen <2,5 cm erfolgreich ablatiert werden. In einer Multicenter Studie konnten Lencioni et al. bei 423 Patienten (615 Läsionen) eine deutlich verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit singulären Läsionen <2,5 cm (56%) im Vergleich zu Läsionen >2,5cm (11%) errechnen.

Die Anzahl der Leberherde ist ein relativ limitierender Faktor und allgemeingültige Empfehlungen sind derzeit nicht verfügbar. Von bis zu 15 ablatierten Läsionen in einem Patienten wurde berichtet (Curley SA, 2001)

In dem Kollektiv dieser Studie wurde in 63% der Sitzungen ein Herd, in 16% zwei Herde und in 19% 3 bis 5 Tumoren pro Sitzung behandelt. Kettenbach et al. empfehlen, nicht mehr als 3 bis 4 Tumoren pro Sitzung zu behandeln (Kettenbach J, et al, 2004).

Eine weitere Studie verglich die RFA mit der primären Resektion bei der Behandlung einzelner Lebermetastasen. Obwohl das rezidivfreie Überleben in der Resektionsgruppe deutlich höher lag, konnte kein signifikanter Unterschied bei der 5-Jahres-Überlebensrate (65,7% nach Resektion, 48,5% nach RFA; $p=0,227$) festgestellt werden (Lee WS et al, 2008). Bei ausgedehnten Erkrankungen, bei denen eine komplette Resektion nicht möglich war, war die 5-Jahres-Überlebensrate dennoch deutlich besser, wenn die RFA nicht allein, sondern in Kombination mit einer Resektion durchgeführt wurde. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei RFA allein 37%, in Kombination mit einer Resektion jedoch 42% (Abdalla EK et al, 2004). Bei nur partiell resektablen Metastasen ist die RFA somit nicht als Alternative, sondern als komplementäre Therapie zur Resektion zu betrachten. Randomisierte kontrollierte Studien, die die alleinige RFA mit Resektion oder mit einer Kombination von RFA mit einer systemischen Chemotherapie vergleichen, liegen noch nicht vor.

Eine weitere Studie aus Asien verglich die Ergebnisse der HCC-Lokaltherapie mit denen der Leberresektion. Insgesamt wurden 180 Patienten in diese Studie eingeschlossen und je 90 Patienten entweder in die Lokaltherapiegruppe oder in die Resektionsgruppe randomisiert. Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten identische Überlebenszeiten in beiden Gruppen. Die Patienten der Lokaltherapiegruppe wiesen jedoch deutlich seltener Komplikationen auf. Die Hospitalisationsdauer war in der Resektionsgruppe

durchschnittlich doppelt so lange wie in der Lokalthherapiegruppe. Es zeigte diese Studie eine im Vergleich zur Leberresektion identische Effektivität der Lokalthherapie beim solitären kleinen HCC. (Chen MS, Li JQ et al, 2006)

4.4.1 Lokales Tumorrezidiv

Faktoren, die die Lokalrezidivrate beeinflussen können, sind inzwischen gut untersucht (Chen MS et al, 2006, Kim YS, et al, 2006, Komorizono Y, et al, 2003, Kuvshinoff BW, 2002, Machi J, et al, 2005, Mulier S, et al, 2005, Siperstein A, et al, 2000, Yamanaka Y, et al, 2005, Yu HC, et al, 2005). Die besten Ergebnisse werden bei Tumoren erzielt, die einen Durchmesser unter 4 cm haben, einzeln auftreten oder offen chirurgisch behandelt werden.

Die Lokalrezidivrate liegt höher bei großen Tumoren, multifokalem intrahepatischem Tumorwachstum und perkutanen Interventionen. Statistische Signifikanz erreicht dieser Bezug im eigenen Krankengut im Falle der Tumorgröße $>3,5$ cm. Das Lokalrezidiv ist besonders relevant für Patienten, die keine weiteren Tumormanifestationen aufweisen, in unserer Serie 47% der Lokalrezidive. Das unterstreicht die Wichtigkeit der Möglichkeit der Weiterbehandlung eines Lokalrezidivs. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, ein Konzept zur Früherkennung und Weiterbehandlung der Lokalrezidive nach RFA aufzustellen. Damit wird die Radiofrequenzablation in ein multimodales Konzept der bildgebend kontrollierten gezielten Tumorbehandlung eingebunden, wie es 2004 von Livraghi *et al.* vorgeschlagen wurde (Livraghi T, Meloni F, et al, 2004). Die Autoren erzielten mit einer kombinierten Behandlung aus Radiofrequenzablation, TACE und perkutaner Alkoholinstillation Überlebensraten, die der alleinigen Behandlung mit TACE im historischen Vergleich deutlich überlegen waren, ohne die Ergebnisse der als Primärtherapie angesehenen Radiofrequenzablation im einzelnen zu analysieren. Auch fehlen Angaben zum tumorfreien Intervall. Machi et al. zeigten 2005 gleichfalls, dass für HCC-Patienten lange Überlebenszeiten mit der Radiofrequenzablation als alleiniger Therapie erzielbar sind (Machi J et al, 2005). Hier fällt eine extrem niedrige Lokalrezidivrate von 13% (pro Operation, 6% pro Tumor) auf. 20 wiederholte Ablationen werden berichtet, deren Ausgang im Einzelnen nicht weiter beschrieben wird. Das mittlere Intervall bis zur Diagnose eines Lokalrezidivs entspricht größenordnungsmäßig der unseren (8,9 vs. 7,3 Monate). 57% aller Patienten entwickelten Fernmetastasen oder neue Leberherde. Als möglichen Grund für das erfreuliche Langzeitüberleben der radiofrequenzabladierten HCC-Patienten äußert Montorsi 2005 die Vermutung, daß die im Vergleich zur Resektion höhere Lokalrezidivrate deshalb keinen Einfluß auf das

Überleben hat, weil früh erkannte Lokalrezidive sofort nachbehandelt wurden (Montorsi M et al, 2005). Unsere Ergebnisse bestätigen diese Ansicht dahingehend, dass 75% der Patienten mit Lokalrezidiv nach Erstablation entweder durch eine weitere Radiofrequenzablation oder durch andere chirurgische bzw. interventionell-radiologische Maßnahmen weiterbehandelt werden konnten. Bis auf zwei waren alle Patienten einer letztlich zur lokalen Kontrolle führenden Therapie zugänglich. Als erste Reintervention wurde überwiegend (53%) die erneute Radiofrequenzablation gewählt. Trotz erhöhter Lokalrezidivrate bei den Folgeeingriffen (33% bei der Zweitablation, 67% bei Drittoperationen) waren zuletzt nur zwei von 19 Patienten keiner weiteren Therapie mehr zugänglich. In diesem Zusammenhang gewinnen die therapeutischen Alternativen an Bedeutung. Die perkutane Radiatio (Tokuyue K, et al, 2000) hat heutzutage an Stellenwert gegenüber moderneren Varianten wie stereotaktischer Bestrahlung (Boda-Heggemann et al, 2006) und – mehr noch – dem vielversprechenden Afterloading (Ricke J et al, 2004), also der Brachytherapie im Sinne einer Katheterbestrahlung, verloren, für die Langzeitergebnisse an größeren Patientenzahlen aber noch ausstehen.

