

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. Thomas J. Vogl

**Evaluation des Therapieresponse nach CT gesteuerter
Mikrowellen- oder Radiofrequenzablation mittels des AMICA™
Dual Ablationssystems bei Lebermetastasen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Amela Mehmedovic

aus Dobož, Bosnien und Herzegowina

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Thomas J. Vogl
Korreferent:	Prof. Dr. Mireen Friedrich-Rust
Tag der mündlichen Prüfung:	05.12.2022

1	Einleitung.....	4
1.1	Zielsetzung.....	5
2	Grundlagen.....	7
2.1	Anatomie und Funktion der Leber.....	7
2.2	Epidemiologie und Pathologie von Lebermetastasen	10
2.3	Diagnostik	12
2.3.1	Magnetresonanztomographie	14
2.3.2	Computertomographie	19
2.4	Therapie.....	24
2.4.1	Thermische Verfahren	29
3	Material und Methodik.....	38
3.1	Durchführung	38
3.2	Mikrowellen-/Radiofrequenzgenerator AMICA Dual.....	41
3.3	Patientenkollektiv	43
3.4	Nachuntersuchung.....	48
3.5	Datenerfassung.....	49
3.6	Statistische Analysen	51
3.7	Datenschutz	51
4	Ergebnisse.....	52
4.1	Nachuntersuchungen	52
4.2	Parameteranalysen	53
4.3	Rezidiv- und Neubildungsraten	59
4.4	Überlebensraten.....	61
4.5	Komplikationen.....	62

4.6	Darstellung eines Behandlungsverlaufs mittels RFA.....	64
4.7	Darstellung eines Behandlungsverlaufs mittels MWA	65
5	Diskussion.....	66
5.1	Tumorgröße	66
5.2	Tumorvolumen	67
5.3	Ablationsrand	68
5.4	ADC-Werte.....	70
5.5	Komplikationen.....	71
5.6	Rezidive, Neubildungen und Überlebenszeit	73
5.7	RFA und MWA im Vergleich.....	76
5.8	Studiendesign	77
6	Schlussfolgerung	78
7	Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	79
8	Zusammenfassung in englischer Sprache	81
9	Abbildungsverzeichnis	83
10	Tabellenverzeichnis.....	85
11	Abkürzungsverzeichnis	86
12	Literaturverzeichnis.....	88

1 Einleitung

Tumorerkrankungen maligner Art stellen in der ganzen Welt ein führendes Gesundheitsproblem dar. Nach Angaben der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) wurden im Jahr 2018 weltweit bei etwa 18,1 Millionen Menschen Krebserkrankungen diagnostiziert, etwa 9,6 Millionen starben daran. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dürfte sich die Zahl der Neuerkrankungen bis 2040 nahezu verdoppeln.¹ In Deutschland sind bösartige Neubildungen nach Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die Haupttodesursache.² Durch die weltweite Zunahme von Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankungen rücken entsprechende Behandlungsmethoden in den Fokus. Die Gründe für das rasche Wachstum von Inzidenz und Mortalität sind vielseitig, spiegeln jedoch sowohl die demografische Entwicklung sowie Veränderungen in der Prävalenz und Verteilung der Hauptrisikofaktoren für Krebserkrankungen wider, von denen einige mit der sozioökonomischen Entwicklung der Länder vergesellschaftet sind.³

Bei einem überwiegenden Teil der Patienten, die an einer malignen Neubildung leiden, kann der Primärtumor in kurativer Intention in Form von chirurgischer Resektion behandelt werden. Die Entstehung von Metastasen als Übergang von einem lokalen Prozess zur systemischen Erkrankung stellt einen relevanten Schritt der Tumorentwicklung dar. Trotz einer chirurgischen Therapie kommt es je nach Ätiologie des Primärtumors in 25 - 50 % der Fälle zum Auftreten von Lebermetastasen.⁴ Diese sind für den größten Teil der durch Krebserkrankungen verursachten Todesfälle verantwortlich und besitzen damit den stärksten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten.⁵ In der westlichen Welt stellen Metastasen des kolorektalen Karzinoms die häufigste Indikation zur Resektion dar, gefolgt von Metastasen des Mammakarzinoms. Die 5-, 10- und 20-Jahres-Überlebensrate nach einer erfolgreichen Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome beträgt 40 %, 24 % und 18 %.^{6,7} Die chirurgische Resektion wurde in den letzten Jahren als einzig kurative Option bei Lebermetastasen anerkannt, Chemotherapie und Strahlentherapie wurden dagegen nur als palliative Behandlungsmöglichkeiten angesehen.⁸

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der hepatischen Metastasierung eines Primärtumors mit kolorektaler Lokalisation können jedoch aufgrund restriktiver Einschlusskriterien nur 10 - 12 % der Patienten einer primären chirurgischen Resektion zugeführt werden.⁹ Die Nachfrage nach minimal-invasiven Behandlungsmethoden von malignen Läsionen der Leber ist daher groß. In den letzten Jahren wurden verschiedene ablativ Verfahren etabliert. Dazu gehören thermische Techniken, wie Kryotherapie, Laserablation (LITT) sowie Radiofrequenz (RFA)- und Mikrowellenablation (MWA) aber auch die chemische Ablation, wie die lokalisierte Zytostatikaapplikation, Ethanolinstillation oder die Transarterielle Chemoembolisation (TACE).¹⁰ Es besteht allgemeine Einigkeit, dass thermische Ablationsverfahren für Patienten mit inoperablen Metastasen aufgrund eines multifokalen Tumors oder aufgrund von Kontraindikationen zur chirurgischen Therapie, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, geeignet sind.¹¹⁻¹³

Die ersten Experimente von thermischen Ablationen an lebendem Gewebe wurden durch d'Arsonval¹⁴ bereits 1868 beschrieben, wobei die Verwendung von thermischer Ablation zur Behandlung von malignen Leberläsionen zuerst von McGahan et al. und Rossi et al. 1990 durchgeführt wurde.¹⁵ Seitdem hat sich die Zahl von thermischen Ablationen zur Behandlung von primären und sekundären Lebermalignomen deutlich erhöht und weltweites Interesse erweckt, was die Vielzahl an klinischen Untersuchungen zeigt.

1.1 Zielsetzung

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit gab es sowohl über die Radiofrequenzablation also auch über die Mikrowellenablation von primären und sekundären Lebermalignomen zahlreiche Publikationen, wobei die Radiofrequenzablation das länger etablierte Verfahren darstellt. Jedoch existierten wenige Studien, die beide hyperthermischen Ablationsverfahren insbesondere bei sekundären Leberläsionen im Vergleich untersuchten.

Mit der vorliegenden Arbeit soll dieser Sachverhalt anhand der Bestimmung von Unterschieden, vor allem prä- und postablativer morphologischer Parameter, auf das

lokale Ansprechen von sekundären Lebertumoren zwischen der Mikrowellenablations- und Radiofrequenzablations-Gruppe, betrachtet werden. Ferner werden die Mortalität und die im Zuge der Behandlungen auftretenden Komplikationsraten untersucht.

2 Grundlagen

Im Folgenden wird auf die anatomischen und funktionellen Eigenschaften der Leber sowie die Epidemiologie und Pathologie der Metastasen innerhalb dieses für den menschlichen Körper relevanten Organs eingegangen. Die Therapiemöglichkeiten sind in den letzten Jahren in ihrer Anzahl und Effizienz gestiegen. Dabei haben unter anderem auch die thermischen Verfahren an therapeutischer Bedeutung zugenommen, diese werden im Verlauf ebenfalls dargestellt.

2.1 Anatomie und Funktion der Leber

Die Leber als größtes Stoffwechselorgan des menschlichen Organismus befindet sich unterhalb des Zwerchfells im rechten Oberbauch. Bei einem erwachsenen Menschen beträgt das Organgewicht zwischen 1 400 und 1 800 g. Das Organ liegt intraperitoneal im Abdomen und wird zum größten Teil vom knöchernen Thorax eingefasst. Die Leber ist mit Ausnahme des Bereiches um die Vena cava inferior (Area nuda) mit Peritoneum überzogen. Die Unterteilung in zwei Flächen, die Facies diaphragmatica und die Facies visceralis, entsteht durch den scharf begrenzten, unteren (Margo inferior) und den rundlichen, oberen Lebertrand (Margo superior).^{16,17}

Das Organ ist von einer derben Bindegewebskapsel (Tunica fibrosa) eingefasst, von welcher bindegewebige Strukturen ins Innere ziehen und die Leber in vier Lappen teilen. Durch den Ansatz des Ligamentum falciforme wird das Organ in einen linken und einen rechten Leberlappen getrennt, Lobus dexter und sinister. Die mittig lokalisierten Lobi quadratus und caudatus zählen dabei zum Lobus dexter. Die Leberpforte (Porta hepatis) befindet sich zwischen dem Lobus caudatus und dem Lobus quadratus. Sie dient als Austrittsstelle für den Ductus hepaticus communis sowie als Eintrittsstelle für die Arteria hepatica propria und Vena portae. Die Arteria hepatica propria und die Vena portae sind für die Blutversorgung aus dem systemischen und portalen Kreislauf zuständig. Hierbei führt die Vena portae 75 % des Blutflusses in Form von sauerstoffarmen, aber nährstoffreichem Blut, das aus den unpaaren Bauchorganen gesammelt wird, in das Organ.^{16,18}

Die Aufzweigungen der drei großen Strukturen der Leberpforte verlaufen gemeinsam und werden als portale Triade (Glisson'sche Triade) bezeichnet. Im Zentrum dieser strukturellen Einheit verläuft, wie in Abbildung 1 gezeigt, die Zentralvene. Die Hepatozyten sind in Bälkchen zwischen Portalfeldern und Zentralvene angeordnet und werden vom Blut der Lebersinusoide umspült.^{19,20}

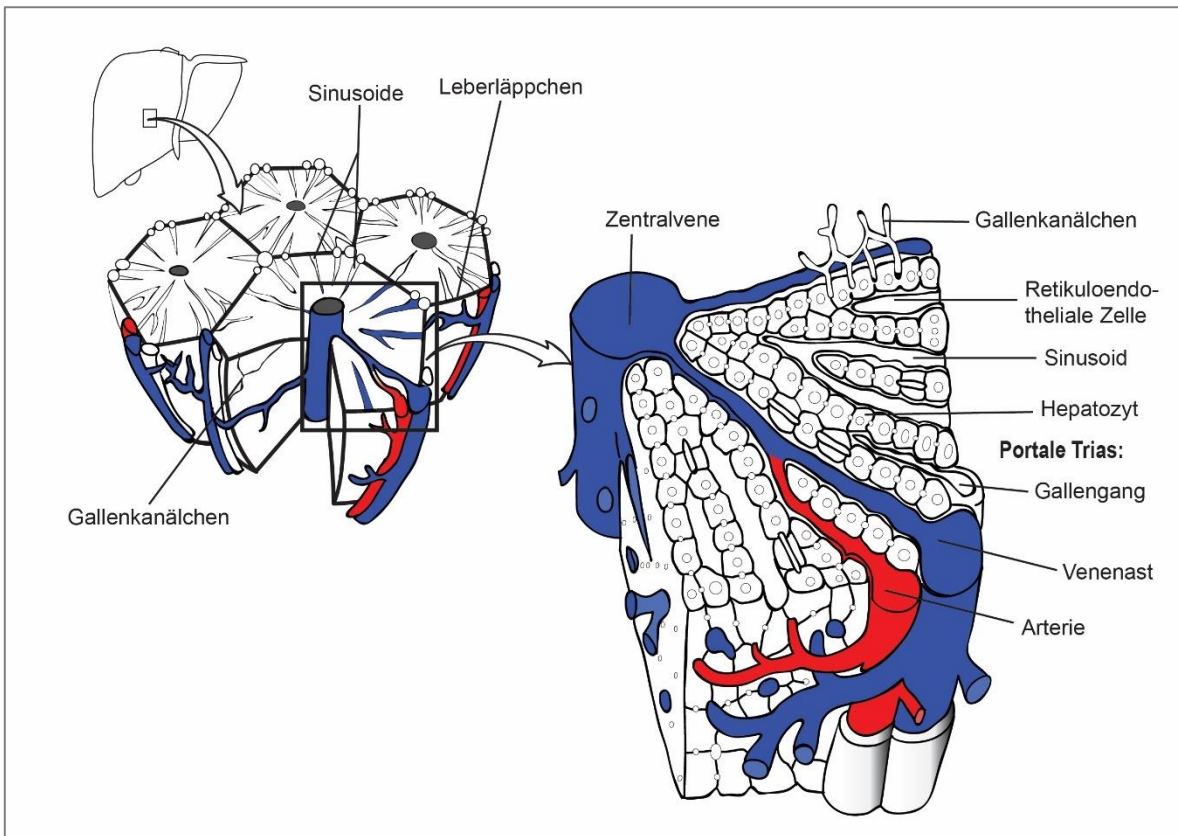


Abbildung 1: Abbildung der hepatischen portalen Triade, modifiziert nach ²¹

Die Gliederung in vier Lappen ist dabei von ausschließlich morphologischer Natur und erfüllt keine Funktion. Eine Unterteilung in Segmente wird durch die Blutversorgung ermöglicht und stellt die funktionelle Gliederung dar.¹⁷ Die portalen Triaden stellen die funktionellen Untereinheiten innerhalb der Leber dar und bilden 8 Lebersegmente, deren Anordnung durch den französischen Chirurgen Claude Couinaud festgelegt wurden (siehe Abbildung 2).

zum anderen dient das Gallensekret der Eliminierung von nicht-wasserlöslichen Produkten wie das beim Abbau von Hämoglobin und Hämoproteinen von Makrophagen gebildete unlösliche Bilirubin, Cholesterin und verschiedenen Stoffwechselendprodukten.^{17,24,25} Die Hepatozyten der Leber synthetisieren die primären Gallensäuren aus Cholesterin, anschließend erfolgt nach Konjugation mit Taurin oder Glycin die Sekretion in die Gallenkapillaren (Canaliculi biliferi). Die im terminalen Ileum rückresorbierten Gallensäuren gelangen über die Pfortader wieder zur Leber und werden erneut in die Galle ausgeschieden (enterohepatischer Kreislauf). Neben der Gluconeogenese ist die Leber der Syntheseort von Cholesterin, Ketonkörper, Fettsäuren sowie zahlreicher Plasmaproteine wie zum Beispiel Albumin und Gerinnungsfaktoren.^{17,26} Die Leber hat im Rahmen des Harnstoffzyklus unter anderem die Aufgaben der Aufnahme und Synthese von Aminosäuren und Plasmaproteinen sowie deren Abbau. Die beiden Prozesse Katabolismus und Anabolismus finden ihre Schnittstelle ebenfalls in der Leber. Damit erfüllt sie eine wichtige Regulationsfunktion. Alle Organe und Gewebe des Körpers müssen mit Glukose versorgt werden, woran die Leber maßgeblich beteiligt ist. Die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosespiegels gelingt ihr durch Aufnahme von Glukose aus dem Pfortaderblut, Bildung und Speicherung von Glykogen sowie dem Abbau und der Abgabe von Glukose zur Energiegewinnung für den Eigenbedarf.^{17,27} Überschüsse an Glukose und Aminosäuren werden im Zuge des Fettstoffwechsels in Triglyzeride umgewandelt, die während einer Nahrungskarenz durch Umwandlung in Ketonkörper als Energiequelle dienen können.²⁴

2.2 Epidemiologie und Pathologie von Lebermetastasen

Die Leber erhält als Bindeglied zwischen portalem und kavalem Kreislauf etwa 25 % des Herzzeitvolumens und dient durch die venöse Drainage aus dem gesamten Gastrointestinaltrakt sowie Zuflüssen aus Pankreas, Milz und Gallenblase via Vena portae als Filter des portalen Blutstroms. Neben diesem begünstigenden Faktor für Tumorabsiedlungen liegen weitere relevante Faktoren für eine Einnistung von Tumoren in der Leber vor. Die Leber besitzt ein sogenanntes Mikro-Milieu, das das

Anwachsen von hämatogen eingeschleppten Tumorzellen begünstigt. Durch die Kompatibilität von Zelleigenschaften der Tumorzellen mit diesem Mikro-Milieu kommt es letztendlich zur Tumornidation (sogenannte „seed and soil“-Theorie).²⁸⁻³⁰ Die Leber steht nach statistischen Gesichtspunkten gesehen nach Befall lokaler Lymphknoten an zweiter Stelle als Metastasierungsort.⁴ Zu den häufigsten Primärtumoren werden Tumore kolorektalen Ursprungs, das maligne Melanom sowie Tumore der Mamma und der Lunge gezählt. Diese Häufigkeiten konnten zwischen 1990 und 1997 im Heidelberger Pathologischen Institut anhand von Untersuchungen von 639 Segmentresektionen und Hemihepatektomien untersucht werden (siehe Abbildung 3).³¹ Dabei fanden sich in 52 % der Fälle Lebermetastasen, in 10 % maligne Lebertumoren und in 14 % der Fälle gutartige Leberläsionen. Eine Resektion erfolgte in 24 % der Fälle nicht bei Tumorverdacht, sondern aufgrund von zystischen Veränderungen oder Pseudotumoren.³¹

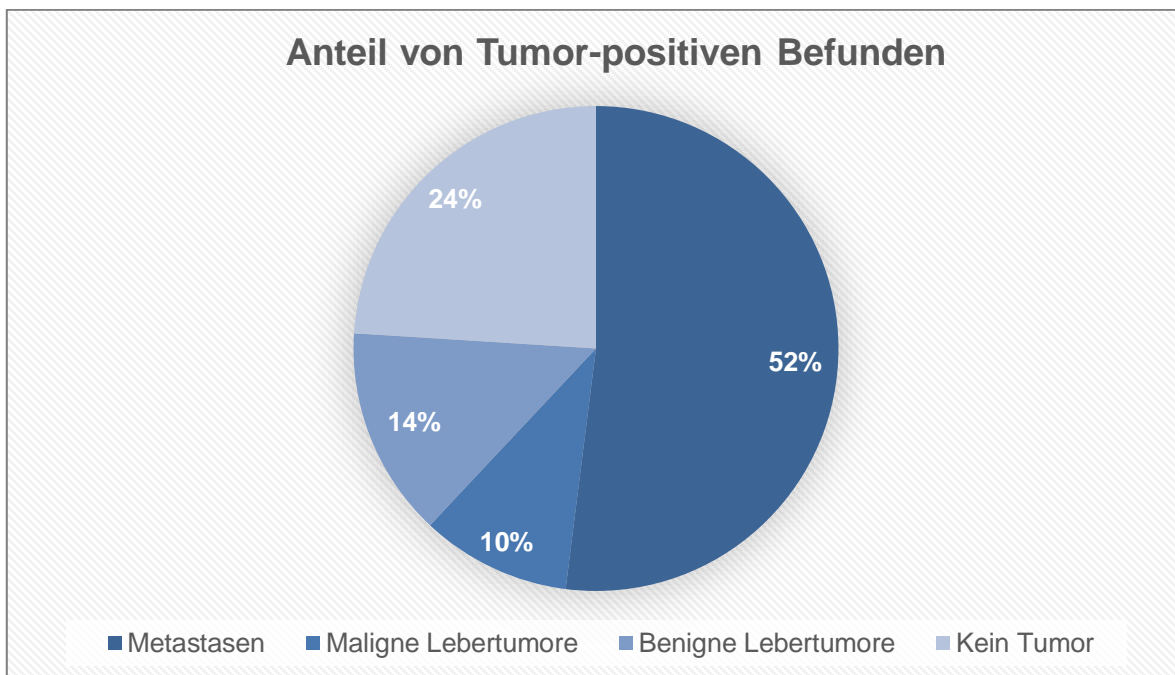


Abbildung 3: Anteil Tumor-positiver Befunde aus 639 Segmentresektionen³¹

Unter den 265 metastatischen Resektaten waren 79 % kolorektalen Ursprungs. Das kolorektale Karzinom stellt damit die größte und gleichzeitig am besten untersuchte Fraktion unter den Primärtumoren von Lebermetastasen dar.³¹

Die hohe Mortalität im Vergleich zur Prävalenz lässt sich durch das Auftreten von Lebermetastasen im Verlauf der Erkrankung in 60 % der Fälle erklären.^{5,32} Bereits bei der Erstdiagnose weisen bis zu 25 % der Patienten eine synchrone Metastasierung der Leber auf. Eine metachrone Metastasierung entwickelt sich im weiteren Verlauf in 25 - 30 % der Fälle.³³ Eine progrediente Metastasierung stellt überdies den Grund für das Versterben der Patienten dar.³⁴

2.3 Diagnostik

Die Diagnostik von Lebermetastasen erfolgt präoperativ und intraoperativ. Zur präoperativen Diagnostik gehören folgende Verfahren:

- Tumormarker
- Schnittbildverfahren
- Angiographie
- Perkutane Leberbiopsie

Mit der Bestimmung von Tumormarkern im Blutserum oder anderen Körperflüssigkeiten werden zirkulierende Proteine mit einem Kohlenhydrat- und Lipidanteil detektiert. Sie sind Bestandteil der Zellmembran oder Zytoplasma einer Tumorzelle.

Zudem können sie vom gesunden Gewebe als Reaktion auf den Tumor gebildet werden. Sie sind allerdings nicht hochspezifisch für einen malignen Vorgang. Die Konzentration wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel der Tumormasse, -ausbreitung und -stadium, Tumorkatabolismus oder von dem Zerfall unter einer zytostatischen Therapie. Es gibt keine allgemeine Empfehlung für die Bestimmung von Tumormarkern bei Patienten mit metastasensuspekten Raumforderungen in der Leber, vielmehr ist es eine individuelle Abwägung, abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen.³⁵

Die Schnittbilddiagnostik hat den Anspruch, auch kleine Raumforderungen zu detektieren, zwischen malignen und benignen Läsionen zu unterscheiden und Informationen über das umliegende Gewebe und Lagebeziehungen zu liefern.

Zu den Verfahren gehört die Sonographie, die am häufigsten angewandt wird und aufgrund der einfachen, kostengünstigen und schnellen Anwendung zur Primärdiagnostik zählt. Aber auch die Verlaufsbeobachtung kann mithilfe der Sonographie durchgeführt werden. Anhand von verschiedenen Kriterien, wie Echostärke, -abstand, -größe und -verteilung, Begrenzung der Läsion und durch die Beurteilung des Schallschattens, kann eine Differenzierung im B-Bild zwischen benigne und maligne erfolgen. Mithilfe von Kontrastmittel (KM) kann mittels Sonographie die typische, irreguläre arterielle und fehlende portalvenöse Blutversorgung nachgewiesen werden.³⁶ Dies ist für die Primärdiagnostik von großer Bedeutung, da 20 % der Normalbevölkerung eine benigne Läsion der Leber aufweisen.³⁵

Lässt sich eine Raumforderung mittels Sonographie nicht sicher als benigne einstufen, wird eine Computertomographie (CT)-Untersuchung im Rahmen einer Staging-Untersuchung des Abdomens und des Thorax oder eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahme durchgeführt. Aufgrund der hohen Relevanz und Häufigkeit der Anwendung werden diese beiden Schnittbildverfahren in den nachfolgenden Kapiteln erläutert.

Die Angiographie in Form von digitaler Subtraktionsangiographie wird nur bei Gefäßanomalien und vor Chemoembolisationen zur genauen Darstellung von Gefäßverläufen verwendet.

