

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Buch, Robert-Rössle-Klinik
und
der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum,
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thermische Ablation von benignen und malignen Tumoren:
Retrospektive Evaluation
der klinischen Verläufe und der Überlebenszeiten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Maria Muskala
aus Warschau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Stroszczyński
Gutachter: 2. Priv.-Doz. Dr. med. St. Gretschel
Gutachter: 3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Puls

Datum der Promotion: 03.09.2010

Inhaltsverzeichnis	Seiten
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Literaturübersicht	9
2.1. Kolorektales Karzinom	9
2.1.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	9
2.1.2. Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	10
2.1.3. Pathogenese des kolorektalen Karzinoms	10
2.1.4. Aspekte des Metastasierungsverhalten des kolorektalen Karzinoms	11
2.1.5. Tumorklassifikation	12
2.1.6. Therapie des kolorektalen Karzinoms	13
2.2. Primäre und sekundäre Lebertumore	14
2.2.1. Lebermetastasen kolorektaler und anderer Karzinome	14
2.2.2. Therapie der Lebermetastasen	15
2.3. Osteoid-Osteom	21
2.3.1. Epidemiologie des Osteoid-Osteoms	21
2.3.2. Pathogenese des Osteoid-Osteoms	22
2.3.3. Therapie des Osteoid-Osteoms	22
3. Zielstellung	25
4. Patienten und Methoden	27
4.1. Patientengut	27
4.1.1. Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren	27
4.1.2. Patienten mit einem Osteoid-Osteom	30
4.2. Methoden	31
4.2.1. Datenerhebung	31
4.2.2. Statistische Auswertung	32
4.2.3. Begriffsdefinitionen	32

5.	Ergebnisse	33
5.1.	Verteilung der therapierten Metastasen	33
5.2.	Verlaufskontrollen	34
5.3.	Vortherapie	36
5.4.	Überlebenszeitanalyse	39
5.4.1.	Gesamtüberleben der Patienten mit malignem Leberbefall	39
5.4.2.	Therapieerfolg der Thermoablation für die Patienten mit malignem Leberbefall	40
5.4.3.	Effektivität der einzelnen Thermoablationen	42
5.4.4.	Effektivität der einzelnen Thermoablationen unterteilt nach dem Ablationserfolg	43
5.4.5.	Unterschiedliche Primärtumore	44
5.4.6.	Leberteilresektion als Vortherapie	46
5.4.7.	Indikation zur Thermoablation	47
5.4.8.	Ausschlusskriterien	49
5.4.9.	Metastasenanzahl	50
5.4.10.	Metastasengröße	52
5.4.11.	Progress	54
5.5.	Bewertung der Effektivität der Thermoablation beim Osteoid-Osteom	56
6.	Diskussion	57
6.1.	Patientengut	58
6.2.	Effektivität der Thermoablation	59
6.3.	Lokale Tumorprogression	65
6.4.	Effektivität der Thermoablation bei der Behandlung des Osteoid-Osteoms	68
7.	Zusammenfassung	71
8.	Literaturverzeichnis	73
9.	Danksagung	83
10.	Lebenslauf	84
11.	Eidesstattliche Erklärung	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms
Tabelle 2	Laserwirkung in Abhängigkeit von der Temperatur
Tabelle 3	Follow-up nach Erstdiagnose der Metastase und LITT
Tabelle 4	Absolutzahlen und prozentualer Anteil der klinischen Verläufe nach Thermoablation
Tabelle 5	Entstehungszeitpunkt von intrahepatischen Metastasen nach Thermoablation
Tabelle 6	Absolutzahlen und prozentualer Anteil der Vortherapien
Tabelle 7	Metastasierungsrate der Leber nach Thermoablation
Tabelle 8	Überlebensraten für Patienten mit malignem Leberbefall beginnend vom Zeitpunkt der 1. Thermoablation
Tabelle 9	Vergleich der Überlebensraten nach dem Ablationserfolg
Tabelle 10	Überlebensraten für die einzelnen Ablationen
Tabelle 11	Überlebensraten unterteilt nach dem Ablationserfolg jeder einzelnen Ablation
Tabelle 12	Überlebensraten unterteilt nach dem Primärtumor
Tabelle 13	Überlebensraten unterteilt nach Leberteileresektion
Tabelle 14	Überlebensraten unterteilt nach Indikationen
Tabelle 15	Zeit bis zum Progress
Tabelle 16	Korrigierte Effektivitätsrate der Thermoablation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematischer Aufbau eines intern gekühlten Applikators (blauer Pfeil - Zufluss; roter Pfeil - Abfluss)
Abbildung 2	zwei Radiofrequenzsonden
Abbildung 3	zwei Radiofrequenzsonden im ausgefahrenen Zustand
Abbildung 4	Altersverteilung der Gruppe 1 (W = ♀; M = ♂; G =Gesamt ♀ u. ♂)
Abbildung 5	Altersverteilung der Gruppe 2 (W = ♀; M = ♂; G =Gesamt ♀ u. ♂)
Abbildung 6	Metastasenhäufigkeit im Patientenkollektiv
Abbildung 7	Darstellung der klinischen Verläufe nach Thermoablation
Abbildung 8	Überlebenszeitanalyse nach der 1. Ablation
Abbildung 9	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Ablationserfolg
Abbildung 10	Überlebenszeitanalyse für die einzelnen Ablationen
Abbildung 11	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Erfolg jeder einzelnen Ablation
Abbildung 12	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Primärtumor
Abbildung 13	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Leberteilresektion als Vortherapie
Abbildung 14	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Indikation
Abbildung 15	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Ausschlusskriterien
Abbildung 16	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Anzahl der Metastasen
Abbildung 17	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Metastasenanzahl
Abbildung 18	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach der Metastasengröße
Abbildung 19	Überlebenszeitanalyse unterteilt nach den einzelnen Metastasengrößen
Abbildung 20	Verlauf nach der Thermoablation - Zeit bis zum Progress

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker im Serum)
CT	Computertomographie
FAB	familiäre adenomatöse Polyposis
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HNPCC	hereditärer nonpolypöser kolorektaler Tumor
IUCC	Union Internationale Contre Le Cancer
Laser	Light amplification by stimulated emission of radiation
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
M	Fernmetastasierung
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
OP	Operation
RFA	Radiofrequenzablation
R0-Resektion	mikroskopisch komplette Resektion
T	Tumorinfiltrationstiefe
Tab.	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
US	Ultraschall
V.	Vena
Vv.	Venae

1. Einleitung

Das kolorektale Karzinom stellt in der EU die zweithäufigste Krebserkrankung mit 376.000 Neuerkrankungen dar [1]. Im Laufe der Erkrankung entwickeln 50% der Patienten eine hepatische Metastasierung, die unter anderem die Prognose der Erkrankung bestimmt [2,3]. Wie mehrere Studien der letzten Jahrzehnte gezeigt haben, ist eine erfolgreiche Entfernung der hepatischen Metastasen ein entscheidender Faktor für das Langzeitüberleben dieser Patienten [4,5,6,7,8,9,10,11,12]. Die chirurgische Resektion gilt heute als Goldstandard in der kurativen Therapie primärer und sekundärer Lebertumore [4]. Allerdings können aufgrund der Kontraindikationen nur wenige Patienten mit dieser Therapie behandelt werden [5,6,7,8,13,14,15]. Interstitielle Thermoablationsverfahren wie z.B. die Laserablation (laserinduzierte Thermotherapie, LITT) oder die Radiofrequenzablation (RFA) werden immer häufiger zur Therapie primärer Lebertumoren und Lebermetastasen eingesetzt, jedoch auch zunehmend für die Therapie nicht hepatischer Tumore [16,17,18,19,20,21].

Durch die niedrigen Komplikationsraten nach den thermoablativen Verfahren und die Verbesserung der Überlebenszeit gewinnen diese Verfahren zunehmend an Bedeutung. Die perkutanen Ablationsverfahren gelten heute als sichere und effektive Therapie von nicht resektablen Lebermetastasen [6]. Aufgrund der z.T. unterschiedlichen Zielsetzung einiger Studien, Patientenselektion, variablen Definitionen des erzielten Ergebnisses und unterschiedlicher begleitender Chemotherapien, ist die Bewertung der Ergebnisse der Laserablation im Vergleich mit operativen Verfahren derzeit nicht hinreichend möglich. Dennoch ergibt die Zusammenschau, dass bei sorgfältiger Indikationsstellung vergleichbar mit den Ergebnissen der Radiofrequenzablation von einer Prognoseverbesserung der Patienten mit Lebermetastasen nach Laserablation auszugehen ist [22,23,21].

In jüngster Zeit wurde zunehmend häufiger die Indikation für die Thermoablation nichtheptischer Tumore gestellt. Im Gegensatz zur Metastasenchirurgie und Thermoablation von Lebertumoren ist die Datenlage einer lokalen Metastasentherapie hinsichtlich des Einflusses auf das Patientenüberleben lückenhaft. Bisher publizierte

Ergebnisse über Thermoablationen nichthepatischer Tumoren beschränken sich vorwiegend auf die Diskussion der technischen Machbarkeit und Beschreibung einzelner Verläufe [16,17,18,19].

Ferner nehmen die LITT und vor allem die RFA bei der Therapie symptomatischer Knochentumoren eine wichtige Stellung ein. Zur Behandlung des benignen Osteoid-Osteoms ist die RFA mittlerweile als Verfahren der Wahl anzusehen [24]. Unter CT-Steuerung wird der Nidus angebohrt und dann ablatiert. Im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren bieten die Thermoablationsverfahren verschiedene Vorteile. Die Behandlung ist mit einem vertretbaren Aufwand ohne Stabilitätsverlust des Knochens wiederholbar [24]. Die fortbestehende Stabilität des Knochens ermöglicht außerdem eine sofortige postinterventionelle Mobilisation der Patienten mit anschließender, kurzer Hospitalisationsdauer [24]. Gleichzeitig sind RFA und LITT im Gegensatz zu einer operativen Behandlung preiswerter [24].

2. Literaturübersicht

2.1. Kolorektales Karzinom

2.1.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom gehört mit einer geschätzten Zahl von ca. 1 Millionen Neuerkrankungsfällen weltweit zur vierthäufigsten Krebserkrankung für beide Geschlechter für das Jahr 2002 [25]. Die Inzidenz nimmt weltweit zu: In den USA wird eine jährliche Neuerkrankungsrate von bis zu 54 Personen pro 100 000 Einwohner angegeben, während in Ländern wie Indien oder Kolumbien die Inzidenzrate bei 1,3 Personen pro 100 000 Einwohner pro Jahr liegt [25]. Das kolorektale Karzinom stellt somit in den Industrienationen die zweithäufigste Krebslokalisation nach Lungenkrebs dar, dagegen ist es in den Ländern der 3. Welt die fünfthäufigste maligne Erkrankung [26,27].

In der Europäischen Union gab es für das kolorektale Karzinom im Jahre 2004 ca. 376.000 Neuerkrankungen [1]. Damit ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebserkrankung in der EU. In Deutschland liegt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für das Jahr 2004 bei ca. 73 000 Menschen (ca. 37 250 Männer und ca. 36 000 Frauen) [28]. Das kolorektale Karzinom ist auch in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Prostatakarzinom für Männer und dem Mammakarzinom für Frauen [28].

Die Mortalität liegt weltweit für das Jahr 2002 bei ca. 529 000 Todesfällen [25]. In Deutschland verstarben 2004 ca. 27 782 Menschen am kolorektalem Karzinom (ca. 13 748 Männer und ca. 14 034 Frauen) [28]. Das kolorektale Karzinom ist demnach die zweithäufigste krebssbedingte Todesursache nach Lungenkrebs für Männer und nach dem Mammakarzinom für Frauen [28].

Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, da fast 80% aller Erkrankungen des kolorektalen Karzinoms nach dem 50. Lebensjahr auftreten [29]. Männer erkranken im Mittel mit 69 Jahren, Frauen mit 75 Jahren [28]. Die Inzidenz zeigt um das 6. und 7. Lebensjahrzehnt einen ausgeprägten Gipfel [28,30].

2.1.2. Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Für den größten Anteil kolorektaler Karzinome (ca. 75%), die sogenannten sporadischen Karzinome, werden umweltbedingte Faktoren wie Lebensstilfaktoren, unter denen die Ernährung die wichtigste Rolle spielt, diskutiert [27,31]. Epidemiologische Beobachtungsstudien aus den 60er Jahren über die Anpassung von Immigranten an das Erkrankungsrisiko des Einwanderungslandes unterstützen diese These [32,33,34]. Als Risikofaktoren werden eine ballaststoffarme, an Fett und tierischem Protein reiche Ernährung, Adipositas, zu geringe körperliche Aktivität und Rauchen angesehen [35,36,37,38,39,40].

Die anderen 1/4 der kolorektalen Karzinome gehen mit einer positiven Familienanamnese oder einer nachgewiesenen genetischen Disposition einher [41,42]. Kolorektale Polypen in der persönlichen oder familiären Anamnese stellen ein erhöhtes Risiko dar [43]. Ist ein Verwandter 1. Grades an einem kolorektalen Karzinom erkrankt, steigt das persönliche Risiko um das 2-3 fache an, auch an einer bösartigen Neubildung des Kolons zu erkranken. Selbst wenn bei Familienmitgliedern 1. Grades andere Krebserkrankungen vorliegen, kann das Risiko für das kolorektale Karzinom erhöht sein [41]. Bei den erblich bedingten Formen des kolorektalen Karzinoms handelt es sich um Syndrome, wie z. B. die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, ca. 1% aller Kolonkrebsfälle), hereditäre nonpolypöse kolorektale Tumore (HNPCC bzw. Lynchsyndrom, ca. 5-10% aller Kolonkrebsfälle) oder familiäre juvenile Polyposis. Die genetischen Formen machen einen Anteil von 5-20% aller kolorektalen Tumore aus [41].

Mit einer erhöhten Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist auch bei Patienten mit einer über mehr als 10 Jahre bestehenden Colitis ulzerosa zu rechnen [44].

2.1.3. Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom entwickelt sich aus einer Epitheldysplasie, dem sog. Darmpolypen. Makroskopisch ist der Darmpolyp durch eine Gewebevermehrung über das Schleimhautniveau erkennbar und kann eine Tendenz zur malignen Entartung zeigen. Über 95% aller Dysplasien treten in Form von Adenomen auf [45]. Die Transformation von normalen Darmepithelzellen in ein Karzinom bedarf mehrerer

Veränderungen und wird als Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben [45,46,47]. Aus einem Adenom entwickelt sich über einem Zeitraum von ca. 10 Jahren ein invasiv wachsendes kolorektales Karzinom mit Infiltration der Submukosa [46]. Es entarten ca. 5% der Adenome bei Patienten ohne hereditäre Polyposis [45]. Mit zunehmenden Patientenalter und Adenomgröße (>1cm), sowie der villösen und sessilen histologischen Adenomform, nimmt das Inzidenzrisiko zu [45,48]. Die Adenom-Karzinom-Sequenz erfolgt durch eine mehrstufige Anhäufung von genetischen Mutationen in mindestens 5 Genen, die in der Summe zur malignen Entartung führen [45,49].

2.1.4. Aspekte des Metastasierungsverhalten des kolorektalen Karzinoms

Die Ausbreitung von Tumorzellen des kolorektalen Karzinoms erfolgt sowohl per continuitatem (d.h. direkt vom Primärtumor ausgehend) als auch lymphogen und hämatogen. Die Tumorausbreitung per continuitatem beschreibt die Ausbreitung in der Darmwand und die Infiltration benachbarter Strukturen. Nach Einbruch von Tumorzellen in die Lymphbahn kommt es zur lymphogenen Aussaat. Die Lymphknotenmetastasierung erfolgt im Wesentlichen sequentiell, das heißt über die epi- und parakolischen Lymphknoten (epikolische Lymphknoten liegen im Bereich der Darmwand, parakolische Lymphknoten im subserösen Fettgewebe an Marginalarterien) zu den intermediären Lymphknoten an den arteriellen Gefäßstämmen, entlang der Vasa colica und zu den zentralen Lymphknoten am Hauptgefäßstamm (Abgänge der Aa. mesentericae inferior und superior) [50]. Die hämatogene Streuung erfolgt über den venösen Abstrom beim Kolon- und hohen Rektumkarzinom über die V. mesenterica inferior et superior und die V. portae und kann zu Lebermetastasen führen [51]. Beim tiefen Rektumkarzinom ist über die Vv. rectales mediae et inferiores eine direkte hämatogene Metastasierung in die Lunge möglich [51].

50% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen [2]. Häufig bleibt die Leber einziger Ort der Metastasenbildung [52]. Viadana et al. entwickelten aus dieser Tatsache 1976 die Kaskadentheorie, die zunächst für das Non-Hodgkin-Lymphom angewendet wurde aber auch für das kolorektales Karzinom Gültigkeit hat [53]. Die Kaskadentheorie der hämatogenen Metastasierung von gastrointestinalen Tumoren besagt, dass die

Tumorzellen mit dem venösen Blutstrom schrittweise in die nächstliegenden Organe und von dort weiter getragen werden [54,55]. Beim kolorektalen Karzinom wird die Entstehung von Lebermetastasen zunächst von regional-anatomischen Verhältnissen beeinflusst, das heißt, dass eine Metastasierung zunächst in die regionären Lymphknoten oder den submukösen Venenplexus der Darmschleimhaut erfolgt [51]. Von dort aus geht die Metastasierung in das Venengeflecht der Vena portae weiter und gelangt schließlich in die Leber.

In einer Studie von Weiss et al. konnte bei 1541 Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom post mortem gezeigt werden, dass bei 73% der verstorbenen Patienten eine alleinige Metastasierung der Leber vorlag [56]. Der Umstand, dass bei den übrigen 27% der untersuchten Patienten die Leber scheinbar „übersprungen“ worden war, wirft jedoch Zweifel an der alleinigen Gültigkeit der Kaskadentheorie auf [56]. Die Metastasierung ist eher ein mehrstufiger, wahrscheinlich genetisch kontrollierter Prozess, der erst bei passender Kombination von intrinsischen und extrinsischen Faktoren in Gang kommen kann [57]. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten kolorektalen Lebermetastasen beträgt 7,5 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 0,9% angegeben [58]. Als prognoserelevante Faktoren für einen spontanen Heilungsverlauf bei Lebermetastasen sind der prozentuale Anteil des Tumors am Lebergesamtvolumen, der Differenzierungsgrad des Primärtumors, das Vorliegen extrahepatischer Metastasen und die Tumormanifestation mesenterialer Lymphknoten entscheidend [3].

2.1.5. Tumorklassifikation

Kolorektale Tumoren werden nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) unterteilt [59]. Dieses System berücksichtigt die Parameter Tumordinfiltrationstiefe (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasierung (M) getrennt und ermöglicht dadurch exaktere Aussagen hinsichtlich des Primärtumors. Das 1932 zum ersten Mal beschriebene System nach Dukes, das lange Zeit Standard beim Staging der kolorektalen Karzinome war, ist heute obsolet [60,61]. Die TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung laut der UICC ist in der folgenden Tabellen 1 dargestellt.

T	N	M	UICC	Dukes
x: Primärtumor (T) kann nicht beurteilt werden 0: Kein Anhalt für T	x: regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden 0: Keine regionären LK-Metastasen	x: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden 0: keine Fernmetastasierung		
Tis: Carcinoma in situ	0	0	0	
T1: infiltriert Submukosa	0	0	I	A
T2: T infiltriert Muscularis propria	0	0	I	A
T3: T infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe	0	0	II	B
T4: T perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen	0	0	II	B
Jedes T	N1: Metastasen in 1-3 perikolischen bzw. perirektalen LK N2: Metastasen in 4 oder mehr perikolischen oder perirektalen LK N3: Metastasen in LK entlang eines Gefäßstammes	0	III	C
Jedes T	Jedes N	M1: Fernmetastasen vorhanden	IV	

Tab.1: Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms

2.1.6. Therapie des kolorektalen Karzinoms

Der Therapieansatz richtet sich nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Sind keine Fernmetastasen vorhanden, kann der tumortragende Darmabschnitt mit Mesenterium, unter Einhaltung einer ausreichenden Sicherheitszone normalen Gewebes, und mit dem zugehörigen Lymphabflußgebiet reseziert werden (En-bloc-Resektion) [45]. Das Resektionsausmaß mit den Resektionsgrenzen wird weniger durch die lokale Tumorausdehnung, als durch das Lymphabflussgebiet mit den zu dissezierenden Lymphknoten bestimmt [62]. Bei fortgeschrittenen Tumoren müssen gegebenenfalls benachbarte Organe mit entfernt werden, um eine Resektion im Gesunden (komplette mikroskopische Resektion auch R0-Resektion genannt) zu erreichen [62]. Eine präoperative (neoadjuvante) Radiochemotherapie kann insbesondere beim tiefsitzenden Rektumkarzinom durchgeführt werden um eine Verkleinerung des Tumors („Downstaging“, „Downsizing“) zu erzielen und somit die Sphinktermuskulatur zu erhalten [45,62]. Postoperativ wird Patienten mit Kolonkarzinom (Stadium III) eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, wodurch die Rezidivrate um 40% gesenkt werden kann [45,62]. Auch Patienten mit Rektumkarzinom (Stadium II und III) wird eine adjuvante Radiochemotherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate

empfohlen [45,62].

Bei Vorhandensein von Fernmetastasen unterscheidet man zwischen primär kurativem und palliativem Vorgehen. In der kurativen OP wird der tumortragende Darmabschnitt mit seinem Lymphabflußgebiet entfernt [62]. Bei Leber- und/oder Lungenmetastasen ist im Einzelfall zu entscheiden ob die Metastasen zusammen mit dem Primärtumor oder in einer zweiten Operation später reseziert werden sollen [62]. Ist wegen eines nicht resektablen Tumors, ausgedehnter Metastasierung oder einem schlechten Allgemeinzustand ein kuratives Vorgehen nicht möglich, so ist eine palliative Operation vorzunehmen [62]. Der Tumor wird dabei knapp im Gesunden reseziert um Komplikationen wie Blutungen, Tumorzerfall, Perforation oder Ileus (Darmverschluss) vorzubeugen. Als letzte Möglichkeit, insbesondere bei drohendem Ileus, bleibt die Anlage eines Bypass oder eines vorgeschalteten Anus praeter (künstlicher Darmausgang). Zur Palliativbehandlung stehen neben chirurgischen Maßnahmen auch endoskopische, strahlentherapeutische, chemotherapeutische, medikamentöse und interventionell radiologische Maßnahmen zu Verfügung, die individuell und abhängig von der jeweils vorliegenden Situation eingesetzt werden [62].

2.2. Primäre und sekundäre Lebertumore

2.2.1. Lebermetastasen kolorektaler und anderer Karzinome

Die Leber ist das häufigste Zielorgan für Karzinommetastasen [63]. Vor allem Karzinome des Gastrointestinaltraktes befallen die Leber, da das venöse Blut der gastrointestinalen Organe über die Pfortader zuerst in die Leber gelangt [54,55]. Die überwiegende Zahl der malignen Geschwülste der Leber sind Metastasen [64]. Aus dem Leberregister des Institutes für Pathologie der Universität Köln geht hervor, dass Metastasen solider Tumore 45% aller in der Leber diagnostizierten Neoplasien darstellen [64]. An zweiter Stelle in der Häufigkeit finden sich Gewebeproben vom primären Leberkarzinom, dem hepatozellulären Karzinom (HCC) der Hepatozyten, mit 28% der Neoplasien [64]. Alle anderen Tumoren oder tumorartigen Neubildungen der Leber sind wesentlich seltener vertreten. Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), auch ein primäres Leberkarzinom, welches von den intrahepatischen Gallenwegen abgeht, macht 4,3% der Neoplasien der Leber aus [64].

Die Prognose und der Verlauf einer malignen Tumorerkrankung werden wesentlich durch das Vorhandensein bzw. das Neuauftreten von Metastasen in Organen wie Leber oder Lunge bestimmt [3]. Bei Überschreiten der Tumorlast in der Leber oder dem Befall wichtiger hepatischer Versorgungsstrukturen kann es infolge eines Organversagens zu einem letalen Ausgang kommen [65]. Daher ist die Früherkennung, Therapie und Nachsorge von Lebermetastasen ein wichtiger Faktor für die Behandlung von malignen Erkrankungen.

In Studien, die den Spontanverlauf bei Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome betrachten, liegt die mittlere Überlebenszeit bei 7,5 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 0,9% angegeben [3,58]. Patienten mit nicht-kolorektalem Tumor und unbehandelten Lebermetastasen zeigen in einer Studie von Jaffe et al. ein medianes Überleben von nur 2,5 Monaten [66]. Die Lebenserwartung bei differierenden Primärtumoren hängt unter anderem vom unterschiedlichen Streuungsverhalten der malignen Erkrankungen ab. Daher richtet sich auch die therapeutische Strategie bei Lebermetastasen nach der Primärerkrankung [65]. Im Unterschied zum Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinom, bei denen eine Lebermetastasierung ein Hinweis für eine Generalisierung der Tumorerkrankung sein kann, ist die Leber für das Pankreas- als auch für das kolorektale Karzinom häufig einziger Ort einer hämatogenen Metastasenbildung [52].