4.4.2 Neu aufgetretene Lebertumoren

Die Prognose der Patienten wird über die lokale Tumorrekurrenz hinaus bedeutend vom *de novo*- Tumorwachstum bestimmt. Lencioni nennt 2005 ein kumulatives Risiko von rund 10% jährlich in den ersten 5 Jahren für ein Lokalrezidiv radiofrequenzabladiertes HCC-Patienten, während die Prävalenz an *de novo*- HCC-Manifestationen nach 5 Jahren 84% erreicht (Lencioni R, et al, 2005). Im Falle kolorektaler Lebermetastasen belegen Aloia et al. in einer aktuellen Publikation die Wichtigkeit der lokal radikalen Therapie bei unabhängig von der Behandlungsmethode beobachteter Fernmetastasierung in 40-47% aller Patienten nach Leberteileresektion oder Radiofrequenzablation (Aloia TA, et al, 2006). Livraghi beschreibt 2003 seinen *test-of-time*- Ansatz (Livraghi T, Solbiati L et al, 2003): die perkutane Radiofrequenzablation zur Primärtherapie resektabler kolorektaler Lebermetastasen und die nachfolgende Resektion im Falle eines Lokalrezidivs, die sich bei zwischenzeitlichem Auftreten disseminierter Tumorausbreitung erübrigen würde. In der Tat entstanden neben lokalen Tumorrezidiven in 40% aller Patienten auch in 43% dieser Gruppe neue Metastasen (60% intrahepatisch, 7% extrahepatisch und 33% kombiniert), die eine definitive resezierende Therapie kontraindizierten. Von den erfolgreich radiofrequenzabladierten Patienten kam es in 70% zum erneuten Tumorwachstum an anderer Stelle (70% intrahepatisch, 11% extrahepatisch und 19% kombiniert); selbst 60% der zweizeitig

resezierten Patienten entwickelten im Verlauf neue Metastasen. (Livraghi T, Solbiati L, et al, 2003). Intrahepatische Rezidive sind auch nach Resektion häufig. Analog zur Resektion wird die Prognose auch nach Radiofrequenzablation von kolorektalen Lebermetastasen von Fernmetastasen und intrahepatischen neuen Tumoren bestimmt.

4.4.3 Auswirkung auf das Nachuntersuchungsprotokoll

Nach Radiofrequenzablationen hat die Möglichkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs zusätzlich noch Einfluß auf die zeitlichen Intervalle des Nachuntersuchungsfahrplans. Ein Lokalrezidiv kann entstehen durch inkomplette Ablation, Mikrometastasierung in unmittelbarer Umgebung des Tumors – im Falle von Lebermetastasen – oder – beim HCC – durch zum Zeitpunkt der RFA noch unsichtbare Satelliten in der unmittelbaren Nachbarschaft des behandelten Herdes. Bei inkompletter Ablation würde man einen manifesten Lokalrezidivbefund schon früh, innerhalb des ersten Jahres nach der Therapie erwarten. Die ersten Berichte ließen darauf schließen, daß die überwiegende Mehrzahl an Lokalrezidiven in den ersten 6 (Siperstein A et al, 2000, Curley SA, Izzo F, et al, 2000, Catalano O et al, 2001) oder 12 Monaten nach der RFA (Solbiati L, Goldberg SN et al, 1997, Elias D, et al, 2002) auftreten. Immer mehr Berichte legen inzwischen nahe, daß Lokalrezidive auch in den ersten zwei Jahren nach RFA (Komorizono Y et al, 2003, Solbiati L, Goldberg SN, 1997, Chen MN et al, 2004) und sogar noch im dritten Jahr danach (Lenciono R, Cioni D et al, 2005, Buscarini L et al, 2001) beobachtet werden können (*Tab.16*).

Autor	Intervall bis Rezidiv
SIPERSTEIN <i>et al.</i>	6 Monate
CURLEY <i>et al.</i>	6 Monate
CATALANO <i>et al.</i>	6 Monate
SOLBIATI <i>et al.</i>	12 Monate
ELIAS <i>et al.</i>	15 Monate
SOLBIATI <i>et al.</i>	18 Monate
KOMORIZONO <i>et al.</i>	18 Monate
CHEN <i>et al.</i>	18 Monate
BUSCARINI <i>et al.</i>	später als 24 Monate
LENCIONI <i>et al.</i>	bis 35 Monate

Tab. 16 Übersicht über die Literatur betreffs der Zeitspanne des Auftretens eines Lokalrezidivs nach Radiofrequenzablation an der Leber

Unsere Ergebnisse bestätigen diese Erfahrungen: Rund 22% aller Lokalrezidive traten erst im zweiten und dritten Jahr nach der Radiofrequenzablation auf; selbst nach 23 und 26 Monaten fanden sich noch Lokalrezidive.

Aus China wurde jüngst eine Unterscheidung in Früh- und Spätrezidiv beim intrahepatischen HCC-Rezidiv nach Leberteilresektion vorgeschlagen (Yang W et al, 2006). Der Unterschied besteht in der Prognose: Eine Radiofrequenzablation als Folgebehandlung des Frührezidivs resultiert signifikant häufiger ($p < 0,02$) und früher ($p < 0,001$) in einem erneuten Rezidiv als beim Spätrezidiv. Dieser Unterschied ist auch im Überleben faßbar. Die Unterscheidung in lokales Früh- und Spätrezidiv nach Radiofrequenzablation dagegen hat offenbar keine Relevanz für die Wahl der Weiterbehandlung: In unserer Serie konnte kein Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Diagnosestellung und Erfolg einer Folgebehandlung hergestellt werden. Hingegen legen die Ergebnisse der Inzidenzanalyse engmaschige Nachuntersuchungsprogramme in den ersten zwei Jahren nahe.