Die perkutane Leberbiopsie dient der histologischen Zuordnung von Metastasen bei unklarem Primärtumor. Diese erfolgt bildgesteuert mittels Sonographie oder CT.³⁷

Die intraoperative Diagnostik wird mithilfe diagnostischer Laparoskopie zur Erkennung von palliativen Situationen durchgeführt. Mit dieser Möglichkeit, das Vorliegen einer Peritonealkarzinose zu erkennen, geht die Vermeidung von unnötigen, großen Laparotomien in diesem Stadium der Tumorerkrankung einher. Zusätzlich wird die laparoskopische Sonographie sowie eine intraoperative Sonographie am offenen Abdomen und ein Schnellschnittverfahren empfohlen, um die Diagnostik zu komplettieren.³⁸ Das Schnellschnittverfahren erlaubt neben der Bestimmung des Primarius auch eine Beurteilung des Resektionsrandes nach erfolgter chirurgischer Therapie einer Metastase und bestimmt somit das therapeutische Vorgehen maßgeblich.³⁷

2.3.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein radiologisches Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern. Seit Beginn des 19. Jahrhunderts ist bekannt, dass elektrische Ströme Magnetfelder erzeugen. Russel et al. und Bloch et al. wurden durch die Entdeckung der Grundlagen der MRT 1952 mit dem Nobelpreis geehrt. Bereits 1973 veröffentlichte Lauterbur das erste MRT-Bild, jedoch erfuhr die MRT erst zu Beginn der 80er-Jahre vermehrt Bedeutung in der Medizin.^{39,40} Die Schnittbilddiagnostik mittels MRT spielt auch bei der Bestimmung von Ort, Größe und Vaskularisation der Lebermetastasen vor der thermischen Ablation sowie zur Verlaufskontrolle im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle. Für die Erzeugung der Schnittbilder werden sowohl variable als auch statische Magnetfelder verwendet. Die magnetische Feldstärke wird hierbei in Ampère pro Meter (A/m) und die Magnetfelddichte in Tesla (T) gemessen. Des Weiteren werden Hochfrequenzwellen benötigt.⁴¹ Magnetresonanzsignale sind von einem oszillierenden Magnetfeld induzierte Wellen, die durch Frequenz, Amplitude und Phase beschrieben werden. Die Amplitude bestimmt die Helligkeit der MR-Aufnahme, Phase und Frequenz hingegen die Form und räumliche Auflösung.⁴¹ Die Magnetresonanz basiert auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Protonenzahl, zu denen auch das Wasserstoffmolekül gehört. Der Kernspin ist der Eigendrehimpuls, den jedes Proton besitzt. Die positive Ladung des Protons dreht sich mit einer dem Stoff spezifischen Ladung um die eigene Achse. Durch die elektrische Bewegung wird ein magnetisches Dipolmoment erzeugt, das im menschlichen Körper ungeordnet zu finden ist. In einem starken Magnetfeld erfolgt eine parallele oder antiparallele Ausrichtung entlang der Feldlinien. Die Parallelposition ist dabei energetisch günstiger und wird von einem Großteil der Protonen eingenommen, sodass eine messbare Längsmagnetisierung entsteht.⁴² Die Atomkerne mit ungerader Protonenzahl liegen nicht nur ungeordnet vor, sondern bewegen sich unkontrolliert um die Längsachse des Magnetfeldes (Präzession). Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung um die Längsachse wird als Larmor-Frequenz bezeichnet. Sie ist abhängig von der Feldstärke des Magnetfeldes.^{43,44}

Die Einstrahlung eines definierten Hochfrequenzimpulses führt zur Anregung der Protonen, wodurch eine messbare Quermagnetisierung und die Synchronisierung der Präzessionsbewegung erfolgt.^{44,45} Nach der Anregung kehren die Protonen in den Grundzustand zurück (Relaxation). Während dieser Relaxation laufen die Rückkehr in die Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) und eine Dephasierung der Präzessionsbewegung (Querrelaxation) gleichzeitig ab. Gewebespezifische Zeitkonstanten beschreiben diese Relaxationsvorgänge mathematisch. Die Zeitkonstante der Längsrelaxation wird als T1 bezeichnet, die Konstante der Querrelaxation als T2.^{43,45,46} Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt, die Zeit zwischen einer Anregung und Signalaufnahme als Echozeit (TE). Um eine Ortskodierung magnetischer Impulse zu bewirken, wird das Magnetfeld durch weitere Magnetfelder überlagert. Mittels der T1- und T2-gewichteten MRT können abdominelle Organe und deren Tumoren anhand ihrer Signalintensitäten differenzialdiagnostisch unterschieden werden. Die Gewebeparameter T1 und T2 sind für den Kontrast ausschlaggebend und bestimmen damit den Bildcharakter einer Sequenz. Eine T1-gewichtete Sequenz ist durch eine kurze TR und TE ausgezeichnet. Daher erscheinen Gewebe mit einer langen T1 dunkel (hypointens) und Gewebe mit einer kurzen T1 hingegen hell (hyperintens). Eine T2-gewichtete Sequenz beinhaltet längere TR und TE. Hier erscheinen Gewebe mit einer kurzen T2 dunkel, mit einer langen T2 (zum Beispiel Wasser) dagegen hell.^{41,44,47} Der Einsatz von intravenös applizierbaren Kontrastmitteln (KM) folgte später und verbesserte zusätzlich die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen.⁴⁸ Die Einteilung kann in extrazelluläre, hepatobiliäre und retikuloendotheliale Kontrastmittel erfolgen. Die kontrastverstärkte MRT ist eine Möglichkeit, das sogenannte Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen umliegendem Gewebe und Läsion zu optimieren.⁴⁹ Hepatobiliäre Kontrastmittel zählen zu der Gruppe der leberspezifischen Kontrastmittel in der MRT und basieren hauptsächlich auf Gadolinium. Die paramagnetische Eigenschaft des Gadoliniums mindert die T1-Zeit des Gewebes, was zu einer Anhebung des Signals bei T1-gewichtetem Bildkontrast und lediglich zu einer geringen Veränderung der T2-Zeit führt.

Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Metastasen anhand des Kontrastmittelverhaltens in der Bildgebung unterscheiden:

1. Hypovaskularisierte Metastasen erscheinen arteriell, wie in Abbildung 4 erkennbar, im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe hypointens und zeigen sich isointens mit einer lediglich randständigen KM-Aufnahme in der portalvenösen und verstärkt in der spätvenösen Phase. Sie sind in der nativen T1-Bildgebung insbesondere zentral hypointens und T2-gewichtet hyperintens. Die peripheren Bereiche können eine leichte bis moderate Hyperintensität in der T2-Aufnahme aufweisen. Dieses Bild wird sowohl nativ als auch nach Kontrastmittelgabe als Zielscheiben-Phänomen („Target-Sign“) beschrieben. Typische Vertreter der hypovaskulären Metastasen sind Metastasen des Pankreaskarzinoms oder kolorektaler Adenokarzinome.^{47,50}

2. Hypervaskularisierte Metastasen weisen dagegen in der arteriellen Phase eine moderate bis starke Kontrastierung auf (siehe Abbildung 5). In der späten portalvenösen Phase erscheinen sie iso- bis hypointens und können durch ein verzögertes Enhancement lediglich schwer abgegrenzt werden. Zu diesen Metastasen gehören die eines Mamma-, Nierenzell- oder neuroendokrinen Karzinoms.⁴⁷

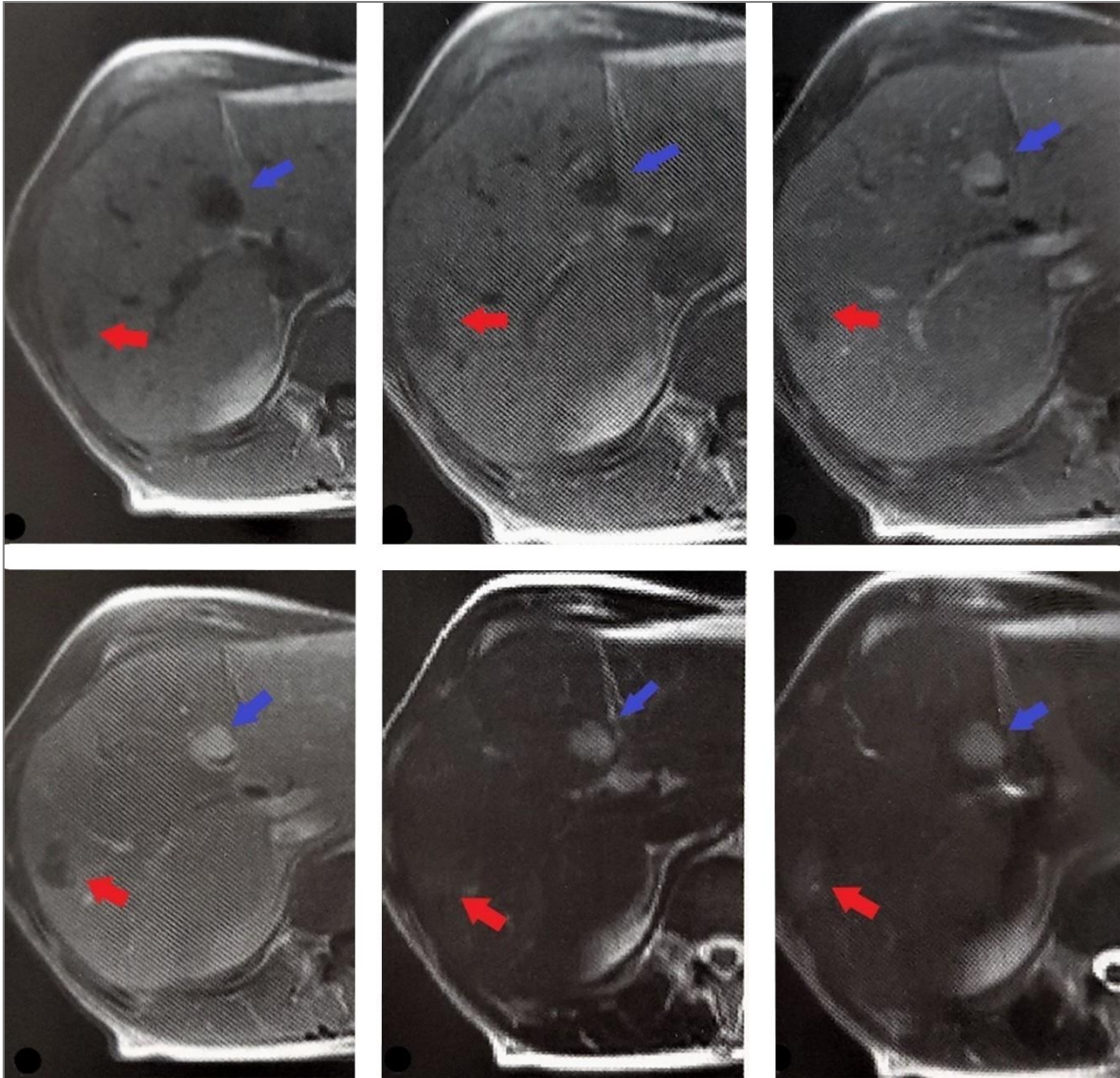


Abbildung 4: Modifizierte Abbildung einer hypovaskularisierten Metastase (roter Pfeil) eines kolorektalen Karzinoms und eines Hämangioms (blauer Pfeil) in einer T1-gewichteten Darstellung⁵¹

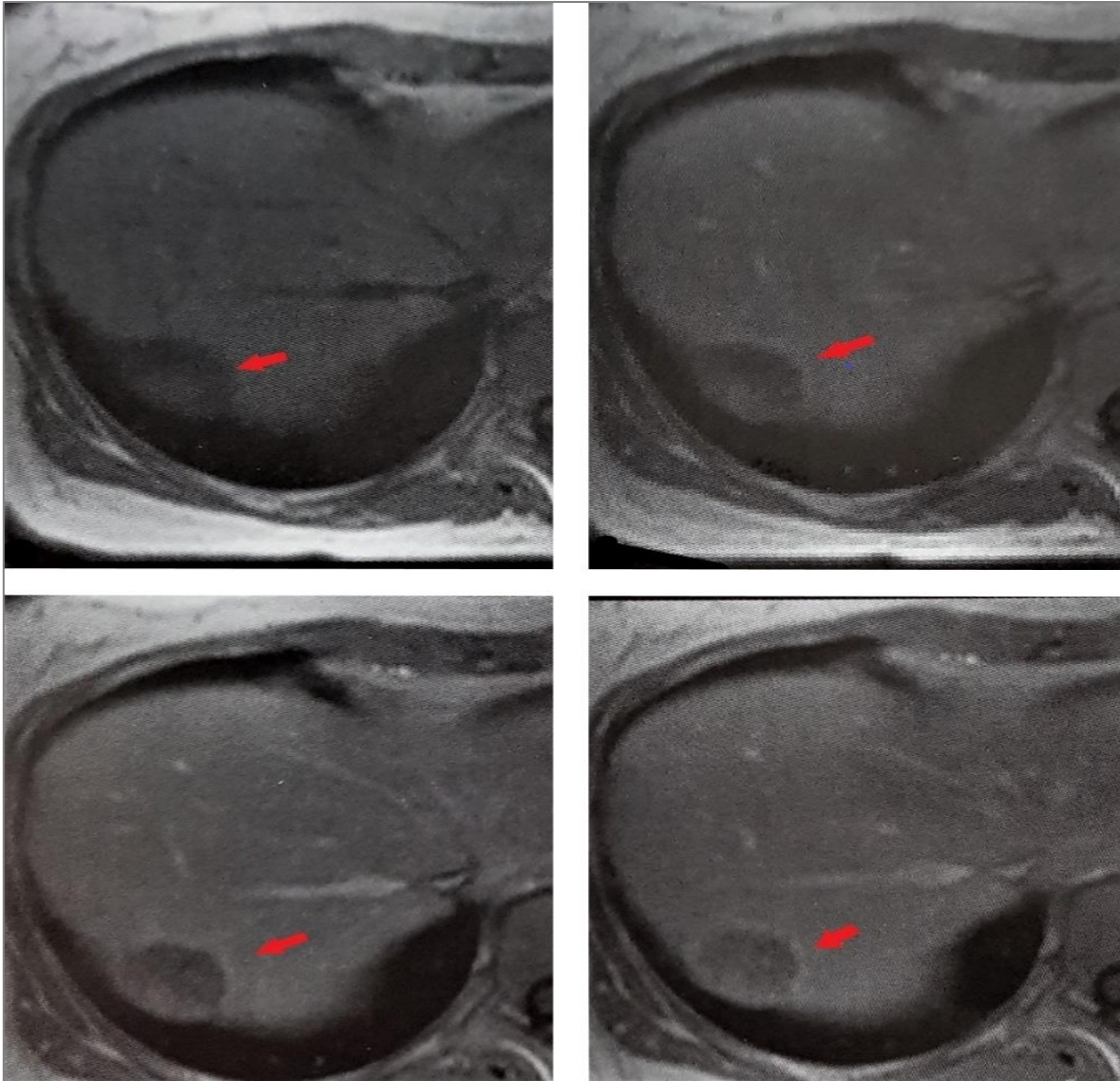


Abbildung 5: Modifizierte Abbildung einer hypervaskulären Metastase (roter Pfeil) eines Karzinoid-Tumors im Verlauf der arteriellen Phase einer T1- gewichteten Darstellung⁵¹

Die Bildgebung der diffusionsgewichteten MRT (DWI) basiert auf Unterschieden in der Diffusion der Wassermoleküle. Diese Diffusion basiert auf der zufälligen thermischen Bewegung der Moleküle, die auch als Brown'sche Molekularbewegung bekannt ist. Die Dimension der intra- und extrazellulären Diffusion von Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper lässt sich mittels DWI darstellen. Die Diffusion innerhalb von Geweben hängt von der zellulären Beschaffenheit von Membranstrukturen ab, die sowohl intra- als auch extrazellulär als

Diffusionsbarrieren fungieren. Tumorgewebe unterscheidet sich hinsichtlich der Diffusion von gesundem Gewebe. Die erhöhte Zellularität und Mitoseaktivität schränken die intra- und extrazelluläre Diffusion von Wasserstoffprotonen ein.⁵²

Die zusätzliche Einstrahlung von Gradientenimpulsen bewirkt eine Änderung der Larmor-Frequenz in Abhängigkeit vom Ort, hierdurch tritt durch Aufhebung der Phasenkohärenz eine virtuelle Ortskodierung der Molekularteilchen ein. Der daraus resultierende Signalabfall nimmt mit der Stärke der Teilchendiffusion zu.⁵³ Der Abstand, die Dauer und die Amplitude der beiden Pulse sind Eigenschaften, die in den Diffusionswichtungsfaktor (sogenannter b-Wert) eingehen. Der b-Wert ist ein veränderbarer Sequenzparameter (Einheit: s/mm^2). Der Signalverlust bei zunehmendem b-Wert folgt bei Sequenzakquisition mit unterschiedlichen b-Werten einem exponentiellen Verlauf. Die Steigung dieser Kurve wird durch den ADC-Wert („apparent diffusion coefficient“) beschrieben, der eine Quantifizierung des Diffusionsausmaßes von Wasserstoffprotonen darstellt.^{52,54-56}

Eine Begrenzung der Diffusion stellt sich im diffusionsgewichteten MRT-Bild als Bereich mit angehobenem Signal dar und ist mit einem erniedrigten ADC-Wert vergesellschaftet. Im Rahmen der Tumordiagnostik lassen sich zellreiche Areale durch eine eingeschränkte Diffusionsmöglichkeit von Wassermolekülen von der Umgebung abgrenzen.⁵⁴ In der MRT-basierten Leberdiagnostik wird der hohe T2-Kontrast der diffusionsgewichteten Sequenzen zur Detektion von fokalen Leberläsionen genutzt.^{57,58}

2.3.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist heutzutage eines der wichtigsten diagnostischen radiologischen Verfahren und wurde im Jahr 1971 von Godfrey Hounsfield erstmals eingesetzt. Mit der Einführung stand ein Schnittbildverfahren zur zweidimensionalen und überlagerungsfreien Darstellung des Körpergewebes zur Verfügung.^{45,59}

Die CT beruht auf einer tomographischen, konventionellen Technik des Röntgen, bei der der Patient durch einen Röntgenstrahl aus verschiedenen Richtungen abgetastet wird. Durch eine parallele Zusammenführung entsteht ein zu einem schmalen

Fächer geformter Strahl, der die Schichtdicke definiert.⁴¹ Die Abschwächung der Strahlung beim Durchtritt des Gewebe wird durch Detektoren erfasst. Diese Röntgenabschwächung wird anhand mathematischer Rekonstruktionen in Graustufen (CT-Werte) codiert und anschließend als Bild demonstriert.⁴¹ Hierbei wird Wasser die Dichte null zugeordnet, Gewebe mit dichter Struktur erhalten positive Werte, weniger dichte Materialien dagegen negative Dichtewerte.⁴⁵ CT-Geräte der 1. und 2. Generation besitzen eine Röntgenröhre, die sich in den beiden Einzelbewegungen Rotation und Translation bewegt. Bei CT-Geräten der 3. und 4. Generation erfolgt dagegen eine Rotation der Röntgenröhre um den Patienten. Multidetektorsysteme besitzen im Gegensatz zum 1-Zeilen-CT zwei oder mehrere Detektorzeilen, die gleichzeitig Daten erfassen können. Mehrschicht-Spiral-CT-Geräte, die seit 1998 Teil der klinischen Routine sind, ermöglichen während einer 360°-Röhrenrotation eine synchrone Abtastung mehrerer Schichten im Sekundenbereich.^{41,45} Durch die kurze Akquisitionszeit lässt sich zudem auch bei Patienten mit wenig Compliance eine gute Bildqualität erreichen.⁴¹

Das Mehrphasen-CT wird in der Leberdiagnostik sowohl im Rahmen der Staging-Untersuchung als auch präoperativ und zur Verlaufskontrolle eingesetzt.⁴¹ Für die CT-graphische Untersuchung der Leber werden in der Regel Schichtdicken im Bereich von 5 - 10 Millimetern genutzt.⁶⁰ In der Nativuntersuchung stellt sich das gesunde Lebergewebe mit einer mittleren Dichte von ungefähr 70 Hounsfield-Einheiten (HE) dar. Die Lebergefäße zeigen sich im Vergleich zum Leberparenchym hypodens.⁶¹ In der Nativ-CT stellen sich Metastasen häufig hypodens dar, wobei die Abgrenzbarkeit bei einer Steatosis hepatis sinkt.⁴¹ Zur Lokalisierung der fokalen Leberläsionen wird wegen des geringen Tumorgewebekontrastes eine intravenöse Applikation eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels durchgeführt. Als Standard für die Leberdiagnostik gilt das triphasische, kontrastmittelverstärkte Protokoll, bei dem eine spärarterielle, portalvenöse Kontrastmittelphase und eine Spätphase nach der maschinellen intravenösen Verabreichung eines Kontrastmittelbolus aufgenommen wird.⁶²

Die duale Blutversorgung der Leber ermöglicht die Detektion der Läsionen.⁶¹ Da die Versorgung eines sekundären Lebertumors entgegen der physiologischen Leberversorgung zu etwa 90 % über die Arteria hepatica propria erfolgt, ergeben sich die sogenannte portalvenöse Perfusionsphase (PVP) und die arterielle Perfusionsphase (AP).⁶³ Der Scanstart beginnt für die Aufnahme der AP circa 15 - 20 Sekunden nach der Injektion des Kontrastmittelbolus. Nach dem Bolus wird das Versorgungsgebiet der Arteria hepatica aufgrund der zusätzlichen Passage der Mesenterialorgane früher kontrastiert als das der Venae portae. Im zeitlichen Ablauf beginnt die AP mit dem Übertritt des Kontrastmittels in den Extrazellulärraum kurz nach Erscheinen des KM-Bolus in der Arteria hepatica propria. Dabei kommt es zu einem geringen hepatischen Parenchymenthancement und einer starken Anreicherung des Kontrastmittels innerhalb der Läsion.⁶⁴⁻⁶⁶ Die Portalvenöse Phase beginnt circa 40 - 70 Sekunden nach Kontrastmittelbolus. Durch den hepatischen KM-Einstrom über die Vena portae ergibt sich eine starke Kontrastierung des Leberparenchyms.^{67,68}

Die Einteilung von Läsionen kann anhand der Beurteilung der Vaskularisierung in der arteriellen und portalvenösen Phase erfolgen^{68,69}:

1. Bei hypervaskularisierten Leberläsionen stellt sich der Tumor, wie in Abbildung 6 zu sehen, gegenüber dem umgebenden Leberparenchym in der AP hyperdens und in späteren Phasen dagegen isodens im Vergleich zum KM-aufnehmendem Leberparenchym dar. In dieser Phase sind Läsionen daher nur schwer zu erkennen.⁶⁸ Für viele Metastasen ist das „Target-Sign“ pathognomonisch und kann bis in die portalvenöse Phase beobachtet werden.⁴¹

Zu den typischen Vertretern hypervaskularisierter Läsionen zählen Metastasen von Primärtumoren des Nierenzell- und Mammakarzinoms, sowie neuroendokriner Tumore.^{51,70}

2. Hypovaskularisierte Leberläsionen sind durch ein niedriges oder fehlendes KM-Enhancement in der AP gekennzeichnet und sind daher in dieser Phase erschwert vom umgebenden Leberparenchym abgrenzbar. In der PVP zeigt der Tumor dagegen ein hypodenses Bild gegenüber dem stärkeren Kontrast des Leberparenchyms

und wird damit demaskiert (siehe Abbildung 7). Zu den hypovaskulären Läsionen zählen vor allem Metastasen kolorektaler Karzinome und des Pankreas.^{68,70}



Abbildung 6: Modifizierte Abbildung hypervaskularisierter Läsionen (roter Pfeil) in der arteriellen Phase einer KM-verstärkten CT-Untersuchung⁷¹

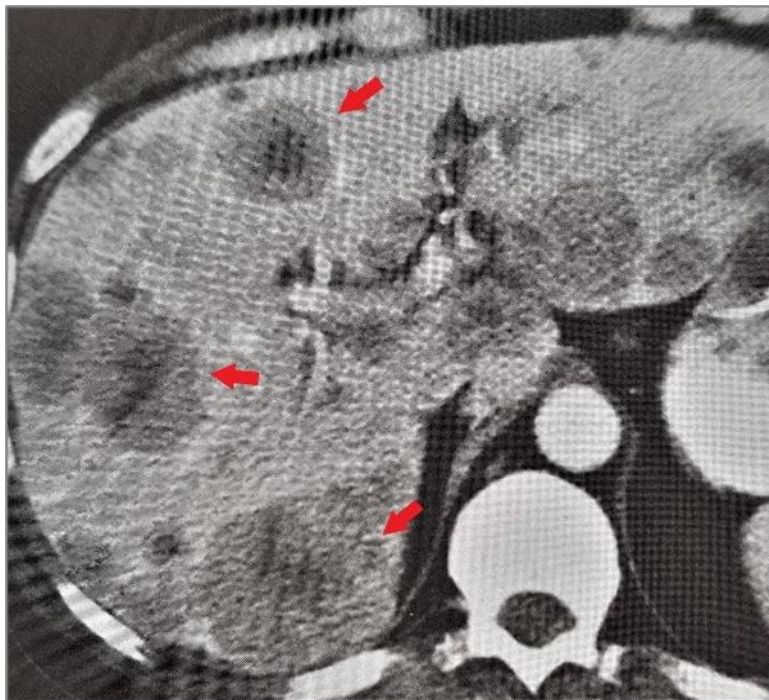


Abbildung 7: Modifizierte Abbildung hypovaskularisierter Läsionen (roter Pfeil) in der spärarteriellen Phase einer KM-verstärkten CT-Untersuchung³⁷

Der Vaskularisierungsgrad ist jedoch kein zuverlässiges Kriterium, um auf die Herkunft des Primärtumors zu schließen. Ein größerer Anteil an Metastasen erscheint mit zunehmender Größe aufgrund einer Diskrepanz zwischen Neovaskularisation und Stroma hypovaskularisiert.⁷² Die Sensitivität der CT befindet sich mit etwa 85 % unterhalb der der MRT. Sie ist zudem bei Läsionen, die einen Durchmesser von weniger als 10 mm haben sowie bei der Beurteilung von Leberparenchym, das im Rahmen von adjuvanten Chemotherapien verändert wurde, reduziert.^{73,74}

2.4 Therapie

Die Therapie von Lebermetastasen beinhaltet verschiedene Techniken und Interventionen. Dazu gehören die chirurgische Resektion, adjuvante regionale oder systemische Chemotherapie und lokal destruierende Verfahren. Zu den lokal destruierenden Verfahren zählen⁷⁵:

- Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
- Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)
- Radiofrequenzablation (RFA) (perkutan, offen/intraoperativ)
- Mikrowellenablation
- Selektive interne Radiotherapie (SIRT)
- Hepato-arterielle Infusion (HAI)
- (CT-gesteuerte) Brachytherapie
- Strahlentherapie

Die chirurgische R0-Resektion des Tumors, welche eine komplette Entfernung bedeutet, wird derzeit als einzige Behandlungsmethode mit potentiell kurativer Intention gesehen. Die oben genannten lokalen Verfahren wurden früher vor allem am Ende eines Therapiekonzepts und in hochpalliativen Situationen angewandt. Heute halten sie in Kombination mit chirurgischen und chemotherapeutischen Behandlungen zunehmend in frühen Phasen der Therapie Einzug.⁹

Die Ergebnisse für die chirurgische Resektion von Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs sind aufgrund einer Vielzahl an Studien am besten validiert. Die Resektion primär resektabler Lebermetastasen bewirkt 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 21 und 51,8 % sowie 10-Jahres-Überlebenszahlen zwischen 12 und 36,6 %.⁷⁶

Entsprechend der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) zum kolorektalen Karzinom von 2017 ist es vor Beginn einer Therapie zunächst erforderlich, dass Patienten mit einem metastasierten kolorektalem Karzinom in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und der Behandlungsablauf festgelegt wird.^{77,78}

Eine Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie von kolorektalen Lebermetastasen kann nach folgenden Faktoren erfolgen^{75,79}:

- Allgemeine Operabilität des Patienten unter Beachtung von Begleiterkrankungen
- Möglichkeit einer R0-Resektion
 - a. in Verbindung mit Ablationsverfahren
 - b. in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie
- Resektabilität extrahepatischer Metastasen
- Größe der funktionellen Leberreserve unter R0-Situation
 - a. Ermöglichung einer ausreichenden Reserve durch Pfortaderembolisation oder mehrzeitiges Vorgehen
- Erhaltung zweier benachbarter Lebersegmente mit vollständiger vaskulärer und biliärer Versorgung
- Prognostische Parameter wie tumorbiologische Gesichtspunkte
- Erfahrung des Zentrums