2.2.2. Therapie der Lebermetastasen

Nach wie vor gilt im Falle einer hepatischen Metastasierung die chirurgische Leberteilresektion als Goldstandard mit einem potentiell kurativen Ansatz [4]. Es kommen jedoch bisher nur 10-30% aller Metastasenträger für eine chirurgische Resektion in Betracht [5,6]. Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie lassen sich sogar 20-40% der Patienten chirurgisch behandeln [7,8]. Gründe für die geringe Operabilität liegen in der Ausdehnung, der Lage bzw. der lokalen Verteilung von Metastasen, aber auch in einer bestehenden präoperativen Leberinsuffizienz sowie schweren Begleiterkrankungen [13,14]. Eine extrahepatische Metastasierung stellt keine absolute Kontraindikation zur Leberteilresektion dar [15]. Die Indikationsstellung beschränkt sich demnach auf Patienten mit folgenden Kriterien [13,14]:

- Vollständige Resektion des Primärtumors (R0-Resektion)
- Erreichbarkeit einer R0-Situation
- Ausreichende, funktionelle Leberreserve nach Erreichen einer R0-Situation
- Zwei benachbarte Lebersegmente können mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung erhalten bleiben
- Keine Leberzirrhose oder Leberinsuffizienz (Child B + C)
- Generelle Operabilität des Patienten (Begleiterkrankungen)

Die Prognose wird durch das Alter des Patienten, Primärtumorstadium, Lymphknotenstatus des Primärtumors, tumorfreies Zeitintervall zwischen Resektion und Rezidiv, Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen bestimmt [67,68]. Ebenso ist der präoperative CEA-Wert (Carcinoembryonales Antigen – Tumormarker im Serum) sowie ein tumorfreier Resektionsrand (<1cm) ein entscheidender Prognosefaktor [67,68]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Resektion beträgt je nach Literaturangaben 24 bis 38 Prozent [9,10,11,12]. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 28 und 46 Monaten [9,10,11,12].

Nach Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms kommt es in 60-70% der Fälle zu einem Rezidiv [69,70]. Aufgrund der hohen intrahepatischen Rezidivrate wurde die adjuvante Chemotherapie (Therapie nach vollständiger operativer Entfernung aller erkennbaren Tumoranteile) nach kurativer Leberteilresektion untersucht [71,72,73]. Leider konnte in keiner der Studien ein signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten einer adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Leberteilresektion nachgewiesen werden [71,72,73]. Die heute zur palliativen, systemischen Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms eingesetzten Zytostatika sind in erster Linie: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan und Capecitabin. Die Kombinationen der Zytostatika und der Applikationszyklus werden in Chemotherapie-Protokollen wie z.B. dem AIO-, FolFox-, FolFiri-, CapOx- oder Caplri-Schema festgelegt.

Aufgrund der unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten wurden neben der Resektion und Chemotherapie noch lokale Behandlungsverfahren mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Devitalisierung von Lebermetastasen untersucht. Dazu gehören die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Kryotherapie, die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Radiofrequenzablation (RFA). Die Besonderheit dieser

Verfahren besteht darin, dass auf die eigentliche Entfernung des Tumors verzichtet wird und dieser in situ verbleibt.

Bei der TACE macht man es sich zu Nutzen, dass die Lebermetastasen hauptsächlich arteriell versorgt werden, während das extratumorale Lebergewebe eine portalvenöse Blutversorgung erfährt [74]. Nach einer selektiven Sondierung des tumorversorgenden Astes der A. hepatica wird eine ölige Jod-Emulsion (z.B. Lipiodol) in Kombination mit einem Zytostatikum (z.B. Cisplatin) appliziert. Das verursacht eine ischämische und zytotoxische Schädigung der Metastase.

Bei der Kryotherapie handelt es sich um ein hypothermes Ablationsverfahren. Durch das Einbringen von Kryosonden, in denen ein Kryogen (Flüssigstickstoff oder Argongas) zirkuliert, können Temperaturen von bis zu -190°C im Zielgewebe erreicht werden. Der anschließende Auftauprozess führt zu irreversiblen Zellschädigungen durch Rupturen von Zellmembranen und kleinen Blutgefäßen und einer Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extrazellulär mit daraus resultierender Hypoxie [75,76].

Die Methode der laserinduzierten Thermoablation beschrieb Brown erstmals 1983 [19]. Die LITT ist ein minimal-invasives hypothermes Ablationsverfahren zur Behandlung von malignen und benignen Tumoren innerhalb unterschiedlicher Organe. Die malignen Tumorzellen weisen im Gegensatz zu gesunden Zellen eine signifikant höhere Sensibilität gegenüber dem Laserlicht auf [65,77]. Das ist auf ihren veränderten Stoffwechselstatus mit ausgeprägter Hypoxie und einem verringerten pH-Wert zurückzuführen [65,77]. Die LITT kann perkutan oder auch offen chirurgisch (per Laparotomie) erfolgen. Über eine Quarzfaser als Lichtwellenleiter, wird das Laserlicht mit 20-28 Watt über 15-20 Minuten direkt in das Tumorgewebe appliziert. Das Laserlicht wird in Abhängigkeit von der Wellenlänge und den spezifischen optischen und thermischen Gewebeeigenschaften zu unterschiedlichen Anteilen gestreut, reflektiert und absorbiert. Durch die Absorption der Photonen kommt es zu einer lokalen Erwärmung im bestrahlten Zielgewebe. Das Laserlicht ruft in Abhängigkeit von der erzeugten Wärme unterschiedliche Reaktionen im Gewebe hervor [78].

Temperatur (°C)	Gewebeeffekte
37-42°	Keine irreversiblen Gewebeschäden
42-45°	Enzyminduktion, Ödemausbildung, Membranauflockerung und in Abhängigkeit von der Zeit Zelltod
60°	Proteindenaturierung, beginnende Koagulation und Nekrose
80°	Kollagendenaturierung, Membrandefekte
100°	Trocknung
über 150°	Karbonisierung
über 300°	Verdampfung, Vergasung

Tab. 2: Laserwirkung in Abhängigkeit von der Temperatur

Für die laserinduzierte Thermotheapie werden Laser des nahen Infrarot-Bereichs verwendet, die eine vergleichsweise hohe Eindringtiefe der Photonen und die Möglichkeit der problemlosen Strahlungsübertragung durch Lichtleiter haben [65]. Am häufigsten wird zur Ablation der Nd:YAG – Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit einer Wellenlänge von 1064 nm verwendet. Dieses Laserlicht hat im Gewebe eine hohe Eindringtiefe, ein optimales Streuverhalten und gute Koagulationseigenschaften [79].

Eine Karbonisierung (Verkohlung) des Gewebes muss unbedingt vermieden werden, da die „Verkohlung“ die Migration der Photonen in der Tiefe des Gewebes durch Absorption verhindert und somit die Koagulationszone (Ablationszone) stark limitiert [78,80]. Es werden daher für die LITT Temperaturen zwischen 50 und 100°C gewählt, um einen sicheren Zelluntergang im Zielgewebe zu erreichen und um eine Karbonisierung zu vermeiden [80]. Heutzutage werden zur Vermeidung von Karbonisation am Rand der Quarzfaser wassergekühlte, transparente Teflonkatheter eingesetzt, die durch Direktpunktion in den Tumor eingebracht werden [20,80].

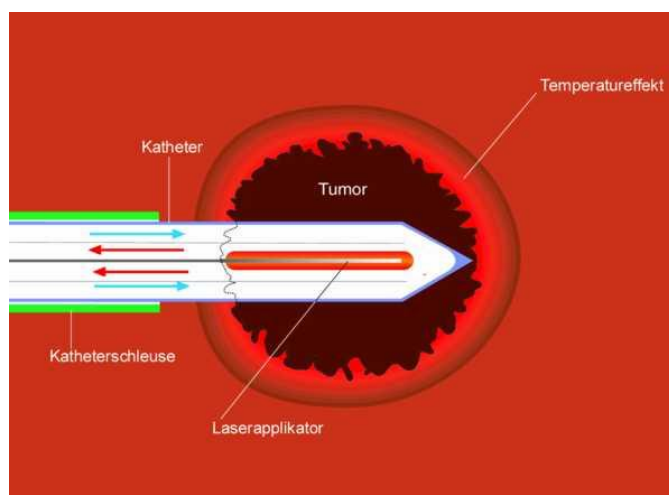


Abb.1: Schematischer Aufbau eines intern gekühlten Applikators (blauer Pfeil - Zufluss; roter Pfeil- Abfluss)

Für die erfolgreiche klinische Anwendung der LITT ist das Erreichen eines ausreichend großen Nekrosevolumens von entscheidender Bedeutung. Unter anderem ist dies abhängig von der Wellenlänge, der Energie und der Einwirkzeit des Laserlichts, den optischen und thermischen Eigenschaften des zu therapierenden Gewebes, sowie dem Applikator-Design. Es wurden unterschiedliche Applikatorsysteme zur optimalen Energieverteilung im Zielvolumen entwickelt, welche am Ende der Quarzfasern montiert sind und die geometrische Form der Abstrahlung des Lasers in das Gewebe bestimmen [78,80]. Bewährt hat sich der Diffuser-Tip-Applikator mit einer internen Wasserkühlung und einem thermostabilen Hüllkatheter.

Einen wesentlichen Faktor für den Erfolg der LITT stellt auch die korrekte Platzierung des Applikatorsystems im Zielgewebe dar. Spitzige Applikatoren sind im Gegensatz zu runden Applikatoren besser zu positionieren, allerdings kann es in der Nähe von sensiblen anatomischen Strukturen (z.B. Zwerchfell, große Gefäße) zu Perforationen kommen [81]. Durch die Benutzung eines runden Applikatorsystems verringert sich aufgrund des Wegfalls der Spitze (0,5-1 cm mehr bei spitzigen Applikatorsystemen) der Totraum (1 cm) und eine bessere Positionierung des Lasers in der Mitte des Zielgewebes ist möglich [81]. Das führt zu einer sicheren Ablation und zu besseren Ergebnissen. Die Applikatorspitze ist je nach Laserapplikationssystem rund oder spitz. Die Anwendung ergibt sich aus der Lokalisation des zu abladierenden Gewebes [81]. Um das gesamte Tumolvolumen mit der Nekrosezone zu erfassen, kann neben der Mono-Applikator-Technik auch eine Multi-Applikator-Technik angewandt werden. Dabei werden 2 bis 4 Applikatoren parallel gelegt und simultan betrieben. Tumoren ab 2 cm Größe sollten mit mehreren Applikatoren behandelt werden, jedoch können Tumoren über 5 cm Durchmesser auch mit mehreren Applikatoren nicht mit einem ausreichendem Sicherheitsabstand ablatiert werden [20]. Der Sicherheitsabstand sollte nach onkologischen Kriterien sowohl bei der Mono- als auch bei der Multi-Applikator-Technik 10 mm betragen [20].

Zusätzlich kann durch eine vaskuläre Okklusion, d.h. eine Unterbrechung der Leberperfusion, durch einen selektiven Verschluss der Pfortader oder durch einen totalen Perfusionsstopp der Leberarterie (Pringle-Manöver), das Ablationsvolumen vergrößert werden [82,83]. Durch die verminderte, bzw. aufgehobene Blutzirkulation ist der Wärmeabtransport durch das Blut begrenzt, was zu einem

signifikant größeren Nekrosevolumen führt [82,83]. Die Effektivität dieser Methode ist auf eine Reduzierung des „heat sink effects“ zurückzuführen, bei dem eine Kühlung durch vaskuläre Strukturen erfolgt.

Die LITT erfolgt unter magnetresonanztomographischer-Kontrolle (MRT-Kontrolle). Das MRT stellt das optimale bildgebende Verfahren zum Therapiemonitoring der LITT dar. Verantwortlich hierfür sind die Abbildungsmöglichkeit und der hohe Weichteilkontrast des MRTs. Insbesondere die laserinduzierte Thermotherapie im Bereich sensibler Strukturen wie dem Leberrand, großen Gefäßen und Gallengängen sowie dem Zwerchfell erfordert eine Echtzeitthermometrie, um den Temperatureffekt zu visualisieren und so schwerwiegende Komplikationen zu verhindern.

Die Kriterien für den klinischen Einsatz LITT bei malignen Lebertumoren sind laut Literatur [21]:

- weniger als 5 intrahepatische Metastasen
- maximaler Metastasendurchmesser von 5 cm
- keine extrahepatische Metastasierung
- R0-Resektion des Primärtumors.

Bei der Radiofrequenzablation handelt es sich um ein hypothermes Ablationsverfahren, bei dem die lokale Gewebeerhitzung durch einen hochfrequenten Wechselstrom erzeugt wird. Die RFA erfolgt perkutan oder offen chirurgisch (per Laparotomie). Es werden dabei eine oder mehrere Nadelelektroden (Sonden) im Zielgewebe platziert und auf der Hautoberfläche werden eine oder mehrere Neutralelektoden angebracht. Ein Wechselstrom von 300-500 kHz wird zwischen den Elektroden angelegt. Der Wechselstrom führt über Ionenbewegung zur Bildung von Friktionswärme, die sich je nach Design des Applikators im Gewebe ausbreitet und eine lokale Koagulation verursacht [84]. Die Nekrosezone nach RFA ist abhängig von der Stromstärke, der Nadelelektrode, der Applikationszeit, der Hitzeausdehnung im Gewebe und der Kühlung durch die Perfusion (Konvektion) [84,85]. Die therapeutische Zieltemperatur in dem zu abladierenden pathologischen Gewebe sollte zwischen 65 bis 100°C liegen, um eine komplette Tumordestruktion zu erreichen [84,85]. Werden Temperaturen von 90°C und mehr zu schnell erreicht, wird die Größe der Nekrose durch den Prozess der

Karbonisation limitiert [84]. Dieser unerwünschte Effekt kann durch Kühlung der Elektodenspitze reduziert werden [84]. Es stehen heute monopolare und bipolare Applikatoren mit verschiedenen Elektrodendesigns sowie offen und geschlossen gekühlte Systeme zur Verfügung. Die RFA erfolgt unter computertomographischer (CT-) oder sonographischer Kontrolle, da eine MRT-Echtzeitvisualisierung wie bei der LITT aufgrund fehlender MRT-Kompatibilität der bisher genutzten RF-Systeme nicht möglich ist.

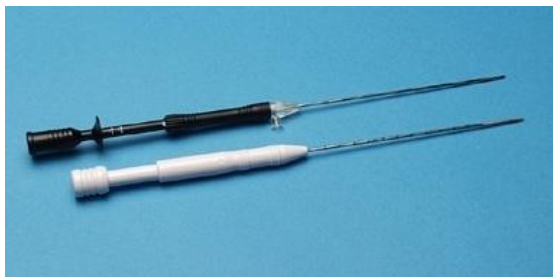


Abb. 2: zwei Radiofrequenzsonden

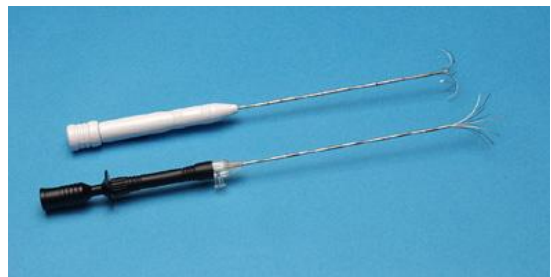


Abb.3: zwei Radiofrequenzsonden im ausgefahrenen Zustand

2.3. Osteoid-Osteom

2.3.1 Epidemiologie des Osteoid-Osteoms

Das Osteoid-Osteom, erstmals von Jaffee im Jahr 1935 als eigene Entität beschrieben, ist ein gutartiger osteoblastischer Tumor [86].

Beim Osteoid-Osteom handelt es sich um einen relativ häufigen, benignen Knochentumor (ca. 12% aller gutartigen Knochentumore), der durch einen geringen Durchmesser (meist unter 1cm, nicht größer als 2cm) und durch eine scharf abgegrenzte Sklerosezone aus reaktiver Knochenneubildung charakterisiert ist [86,87,88,89]. Das männliche Geschlecht ist zwei- bis dreifach so häufig betroffen wie das weibliche [86,87,88,89]. Das Osteoid-Osteom tritt zu 75% bei Kindern und jungen Erwachsenen zwischen 5 und 25 Jahren auf [24].

2.3.2. Pathogenese des Osteoid-Osteoms

Unter einem Osteoid-Osteom versteht man einen Tumor, der von den Osteoblasten ausgeht. Er tritt mit einer Häufigkeit von über 50% bevorzugt in der Kortikalis der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten auf, insbesondere in der Tibia und dem Femur [89]. Im Zentrum des Tumors befindet sich der sogenannte Nidus, bestehend aus Osteoid, welches zirkulär von neuronalen und arteriellen Strukturen umgeben wird [90]. Die vermehrten, neuronalen Zellen sind der Auslöser für die typische Schmerzsymptomatik des Osteoid-Osteoms. Der Schmerz ist belastungsunabhängig, in Ruhe und bei Nacht intensiver und lässt sich mit der Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika ausschalten. Die Schmerzursache wird der Prostaglandinsynthese im Nidus zugeschrieben [91].

2.3.3. Therapie des Osteoid-Osteoms

Die Behandlung des Osteoid-Osteoms ist vielfältig. Einige Autoren empfehlen die chronische medikamentöse Behandlung mit Acetylsalicylat oder nicht-steroidalen Antiphlogistika, obwohl eine anhaltende medikamentöse Therapie Nachteile hinsichtlich mannigfacher Nebenwirkungen hat [92]. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Schmerzmittelabusus, mögliche Knochen- und Gelenkdeformationen durch das Osteoid-Osteom und eine fehlende Diagnosesicherung [92].

Der Therapie-Goldstandard des Osteoid-Osteoms war in der Vergangenheit die offen chirurgische Resektion mit intraläsionalen, marginalen oder weiten („en-bloc“) Resektionsrändern [87,90,93]. Bei diesen offen chirurgischen Verfahren war der Nidus oft schwer zu lokalisieren, so dass es zu einer Ausweitung der Resektion kommen konnte. Die Ausweitung der Resektion verlängerte die postoperative Rehabilitation nach dem chirurgischen Eingriff [87]. Der erneute Schmerzauftritt nach inkompletter Resektion trat in 12% der Fälle auf [94]. Die traditionellen Verfahren, wie die weite oder marginale Resektion zeigen gute Langzeitergebnisse (Rezidivraten von 0-9%) für die Heilung des Osteoid-Osteoms, wobei das Operationstrauma und der Knochendefekt für den Patienten durch eine verlängerte Rehabilitation starke funktionelle und berufliche Einbußen mit sich bringt [87,95]. Mittlerweile setzen sich zunehmend minimal-invasive

Verfahren zur Behandlung des Osteoid-Osteoms durch. Hierzu gehören unter anderem die CT-gesteuerte perkutane Anbohrung mit und ohne Alkoholinstillation sowie die CT-gesteuerte perkutane Thermokoagulation durch Radiofrequenzablation oder Laserstrahlen [90,96,97,98,99]. Der Erfolg der CT-gesteuerten Anbohrung ohne Alkoholinstillation liegt bei 77-100% der Fälle [99,100]. Assoun et al. empfehlen nach der Verwendung kleiner Bohrer mit einer Äthanolinjektion den Bohrkanal zu spülen, um zurückgebliebene Nidusreste zu sklerosieren, da es nach Verwendung kleiner Bohrer zu einem signifikanten Anstieg an Rezidiven gekommen ist [90,100]. Ein entscheidender Nachteil der Anbohrung ist der große Knochensubstanzverlust, der vor allem in kleinen Knochen z.B. Hand- und Fußbereich, Tibia und Fibula zu Problemen führt [90,100]. Die Komplikationen des großen Substanzverlustes sind Frakturen, ein größeres Operationstrauma und eine verlängerte postoperative Rehabilitation.

Bei den offen chirurgischen Verfahren war es bisher nicht möglich den Nidus intraoperativ genau zu lokalisieren, ihn dann komplett zu entfernen und dabei so wenig Knochen wie möglich zu resezierern. Mit unterschiedlichen Markierungsmethoden versucht man mehr Sicherheit und eine komplette Resektion zu gewährleisten [101]. Trotzdem kann es bei der offen chirurgischen Resektion zu einer Verfehlung des Nidus kommen und somit zu einer inkompletten Resektion mit anschließender Schmerzpersistenz und Rezidiven [94]. Die neueren Therapieverfahren bieten durch die CT-Steuerung eine exakte Lokalisation des Tumors und eine geringere Morbidität aufgrund verminderter Weichteil- und Knochen-traumatisierung [94,97,99,100].

1992 wurde erstmals die CT-gesteuerte Radiofrequenzablation des Osteoid-Osteoms von Rosenthal beschrieben [102]. Dabei wird der Nidus über einen CT-gesteuerten Knochenbohrer beziehungsweise eine Biopsie-Nadel perkutan sondiert und anschließend mit einer RFA-Sonde ablatiert. Ein Bereich von 0,9 bis 1,3 cm kann dabei koaguliert werden [95,102,103]. Anders als bei der offen chirurgischen Resektion oder Anbohrung wird durch den kleinen, knöchernen Zugang, um den Applikator in den Nidus zu führen, weniger Knochen geschädigt. Dadurch behält der Knochen mehr Stabilität und kann sofort nach der Behandlung voll und ohne sportliche Einschränkungen belastet werden [102]. Rezidive können in der Regel nach Thermokoagulation ohne Probleme erneut thermal ablatiert werden [87]. Die LITT erfolgt nach demselben Prinzip der CT-gesteuerten RFA [104].

Als Indikationskriterien gelten für die Thermoablation [87]:

- klassische Schmerzsymptomatik (Ruhe- und Nachtschmerz)
- Ansprechung auf Aspirin oder nichtsteroidale Antirheumatika
- eindeutige radiologische und nuklearmedizinische Diagnose
- Darstellbarkeit im CT
- Erreichbarkeit des Nidus

Ist die Diagnose Osteoid-Osteom nicht eindeutig, sollte auf den perkutanen Eingriff verzichtet werden und je nach Indikation offen chirurgisch mit histologischer Sicherung oder konservativ medikamentös vorgegangen werden [87]. In Bereichen der hinteren Wirbelsäule sollte ebenfalls offen chirurgisch vorgegangen werden, um einen neuronalen Schaden zu vermeiden, da im Umkreis von 1 cm um den Applikator umgebenes Gewebe geschädigt werden kann (z.B. Spinalnerven oder Gefäße) [105].

3. Zielstellung

Die laserinduzierte Thermoablation und die Radiofrequenzablation erlangten in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung bei der Behandlung von benignen Knochen- als auch von primären und sekundären Lebertumoren. Beide Verfahren sind vielseitig einsetzbar und scheinen eine effektive Methode in der interventionell-onkologischen Tumorthherapie zu sein. Gerade im klinischen Alltag, wo zunehmend Situationen entstehen, bei denen im Verlauf der Erkrankung eine lokale Therapie des malignen oder benignen Tumors als sinnvoll und eine chirurgische Resektion als zu risikoreich erachtet wird.

Ziel dieser vorliegenden retrospektiven Arbeit war es, anhand der Auswertung von Patientenakten, ärztlichen Befunden, CT- bzw. MRT-Bildern und dem Kontakt mit den behandelnden Hausärzten die Ergebnisse der LITT und RFA am Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin und Campus Buch Robert-Rössle-Krankenhaus der Charité Berlin zu untersuchen. Beide Therapieverfahren wurden an einem Patientenkollektiv mit benignen Knochentumoren und mit primären oder sekundären Lebertumoren mit kurativer als auch palliativer Intention angewandt. Die beiden Therapieverfahren sollten hinsichtlich ihrer Effektivität und prognostischen Relevanz untersucht werden. Die Effektivität der LITT und RFA lässt sich anhand verschiedener Parameter bestimmen. In dieser Studie wurde sie in Form der Überlebenszeit der Patienten und des Auftretens eines Progresses ermittelt. Die Effizienz der Metastasentherapie durch die thermoablativen Verfahren basiert auf einer Vielzahl von Faktoren, wie dem zugrunde liegenden Primärtumor (kolorektales Karzinom oder anderer Primärtumor), vorangegangene oder begleitende Therapien, Metastasierungsstatus zum Zeitpunkt der Ablation (Anzahl und Größe der Metastasen) und das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen.

Um therapierrelevante Aussagen im Bezug auf LITT und RFA bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren treffen zu können wurden diese Patienten, abhängig von den folgenden Faktoren, in unterschiedliche Gruppen unterteilt und dann miteinander verglichen:

- Primärtumorentität
- Vortherapie
- Indikation
- Anzahl der Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Thermoablation
- Metastasengröße
- Vollständigkeit der Ablation

Mit Hilfe einer statistischen Analyse sollten die oben aufgeführten Gruppen untersucht und folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gab es relevante Unterschiede in der Überlebenszeit nach erfolgter Thermoablation innerhalb der einzelnen Gruppen?
2. Sind die Ergebnisse unserer Untersuchung bezüglich der oben genannten Punkte mit denen aus anderen Arbeitsgruppen vergleichbar?
3. Können mit der LITT und RFA bessere Effektivitäts-, Überlebens- und Tumorprogressionsraten erreicht werden als mit andere Methoden?
4. Können mit der LITT und RFA ähnliche Überlebenszeiten erreicht werden, wie nach einer chirurgischen Resektion?