4.5 Zugangsweg

Nach wie vor ist die Therapie der Wahl bei Lebertumoren die chirurgische Behandlung, die meist eine Resektion, aber auch eine Transplantation bedeuten kann (Vivarelli 2004; Abdalla 2004), obschon auch Berichte vergleichbare Ergebnisse der Lokalrezidivrate zwischen RFA und Resektion zeigen (Elias 2004; Oshowo 2003). Es sollte stets an die möglichen anderen Verfahren gedacht und interdisziplinär diskutiert werden. Auch ein multimodales Therapiekonzept sollte dabei in Erwägung gezogen werden (Decadt 2004; Sturm 2004). Unter den alternativen Verfahren bei inoperablen Tumoren scheint die RFA bei den kleineren Tumoren bis 3 cm Durchmesser einen zunehmend hohen Stellenwert zu bekommen (Lam 2004). Sie hat sich als effektivstes lokal abladierendes Verfahren herausgestellt (Lencioni 2004). Einschränkend zu berücksichtigen ist, daß das Ausmaß der Ablationszone maximal 3,4cm beträgt und daß die Form der Nekrosezone deutlich variieren kann (Stippel 2004; Montgomery 2004). In einer anderen Untersuchung wurde die RFA als effektive Therapieoption bei bis zu 8cm großen Tumoren dargestellt (Poon 2004). Nach unseren eigenen Ergebnissen sollte der Tumordurchmesser 3 cm nicht überschreiten, da die Rezidivrate dann steil ansteigt. Es wird eine Tumorprogression durch die RFA beschrieben, wenn der Tumor nahe größerer Portalvenenäste liegt (Ruzzenente 2004). Begründet wird dies durch den sogenannten Heat Sink Effekt, was eine Kühlung durch den Blutfluß bedeutet. Somit wird die erforderliche Temperatur bei der Ablation nicht erreicht und die Tumorzellen demnach nicht effektiv getötet. Nach der richtigen Indikationsstellung für die RFA stellt sich die Frage des richtigen Zugangs. Dieser sollte individuell nach Lokalisation des Tumors, Begleiterkrankungen des Patienten, und eventueller Voroperationen entschieden werden. Im einzelnen ergeben sich schließlich folgende Indikationen und Kontraindikationen für die einzelnen Zugangswege:

4.5.1 Percutaner Zugang

Indikationen:

1. Irresektable Tumoren mit leichter perkutaner Erreichbarkeit
2. Klare Darstellung des Tumors im Ultraschall
3. Tumoren mit mindestens einem Zentimeter Abstand von der Leberoberfläche

Kontraindikationen:

1. Tumoren an der Leberoberfläche
2. Tumoren, die Kontakt zu anderen Organen haben (Gallenblase, Herz, Kolon)

3. Tumoren nahe biliodigestiven Anastomosen

Diese Aufstellung zeigt, daß zunächst versucht werden sollte, eine Indikation für den perkutanen Zugang zu finden, da er für den Patienten bei risikoarmer Anwendung der Schonenste ist. Bei Einhaltung der oben genannten Einschlußkriterien wurde dieser Zugang bei 85 Fällen in unserer Abteilung gewählt. In der Literatur wird der perkutane Zugang häufig als gutes, schonendes Verfahren beschrieben (Lencioni 2004; Kettenbach 2004; Pereira 2004). Auch bei Rezidivtumoren kann dieser Zugangsweg erfolgreich eingesetzt werden (Choi 2004). Dennoch sollte das gesamte Spektrum der Zugangswege in Betracht gezogen werden (Abdalla 2004; Hanna 2004). Falls ein Patient in der radiologischen oder internistischen Klinik nicht die oben genannten Kriterien für den perkutanen Zugang erfüllt, sollte ein Chirurg mit der Fragestellung eines laparoskopischen oder offen chirurgischen Vorgehens zu Rate gezogen werden. Nur dadurch kann das Risiko minimiert und die Erfolgsrate erhöht werden. Obschon die perkutane Ablation von Tumoren an der Leberoberfläche nicht empfohlen wird, konnte gezeigt werden, daß auch diese Tumoren sicher und effizient perkutan therapiert werden können (Poon 2004). Nach unseren Erfahrungen und nach anderen Berichten (Yokoyama 2003) sollten die oberflächlichen Tumoren auf keinen Fall perkutan ablatiert werden, wenn sie anderen Organen wie Zwerchfell, Kolon, Gallenblase, Magen oder Herz anliegen. In solchen Fällen bevorzugten wir aus Sicherheitsgründen den laparoskopischen Zugang. Insgesamt scheint die perkutane Ablation mit einer größeren Rezidivrate als die laparoskopische oder offen chirurgische Technik vergesellschaftet zu sein (Curley 2003 Ann Surg Oncol. 2003).

4.5.2 Der laparoskopische Zugang

Indikationen:

1. Irresektable Tumoren mit schwieriger perkutaner Erreichbarkeit
2. Tumor auf der Leberoberfläche, die Kontakt zu anderen Organen haben (Gallenblase, Herz, Kolon)
3. Kombination mit anderen Operationen (Cholecystektomie)

Kontraindikationen:

Ein unerfahrenes Team

Voroperationen (?)

Diese Aufstellung zeigt, daß die Situationen, die für den perkutanen Zugang als Kontraindikation gelten, für den laparoskopischen Zugang sehr wohl eine Indikation darstellen können. Die schwere perkutane Erreichbarkeit kann z.B. ein Tumor an der

Leberkuppel sein, (Segment VII). In dieser Lokalisation muß von abdominal unter großem Druck zur Leberkuppel geschallt werden, da der Lungenrezessus einen direkten perkutanen Ultraschall verhindert. Weiterhin würde die perkutane Ablation in diesem Bereich durch den Rezessus bzw. durch basale Lungenabschnitte verlaufen, was seinerseits entsprechende Komplikationen wie Pneumothorax oder Hämatothorax verursachen könnte. Durch die direkte Sicht bei der Laparoskopie kann ein Tumor an der Leberoberfläche gefahrlos ablatiert werden, indem man mit einem Retraktor Organe wie Kolon oder Magen fern halten kann. Ein weiterer klarer Vorteil der Laparoskopie ist der durch das Pneumoperitoneum signifikant verminderte portalvenöse Blutfluß und die damit korrelierte vergrößerte Ablationszone (Smith 2004). Diese ist insbesondere bei Tumoren an der Leberoberfläche wünschenswert, da diese häufiger Lokalrezidive entwickeln als Tumoren, die in der Tiefe gelegen sind (Hori 2003). Eine vergrößerte Ablationszone läßt sich zwar mit Ballonokklusion der Arteria hepatica während der perkutanen Ablation erzielen (Yamasaki 2002), erweitert allerdings erheblich den Aufwand und den Dyskomfort für den Patienten. Diese Technik kann auch in Verbindung mit der Laparoskopie eingesetzt werden (Cheng 2003). Andere Untersuchungen ergaben keinen Unterschied der Ablationsgröße zwischen laparoskopischer und offen chirurgischer Technik (Scott 2001). Ein weiterer Vorteil der Laparoskopie ist die Möglichkeit des intraoperativen Ultraschalls, der in bis zu 37% der Patienten zusätzliche, zuvor nicht bekannte Läsionen der Leber nachweisen konnte (Chung 2001).