Aufgrund des Fehlens von randomisierten Studien richten sich aktuelle chirurgische Therapiempfehlungen nach Prognosefaktoren. Diese Prognosefaktoren beinhalten die Tumorentität und individuelle Komorbiditäten des Patienten sowie das unmittelbare perioperative Risiko.⁸⁰ Das perioperative Risiko, welches am besten durch die 30-Tages-Letalität definiert wird, darf in der heutigen Zeit mit 0 - 5 % bei Patienten ohne Zirrhose jedoch als gering angesehen werden.⁶ Das perioperative Risiko steigt dagegen bei Eingriffen mit erweiterten Resektionen und entsprechend größerem Parenchymverlust, wenn das verbliebene funktionelle Residualvolumen 40 % unterschreitet.⁸¹ Bei ausgedehnten Resektionen oder Patienten mit reduzierter Leberfunktion wird daher die präoperative Bestimmung des Lebervolumens, zum Beispiel mittels CT-Volumetrie, gefordert.⁹ Bei der Prüfung der allgemeinen Operabilität spielen das Alter des Patienten, kardiale, hepatische und pulmonale Vorerkrankungen eine Rolle und werden neben der Prognoseabschätzung in die Indikationsfindung mit einbezogen. Die Prognoseabschätzung wurde bereits in den 90er-Jahren durch

einige Studien untersucht, um Patienten mit einer hohen Heilungschance von denjenigen zu unterscheiden, die von einer Resektion nicht profitieren würden. Dazu gehören unter anderem ein positiver Lymphknotenbefall, Metastasen mit einer Größe von über 5 cm sowie ein CEA-Wert von über 200 ng/ml. Ein tumorfreier Schnittrand wird in Bezug auf das hepatische Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben als prognostisch wichtiger und beeinflussbarer Faktor angesehen.⁸² Es können jedoch kaum evidenzbasierte Schlussfolgerungen bezüglich Prognosefaktoren für alle sonstigen Tumorentitäten getroffen werden. Dabei zeigen Patienten mit Metastasen neuroendokriner Primärtumore einen günstigeren Verlauf als die von Mammakarzinomen und Sarkomen.⁸³⁻⁸⁵

Die chirurgische Resektion bildet den Goldstandard in der Therapie von sekundären Lebermalignomen, jedoch sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer hepatischen Metastasierung nur 10 - 12 % der Patienten überhaupt für eine primäre chirurgische Resektion geeignet.⁹ Die Relevanz des multimodalen Vorgehens im Rahmen der Therapie von Patienten mit nicht-resektablen Metastasen der Leber zeigt sich über die mediane Überlebenszeit von nur wenigen Monaten bei Ausbleiben einer Behandlung.³²

Eine Option zur Erweiterung des Anteils der Patienten mit resektablen Lebertumoren stellt die Leberhypertrophieinduktion, die präoperativ mittels portalvenöser Embolisation durchgeführt wird, dar. Eine Hypertrophieinduktion wird angewandt, wenn der potenziell verbleibende Anteil der Leber präoperativ als nicht ausreichend erscheint. Die portalvenöse Embolisation hat mit 99 % eine sehr hohe klinische und technische Erfolgsrate.⁸⁶ Zwei- oder mehrzeitige Leberresektionen sowie das sogenannte ALPPS-Verfahren („Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy“) sind weitere Techniken zur Induktion einer Leberhypertrophie. Das ALPPS-Verfahren stellt eine Alternative zur portalvenösen Embolisation dar, ist allerdings mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden.^{87,88}

Nach chirurgischer Resektion entwickeln etwa 60 - 70 % der Patienten ein Rezidiv. Eine Re-Resektion sollte dann erfolgen, wenn die Leber alleiniger Lokalisationsort des Rezidivs ist und das Rezidiv eine geringe Tumorlast aufweist. Die erneute Resektion stellt mit Morbiditätsraten zwischen 11 und 52 % und Mortalitätsraten von

1 % eine mit der von primären Leberresektionen vergleichbar sichere Option dar. In der bisher veröffentlichten Literatur werden 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von über 60 % und über 40 % nach zweiter Resektion beschrieben.⁸⁹

Die neoadjuvante Chemotherapie eröffnet, wie Langzeitdaten zeigen, eine wichtige Option des „Down-Sizings“, mit der Patienten mit primär nicht-resektablen Metastasen der Leber in ein resektables Stadium überführt werden.⁹⁰ Eine intensiviertere Chemotherapie bestehend aus einer Kombinationstherapie aus 5-FU, Oxaliplatin oder Irinotecan sowie gegebenenfalls mit einem Therapieregime bezogen auf molekularpathologische Subgruppen ermöglicht das „Down-Sizing“ bei etwa 20 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und irresektablen Metastasen. Der Einsatz von Cetuximab wurde jedoch seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der britischen New-EPOC-Studie bei Patienten mit primär resektablen Befunden zunehmend kritisch betrachtet.⁹¹⁻⁹³

Es muss jedoch betont werden, dass eine neoadjuvante Chemotherapie aufgrund ihrer Lebertoxizität die perioperative Morbidität und das Ausmaß der Resektion deutlich beeinflusst.⁹⁴ In einer Studie von Nordlinger et al. von 2008 wurde in dieser Konstellation eine erhöhte postoperative Komplikationsrate bei einem nicht signifikanten Unterschied des krankheitsfreien Überlebens beobachtet.⁹⁵ Laut S3-Leitlinien der AMWF zum kolorektalen Karzinom von 2017 kann eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion bei fehlenden Kontraindikationen erwogen werden, die neoadjuvante Therapie jedoch wegen ihrer hepatischen Toxizität nur in begründeten Ausnahmefällen.⁷⁸

Zu den anfangs genannten lokoregionalen Therapieoptionen gehört das Verfahren der hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HAI). In spezialisierten Zentren konnten mit dieser Methode durch die intraarterielle Applikation einer Kombination von Chemotherapeutika im Rahmen der Zweitlinientherapie gute Ergebnisse erreicht werden, indem primär nicht-resektable Metastasen in einen resektablen Status überführt wurden.^{96,97}

Des Weiteren zählen zu den lokal destruierenden Therapieverfahren thermische und mechanisch/chemische Behandlungsarten.

Hyperthermische Methoden sind die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellentherapie (MWA), die Laserinduzierte Thermoablation (LITT) und der fokussierte Ultraschall. Die Kryotherapie stellt dagegen ein hypothermes Verfahren bei der Behandlung von Lebertumoren dar.

Die interstitielle Lasertherapie nutzt Absorptions- und Wärmekonvektionsvorgänge von Geweben, um eine Koagulation herbeizuführen. Hier wird ein Laser verwendet, der Wellen nahe des Infrarotbereiches abgibt, die eine hohe Eindringtiefe der Photonen besitzen. Eine Untersuchung von 1 259 Patienten durch Vogl et al. zeigte eine mediane Überlebensrate von 36 Monaten bei der Behandlung von Patienten mit Metastasen unterschiedlicher Primärtumore.⁹⁸

Die Tumorablation durch fokussierten Ultraschall erfolgt durch Fokussierung der Wellen mittels einer akustischen Linse. Es bilden sich hochenergetische Wellen, die durch Vibration und Friktion Hitze erzeugen. Es kommt zur selektiven Gewebestruktion ohne perkutanes Einbringen einer Sonde. Dabei wurden bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) und Patienten mit Lebermetastasen Ansprechraten von 71,8 % und 81,2 % erreicht.^{99,100}

Die Kryotherapie stellte eines der ersten lokaldestruktiven Verfahren dar. Sie wurde erstmals von Cooper im Jahr 1963 eingesetzt. Durch Kristallisation von Wasser kommt es zur direkten und indirekten Zellschädigung und Ruptur kleiner Gefäße.¹⁰¹ Im Gewebe entstehen hierbei Temperaturen bis zu - 40 °C. Den mit anderen thermischen Verfahren vergleichbaren Überlebenszeiten von 18 - 32 Monaten steht jedoch eine deutlich höhere perioperative Mortalität gegenüber.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Die beiden hyperthermischen Verfahren Radiofrequenz- und Mikrowellenablation werden aufgrund ihrer größeren Bedeutung im Rahmen dieser Arbeit im nächsten Kapitel gesondert erläutert.

Die intratumorale Injektion von Ethanol, Zytostatika oder Essigsäure sowie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellen eine mechanische/chemische Therapieform dar. Die Transarterielle Chemoembolisation wirkt durch eine synergistische Kombination aus arterieller Okklusion und lokaler Chemotherapie. Es gibt vielversprechende Daten hinsichtlich des technischen Erfolgs, der Sicherheit und der onkologischen Wirksamkeit von TACE bei kolorektalen Lebermetastasen, die in

prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bewertet werden sollten.¹⁰⁵ Eine größere Anzahl an Daten existieren bereits bei der Behandlung von primären Lebertumoren.¹⁰⁶

Eine Tumorkontrolle von inoperablen Läsionen kann durch eine Strahlentherapie erfolgen, die im Gegensatz zu RFA, MWA oder LITT nicht-invasiv ist. Des Weiteren ist keine Verschleppung von Tumorzellen oder die Beeinflussung des Blutflusses zu erwarten. Weitere Indikationen für die perkutane Strahlentherapie sind die palliative Leberbestrahlung bei Kapselschmerz sowie die nicht-invasive Alternative bei der stereotaktischen Bestrahlung solitärer zentraler Metastasen. Die eingeschränkte Anwendung resultiert aus der Strahlenintoleranz des gesunden Leberparenchyms und der eingeschränkten Repositionierungsgenauigkeit.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Die selektive interne Radiotherapie stellt eine Kombination aus lokaler Strahlentherapie und transarterieller Embolisation dar. Dabei kommen ⁹⁰Yttrium (Betastrahler)-markierte Mikrosphären anstelle der Chemotherapie zum Einsatz.⁷⁵ Jakobs et al. konnten 2008 einen eindeutigen antitumoralen Effekt der Radiotherapie bei gleichzeitiger Toxizität beschreiben. Der Einsatz und die Integration in die bestehenden multimodalen Therapieschemata müssen jedoch in weiteren Studien erst eruiert werden.¹¹⁰

2.4.1 Thermische Verfahren

Hypertherme Verfahren haben als gemeinsames Grundprinzip, die Zerstörung von Gewebe durch lokale Temperaturerhöhung zu bewirken.⁸⁷ Eine hypertherme Ablation ist ein Vorgang, bei dem es durch ein Applikationssystem zur Erhöhung des Temperaturgradienten innerhalb des Läsionszentrums sowie zu einer Energieverteilung in der Peripherie der Läsion. Diese Verteilung ist abhängig von Gewebepfusion- und leitfähigkeit.^{111,112} Die hyperthermen Verfahren unterscheiden sich lediglich durch die Technik zur Wärmeerzeugung. Temperaturen um 45 °C können im Gewebe die Homöostase von Zellen beeinträchtigen. Die irreversible Schädigung tritt ein, wenn das Gewebe diesen Temperaturen für mehrere Stunden ausgesetzt wird. Erfolgt eine Temperaturerhöhung auf 60 °C verkürzt sich dieser Prozess auf

wenige Minuten (siehe Abbildung 8). Es kommt zur Denaturierung von Proteinen, Zerstörung von Zellmembranen durch Schmelzprozesse und zur Ausbildung von Koagulationsnekrose. In der Peripherie der Läsion kommt es durch Thrombosierung kleiner Gefäße zur Ischämie. Bei noch höheren Temperaturen, zwischen 60 und 100 °C, setzt eine nahezu sofortige Denaturierung ein. Temperaturen über 100 °C verursachen eine Verdampfung und Karbonisation des Gewebes, wobei im minder-durchbluteten Zentrum eines Tumors Zellen schlechter versorgt werden und somit besonders empfindlich auf eine lokale Temperaturerhöhung reagieren.¹¹³⁻¹¹⁵

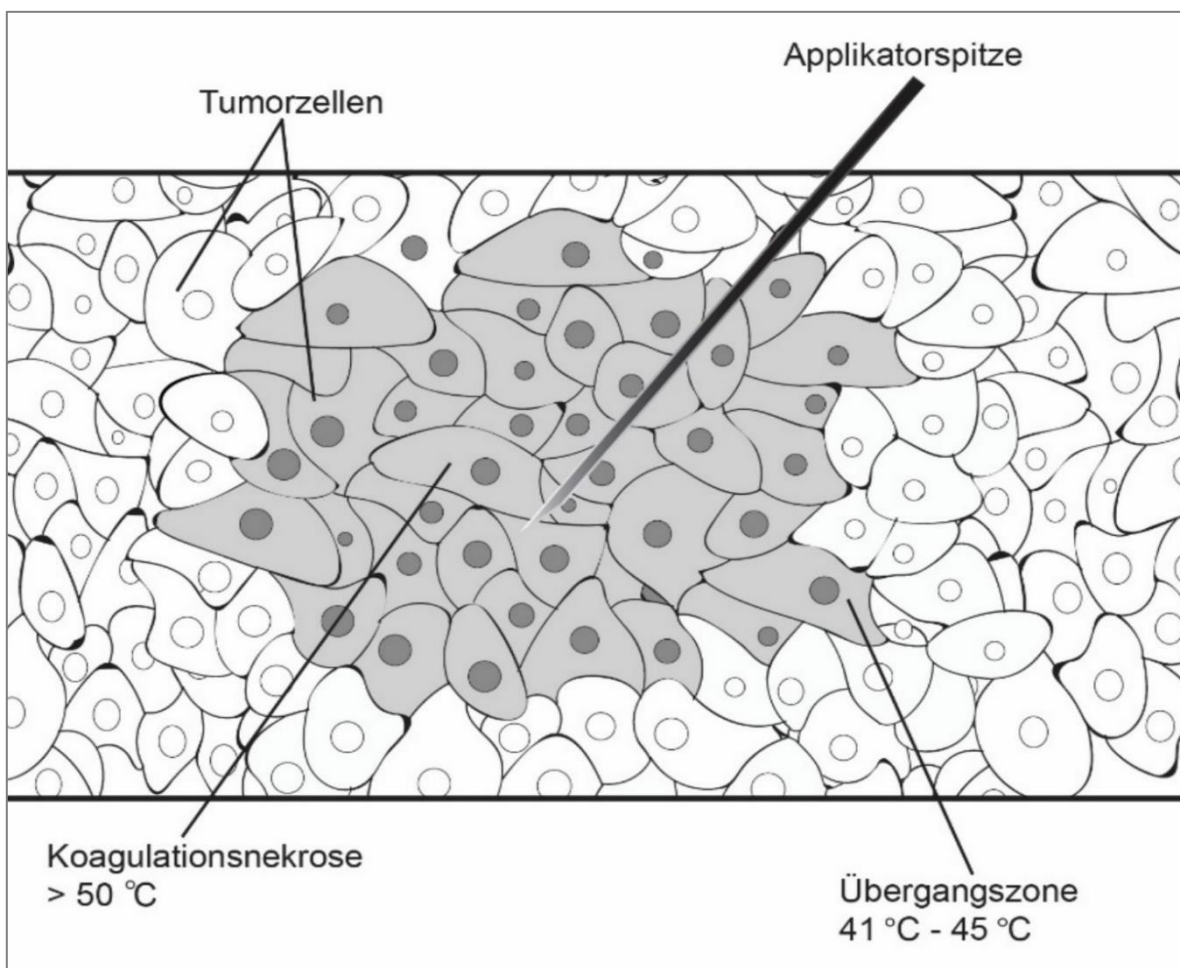


Abbildung 8: Darstellung verschiedener Temperaturzonen während einer Thermoablation, modifiziert nach ¹¹⁶

Die Ablationsverfahren erzeugen einen Bereich mit zwei unterschiedlichen Temperaturzonen: einer aktiven und einer passiven Hitzezone. Die aktive Zone tritt in dem Gewebe auf, das der Applikationssonde am nächsten liegt. Hier ist die Energieintensität hoch und ihre Absorption durch das Gewebe am schnellsten. Die passive Zone liegt hingegen außerhalb der aktiven Zone und somit weiter entfernt von der Ablationsvorrichtung. Die Ausdehnung der passiven Zone über die aktive Zone hinaus wird durch die lokalen Gewebeeigenschaften und Vaskularisation beeinflusst.¹¹⁷ Die Wärme wird von Blutgefäßen durch Konvektions- und Temperaturunterschiede abgeführt, was dem ablativen Effekt entgegenwirkt. Die Ablation von fokalen Läsionen in der Nähe von großen Gefäßen stellt daher eine Herausforderung dar, die bei RFA und MWA unterschiedlich ausgeprägt ist.¹¹⁸

Die perkutane Positionierung der Ablationssonden sowie das Überwachen des Ablationsvorgangs erfolgen unter CT-, MRT- oder Ultraschall (US-)-Kontrolle.¹¹⁹ Die intraoperative Ablation stellt ebenfalls eine Option dar.

In den letzten Jahren wurden vielversprechende Studienergebnisse veröffentlicht, die zeigen, dass eine Kombination aus der systemischen Therapie, die bisher als Standard bei der Behandlung der nicht-resektablen Metastasen galt, und der thermischen Ablation zu einem verlängerten Überleben führt.¹²⁰ Erkenntnisse aus jüngerer Vergangenheit weisen auf eine weitere Wirkung der hyperthermischen Verfahren hin. Die lokale Koagulationsnekrose bewirkt durch Aktivierung von dendritischen Zellen eine Präsentation von Tumorantigenen auf diesen. Es besteht die Annahme, dass nach Ablation T-Zellen gegen Tumorantigene aktiviert werden. Diese T-Zellen sind in der Lage, Tumorzellen zu erkennen, diese zu destruieren oder die Induktion tumorspezifischer Antikörper zu bewirken. Es werden weitere Studien erwartet, die eine Antwort auf die Hypothese einer positiven Auswirkung auf die Erfolgsrate durch eine induzierte Immunantwort nach thermischer Ablation liefern.^{121,122}

2.4.1.1 Radiofrequenzablation

Betrachtet man die Anzahl der Publikationen ist die RFA zum aktuellen Zeitpunkt das weltweit am weitesten verbreitete Verfahren unter den thermischen Behandlungen, das bei der Behandlung von Lebermetastasen angewandt wird.¹²³⁻¹²⁵

Die ersten Aufzeichnungen über den Einsatz der lokalen Erwärmung zur Koagulation von Gewebe finden sich bereits Ende des 18. Jahrhunderts in der griechischen und ägyptischen Literatur.¹¹⁹ D'Arsonval beschrieb im Jahr 1891 die Induktion von Wärme durch Radiofrequenzströme in organischem Gewebe.¹⁴ Die ersten klinisch eingesetzten RF-induzierten Koagulationen bei Harnblasentumoren wurden Anfang des 20. Jahrhunderts von Beer durchgeführt. Clark wendete 1911 die RFA an Patientinnen mit Mamma- und Hautkarzinomen an.^{126,127} Nach Aufarbeitung der wesentlichen physikalischen Grundlagen durch Köching und Bovie wurde das Verfahren in den 60er-Jahren mithilfe stereotaktischer Steuerung bei der Therapie von intrazerebralen Tumoren angewandt.^{128,129} Die Ionenbewegung, die bei geringer elektrischer Energie eines Wechselstroms durch Entstehung von Wärme eine lokale Gewebeerhitzung bewirkt, stellt das Grundprinzip der RF-Ablation dar (siehe schematische Darstellung in Abbildung 9).¹³⁰

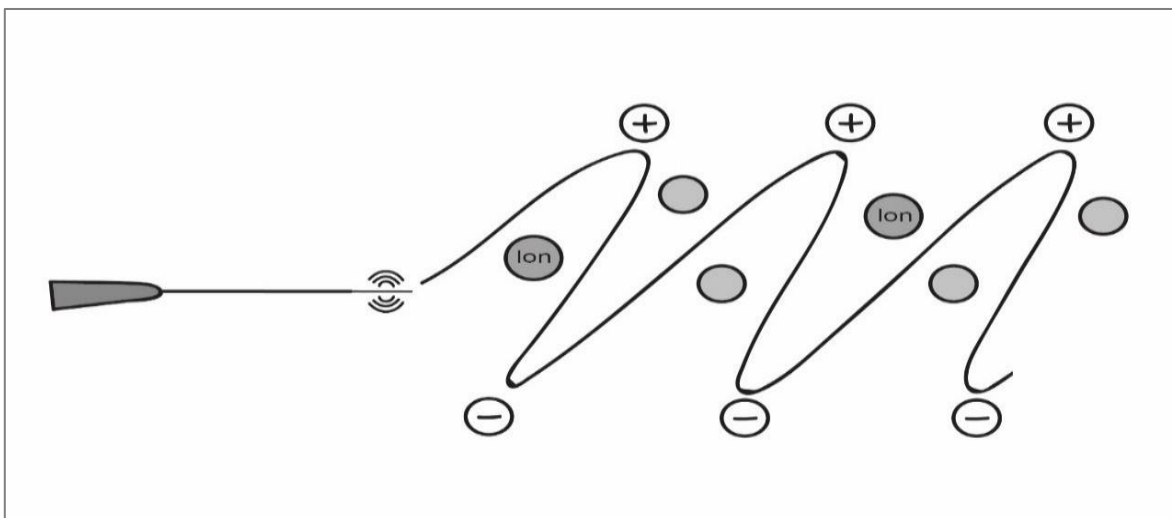


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Ionenagitation bei einer Radiofrequenzablation, modifiziert nach¹³¹

Zur Tumorbehandlung erfolgt die Erzeugung von Wärme durch die Applikation einer Hochfrequenzenergie über die Spitze einer nadelähnlichen RF-Elektrode nach Platzierung im Tumorgewebe.^{132,133}

Ein monopolarer RF-Generator erzeugt einen sinusförmiger Wechselstrom, der von der aktiven Elektrodenspitze in das Gewebe geleitet wird.^{119,130} Bei Verwendung von monopolaren Nadelsystemen wird das Gewebe durch Verwendung von Neutralelektroden Teil des Stromkreises. Bei einem bipolaren System hingegen wird der Stromkreis zwischen zwei oder mehreren in der Leber positionierten Elektroden geschlossen. Die aktive Elektrodenspitze befindet sich zusammen mit der Neutralelektrode beim bipolaren System auf einem gemeinsamen Nadelschaft. Eine schematische Darstellung aller Nadelsysteme findet sich hierbei in der unten stehenden Abbildung 10.^{119,134}

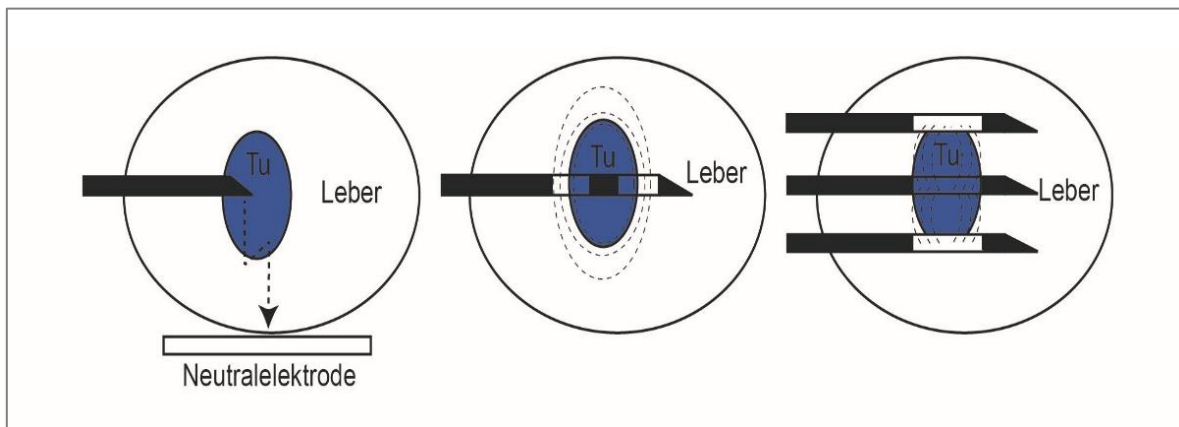


Abbildung 10: Darstellung eines monopolaren, bipolaren und multipolaren Nadelsystems (von links nach rechts), modifiziert nach¹³⁵

In der Nähe der Sonde verdichten sich die Stromfelder, die zur Schwingung von Ionen innerhalb des Gewebes und damit zu einer lokalen Widerstandserwärmung mit Temperaturen bis zu 100 °C führen. Es laufen hierbei Schmelzprozesse, Proteindenaturierung sowie irreversible Zellschämie ab, die eine Koagulationsnekrose bewirken. Bei einem raschen Anstieg der Temperatur über 90 °C kommt es allerdings zur Dehydrierung und Karbonisation, die von einer Abnahme der Leitfähigkeit und einem Anstieg der Impedanz sowie einer Minderung des Stromflusses begleitet werden. Dies wiederum führt zu einer Abnahme der erzeugten Energie und einer

Begrenzung des Ablationsvolumens, sodass die Anlage einer hohen Spannung vermieden werden sollte.^{119,134,136} Diese Problematik kann durch unterschiedliche Methoden wie den Einsatz von Multiapplikatorsystemen (siehe Abbildung 11) sowie die Kühlung durch permanente Zirkulation von gekühlter Kochsalzlösung oder die Verwendung einer Elektrodenkühlung (sogenannte „Cool-tip“-Elektrode) umgangen werden.^{137,138}

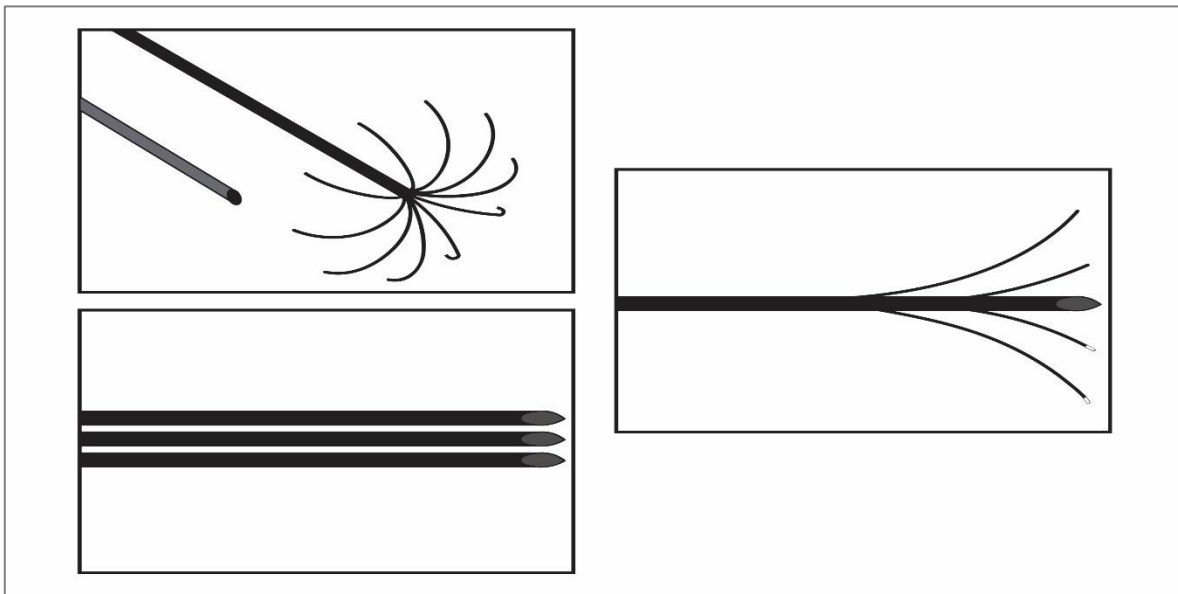


Abbildung 11: RFA-Sondentypen, modifiziert nach ⁶²

Die Multiapplikatorsysteme werden entweder aus radiär angeordneten oder mehreren parallel verlaufenden Einzelelektroden gebildet. Dabei lassen sich je nach Elektroden-Design durch einmalige Nadelplatzierung Koagulationsnekrosen in vivo von maximal 5 cm erzielen. Bei Wiederholung der Applikationen können hingegen auch größere Ablationsareale erzeugt werden.¹¹⁹ Die Größe des Ablationsareals ist abhängig von der Ablationsdauer, der Stromdichte, der Länge und dem Durchmesser der Elektrode sowie der erzeugten Temperatur innerhalb des Gewebes.¹³⁹

Das Ablationsergebnis wird jedoch durch die Nähe zu großen Blutgefäßen eingeschränkt, da durch den Blutstrom lokale Kühleffekte entstehen und somit zum Überleben von Tumorzellen führen, die an der Gefäßwand lokalisiert sind („heat sink“-

Effekt).¹⁴⁰ Eine schematische Darstellung dieses Effekts findet sich hierbei in Abbildung 12.