Im Bezug auf die LITT und RFA bei der Behandlung von Patienten mit einem Osteoid-Osteom sollte die Effektivitätsrate errechnet werden und mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. Zudem sollte ermittelt werden, ob ein Unterschied in der Anwendung mit der LITT oder RFA besteht.

4. Patienten und Methoden

In dieser retrospektiven Arbeit wurden LITT- und RFA-Therapien ausgewertet, die vom März 2000 bis Mai 2005 bei Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren als auch bei Patienten mit Osteoid-Osteom erzielt wurden. Die Therapien in der Klinik und Poliklinik für Strahlenheilkunde, CampusVirchow-Klinikum der Charité und Campus Buch Robert-Rössle-Krankenhaus der Charité durchgeführt. Der Umfang der pro Patient erhobenen Daten variierte innerhalb des Kollektivs, abhängig von dem behandelnden Arzt und der Dokumentation, der Bereitschaft der Patienten an einem Tumornachsorgeprogramm teilzunehmen, der Häufigkeit und Regelmäßigkeit der Konsultationen und der Kooperation mit den behandelnden Hausärzten.

Das Follow-up (Zeit zwischen Operationsdatum und der letzten Nachsorge/Ausscheiden aus der Nachsorge/Tod) der Patienten mit malignem Leberbefall erstreckte sich bis November 2005, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit 39 Monate (3,4 Jahre) und die mediane Nachbeobachtungszeit 42 Monate (3,7 Jahre) betrug. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem Osteoid-Osteom fiel deutlich kürzer aus und betrug 15 Monate mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten.

4.1. Patientengut

Im Zeitraum vom März 2000 bis zum Mai 2005 wurden 114 Patienten der laserinduzierten Thermotherapie und der Radiofrequenzablation zugeführt. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt. Die Gruppe 1 bestand aus 95 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren und die Gruppe 2 bestand aus 19 Patienten mit jeweils einem Osteoid-Osteom.

4.1.1. Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren

Das Patientenkollektiv der Gruppe 1 bestand aus 67 Männern und 28 Frauen.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Thermotheapie betrug in der Gruppe mit malignem Tumorbefall 63,7 Jahre (min. 37 - max. 83 Jahre) (Abb. 4).

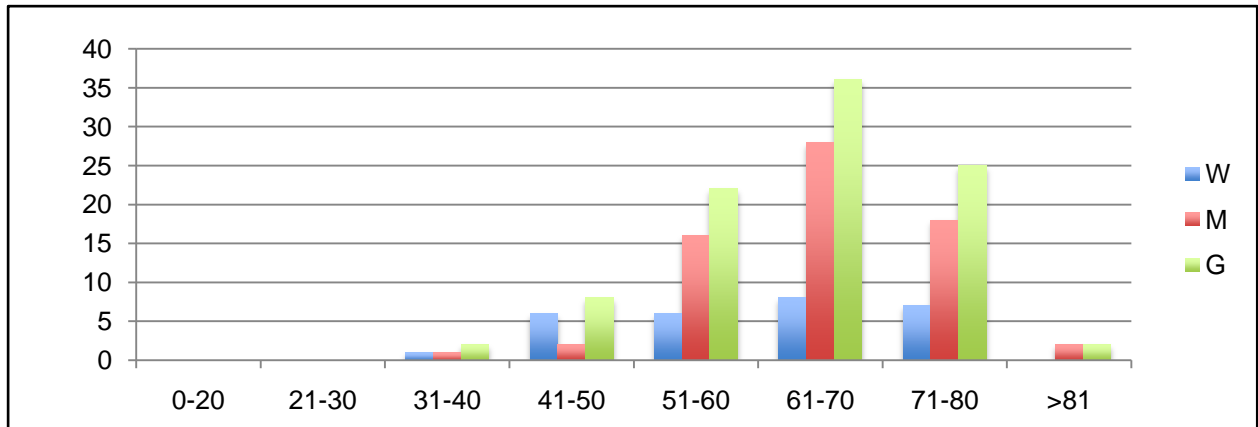


Abb.4: Altersverteilung der Gruppe 1 (W = ♀; M = ♂; G =Gesamt ♀ u. ♂)

56/95 (58,9%) Patienten hatten laut Anamnese ein zuvor diagnostiziertes und therapiertes kolorektales Karzinom als Primärtumor. Bei den anderen 39/95 (41,1%) Patienten lagen andere Primärtumore vor: 8 Patienten hatten ein hepatozelluläres Karzinom, 8 ein Pankreaskarzinom, 5 ein cholangiozelluläres Karzinom, 4 ein Mammakarzinom, 2 einen gastrointestinalen Stromatumor, 2 ein Leiomyosarkom und jeweils 1 Patient ein Histiozytom, ein Liposarkom, ein Tonsillienkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, ein Hämangioepitheliom, ein Aderhautmelanom, ein Nierenzellkarzinom, ein Adenokarzinom des Duedenums, ein Prostatakarzinom und einen unbekanntem Primärtumor.

Insgesamt wurden bei den 95 Patienten der Gruppe 1 311 primäre oder sekundäre Lebertumore in 208 Therapiesitzungen abladiert. Bei 23/95 Patienten konnten 45 der 311 Metastasen in einer Sitzung vollständig abladiert werden. 14/95 Patienten mit 35 Metastasen mussten einer zweiten und 7/95 Patienten mit 25 Metastasen mussten einer dritten Therapiesitzung bis zur kompletten Ablation unterzogen werden. Bei 15/95 Patienten traten im Follow-up 68 Rezidive und/oder neue Lebermetastasen auf, die in weiteren Therapiesitzungen vollständig abladiert werden konnten. Diese 59/95 Patienten galten in der Gesamtbewertung als komplett abladiert, da die Metastasen vollständig abladiert wurden und alle Metastasen behandelt wurden.

36/95 Patienten galten in der Gesamtbewertung als inkomplett abladiert, da entweder die Metastasen während der Ablation nicht vollständig entfernt wurden oder es innerhalb des selben Gebietes zu einem erneuten Tumorwachstum kam. Ebenso wurde die Ablation im Gesamten als inkomplett gewertet wenn weitere Metastasen im behandelten Organ zurück geblieben waren. Von den 36 Patienten wurden bei 16/95 Patienten 40 Metastasen vollständig und 33 Metastasen unvollständig abladiert. 17/95 Patienten mit 51 Metastasen konnten nicht vollständig abladiert werden. Bei 3/95 Patienten mit 14 Metastasen kam es zu einer kompletten Ablation, doch durch ein erneutes Tumorwachstum, innerhalb des selben Gebietes, wurden diese Patienten in der Gesamtbewertung als inkomplett abladiert gewertet.

Von den hier beschriebenen 95 Patienten hatten 22 (23,14%) eine Metastase, 22 (23,14%) zwei Metastasen, 18 (18,94%) drei Metastasen, 15 (15,78%) vier Metastasen und 18 (18,94%) insgesamt fünf oder mehr Metastasen während des gesamten Beobachtungszeitraums. Patienten mit mehr als fünf Metastasen wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten mit extrahepatischen, metastatischen Manifestationen.

Die Größe der therapierten Metastasen lag zwischen < 1 cm und 9 cm Durchmesser. 40 (12,8%) Metastasen waren kleiner als 1 cm, 179 (57,5%) hatten einen Durchmesser zwischen 1 und 1,9 cm, 46 (14,8%) maßen zwischen 2 und 2,9 cm, 25 (8%) zwischen 3 und 3,9 cm, 11 (3,5%) zwischen 4 und 4,9 cm und 11 (3,5%) Metastasen 5 und mehr cm. Patienten mit Metastasen über 5 cm Größe wurden von der Thermoablation nicht ausgeschlossen.

Alle Patienten der Gruppe 1 galten zu Beginn der Thermoablation nach aktuellem Stand der Medizin als austerapiert. Die chirurgischen Resektionsverfahren und Chemotherapien waren ausgeschöpft. Weder für die bereits teilresezierten Patienten noch für die nicht voroperierten Patienten standen operative Optionen zur Verfügung.

4.1.2. Patienten mit einem Osteoid-Osteom

Das Patientenkollektiv der Gruppe 2 bestand aus 12 Männern und 7 Frauen.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Thermotheapie betrug in der Gruppe mit Osteoid-Osteom 20,1 Jahre (min. 13 - max. 55 Jahre) (Abb. 5).

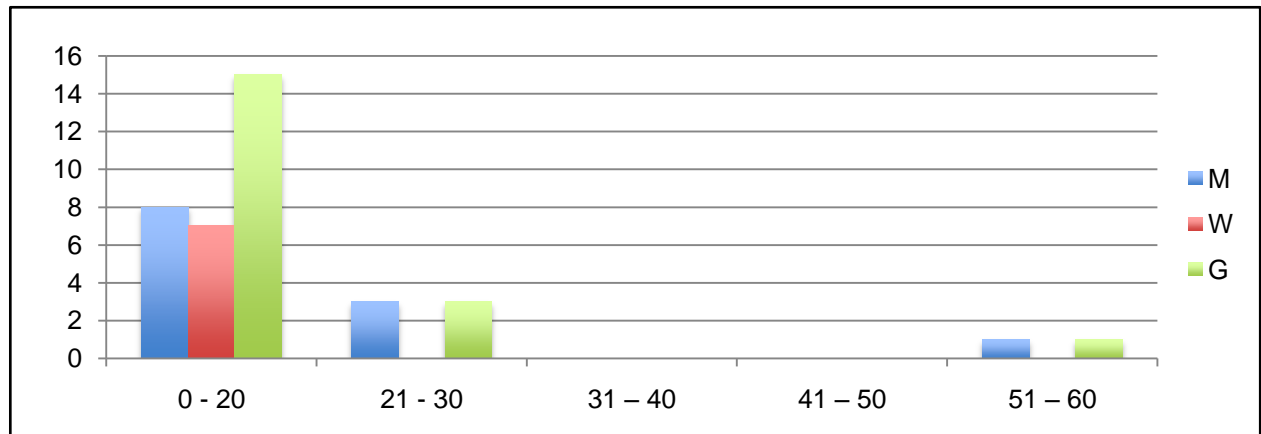


Abb.5: Altersverteilung der Gruppe 2 (W = ♀; M = ♂; G =Gesamt ♀ u. ♂)

Bei den 19 Patienten der Gruppe 2 wurden insgesamt 19 Osteoid-Osteome in 22 Therapiesitzungen komplett ablatiert. Eine vollständige Ablation in der ersten Therapiesitzung konnte bei 16 Patienten erreicht werden. Bei 3 Patienten trat ein Rezidiv nach 3 bzw. 9 Monaten auf und konnte dann in einer zweiten Therapiesitzung vollständig ablatiert werden.

Im untersuchten Patientengut kam das Osteoid-Osteom am häufigsten am Femur (n=7) und an der Tibia (n=8) vor; in jeweils zwei Fällen war die Fibula (n=2) und der Humerus (n=2) betroffen. Die Größe der therapierten benignen Knochentumore lag zwischen 0,5 und 2,5 cm Durchmesser.

4.2. Methoden

4.2.1. Datenerhebung

Zur Erhebung der verarbeiteten Daten wurden die verfügbaren Krankenakten und die prä- und postinterventionelle Bildgebung gesichtet, zudem wurden Telefonate mit den behandelnden Ärzten geführt. Die Daten wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet.

- Alter
- Geschlecht
- Primärtumor
 - Zeitpunkt der Erstdiagnose
 - TNM-Klassifikation
 - Therapie
- Metastasen
 - Erstdiagnose
 - Neoadjuvante oder adjuvante Therapie
 - Anzahl
 - Größe
- Thermotherapie (LITT und RFA)
 - Zeitpunkt
 - Ergebnisse der Kontrolluntersuchung
 - komplette oder partielle Ablation nach 24h im LITT/RFA - Areal
- Verlauf
 - Zeitpunkt der Metastasenrezidive (Progress)
 - Art der Rezidive (intrahepatisch/extrahepatisch)
 - Anzahl der Rezidive im behandelten LITT/RFA – Areal (inkomplette Ablation)
 - Anzahl neu aufgetretener intrahepatischer Metastasen (in anderen Segmenten)
 - Anzahl neu aufgetretener extrahepatischer Metastasen
 - Nachtherapie (Art und Anzahl)
 - Todeszeitpunkt

4.2.2. Statistische Auswertung

Die Datenerhebung, Dokumentation und Bearbeitung des Datensatzes in Form deskriptiver Statistiken und Diagramme sowie der Erstellung der Kaplan-Meier-Schätzung zu den Überlebensanalysen erfolgte PC – gestützt mit dem Statistik-Programm SPSS für Windows Version 15.0 und mit Microsoft Excel Version 12.0.

4.2.3. Begriffsdefinitionen

Komplette Ablation:

Wurde die Metastase vollständig ablatiert und wurden alle Metastasen behandelt, galt das als komplette Ablation.

Inkomplette Ablation:

Wurde die Metastase während der Ablation nicht vollständig entfernt oder kam es innerhalb desselben Gebietes zu einem erneuten Tumorwachstum, so wurde die Ablation als inkomplett gewertet. Ebenso wurde die Ablation im Gesamten als inkomplett gewertet wenn weitere Metastasen im behandelten Organ nicht therapiert wurden.

Rezidiv:

Fand ein erneutes Tumorwachstum im Bereich oder in nächster Nähe einer als komplett ablatiert geltenden Metastase statt, so wurde das als Rezidiv gewertet.

Progress:

Wurden nach LITT/RFA-Behandlung erneute Metastasen intra- und/oder extrahepatisch nachgewiesen, so wurde das als Progress gewertet.

Neumetastasierung:

Traten nach Thermoablation neue intrahepatische Metastasen auf, die nicht die Kriterien eines Rezidivs erfüllten, so wurde das als Neumetastasierung gewertet.

5. Ergebnisse

5.1. Verteilung der therapierten Metastasen innerhalb der Gruppe 1

Bei 95 Patienten wurden insgesamt 311 hepatische Metastasen mittels laserinduzierter Thermotherapie oder Radiofrequenzablation behandelt. Die Anzahl der Metastasen pro Patient betrug während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 1 und 13 Metastasen. Es wurde dabei nicht zwischen einer zentralen, gefäßnahen oder peripheren Lokalisation in der Leber differenziert. Mehr als 5 Metastasen stellten kein Ausschlusskriterium für die Thermotherapie dar. 22 (23,1%) Patienten hatten während des ganzen Beobachtungszeitraums eine Metastase, 22 (23,1%) hatten zwei Metastasen, 18 (18,9%) hatten drei Metastasen, 15 (15,8%) hatten vier Metastasen und 18 (18,9%) Patienten hatten fünf oder mehr Metastasen (Abbildung 6).

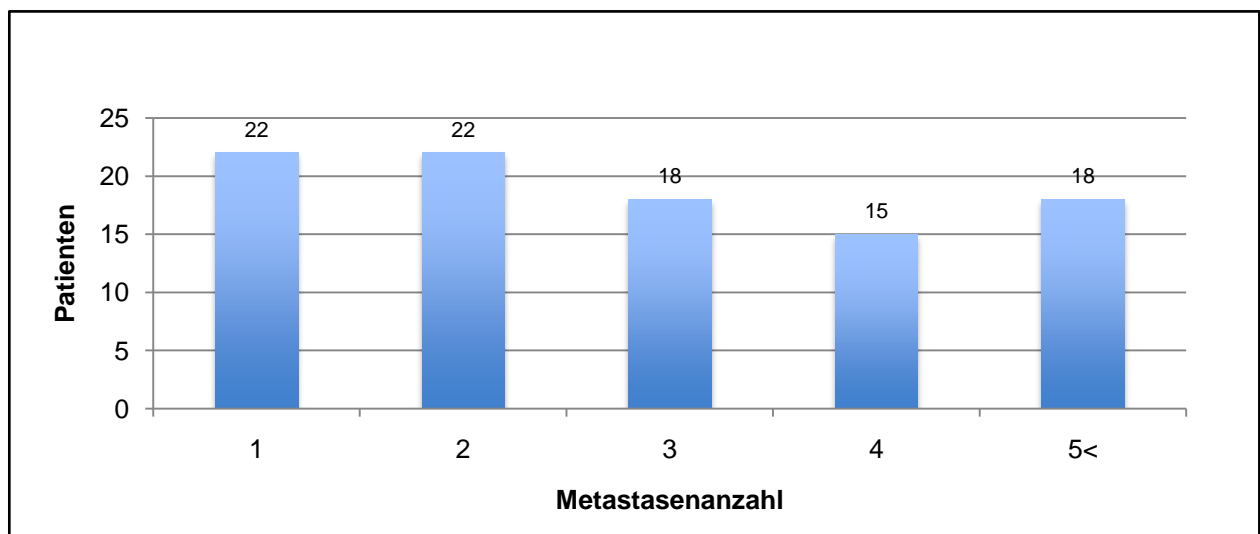


Abb. 6: Metastasenhäufigkeit im Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 208 Therapiesitzungen durchgeführt, die sich wie folgt aufteilen:

- 39 Einzelsitzungen
- 25 Doppelsitzungen
- 20 Dreifachsitzungen
- 6 Vierfachsitzungen
- 6 Fünffachsitzungen oder mehr.

Dabei wurde nicht unterschieden ob Mehrfach Sitzungen notwendig waren um eine komplette Ablation zu erreichen oder ob Mehrfach Sitzungen im Rahmen des Follow-ups durch Rezidive oder Neumetastasierungen notwendig waren.

Von den insgesamt 311 Metastasen wurden 227 Metastasen in 158 Therapiesitzungen komplett abladiert, unabhängig davon ob der Patient in der Gesamtbewertung als komplett oder inkomplett abladiert galt. Das entsprach einer Gesamteffektivitätsrate von 72,98%.

5.2. Verlaufskontrollen

Zur Dokumentation des Verlaufs nach Thermoablation wurden MRT – und zum Teil auch CT – Aufnahmen angefertigt. Im ersten postinterventionellen Jahr erfolgten die Kontrolluntersuchungen alle 3 Monate, anschließend wurden die Intervalle auf 6 Monate ausgedehnt. In Tabelle 3 werden die Beobachtungszeiträume mit entsprechenden Patientenzahlen wiedergegeben.

Beobachtungszeitraum	Von der Erstdiagnose der Metastase	Von der 1. LITT
>5 Jahre	8	8
>4 Jahre	9	7
>3 Jahre	16	18
>2 Jahre	37	27
>1 Jahre	25	35

Tab. 3: Follow-up nach Erstdiagnose der Metastase und LITT

Das Auftreten von Rezidiven oder neuen intra- oder extrahepatischen Metastasen wurde mittels MRT- und CT-Untersuchungen im Rahmen der Kontrollen nach Thermoablation diagnostiziert. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes konnte bei 9/95 (10%) Patienten kein Progress nachgewiesen werden, demnach hatten 86/95 (90%) Patienten einen erneuten malignen Befall. 53/95 (56%) Patienten hatten eine alleinige intrahepatische Metastasierung, 25/95 (26%) Patient hatten sowohl intra- als auch extrahepatische Manifestationen und 8/95 (8%) Patienten zeigten eine alleinige extrahepatische Metastasierung nach Thermoablation (Abbildung 7).

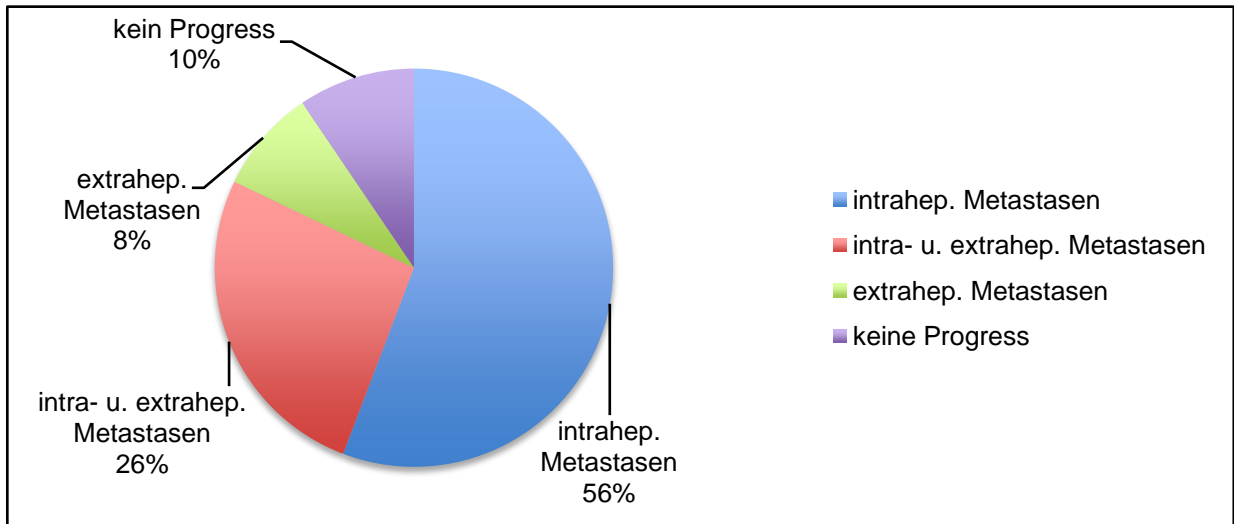


Abb. 7: Darstellung der klinischen Verläufe nach Thermoablation

Außer bei Patienten mit einer alleinigen intrahepatischen Metastasierung wurde bei 27/95 Patienten der Progress in mindestens zwei Organen diagnostiziert.

Das am häufigsten betroffene Organ einer extrahepatischen Neumetastasierung war bei 17 Patienten die Lunge. 10 mal wurden Knochenmetastasen, 6 mal ein Lokalrezidiv des Primärtumors, 3 mal Nebennierenmetastasen und jeweils 1 mal ein Zweitumor und Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. In Tabelle 4 werden die Verläufe der Patienten nach Thermoablation wiedergegeben.

Verlauf	Patientenanzahl	%
Intrahepatische Metastasen	78	62,4%
Lungenmetastasen	17	13,6%
LK-Metastasen	1	0,8%
Nebennierenmetastasen	3	2,4%
Knochenmetastasen	10	8,0%
Zweitumor	1	0,8%
Rezidiv des Primärtumors	6	4,8%
Kein Rezidiv	9	7,2%

Tab. 4: Absolutzahlen und prozentualer Anteil der klinischen Verläufe nach Thermoablation

Das Auftreten der intrahepatischen Metastasen nach Thermoablation, unabhängig davon, ob es sich um ein Rezidiv oder eine Neumanifestation handelte, erfolgte bei 30/95 Patienten nach 3 Monaten zur ersten Kontrolle. Bei 27/95 Patienten trat ein

erneuter intrahepatischer Befall nach 6 Monaten, bei 6/95 Patienten nach 9 Monaten, bei 11/95 Patienten nach 12 Monaten und 4/95 Patienten blieben über 12 Monate Metastasenfrei. Tabelle 5 zeigt den zeitlichen intrahepatischen Progress nach Thermoablation.

Beobachtungszeitraum in Monaten	Patientenanzahl mit Re-Metastasierung der Leber
3 Monate	30
6 Monate	27
9 Monate	6
12 Monate	11
> 12 Monate	4

Tab. 5: Entstehungszeitpunkt von intrahepatischen Metastasen nach Thermoablation

5.3. Vortherapie

Von den 95 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren erhielten 89 mindestens eine Vortherapie vor der Thermoablation. Bei 6 Patienten fehlten diese Angaben, trotzdem gingen diese mit in die Bewertung ein und wurden als Patienten ohne Vortherapie gewertet. Die Therapien teilten sich auf die Patienten wie folgt auf:

- 79 Patienten erhielten eine operative Entfernung des Primärtumors
- 53 Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie
- 26 Patienten erhielten eine Leberteilresektion
- 11 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie
- 7 Patienten erhielten eine Bestrahlung
- 6 Patienten erhielten eine transarterielle Chemoembolisation (TACE)
- 6 Patienten erhielten keine Vortherapie

	Patientenanzahl	% zur Gesamtbehandlung
OP des Primärtumors	79	42,0%
Chemotherapie	53	28,2%
Leberteilresektion	26	13,8%
Radiochemotherapie	11	5,8%
Radiatio	7	3,7%
TACE	6	3,2%
Keine Vortherapie	6	3,2%

Tab. 6: Absolutzahlen und prozentualer Anteil der Vortherapien

Die Kombinationen der unterschiedlichen Vortherapien teilten sich auf die 95 Patienten wie folgt auf:

- 30 (32%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors und systemische Chemotherapie
- 17 (18%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors
- 10 (11%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie und Leberteilresektion
- 5 (5%) Patienten erhielten eine Leberteilresektion
- 4 (4%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie, Leberteilresektion und Radiochemotherapie
- 3 (3%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors und Radiatio
- 3 (3%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors und Radiochemotherapie
- 6 (6%) Patienten erhielten keine Vortherapie

17 (18%) Patienten erhielten eine andere Therapiekombination. Innerhalb dieser Gruppe wurden folgende Therapieformen verzeichnet:

- 2 (2%) Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie
- 2 (2%) Patienten erhielten eine transarterielle Chemoembolisation
- 2 (2%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors und Leberteilresektion
- 2 (2%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie und transarterielle Chemoembolisation
- 2 (2%) Patienten erhielten eine chirurgische Resektion des Primärtumors, Leberteilresektion und eine transarterielle Chemoembolisation
- 1 (1%) Patient erhielt eine Radiatio
- 1 (1%) Patient erhielt eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie und Radiatio
- 1 (1%) Patient erhielt eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie, Leberteilresektion und Radiatio

- 1 (1%) Patient erhielt eine chirurgische Resektion des Primärtumors, Leberteileresektion und Radiochemotherapie
- 1 (1%) Patient erhielt eine chirurgische Resektion des Primärtumors, systemische Chemotherapie, Leberteileresektion, Radiochemotherapie und Radiatio

Insgesamt erhielten 26/95 Patienten als Vortherapie eine Leberteileresektion vor Thermoablation. Die Tabelle 7 zeigt einen Vergleich zwischen der Metastasierungsrate von Patienten mit und ohne Leberteileresektion nach Thermoablation. Patienten mit einer vorangegangenen Leberteileresektion hatten im Gegensatz zu nicht leberteileresezierten Patienten einen tendenziellen Vorteil im Bezug auf die Metastasierungsrate und ihrem zeitlichen Auftreten.