Das wesentliche Problem der laparoskopischen RFA und der Hauptgrund für die geringe Verbreitung ist die technische Schwierigkeit, die RFA Sonde auf diese Weise korrekt zu platzieren. Daher erfordert es mehr Übung als die anderen Techniken.

4.5.3 Offen chirurgische Technik

Indikationen:

1. Kombination aus RFA und Leberresektion
2. Intraoperative Entscheidung der Inoperabilität
3. Tumoren auf der Leberoberfläche
4. Tumoren an Organen anliegend (Gallenblase, Herz, Magen, Kolon)
5. Möglichkeit der Mobilisation der Leber (links lateral, rechts)
6. Kombination mit anderen Operationen (Cholecystektomie)

Bei Verwachsungen durch Voroperationen

Kontraindikationen:

1. Schwere Begleiterkrankungen
2. Unnötig hohe Morbidität, wenn RFA auch perkutan durchgeführt werden kann

Bei der offen chirurgischen Technik bestehen deutliche Vorteile aber auch Nachteile gegenüber den anderen Zugangswegen. Einen großen Vorteil bietet die Möglichkeit der Kombination mit einer Leberresektion. Hierdurch kann die Indikation zur chirurgischen Therapie von multiplen Tumoren deutlich weiter gestellt werden, da eine alleinige Resektion oft mit zu großem Parenchymverlust verbunden wäre. Da die Resektion als Vorteil im Überleben gilt (Abdalla), sollte versucht werden, so viele Tumoren wie möglich durch eine Resektion zu beseitigen. Übrige, insbesondere tief sitzende Tumoren können dann in gleicher Sitzung durch eine RFA behandelt werden, ohne einen weiteren größeren Parenchymverlust zu erleiden. Die Platzierung der RFA Sonde ist bei der offen chirurgischen Technik am präzisesten, was sich in der Lokalrezidivrate widerspiegeln müßte, jedoch liegen hierzu keine Daten vor. Die gesamte Leber kann auf weitere, bislang okkulte Tumorknoten mit dem intraoperativen Ultraschall untersucht werden. Zur Erhöhung der Ablationseffizienz kann während dessen sehr leicht die Blutzufuhr zur Leber gedrosselt werden (Pringle-Maneuver). Auch bei Tumorlokalisationen mit Kontakt zur Vena cava kann der rechte Leberlappen komplett mobilisiert werden, so daß die Ablation in ausreichendem Abstand von der Vena Cava erfolgen kann, was wiederum die Effizienz erhöht und das Risiko minimiert. Bei Verwachsungen durch Voroperationen wie z.B. bei Rezidivtumoren ist meist eine Laparoskopie nicht möglich, so daß auch hier die offen chirurgische Technik angewendet wird, sofern der perkutane Zugang nicht indiziert ist. Nachteile dieses Zugangs ist die erhöhte Morbidität und der dadurch verlängerte stationäre Aufenthalt.

4.6 Komplikationen der RFA

In einer retrospektiven Studie mit 608 Patienten wurden die Komplikationen nach RFA von Lebertumoren ausgearbeitet (Curley 2004). Eine weitere Untersuchung zeigte ebenfalls ihre Komplikationsraten nach Ablation von 582 Lebertumoren bei 312 Patienten, die insgesamt gering waren (de Baere 2003). Hier hatten 10,6% der Patienten Komplikationen mit 1,4% ablationsbedingtem Tod durch Leberversagen (n=1), Kolonperforation (n=1) und Pfortaderthrombosen (n=3). Leberabszesse waren die häufigste Komplikation (n=7), die meist bei Bestehen einer biliodigestiven Anastomose auftraten (3/3) und seltener bei den übrigen Patienten zu sehen war (4/223). Seltener Komplikationen waren Pleuraerguß (n=5), Hautverbrennungen (n=5),

Pneumothorax (n=3), subkapsuläre Hämatome (n=2), akutes Nierenversagen (n=1), intraabdominelle Blutungen (n=1) und Rezidiv im Stichkanal (n=1). Eine Literaturübersicht mit Einschluß von 3670 Patienten zeigt die zu erwartenden Komplikationen, die bei deren Kenntnis zum Teil vermieden werden können. (Mulier 2002). Die Mortalität lag bei 0,5%. Komplikationen wurden insgesamt in 8,9% beobachtet. Hierbei kam es zu intraabdominellen Blutungen (1,6%), abdominellen Infektionen (1,1%), Schädigungen des Gallengangssystems (1,0%), Leberversagen (0,8%), pulmonale Komplikationen (0,8%), Hautverbrennungen (0,6%), Lebergefäßschädigung (0,6%), Bauchorganschädigung (0,5%), kardiale Komplikationen (0,4%), Myoglobinämie oder Myoglobinurie (0,2%), Nierenversagen (0,1%), Tumorzellverschleppung oder -aussaat (0,2%), Koagulopathie (0,2%) und hormonelle Komplikationen (0,1%). Die Mortalitätsrate lag bei dem offen chirurgischen Verfahren mit 4,5% am höchsten, beim laparoskopischen Verfahren mit 0,0% am niedrigsten, und beim perkutanen Zugang mit 0,5% dazwischen.

In unserer Studie lag die Mortalität bei 0,9% (Leberversagen). Hautverbrennungen (0,45%), subkapsulares Hämatom (0,45%), dauernder Schmerzsyndrom (0,45%), Schädigung des Ductus hepaticus links traten nach der RFA als Komplikation auf.

5. Zusammenfassung

Die Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Eine Erklärung dafür kann in der Zunahme der Erkrankungshäufigkeit für das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und für kolorektale Lebermetastasen gesehen werden. Bei der Therapie kommen verschiedene Verfahren in Betracht. Aufgrund von Faktoren wie Lokalisation und Anzahl der Lebertumoren, Leberfunktion und Allgemeinzustand kann allerdings nur eine begrenzte Anzahl der Patienten von dieser Methode profitieren. Die lokale Tumortherapie stellt ein wichtiges alternatives beziehungsweise komplementäres Behandlungsverfahren dar. Dazu zählen die perkutanen, interstitiellen Thermoablationsverfahren, die durch Applikation von Radiofrequenz-, Laser-, Mikrowellen- oder fokussierter Ultraschallenergie gezielt Tumorgewebe mittels Wärme zerstören können. Zu den systemischen Therapien gehören Chemotherapie und Chemoembolisation, die jedoch eher der palliativen Therapie dienen. Einen besonderen Stellenwert unter den genannten Verfahren nimmt die Radiofrequenzablation ein. Aufgrund des hohen Wirkungsgrades und niedrigen Komplikationsraten bei der Tumorzerstörung primär sowie sekundärer Lebertumore und des geringen Aufwandes kommt die RFA im Vergleich zu den anderen Methoden bisher am häufigsten zum klinischen Einsatz. In dieser Arbeit wurden die gestellten Indikationen und die Ergebnisse der Radiofrequenzablation ermittelt. Es wurden in unserer Studie 180 Patienten mit 223 Ablationen im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 01.10.2008 auf relevante Prognoseparameter wie Diagnose, Alter, Anzahl und Größe der Knoten, Zugangsweg, Zirrhosestadium und Rezidiv sowie Einflussfaktoren auf die Rezidivrate untersucht und in Korrelation mit der Überlebenszeit gestellt. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über 94, 5 Monaten (bis zum 15.11.2008). Am häufigsten wurden Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ablatiert (58%). Bei 23% der Patienten handelte es sich um ein kolorektales Karzinom. Die übrigen Lebertumoren umfassten den kleinsten Teil der Patienten (19%). Bei der Mehrzahl der Patienten (5%) handelt es sich um CCC. Das Mammakarzinom und das Neuroendokrine Karzinom, waren deutlich geringer vertreten 2,7%. Bei den restlichen 8,6% waren die Metastasen unterschiedlicher Ausgangstumoren sehr selten vertreten. Es wurde bei der Auswertung zwischen denen Tumoren differenziert. Im Beobachtungszeitraum war der Applikationsmodus abhängig von Lage beziehungsweise Anzahl der Tumorknoten entweder perkutan, offen chirurgisch (44,5%) oder laparoskopisch (8,3%), wobei die perkutane Zugangsart mit 47,2% dominierte. Es wurde signifikant ($p=0,001$) nachgewiesen, dass die Patienten mit