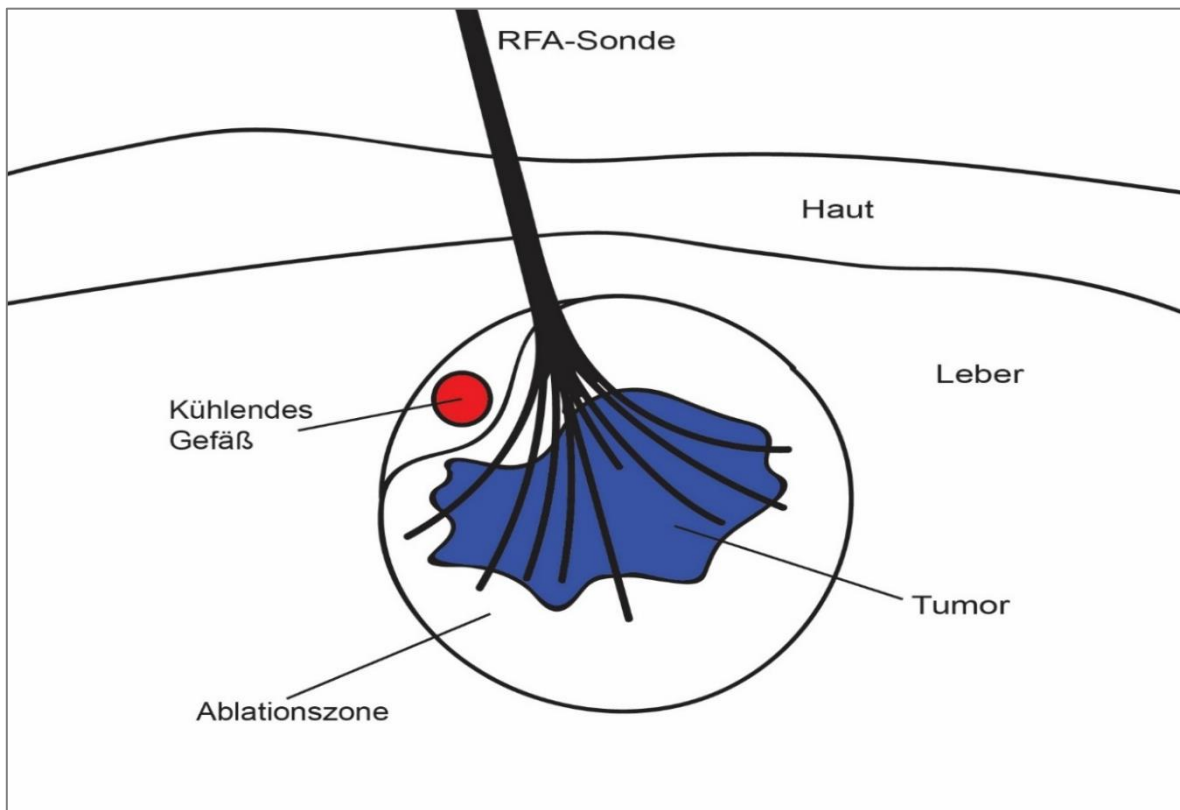


Abbildung 12: „Heat-sink“-Effekt bei einer RFA, modifiziert nach ⁶²

2.4.1.2 Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation ist eine weitere Technik, die durch Konversion von elektrischer Energie in Hitze eine Gewebstnekrose erzeugt.

Mikrowellen sind elektromagnetische Wellen, die mit einem Frequenzspektrum von 300 MHz bis 300 GHz im elektromagnetischen Spektrum zwischen der Infrarotstrahlung und den Radiowellen liegen. Bei der Ablation wird ein Frequenzbereich von etwa 900 bis 2 500 MHz verwendet. Die Mikrowellen erzeugen ein elektromagnetisches Wechselfeld, dessen Polarität sich entsprechend der Frequenz ändert. Diese Frequenzänderung bewirkt die Ausrichtung von polaren Molekülen an diesem Wechselfeld. Der wichtigste Dipol für die hypertherme Ablation stellt das im Gewebe ubiquitär vorhandene Wassermolekül (H_2O) dar. Das Sauerstoffatom besitzt hierbei eine höhere Elektronegativität als das Wasserstoffatom. Die Wassermoleküle werden durch die periodisch wechselnde Ausrichtung im elektromagnetischen Wechselfeld angeregt, sodass sie über ihre Ruheschwingung hinausschwingen. Die kinetische Energie durch Rotation und Vibration dieser Moleküle in einem wechselnden elektromagnetischen Feld führt wiederum zur Erwärmung des Gewebes sowie unter Abhängigkeit der Temperatur zur Koagulationsnekrose. Durch Konduktion und Konvektion werden auch Moleküle erhitzt, die nicht direkt durch die Mikrowellen angeregt werden.^{62,141} Gewebe mit hohem Wassergehalt, wie zum Beispiel Leber und Niere, werden durch die MWA unmittelbar erhitzt. Durch die Nutzung elektromagnetischer Felder ist die Erzeugung von Wärme zudem unabhängig von der elektrischen Leitfähigkeit von Gewebe, sodass eine Ablation auch in Knochen- oder in Lungengewebe durchgeführt werden kann.¹⁴² Die Applikation der Mikrowellen erfolgt je nach System über nadelförmige Sonden, die in das Gewebe eingebracht werden. Anschließend wird die gewünschte Energie durch Einstellung von Leistung und Applikationsdauer am Gerät an der Spitze des Applikationssystems erreicht.¹⁴³

Die meisten Applikatornadeln sind mit einem Kühlsystem ausgestattet, das beispielsweise CO_2 zur Kühlung verwendet. Damit werden unter Vermeidung der Überhitzung eine höhere Leistungsabgabe und größere Ablationsvolumina erreicht. Die

Energieabgabe selbst erfolgt über die aktive Zone im vorderen Bereich der Applikatornadel, wo eine Ummantelung fehlt und eine Energieabgabe möglich ist. Abbildung 13 zeigt hierbei schematisch die von der aktiven Zone des Applikators ausgehende ellipsoide Ausbreitung des Ablationsareals.⁶²

Der sogenannte „Heat-sink“-Effekt beeinflusst die Effektivität der MWA. Die Erwärmung des Gewebes durch Mikrowellen ist allerdings so effektiv, dass dieser Effekt hier von geringerer Bedeutung ist.¹⁴⁴ Da sich MW-Felder im Gewebe überlappen können, besteht die Möglichkeit der gleichzeitigen Verwendung von mehreren Applikatoren, um größere Ablationsvolumina zu erzeugen.¹⁴²

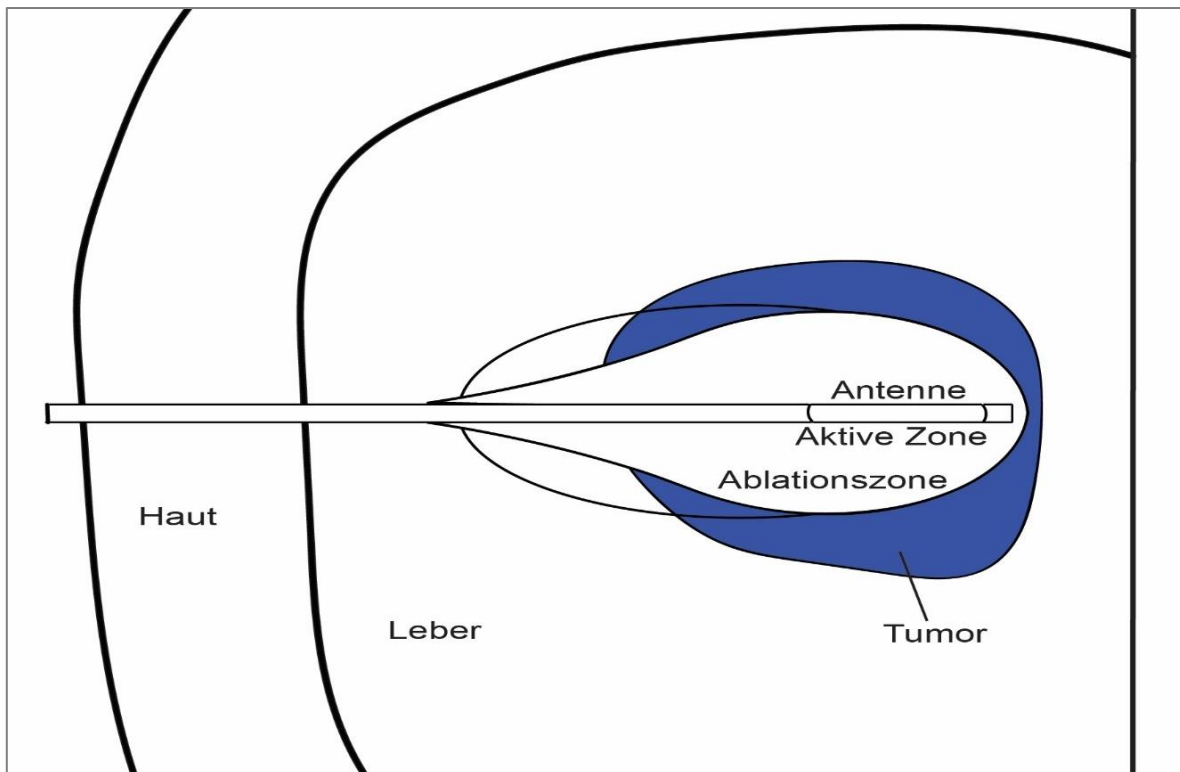


Abbildung 13: Schematische Darstellung einer MWA, modifiziert nach⁶²

3 Material und Methodik

Nachfolgend wird der genaue zeitliche und inhaltliche Ablauf der durchgeführten Studie sowie das Patientenkollektiv beschrieben. Des Weiteren werden die verwendeten bildgebenden und therapeutisch genutzten Geräte vorgestellt.

3.1 Durchführung

Jeder Patient folgte einem vorgeschriebenen Ablauf, der in Abbildung 18 in Form eines Flussdiagramms dargestellt wird.

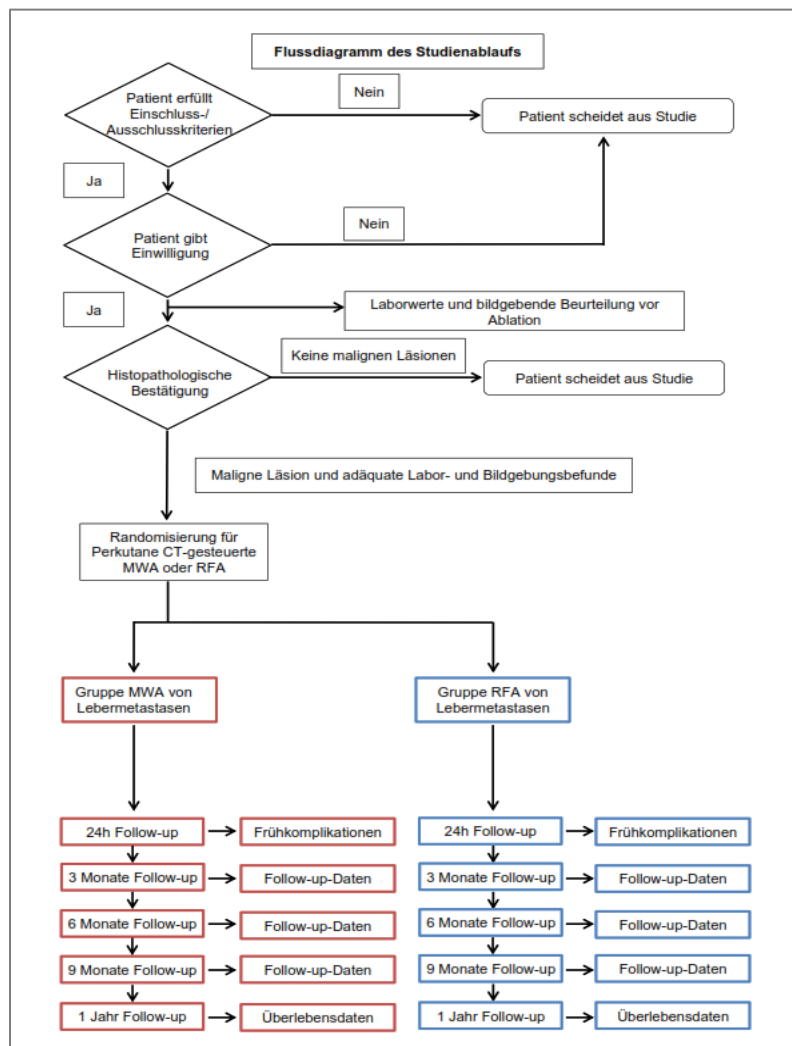


Abbildung 14: Flowchart zum zeitlichen Studienablauf

Die Studienteilnehmer erhielten vor geplanter Ablation zur Lokalisation und Planung der Therapie eine MRT-Untersuchung des Abdomens im behandelnden Institut, falls extern kein aktuelles qualitativ gleichwertiges Bildmaterial vorlag. Die MRT-Untersuchung fand an herkömmlichen Geräten mit Zulassung für die klinische Routine statt (1,5 Tesla-Gerät Magnetom Avanto, Siemens oder 3 Tesla-Gerät Trio, Siemens). Die verwendeten Untersuchungsprotokolle für die Perfusion- und Diffusions-Darstellung entsprechen herkömmlichen, klinischen Routineprotokollen. Das verwendete Kontrastmittel Gadovist (Gadovist 1mmol/ml, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) ist für die MRT-Untersuchung der Leber zugelassen. Vor Beginn der MRT-Untersuchung wurden die Patienten von einem Prüfarzt ausgiebig über deren Krankengeschichte befragt. Es wurden eine Allergie- und Medikamentenanamnese erhoben und Gegenanzeigen für die Teilnahme an der Studie, einer MRT-Untersuchung und der Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel überprüft.

Nachfolgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zu erfüllen und um den Patienten eine optimale Sicherheit zu gewährleisten. Die Laborauswertung 24 Stunden vor der Ablation sollte folgenden Erfordernissen entsprechen:

- Thrombozytenzahl: $> 75 \times 1\,000 / L$
- International Normalized Ratio (INR): $< 1,5$
- Prothrombinzeit: < 15 Sekunden
- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT): < 45 Sekunden
- Gesamte Leukozytenanzahl: $5\,000 - 11\,000 / ml$
- Normwertiger Hämoglobin-Wert: Männer $13 - 18$ g/dl, Frauen $12 - 16$ g/dl
- Serum Kreatinin-Wert: $< 1,2$ mg/dl
- Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter

Das duale Ablationssystem HS Amica (HS Hospital Service, Aprilia, Italien) wurde zur Erzeugung von RF und MW verwendet (siehe Abbildung 15) und wird gesondert im nachfolgenden Kapitel näher dargestellt.

Es wurden mehr Prozeduren im rechten als im linken Leberlappen durchgeführt. Eine genaue Aufschlüsselung ist in den untenstehenden Tabellen 4 und 5 zu finden.

Lokalisation	Läsionen (%)
Links	16 (32 %)
Rechts	34 (68 %)

Tabelle 1: Aufschlüsselung der Läsionslokalisationen

Lebersegmente	
1	0 (0 %)
2	7 (14 %)
3	0 (0 %)
4	9 (18 %)
5	6 (12 %)
6	10 (20 %)
7	13 (26 %)
8	5 (10 %)

Tabelle 2: Aufschlüsselung nach Segmenten

Die Ablationen wurden von einem erfahrenen interventionellen Radiologen durchgeführt. Es erfolgte eine periinterventionelle Sedierung mittels einer Kombination aus Diazepam (0,1 - 0,2 mg/kg Körpergewicht, Ratiopharm, Ulm, Deutschland) und Piritramid (0,2 µg/kg Körpergewicht, Piritramid, Hameln Pharma Plus GmbH, Hameln, Deutschland). Die Vitalzeichen der Patienten wurden kontinuierlich mittels Pulsoxymetrie, Elektrokardiografie und nicht invasiver Blutdruckmessung überwacht. Alle Behandlungen wurden perkutan und bildgesteuert mithilfe von CT-Einzelschichtaufnahmen an einem Siemens Somatom Sensation 128 (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit folgenden Eigenschaften durchgeführt: 5 mm Kollimation, 30 mAs, 120 kV,

5 mm Schnittdicke und aktivierte Echtzeitröhrenmodulation (CARE Dose 4D, Siemens).

Nach der Ablation unterzog sich der Patient einer engmaschigen Beobachtung der Vitalfunktionen für 12 Stunden. Es erfolgte eine symptomatische Behandlung von Schmerzen mithilfe von Analgetika. Bei sich entwickelnden Komplikationen konnte eine sofortige Behandlung durchgeführt, beispielsweise Entlastung beim sich entwickelnden Pneumothorax.

3.2 Mikrowellen-/Radiofrequenzgenerator AMICA Dual

Der Mikrowellen- und Radiofrequenzgenerator „Amica TM-Dual Ablation System“ (HS Hospital Service, Rome, Italy) ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit das einzige Gerät weltweit, das in derselben Hardware die Energieerzeugung, -bereitstellung und -überwachung für eine Mikrowellen- und Radiofrequenzablation enthält. Das System ist CE-zertifiziert und seit 2011 im klinischen Einsatz im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Es ermöglicht die Benutzung einer Radiofrequenz- oder Mikrowellensonde über denselben Ausgangsport. Dabei erfolgen eine automatische Identifikation der Antennenart (RF oder MW) und die entsprechende Auswahl des Energietyps. Zudem ist eine peristaltische Pumpe in das Gerät eingebettet, die für die interne Kühlung zur Verfügung steht.

Die Mikrowellentechnologie stellt interstitielle Antennen in den Größen 11, 14 und 16 Gauge zur Verfügung. Die Schaftlängen variieren von 150 mm, 200 mm bis zu 270 mm. Kontrollierbare Ablationsvolumina entstehen durch eine interne Wasserkühlung, die mit einer speziellen miniaturisierten Falle für reflektierte Wellen, die sogenannte „Mini-Choke“, kombiniert wird. Der Generator ermöglicht eine Mikrowellenablation von Arealen von mehr als 4 cm im Durchmesser innerhalb von 10 Minuten mit einer einzigen Sonde. Dabei kann eine Leistung von bis zu 140 W bei 2 450 MHz generiert werden, die neben der Temperatur kontinuierlich überwacht wird.¹⁴⁵

Die Radiofrequenztechnologie bietet interstitielle Elektroden in 17 Gauge mit einer ausfahrbaren Spitzenlänge von 1 cm, 2 cm oder 3 cm. Es kann eine Schaftlänge zwischen 150 mm, 200 mm oder 250 mm ausgewählt werden.

Die Sonde wird von innen gekühlt und enthält ein eingebettetes Thermoelement zur Überwachung der Sondentemperatur. Es unterstützt eine manuelle sowie eine automatische Energiebereitstellung bis zu 220 W bei 450 kHz. Zudem erfolgt eine kontinuierliche Überwachung der Leistung, Gewebeimpedanz und Temperatur.¹⁴⁵

Die nachstehenden Abbildungen 15 und 16 zeigen den verwendeten Generator sowie die verwendeten Sonden beider Verfahren.



Abbildung 15: AMICA™ HS Apparatus¹⁴⁵

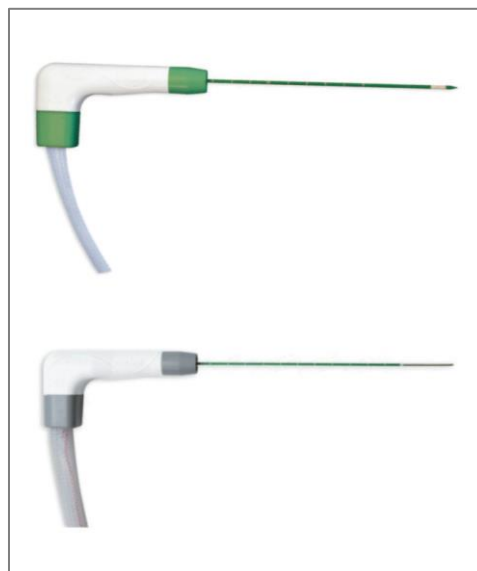


Abbildung 16: Amica™ MW- und RF-Antennen¹⁴⁵

3.3 Patientenkollektiv

Es wurde eine offene, prospektive, randomisierte, monozentrische Vergleichsstudie durchgeführt. Nach Vorliegen eines positiven Votums der zuständigen Ethikkommission wurden in dem Zeitraum von Januar 2014 bis April 2016 50 Patienten und Patientinnen mit inoperablen sekundären Lebertumoren mittels CT-gesteuerter perkutaner Mikrowellen- oder Radiofrequenzablation behandelt.

Im Rahmen dieser Arbeit sind stets Personen jeden Geschlechts gleichermaßen gemeint. Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

Die Patienten wurden hierbei nach einer Randomisierungstabelle zufällig auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Ein Patient wurde jedoch durch einen Randomisierungsfehler der MWA-Gruppe anstatt der RFA-Gruppe zugeordnet, sodass der Behandlungsarm der MWA 26 Patienten beinhaltet und der der RFA-Gruppe 24 Patienten (siehe Abbildung 17).

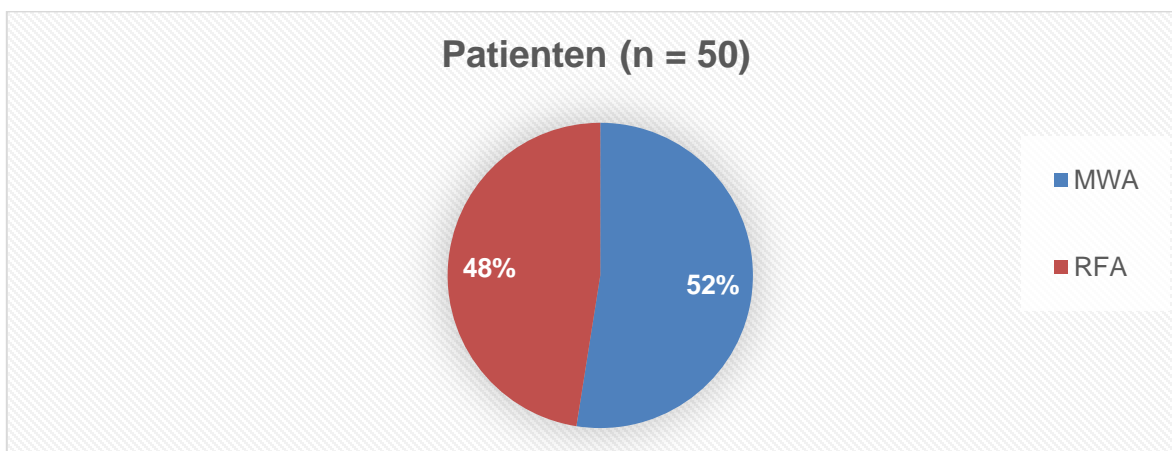


Abbildung 17: Verteilung der Behandlungsarme

Die Behandlung der Patienten wurde entweder im Rahmen des universitären interdisziplinären Tumorboards beschlossen oder sie wurden dem Institut von niedergelassenen Ärzten zugewiesen. Im Rahmen der durchgeführten Studie galten die in Tabelle 3 dargestellten Indikationen und Kontraindikationen für die Ablationstherapie.