30,8% der Patienten mit Leberteileresektion hatten nach 3 Monaten Rezidive oder neue intrahepatische Metastasen, 23,1% nach 6 Monaten, 11,5% nach 9 Monaten, 3,9% nach 12 Monaten, 11,5% blieben über 12 Monate Metastasenfrei und 19,2% der Patienten entwickelten im gesamten Beobachtungszeitraum keine intrahepatischen Manifestationen. Im Gegensatz dazu entwickelten 31,9% der Patienten ohne Leberteileresektion nach 3 Monaten intrahepatische Manifestationen, 30,4% nach 6 Monaten, 11,6% nach 9 Monaten, 7,3% nach 12 Monaten und nur 1,5% der Patienten blieben über 12 Monate Metastasenfrei. 17,4% der Patienten ohne Leberteileresektion hatten keine intrahepatischen Metastasen nach Thermoablation.

	Leberteileresektion		Keine Leberteileresektion	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
3.Monat	8	30,8%	22	31,9%
6.Monat	6	23,1%	21	30,4%
9.Monat	3	11,5%	8	11,6%
12.Monat	1	3,9%	5	7,3%
>12 Monate frei	3	11,5%	1	1,5%
keine	5	19,2%	12	17,4%
Summe	26	100%	69	100%

Tab. 7: Metastasierungsrate der Leber nach Thermoablation

5.4. Überlebenszeitanalyse

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung wurde die Überlebensdauer des Patientenkollektivs mit primären und sekundären Lebertumoren ausgewertet. Für alle folgenden Kurven gilt der Zeitpunkt der 1. Ablation als Startpunkt der Berechnungen mit Ausnahme der Kurven in Abbildung 10 und 11.

5.4.1. Gesamtüberleben der Patienten mit malignem Leberbefall

Abbildung 8 stellt die Überlebenskurve von den Patienten mit malignem Leberbefall dar.

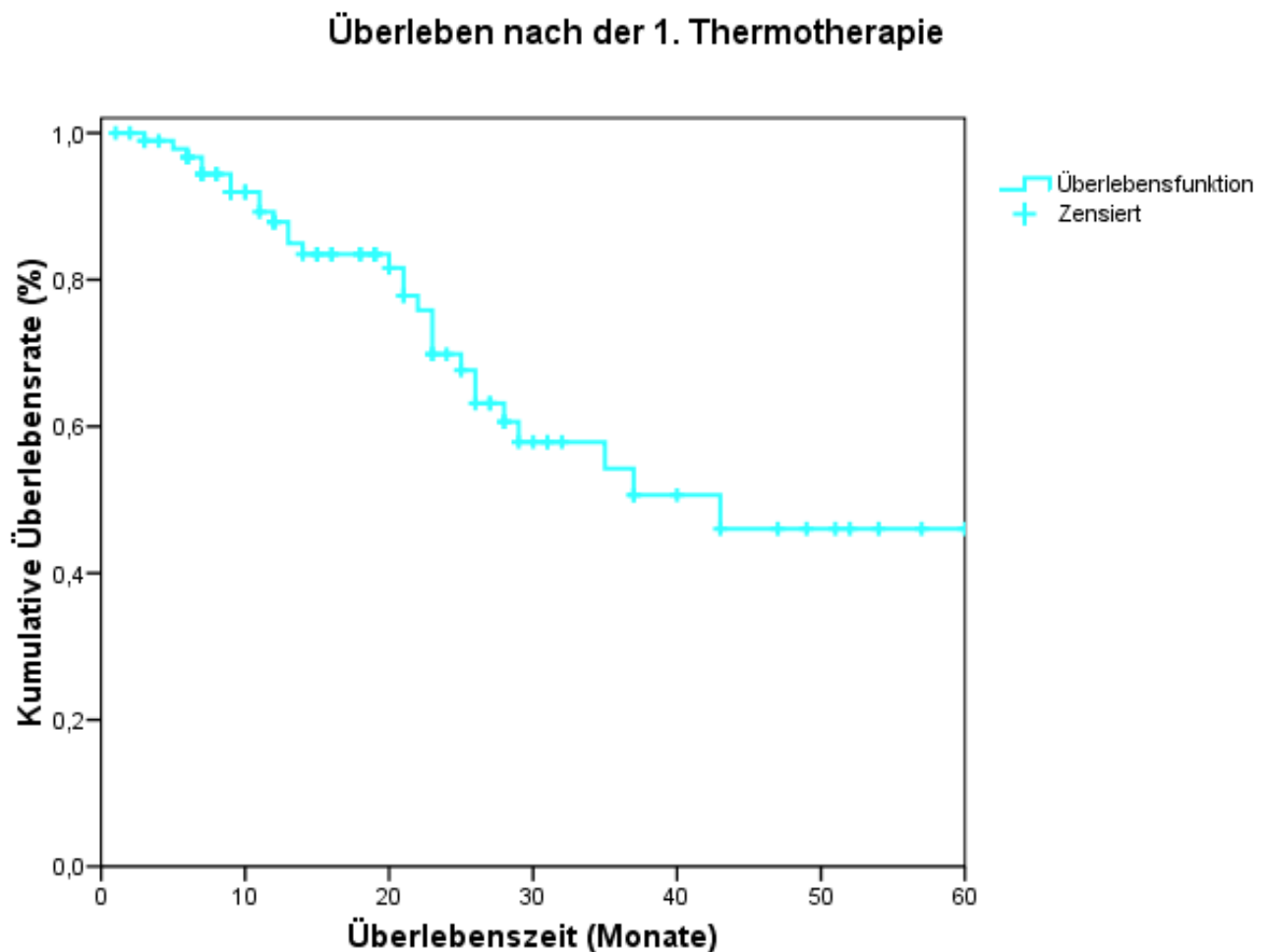


Abb. 8: Überlebenszeitanalyse nach der 1. Ablation

Nach Analyse des Überlebens vom Zeitpunkt der 1. Thermoablation betrug das mittlere

Überleben für die Patienten der Gruppe 1 (n=95) 44 Monate (95% Konfidenzintervall 37 bis 51 Monate, Median 43 Monate).

Nach einem Jahr lebten noch 87,9% der Patienten, nach zwei Jahren 69,8%, nach drei Jahren 54,3% und nach vier Jahren betrug die Überlebenszeit 46% (Tabelle 8).

Überlebensrate	Patienten mit malignem Leberbefall
6 Monate	96,7%
12 Monate	87,9%
18 Monate	83,5%
24 Monate	69,8%
30 Monate	57,9%
36 Monate	54,3%
42 Monate	50,6%
48 Monate	46,0%

Tab. 8: Überlebensraten für Patienten mit malignem Leberbefall beginnend vom Zeitpunkt der 1. Thermoablation

5.4.2. Therapieerfolg der Thermoablation für die Patienten mit malignem Leberbefall

In Abbildung 9 wurden die Überlebenskurven für die Gruppe 1 nach dem Ablationserfolg der Thermoablation differenziert dargestellt. 59/95 Patienten galten in der Gesamtbewertung als komplett abladiert während 36/95 Patienten durch eine nicht vollständige Ablation, durch ein erneutes Tumorwachstum im Ablationsgebiet oder durch zurückgebliebene Metastasen im Organ als inkomplett abladiert galten.

Die Überlebenszeitanalyse zeigte ein mittleres Überleben von 47 Monaten (95% Konfidenzintervall 38 bis 55 Monate) für die als komplett abladiert geltenden Patienten. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einer inkompletten Ablationsbewertung lag bei 33 Monaten (95% Konfidenzintervall 27 bis 40 Monate, Median 35 Monate).

Gesamteffektivität der Thermoablation

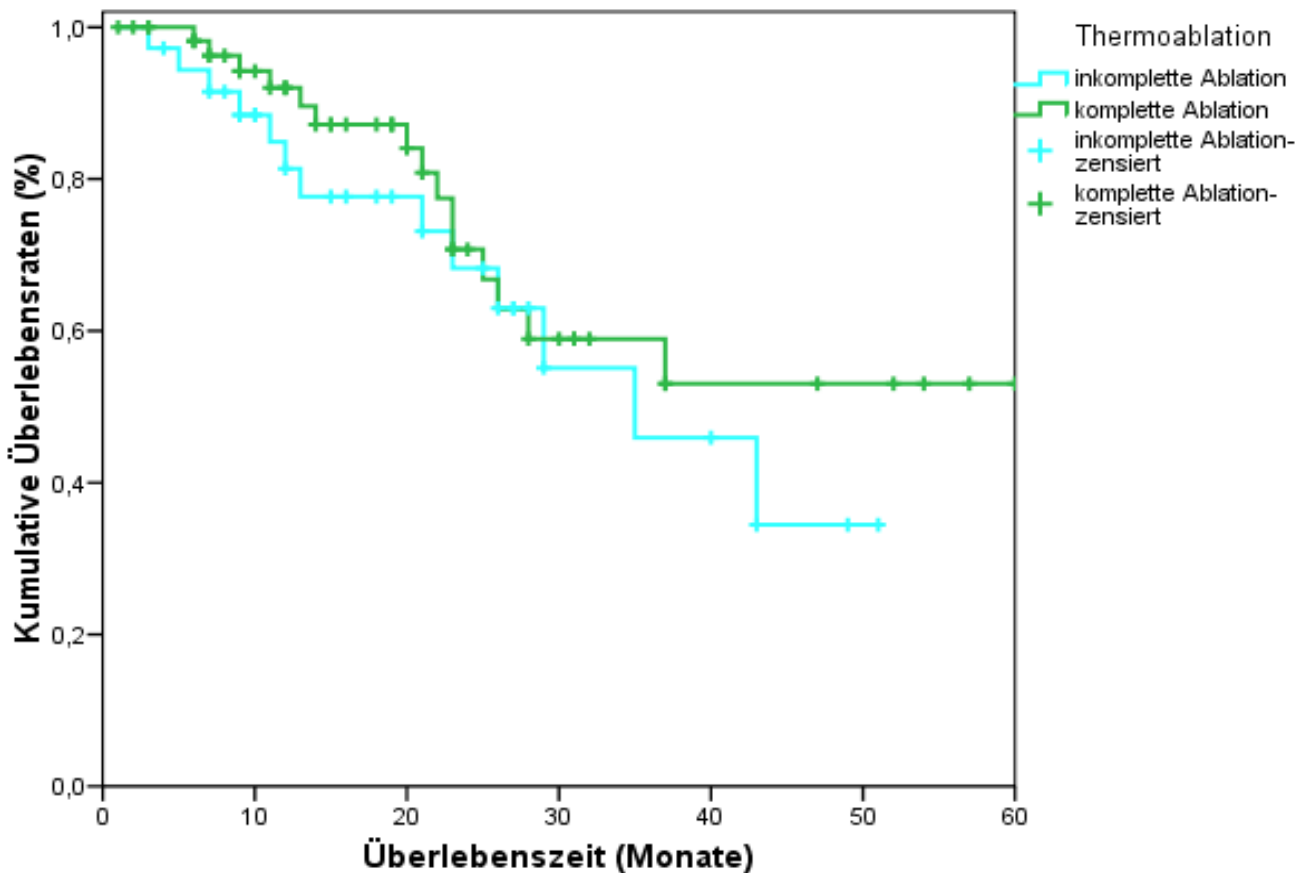


Abb. 9: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Ablationserfolg

Nach einem Jahr lebten von den als komplett abladiert geltenden Patienten 92%, nach zwei Jahren 70,7%, nach drei Jahren 58,9% und nach vier Jahren 53% Patienten. Die Überlebensrate für Patienten mit einer inkompletten Bewertung betrug nach einem Jahr 81,4%, nach zwei Jahren 68,2% und nach drei Jahren 45,9% (Tabelle 9).

Überlebensrate	Komplette Ablation	Inkomplette Ablation
6 Monate	98,2%	94,4%
12 Monate	92,0%	81,4%
18 Monate	87,2%	77,7%
24 Monate	70,7%	68,2%
30 Monate	58,9%	55,1%
36 Monate	58,9%	45,9%
42 Monate	53,0%	45,9%
48 Monate	53,0%	34,4%

Tab: 9: Vergleich der Überlebensraten nach dem Ablationserfolg

5.4.3. Effektivität der einzelnen Thermoablationen

Insgesamt wurden 208 Therapiesitzungen zur Ablation von 311 Metastasen durchgeführt. Abbildung 10 stellt die Überlebenskurve der 95 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren dar. Der Zeitpunkt jeder einzelnen Ablation gilt als Startpunkt der Berechnungen.

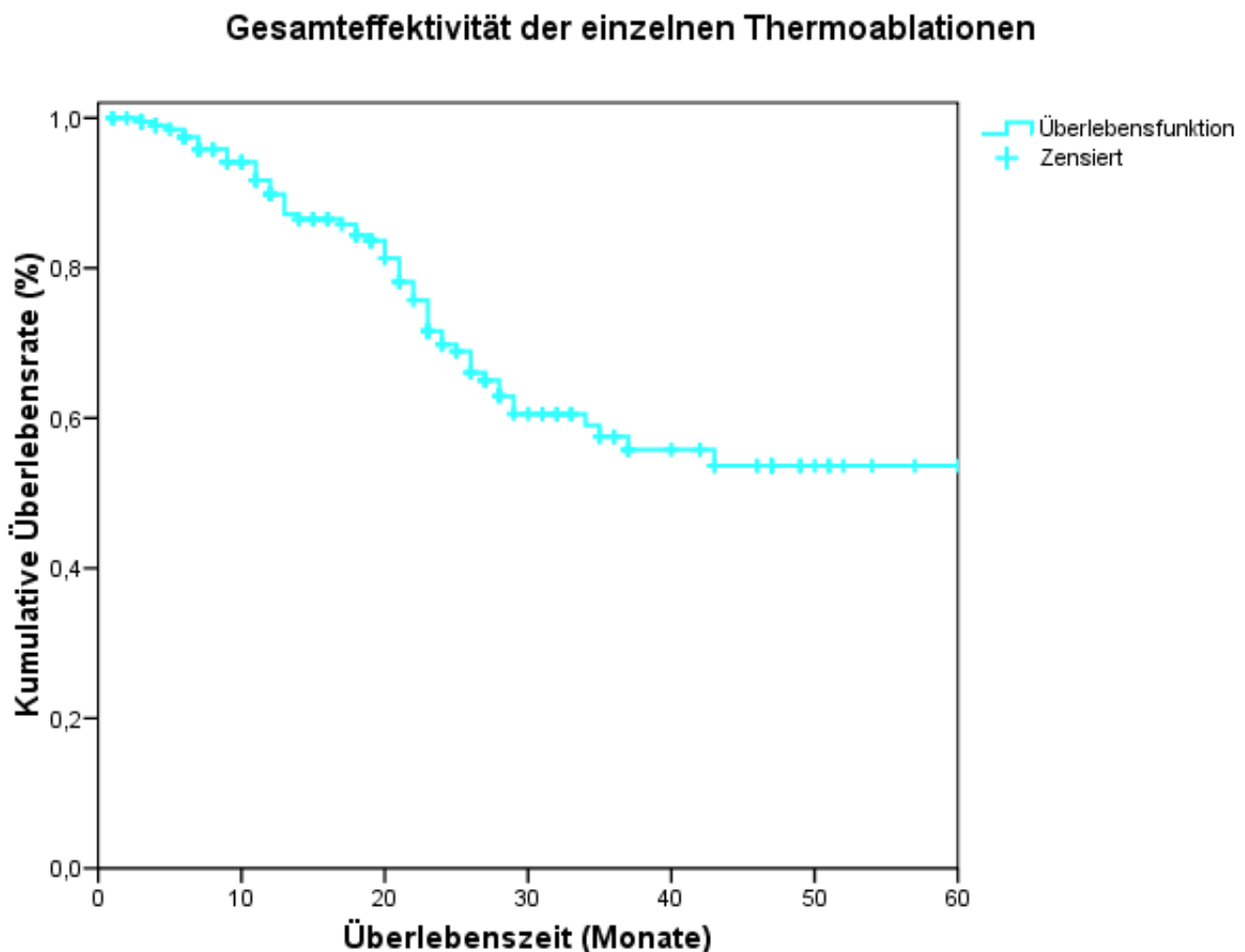


Abb. 10: Überlebenszeitanalyse für die einzelnen Ablationen

Betrachtet vom Zeitpunkt jeder einzelnen Ablation zeigten die 95 Patienten in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier-Schätzer ein mittleres Überleben von 47 Monaten (95% Konfidenzintervall 42 bis 51 Monate). Nach einem Jahr lebten 89,8% der Patienten, nach zwei Jahren 69,8%, nach drei Jahren 57,5% und nach vier Jahren 53,6% (Tabelle 10).

Überlebensrate	Patienten mit malignem Leberbefall
6 Monate	97,5%
12 Monate	89,8%
18 Monate	84,4%
24 Monate	69,8%
30 Monate	60,6%
36 Monate	57,5%
42 Monate	55,8%
48 Monate	53,6%

Tab. 10: Überlebensraten für die einzelnen Ablationen

5.4.4. Effektivität der einzelnen Thermoablationen unterteilt nach dem Ablationserfolg

Von den 208 Therapiesitzungen galten 158 als komplett abladiert, unabhängig von der Gesamtbewertung der Patienten.

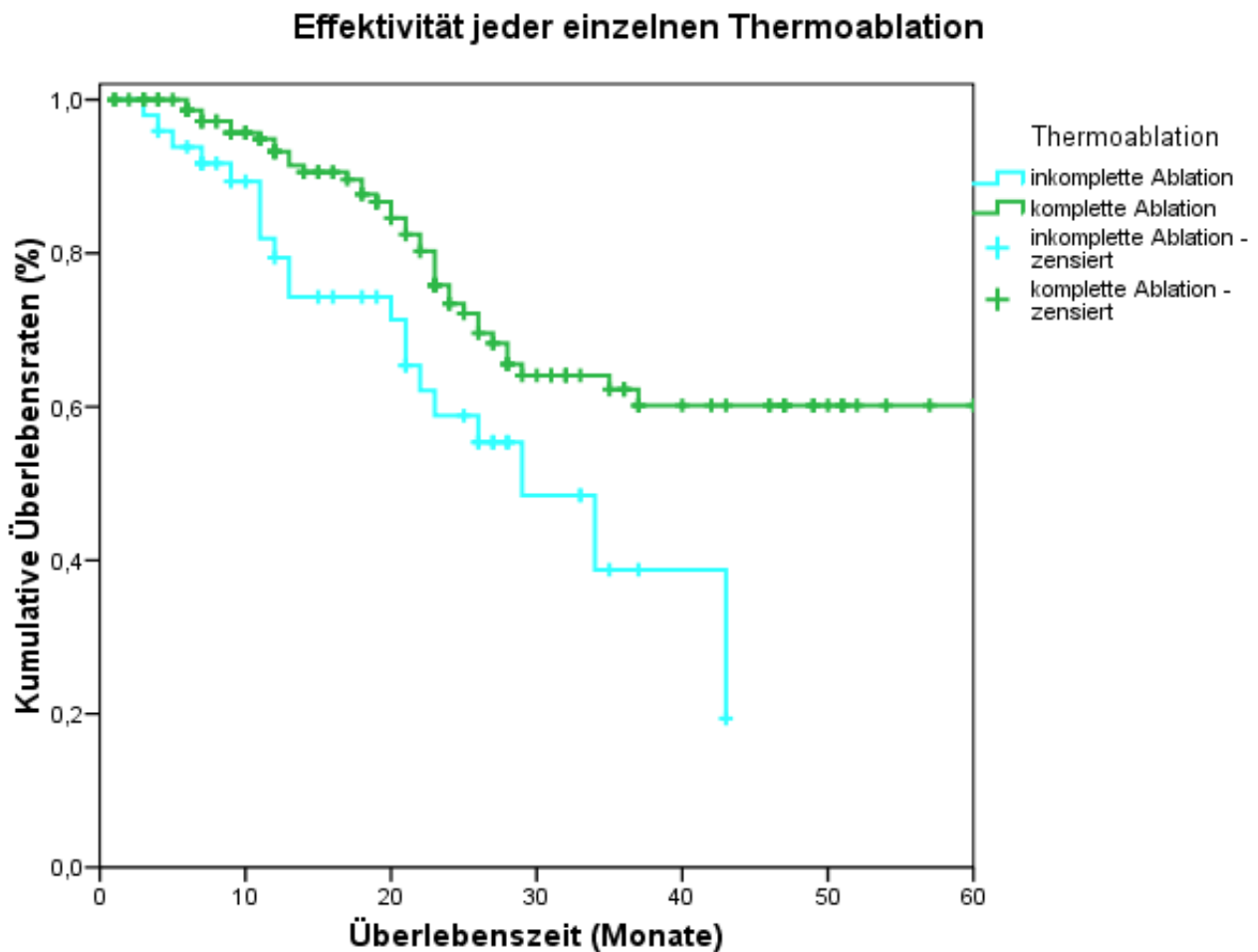


Abb. 11: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Erfolg jeder einzelnen Ablation

In Abbildung 11 wurden die Überlebenskurven der Patienten mit malignem Leberfall nach dem Erfolg jeder einzelnen Ablation gegenübergestellt. Auch hier galt der Zeitpunkt jeder einzelnen Ablation als Startpunkt.

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten nach einer kompletten Ablation betrug 50 Monate (95% Konfidenzintervall 45 bis 54 Monate). Diese Patienten zeigten eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit als Patienten nach einer inkompletten Ablation, bei denen die mittlere Überlebenszeit 29 Monate (95% Konfidenzintervall 24 bis 33 Monate, Median 29 Monate) betrug. Ein signifikanter Unterschied wurde auch mit dem Log-Rank-Test bestätigt (p-Wert=0,001).

Nach einem Jahr zeigten Patienten nach einer kompletten Ablation eine Überlebensrate von 93,2%, nach zwei Jahren lebten noch 73,4%, nach drei Jahren 62,2% und nach vier Jahren 60,2%. Die inkomplette Ablation führte nach einem Jahr zu einer Überlebensrate von 79,4%, nach zwei Jahren von 58,8% und nach drei Jahren lag die Überlebensrate bei 38,8% (Tabelle 11).

Überlebensrate	Komplette Ablation	Inkomplette Ablation
6 Monate	98,6%	93,8%
12 Monate	93,2%	79,4%
18 Monate	87,7%	74,3%
24 Monate	73,4%	58,8%
30 Monate	64,1%	48,5%
36 Monate	62,2%	38,8%
42 Monate	60,2%	38,8%
48 Monate	60,2%	-

Tab. 11: Überlebensraten unterteilt nach dem Ablationserfolg jeder einzelnen Ablation

5.4.5. Unterschiedliche Primärtumore

In dem behandelten Patientenkollektiv mit Lebermetastasen bildeten Patienten mit einem zuvor diagnostizierten und behandelten kolorektalen Karzinom als Primärtumor die größte Gruppe mit 56 Patienten. Bei den anderen 39 Patienten lagen andere Primärtumore vor. In Abbildung 12 wurden die Überlebenskurven der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und anderen Primärtumoren gegenübergestellt.