perkutan und laparoskopisch durchgeführter RFA früher das Krankenhaus verlassen konnten, als die, die offen chirurgisch behandelt wurden. Bei 39 von 80 Eingriffen erfolgten zusätzliche operative Maßnahmen, mit der Prävalenz der Segmentresektion (44%), Wedgeresektion (20%) und Hemihepatektomie links (10%), deutlich seltener waren größere Resektionen. Die Lokalrezidivrate in der Gruppe der perkutanen RFA war beim Gesamtkollektiv am häufigsten. Es wurden Tumoren von 1,0 cm bis 5,7 cm beim HCC und von 0,8 cm bis 6,5 cm bei kolorektalen Metastasen., der Mittelwert lag bei 2,7 cm beim HCC und 2,0 cm bei kolorektalen Metastasen. Die Beuteilung der RFA hinsichtlich einer kompletten Tumorzerstörung erfolgte mittels bildgebender Verfahren. Die Überlebensanalyse beginnt vom Zeitpunkt der Operation. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit R0-Status nach der RFA lag bei 46,3 Monaten. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 86%, 62% und 26%, wobei die Männer mit HCC eine deutlich bessere Prognose hatten, als Männer mit kolorektalen Metastasen. In 65,7% Fällen trat ein Rezidiv während der Nachbeobachtung auf, bei 62% Patienten mit HCC und bei 73% Patienten mit kolorektalen Metastasen. Die vorliegende Arbeit zeigt auch, dass Lokalrezidive nach RFA häufiger bei HCC auftraten, und zwar 72,5% gegen 48% bei kolorektalen Metastasen, in der Regel jedoch mit unterschiedlichen chirurgischen (Leberteileresektion 18%, LTx 11%) oder interventionell radiologischen Methoden (LITT 6%, TACE 6%, Afterloading 6%)– überwiegend einer erneuten RFA (53%)– erfolgreich gezielt weiterbehandelt werden können. Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs bei HCC in 12 Monaten betrug 44%, bei kolorektalen Metastasen - 50%. Daneben bleibt das Auftreten extrahepatischen Tumorwachstums sowie die Entstehung von De-novo-Leberherden prognosebestimmend. Bei Patienten mit mehreren Tumorknoten bei HCC lag die Rezidivwahrscheinlichkeit signifikant höher als bei Patienten mit einem Knoten ($p=0,0354$). Patienten mit HCC und Tumoren von über 3 cm Durchmesser hatten mit 35% eine deutlich höhere Rezidivrate als Patienten mit kolorektalen Metastasen und Tumorknoten, die ebenfalls einen Durchmesser von über 3 cm hatten (22%). Hingegen lag die Rezidivrate in der Gruppe der kleineren, unter 3 cm durchmessenden bei Patienten mit kolorektalen Metastasen mit 31% höher als bei den Patienten mit HCC mit 26%. Die Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive über den Nachuntersuchungszeitraum legt engmaschigere Nachuntersuchungsintervalle mit Dreimonatsabständen im ersten, Halbjahresabstände im zweiten Jahr sowie die Fortsetzung der Nachsorge einmal pro Jahr über das dritte, vierte und fünfte Jahr hinaus nahe. Die klinische Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass die RFA eine vielversprechende, nachweislich effektive und komplikationsarme

Behandlungsalternative bei malignen Lebertumoren dargestellt. Vorteile sind der minimalinvasive Charakter mit der Möglichkeit der Therapiedurchführung bei nur kurzem stationärem Aufenthalt, sowie das parenchymchonende Prozedere. Somit wird der Patient in seiner Lebernsqualität minimal eingeschränkt. Bis zur sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes sollte sie auf palliative Situationen beschränkt werden, das heisst auf die Behandlung von Patienten, die fur eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239: 818-825
2. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H: Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumours. *Ann Surg* 1997; 225: 39-48
3. Adelhard K, Tumorregister, München, 1996
4. Aguayo A, Patt YZ. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28(5):503-513
5. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanolinjection a single center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-605
6. Allgaier H-P, Deibert P, Zuber A, et al. Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch Hochfrequenz-Thermoablation. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:907-11.
7. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. *Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome.* *Arch Surg* 2006;141(5):460-6
8. Azzarello G, Lanteri R, Gresta S, Rapisarda C, Racalbutto A, Di Cataldo A, Licata A.: Thermic ablation with RF of liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterologie* 50, 205-207 (2003)
9. Baenkler HW, Klingmüller D, Rudolf G, et al. *Innere Medizin: 299 Synopsen, 611 Tabellen.* (Sonderausgabe) Stuttgart Thieme (2001) 1161-1163, 1171-1174
10. De Baere T, Elias D, Dromain C, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619–25.