Indikationen für eine Ablationstherapie	Kontraindikation für eine Ablationstherapie
Einzelner Tumor < 5 cm im Durchmesser	Lebenserwartung < 6 Monate
Max. 3 Läsionen ≤ 3 cm im Durchmesser	Aktuelle Infektion
Nicht-resektabel	Therapierefraktäre Gerinnungsstörung
Patient lehnt Operation ab	Portale Hypertension
Kombination mit Resektion	Tumorgröße ≥ 5 cm
	> 5 Läsionen
	Fortgeschrittenes HCC oder HCC im Endstadium
	Tumor grenzt an wichtige Strukturen (Hauptgallengang, Herzbeutel, Magen oder Darm)
	Extrahepatische Streuung

Tabelle 3: Indikationen und Kontraindikationen einer Ablationstherapie

Insgesamt wurden 50 Patienten (davon 23 Männer und 27 Frauen, mittleres Alter $62,88 \pm 11,8$ Jahre, min. 40 Jahre, max. 91 Jahre) behandelt. Dabei wurden 50 Läsionen ablatiert. Die Patienten beider Behandlungsarme waren in Bezug auf Alter und Verteilung des Geschlechts vergleichbar.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl technisch als auch funktionell nicht-resektabel Lebermetastasen hatten und gewöhnlich mit einem oder mehreren anderen Verfahren vortherafiert waren.

Vorbehandlung	Patienten (%)
Systemische Chemotherapie	39/50 (72 %)
Chirurgische Therapieverfahren (Resektion Primarius und/oder hepatische Resektion)	45/50 (90 %)
Lokale Chemotherapie (TACE)	31/50 (62 %)
Radiatio	6/50 (15 %)

Tabelle 4: Vorbehandlung der Patienten

Alle Patienten erhielten eine chirurgische Resektion, lokale oder systemische Chemotherapie und/oder eine Radiatio. Eine Aufschlüsselung dieser Vorbehandlungen ist Tabelle 4 zu entnehmen. In der RFA-Gruppe wurden dabei 91,6 % (22/24) der Patienten vor der ablativen Therapie mit einer chirurgischen Resektion behandelt, 70,8 % (17/24) erhielten eine TACE und 66,6 % (16/24) erhielten vor Studieneinschluss eine systemische Chemotherapie. In der MWA-Gruppe gab es eine ähnliche Verteilung der erfolgten Behandlungen, 88,5 % (23/26) der Patienten erhielten in der Vorgeschichte eine chirurgische Therapie, 53,8 % (14/26) der Patienten wurden vor Beginn der Studie mit TACE behandelt. Eventuelle zusätzliche Behandlungen außerhalb des Instituts konnten nicht lückenfrei erfasst werden.

Die größte Gruppe stellten Metastasen mit einem kolorektalen Primarius (27/50) dar, danach folgte das Mammakarzinom, an dem 11 Patientinnen der 50 eingeschlossenen Patienten litten. Eine genaue Aufschlüsselung findet sich in tabellarischer sowie bildlicher Form in Tabelle 5 und Abbildung 18. Die Verteilung der beiden häufigsten Entitäten der Primärtumore sind annähernd gleich auf beide Behandlungsarme verteilt worden. Lediglich das Pankreaskarzinom fand sich ausschließlich in dem Behandlungsarm der MWA.

Die Tumorstadien zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors oder bei Erstdiagnose reichten in der TNM-Klassifikation von Stadium T1 bis T4 mit und ohne Ausbildung regionärer Lymphknotenmetastasen. Die frühen Stadien T1 und T2 fanden sich jedoch nur bei 8 von 40 Patienten (20 %).

Ursprungstumor	Patienten (%)
Kolorektales Karzinom	27 (54 %)
Mamma-Karzinom	11 (22 %)
Pankreaskarzinom	3 (6 %)
Gallenblasenkarzinom	3 (6 %)
Ovarialkarzinom	2 (4 %)
Tonsillenkarzinom	1 (2 %)
Karzinoid	1 (2 %)
Malignes Melanom	1 (2 %)
Ösophaguskarzinom	1 (2 %)
Gesamt	50 (100 %)

Tabelle 5: Verteilung des Primärtumors

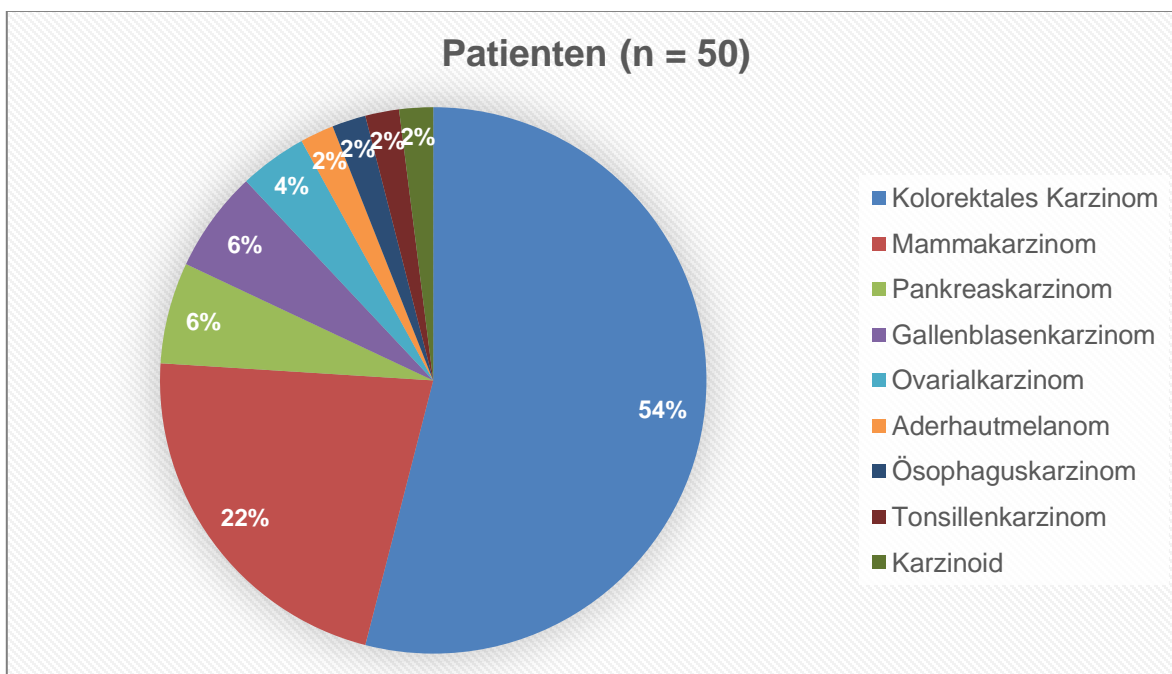


Abbildung 18: Bildliche Darstellung der Verteilung der Primärtumore

Patienten, für die alle folgenden Kriterien zutreffen, wurden in die Studie aufgenommen:

- Geplante Behandlung mittels thermischer Ablation
- Mündliche und schriftliche Einwilligung gemäß den nationalen und internationalen Regularien
- Alter: ≥ 18 Jahre
- Durch histologische und/oder radiologische Untersuchung diagnostizierte Lebermetastasierung
- Allgemeinzustand muss MR-Untersuchung zulassen
- Patient hat eine MRT-Untersuchung an einem 1,5 oder 3 Tesla MRT Scanner erhalten
- Patient mit einem radiologisch (MRT) messbaren Tumor (< 5 cm in einer vor Einschluss in die Studie vorliegenden MRT-Untersuchung)
- Patient hat maximal 5 Lebertumore

Ausschlusskriterien stellten folgende Punkte dar:

- Allgemeine MRT-Kontraindikationen, wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder sonstige nicht MRT taugliche Metallteile im Körper
- Schwangere und stillende Frauen
- Zweitkarzinom
- Bekannte schwere Allergien (KM-Allergie auf MRT-Kontrastmittel)
- Kontraindikationen für die Behandlung mittels Ablation

3.4 Nachuntersuchung

Innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Ablationstherapie wurde eine MRT-Untersuchung (Diffusions- und Perfusionsbildgebung) zum Ausschluss möglicher Komplikationen und zur Abschätzung des Therapieerfolges durchgeführt. Zusätzlich wurden mittels dieser bildgebenden Untersuchungen aktuelle Veränderungen der Bildmorphologie und der ADC-Werte erfasst.

Das Follow-up beinhaltete MRT-Untersuchungen, die 3, 6, 9 und 12 Monate nach der Behandlung durchgeführt wurden. Das Nachsorgeschema konnte jedoch durch die jeweilige Lebenssituation, wie ein vom Institut weit entfernter Wohnort, den Gesundheitszustand oder eine anderweitige Weiterbehandlung, nicht vollständig eingehalten werden. Für die MRT-Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage im 1,5- (Magnetom Avanto, Siemens) oder 3-Tesla MRT (Trio, Siemens) gelagert. Der Patient bekam eine CP-Körper-Array-Spule Flex (flexible Empfangsspule) auf den Oberbauch aufgelegt. Die Spule wurde mit dem Tomographen verbunden und der Patient wurde langsam in die Röhre des Tomographen gefahren. Für die Kontrastmittelapplikation wurde dem Patienten ein venöser Zugang gelegt.

Zur Planung der Untersuchung wurde ein Localizer durchgeführt. Die Bildgebung erfolgte mit einer T2-gewichteten Sequenz in koronarer und transversaler Ebene ohne oder mit Fettsättigung. Zusätzlich wurden T1-gewichtete FLASH 2D-Sequenzen in transversaler Orientierung vor und nach der KM-Gabe akquiriert.

Die kontrastverstärkte Perfusionsuntersuchung ist eine dynamische T1-gewichtete 3-D Sequenz mit Fettsättigung in transversaler Orientierung und besteht aus vier Sequenzen (1 Sequenz vor der KM-Gabe und 3 Sequenzen nach der KM-Gabe), sodass eine arterielle Phase, portalvenöse Phase, spätvenöse Phase generiert wird. Das Kontrastmittel Gd-Chelat (0,1 mol/kg) wurde mit einer Flussgeschwindigkeit von 1 - 2 ml/sec über einen Injektor injiziert und mit Kochsalzlösung per Pumpe nachgespült.

Das Untersuchungsprotokoll vor Ablationstherapie und als Abschluss-MRT umfasste folgende Parameter:

- Localizer in 3 Ebenen
- T2w-koronar und transversal (ohne oder mit Fettsättigung)
- T1w-FLASH-2D transversal
- EP-2D- Diff (b50, b400, b800)
- T1w-3D nativ, transversal, mit Fettsättigung
- KM-Gabe
- Drei dynamische T1w-3Dtransversal
- T1w-FLASH-2D transversal

Das Untersuchungsprotokoll 24 Stunden nach jeder Ablationstherapie beinhaltete hingegen nachfolgende Vorgaben:

- Localizer in 3 Ebenen
- T2w-koronar und transversal (ohne oder mit Fettsättigung)
- T1w-FLASH-2D transversal
- EP-2D-Diff (b50, b400, b800)
- KM-Gabe
- T1w-FLASH-2D transversal und sagittal

3.5 Datenerfassung

Die primäre Zielgröße war die Bestimmung der Unterschiede zwischen der Mikrowellenablations- und Radiofrequenzablations-Gruppe, bezogen auf die Bestimmung der Läsionsgröße, der Koagulationsareale im Verlauf der Behandlung und der Veränderungen der ADC-Werte.

Sekundäre Ziele sind:

- Evaluation der Veränderungen der Metastasengröße, Koagulationszonen und der ADC-Werte innerhalb der beiden Gruppen
- Unterschiede der Parameter (Tumorgröße, Koagulationszonen, ADC-Werte) zwischen beiden Gruppen (Ende der Behandlung versus Anfang der Behandlung)
- Auftreten von Komplikationen in beiden Gruppen
- Auftreten von Lokalrezidiven, hepatischen und extrahepatischen Metastasen
- Überleben der Patienten ab dem Datum der jeweils ersten Ablation

Die Messung des Tumolvolumens vor Ablation sowie die Messung des Volumens der Ablationszone nach Ablation erfolgte manuell an einer Workstation. In den nativen transversalen MRT-Schichten wurde die Läsion bzw. Ablationszone umfahren, deren Flächeninhalt berechnet und mit der Schichtdicke multipliziert.

Die so für jede Schicht ermittelten Volumina wurden anschließend aufaddiert und ergaben das Gesamtvolumen. Optimalerweise gab es einen initialen Volumenanstieg unmittelbar nach der Behandlung, dem ein kontinuierlicher Rückgang des Volumens folgte, bis das Stadium einer inaktiven Narbe erreicht war oder die Läsion ganz verschwand. In diesem Fall wurde eine komplette Remission der Läsion angenommen. Alle Läsionen mit einer Volumenzunahme von 20 % oder mehr, verglichen mit der Läsion vor der Therapie, wurden als progredient gewertet. Ablationszonen, die keine der genannten Kriterien erfüllten, wurden als stabil gewertet. Die Bewertung des Behandlungserfolgs orientierte sich somit an den RECIST-Kriterien 1.1.¹⁴⁶

Die Nachbearbeitung und Kalkulation des relativen apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) geschah mit einer Workstation der Firma Siemens (Erlangen).

Die ADC-Werte innerhalb der Leberläsionen wurden mittels einer „Region of interest“ (ROI)-Messung ermittelt. Zusätzlich erfolgte eine ROI-Messung im „gesunden“ läsionsfreien Leberparenchym. Anhand der ermittelten Werte konnte die Signal-to-noise-ratio bestimmt werden und zur Beurteilung der Genauigkeit der Messung und zur Beurteilung des Grundrauschens herangezogen werden.

3.6 Statistische Analysen

Es wurde eine deskriptive Statistik der einzelnen Durchmesser von Läsion beziehungsweise Ablationszone und Nekrose, Volumina und ADC-Werte der Lebermetastasen unter Therapie mittels MWA und RFA während des Therapieverlaufs durchgeführt. Die Auswahl der statistischen Tests und die Berechnung der Fallzahl erfolgte unter Vorgabe der Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0,05, einer Power von 0,8 sowie der Berücksichtigung der Bonferroni- und ARE-Korrektur durch einen Mitarbeiter des Instituts für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Als statistische Tests im Rahmen der Auswertungen wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt. Die Survival-Analyse erfolgte anhand des Kaplan-Meier-Schätzers.

Bei allen Untersuchungen wurden ausnahmslos p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle statistischen Untersuchungen und Abbildungen wurden mit der BiAS Software (Version 11.02, epsilon Verlag, Frankfurt am Main, Deutschland) durchgeführt.

3.7 Datenschutz

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 2008 und unter Beachtung der ICH-GCP Richtlinien durchgeführt. Die Teilnahme der Patienten an der Untersuchung war freiwillig und konnte jederzeit, ohne Angaben von Gründen, zurückgezogen werden. Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Eine Weitergabe von Patientendaten erfolgte gegebenenfalls nur in anonymisierter Form. Die Patienten wurden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und streng vertraulich behandelt werden.

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse beginnt zunächst mit einer Erläuterung des Nachuntersuchungszeitraums. Anschließend werden die Parameteranalysen getrennt betrachtet. Zuletzt wird der Ablauf einer Ablation für beide Verfahren in Form von MRT- und CT-Aufnahmen dargestellt.

4.1 Nachuntersuchungen

Es wurde bei allen Patienten 24 Stunden nach der Behandlung eine A0-Ablation festgestellt. Dies bedeutet, dass die gesamte Läsion mittels Hyperthermie mit einem ausreichenden tumorfreien Rand therapiert werden konnte. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich bei allen Patienten ein technischer Erfolg und Effizienz.

Der technische Erfolg wurde als korrekte Interventionsleistung gemäß Protokoll sowie eine vollständige Abdeckung des Indextumors durch die Ablationszone in der CT-Untersuchung am Ende der Ablation definiert. Die technische Effizienz wurde als vollständige Abdeckung des Indextumors durch die Ablationszone in der ersten kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchung 24 Stunden nach Ablation bestimmt.

Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nach der Ablation beobachtet (max. 12 Monate, min. 0 Monate). 22 von 50 Patienten haben eine Bildgebung mittels MRT 12 Monate nach der Behandlung erhalten und damit das gesamte geplante Follow-up durchlaufen.

Nachuntersuchungszeit	Patienten (%)
24 Stunden	50 (100 %)
3 Monate	35 (70 %)
6 Monate	25 (50 %)
9 Monate	22 (44 %)
12 Monate	22 (44 %)
Gesamt	50 (100 %)

Tabelle 6: Dauer des Nachuntersuchungszeitraums

4.2 Parameteranalysen

Zur Analyse der Parameter wurden hauptsächlich die Nachuntersuchungszeitpunkte 24 Stunden und 3 Monate postablationem verwendet, da 24 Stunden nach Behandlung alle Patienten und nach 3 Monaten 70 % der Behandelten erschienen sind.

Bei den beiden Kontrolluntersuchungen mittels MRT wurden folgende Parameter mithilfe des statistischen Wilcoxon-Matched-Pairs-Tests und Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests bei beiden Gruppen ausgewertet und miteinander verglichen:

- (Größter) Durchmesser der Läsion bzw. Ablationszone
- Volumen der Läsionen
- Durchmesser des Sicherheitsabstands im Koagulationsbereich
- ADC-Wert

Der mittlere Durchmesser der Läsionen vor der Behandlung betrug $17,2 \text{ mm} \pm 8,1 \text{ mm}$ (range: 6,3 - 37,1 mm) in der MWA-Gruppe und $15,3 \pm 6,1 \text{ mm}$ (min.-max.: 7,6 - 34,4 mm) in der Gruppe der Patienten mit RFA. Die Unterschiede in den Läsionen waren nicht signifikant ($p = 0,32$). Der Durchmesser vergrößerte sich initial signifikant in beiden Gruppen 24 Stunden nach der Therapie (jeweils $p = 0,00$) und nahm 3 Monate später wieder ab. Jedoch konnte in der Gruppe der Patienten, die mit der MWA behandelt wurden, ein signifikant größerer Durchmesser sowohl 24 Stunden als auch 3 Monate nach stattgehabter Behandlung verzeichnet werden ($p = 0,0024$ und $p = 0,00011$, Effektstärke nach Rosenthal mit $R > 0,5$ groß). Eine genaue Darstellung der Veränderungen des Parameters Durchmesser findet sich in Abbildung 19 und Tabelle 7.

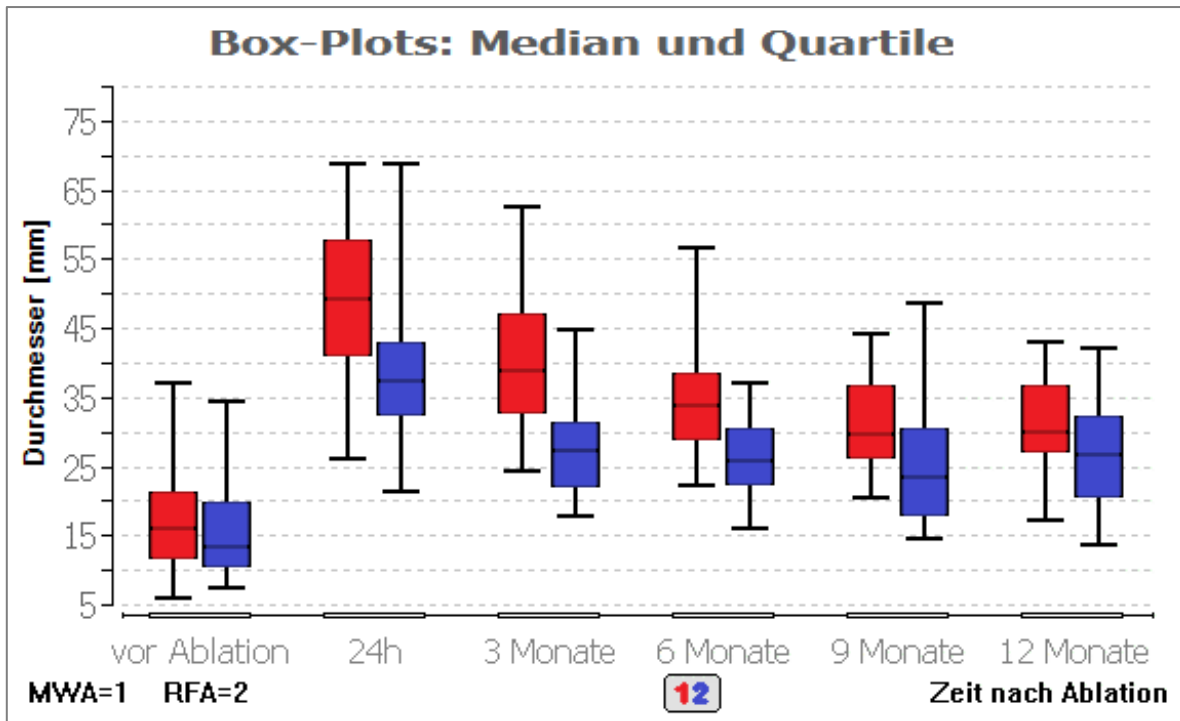


Abbildung 19: Die Box-Plots zeigen die Durchmesser der ablatierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung

	Durchmesser (mm)	vor Ablation	24 Stunden	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
MWA	Mittelwert	17,2	49,2	40,1	34,3	31,2	30,5
	SD	8,1	11,1	10,1	7,9	7,2	7,15
	Median	15,9	49,2	38,65	33,8	29,5	29,9
	Range	6,3 - 37,1	26,2 - 68,8	24,7 - 62,4	22,5 - 56,6	20,8 - 44,1	17,5 - 42,9
RFA	Mittelwert	15,3	39,7	27,2	26,3	25,7	26,7
	SD	6,1	11,4	6,4	5,7	10,2	7,92
	Median	13,3	37,45	27,1	25,8	23,25	26,6
	Range	7,6 - 34,4	21,6 - 68,8	18,0 - 44,8	16,3 - 36,9	14,8 - 48,5	14,0 - 42,1

Tabelle 7: Durchmesser (mm) der Indextumore bzw. nach Ablation maximaler Durchmesser der Ablationszone im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen

Eine ähnliche Entwicklung konnte bei dem Parameter Volumen festgestellt werden. Das mittlere Volumen der Tumore vor Therapie zeigte keine signifikanten Unterschiede und betrug $3,7 \text{ cm}^3$ in dem MWA-Behandlungsarm und $3,4 \text{ cm}^3$ in der Gruppe der RFA. Nach einem signifikanten, initialen Anstieg des Ablationsvolumens (jeweils $p = 0,00$) kam es hier ebenfalls zu einem Abfall im Sinne einer Involution nach 3 Monaten nach Ablation in beiden Gruppen. Es fiel jedoch im MWA-Behandlungsarm ein signifikant größeres Volumen in den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten nach Ablation auf ($p = 0,00$ und $p = 0,0003$). Die Signifikanz ist in beiden Fällen nach Rosenthal ($R > 0,5$) als groß zu bewerten. Abbildung 20 und Tabelle 8 zeigen hierbei die Veränderung des Volumens im zeitlichen Verlauf des Follow-ups.

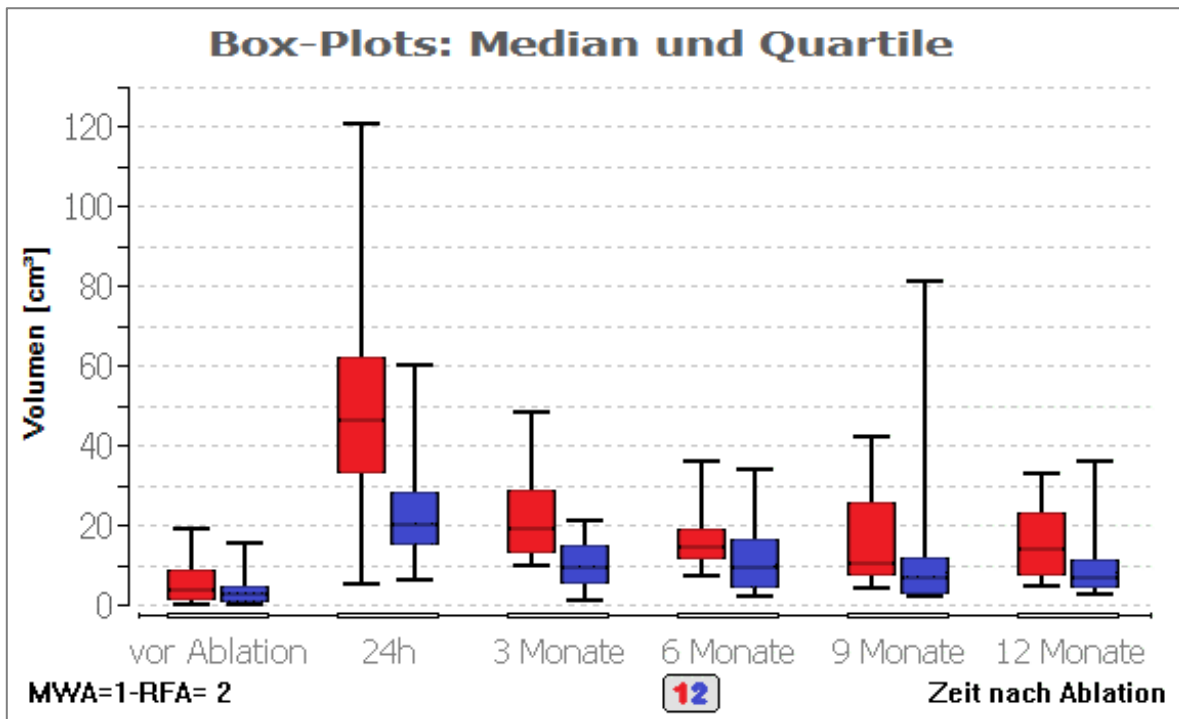


Abbildung 20: Die Box-Plots zeigen das Volumen der abladierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung

	Volumen (cm³)	vor Ablation	24 Stunden	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate
MWA	Mittelwert	3,7	50,5	22,1	17,9	15,5	15,6
	SD	4,9	27,5	11,5	9,1	11,9	9,2
	Median	3,8	46,4	19,1	14,5	10	13,8
	Range	0,5 - 19,09	5,7 - 120,7	10,2 - 48,2	7,8 - 35,9	4,5 - 42,1	5,2 - 32,8
RFA	Mittelwert	3,4	22,9	10,1	11,7	14,3	9,6
	SD	3,4	11,8	5,4	9,5	23,9	9,2
	Median	2,3	20	9,4	9,3	6,5	6,7
	Range	0,4 - 15,5	6,7 - 60,4	1,5 - 21,1	2,6 - 34,0	2,3 - 81,3	3,1 - 35,9

*Tabelle 8: Volumen (cm³) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups
in beiden Behandlungsarmen*

Eine vorbestehende Nekrose konnte vor Behandlung in keiner Läsion festgestellt werden. 24 Stunden nach Ablation entwickelte sich bei allen Läsionen ein Nekroseareal, das zu den Grenzen der ursprünglichen Läsion einen Sicherheitsabstand (sogenannter „ablative margin“) bildet. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden. Nach 3 Monaten konnte hingegen ein signifikant größerer Sicherheitsabstand bei den mit der MWA behandelten Läsionen verzeichnet werden ($p = 0,034$ bei einer mittleren Effektstärke nach Rosenthal mit $r = 0,44$). Der mittlere minimale Ablationsrand betrug dabei in dem MWA-Behandlungsarm 17,9 mm und 14,3 mm in der RFA-Patientengruppe (siehe Abbildung 21 und Tabelle 9).