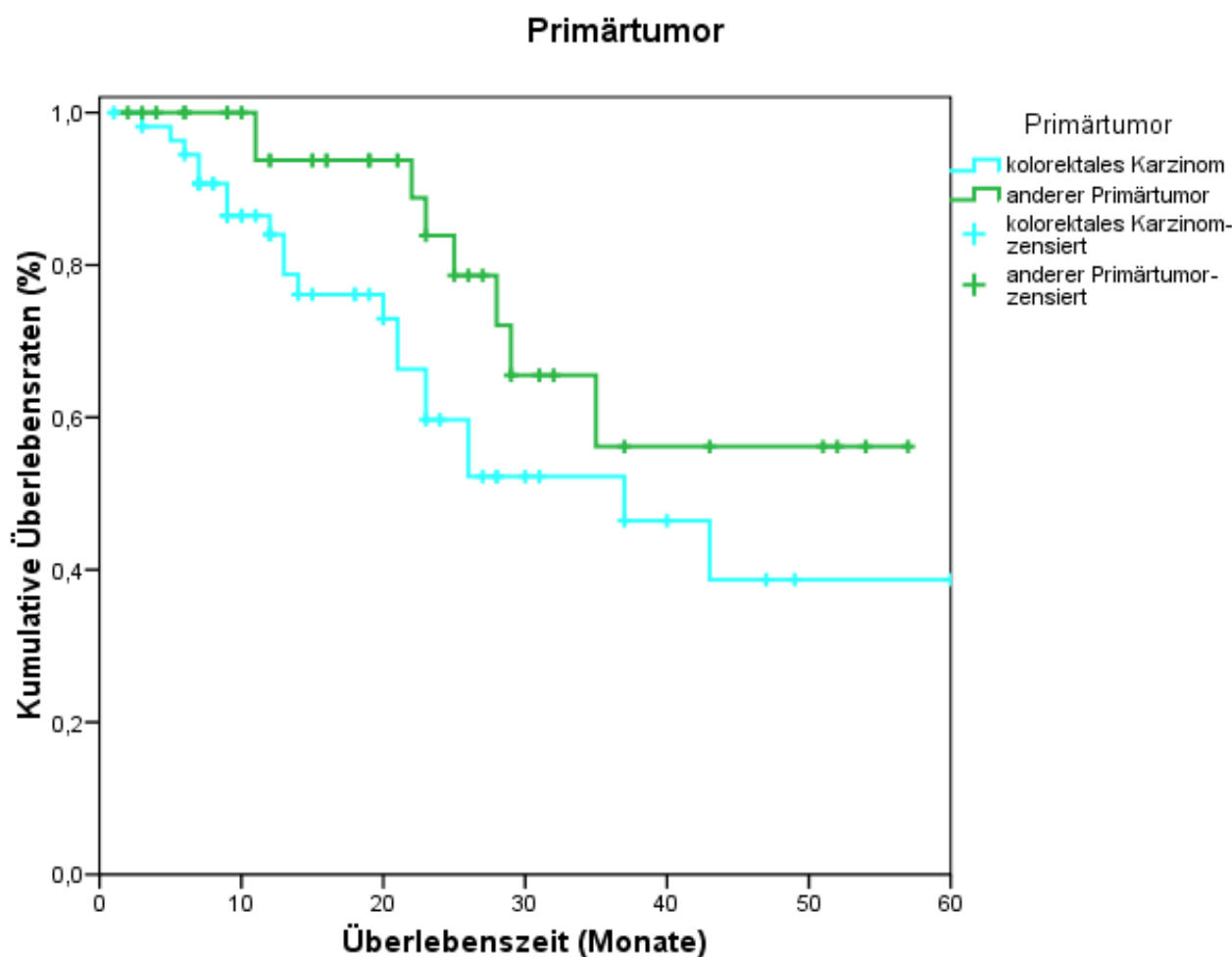


Abb. 12: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach dem Primärtumor

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom lag nach der 1. Thermotherapiesitzung bei 40 Monaten (95% Konfidenzintervall 31 bis 47 Monate, Median 37 Monate). Sie zeigten eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit als Patienten mit anderen Primärtumoren, die eine mittlere Überlebenszeit von 43 Monaten hatten (95% Konfidenzintervall 36 bis 51 Monate). Die statistische Überlebenszeitanalyse ergab allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Primärtumors (p-Wert 0,067 im Log-Rank-Test).

Nach einem Jahr ergab sich bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom eine Überlebensrate von 84%, nach zwei Jahren 59,7%, nach drei Jahren 52,2% und nach vier Jahren 38,7%. Die Überlebensrate für Patienten mit anderen Primärtumoren betrug nach einem Jahr 93,8%, nach zwei Jahren 83,9% und nach drei bzw. nach vier Jahren 56,2% (Tabelle 12).

Überlebensrate	kolorektales Karzinom	anderer Primärtumor
6 Monate	94,5%	100%
12 Monate	84,0%	93,8%
18 Monate	76,1%	93,8%
24 Monate	59,7%	83,9%
30 Monate	52,2%	65,5%
36 Monate	52,2%	56,2%
42 Monate	46,4%	56,2%
48 Monate	38,7%	56,2%

Tab. 12: Überlebensraten unterteilt nach dem Primärtumor

5.4.6. Leberteilresektion als Vortherapie

In Abbildung 13 wurden die Überlebenskurven der Patienten ohne Leberteilresektion und mit Leberteilresektion als Vortherapie gegenübergestellt, um einen tendenziellen Vorteil in der Überlebenszeit der leberteilresezierten Patienten zu zeigen.

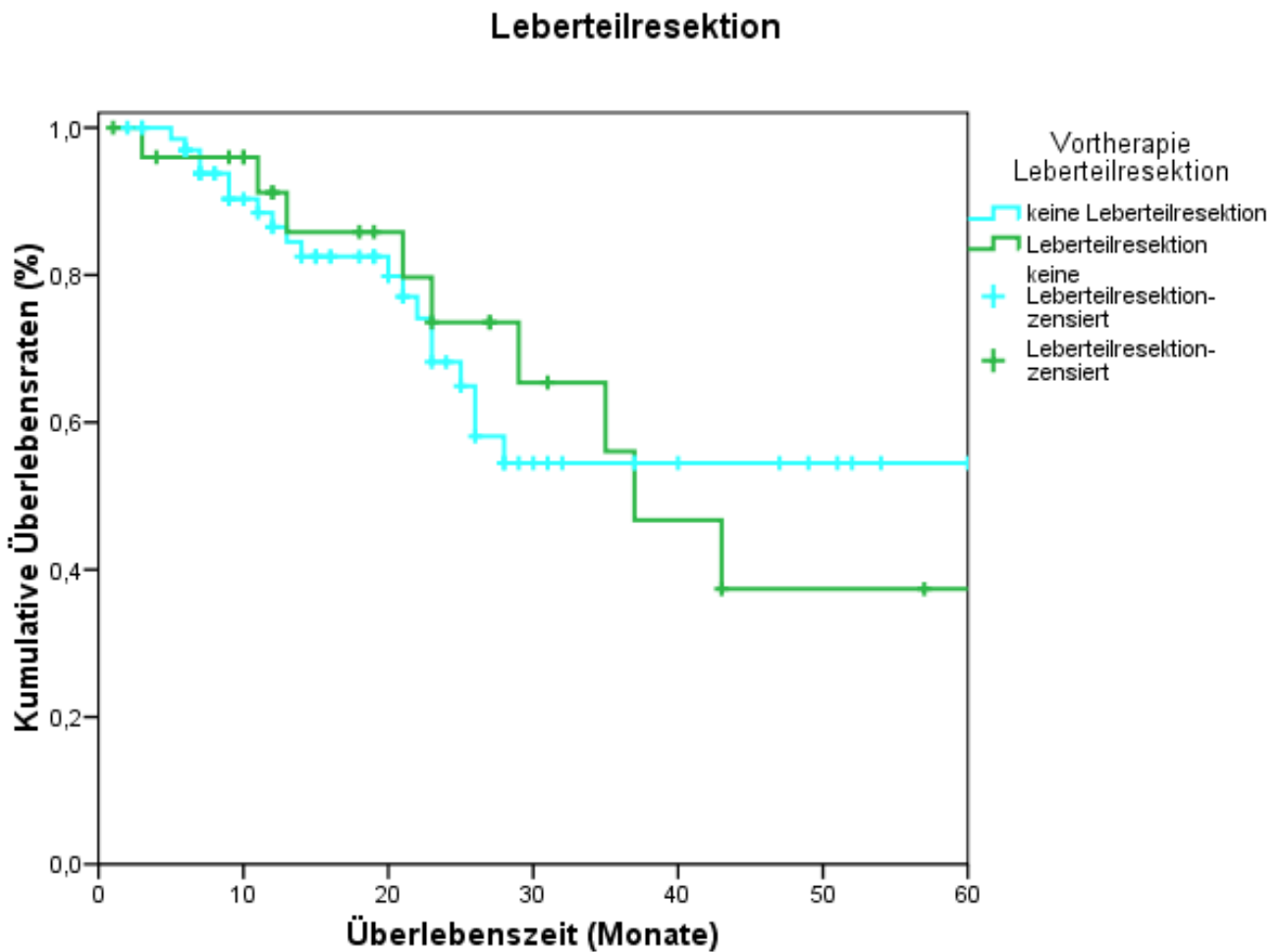


Abb. 13: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Leberteilresektion als Vortherapie

Für die zuvor teilresezierten 26 Patienten betrug das mittlere Überleben 43 Monate (95% Konfidenzintervall 32 bis 54 Monate, Median 37 Monate). Sie zeigten einen leichten Überlebensvorteil gegenüber den nicht teilresezierten 69 Patienten bei denen das mittlere Überleben 41 Monate (95% Konfidenzintervall 34 bis 48 Monate) betrug. Die Differenz in der Überlebenszeit war jedoch nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,962 im Log-Rank-Test).

Nach einem Jahr lebten von den teilresezierten Patienten 91,2%, nach zwei Jahren 73,6%, nach drei Jahren 56,1% und nach vier Jahren 37,4%. Von den Patienten ohne Leberteileresektion lebten nach einem Jahr 86,5%, nach zwei Jahren 68,2% und nach drei Jahren 54,4% (Tabelle 13).

Überlebensrate	Leberteileresektion	Keine Leberteileresektion
6 Monate	96,0%	97,0%
12 Monate	91,2%	86,5%
18 Monate	85,8%	82,5%
24 Monate	73,6%	68,2%
30 Monate	65,4%	54,5%
36 Monate	56,1%	54,4%
42 Monate	46,7%	54,4%
48 Monate	37,4%	54,4%

Tab. 13: Überlebensraten unterteilt nach Leberteileresektion

5.4.7. Indikation zur Thermoablation

Die Empfehlungen zur Thermoablation bei Lebermetastasierung liegen bei Patienten mit:

- weniger als 5 Metastasen
- einem Metastasendurchmesser kleiner als 5 cm
- keiner extrahepatischen Metastasierung
- R0-Resektion des Primärtumors

vor [21]. 36 Patienten dieser Studie gingen mit in die Bewertung ein, obwohl die Kriterien zur Thermoablation nicht erfüllt waren. In Abbildung 14 wurden die Überlebenskurven der Patienten mit erfüllter und nicht erfüllter Indikation zur Thermoablation gegenübergestellt.

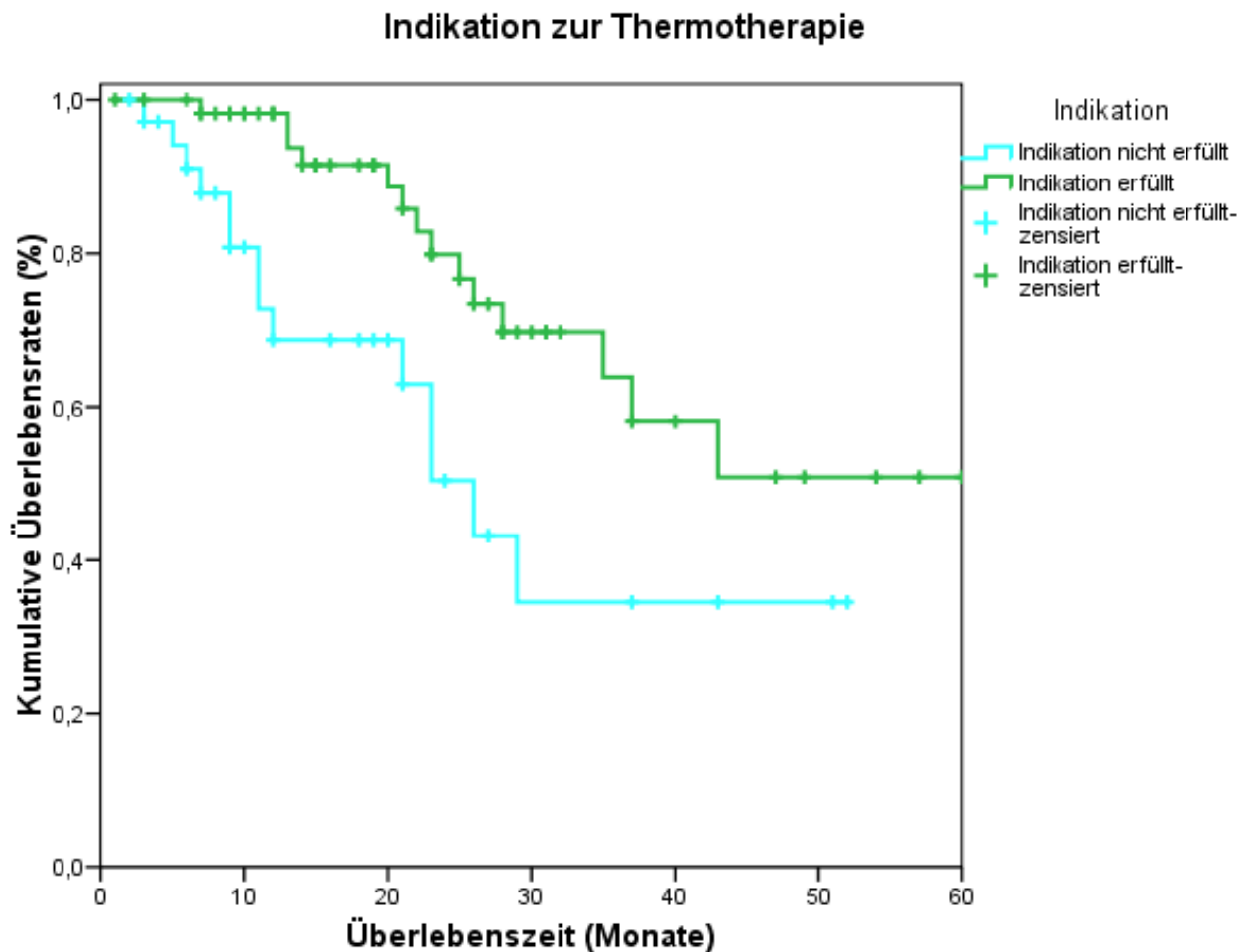


Abb. 14: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Indikation

Bei den 36 Patienten mit einer Kontraindikation zur Thermotherapie betrug das mittlere Überleben nach der 1. Thermotherapie 29 Monate (95% Konfidenzintervall 21 bis 37 Monate, Median 26 Monate). Die 59 Patienten mit Indikation zur Thermotherapie hatten ein mittleres Überleben von 49 Monaten (95% Konfidenzintervall 40 bis 57 Monate). Sie zeigten eine deutlich bessere Prognose im Bezug auf die Überlebenszeit als die schon im Vorfeld als nicht resektabel eingeschätzten Patienten mit nicht erfüllter Indikation. Die statistische Überlebenszeitanalyse ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Indikation zur Thermotherapie (p-Wert 0,009 im Log-Rank-Test).

Nach einem Jahr lebten von den Patienten mit Indikation zur Thermotherapie 98,2%, nach zwei Jahren 79,9%, nach drei Jahren 63,9% und nach vier Jahren 50,8%. Die Patienten mit Kontraindikation zeigten nach einem Jahr ein Überleben von 68,7%, nach zwei Jahren von 50,4% und nach drei bzw. vier Jahren von 34,5% (Tabelle 14).

Überlebensrate	Indikation erfüllt	Indikation nicht erfüllt
6 Monate	100%	91,1%
12 Monate	98,2%	68,7%
18 Monate	91,5%	68,7%
24 Monate	79,9%	50,4%
30 Monate	69,7%	34,5%
36 Monate	63,9%	34,5%
42 Monate	58,1%	34,5%
48 Monate	50,8%	34,5%

Tab. 14: Überlebensraten unterteilt nach Indikationen

5.4.8. Ausschlusskriterien

Von den 36 Patienten mit nicht erfüllter Indikation zur Thermotherapie hatten 13 extrahepatische Metastasen, 12 mehr als 5 Metastasen, 9 einen Metastasendurchmesser über 5 cm und 2 keine R0-Resektion des Primärtumors.

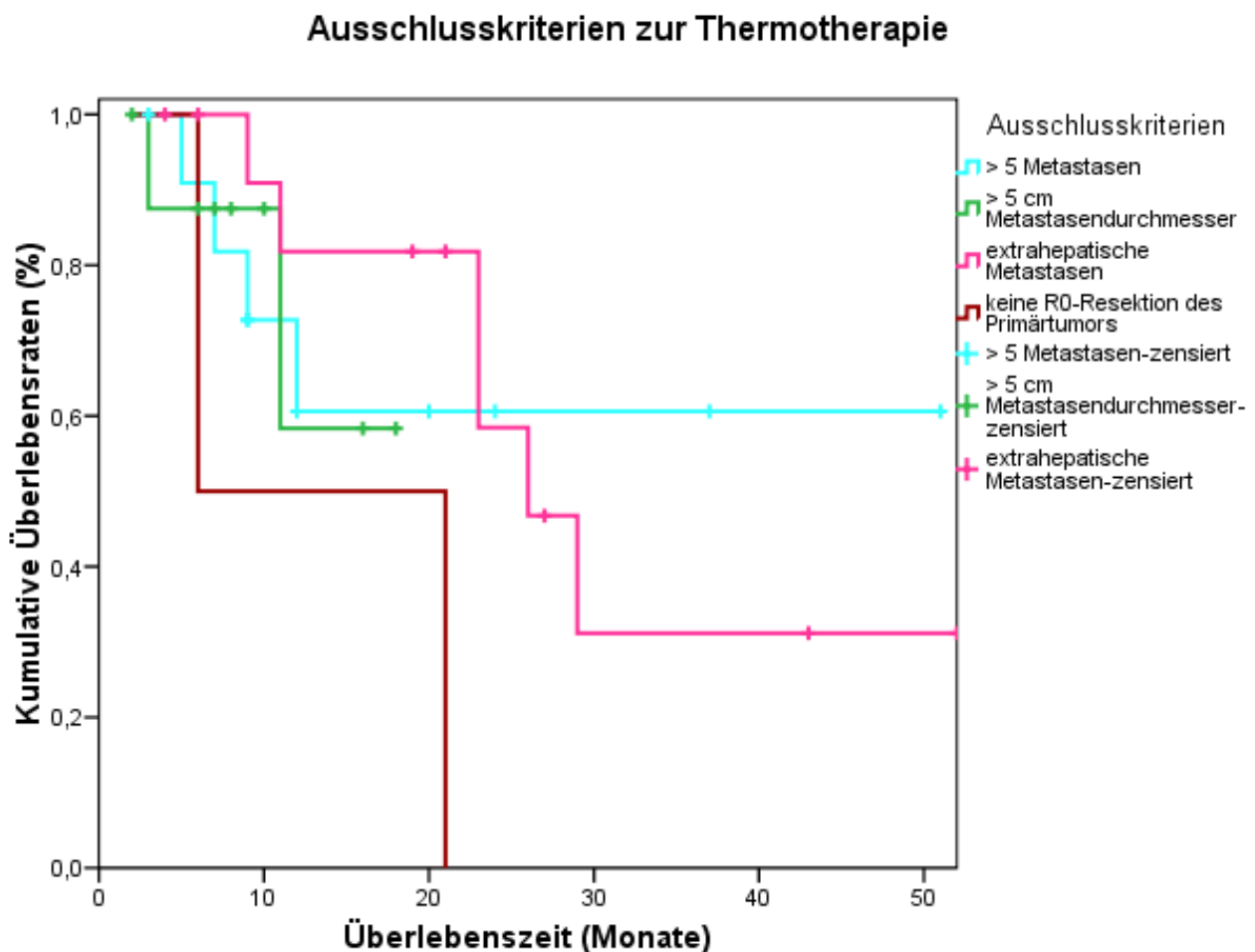


Abb.15: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Ausschlusskriterien

In Abbildung 15 wurden die Überlebenskurven dieser Patienten nach ihren Ausschlusskriterien gegenübergestellt. Patienten mit extrahepatischen Metastasen hatten ein mittleres Überleben von 31 Monaten (95% Konfidenzintervall 21 bis 41 Monate, Median 26 Monate). Bei Patienten mit mehr als 5 Metastasen betrug das mittlere Überleben 34 Monate (95% Konfidenzintervall 21 bis 47 Monate), während es bei Patienten mit einem Metastasendurchmesser über 5 cm auf 14 Monate (95% Konfidenzintervall 10 bis 18 Monate) sank.

Patienten ohne R0-Resektion des Primärtumors zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 13 Monaten (95% Konfidenzintervall 0 bis 28 Monate, Median 6 Monate).

5.4.9. Metastasenanzahl

Bei der Betrachtung der Metastasenanzahl wurde das Patientenkollektiv zunächst in zwei Gruppen geteilt.

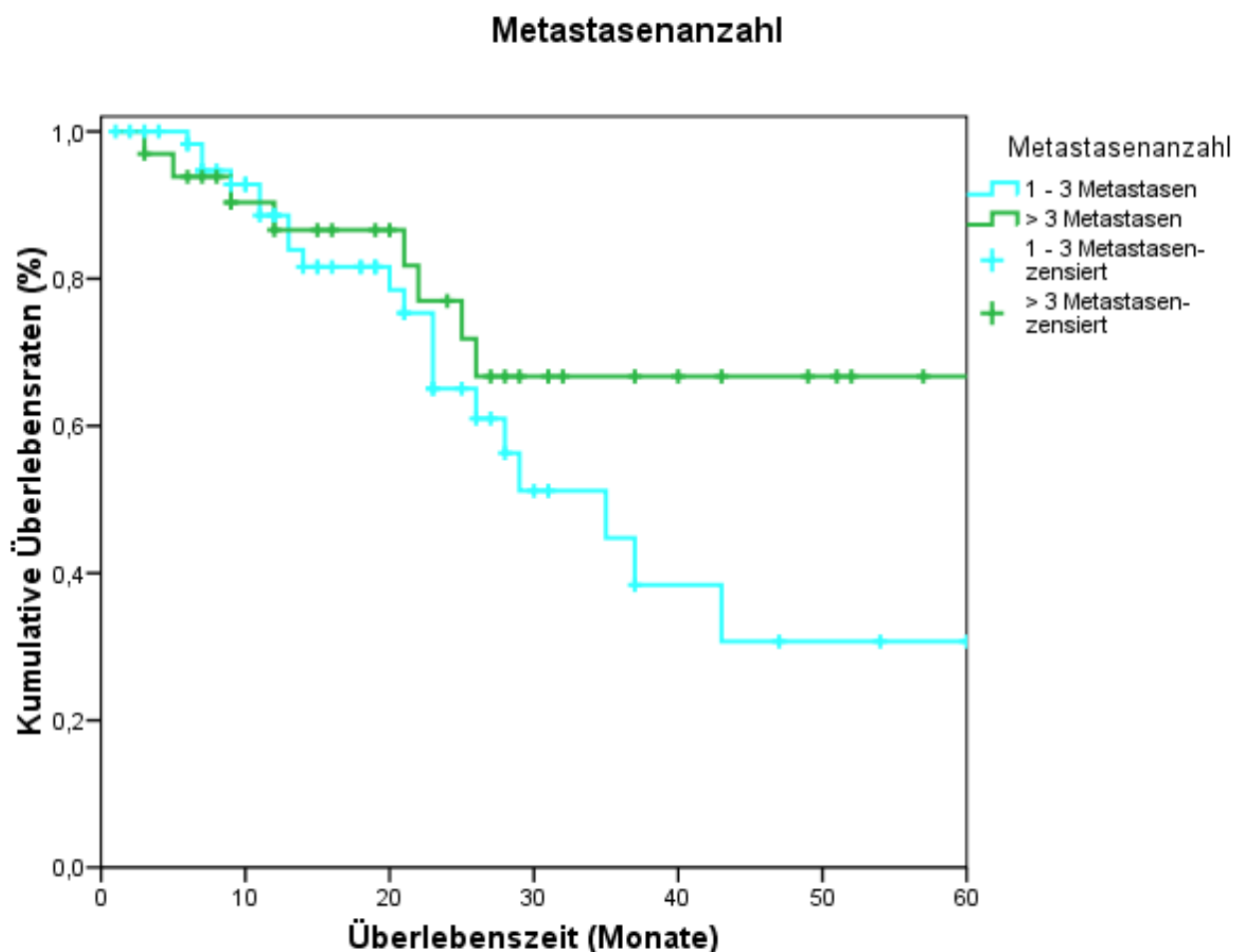


Abb. 16: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Anzahl der Metastasen

62 Patienten hatten bis zu 3 Metastasen und 33 Patienten hatten mehr als 3 Metastasen während des ganzen Beobachtungszeitraums. In Abbildung 16 wurden die Überlebenskurven dieser beiden Gruppen gegenübergestellt.

Patienten mit bis zu 3 Metastasen zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 39 Monaten (95% Konfidenzintervall 30 bis 47 Monate, Median 35 Monate). Die Patientengruppe mit mehr als 3 Metastasen hingegen erreichten eine mittlere Überlebenszeit von 48 Monaten (95% Konfidenzintervall 39 bis 57 Monate). Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht zu errechnen (p-Wert 0,167 im Log-Rank-Test).