11. De Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, Gamal El Din M, Letoublon C, Elias D. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Sep; 181(3):695-700.
12. Barbara L, Benzi G, Giaini S, et al. (1992) Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patients survival: *Hepatology* 16: 132-137
13. Bolondi L, S. Gaiani, N. Celli et al.: Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42 (2005) 27
14. Boda-Heggemann J, Walter C, Mai S, Dobler B, Dinter D, Wenz F, Lohr F. Frameless stereotactic radiosurgery of a solitary liver metastasis using active breathing control and stereotactic ultrasound. *Strahlenther Onkol* 2006;182:216-21
15. Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al.: Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis; *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 523-526
16. Buscarini L, Buscarini E, diStasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001;11(6):914-21
17. Capussotti L, Muratore A, Polastri R, Ferrero A, Massucco P Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Coll Surg* 2002; 195:641-647.
18. Catalano O, Lobianco R, Esposito M, Siani A. Hepatocellular carcinoma recurrence after percutaneous ablation therapy: helical CT patterns. *Abdom Imaging.* 2001; 26(4):375-83
19. Chapman RW: Risk factors for biliary tract carcinogenesis; *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 308-311

20. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC and Lin XZ: The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis; *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 616-620
21. Chen MH, Yang W, Yan K, Zou MW, Solbiati L, Liu JB Dai Y. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology*. 2004;232(1):260-71
22. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321-328
23. Cheng J, Glasgow RE, O'Rourke RW, Swanstrom LL, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation and hepatic artery infusion pump placement in the evolving treatment of colorectal hepatic metastases. *Surg Endosc*. 2003 Jan;17(1):61-7. Epub 2002 Sep 23.
24. Chiesa, R., F. Donato, A. Tagger et al.: Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian Patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 9 (2000) 213-16.
25. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Lee SH, Kim SH, Lee WJ, Lim JH, Joh JW, Kim YI. Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):135-41. Epub 2003 Nov 20.
26. Chung MH, Wood TF, Tsioulis GJ, Rose DM, Bilchik AJ. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. A phase 2 trial. *Surg Endosc*. 2001 Sep;15(9):1020-6. Epub 2001 Jun 12
27. Colli, A., M. Fraquelli, G. Casazza et al.: Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101 (2006) 513.

28. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 2001; 6: 14–23.
29. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003 May;10(4):338-47.
30. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232(3): 381-91.
31. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, Scaife C, Raut C, Wolff R, Choi H, Loyer E, Vallone P, Fiore F, Scordino F, De Rosa V, Orlando R, Pignata S, Daniele B, Izzo F. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg*. 2004 Apr;239(4):450-8. Comment in: * *Ann Surg*. 2004 Apr;239(4):459-63.
32. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *Lancet Oncol*. 2004 Sep;5(9):550-60.
33. Dickson JA, Calderwood SK. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review. *Ann NY Acad Sci* 1980; 335: 180–205.
34. Dizon DS, Kemeny NE. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapie: clinical results. *Semin oncol* 2002; 29:126-135
35. Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A, Lasser P: Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 89: 752-756 (2002)
36. 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. *Ann Surg Oncol*. 2004 May;11(5):500-5. Epub 2004 Apr 12. Comment in: * *Ann Surg Oncol*. 2004 May;11(5):458-9.
37. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Lasser P, Pignon JP, Ducreux M (2004) Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 11:274-80.
38. El-Serag, H. B., H. Hampel, F. Javadi: The association between diabetes and

hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 4 (2006) 369.

39. El-Serag H. B., A. C. Mason: Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. Arch Intern Med 160(21) (2000) 3227-30.

40. El-Serag, H. B., P. A. Richardson, J. E. Everhart: The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. Am-J-Gastroenterol 96 (2001) 2462-67.

41. El-Serag, H. B., T. Tran, J. E. Everhart: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterol 126 (2004) 460.

42. Foley WD and Quiroz FA: The role of sonography in imaging of the biliary tract; Ultrasound Q 2007; 23: 123-135

43. Fuchs B, Philipp C, Berlien HP *Laser procedures for tumour ablation and destruction* . Min Invas Ther & Allied Technol (1998) 6: 489-494

44. Gerbes AL, Helmberger RS, Wiggershauser T, Stangl M, Jungst D, Bilzer M, Rau HG, Schalhorn A. Primare und sekundare Lebermalignome. Tumorzentrum Munchen, Manual: Gastrointestinale Tumoren 2001; 147-165

45. Gillams AR, Lees WR: Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum 43: 656-661 (2000)

46. Gilliams AR, Lees WR: Radiofrequency ablation of kolorektal liver metastases. Abdom Imaging 2005; 30:419-426

47. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Scala V, Liorre G, Scarano F, Perrotta A, Farella N, Aloisio V, Mariniello N, Coppola C, Francica G, Ferraioli G: Percutaneous sonographically guided saline-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. Am J Roentgenol 181: 479-484 (2003)

48. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 129–47.
49. Goldberg SN. Comparison of Techniques for image-guided ablation of focal liver tumors. *Radiology* 2002; 223: 304-307
50. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 323–31.
51. Goldberg SN, Hahn PF, Tannabe KK et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 101–11.
52. Grothey A, Kegel T, Dempke W, Schmoll HJ. Systematische Therapie des hepatozellularen Karzinoms. In: *Der Onkologe* 2000; 6:327-335
53. Hamilton SR, Aalton LA (2000) World health organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press London
54. Hanna NN. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Jul;4(2):92-100.
55. Hellerbrand, C., A. Hartmann, G. Richter, A. Knoll, R. Wiest, J. Scholmerich, G. Lock: Hepatocellular carcinoma in southern Germany: epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Dig-Dis* 19 (2001) 345-51.
56. Hendrick JP, Hartl FU. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 349–84.
57. Hillert C, Rogiers X Die kurative Therapie des hepatozellularen Karzinoms(HCC) Resektion oder Transplantation? *Internist* 2000 Feb;41(2 Pt 2):191-7.Review.
58. Hoffman AL, Wu SS, Obaid AK, French SW, Lois J, McMonigle M, Ramos HC, Sher LS, Lopez RR. Histologic evaluation and treatment outcome after sequential radiofrequency ablation and hepatic resection for primary and metastatic tumors. *Am Surg*. 2002 Dec;68(12):1038-43

59. Ho, Y. J., L. B. Jeng, M. D. Yang et al.: A trial of single photon emission computed tomography of the liver with technetium-99m tetrofosamin to detect hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 23 (2003) 1743.
60. IARCEurocan 98: Cancer incidence, mortality, prevalence Europe. (1999) Lyon
- 61 IARCGlobocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. (2001) Lyon IARCpress
62. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT (2001) Atlas of tumor pathology, tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed forces institute of pathology, Washington, D.C. 3rd Series, Fascicle 31
63. Jee, S. H., H. Ohrr, J. W. Sull et al.: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 293 (2005) 194.
64. Jin CB, Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H: High intensity focused ultrasound therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma (in Chinese). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003;25:401–403.
65. Junginger T, Kneist W, Seifert JK *Chirurgische Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome*. *Zentralbl Chir* (2003) 128: 911-919
66. Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J. [Percutaneous radiofrequency ablation of liver cell carcinoma: a current overview] *Radiologe*. 2004 Apr;44(4):330-8.
67. Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, Gustorff B, Hupfl M, Wolf F, Peer K, Weigner M, Lammer J, Muller W, Goldberg SN: Percutaneous salineenhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. *Am J Roentgenol* 180: 1537-1545 (2003)
68. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006;59(3):432-41