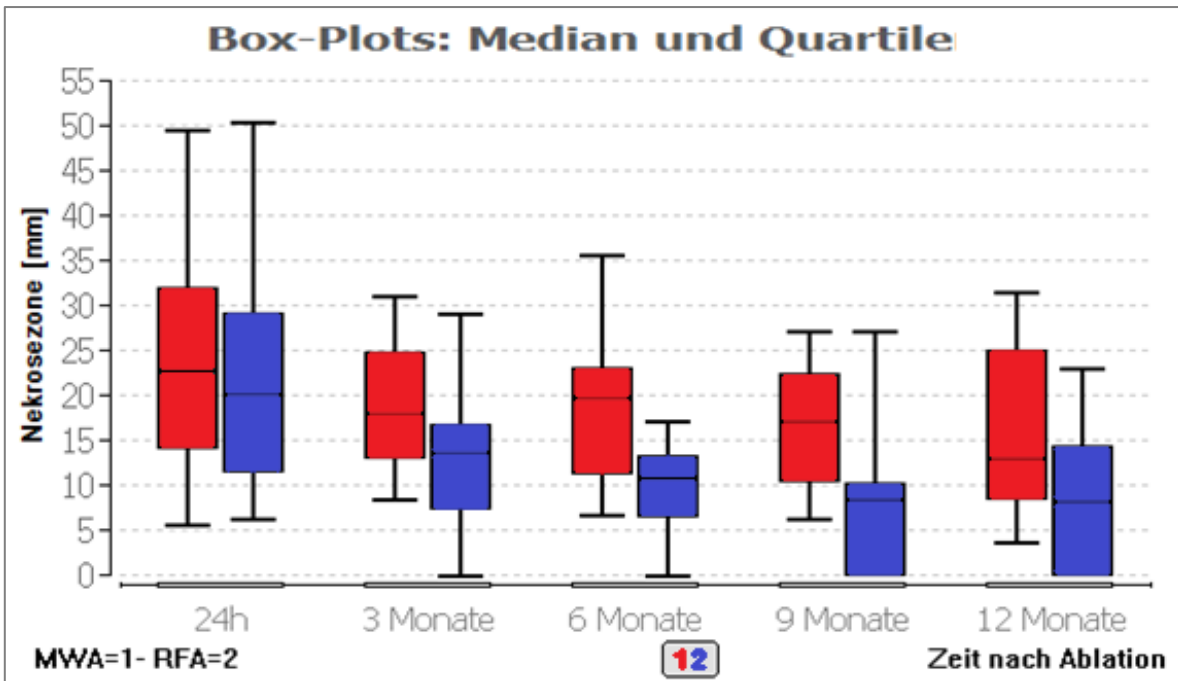


Abbildung 21: Die Box-Plots zeigen den Ablationsrand der ablatierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) nach der Behandlung

	Ablations- rand (mm)	24 Stunden	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	Lokalre- zidiv
MWA	Mittelwert	24,2	17,9	17,5	16,9	15,9	
	SD	11,6	6,6	8,3	6,95	9,1	0/26
	Median	22,7	17,7	19,7	18,6	12,8	
	Range	5,6 - 49,3	8,4 - 30,9	6,7 - 35,4	6,4 - 27	3,7 - 31,3	
RFA	Mittelwert	22,1	14,3	10,7	8,1	8,3	
	SD	11,7	7,5	3,6	6,9	6,1	2/24
	Median	20,1	13,5	11,2	9,4	9,5	
	Range	6,2 - 50,3	0,2 - 29,0	5,4 - 16,9	7,2 - 27,0	4,9 - 22,8	

Tabelle 9: Ablationsrand (mm) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen

Der ADC-Wert zeigte bereits vor Behandlung nicht signifikante Unterschiede. Die MWA-Gruppe bot hierbei Läsionen mit höheren Ausgangswerten. Der Verlauf des ADC-Werts verhielt sich gegenläufig zu den übrigen Parametern. Einem leichten nicht-signifikanten initialen Abfall 24 Stunden nach der Behandlung in der MWA-Gruppe (mittlerer ADC-Wert 1 096,7 mm²/s) folgte ein signifikanter Anstieg des Wertes auf einen mittleren Wert von 1 497,6 mm²/s im Kollektiv der MWA und 1 575 mm²/s in der Gruppe der RFA. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen konnte zu keinem Nachuntersuchungszeitpunkt festgestellt werden (p > 0,05). Eine genaue Darstellung der Veränderungen im zeitlichen Verlauf kann der Abbildung 22 und Tabelle 10 entnommen werden.

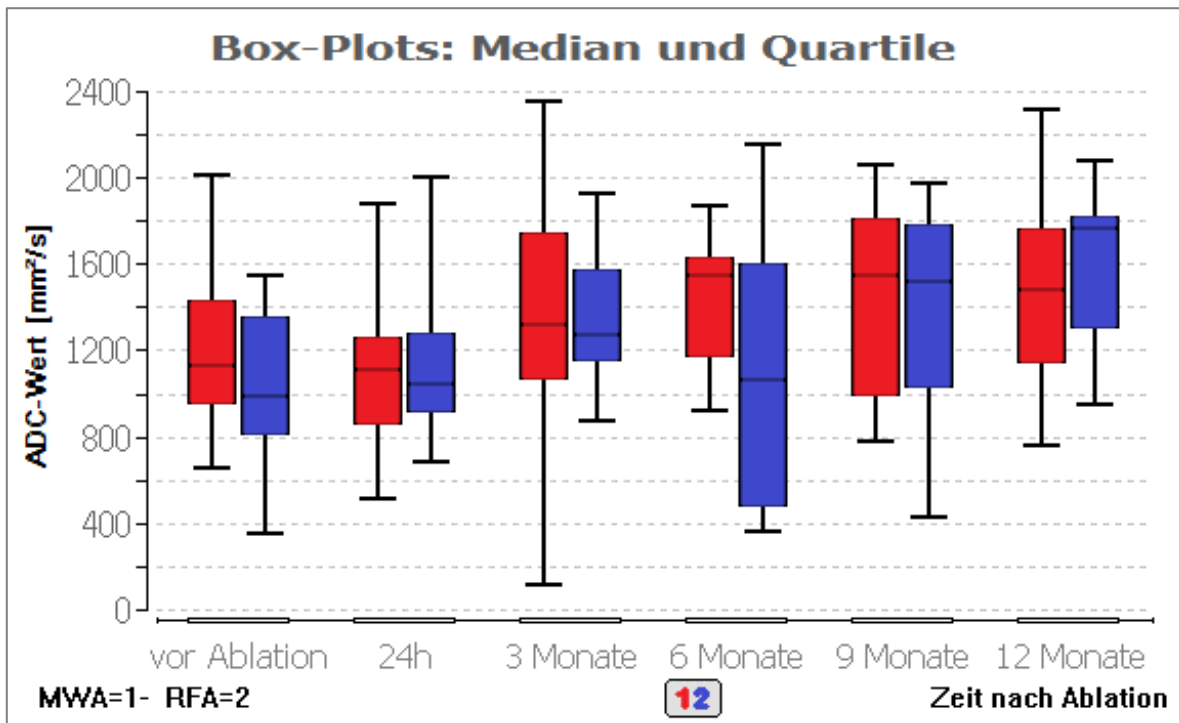


Abbildung 22: Die Box-Plots zeigen den ADC-Wert der ablatierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung.

	ADC (mm²/s)	vor Ablation	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	Lokalre- zidiv
MWA	Mittelwert	1216,7	1096,7	1383,7	1429,6	1448,8	1497,6
	SD	369,9	300,1	502,4	295,5	458,9	447,7
	Median	1131	1106	1322,5	1544	1543	1481
	Range	665 - 2007	518 - 1879	126 - 2348	927 - 1869	791 - 2057	773 - 2316
RFA	Mittelwert	1038,7	1111,7	1324,1	1089,2	1387,9	1575
	SD	342,1	313,74	281,8	654,3	484,6	364,8
	Median	986	1046	1266,5	1065	1522,5	1769
	Range	359 - 1543	692 - 2002	886 - 1930	371 - 2158	434 - 1970	955 - 2080

*Tabelle 10: ADC-Werte (mm²/s) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups
in beiden Behandlungsarmen*

4.3 Rezidiv- und Neubildungsraten

Bei der Erfassung der Rezidivrate wurde zwischen einem Lokalrezidiv und hepatischen sowie extrahepatischen Neubildungen unterschieden. Wobei der Begriff des Lokalrezidivs den Progress eines Tumors (LTP = „local tumor progress“) beschreibt, nachdem mindestens in einer kontrastmittelverstärkten Nachuntersuchung eine vollständige Ablation und das Fehlen von vitalem Gewebe im Zieltumor und am umgebenden Ablationsrand dokumentiert wurde. Hepatische Neubildungen wurden als neue Läsionen erfasst, die außerhalb des behandelten Leberparenchyms auftraten. Ein Lokalrezidiv konnte wie in Tabelle 11 dargestellt bei 2 Läsionen der 50 behandelten Patienten erfasst werden. Beide Fälle traten in dem Behandlungsarm der RFA auf.

	Gesamt (n = 50)	MWA (n = 26)	RFA (n = 24)
Lokalrezidiv	2/42 (4,8 %)	0/23* (0 %)	2/19** (10,5 %)
Hepatische und extrahepatische Neubildung	21/42 (50 %)	12/23* (52,2 %)	9/19** (47,4 %)

Tabelle 11: Lokale, hepatische und extrahepatische Neubildung

* 3 von 26 Patienten im MWA-Behandlungsarm haben bezüglich der Neubildungen/Rezidive einen unbekannt Status

** 5 von 24 Patienten im RFA-Behandlungsarm haben bezüglich Neubildungen/Rezidive einen unbekannt Status

Insgesamt konnte, gemessen an den RECIST 1.1-Kriterien, aufgeführt in Tabelle 12, zur Beurteilung des Therapieerfolgs solider Tumore eine komplette Remission bei 16 von 50 Patienten (32 %) erfasst werden (siehe Tabelle 13).

Komplette Remission	Zielläsionen sind verschwunden
Partielle Remission	Summe der Längsdurchmesser der Zielläsionen ist verglichen mit dem Basiswert um mindestens 30 % gesunken
Stable Disease	Weder partielle Remission noch Progression
Progressive Disease	Summe der Längsdurchmesser ist verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert um mindestens 20 % gestiegen oder es haben sich neue Läsionen gebildet

Tabelle 12: RECIST 1.1-Kriterien

	Gesamt (n = 50)	MWA (n = 26)	RFA (n = 24)
Komplette Remission	16/42 (38,1 %)	9/23*(39,1 %)	5/19** (26,3 %)
Partielle Remission	3/42 (7,1 %)	3/23*(13 %)	0/19** (0 %)
Stable Disease	8/42 (19 %)	4/23* (17,4 %)	4/19**(21,1 %)
Progressive Disease	15/42 (35,7 %)	7/23* (30,4 %)	8/19** (42,1 %)

Tabelle 13: Verteilung der RECIST-Stadien auf Patientenkollektiv beider Behandlungsarme

* 3 von 26 Patienten im MWA-Behandlungsarm haben bezüglich der Remission einen unbekanntem Status

** 5 von 24 Patienten im RFA-Behandlungsarm haben einen unbekanntem Status bezüglich der Remission

Ein intrahepatisches Rezidiv (DR = „Distant intrahepatic recurrence“) trat innerhalb von 12 Monaten bei 38,4 % (10/26) der Patienten in der MWA-Gruppe und bei 37,5 % (9/24) der Patienten in der RFA-Gruppe auf. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p \geq 0,07$).

4.4 Überlebensraten

Im Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr verstarben 7 Patienten, 4 (15,4 %) davon im Behandlungsarm der Mikrowellenablation und 3 Patienten (12,5 %) in der Gruppe der Radiofrequenzablation. Dabei waren alle Todesfälle tumorassoziiert und nicht Folge der Behandlung. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Studie beträgt 86 % (7/50), davon mit SR (CI 95 %) 87,5 % (60,6 % - 100 %) im Behandlungsarm der RFA und mit SR (CI 95 %) 84,6 % (58,7 % - 100 %) der MWA.

Dabei beträgt die mediane Überlebenszeit in der Gruppe der MWA 310 Tage und 345 Tage in der Gruppe der RFA.

Der ebenfalls durchgeführte Log-Rank-Test nach Cox-Mantel ergab hinsichtlich der Mortalität und Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ($p = 0,73$).

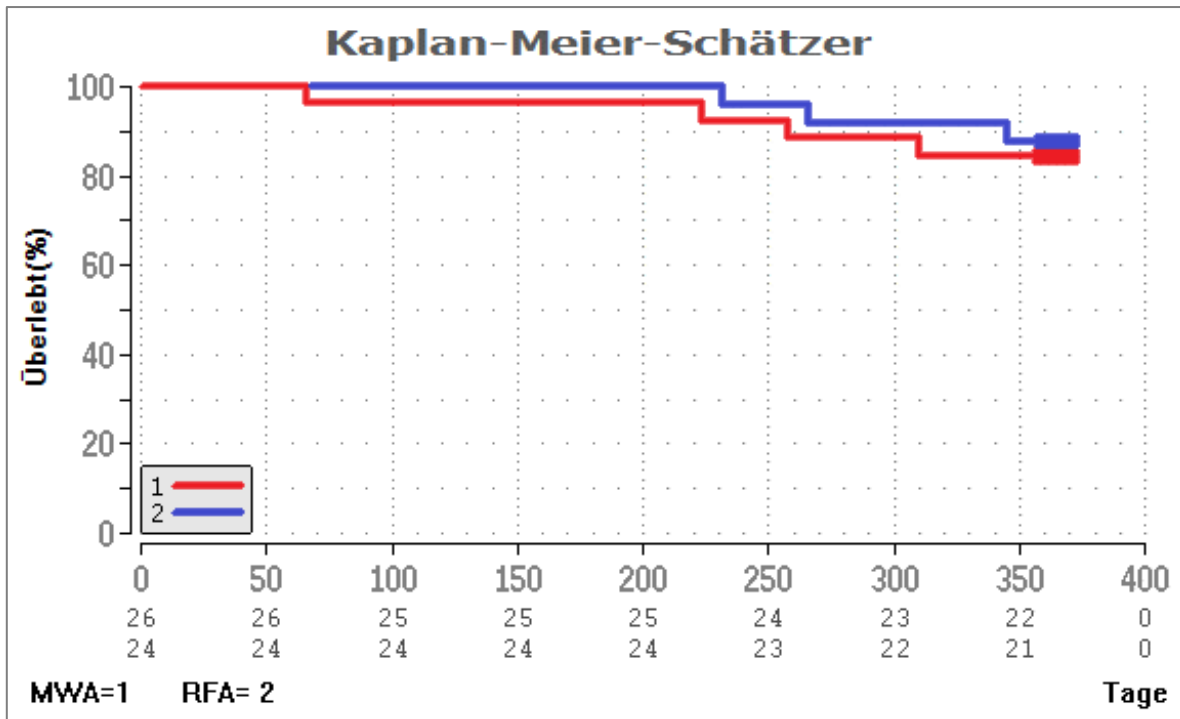


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der Überlebenszeit in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau)

4.5 Komplikationen

Die Erfassung der Komplikationen erfolgte nach Standard der „Society of Interventional Radiology“ (SIR). Dabei wird zwischen schwerwiegenden und geringfügigen Komplikationen unterschieden.¹⁴⁷ Eine schwerwiegende Komplikation („major complication“) ist ein Ereignis, das zu einer Steigerung der Morbidität und schwerwiegenden Einschränkung führt (beispielsweise ein unerwartetes Organversagen), die das Versorgungsniveau erhöht, eine Krankenhauseinweisung mit sich zieht sowie den Krankenhausaufenthalt erheblich verlängert (SIR-Klassifikationen C-E). Zudem wird jeder Fall eingeschlossen, in dem eine Bluttransfusion oder eine interventionelle Anlage einer Drainage erforderlich ist. Alle anderen Komplikationen gelten als geringfügig („minor complication“).

Im Rahmen der Studie traten lediglich 2 Ereignisse in der RFA-Gruppe auf, die zu den „minor complications“ gezählt wurden. Es zeigten sich eine kleine subkapsuläre

Blutung sowie ein kleiner Leberabszess. Bei beiden Patienten war keine Intervention notwendig.

Die postinterventionellen Schmerzen, die bei allen Patienten erwartungsgemäß auftraten, waren mit niederpotenten, peripher wirkenden Analgetika, in der Regel Novalgine (Metamizol-Natrium, Sanofi-Aventis, Deutschland) intravenös oder per os, erfolgreich zu therapieren.

4.6 Darstellung eines Behandlungsverlaufs mittels RFA

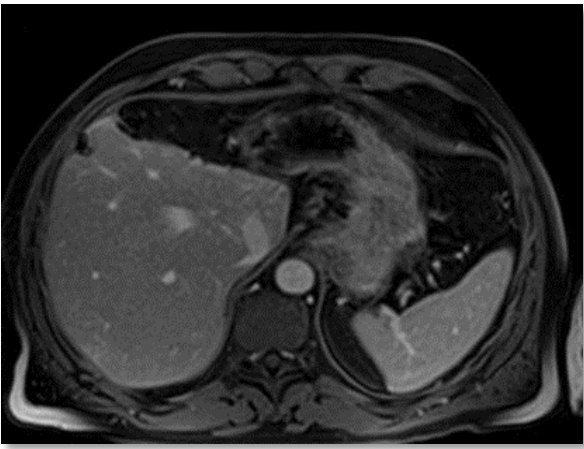
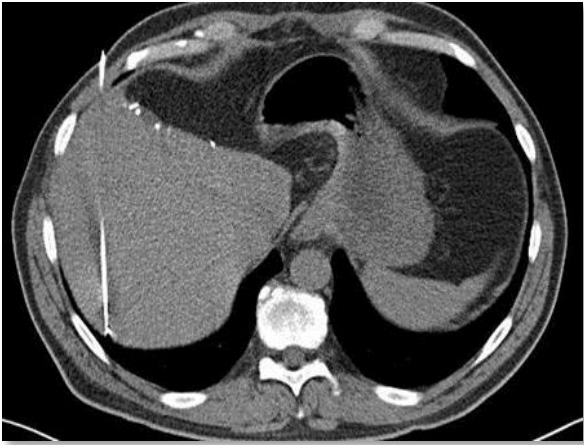
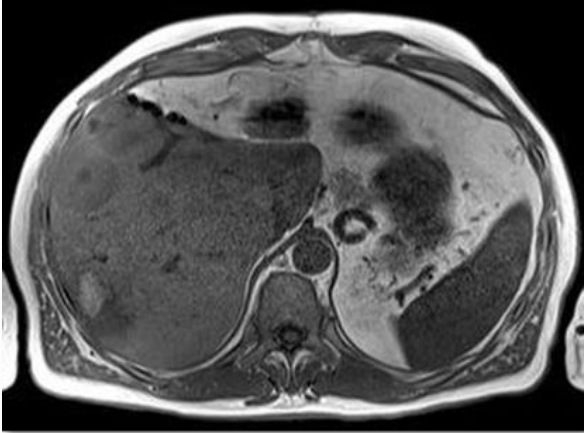
	<p>Dieser 61-jährige Patient hat eine im Durchmesser 10,6 mm messende Lebermetastase eines kolorektalen Karzinoms im Lebersegment 7. Die MRT-Bildgebung erfolgte unter Gabe von Kontrastmittel.</p>
	<p>Die RF-Sonde wird CT-gesteuert zentral in der Läsion platziert.</p>
	<p>Im Rahmen des Follow-ups wird zum Abschluss nach 12 Monaten eine erneute MRT-Bildgebung durchgeführt. Diese Abbildung (ohne Kontrastmittelgabe) zeigt die Ablationszone in Segment 7 deutlich.</p>

Abbildung 24: Verlauf RFA

4.7 Darstellung eines Behandlungsverlaufs mittels MWA

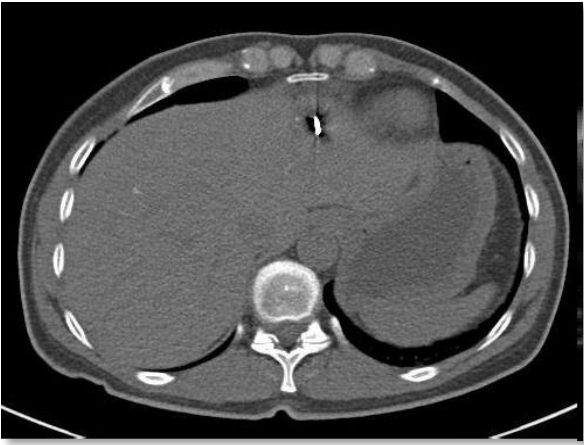
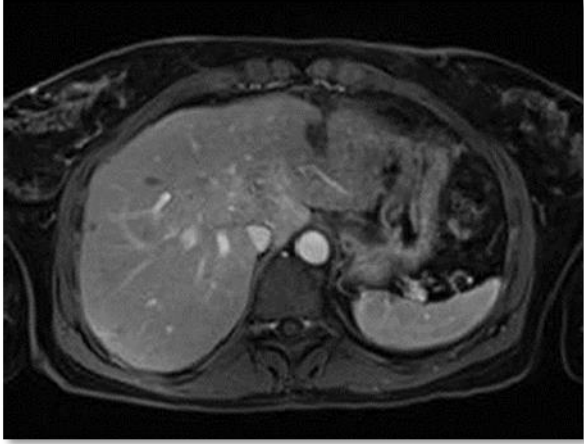

	<p>Diese 47-jährige Patientin besitzt eine im Durchmesser 20,1 mm messende Lebermetastase eines kolorektalen Karzinoms im Lebersegment 2. Diese Abbildung zeigt die CT-gesteuerte, zentrale Platzierung der MW-Sonde innerhalb der Läsion.</p>
	<p>Eine MRT-Bildgebung unter Kontrastmittelgabe 24 Stunden nach Ablation zeigt deutlich eine große Ablationszone im Bereich des Lebersegments 2. Am ersten postinterventiellen Tag kommt es in der Regel zu einer ausgeprägten Ödembildung im Koagulationsbereich. Der Stichkanal des Instruments ist je nach Lage der Läsion ebenfalls sichtbar.</p>
	<p>Diese Abbildung zeigt die Ablationszone 12 Monate nach Ablation in einer MRT-Darstellung, die mit Kontrastmittel gefahren wurde.</p>

Abbildung 25: Verlauf MWA

5 Diskussion

Die steigende Anzahl an Patienten mit metastatischen Grunderkrankungen führte in den letzten beiden Jahrzehnten zu einem großen Wissenszuwachs im Bereich der Onkologie sowie die Ausbildung von multidisziplinären Teams bei der Behandlung dieses Patientenguts.¹⁴⁸ Die Tatsache, dass die chirurgische Resektion noch immer den Goldstandard darstellt, jedoch nur ein kleiner Anteil der Patienten der primären Resektion zugeführt werden kann, rückte auch die beiden minimalinvasiven, thermischen Verfahren, die Mikrowellen- und Radiofrequenzablation, in den Vordergrund.^{11-13,149,150}

Im Nachfolgenden findet eine Diskussion über die Vor- und Nachteile beider Verfahren im Hinblick auf die in dieser Studie definierten Zielgrößen und eine Einordnung der Ergebnisse der Studie in die aktuelle Datenlage statt.

5.1 Tumorgröße

Der Behandlungsarm der MWA-Kohorte umfasste 26 Patienten, deren durchschnittlicher Läsionsdurchmesser vor der Ablationsbehandlung 17,2 mm betrug. Der durchschnittliche Durchmesser der Metastasen in der Gruppe der RFA, die 24 Patienten zählte, betrug dagegen 15,3 mm.