Abbildung 17 zeigt die Überlebenskurven der 95 Patienten nach der jeweiligen Metastasenanzahl unterteilt. Es hatten 22 Patienten eine Metastase, 22 weitere Patienten zwei Metastasen, 18 Patienten drei Metastasen, 15 Patienten vier Metastasen und 18 Patienten hatten fünf oder mehr Metastasen.

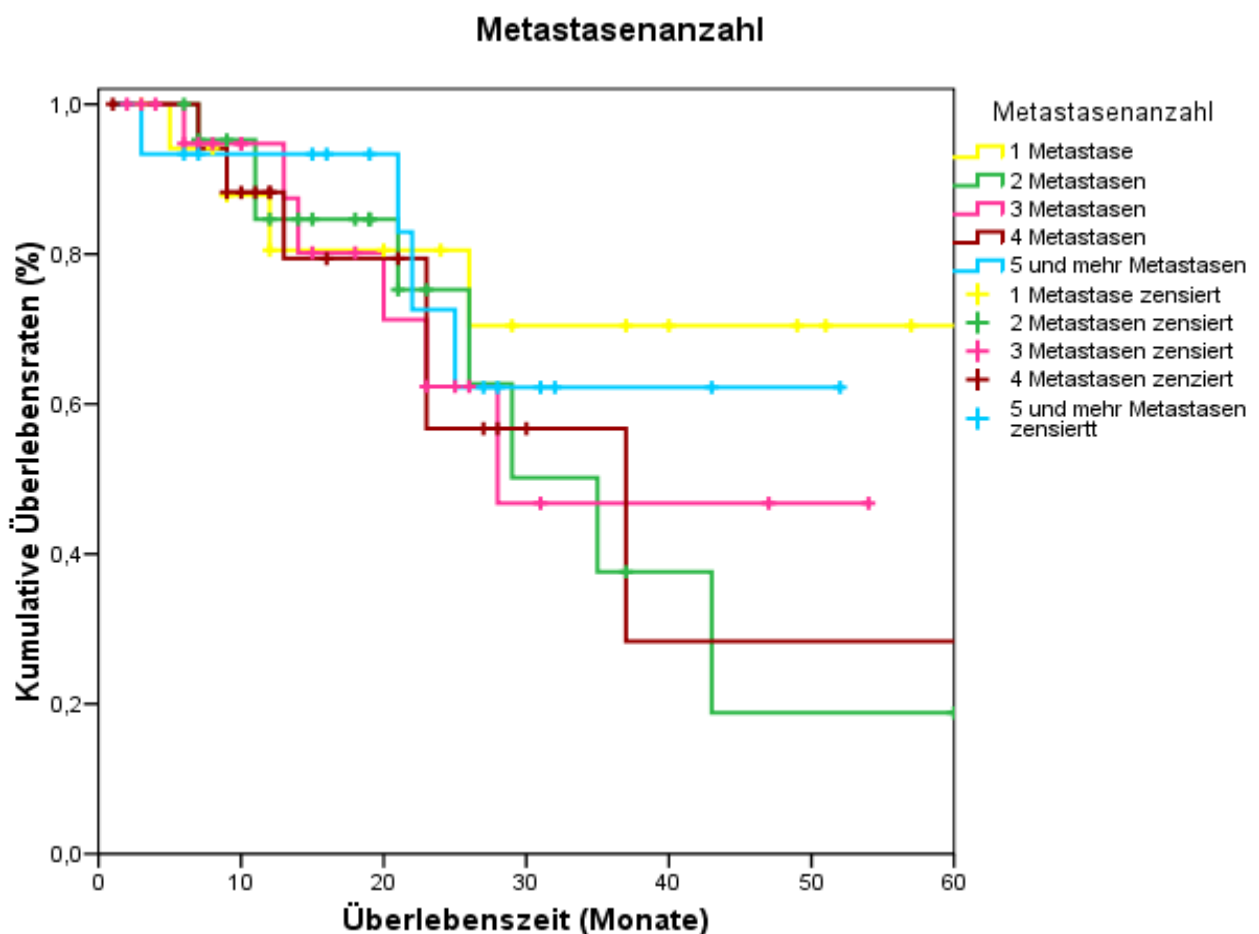


Abb. 17: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach Metastasenanzahl

Patienten mit einer Metastase hatten ein mittleres Überleben von 34 Monaten (95% Konfidenzintervall 24 bis 44 Monate, Median 35 Monate). Mit zwei Metastasen wurde ein mittleres Überleben von 36 Monaten erreicht (95% Konfidenzintervall 25 bis 46 Monate, Median 28 Monate), mit drei Metastasen von 37 Monaten (95% Konfidenzintervall 21 bis 54 Monate, Median 37 Monate), mit vier Metastasen von 40 Monaten (95% Konfidenzintervall 30 bis 49 Monate) und mit fünf oder mehr Metastasen von 49 Monaten (95% Konfidenzintervall 37 bis 62 Monate).

5.4.10. Metastasenengröße

Aufgrund von technischen Limitationen ist für eine erfolgreiche Thermoablation die Metastasenengröße ein entscheidendes Kriterium [20,21,111].

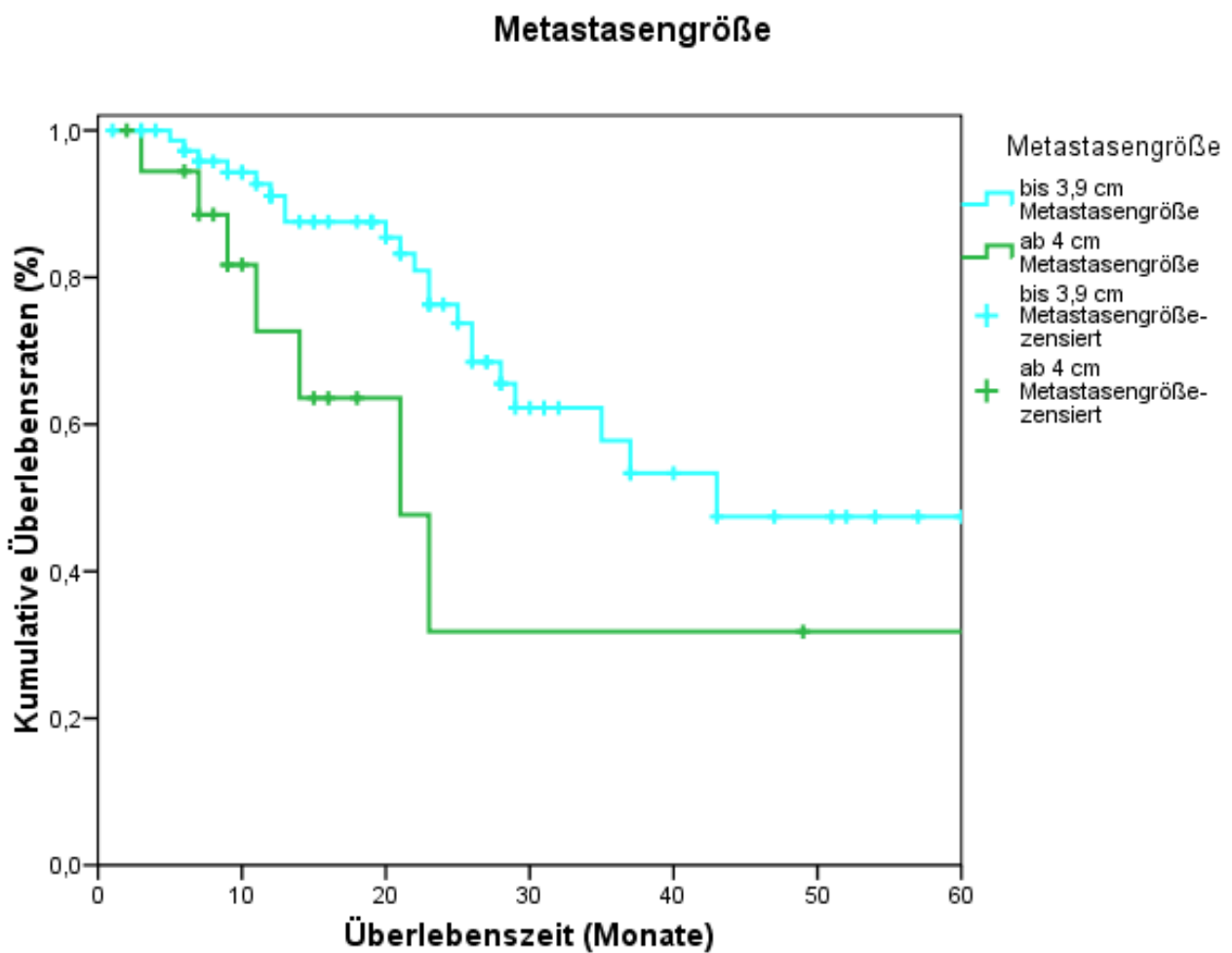


Abb. 18: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach der Metastasenengröße

Tumoren über 5 cm im Durchmesser lassen sich in der Regel auch mit mehreren Applikatoren nicht mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand abladien [20]. In Abbildung 18 wurden die Überlebenskurven nach der größten Metastase der 95 Patienten gegenübergestellt. 76 Patienten hatten Metastasen bis zu einer Größe von 3,9 cm und bei 19 Patienten wurden Metastasen ab 4 cm Größe diagnostiziert.

Die Patientengruppe mit Metastasen bis zu einer Größe von 3,9 cm zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 44 Monaten (95% Konfidenzintervall 37 bis 50 Monate, Median 43 Monate). Für die Patienten mit Metastasen ab 4 cm Größe betrug die mittlere Überlebenszeit 32 Monate (95% Konfidenzintervall 15 bis 50 Monate, Median 21 Monate). Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug auf die Überlebenszeit dieser beiden Gruppen errechnet (p -Wert 0,041 im Log-Rank-Test).

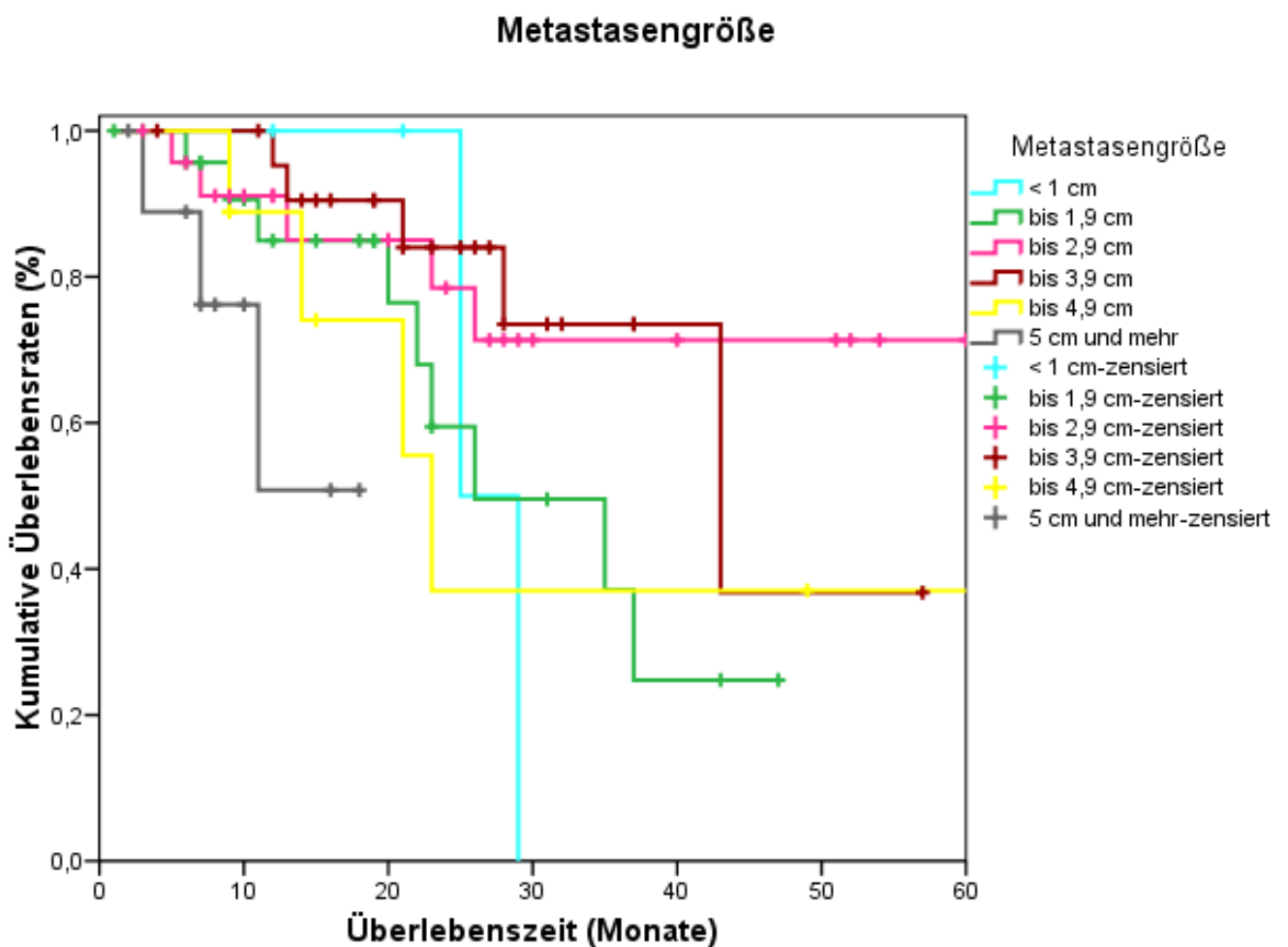


Abb. 19: Überlebenszeitanalyse unterteilt nach den einzelnen Metastasengrößen

Aufgeschlüsselt nach der Größe der Metastasen hatten nur 4 Patienten Metastasen unter 1 cm Größe, 25 Patienten bis max. 1,9 cm, 24 Patienten bis max. 2,9 cm, 23 Patienten bis max. 3,9 cm, 9 Patienten bis max. 4,9 cm und 10 Patienten hatten Metastasen ab 5 cm Größe aufwärts. In Abbildung 19 wurden die Überlebenskurven dieser sechs Gruppen gegenübergestellt.

Patienten mit Metastasen bis 2,9 cm zeigten die längste mittlere Überlebenszeit von 50 Monaten (95% Konfidenzintervall 40 bis 61 Monate). Danach hatten Patienten mit Metastasen bis 3,9 cm Größe eine mittlere Überlebenszeit von 42 Monaten (95% Konfidenzintervall 32 bis 52 Monate, Median 43 Monate). Die Patientengruppe mit Metastasen bis 4,9 cm erreichten eine mittlere Überlebenszeit von 37 Monaten (95% Konfidenzintervall 17 bis 57 Monate, Median 23 Monate), Patienten mit bis zu 1,9 cm großen Metastasen von 30 Monaten (95% Konfidenzintervall 23 bis 37 Monate, Median 26 Monate) und Patienten mit Metastasen unter 1 cm von 27 Monaten (95% Konfidenzintervall 23 bis 31 Monate, Median 25 Monate).

Eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit ließ sich für Patienten mit Metastasen ab 5 cm Größe errechnen. Sie betrug 13 Monate (95% Konfidenzintervall 9 bis 17 Monate). Die statistische Überlebenszeitanalyse ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Metastasengröße (p-Wert 0,034 im Log-Rank-Test).

5.4.11. Progress

Bei 86 Patienten wurde nach der 1. Thermoablation ein Progress in der Verlaufskontrolle festgestellt. 9 Patienten blieben progressfrei.

Progressfreie Zeit	Patienten mit malignem Leberbefall
6 Monate	34,6%
12 Monate	13,7%
18 Monate	5,7%
24 Monate	2,9%

Tab. 15: Zeit bis zum Progress

Die mittlere progressfreie Zeit für Patienten mit einem malignen Tumorbefall betrug 7 Monate (95% Konfidenzintervall 5 bis 8 Monate, Median 5 Monate). Nach einem Jahr blieben 13,7% der Patienten progressfrei und nach zwei Jahren sank die Zahl der Patienten auf 2,9% (Tabelle 15).

In Abbildung 20 ist der zeitliche Verlauf vom Beginn der 1. Thermoablation bis zum Eintritt des Progresses festgehalten.

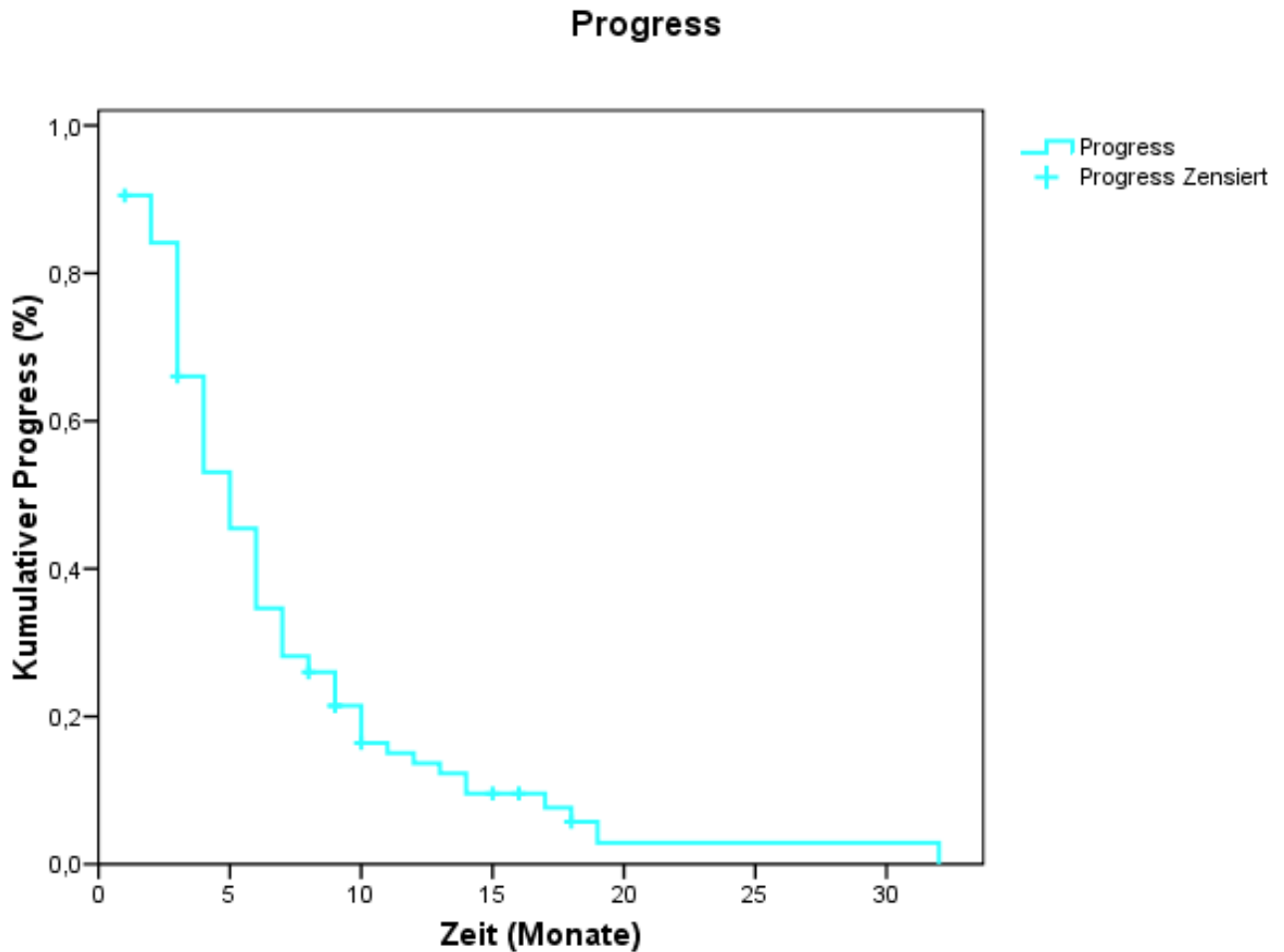


Abb. 20: Verlauf nach der Thermoablation - Zeit bis zum Progress

5.5. Bewertung der Effektivität der Thermoablation beim Osteoid-Osteom

Bei den 19 Patienten mit jeweils einem Osteoid-Osteom wurden insgesamt 22 Therapiesitzungen bis zur vollständigen Ablation durchgeführt. Die Eingriffe erfolgten bei 19 Sitzungen mittels laserinduzierter Thermotherapie und bei 3 Therapiesitzungen mittels Radiofrequenzablation. Die Effektivität der Thermoablation wurde anhand von 24 bis 48 Stunden nach durchgeführter Ablation gewonnenen MRT-Aufnahmen bewertet.

Die insgesamt 19 Osteoid-Osteome konnten in der 1. Therapiesitzung komplett ablatiert werden, was einer Effektivitätsrate von 100% entspricht. Dieser Wert muss durch die aufgetretenen lokalen Rezidive korrigiert werden. In dem sich anschließenden Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 15 Monaten traten insgesamt 3 Rezidive auf. Bei einem Patienten wurde ein Rezidiv nach 3 Monaten festgestellt und bei zwei weiteren Patienten nach 9 Monaten (Tabelle 16).

Zeitraum bis zum Rezidiv	Rezidiv Ablation	korrigierte Effektivitätsrate Ablation
3 Monate	1 (5,3%)	94,7%
6 Monate	-	94,7%
9 Monate	2 (10,5%)	84,2%

Tab. 16: Korrigierte Effektivitätsrate der Thermoablation

Bei dem Patienten mit einem Rezidiv nach 3 Monaten konnte im postinterventionellem MRT eine residuale Kontrastanreicherung erkannt werden, die auf eine unvollständige Ablation schließen ließ. Bei einem anderen Patienten konnte im Follow-up nach 9 Monaten im CT ein neuer Nidus proximal neben dem behandelten Nidus diagnostiziert werden. Entweder handelte es sich dabei um einen zweiten zuvor nicht erkannten Tumor, oder aber um eine zuvor falsche Positionierung der Nadelelektrode. Insgesamt wurden alle drei aufgetretenen Tumore als Lokalrezidiv gewertet.

Die Rezidive konnten in einer zweiten Therapiesitzung mittels Thermoablation komplett ablatiert werden. Demnach ergibt sich 9 Monate nach Thermoablation eine Gesamteffektivität der Thermoablation von 84,2%.

Der weitere Verlauf nach Entlassung gestaltete sich bei allen 19 Patienten unauffällig. Es wurden klinisch-anamnestisch keine weiteren Hinweise auf ein Rezidiv oder eine erneute Manifestation festgestellt.

6. Diskussion

Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom lassen sich zum Todeszeitpunkt Lebermetastasen feststellen [56]. 73% dieser von Lebermetastasen betroffenen Patienten zeigen eine ausschließliche, alleinige, hepatische Metastasierung [56]. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom die Prognose und der Verlauf der Erkrankung wesentlich durch das Vorhandensein bzw. das Neuauftreten von Lebermetastasen bestimmt wird [3,106,107]. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome ist sehr gering und wird in der Literatur mit 5,0 bis 7,5 Monaten angegeben [3,58,68]. Die Therapieoptionen zur Behandlung von Lebermetastasen sind im wesentlichen die chirurgische Leberteilresektion [4,5,6], lokale ablativ Verfahren wie z.B. die laserinduzierte Thermotherapie [20,21], Radiofrequenzablation [84,85], Kryotherapie [108] oder onkologische Therapiestrategien wie die systemische oder lokoregionale Chemotherapie [109,110].

Hauptproblem der Leberteilresektion ist die geringe chirurgische Resektabilität der Metastasenträger, die mit 10-30% angegeben wird [5,6]. Dieser geringe Prozentsatz kann zwar mit Hilfe einer neoadjuvanten Chemotherapie bis auf 40% verbessert werden, jedoch wird die Chemotherapie bei der Mehrzahl der Patienten mit palliativer Intention eingesetzt [7,8]. Aufgrund der unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten und dem hohen Prozentsatz an nicht resektablen Lebermetastasen wurden verschiedene alternative Therapieformen entwickelt.

Mit Hilfe dieser lokalen ablativen Verfahren können die hepatischen Metastasen, die einer chirurgischen Intervention nicht zugeführt werden konnten, zerstört werden. Außerdem bieten die lokalen ablativen Verfahren nicht nur den nicht resektablen Patienten eine Therapieoption, sondern auch Patienten im fortgeschrittenen Alter, Patienten mit einem schlechten klinischen Zustand oder Patienten die einen chirurgischen Eingriff ablehnen. Der Goldstandard in der Therapie der kolorektalen Lebermetastasen bleibt aber unverändert die chirurgische Leberteilresektion.

6.1. Patientengut

Betrachtet man das in unserer Klinik behandelte Patientenkollektiv bezüglich der Geschlechterverteilung mit einer deutlichen Bevorzugung der Männer mit 70,5% und einem durchschnittlichen Alter von 63,7 Jahren zum Zeitpunkt der Thermoablation, so entspricht diese Verteilung einer Studie von Vogel et al. bei der das männliche Geschlecht zu 71,6% vertreten war und das durchschnittliche Alter bei 61,2 Jahren lag [21]. In anderen Studien hingegen war die Geschlechterverteilung ausgewogener, mit einer männlichen Vertretung von 54,6% bis zu 69,2% [111,112,113,114]. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Thermoablation schwankte in diesen Studien zwischen 59 – 64,8 Jahren [111,112,113,114].