69. Koda M, Murawaki Y, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, Suou T, Kawasaki H. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1516-1524
70. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, Kohara K, Shigenobu S, Ishibashi K, Arima T. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97(5):1253-62
71. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K and Hamba H: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma; *World J Surg* 1995; 19: 637-641
72. Kuvshinoff BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery* 2002;132(4):605-11
73. Lam CM, Ng KK, Poon RT, Ai V, Yuen J, Fan ST. Impact of radiofrequency ablation on the management of patients with hepatocellular carcinoma in a specialized centre. *Br J Surg.* 2004 Mar;91(3):334-8.
74. Lee FT, Mahavi DM, Chosy SG, et.al Hepatic cryosurgery with intraoperative US Guidance *Radiology* 202624-321997
75. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK: Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008
76. Lehnert T, Golling M: Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 41: 40-48 (2001)
77. Lehnert T, Otto G, Herfarth C. Therapeutic modalities and prognostic factors for primary and secondary liver tumors. *World J Surg* 1995;19: 252–63.

78. Lencioni R et al. *Cancer* 1995; 76: 1737-1746; Livraghi T et al. *Radiology* 1995; 197: 101-108; Lencioni R et al. *Eur Radiol* 1997; 7: 514-519
79. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003; 228: 235-240.
80. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S91-7
81. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961-7
82. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol*. 2004 Nov;39(11):689-97.
83. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC: Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma <4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723
84. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655–63.
85. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S., et al. Hepaticellular carcinoma : radio frequency ablation of medium und large lesions. *Radiologie* 2000; 214: 716-68
86. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205–10.
87. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001; 220: 145–9.

88. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 159–66.
89. Livraghi T, Meloni F, Morabito A, Vettori C. Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S98-106
90. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer* 2003;97(12):3027-35
91. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, et al. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions on pigs: assessment of the heat sink effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 47–51.
- 92 Machi J, Oishi AJ, Mossing AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Hand-assisted laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: a technical Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2002 Jun;12(3):160-4. report.
93. Machi J, Bueno RS, Wong LL. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005;29(11):1364-73
94. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:155-164
95. Mela M, Manusco A, Burroughs AK. Review article: hepatocellular carcinoma: indications for liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2):130-137
96. Montgomery RS, Rahal A, Dodd GD 3rd, Leyendecker JR, Hubbard LG. Radiofrequency ablation of hepatic tumors: variability of lesion size using a single ablation device. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar;182(3):657-61.
97. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P, Donadon M, Moroni E, Spinelli A, Costa M.

Survival and recurrences after hepatic resection or radiofrequency for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a multivariate analysis. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):62-7

98. Mukaiya M., M. Nishi, H. Miyake, K. Hirata: Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatogastroenterol* 45 (1998) 2328-32.

99. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002 Oct;89(10):1206-22

100. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242(2):158-71

101. Multhoff G, Botzler C, Jennen L, et al. Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *J Immunol* 1997; 158: 4341–50.

102. Nehls O, Gregor M and Klump B: Serum and bile markers for cholangiocarcinoma; *Semin Liver Dis* 2004; 24: 139-154

103. Niederau C., R. Fischer, A. Purschel, W. Stremmel, D. Haussinger, G. Strohmeyer: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterol* 110(4) (1996) 1304-7.

104. Nissen, N. N., P. Martin: Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *Clin Gastroenterol* 35 (5 Suppl.2) (2002) 79-85

105. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Haller DG, Rotman N, Giantonio BJ. Follow-up of stage B and C colorectal cancer in the United States and France. *Semin oncol*, 2001; 28:45-49

106. Okada, S., T. Sato, T. Okusaka, H. Ishii, M. Ikeda, H. Nakasuka, H. Kosakamoto, M. Yoshimori: Past exposure to hepatitis B virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Br-J-Cancer* 77 (1998) 2028-31
107. Okuda, K.: Clinical aspects of hepatocellular carcinoma: analysis of 134 cases. In: Okuda, K., R. L. Peters (ed.). *Hepatocellular carcinoma*. John Wiley & Sons, New York (1976) 387.
108. Okuda K *Hepatocellular carcinoma: recent progress*. *Hepatology* (1992) 15: 948-963
109. Orlando A, D'Antoni, Camma C, Albanese M, Livraghi T, Torzilli G, Verdone R, Sciarrino E, Simonetti R-G, Maringhini A, Magliaro L, Cottone M: Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: A validated prognostic model. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2921-2927
110. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1240-3.
111. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA: Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 10: 1059-1069 (2003)
112. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD. [Radiofrequency ablation of liver metastases] *Radiologe*. 2004 Apr;44(4):347-57.
113. Pereira PL, Dux M, Helmberger T, Lubienski A, Tacke J: Perkutane bildgesteuerte Leber-Tumorthherapie mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA). Leitlinien der "Experten-Gruppe Radiofrequenz-Ablation" in der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft 2003
114. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175:20-27

115. Pfeifer Ben, Joachim Preiß, Clemens Unger *Onkologie integrativ: Konventionelle und komplementäre Therapie* 2006 SBN 343756420X, 9783437564208 856, 152-153
116. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST. Effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas larger than 3 cm in diameter. *Arch Surg.* 2004 Mar;139(3):281-7.
117. Poon RT, Ng KK, Lam CM, Ai V, Yuen J, Fan ST. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3):281
9.Comment in: * *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3):240-1.
118. Rapaccini GL. Clinico-pathological classification of liver malignancies. In: Baert AL, Heuck FHW, Youker JE.(Hrsg): *Liver malignancies- diagnostic and interventional radiology.* S.47-70 Springer Verlag 1999
119. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hanninen E, Felix R. CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(5):274-80
120. Riede UN, Schaefer HE, et al. *Allgemeine und spezielle Pathologie (4)* Stuttgart, New York Thieme (1999) 742-785 *umorzentrum München (2001)* 147- 165
121. Roggan A. *Dosimetrie thermischer Laseranwendungen in der Medizin.* Untersuchung der optischen Gewebeeigenschaften und physikalisch-mathematische Modellentwicklung. Dissertation, Technische Universität Berlin, Fachbereich Physik, 1997.
122. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle elektrode. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1015-22.
123. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgeno* 1996; 167: 759–68.

124. Ruzzenente A, Manzoni GD, Molfetta M, Pachera S, Genco B, Donataccio M, Guglielmi A. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after Radiofrequency Ablation. *World J Gastroenterol*. 2004 Apr 15;10(8):1137-40.

125. Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, et al. Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia. *Radiologe* 2004; 44: 301–9.

126. Schneider PD. Liver resection and laser hyperthermia. *Surg Clin North Am*, 1992;72(3):623-39.

127. Schumacher G, Eisele RM, Neuhaus P. Diagnostik und Therapie von Lokalrezidiven nach Radiofrequenzablation an der Leber. *Strahlentherapie und Onkologie*.2008 Nov; 184(11): 598-604.