Baere et al. sowie eine Vielzahl an anderen Gruppen beschreiben in ihren Studien, dass im Rahmen einer Ablation mittels Radiofrequenz dann eine niedrige Rezidivrate erreicht wird, wenn der Läsionsdurchmesser unterhalb 3 cm bleibt.¹⁵¹ Zudem sollte sich die Läsion nicht in der Nähe von großen Gefäßen und vom Leberhilus befinden sowie in der gewählten Bilddarstellung gut erkennbar sein.^{152,153} Van Duijnhoven et al. empfehlen eine alleinige intraoperative Behandlung von Tumoren mit einem Durchmesser > 5 cm, Läsionen in der Nähe großer Gefäße oder benachbarter Organe, um eine Drosselung der Blutzufuhr und eine vollständige Mobilisierung der Leber zu ermöglichen.¹⁵⁴

Owada et al. veröffentlichten 2013 eine Studie über die Größe der Leberläsionen vor einer Radiofrequenzablation nach erfolgter chemotherapeutischer Behandlung und zeigten eine erhöhte Lokalrezidivrate bei Läsionsgrößen über 2 cm im Vergleich zu Durchmessern unterhalb von 2 cm (44,4 % vs. 5,6 %, $p = 0,03$).¹⁵⁵

Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen Studien in einem vergleichbaren Umfang bei der Behandlung von Leberläsionen mittels MWA. Es wird jedoch angenommen, dass sie aufgrund des größeren Destruktionsbereiches mit Werten bis zu 6 cm um das Applikationssystem und den geringeren Einfluss des „Heat-sink“-Effekts weniger durch die Größe der Läsion beeinflusst wird.^{156,157} Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Petre et al. beschreibt für die drei gängigen ablativen Verfahren, Radiofrequenz-, Mikrowellen und Kryotherapie, bei nicht-resektablen, kolorektalen Lebermetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70 %, wenn der Läsionsdurchmesser 3 cm nicht überschreitet und mit einem Sicherheitsabstand komplett abladiert werden kann.¹⁵⁸ Die beiden Ausgangswerte, die in dieser Studie für beide Kohorten gegeben sind, stellen somit eine gute Voraussetzung für den Behandlungserfolg nach Intervention dar.

5.2 Tumolvolumen

Nach Intervention konnte in beiden Behandlungsarmen der Studie eine deutliche Zunahme des Tumordurchmessers sowie des gesamten Volumens gemessen werden. Das Tumolvolumen wird nach erfolgter Intervention als Ablationsvolumen definiert. Dieses betrug in der MWA-Kohorte durchschnittlich 50,5 cm³. Dies entspricht in etwa dem 12-fachen des ursprünglichen Volumens (3,7 cm³ auf 50,5 cm³). Das Ablationsvolumen in der RFA-Gruppe stieg dagegen lediglich um etwa das 7-fache gemessen am Volumen vor der Behandlung an (3,4 cm³ auf 22,9 cm³).

Im Verlauf des Follow-ups von 12 Monaten konnte ein Rückgang der Ablationsvolumina beobachtet werden. Dieser war in den ersten 3 Monaten signifikanter als in den Messungen nach 9 und 12 Monaten in beiden Kohorten.

Beide Gruppen erreichten nicht den Ausgangswert nach Ende des Follow-ups. Das Ablationsvolumen nach 12 Monaten war in der Gruppe der MWA dabei deutlich höher als in der Gruppe der RFA (15,6 cm³ vs. 9,6 cm³). Eine Studie von Engstrand et al. zeigte, dass es innerhalb der ersten 5 Tage nach einer Mikrowellenablation einen Anstieg des Ablationsvolumens bis zu einem Maximum gibt. Eine Reduktion auf 60 % des Ablationsvolumens erfolgte nach 100 Tagen. Nach einem Jahr zeigte sich ein logarithmischer Abfall um 80 % des Ablationsvolumens.¹⁵⁹ In der hier vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse nicht in dem Umfang bestätigt werden. Die Messung des Ablationsvolumens nach einem Jahr zeigte, dass sich das Ablationsvolumen um etwa 65 % reduziert hat. Ebenfalls zeigte diese Studie, wie auch die von Poulou et al., ein größeres Ablationsvolumen nach Behandlung mit MWA im Vergleich zur RFA.¹⁶⁰ Das Ausmaß der Ablationszone bei der MWA wird in der Literatur als unvorhersehbar angesehen. Die Zone erscheint als lang und relativ schmal.¹⁶¹ Größere Ablationsvolumina wurden nach Einsatz von multiplen MW-Applikationssystemen durch zahlreiche Autoren beschrieben.^{162,163}

Die Vorhersehbarkeit der exakten Größe und Geometrie der Ablationsbereiche nach beiden Verfahren wird in der aktuellen Literatur teils kontrovers diskutiert.^{164,165}

5.3 Ablationsrand

In beiden Gruppen konnte vor der Behandlung keine Nekrose innerhalb der Läsionen ermittelt werden. Nach Ablation entstand ein deutliches Koagulationsareal in beiden Gruppen. Dabei zeigte sich in der Kohorte der MWA eine größere Zone gemessen am Abstand zwischen Läsion und äußerem Rand der Ablationszone als in der RFA-Gruppe. Laeseke et al. ermittelten einen Durchmesser der Koagulationszone bei dem Verfahren der RFA mit unterschiedlichen Ablationssonden maximale Durchmesser von 2 cm, 2,9 cm und 4,2 cm bei Verwendung von einer Elektrode, Cluster-Elektroden und mehreren Elektroden.¹⁶⁶ Der von uns gemessene maximale Durchmesser der Koagulationszone innerhalb der RFA-Kohorte liegt bei 22,1 mm und ist damit bei Verwendung von einer Sonde mit einer Elektrode vergleichbar mit den Werten, die die Gruppe um Laeseke im Jahr 2006 ermittelt hat.

In beiden Gruppen nahm der Wert innerhalb von 12 Monaten kontinuierlich ab, wobei der Durchmesser des Ablationsrandes innerhalb der RFA-Gruppe stärker abfiel. Zurzeit existieren keine vergleichbaren Studien, die den Verlauf der Größe von Sicherheitsabstand nach thermischen Ablationen verfolgen. Jedoch beschreiben verschiedene Autoren, dass Koagulationsareale durch den „Heat sink“-Effekt bei RF-Ablationen geringer ausfallen. Der Effekt lässt sich intraoperativ durch ein kurzzeitiges Pringle-Manöver, was eine intraoperative Unterbindung der Blutzufuhr zur Leber darstellt, verringern, hat jedoch bei perkutan applizierten Verfahren weiterhin keine Bedeutung. In der aktuellen Literatur herrscht größtenteils Einigkeit darüber, dass die MWA größere und bis vor Kurzem auch schlecht steuerbare Nekroseareale erzeugt.¹⁶⁷ Allerdings wurden die Sicherheitsbedenken hinsichtlich der schlechten Steuerbarkeit durch neuere Ablationssysteme abgelegt.^{167,167,168}

Der Abstand zwischen Läsion und Rand der Ablationszone stellt einen Sicherheitsabstand dar, der innerhalb vieler Studien in Bezug auf Lokalrezidivrate diskutiert wird.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Park et al. berichteten über LTP-Raten von 60 % für minimale Abstände zwischen 1 – 5 mm und 15 % zwischen 5 - 10 mm.¹⁷¹

Die Ergebnisse im Behandlungsarm der RFA in der hier vorliegenden Studie konnten die von Park et al. geforderte Größe am Ende des Follow-ups für einen minimalen Abstand von > 10 mm nicht erreichen. Der mittlere minimale Ablationsrand betrug in der MWA-Gruppe nach 12 Monaten dagegen 15,9 mm. Eine Gruppe um Sotirchos zeigte anhand von Biopsien im Ablationsbereich, dass ein Sicherheitsabstand von < 5 mm ein unabhängiger Risikofaktor bezüglich der Rate als Lokalrezidiven nach Ablation mittels RFA darstellt.^{172,173} Eine Arbeitsgruppe um Wang veröffentlichte ebenfalls eine Studie, in der ein Sicherheitsabstand von 5 mm 4 - 8 Wochen nach Ablation demnach das beste Ergebnis hinsichtlich der Lokalrezidivrate sowie des medianen Überlebens zeigt.¹⁷⁴

5.4 ADC-Werte

Die in dieser Studie bestimmten ADC-Werte in der RFA-Kohorte innerhalb der Läsion betrugen 1 038,7 mm²/s vor der Behandlung, 24 Stunden nach Ablation gab es einen Anstieg des Wertes auf 1 111,7 mm²/s. Testa et al. konnten mit 1,0 x 10³ mm²/sec ähnliche Ausgangswerte bei Metastasen der Leber ermitteln.¹⁷⁵ Am Ende des Follow-ups konnte ein Anstieg des ADC-Wertes unter einem leichten Abfall nach 3 Monaten auf einen Wert von 1 575 mm²/s gemessen werden. Die Gruppe Lu et al. beobachtete ebenfalls eine Verringerung des Wertes 3 Monate postablationem.¹⁷⁶

Nach 12 Monaten lag der ADC-Wert 445 mm²/s über dem Ausgangswert. Der ADC-Wert des gesunden Leberparenchyms veränderte sich im Verlauf nicht und lag jederzeit unterhalb der Werte, die innerhalb der Läsion gemessen wurden. In der Gruppe der RFA konnten 2 Patienten mit einem Lokalrezidiv verzeichnet werden. Die ADC-Werte fielen hier 3 Monate nach Ablation unterschiedlich aus. Bei einem Patienten konnte ein besonders hoher ADC-Wert gemessen werden (2 348 mm²/s), bei dem anderen Patienten dagegen ein niedrigerer ADC-Wert im Vergleich zu den anderen Patienten der Gruppe (1 007 mm²/s). Die Studiengruppe um Barat ermittelte dagegen einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten ADC-Wert 1 Monat nach Ablation und der Lokalrezidivrate beim HCC. Dieser Zusammenhang lässt sich jedoch nicht auf Metastasen übertragen.¹⁷⁷ Die Größe der Untersuchungsgruppe ist bei der hier durchgeführten Studie nicht umfangreich genug, um allgemeine Aussagen zu treffen. Der ADC-Wert innerhalb der Läsion, der in der MWA-Gruppe präablationem gemessen wurde, lag mit 1 216 mm²/s deutlich über dem der RFA-Kohorte. Hier konnte man bereits 24 Stunden nach Behandlung einen Abfall verzeichnen, dem ein Anstieg des ADC-Wertes folgte. Nichtsdestotrotz konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied im Verlauf des ADC-Wertes zwischen beiden Behandlungsarmen innerhalb des Follow-ups von 12 Monaten festgestellt werden. Einen Rückgang des ADC-Wertes beschrieb eine Studiengruppe um Hoffmann lediglich am Rand der behandelten Läsion im Vergleich zum unbehandelten Parenchym bei der Behandlung mit RFA.¹⁷⁸

Allerdings waren diese Werte sogar niedriger als die des gesunden Leberparenchyms, das in unserer Studie zu keinem Zeitpunkt gemessen werden konnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Koh et al. in einer Studie von 2006. Sie haben ebenfalls höhere ADC-Werte in Metastasen als im gesunden Lungenparenchym messen können.¹⁷⁹

Am Ende des Follow-ups lag der gemessene ADC-Wert in dem MWA-Behandlungsarm der hier vorliegenden Arbeit um 281 mm²/s über dem Ausgangswert. Zurzeit fehlen allerdings Studien, die sich mit der ADC-Messung nach Anwendung von neueren thermischen Verfahren, zu denen die MWA gehört, beschäftigen, sodass man nicht abschließend sagen kann, inwieweit der ADC-Wert als Biomarker nach thermischen lokoregionalen Verfahren geeignet ist.

5.5 Komplikationen

Goldberg et al. definierten eine schwerwiegende Komplikation als ein Ereignis, das eine Steigerung der Morbidität bewirkt, zu einer Krankenhauseinweisung oder einem erheblich verlängerten Krankenhausaufenthalt führt. Ereignisse, die sich von diesem Szenario unterscheiden, sind geringfügige Komplikationen („Minor-Komplikationen“).¹⁸⁰ Die internationale Datenlage zeigt, dass die RFA als das ältere der beiden thermischen Verfahren, die in unserer Studie verglichen wurden, eine sehr sichere Therapieoption darstellt. In einer Analyse von 1 211 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren von Park et al. wird eine Rate von 6,8 % an Major- und Minorkomplikationen beschrieben. Zu den Majorkomplika-tionen, die in 2 % der Fälle auftraten, gehörten Leberabszesse, intraperitoneale Blutungen, Leberversagen, Hämothoraces und Cholezystitiden. Minorkomplikationen traten in 4,8 % der Fälle auf, zu denen das sogenannte „post-RFA-Syndrom“ gehört, dessen Symptome hauptsächlich Schmerz und Fieber umfassen. Weitere kleinere Komplikationen waren zudem Wundinfektionen und thermische Wundschäden.¹⁸¹ Eine große Studie, die von Beare et al. durchgeführt wurde, beinhaltete die Behandlung von 582 Lebertumoren mittels RFA über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Mortalität betrug 1,4 %. Die Rate an größeren Komplikationen betrug 5,7 %, die Rate an kleineren Komplikationen

6,6 %. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die RFA bei einer entsprechenden Rate an unerwünschten Ereignissen von 10,6 % ein sicheres Verfahren ist, wobei Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und biliodigestiven Anastomosen häufiger auftraten. Insbesondere die Ausbildung von Leberabszessen oder die Portalvenenthrombose traten in diesen Patientengruppen häufiger auf.¹⁸²

Eine weitere Gruppe um Fonseca untersuchte 2015 ebenfalls im großen Rahmen die Komplikationsrate nach einer RFA-Behandlung von 233 primären und sekundären Lebertumoren. Die Rate an Komplikationen betrug hier 24,5 %, wobei annähernd 60 % in der Gruppe der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu finden waren. Die häufigsten Komplikationen waren Aszites und Wundinfektionen. Die Mortalitätsrate war mit 0,69 % sehr gering.¹⁸³ Curley et al. unterschieden zudem noch zwischen frühen (innerhalb 30 Tage) und späten Komplikationen (nach 30 Tagen) im Rahmen einer Untersuchung von 608 Patienten mit malignen Lebertumoren. Die Behandlung der Lebertumore erfolgte mittels offener oder perkutaner RFA. Frühe Komplikationen kamen mit einer Rate von 7,1 % vor allem in der Gruppe vor, die mit einer offenen RFA behandelt wurde und/oder bei Patienten mit Leberzirrhose. Späte Komplikationen traten mit einer Rate von 2,4 % in beiden Gruppen gleich häufig auf.¹⁸⁴

Im Rahmen unserer Studie konnten wir ähnlich niedrige Komplikations- und Mortalitätsraten ermitteln. Es gab weder Todesfälle noch größere Komplikationen, wie das Auftreten von Pneumothoraces, Abszessen, Blutungen und Infektionen innerhalb des RFA-Behandlungsarms. Als hauptsächliches Symptom trat das Symptom Schmerz innerhalb von Stunden bis Tagen postablationem auf. Anzumerken ist, dass derart niedrige Komplikations- und Mortalitätsraten durch die genaue Positionierung der Sonden bedingt sind, die zum einen durch eine Bildgebung mittels CT während des Eingriffs und zum anderen durch die Erfahrung des behandelnden Radiologen beeinflusst wird. Es wurden keine Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Diese Gruppe an Studienteilnehmern findet man meist bei der Behandlung von primären Lebertumoren, wie dem HCC.

In unserer Studie konnten wir für den Behandlungsarm der MWA ähnlich gute Ergebnisse verzeichnen. In der internationalen Literatur sind Raten an Majorkomplikationen zwischen 2,6 % und 14,3 % zu finden.^{185,186} Die Verwendung einer Antenne mit ungekühltem Schaft und eine erhöhte Anzahl an MW-Ablationssitzungen waren dabei mit einer höheren Rate schwerwiegender Komplikationen verbunden ($p < 0,05$).¹⁸⁵ Van Tilborg et al. sammelten Daten zu den Komplikationsraten beider Verfahren bei der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen, die wir in großer Zahl auch in unserer Studie finden. Sie zeigen, dass die Komplikationsraten sich nicht signifikant unterscheiden und beide Verfahren sehr sichere Therapieoptionen neben dem Goldstandard, der chirurgischen Resektion, darstellen. Es ist von hoher Relevanz, dass eine höhere Komplikationsrate bei der Behandlung von gallengangsnahen Läsionen mit MWA beschrieben wird, das durch die unvorhersehbare Größe der Ablationszone vor allem bei älteren MWA-Sonden zu erklären ist.¹⁸⁷ Nach einer großen Studie von Livraghi et al. beträgt die Rate für Majorkomplikationen für die RFA 2,2 % und für die MWA 2,9 %.¹⁸⁸ Diese Raten liegen über unseren ermittelten Komplikationsraten in einem wesentlich kleineren Patientenkollektiv. Die MWA wird anhand der internationalen Datenlage mit Mortalitätsraten zwischen 0 % und 0,36 % als sehr sicher eingeschätzt.^{188,189}

5.6 Rezidive, Neubildungen und Überlebenszeit

Im Verlauf des Follow-ups von 12 Monaten konnten wir innerhalb beider Gruppen bei allen Patienten eine komplette Ablation im Sinne einer sogenannten A0-Ablation verzeichnen.

Eine Studie, die 2009 von Mahnken et al. veröffentlicht wurde, zeigte ähnlich gute Ergebnisse. Hier wurden 43 Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Tumore im Rahmen einer retrospektiven Studie untersucht. Bei allen Patienten erfolgte die perkutane RFA nach Erst- oder Zweitlinienchemotherapie. Unter Berücksichtigung von Lokalrezidiven und inkomplett abladierten Läsionen wurde bei 86,7 % der Läsionen eine komplette Ablation erreicht.¹⁹⁰ In einer vergleichbaren Studie konnten Groeschl et al. für die MWA ähnlich gute Ergebnisse verzeichnen. Es wurden bei 95 % aller

Tumore vollständige Ablationen erzielt.¹⁹¹ Eine retrospektive Studie von Shady et al. mit 110 Patienten zeigte sowohl bei der RFA als auch der MWA sehr gute Ablationsergebnisse (93 % vs. 97 %), die unsere Resultate ebenfalls bestätigen.¹⁹²

In der Literatur findet man deutlich mehr Studien, die die Vollständigkeit der Ablationen beider Kohorten bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom beschreiben. Hier werden ähnlich gute Ablationsergebnisse erzielt. Dies ist nicht verwunderlich, da der Erfolg nicht primär von der Tumorentität abhängt, sondern womöglich von Equipment und Erfahrung des Untersuchers.

Nichtsdestotrotz gibt es bisher keine verpflichtenden Vorgaben betreffend der Zielgrößen Ablationszone und Sicherheitsabstand, an denen sich die Behandler orientieren könnten. In der von uns durchgeführten Studie traten im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten 2 Fälle an Lokalrezidiven auf, die beide der RFA-Kohorte zugehörig waren (8,3 %). Beide Fälle traten bei Ablationen mit einem Ablationsrand > 5 mm nach 3 Monaten auf.

Eine Studie aus dem Jahr 2018 beschrieb ähnliche Ergebnisse bei der Behandlung von kolorektalen Metastasen der Leber. Takahashi et al. zeigen, dass die Rate an Lokalrezidiven bei der RFA bei 20 % liegt. Die Rate in der MWA-Gruppe dagegen bei 10 % ($p = 0,02$).¹⁹³ Takahashi veröffentlichte 2017 bereits eine Studie zur Rate an Lokalrezidiven bei laparoskopisch angewandter MWA, bei der eine Rate von 6,6 % pro Läsion erfasst wurde.¹⁹⁴ Aissou et al. beschreiben in einer Studie von 2016 ähnliche Raten an Lokalrezidiven nach Behandlung mit RFA. Es gab in 25,7 % der Fälle ein Lokalrezidiv innerhalb der behandelten Läsion. Als unabhängiger Faktor für Lokalrezidive wurden auch hier die Tumorgröße sowie die Anzahl der Metastasen und Tumorentität genannt.^{194,195}

Eine wichtige Rolle erhält zudem der Mutationsstatus der Metastasen. Eine Mutation im RAS-Gen wirkt sich negativ auf das Outcome aus und erhöht die Rate an Lokalrezidiven.¹⁹⁶ Shady et al. forderten daher einen mehr als 6 mm großen Sicherheitsabstand bei der Ablation von mutierten kolorektalen Metastasen.¹⁹⁷ Calandri et al. dagegen veröffentlichten 2018 eine Arbeit, in der ein Sicherheitsabstand von 10 mm die Lokalrezidivrate von mutierten kolorektalen Metastasen in der Leber als Zielgröße gesetzt werden sollte.¹⁹⁸ In einer größeren Studie von Groeschl et al. wird

eine Lokalrezidivrate von 8 % bei der Behandlung einer heterogenen Gruppe an hepatischen Tumoren, wie HCC und Metastasen unterschiedlicher Tumorentitäten, durch MWA beschrieben.¹⁹¹ Ebenso zeigten Liu et al. in einer Studie 2013 sowie eine Gruppe um Correa-Gallego, passend zu dem Ergebnis unserer Studie, höhere Raten an Lokalrezidiven bei der RFA.^{199,200}

Hepatische und extrahepatische Neubildungen konnten in beiden Gruppen mit jeweils 38 % gleich häufig gefunden werden. Die internationale Datenlage zeigte auch hier mehr Daten bei der Behandlung des HCC. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen Daten, die die Raten an Neubildungen bei Anwendung beider thermischen Ablationsverfahren vergleichen. Vielmehr haben andere Faktoren Einfluss auf extrahepatische Neubildungen, wie zum Beispiel das Alter oder adjuvante und neoadjuvante chemotherapeutische Vorbehandlungen. Groeschl et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie unter anderem die Rate an hepatischen und extrahepatischen Neubildungen nach Behandlung mit der MWA. Dabei ermittelten sie eine Rate an 53,8 % für Neubildungen nach der Behandlung kolorektaler Metastasen innerhalb eines medianen Nachuntersuchungszeitraums von 16 Monaten.¹⁹¹

Insgesamt traten in der hier vorliegenden Studie innerhalb von einem Jahr 7 Todesfälle auf. Dabei konnten 5 Fälle in der MWA-Gruppe verzeichnet werden und 2 Fälle innerhalb der RFA-Kohorte. Es ist wichtig zu erwähnen, dass 3 der 5 Todesfälle innerhalb der MWA-Kohorte ein Pankreaskarzinom als Primärtumor besaßen, das mit und ohne Therapie mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Die 1-Jahres-Überlebensrate von 84,6 % in der MWA-Kohorte und 87,5 % in der RFA-Gruppe sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. So haben Pathak et al. 2011 Raten von 73 % und 85 % für MWA und RFA ermittelt.²⁰¹ In einer Studie von einer Gruppe um Liu konnte mit 1-Jahres-Überlebensraten von 84,9 %, bei einem mit RFA behandeltem Patientenkollektiv mit Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumore, ein ähnlicher Wert ermittelt werden.¹⁹⁹

5.7 RFA und MWA im Vergleich

Beide thermischen Verfahren sind im Vergleich sichere und wirksame minimal-invasive Verfahren zur Behandlung von nicht-resektablen Lebermetastasen, die schon einige Jahre in Verwendung sind. RFA stellt ein länger erprobtes Verfahren dar. Dennoch wird die MWA bereits als gleichwertiges Verfahren im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität beschrieben.¹⁸⁷ Ähnlich wie in anderen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalitäts- und Komplikationsraten sowie Entwicklung von malignen Neubildungen festgestellt werden.^{189,202,203} Ebenfalls konnten in der hier vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung des ADC-Werts nach einer Behandlung mit RFA oder MWA gezeigt werden. Unterschiede konnten dagegen in der Größe der Ablationsvolumina und Nekroseareale zugunsten der MWA erfasst werden.²⁰⁴ Diese Unterschiede kommen durch die Erzeugung höherer Temperaturen innerhalb der Läsion sowie durch eine bessere Hitzekonduktion zustande.^{161,205,206} Die Ausbildung höherer Temperaturen wird durch eine geringere Wirkung des „Heat-sink“-Effekts bei der MWA erklärt. Bei der RFA wird die entstandene Wärme durch Blutgefäße vermehrt abtransportiert. So erreicht die MWA eine größere Hitzeentwicklung in einer kürzeren Zeit.^{144,167} Die MWA kann somit in der Behandlung von größeren (> 3 cm) und/oder nahe von Blutgefäßen gelegenen Läsionen effektiv angewandt werden.²⁰⁷ Gleichzeitig kann dieser Effekt eine Erklärung für die in dieser sowie in zahlreichen anderen internationalen Studien gezeigte geringere Rate an Lokalrezidiven sein.^{187,200} Gallengangsnahe Läsionen sollten der internationalen Studienlage folgend aufgrund der weniger aggressiven Hitzeentwicklung sowie der besseren Vorhersehbarkeit der Ablationszone mittels RFA behandelt werden.²⁰⁸ Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Konkurrenzfähigkeit der RFA ist die Kombination mit anderen Verfahren, wie zum Beispiel einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse sowie bei der laparoskopischen Anwendung der RFA die Durchführung eines Pringle-Manövers zur Verringerung des „Heat sink“-Effekts.^{152,153 120,209}

Im Rahmen der Studie, auf der diese Arbeit basiert, erhielten alle Patienten eine chemo- oder strahlentherapeutische, operative oder lokoregionale (TACE) Vorbehandlung, sodass ein Vergleich nicht zum Nachteil der MWA erfolgen konnte.

5.8 Studiendesign

Die Studie erfolgte durch eine Randomisierung mittels Zufallszahlentabelle, sodass eventuelle Störvariablen zufällig auf beide Gruppen verteilt werden konnten.

Mögliche Punkte für Verbesserungen und eine Verringerung des Einflusses von Störvariablen sind eine höhere Anzahl an Studienteilnehmern in Form eines multizentrischen Studientyps sowie ein längerer Nachuntersuchungszeitraum. Eine größere Teilnehmeranzahl würde womöglich den Anteil an unvollständigen Follow-ups senken. Weitere Limitationen der Studie sind die fehlende Aufschlüsselung der Komplikationen, insbesondere die genauere Untersuchung und Dokumentation von Schmerzen anhand einer Skala als gängige Folge einer Behandlung.

Die beiden Ablationsverfahren wurden überdies bei Metastasen unterschiedlicher Tumorentitäten angewandt. Eine genauere Untersuchung in Bezug auf die Tumorart und des Mutationsstatus wäre bei einer größeren Kohorte möglich und sinnvoll.

Bedeutend zu erwähnen ist, dass alle Patienten eine chirurgische oder chemotherapeutische Vorbehandlung erhalten haben. Es konnte in dieser Studie jedoch nicht untersucht werden, ob und inwieweit dadurch das Outcome verbessert wurde.

Die Verwendung eines Systems zur Erzeugung beider Ablationsverfahren stellt eine bessere Vergleichbarkeit dar, allerdings werden weltweit viel mehr Systeme angewandt. Ebenfalls wäre eine Messung und Erhebung der Daten von unabhängigen Untersuchern beziehungsweise die Supervision von erfahrenen Radiologen wünschenswert.