Auch im Bezug auf die behandelten Tumoren zeigte unser untersuchtes und behandeltes Patientenkollektiv erhebliche Unterschiede da sowohl Patienten mit primären als auch mit sekundären Lebertumoren eingeschlossen wurden. Die sekundären Lebertumore entstammten verschiedenen Primärtumorentitäten. Die größte Gruppe mit sekundären Lebertumoren bildeten Patienten mit einem zuvor diagnostizierten und therapierten kolorektalen Karzinom mit 58,9%. Bei 25,4% der Patienten gingen die Lebermetastasen von anderen Primärtumoren aus und bei 13,7% der Patienten handelte es sich um primäre Lebertumore (8,4% hepatozelluläres Karzinom, 5,3% cholangiozelluläres Karzinom). Vergleicht man diese Angaben mit anderen publizierten Arbeiten, so wurden auch hier sehr heterogene Patientenkollektive, sowohl mit primären als auch mit sekundären Lebertumoren unterschiedlicher Primärtumorentitäten, vorgestellt [23,65,112,114,115]. Die Gruppe der kolorektalen Lebermetastasenpatienten war sowohl in unserer Studie als auch in den anderen Arbeiten oft mit über 50% vertreten, was mit dem Metastasierungsverhalten des kolorektalen Karzinoms zusammen hängen könnte. Die Leber ist bei einer Metastasierung des kolorektalen Karzinoms in 50% der Fälle das alleinige befallene Organ, während eine Lebermetastasierung anderer Primärtumoren meist Ausdruck einer systemischen Generalisierung und damit eines weiter fortgeschrittenen Tumorstadiums ist [2,52]. Aufgrund der oben genannten heterogenen Patientenzusammenstellungen, mit meist unterschiedlichen Tumorentitäten, Tumorstadien und zudem geringen Fallzahlen, ist eine valide Bewertung der Überlebensraten sehr schwierig.

6.2. Effektivität der Thermoablation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aus der Zeit der ersten klinischen Anwendungen der laserinduzierten Thermoablation und Radiofrequenzablation an unserer Klinik hervorgegangen. Die thermoablativen Verfahren blieben auf die palliative Behandlung beschränkt, d.h. auf Patienten, die einer chirurgischen Resektion nicht mehr zugänglich waren. Die Indikation war häufig ein individueller Therapieversuch zur Lebensverlängerung oder Lebensqualitätsverbesserung bei fast immer weit fortgeschrittenem Tumorleiden und eventuell bereits vorliegenden extrahepatischen Metastasen. Daher ist für die Beurteilung der Effektivität und die klinische Relevanz der Thermoablation neben der postinterventionellen medianen Überlebenszeit des Patientenkollektivs die Inzidenz an Lokalrezidiven von entscheidender Bedeutung.

Eine vollständige lokale Ablation der Lebermetastasen wurde in unserem Patientenkollektiv in 73,0% der Fälle erzielt. Insgesamt galten 62,1% der Patienten als komplett ablatiert. In der Literatur finden sich Effektivitätsraten zwischen 63% und 97% [23,116]

In einer groß angelegten Studie zur Untersuchung der LITT-Therapie konnte von Vogl et al., bei 603 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, eine mediane Überlebenszeit von 31,5 Monaten beobachtet werden [21]. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug in dieser Studie bis zu 7,6 Jahre nach LITT-Therapie. In einer weiteren Arbeit von Christophi et al. konnte nach perkutaner Laserablation bei Patienten mit nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen eine mediane Überlebenszeit von 35,4 Monaten mit einem medianen Follow-up von 35 Monaten erzielt werden [111]. Mack et al. errechneten in einer Untersuchung an 705 Patienten, mit Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumorentitäten, ein mittleres Überleben von 48 Monaten [112].

Auch Eickmeyer et al. erzielten in einer Studie zwischen 1998 und 2006 bei 85 Patienten mit insgesamt 163 inoperablen kolorektalen Lebermetastasen mittels MRT-gesteuerter LITT ein medianes Überleben von 25,2 Monaten [117]. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Behandlungsperioden unterteilt (Behandlungsperiode A: 1998-2001, 50 Patienten; Behandlungsperiode B: 2002-2006, 35 Patienten), da bei der Analyse der beiden Behandlungsperioden deutliche Unterschiede festgestellt

wurden, die nach Angaben der Autoren auf eine Optimierung der Patientenauswahl und eine Verbesserung der Interventionstechnik zurückzuführen war. Die Patienten der ersten Behandlungsperiode zeigten ein mittleres Überleben nach LITT von 25,7 Monaten, während die Patienten aus der zweiten Behandlungsperiode ein mittleres Überleben von 31,5 Monaten zeigten.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 43 Monaten berechnet vom Zeitpunkt der ersten Thermotheapie. Die mediane Follow-up Zeit betrug 42 Monate. Da in unserem untersuchten Patientengut nicht jede Metastase vollständig abladiert werden konnte, wurde die Überlebenszeit im Bezug auf die Vollständigkeit der Ablation untersucht. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten, die in der Gesamtbewertung als komplett abladiert galten, betrug 47 Monate im Gegensatz zu nicht komplett abladiert geltenden Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von 33 Monaten. Eine statistisch signifikante Differenz ließ sich jedoch nicht errechnen.

Scheele et al. untersuchten in diesem Zusammenhang 654 Patienten mit Leberresektion aufgrund von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms auf Prognoseindikatoren bezüglich des Überlebens [118]. Demnach führte das Vorliegen von extrahepatischen Tumoren, Satellitenmetastasen, Metastasendurchmesser ≥ 5 cm, ein ungünstiger Malignitätsgrad des Primärtumors sowie ein mesenterialer Lymphknotenbefall zu einer reduzierten Überlebenszeit. Wurde hingegen in kurativer Absicht reseziert und eine R0-Resektion erzielt konnte eine mediane Überlebenszeit von 43,6 Monaten erreicht werden. Bei einer nicht erreichten R0-Resektion sank die mediane Überlebenszeit auf 14,2 Monate.

Elias et al. stützten in einer Untersuchung an 269 Patienten die These, dass das rezidivfreie Überleben nach chirurgischer Resektion von Lebermetastasen maßgeblich von der Erzielung einer vollständigen Entfernung des Tumorgewebes beeinflusst wird [119]. Auch für die Effizienz der lokalen, ablativen Verfahren ist die möglichst 100%ige Tumorabtragung mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm Voraussetzung [115].

In den Überlebensdaten der vorliegenden Studie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Effektivität jeder einzelnen Ablation festgestellt werden. Demnach lag die mittlere Überlebenszeit nach Thermotheapie bei Patienten

mit vollständigen Ablationen bei 50 Monaten und für Patienten mit unvollständiger Ablation bei 29 Monaten.

In Abhängigkeit vom Primärtumor zeigte sich in dieser retrospektiven Arbeit, dass Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor durchschnittlich 40 Monate nach der Thermotherapie überlebten. Im Vergleich dazu erreichten Patienten mit anderen Primärtumoren eine Überlebenszeit von 43 Monaten. Es zeigte sich jedoch mit Hilfe des Log-Rank-Tests, dass die Primärtumorentität keine signifikante Einflussgröße auf die Überlebensdauer darstellt. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien. Mack et al. zeigten diesbezüglich auf, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht oder Primärtumor gab [112]. Auch in Studien von Vogl et al. und Bowles et al. konnte keine statistisch signifikante Differenz bezüglich der Überlebensraten zwischen den verschiedenen Primärtumorarten nachgewiesen werden [65,114,115].

Viele Autoren machen keine Aussage über vorherige oder begleitende Therapiemodalitäten, wie chirurgische Resektion, Chemotherapie, Radiatio oder andere interventionelle Therapieverfahren [21,23,113,114,121]. Diese Angaben sind gerade für die multikausale Betrachtung der Patienten und für eine bessere Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf Überlebenszeit und Rezidivrate notwendig. Nach einer chirurgischen Leberteilresektion erleiden über 50% der Patienten eine erneute hepatische Metastasierung [3,4,68]. Bei lediglich 10-12% dieser Patienten kann eine zweite kurative Resektion durchgeführt werden [68]. Somit ist bei den anderen 88-90% der Patienten nur eine palliative Behandlung der hepatischen Erkrankung möglich. Gillams und Lees untersuchten die Überlebenszeit von 309 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach RFA-Therapie in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren [120]. Sie zeigten, dass Patienten mit einer Leberteilresektion in der Anamnese eine bessere mediane Überlebenszeit im Gegensatz zu Patienten ohne Teilresektion hatten. Patienten mit Leberteilresektion überlebten im Median 37 Monate nach RFA-Therapie und Patienten ohne Teilresektion 21 Monate. Zudem stellten Gillams und Lees fest, dass Patienten nach chirurgischer Teilresektion weniger und kleinere Lebermetastasen hatten als Patienten ohne eine vorherige Resektion. Aus unserem Patientenkollektiv erhielten 26 Patienten mit Lebermetastasen als Vortherapie eine Leberteilresektion. Im Vergleich mit Patienten ohne eine vorherige Resektion war die erneute Metastasierung

der Leber nach Thermotheapie nur geringfügig geringer. 11,5% der Patienten mit vorangegangener Leberteilresektion blieben mehr als 12 Monate metastasenfrei, während es bei den Patienten ohne Leberteilresektion nur 1,5% waren. 19,2% der Patienten nach Teilresektion entwickelten im gesamten Beobachtungszeitraum nach Thermotheapie keine erneuten intrahepatischen Metastasen, in der anderen Gruppe trat bei 17,4% der Patienten kein erneuter Leberbefall auf. In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier-Schätzer war die Überlebenszeitdifferenz nur sehr gering und nicht statistisch signifikant. Für die teilresezierten Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 43 Monate und für die nicht teilresezierten Patienten 41 Monate.

Im Unterschied zu einer R0-Resektion bei Patienten mit Lebermetastasen ist für Patienten nach Thermotheapie die lokale Tumorkontrollrate entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf. Die lokale Tumorkontrollrate nach Ablation ist definiert als die Verifizierung einer kompletten Tumordestruktion ohne Vorliegen eines Lokalrezidivs in der bildgebenden und klinischen Nachkontrolle [115]. Die Tumorkontrollrate ist stark abhängig von der Indikationsstellung zur Thermotheapie. Laut Literatur gelten eine R0-Resektion des Primärtumors, Lebermetastasen ≤ 5 cm im Durchmesser, weniger als 5 Metastasen und keine extrahepatischen Metastasen als Indikationskriterien zur Thermotheapie [21]. Die Begrenzung auf maximal 5 Metastasen ergibt sich vor allem aufgrund der von Nordlinger et al. erarbeiteten prognostischen Kriterien zur Metastasenresektion [67], während die Größenbeschränkung auf 5 cm eher auf technischen Limitationen der Thermotheapie beruht [20,111]. Tumoren über 5 cm im Durchmesser können in der Regel auch mit mehreren Applikatoren nicht mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand ablatiert werden [20]. Eickmeyer et al. stellten in ihren Untersuchungen fest, dass oberhalb eines radialen Durchmessers der Metastase von 40 mm mit der LITT keine adäquate Tumorkoagulation (Metastase zuzüglich eines Sicherheitssaumes) zu erzielen war [117]. Einige Autoren berichteten über Ablationen von über 5 Metastasen bei jeweils einem Patienten, sofern Größe und Lage eine komplette Ablation zuließen [114,121].

Siperstein et al. stellten einen statistisch signifikanten Unterschied im Bezug auf die Überlebenszeit von Patienten mit weniger als 3 Metastasen (27 Monate) im Gegensatz zu Patienten mit mehr als 3 Metastasen (17 Monate) fest. Auch Christophi et al. errechneten für Patienten mit ein oder zwei Lebermetastasen eines kolorektalen

Karzinoms bessere Überlebenszeiten als für Patienten mit drei bis fünf Lebermetastasen [111]. Diesen Einfluss der Metastasenanzahl auf die Überlebenszeit konnten Vogl et al. nicht feststellen [21]. In ihrer Untersuchung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Bezug auf ein längeres Überleben zwischen Patienten mit initial ein bis zwei Metastasen und Patienten mit drei bis vier Metastasen feststellen.

Gillams et al. erreichten in einer Studie an 167 Patienten für Patienten mit mehr als zehn Metastasen und einer Metastasengröße von über 4 cm eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten [122]. Im Vergleich dazu überlebten Patienten mit einer Anzahl von weniger als zehn Metastasen, sowie einer Metastasengröße unter 4 cm im Median 38 Monate. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich aber auch hier nicht errechnen. In einer weiteren Studie stellten Gillams et al. fest, dass die Metastasenanzahl und Größe, extrahepatische Metastasen, die Art der extrahepatischen Metastasen und eine vorherige Leberteileresektion die Überlebenszeit signifikant beeinflussen [120]. Patienten mit einem Metastasendurchmesser von über 5 cm überlebten nach RFA-Therapie im Median 14 Monate im Gegensatz zu Patienten mit Metastasen unter 5 cm Durchmesser die im Median 28 Monate überlebten. Bestanden zum Zeitpunkt der Thermoablation extrahepatische Metastasen so betrug die mediane Überlebenszeit 14 Monate. Bei Patienten ohne extrahepatische Metastasen betrug sie 28 Monaten.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 36 Patienten trotz fehlender Indikation zur Thermoablation zugelassen und mit bewertet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen diesen beiden Gruppen. Patienten mit erfüllter Indikation zur Thermoablation hatten ein mittleres Überleben von 49 Monaten während für Patienten mit fehlender Indikation ein mittleres Überleben von 29 Monaten errechnet wurde. Aufgeschlüsselt nach den Ausschlusskriterien zeigten Patienten mit mehr als 5 Metastasen eine mittlere Überlebenszeit von 34 Monaten, gefolgt von Patienten mit extrahepatischen Metastasen, die eine mittlere Überlebenszeit von 31 Monaten hatten. Deutlich schlechter fiel die Überlebenszeit für Patienten mit einem Metastasendurchmesser über 5 cm und keiner R0-Resektion des Primärtumors aus. Die Patientengruppe mit einem Metastasendurchmesser über 5 cm Größe erreichte eine mittlere Überlebenszeit von 14 Monaten. Das deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, in denen über eine unzureichende Erfassung der Metastasen über 5 cm im

Durchmesser berichtet wurde [20]. Bei beiden Patienten ohne eine R0-Resektion wurde die Thermoablation im Sinne einer Tumormassenreduktion angewandt. Es handelte sich um einen Therapieversuch bei insgesamt fortgeschrittener Tumorerkrankung und fehlenden Alternativen. Nach der Thermoablation zeigten die beiden Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 13 Monaten. Aufgrund der geringen Fallzahl ist dieses Ergebnis aber ohne Validität.

Bezüglich des Metastasenstatus (Anzahl und Größe der Metastasen) ergaben die durchgeführten Untersuchungen folgendes Bild: Patienten die während des gesamten Beobachtungszeitraums max. 3 Metastasen hatten, überlebten im Durchschnitt 39 Monate nach der ersten Thermoablation. Patienten mit mehr als 3 Metastasen überlebten im Vergleich dazu 48 Monate. Eine statistisch signifikante Differenz im Bezug auf die Überlebenszeit konnte mit Hilfe des Log-Rank-Tests nicht bestätigt werden. Betrug hingegen der Durchmesser der größten Metastase bis zu 3,9 cm, so überlebten diese Patienten im Durchschnitt 44 Monate. Die Überlebensdauer für Patienten mit einem größeren Durchmesser der Metastasen sank auf 32 Monate. Dieser Unterschied im Bezug auf die Überlebenszeit war statistisch signifikant. Es zeigt sich, dass für die Überlebenszeit und die Tumorkontrollrate die Anzahl der Metastasen keine signifikante Einflussgröße darstellt, sondern vielmehr die Größe der Metastasen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind mit den Daten aus der Literatur vergleichbar [20,21,114,117,121].

Da aber sowohl in unserer Studie als auch in den Arbeiten aus der Literatur überlebensbeeinflussende, prognostische Faktoren wie z.B. die Primärtumorentität, das Grading des Primärtumors, vorangegangene Therapien und begleitende Therapien zum Zeitpunkt der Thermoablation nicht in die statistische Berechnung der Überlebensdauer eingeflossen sind, sollte der direkte Vergleich mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit und anderen veröffentlichten Studien nur unter Vorbehalt durchgeführt werden. Auch fehlen für die Untersuchung des Einflusses des Metastasenstatus einheitliche Parameter in Bezug auf die Anzahl und Größe der Metastasen. Multivariationsanalysen mit großen Patientenzahlen und mit vergleichbaren Parametern sind erforderlich.

6.3. Lokale Tumorprogression

Wie oben schon erwähnt ist für die Beurteilung der Effektivität der thermoablativen Verfahren neben der Überlebenszeit das Auftreten von Rezidiven innerhalb der Leber von entscheidender Bedeutung. Die aufgetretenen Lokalrezidive können einerseits durch eine unzureichende Zellnekrose im behandelten Organ oder andererseits durch eine inkomplette Erfassung des Tumervolumens bedingt sein [123,124]. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie kann die vollständige Ausbreitung der Tumornekrose während der Ablation durch einen Signalabfall online verfolgt werden. Auch für die anschließende Bewertung der Ergebnisse der LITT- und RF-Ablation ist man auf bildgebende Verfahren wie die Computer- und der Magnetresonanztomographie angewiesen. Das Ausmaß der gesetzten Nekrose und die Vollständigkeit der Tumorzerstörung kann mit den momentan verfügbaren, bildgebenden Mitteln im Gegensatz zur chirurgischen Resektion mit anschließender histologischer Aufarbeitung nur eingeschränkt beurteilt werden. Zudem muss die Applikationsstärke und die Dauer der Applikation der Metastasengröße und Anzahl angepasst werden. Für das Erzielen einer R0-Ablationist neben den technischen Parametern und der Patientenselektion auch die persönliche Erfahrung des behandelnden Arztes entscheidend („learning curve“) [125].

In den meisten Studien wird eine Zunahme an Tumorgewebe in demselben Lebersegment der Thermoablation als Lokalrezidiv gewertet. Da aber ein Rezidiv letztendlich als eine unzureichende Ablation gewertet werden muss, sind für eine erfolgreiche Tumorkontrollrate die Anzahl an Metastasen mit Lokalrezidiv, wie auch die Anzahl an nicht komplett ablatierten Metastasen, wichtig. Für das Auftreten von neuen intra- und extrahepatischen Metastasen scheint hingegen die Tumorbiologie eine Ursache zu sein und sollte bei der Betrachtung der Gesamtprognose des Patienten berücksichtigt werden.

In einer Studie von Vogl et al. wurde das Auftreten von Lokalrezidiven in Abhängigkeit von der Metastasengröße untersucht [21]. Die Autoren stellten fest, dass nach der Ablation von mittelgroßen Metastasen (2,1-3 cm) und Metastasen über 4 cm Größe die häufigsten Lokalrezidive auftraten. Auch Berber et al. untersuchten in einer Studie an 335 Patienten an nicht resektablen Lebertumoren das Auftreten von Lokalrezidiven

nach RFA-Therapie [126]. Demnach hatten 37% der Patienten ein Lokalrezidiv. Insgesamt wurden 1032 primäre und sekundäre Lebertumore abladiert, von denen 231 (22%) ein Lokalrezidiv bildeten. Die Lokalrezidivrate stieg statistisch signifikant im Zusammenhang mit dem Sicherheitssaum der Ablation. Die Lokalrezidivrate lag für einen Sicherheitssaum von 1-2 cm und über 2 cm in etwa gleich, aber stieg signifikant mit einem Sicherheitssaum unter 1 cm an. Berber et al. konnten anhand ihrer Ergebnisse zeigen, dass die Rezidivrate zudem abhängig von der Größe der Metastasen war. Metastasen unter 3 cm zeigten die geringste Rezidivrate im Gegensatz zu Metastasen über 5 cm Größe. 30 (3%) von den insgesamt 1032 wurden aufgrund einer inkompletten Ablation mehrfach abladiert. Die Lokalrezidivrate lag höher in der Gruppe mit Tumoren die mehrfach abladiert werden mussten (47%, n=14) im Gegensatz zu Tumoren die in einer Sitzung abladiert werden konnten (22%, n=217). Die Differenz war statistisch signifikant.

In einer weiteren Studie von Siperstein et al. wurde bei 234 Patienten die Zeit bis zum Progress untersucht [121]. Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die nach RFA noch weitere intra- oder extrahepatische Metastasen aufwiesen. Die mediane progressfreie Zeit betrug 6 Monate. Lokalrezidive traten durchschnittlich nach 6 Monaten auf, nach durchschnittlich 9 Monaten entstanden neue intrahepatische Metastasen und extrahepatische Metastasen entwickelten sich durchschnittlich nach 10 Monaten. Bowles et al. stellten bei einer Untersuchung an 76 Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren fest, dass das Auftreten von Lokalrezidiven abhängig ist von der abladierten Tumorgöße, der Vaskularisation der Tumore und dem Ablationsvolumen [114]. Je größer der zu abladierte Tumor, je vaskularisierter der Tumor und je kleiner das Ablationsvolumen um so statistisch häufiger traten Lokalrezidive auf.

In unserer Untersuchung konnte aufgrund einer unzureichenden Datenlage kein Unterschied zwischen einem Lokalrezidiv und neuen intrahepatischen Metastasen gemacht werden. Es wurde lediglich festgehalten, ob nach Thermoablation ein intrahepatischer Progress stattgefunden hatte. Insgesamt erlitten 78 (62,4%) Patienten einen Progress in der Leber. Von diesen 78 Patienten hatten 53 (56%) einen alleinigen intrahepatischen und 25 (26%) einen zusätzlichen extrahepatischen Progress. Die mediane, progressfreie Zeit betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 5 Monate

unabhängig davon ob es sich um einen intra- oder extrahepatischen Progress handelte. Ein Vergleich unserer Daten mit den Ergebnissen anderer Studien ist auf Grund der unzureichenden Datenlage nur schwer möglich. Es sollte aber festgehalten werden, dass der aufgetretene intrahepatische Progress nach Thermotherapie, bei 62,4% der Patienten, den Rezidivraten nach einer chirurgischen Resektion ähnlich ist.

Trotz dieser positiven Ergebnisse bezüglich der LITT und RFA darf nicht über die dürftige Datenlage dieser Therapien hinweggetäuscht werden. Die Effektivität der Leberteileresektion ist in zahlreichen randomisierten Studien belegt worden [3,4,5,8,67,68,69,70,107]. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten nach einer R0-Resektion bei 37-42% [8,9,68]. Im Gegensatz dazu beziehen sich die Untersuchungen der thermoablativen Verfahren auf Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen. Die Interpretation der Überlebenszeit nach Thermoablation gestaltet sich aufgrund der heterogenen Patientengruppen im Bezug auf den Primärtumor, Tumorstadium, Anzahl der Metastasen, Metastasendurchmesser und extrahepatische Metastasen sehr schwierig. Auch ist der Vergleich der Überlebenszeit zwischen Resektion und den lokalen, ablativen Verfahren durch die Zusammenstellung der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht gerechtfertigt. Anders als die Patienten, die eine Resektion erhielten, litten Patienten, die einer LITT oder RFA zugeführt wurden, oft unter zahlreichen prognoseverschlechternden Faktoren wie z.B. Inoperabilität der Lebertumore, multiplen Lebertumoren, bilateralem Befall der Leber und extrahepatischen Metastasen. Zudem enthält die Leberteileresektion durch die histologische Aufarbeitung Elemente einer Qualitätskontrolle. Bei der LITT und RFA fehlt diese Qualitätskontrolle, da die Nekrose nur bildmorphologisch beurteilt werden kann, und daher nicht selten erst der Verlauf die lokale, komplette Tumorzerstörung beweist [125]. Daher ist die LITT und RFA bei primären und sekundären Lebertumoren zwar als sehr wirkungsvolle, aber gegenwärtig noch additive Möglichkeit zur palliativen Chemotherapie anzusehen [68,124].

Die Thermoablation sollte bis zu einer sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes auf palliative Situationen beschränkt bleiben und daher für die Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die für eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen. In mehreren Studien konnte eine deutliche Lebensverlängerung mit einer geringen Komplikationsrate gegenüber einem Spontanverlauf unbehandelter

Lebermetastasen dokumentiert werden [21,65,111,114,120,121,124]. Zudem sind die LITT und RFA bei kompletter Ablation, einem Lokalrezidiv oder neuen intrahepatischen Metastasen nahezu „beliebig“ oft wiederholbar [23,114,126]. Damit bieten diese Verfahren Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden eine Alternative zur Operation. Die positiven Ergebnisse rechtfertigen den gegenwärtigen Einsatz der Thermoablation in der Palliativsituation trotz zahlreicher offener Fragen. Um eine valide Beurteilung der Thermoablation zu ermöglichen, sollten die Anforderungen für zukünftige Studien strengere Ein- und Ausschlusskriterien, höhere Patientenfallzahlen und ein prospektiv randomisiertes Studiendesign sein. Durch die Durchführung homogener, randomisierter Studien kann der Stellenwert der LITT und RFA auch im Vergleich mit anderen Therapieverfahren bei der Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren evaluiert werden.