128. Scott DJ, Young WN, Watumull LM, Lindberg G, Fleming JB, Huth JF, Rege RV, Jeyarajah DR, Jones DB. Accuracy and effectiveness of laparoscopic vs open hepatic radiofrequency ablation. *Surg Endosc*. 2001 Feb;15(2):135-40

129. Seifert JK, Morris DL: Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastasis from colorectal cancer

130. Shaib Y and El-Serag HB: The epidemiology of cholangiocarcinoma; *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125

131. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al.: Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study; *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1016-1021

132. Shankar S, Tuncali K, vanSonnenberg E, et al. Myoglobinemia after CT-guided radiofrequency ablation of a hepatic metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 359-61.

133 Shen P, Fleming S, Westcott C, Challa V. Laparoscopic radiofrequency ablation of

the liver in proximity to major vasculature: effect of the Pringle maneuver. *J Surg Oncol*. 2003 May;83(1):36-41

134. Shina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.

135. Shiomi, S., S. Nishiguchi, H. Ishizu et al.: Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 96 (2001) 1877

136. Simonetti, R., C. Camma, F. Fiorello, M. Cottone, M. Rapicetta et al.: Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann-Intern-Med* 116 (1992) 97-102.

137. Siperstein A, Garland A, Engle K, et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106–13.

138. Smith MK, Mutter D, Forbes LE, Mulier S, Marescaux J. The physiologic effect of the pneumoperitoneum on radiofrequency ablation. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):35-38. Epub 2003 Nov 21.

139. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367–73.

140. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997; 202: 195–203.

141. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 149–58.

142. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova

- L, Halpern EF, Gazelle GS: Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221: 159-166 (2001)
143. Spangenberg HC, Thimme R, von Weizsacke F, Blum HE Hepatozellulares Karzinom *Internist* 2004.45:777-785
144. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–10.
145. Steele G, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 1989; 210: 127–38.
146. Stippel DL, Brochhagen HG, Arenja M, Hunkemoller J, Holscher AH, Beckurts KT. Variability of size and shape of necrosis induced by radiofrequency ablation in human livers: a volumetric evaluation. *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr;11(4):420-5. Epub 2004 Mar 15. Comment in: * *Ann Surg Oncol.* 2004 Apr;11(4):358-9.
147. Sturm.JW,Keese.MA,Bonninghoff,Wustner.M,Post.SLokal ablative Therapien des hepatozellularen Karzinoms*Onkologie*24(suppl5)35-452001
148. Su CH, Shyr YM, Lui WY and P'Eng FK: Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma; *Br J Surg* 1997; 84: 969-973
149. Tacke J. Perkutane Radiofrequenzablation – klinische Indikationen und Ergebnisse. *Fortschr Rontgenstr* 2003; 175:156-168
150. Tepel J, Hinz S, Klomp HJ, Kapischke M, Kremer B. Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for irresectable liver malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Jun;30(5):551-5.
151. Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Kawashima M, Ikeda H, Ueno H, Okusaka T, Okada S. Radiotherapy fo hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000;176:406-10

- 152:Trevisani F, M.C. Cantarini, J.R. Wands¹ and M. Bernardi, Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma *Hepatology* (1995) 22:101–105
153. Villa E, G.M. Baldini, C. Pasquinelli, M. Melegari, E. Cariani, G. Di Chirico, F. Manenti: Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer* 62(3) (1988) 611-15.
154. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, Cavallari A. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg.* 2004 Jul;240(1):102-7.
155. Weaver ML, Ashton JG, Zemel RT. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 14:163-70 1998
156. Wernecke, K., E. Rummeny, G. Bongartz et al.: Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT and MRT imaging. *AJR* 157 (1991) 731-40.
157. Wiersinga WJ, Jansen MC, Straatsburg IH, Davids PH, Klaase JM, Gouma DJ, van Gulik TM. Lesion progression with time and the effect of vascular occlusion following radiofrequency ablation of the liver. *Br J Surg.* 2003 Mar;90(3):306-12
158. Wittekind C, Tannapfel A. *Pathologie der Lebertumoren* Chir Gastroentrol (1998) 14: 175-183
159. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Radiofrequency ablation for unresectable hepatic tumors. *Am J Surg* 2001; 182: 552–7
160. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H, Bai J, Zou JZ, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB: Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1061–1069
161. Yamanaka Y, Shiraki K, Miyashita K, Inoue T, Kawakita T, Yamaguchi Y, Saitou Y, Yamamoto N, Nakano T, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K. Risk factors for the

recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11(14):2174-2178

162. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2353-60.

163. Yang W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Gao W, Wang YB, Huo L, Zhang XP, Xing BC. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. *Am J Roentgenol* 2006;186(5 Suppl):S275-83

164. Yokoyama T, Egami K, Miyamoto M, Watanabe H, Hasegawa H, Iida S, Suzuki S, Nakamura Y, Okawa K, Hagiwara N, Takashima Y, Yoshioka M, Tajiri T, Onda M. Percutaneous and laparoscopic approaches of radiofrequency ablation treatment for liver cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10(6):425-7.

165. Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Lin CP, Lo GH, Lin CK, Hsu PI, Chan HH, Lo CC, Tsai WL, Chen WC. Factors for early tumor recurrence of single small hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11(10):1439-44

166. Yu, M. C., M. J. Tong, S. Govindarajan, B. E. Henderson: Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J-Natl-Cancer-Inst* 83 (1991) 1820-26.

167. Yu, M. W., F. C. Hsu, I. S. Sheen, C. M. Chu, D. Y. Lin, C. J. Chen, Y. F. Liaw: Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 145(11) (1997) 1039-47.

Erklärung der Selbstständigkeit

„Ich, Yulia Zhukova, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Die Radiofrequenzablation als alternative Behandlung von Lebertumoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Meinen herzlichsten Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. G. Schumacher für die interessante Aufgabenstellung dieser Dissertation, sowie für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit aussprechen. Für jede Frage und jedes Problem gab es stets ein offenes Ohr und immer eine Lösung. Ich bedanke mich für die stetige Forderung und Motivation. Er gab mir immer wieder neue Ideen und nicht zuletzt brachte er mir viel Geduld und Zeit für die Fertigstellung der Arbeit entgegen.

Mein Dank gilt weiterhin Prof. Dr. med. P. Neuhaus, Direktor der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie Charite - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte und für seine fachliche Beratung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Robert Eisele, Mitarbeiter in der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, danke ich für die Hilfe bei der Auswertung des Bildmaterials, und für die stetige Bereitschaft, Fragen bzgl. bildgebenden Verfahren zu beantworten.

Für die besonders freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Hippler-Benscheid sowie bei Herrn Delhaes.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Datum

Unterschrift