6.4. Effektivität der Thermoablation bei der Behandlung des Osteoid-Osteoms

Die Behandlung des Osteoid-Osteoms mittels der Thermoablation gilt zunehmend als ein sicheres Verfahren mit einer hohen Erfolgsquote und minimaler Morbidität. Die Angaben über die Erfolgsrate nach der ersten Thermoablation schwanken in der Literatur zwischen 76-95% und zwischen 89-100% nach Zweitkoagulation [87,104,127,128,129]. Die Rezidivrate nach LITT oder RFA schwankte in den publizierten Arbeiten zwischen 5-24%, mit einem zeitlichen Auftreten zwischen 1 und 44 Monaten nach Thermoablation [87,104,127,128,129]. Eine Häufung der Rezidive konnte innerhalb der ersten 12 Monate beobachtet werden.

Als Nachteil der LITT und RFA bei der Behandlung des Osteoid-Osteoms wird die oft fehlende histologische Sicherung von Tumorgewebe angesehen. In der Literatur lassen sich einige Studien finden, in denen eine Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde [98,100,127,129]. Die Erfolgsquote der histologischen Sicherung des Osteoid-Osteoms betrug in den Studien zwischen 36-73%. Häufig konnte keine histologische Diagnose gestellt werden, was nach Rosenthal et al. mit der kleinen Größe der Biopsienadel und der oft kleinen Größe des Nidus zusammenhing [129].

Obwohl die Morphologie eines Nidus je nach seiner Lokalisation unterschiedlich sein kann, ist es jedoch in der Regel möglich den Tumor mit konventionellem Röntgen, CT

oder MRT darzustellen und in Kombination mit der Anamnese und Klinik sicher zu diagnostizieren [105,129,130]. Bei nicht sicherer Diagnose oder schlechter Erreichbarkeit der Läsion mit der Thermoablation sollte offen chirurgisch mit histologischer Sicherung oder konservativ medikamentös vorgegangen werden.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden die Patienten mit einem Osteoid-Osteom mittels RFA und LITT therapiert. Zu Beginn der Studie erfolgte die Behandlung ausschließlich durch den Laser, da größere Erfahrungen in der Handhabung des Lasers bestanden. Durch zunehmende Erfahrung mit der RFA bei der Behandlung von Lebermetastasen wurde die Technik für die Therapie des Osteoid-Osteoms angewandt. Insgesamt wurden 16 Patienten mittels LITT und 3 Patienten mittels RFA therapiert. Für einen Vergleich der Effektivitätsrate waren die beiden Gruppen zu klein und die Ergebnisse aus den publizierten Studien sind annähernd gleich. Die Erfolgsraten für die LITT liegen bei 80-96% [104,131,132] und die der RFA bei 76-95% [98,102,127,128,129]. Insgesamt wurden im vorliegenden Patientenkollektiv 84,2% der Patienten nach dem ersten Eingriff erfolgreich ablatiert. Bei 3 Patienten traten Lokalrezidive auf, die in einer zweiten Sitzung vollständig koaguliert werden konnten. Die Erfolgsrate unserer Studie deckt sich annähernd mit den Angaben aus der Literatur.

Die Ergebnisse dieser aktuellen Studie sind aber mit Vorsicht zu bewerten, da bei 9 Patienten ein lost to Follow-up stattgefunden hatte. Demnach betrug das durchschnittliche Follow-up in dieser Untersuchungsgruppe durchschnittlich nur 15 Monate mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten. Gründe für den hohen Anteil an Patienten, die im Follow-up verloren gingen, können sicherlich darin liegen, dass die Patienten unsere Klinik nur für die Zeit der Behandlung aufsuchten und alle weiteren Kontrollen bei ihren behandelnden Hausärzten oder Orthopäden durchführen ließen. Vielleicht waren auch einige der Teilnehmer nach erfolgter und erfolgreicher Behandlung nicht mehr gewillt zu den Nachkontrollen zu erscheinen. In manchen Fällen waren auch die Telefonnummern und Adressen, die zum Zeitpunkt der Thermoablation angegeben wurden, nicht mehr länger gültig, so dass diese Patienten an weitere Nachkontrollen nicht erinnert werden konnten. Es ist aber zu vermuten, dass bei den Patienten, die in der Nachbeobachtungszeit verloren gingen, kein Lokalrezidiv aufgetreten ist. Diese Annahme liegt darin begründet, dass die drei Patienten mit einem bekannten Lokalrezidiv an unser Institut zurückgekehrt sind. In einer Studie von

Vanderschueren et al. wurden die Ursachen für das Auftreten von Lokalrezidiven nach Thermoablation untersucht [133]. Die Autoren fanden eine statistisch signifikante Häufung von Lokalrezidiven des Osteoid-Osteoms bei Tumoren die nur eine Nadelspitzenposition aufwiesen. Je mehr Positionen innerhalb des Tumors während der Ablation eingenommen wurden, umso seltener traten Rezidive auf, besonders aber nicht ausschließlich bei einer inkorrekten Nadelspitzenposition und bei Tumoren über 10 mm. Lindner et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse in Zusammenhang mit der Nadelspitzenposition und der Größe des Osteoid-Osteoms [98].

Die Thermoablation ist eine perkutane, minimal-invasive Therapieoption bei der Behandlung des Osteoid-Osteoms mit einer hohen initialen Erfolgsrate nach der ersten Koagulation. Die Rezidivrate liegt nach Ablation in einem vertretbaren Bereich und durch das minimal-invasive Vorgehen ist ein Zweiteingriff möglich. Die Vorteile der ablativen Verfahren liegen in einem geringen Operationsaufwand, einer frühzeitigen Mobilisierung des Patienten, einem verminderten Frakturrisiko aufgrund kleiner Defekte und eines verkürzten Krankenhausaufenthalts [24,87,95]. In weiteren randomisierten Studien, mit großen Fallzahlen, sollten die LITT und RFA mit einander und mit anderen Therapieverfahren auf ihre Effektivität untersucht werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden insgesamt 114 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom März 2000 bis Mai 2005 am Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin und Campus Buch Robert-Rössle-Krankenhaus der Charité Berlin aufgrund von primären und sekundären Lebertumoren oder einem Osteoid-Osteom durch die LITT und RFA behandelt wurden.

Mit Hilfe von Patientenakten, ärztlichen Befunden und Bildmaterial wurden diese beiden Therapieverfahren bei den Patienten hinsichtlich ihrer Effizienz, Überlebenszeit und dem Verlauf der Erkrankung dargestellt und mit Daten des aktuellen Schrifttums verglichen und analysiert. Die Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren wurden für die Analyse und den Vergleich in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Unterteilung in dieser Patientengruppe erfolgte nach der Primärtumorentität, vorheriger Leberteilektomie, Indikationskriterien zur Thermoablation, Ausschlusskriterien zur Thermoablation, Metastasenstatus (Anzahl und Größe) und dem Ablationserfolg (inkomplette versus komplette Ablation).

Insgesamt wurden bei 95 Patienten 311 primäre und sekundäre Lebertumore in 208 Therapiesitzungen ablatiert. Es wurde für dieses Patientenkollektiv eine durchschnittliche Lebenserwartung von 44 Monaten nach der ersten Thermoablation errechnet. Konnte die Ablation als vollständig gewertet werden, so hatten diese Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 50 Monaten, während Patienten mit einer unvollständigen Ablation mittlere Überlebenszeiten von 29 Monaten zeigten. Patienten die die Einschlusskriterien zur Thermoablation erfüllten zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit Kontraindikationen (49 Monate versus 29 Monate). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit konnte auch für die Metastasengröße errechnet werden. Ein intrahepatischer Progress trat bei 62,4% der Patienten auf. Damit konnten Ergebnisse erzielt werden, die der chirurgischen Therapie nahe kommen.

In der Patientengruppe mit einem Osteoid-Osteom (n=19) konnten insgesamt 19 benigne Tumore in 22 Therapiesitzungen komplett ablatiert werden. Bei 3 Patienten

traten im Follow-up Lokalrezidive auf die in einer zweiten Therapiesitzung vollständig abladiert werden konnten. Die Gesamteffektivitätsrate betrug 84,2% und ist mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die LITT als auch die RFA eingebettet in ein multimodales, palliatives oder kuratives Therapiekonzept eine sichere und komplikationsarme Behandlungsmethode von benignen Knochentumoren wie auch primären und sekundären Lebertumoren darstellen. Die Ablationsverfahren scheinen vielseitig einsetzbar zu sein und sind nachweislich effektive Methoden in der interventionell-onkologischen Tumorthherapie. Durch eine hohe Patientenakzeptanz aufgrund der geringen Belastung für die Patienten sind die LITT und RFA eine Erweiterung des Spektrums der klassischen Tumortherapien. In wie weit diese neuen Therapiekonzepte zur Tumordestruktion von primären und sekundären Lebertumoren eingesetzt werden können muss in prospektiven Studien geklärt werden. Bis zu einer sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes sollten sie auf palliative Situationen beschränkt bleiben. Die RFA und LITT stehen zudem in einem Wettbewerb mit anderen perkutanen interventionellen Verfahren wie der Kryotherapie oder transarteriellen Chemoembolisation. Auch in Hinblick auf diese neuen Verfahren muss die LITT und RFA in prospektiven, randomisierten Studien evaluiert werden.

8. Literatur

- 1 Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.
- 2 Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-169.
- 3 Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978;135:389-394.
- 4 Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K. Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions. *Swiss Surg* 1996;4:4-17.
- 5 Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- 6 Liu LX, Zhang WH, Jiang HC: Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:193-200.
- 7 Junginger T, Kneist W, Dünschede F, von Langsdorff C, Seifert J, Kanzler S. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome – wie oft kann man operieren? *Zentralbl Chir* 2007;132:281-286.
- 8 Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50:478-488.
- 9 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
- 10 Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-751.
- 11 Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut* 2002;50:1-5.
- 12 Lorenz M, Staib-Sebler E, Hochmuth K, et al. Surgical resection of liver metastases of colorectal carcinoma: short and long-term results. *Semin Oncol* 2000;27:112-119.
- 13 Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125-7134.
- 14 Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, et al. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome – Workflow. *Zentralbl Chir* 2008; 133:267-284.

- 15 Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:567-574.
- 16 Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, Mc Dougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, indications, results, and role in patient management over 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:64-71.
- 17 Burak WE, Agnese DM, Povoski SP, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer* 2003; 98:1369-1376.
- 18 Spiliotis JD, Datsis AC, Chatzikostas P, et al. Pancreatic cancer palliation using radiofrequency ablation. A new technique. *Cancer Ther* 2005;3:379-382.
- 19 Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983;7:700-709.
- 20 Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, et al. Aktueller Stand und Entwicklungen der Laserablation in der Tumortherapie. *Radiologe* 2004;44:320-329.
- 21 Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Söllner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;230:450-458.
- 22 Hosten N, Kreissig R, Puls R, et al. Bildfusion von CT und PET Daten: Methoden und klinische Relevanz für die Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. *Rofo* 2000;172:630-635.
- 23 Helmberger T, Holzknacht N, Schöpf U, et al. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. Technik und erste Ergebnisse. *Radiologe* 2001;41:69-76.
- 24 Mahnken AH, Tacke J, Wildberger JE, Günther RW. Radiofrequenzablation zur Behandlung des Osteoid-Osteoms. *Dtsch Arztl* 2006;103:1227-1232.
- 25 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 26 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4-66.
- 27 Becker N. Epidemiologie kolorektaler Tumore. *Radiologe* 2003;43:98-104.
- 28 Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008

- 29 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- 30 Damhuis RA, Wereldsma JC, Wiggers T. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:45-48.
- 31 Layer G, Riemann JF. Screening des kolorektalen Karzinoms. *Radiologe* 2008;48:26-32.
- 32 Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
- 33 Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978;26:1-141.
- 34 Thomas DB, Karagas MR. Cancer in the first and second generation Americans. *Cancer Res* 1987;47:5771-5776.
- 35 Martinez ME, McPherson RS, Levin B, Guber GA. A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 1997;113:423-429.
- 36 Gonzales CA. The european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2006;9:124-126.
- 37 Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421-430.
- 38 International Agency for Research on Cancer(IACR). Weight control and physical activity. In: *IARC handbooks of cancer prevention Volume 6*, Vainio H, Bianchini F (Hrsg), IARC Press Lyon 2002; S. 1-315
- 39 Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1888-1896.
- 40 Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidem Biomark Prevent* 2001;10:725-731.
- 41 Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998;59:481-492.
- 42 Gertig DM, Hunter DJ. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 1998;8:285-298.
- 43 Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82-87.

- 44 Herfarth C, Heuschen G, Heuschen UA. Die maligne Entartung im Verlauf der Colitis ulcerosa und ihre chirurgischen Implikationen. *Chirurg* 1998;69: 1020-1027.
- 45 Frühmorgen P. Kolorektale Polypen und Polyposen. In: Hahn E, Riemann J (Hrsg). *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme 2000; S. 966-978.
- 46 Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:327-330.
- 47 Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
- 48 O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The national polyp study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371-379.
- 49 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
- 50 Lehnert T, Herfarth C. Grundlagen und Wert der Lymphadenektomie beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 1996;67:889-899.
- 51 Weitz J, Schalhorn A, Kadmon M, Eble M J, Herfarth C. Kolon- und Rektumkarzinom. In: W. Hiddemann, H. Huber, and C. R. Bartram (Hrsg), *Die Onkologie Teil 2: Spezieller Teil*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2004; S. 875-932.
- 52 Eder M, Weiss M. Hämatogene Lebermetastasen – humanpathologische Grundlagen. *Chirurg* 1991;62:705-709.
- 53 Viadana E, Bross ID, Pickren JW. The spread of blood-borne metastases in malignant lymphomas of man. *Oncology* 1976;33:123-131.
- 54 Viadana E, Bross ID, Pickren JW. The metastatic spread of cancers of the digestive system in man. *Oncology* 1978;35:114-126.
- 55 Bross ID, Blumenson LE. Metastatic sites that produce generalized cancer: identification and kinetics of generalizing sites. In: Weiss L. (Hrsg) *Fundamental aspects of metastasis*. Amsterdam, North Holland 1976; S.359-375.
- 56 Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150:195-203.
- 57 Allgaier HP, Deibert P, Blum HE. Nichtchirurgische Therapie fokaler Leberläsionen. *Praxis (Bern 1994)* 1997;21:86-90.

- 58 Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410.
- 59 International Union Against Cancer (UICC). TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage In: Wittekind Ch, Wagner G (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 1997.
- 60 Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35:323-332.
- 61 Lehnert T, Schaible A, Herfarth C. Oncologic principles associated with colon carcinoma. Diagnosis, therapy and follow-up. *Chirurg* 1999;70:499-510.
- 62 Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol* 2000;38:49-75.
- 63 Nizze H, Hebecker R, Stropahl G, Putzke HP, Barten M, Käckenmeister A. Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie und Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1995;79:137-143.
- 64 Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung. *Z Gastroenterol* 2005;43:1149-1157.
- 65 Vogl TJ, Mack MG, Straub R, et al. Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven. *Radiologe* 2001;41:49-55.
- 66 Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1968;127:1-11.
- 67 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-1262.
- 68 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann surg* 1999;230:309-321.
- 69 Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer Treat Res* 1994;69:57-61.
- 70 Harned RK, Chezmar JL, Nelson RC. Recurrent tumor after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: location and time of discovery as determined by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:93-97.

- 71 Lorenz M, Müller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases. *Ann Surg* 1998;228:756-762.
- 72 Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-1505.
- 73 Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospectiv randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-693.
- 74 Bhattacharya S, Davidson B, Dhillon AP. Blood supply of early hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1995;15:390-401.
- 75 Lee FT, Mahvi DM, Chosy SG, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative US guidance. *Radiology* 1997;202:624-632.
- 76 Weaver ML, Ashton JG, Zemel R. Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin Surg Oncol* 1998;14:163-170.
- 77 Bhuyan BK. Kinetics of cell kill by hyperthermia. *Cancer Res* 1979;39:2277-2284.
- 78 Roggan A, Bindig U, Wäsche W, Zgoda F . Wirkungsmechanismen von Laserstrahlung im biologischen Gewebe: Eigenschaften von biologischen Geweben. In: Berlien P, Müller G (Hrsg) *Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik.* Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg – München – Zürich 1989; S. 1-34
- 79 Godlewski G, Miro L, Chevalier JM, Bureau JP. Experimental comparative study on morphological effects of different lasers on the liver. *Res Exp Med (Berl)* 1982;180:51-57.
- 80 Vogl TJ, Mack MG, Roggan A, et al. Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 1998;209:381-385.
- 81 Puls R, Hosten N, Stroszczyński C, Kreissig R, Gaffke G, Felix R. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT): Anwendung runder und spitzer Laser-Applikatorsysteme – erste Ergebnisse. *Rofo.* 2001;173:263-265.
- 82 Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, Sinofsky EI, IJzermans JN. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997;84:1245-1248.

- 83 Sturesson C, Liu DL, Stenram U, Andersson-Engels S. Hepatic inflow occlusion increases the efficacy of interstitial laser-induced thermotherapy in rat. *J Surg Res* 1997;71:67-72.
- 84 Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D. Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Rofo* 2003;75:20-27.
- 85 Sturm JW, Keese MA, Bönninghoff RG, Wüstner M, Post S. Lokale ablativ Therapien des hepatozellulären Karzinoms. *Onkologie* 2001;24:35-45.
- 86 Jaffe HL. Osteoid osteoma: a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone. *Arch Surg* 1935;31:709-728.
- 87 Lindner NJ, Scarborough M, Ciccarelli JM, Enneking WF. Die CT-gesteuerte Thermokoagulation des Osteoidosteoms im Vergleich zu traditionellen Verfahren. *Z Orthop* 1997;135:522-527.
- 88 Greenspan A. Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteblastoma. Clinical, imaging, pathologic and differential considerations. *Skeletal Radiol* 1993;22:485-500.
- 89 Bremer R, Niethard E, Ewerbeck V. Benigne Knochentumoren im Wachstumsalter – Osteoidosteom und Osteoblastom. *Orthopäde* 1995;24:24-28.
- 90 Schmidt-Rohlfing B, Staatz G, Ihme N, Münker R, Bücken A. Behandlung des Osteoidosteoms: Perkutanes Ausbohren im Vergleich zur Chirurgischen Resektion. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2002;140:203-207.
- 91 Mungo DV, Zhang X, O’Keefe RJ, Rosier RN, Puzas JE, Schwarz EM. COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *J Orthop Res* 2002;20:159-162.
- 92 Kneisl JS, Simon MA. Medical management compared with operative treatment for osteoid-osteoma. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:179-185.
- 93 Ward WG, Eckardt JJ, Shayestehfar S, Mirra J, Grogan T, Oppenheim W. Osteoid osteoma diagnosis and management with low morbidity. *Clin Orthop Relat Res* 1993;291:229-235.
- 94 Sluga M, Windhager R, Pfeiffer M, Dominkus M, Kotz R. Peripheral osteoid osteoma. Is there still a place for traditional surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:249-251.
- 95 Rosenthal DI, Hornicek FJ, Wolfe MW, Jennings LC, Gebhardt MC, Mankin HJ. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80: 815-821.
- 96 Baunin C, Puget C, Assoun J, et al. Percutaneous resection of osteoid osteoma under CT guidance in eight children. *Pediatr Radiol* 1994;24:185-188.

- 97 Adam G, Keulers P, Vorwerk D, Heller KD, Füzési L, Günther RW. The percutaneous CT-guided treatment of osteoid osteomas: a combined procedure with a biopsy drill and subsequent ethanol injection. *Rofo* 1995;162:232-235.
- 98 Lindner NJ, Ozaki T, Roedl R, Gosheger G, Winkelmann W, Wörtler K. Percutaneous radiofrequency ablation in osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:391-396.
- 99 Erdtmann B, Duda SH, Pereira P, Heim BK, Claussen CD. CT-gesteuerte Therapie des Osteoidosteomes durch Nidusbohrung: Klinische Langzeitergebnisse. *Rofo* 2001;173:708-713.
- 100 Assoun J, Railhac JJ, Bonnevalle P, et al. Osteoid osteoma: percutaneous resection with CT guidance. *Radiology* 1993;188:541-547.
- 101 Lee DH, Malawer MM. Staging and treatment of primary and persistent (recurrent) osteoid osteoma. Evaluation of intraoperative nuclear scanning, tetracycline fluorescence, and tomography. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 281:229-238.
- 102 Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D. Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology* 1992;183:29-33.
- 103 de Berg JC, Pattynama PM, Obermann WR, Bode PJ, Vielvoye GJ, Taminiau AH. Percutaneous computed-tomography-guided thermocoagulation for osteoid osteomas. *Lancet* 1995;346:350-351.
- 104 Gangi A, Dietemann JL, Clavert JM, et al. Treatment of osteoid osteoma using laser photocoagulation. Apropos of 28 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998;84:676-684.
- 105 Cichon CW, Böttner F, Rödl R, Winkelmann W, Lindner N. Die minimalinvasive Therapie beim Osteoidosteom mittels CT-gesteuerter Thermokoagulation im Langzeitverlauf. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2006;144:332-337.
- 106 Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH, Cohen AM. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol* 1996;12:219-252.
- 107 Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg.* 1996;83:456-460.
- 108 Finlay IG, Seifert JK, Stewart GJ, Morris DL. Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:199-202.

- 109 Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-669.
- 110 Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, et al. Relevance of locoregional chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal primaries. *Swiss Surg* 2000;6:11-22.
- 111 Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004;28:987-994.
- 112 Mack MG, Straub R, Eichler K, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001;26:369-374.
- 113 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.
- 114 Bowles BJ, Machi J, Limm WM, et al. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg* 2001;136:864-869.
- 115 Vogl TJ, Mack M, Straub R, Zangos S, Engelmann K, Eichler K. Perkutane interstitielle Thermotherapie maligner Lebertumoren. *Rofo* 2000;172:12-22.
- 116 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;97:3027-3035.
- 117 Eickmeyer F, Schwarzmaier HJ, Müller FP, Nakic Z, Yang Q, Fiedler V. Survival after laser-induced interstitial thermotherapy of colorectal liver metastases – a comparison of first clinical experiences with current therapy results. *Rofo* 2008;180:35-41.
- 118 Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg* 2001;72:547-560.
- 119 Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:174-179.
- 120 Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009;19:1206-1213.

- 121 Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases – 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246:559-567.
- 122 Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004;14:2261-2267.
- 123 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-768.
- 124 Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
- 125 Tsai S, Pawlik TM. Outcomes of ablation versus resection for colorectal liver metastases: are we comparing apples with oranges? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2422-2428.
- 126 Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2757-2764.
- 127 Vanderschueren GM, Taminiau AH, Obermann WR, Bloem JL. Osteoid osteoma: clinical results with thermocoagulation. *Radiology* 2002;224:82-86.
- 128 Woertler K, Vestring T, Boettner F, Winkelmann W, Heindel W, Lindner N. Osteoid osteoma: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation and follow-up in 47 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:717-722.
- 129 Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M, Gebhardt MC, Mankin HJ. Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy. *Radiology* 2003;229:171-175.
- 130 Campanacci M, Ruggieri P, Gasbarrini A, Ferraro A, Campanacci L. Osteoid osteoma. Direct visual identification and intralesional excision of the nidus with minimal removal of bone. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:814-820.
- 131 Witt JD, Hall-Craggs MA, Ripley P, Cobb JP, Bown SG. Interstitial laser photocoagulation for the treatment of osteoid-osteoma. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:1125-1128.
- 132 Sequeiros RB, Hyvönen P, Sequeiros AB, et al. MR imaging-guided laser ablation of osteoid osteomas with use of optical instrument guidance at 0.23 T. *Eur Radiol* 2003;13:2309-2314.
- 133 Vanderschueren GM, Taminiau AH, Obermann WR, van den Berg-Huysmans AA, Bloem JL. Osteoid osteoma: factors for increased risk of unsuccessful thermal coagulation. *Radiology* 2004;233:757-7.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. med. Christian Stroszczyński für die Überlassung des Themas und die stets sehr freundliche Unterstützung und vor allem für seine Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank meinem Bruder Dr. med. Bartolomäus Muskala, dessen Hinweise mich immer auf den richtigen Weg brachten.

Herrn Michael Leucht möchte ich für seine große Unterstützung bei der Anfertigung und Überarbeitung der statistischen Berechnungen danken.

Für die orthographische Durchsicht meiner Promotionsarbeit und die vielen konstruktiven Ratschläge bedanke ich mich herzlich bei meinen Freunden Ingmar Dobberstein, Greta Ströbel, Nicola Hellwig sowie Toni Santowski.

Ein weiteres Dankeschön gilt meinen Eltern für die großzügige Unterstützung, Motivation und aufmunternde Worte.

Desweiteren bedanke ich mich bei meinem Freund Felix für seine gesunde Balance zwischen Rücksicht und Ablenkung.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Eva Muskala erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Thermische Ablation von benignen und malignen Tumoren: Retrospektive Evaluation der klinischen Verläufe und der Überlebenszeiten“, 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.“

Berlin, 15.07.2010