6 Schlussfolgerung

Die beiden thermischen Verfahren, die in dieser Arbeit ausführlich dargestellt werden, zeigen hinsichtlich der Faktoren Sicherheit, gemessen an Komplikationsraten und der Mortalitätsrate, sowie am ADC-Verlauf, keine größeren Unterschiede. Die physikalischen und technischen Gegebenheiten der MWA erbrachten jedoch größere Ablationsvolumina und Nekrosezonen mit Erzeugung von höheren, intratumoralen Temperaturen. In Zusammenschau mit anderen Studien gibt es daher Gründe zur Annahme, dass die MWA insbesondere bei der Behandlung von größeren Metastasen sinnvoll ist. Die geringere Rate an Lokalrezidiven kann möglicherweise durch die Erzeugung der größeren Nekrosebereiche und damit der Bildung von größeren Sicherheitsabständen erklärt werden. Dieser mögliche Zusammenhang und die Berücksichtigung der Veränderungen innerhalb dieses Bereiches unter pathologischen Gesichtspunkten sollten in weiteren Studien genauer betrachtet werden. Es steht außer Frage, dass eine Erweiterung des Follow-ups genauere Aussagen über den Verlauf des ADC-Wertes, die Lokalrezidivraten und der Mortalität ermöglicht. Die internationale Datenlage zu thermischen Verfahren hat in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich zugenommen. Dennoch fehlen insbesondere für das neuere der beiden thermischen Verfahren vergleichbare Studien. Wünschenswert wären Studien mit einem ähnlichen Studienprotokoll, die sich vor allem mit Tumorgrößen, Ablationsvolumina, ADC als prognostischer Faktor und die Bildung von hepatischen und extrahepatischen Neuherden beschäftigen, sodass eine bessere Einordnung der Ergebnisse dieser Studie möglich wäre.

7 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Aufgrund einer Vielzahl an Patienten mit sekundären Lebertumoren sind aus medizinischen oder technischen Gründen nicht operabel sind, erfahren alternative lokal-ablative Behandlungsformen in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmende Verbreitung.

Das Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, das Therapieansprechen und die Sicherheit von Mikrowellen- (MWA) und Radiofrequenzablation (RFA) von Lebermetastasen in einer randomisierten Studie zu bestimmen und prospektiv zu vergleichen.

Es unterzogen sich 50 Patienten (27 Frauen, 23 Männer, mittleres Alter 62,8 Jahre) einer CT-gesteuerten perkutanen thermischen Ablation von 50 Lebermetastasen. Davon erhielten 26 Patienten eine MWA und 24 Patienten eine Behandlung mit RFA. Das kolorektale Karzinom war in 54 % der Fälle ein Primärtumor, das Mammakarzinom in 20 %, das Pankreaskarzinom und das Gallenblasenkarzinom jeweils in 6 %, der Ovarialtumor in 4 %, das Ösophaguskarzinom und andere Tumorentitäten jeweils in 2 % der Fälle. Die Lage der Lebermetastasen und die morphologische Veränderung der Läsionen in Größe, Volumen, nekrotischem Bereich, Diffusion und ADC-Wert wurden durch Magnetresonanztomographie (MRT) bewertet. Die erste MRT-Kontrolle erfolgte vor der Behandlung mit thermischer Ablation. Das Follow-up beinhaltet MRT-Kontrollen 24 Stunden nach der Ablation und 4 Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3 Monaten innerhalb von einem Jahr.

50 Läsionen mit einem mittleren Durchmesser von 1,63 cm (Range: 0,6 - 3,7 cm; MWA 1,72 cm, RFA 1,53 cm) wurden mit thermischer Ablation behandelt. Die lokale Rezidivrate innerhalb eines Jahres betrug für beide Versuchsarme 4 % (2/50), 0 % (0/26) in der MWA-Gruppe und 8,3 % (2/24) in der RFA-Gruppe. Die Rate für neu entstandene maligne Formationen, die sich an einem anderen Ort als die behandelte Läsion befanden, betrug in beiden Gruppen etwa 38 % (19/50), in der MWA-Gruppe 38,4 % und in der RFA-Gruppe 37,5 %. Die Sterblichkeitsrate für diese Studie betrug 14,0 %. 15,4 % der Patienten im Behandlungsarm der MWA-Gruppe und 12,5 % im

RFA-Behandlungsarm verstarben im Rahmen dieser Studie. Es konnten keine größeren Komplikationen festgestellt werden.

Zusammenfassend zeigt die MIRA-Studie zur thermischen Ablation von Lebermetastasen keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität, malignen Neubildungen oder Komplikationsraten zwischen MWA und RFA. Die Studie stellt fest, dass die thermische Behandlung mit MWA im Rahmen des 1-Jahres-Follow-ups größere Volumina im Ablationsgebiet und eine gering höhere Mortalität hervorruft, wobei man die höhere Pankreaskarzinomrate in diesem Studienzweig berücksichtigen sollte. Im RFA-Studienarm wurden hingegen 2 Lokalrezidive erfasst.

Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Ergebnisse und in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur sind beide thermischen Verfahren mehrheitlich sicher durchführbare und effektive Methoden zur Behandlung von Patienten mit nicht operablen sekundären Lebermalignomen. Unterschiede zeigen sich in den physikalischen, technischen Voraussetzungen und damit in der Größe der erzeugten Ablations- und Nekrosezonen. Diese spielen vorrangig in der Behandlung von großen und gefäß- sowie gallengangsnahen Läsionen eine differenzierte Rolle. Die Größe und die Heterogenität des Patientenkollektivs in Bezug auf Tumorentität, die unterschiedlichen Vorbehandlungen sowie der Nachbeobachtungszeitraum von nur 12 Monaten mindern die Aussagekraft der Studie. Um die vorliegenden Ergebnisse zu stützen, sollten weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv folgen, beispielsweise in Form einer multizentrischen Studie, in welcher differenzierter bezüglich Tumorentität und Vorbehandlungen unterteilt wird.

8 Zusammenfassung in englischer Sprache

Due to the large number of patients with secondary liver tumors who are inoperable for medical or technical reasons, alternative local ablative forms of treatment have become increasingly widespread in the last two decades.

The aim of the present study is to determine the therapeutic response and the safety of microwave (MWA) and radio frequency ablation (RFA) of liver metastases in a randomized study and to compare them prospectively.

50 patients (27 women, 23 men, mean age 62.8 years) underwent a CT-guided percutaneous thermal ablation of 50 liver metastases. Of these, 26 patients received MWA, and 24 patients received treatment with RFA. Colorectal cancer was a primary tumor in 54 % of the cases, breast cancer in 20 %, pancreatic cancer and gallbladder cancer in each case in 6 %, ovarian tumor in 4 %, esophageal carcinoma and other tumor entities in each case in 2 % of the cases. The location of the liver metastases and the morphological changes in the lesions in terms of size, volume, necrotic area, diffusion and ADC value were assessed by magnetic resonance imaging (MRI). The first MRI check-up took place before the treatment with thermal ablation. Follow-up includes MRI controls 24 hours after the ablation and 4 controls every 3 months within a year.

Fifty lesions with a mean diameter of 1.63 cm (range: 0.6 - 3.7 cm; MWA 1.72 cm, RFA 1.53 cm) were treated with thermal ablation. The local recurrence rate within one year for both experimental arms was 4 % (2/50), 0 % (0/26) in the MWA group and 8.3 % (2/24) in the RFA group. The rate of newly formed malignant formations located in a different location than the treated lesion was about 38 % (19/50) in both groups, 38.4 % in the MWA group and 37.5 % in the RFA group. The mortality rate for this study was 14.0 %, 15.4 % in the MWA treatment arm, and 12.5 % in the RFA treatment arm. No major complications could be noticed.

In summary, the first MIRA study on thermal ablation of liver metastases shows no significant differences in mortality, malignant neoplasms, or complication rates between MWA and RFA. The study found that thermal treatment with MWA resulted in larger volumes in the ablation area and a slightly higher mortality, although the higher

pancreatic cancer rate in this branch of the study should be considered. In contrast, two local recurrences were recorded in the RFA study arm.

Regarding the results shown above and in context to the current literature, both thermal procedures are mostly safe and effective methods for the treatment of patients with inoperable secondary liver malignancies. Differences can be seen in the physical, technical requirements and thus in the size of the ablation and necrosis zones created. Regarding these observations treatment of large lesions and lesions close to the vascular and bile ducts should be performed by MWA. The size and the heterogeneity of the patient collective regarding tumor entity, the different pretreatments and the follow-up period of 12 months reduce the informative value of the study. To support the present results further investigations with a larger group of patients that is further subdivided according to tumor entity and previous treatments should follow.

9 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Abbildung der hepatischen portalen Triade, modifiziert nach ²¹</i>	8
<i>Abbildung 2: Anatomische und funktionelle Untereinheiten der Leber, modifiziert nach ²³</i>	9
<i>Abbildung 3: Anteil Tumor-positiver Befunde aus 639 Segmentresektionen ³¹</i>	11
<i>Abbildung 4: Modifizierte Abbildung einer hypovaskularisierten Metastase (roter Pfeil) eines kolorektalen Karzinoms und eines Hämangioms (blauer Pfeil) in einer T1-gewichteten Darstellung ⁵¹</i>	17
<i>Abbildung 5: Modifizierte Abbildung einer hypervaskulären Metastase (roter Pfeil) eines Karzinoid-Tumors im Verlauf der arteriellen Phase einer T1- gewichteten Darstellung ⁵¹</i>	18
<i>Abbildung 6: Modifizierte Abbildung hypervaskularisierter Läsionen (roter Pfeil) in der arteriellen Phase einer KM-verstärkten CT-Untersuchung⁷¹</i>	22
<i>Abbildung 7: Modifizierte Abbildung hypovaskularisierter Läsionen (roter Pfeil) in der spärarteriellen Phase einer KM-verstärkten CT-Untersuchung ³⁷</i>	22
<i>Abbildung 8: Darstellung verschiedener Temperaturzonen während einer Thermoablation, modifiziert nach ¹¹⁶</i>	30
<i>Abbildung 9: Schematische Darstellung der Ionenagitation bei einer Radiofrequenzablation, modifiziert nach¹³¹</i>	32
<i>Abbildung 10: Darstellung eines monopolaren, bipolaren und multipolaren Nadelsystems (von links nach rechts), modifiziert nach¹³⁵</i>	33
<i>Abbildung 11: RFA-Sondentypen, modifiziert nach ⁶²</i>	34
<i>Abbildung 12: „Heat-sink“-Effekt bei einer RFA, modifiziert nach ⁶²</i>	35
<i>Abbildung 13: Schematische Darstellung einer MWA, modifiziert nach ⁶²</i>	37
<i>Abbildung 14: Flowchart zum zeitlichen Studienablauf</i>	38
<i>Abbildung 15: AMICA™ HS Apparatus ¹⁴⁵</i>	42
<i>Abbildung 16: Amica™ MW- und RF-Antennen ¹⁴⁵</i>	42
<i>Abbildung 17: Verteilung der Behandlungsarme</i>	43
<i>Abbildung 18: Bildliche Darstellung der Verteilung der Primärtumore</i>	46

<i>Abbildung 19: Die Box-Plots zeigen die Durchmesser der abladierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 20: Die Box-Plots zeigen das Volumen der abladierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 21: Die Box-Plots zeigen den Ablationsrand der abladierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) nach der Behandlung</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 22: Die Box-Plots zeigen den ADC-Wert der abladierten Läsionen in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau) vor und nach der Behandlung.</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der Überlebenszeit in beiden Gruppen MWA (rot) und RFA (blau).....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 24: Verlauf RFA.....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 25: Verlauf MWA</i>	<i>65</i>

10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Aufschlüsselung der Läsionslokalisationen</i>	40
<i>Tabelle 2: Aufschlüsselung nach Segmenten.....</i>	40
<i>Tabelle 3: Indikationen und Kontraindikationen einer Ablationstherapie</i>	44
<i>Tabelle 4: Vorbehandlung der Patienten</i>	45
<i>Tabelle 5: Verteilung des Primärtumors</i>	46
<i>Tabelle 6: Dauer des Nachuntersuchungszeitraums.....</i>	52
<i>Tabelle 7: Durchmesser (mm) der Indextumore bzw. nach Ablation maximaler Durchmesser der Ablationszone im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen</i>	54
<i>Tabelle 8: Volumen (cm³) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen</i>	56
<i>Tabelle 9: Ablationsrand (mm) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen.....</i>	57
<i>Tabelle 10: ADC-Werte (mm²/s) der Indextumore im Verlauf des Follow-ups in beiden Behandlungsarmen.....</i>	59
<i>Tabelle 11: Lokale, hepatische und extrahepatische Neubildung.....</i>	60
<i>Tabelle 12: RECIST 1.1-Kriterien.....</i>	60
<i>Tabelle 13: Verteilung der RECIST-Stadien auf Patientenkollektiv beider Behandlungsarme</i>	61

11 Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
AP	Arterielle Phase
CT	Computertomographie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FLR	Future Liver Remnant
h	Stunden
HAI	Hepatische Arterielle Infusion
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield Einheiten
Hz	Hertz
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung
INR	International Normalized Ratio
KM	Kontrastmittel
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LTP	Local Tumor Progress
MHz	Mega Hertz
MW	Mikrowellen
MWA	Mikrowellenablation
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetrezonanztomographie
PTT	Partial Thromboplastin Time
PVE	Portalvenenembolisation
PVP	Portalvenöse Phase

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of Interest
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TE	Echozeit
TGF α	Tumor Growth Factor α
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TR	Repetitionszeit
US	Ultraschall
W	Watt
WHO	World Health Organization
5-FU	5-Fluoruracil

12 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer: Global cancer deaths 2018. <https://www.iarc.who.int>. Accessed February 13, 2022.
2. Statistisches Bundesamt: Haupttodesursachen 2020. <https://www.destatis.de>. Accessed February 13, 2022.
3. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q.* 2005;83(4):731-757. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x.
4. Engels K, Kriener S, Hansmann ML. Epidemiologie und Pathologie von Lebermetastasen. In: Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, eds. *LeberMetastasen: Diagnose -- Intervention -- Therapie*. Berlin: Springer Berlin; 2013:1-10.
5. Tranberg K-G. Percutaneous ablation of liver tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(1):125-145. doi:10.1016/j.bpg.2003.08.001.
6. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71.
7. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg.* 1998;22(3):268-76; discussion 276-7.
8. Hoffmann R-T, Jakobs TF, Helmberger TK, Reiser MF. Radiofrequency Ablation (RFA). In: Vogl TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF, eds. *Percutaneous tumor ablation in medical radiology*. Berlin: Springer-Verlag; 2008:145-151. *Medical radiology : Diagnostic imaging and radiation oncology*.
9. Luedde T, Roderburg C, Binnebösel M, Neumann UP, Trautwein C. Interdisziplinäre Therapie kolorektaler Lebermetastasen. *Gastroenterologe.* 2016;11(6):479-488. doi:10.1007/s11377-016-0114-4.
10. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg.* 2003;90(3):272-289. doi:10.1002/bjs.4091.
11. Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging.* 2005;30(4):419-426. doi:10.1007/s00261-004-0256-6.
12. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency ablation of liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007;10(1):38-46. doi:10.1053/j.tvir.2007.08.006.

13. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90(10):1240-1243. doi:10.1002/bjs.4264.
14. d'Arsonval MA. *Action physiologique des courants alternatifs.* CR Soc Biol; 1891.
15. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol.* 1990;25(3):267-270.
16. Schünke M. *Prometheus: Lernatlas - Innere Organe.* 4.th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2015. <https://eref.thieme.de/ebooks/1207571>. Accessed February 13, 2022.
17. Amboss GmbH, Berlin und Köln, Germany. Leber: Makroskopische Anatomie. <https://next.amboss.com/de/article/F60g5S>. Updated 28.04.2021. Accessed May 15, 2021.
18. Lippert H. *Anatomie kompakt.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994. Springer-Lehrbuch.
19. Bismuth H, Castaing D. Leberanatomie und ihre intraoperative Anwendung. *Chirurg.* 1990;61(10):679-684.
20. Kraus TW, Golling M, Klar E. Definition von chirurgischen Freiheitsgraden durch funktionelle Anatomie in der resezierenden Leberchirurgie. *Chirurg.* 2001;72(7):794-805.
21. Mescher A. *Junqueira's Basic Histology: 12th Revised edition: Text and Atlas.* 12ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
22. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
23. Amboss GmbH, Berlin und Köln, Germany. Lebersegmente: Kapitel Leber. <https://next.amboss.com/de/article/F60g5S?q=leber#Zd2e720665a4464aa1e9b8bf5aa0c8ecd>. Updated April 28, 2021. Accessed May 15, 2021.
24. Piper W. *Innere Medizin. 2., überarbeitete Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. Springer eBook Collection.

25. Amboss GmbH, Berlin und Köln, Germany. Gallenblase und Galle: Funktion, Bildung und Transport. https://www.amboss.com/de/wissen/Gallenblase_und_Galle. Updated April 14, 2021. Accessed May 25, 2021.
26. Asan E, Benninghoff A, Benninghoff-Drenckhahn, Drenckhahn D, Waschke J, eds. *Taschenbuch Anatomie*. [Nachdr.]. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011.
27. Heinrich PC, Löffler G. *Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Springer; 2014. Springer-Lehrbuch.
28. Berman RS, Portera CA, JR, Ellis LM. Biology of liver metastases. *Cancer Treat Res*. 2001;109:183-206.
29. Blaker H, Graf M, Rieker RJ, Otto HF. Comparison of losses of heterozygosity and replication errors in primary colorectal carcinomas and corresponding liver metastases. *J Pathol*. 1999;188(3):258-262. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199907)188:3<258:AID-PATH350>3.0.CO;2-9.
30. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited--the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011;128(11):2527-2535. doi:10.1002/ijc.26031.
31. Blaker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF. Pathohistologische Befunde bei Lebermetastasen. *Radiologe*. 2001;41(1):1-7.
32. Braunwarth E, Stättner S. Multimodales Management nichtresektabler Lebermetastasen – neue Therapieoptionen mit Ausblick auf sekundäre Resektion. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*. 2021;19(1):10-17. doi:10.1007/s41971-021-00091-z.
33. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey J-N. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(1):20-27.
34. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993;71(12 Suppl):4252-4266.
35. Rettenmaier G SK. *Sonographische Differentialdiagnostik*. Weinheim, Basel, Cambridge, New York: VCH; 1992.

36. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med.* 2004;25(4):249-256. doi:10.1055/s-2004-813245.
37. BIRTH M, Bläker H. *Lebermetastasen*. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag; 2010.
38. John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg.* 1994;220(6):711-719. doi:10.1097/00000658-199412000-00002.
39. Kauffmann GW, ed. *Radiologie*. 3., völlig überarb. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2006.
40. Oestmann J-W. *Radiologie: Vom Fall zur Diagnose ; 15 Tabellen*. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2005.
41. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
42. Wameling J, Billebaut B. Magnetresonanztomographie (MRT). In: Hartmann T, Kahl-Scholz M, Vockelmann C, eds. *Fachwissen MTRA: Für Ausbildung, Studium und Beruf*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018:169-193. *SpringerLink Bücher*.
43. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
44. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *How does MRI work?: An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging ; with 9 tables*. 2. ed., corr. 2. print. Berlin: Springer; 2008.
45. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. *Diagnostic and interventional radiology*. Berlin: Springer; 2016.
46. Helmberger T, Kulinna C, Reiser M. Aktuelle Wertigkeit der Computertomographie von Lebermetastasen. In: Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, eds. *LeberMetastasen: Diagnose -- Intervention -- Therapie*. Berlin: Springer Berlin; 2013:80-94.
47. Scheffel H, ed. *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*. Berlin: Springer Medizin; 2012.

48. Peterson MS, Baron RL, Murakami T. Hepatic malignancies: Usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1996;201(2):337-345. doi:10.1148/radiology.201.2.8888220.
49. Brasch RC. New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology*. 1992;183(1):1-11. doi:10.1148/radiology.183.1.1549653.
50. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, Wolf KJ. Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1993;186(1):133-138. doi:10.1148/radiology.186.1.8416554.
51. Krombach GA, Mahnken AH, Alt CD, Günther RW, eds. *Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax: Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatomischer Landmarken und klinischer Symptome*. Stuttgart: Thieme; 2015.
52. Holzapfel K, Schreyer AG. Diffusionsgewichtete MRT des Abdomens. *Radiologie up2date*. 2020;20(03):219-232. doi:10.1055/a-1076-3388.
53. Schmid-Tannwald C, Reiser MF, Zech CJ. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie des Abdomens. *Radiologe*. 2011;51(3):195-204. doi:10.1007/s00117-010-2060-3.
54. Maeda M, Maier SE. Usefulness of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient in the assessment of head and neck tumors. *J Neuro-radiol*. 2008;35(2):71-78. doi:10.1016/j.neurad.2008.01.080.
55. Le Bihan D. Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging. *J Mal Vasc*. 1995;20(3):203-214.
56. Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med*. 1988;7(3):346-351.
57. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: Evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999;210(3):617-623. doi:10.1148/radiology.210.3.r99fe17617.

58. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: Detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(2):397-402. doi:10.2214/ajr.170.2.9456953.
59. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46(552):1016-1022. doi:10.1259/0007-1285-46-552-1016.
60. Kopka L, Grabbe E. Biphasische Leberdiagnostik mit der Mehrzeilendetektor-Spiral-CT. *Radiologe*. 1999;39(11):971-978.
61. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev*. 1971;51(1):23-65.
62. Philipp Wiggermann. *Perkutane Tumorablation der Leber: Technische Grundlagen Technische Grundlagen und Materialien der Mikrowellenablation (MWA)*. 1. Auflage. Horn: Breitenseher Publisher; 2019.
63. Archer SG, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg*. 1989;76(6):545-548.
64. Kawamori Y, Matsui O, Kadoya M, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinomas using CT arterial portography. *Nihon Rinsho*. 1991;49(8):1783-1788.
65. Chaudhuri TK, Fink S. Physiological considerations in imaging liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Physiol Imaging*. 1991;6(3):150-160.
66. Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM. Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer*. 1987;59(9):1547-1553.
67. Silverman PM, Brown B, Wray H, et al. Optimal contrast enhancement of the liver using helical (spiral) CT: Value of SmartPrep. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(5):1169-1171. doi:10.2214/ajr.164.5.7717226.
68. Cox IH, Foley WD, Hoffmann RG. Right window for dynamic hepatic CT. *Radiology*. 1991;181(1):18-21; discussion 21-4. doi:10.1148/radiology.181.1.1887031.
69. Breitenseher J, Pones M, Wengert G, Ba-Ssalamah A. Moderne Bildgebung der Lebermetastasen. *Radiologe*. 2015;55(1):36-42. doi:10.1007/s00117-014-2706-7.

70. Walkey MM. Dynamic hepatic CT: how many years will it take 'til we learn? *Radiology*. 1991;181(1):17-18. doi:10.1148/radiology.181.1.1887029.
71. Druce MR, Bharwani N, Akker SA, Drake WM, Rockall A, Grossman AB. Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel. *QJM*. 2010;103(3):177-185. doi:10.1093/qjmed/hcp191.
72. Rahusen, Cuesta, Meijer. Letter to the editor. *Ann Surg*. 2000;232(5):722-723. doi:10.1097/00000658-200011000-00020.
73. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9998-10007. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9998.
74. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol*. 2011;79(2):e1-6. doi:10.1016/j.ejrad.2010.03.004.
75. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, et al. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. *Zentralbl Chir*. 2008;133(3):267-284. doi:10.1055/s-2008-1076796.
76. Abbas S, Lam V, Hollands M. Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol*. 2011;2011:763245. doi:10.5402/2011/763245.
77. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 - Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Gastroenterol*. 2013;51(8):753-854. doi:10.1055/s-0033-1350264.
78. Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. S3-Leitlinie – Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*. 2017;55(12):1344-1498. doi:10.1055/s-0043-121106.
79. Bechstein WO, Golling M. Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Was ist Standard? *Chirurg*. 2005;76(6):543-551. doi:10.1007/s00104-005-1045-7.
80. Chiche L. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J Chir (Paris)*. 2003;140(2):77-89.

81. Shoup M. Volumetric Analysis Predicts Hepatic Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(3):325-330. doi:10.1016/s1091-255x(02)00370-0.
82. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Visc Med.* 2003;19(4):315-323. doi:10.1159/000076067.
83. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg.* 1995;169(1):36-43. doi:10.1016/S0002-9610(99)80107-X.
84. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg.* 2001;234(4):540-7; discussion 547-8. doi:10.1097/00000658-200110000-00013.
85. Lehnert T, Golling M. Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe.* 2001;41(1):40-48. doi:10.1007/s001170050925.
86. van Lienden KP, van den Esschert JW, Graaf W de, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1):25-34. doi:10.1007/s00270-012-0440-y.
87. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16(3):525-36, viii. doi:10.1016/j.soc.2007.04.016.
88. Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: a review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4491-4498. doi:10.3748/wjg.v21.i15.4491.
89. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg.* 2002;235(6):863-871. doi:10.1097/00000658-200206000-00015.

90. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-4580. doi:10.1200/JCO.2007.11.0833.
91. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-4.
92. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapie-assoziierte Hepatotoxizität in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms (KRK). *Z Gastroenterol*. 2008;46(5):435-440. doi:10.1055/s-2008-1027151.
93. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):601-611. doi:10.1016/S1470-2045(14)70105-6.
94. J. R. Siewert. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
95. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-1016. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9.
96. Zervoudakis A, Boucher T, Kemeny NE. Treatment Options in Colorectal Liver Metastases: Hepatic Arterial Infusion. *Visc Med*. 2017;33(1):47-53. doi:10.1159/000454693.
97. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol*. 2016;27(2):267-274. doi:10.1093/annonc/mdv548.
98. Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K. MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: Experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia*. 2004;20(7):713-724.

99. Ji Y, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Zhao H. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer: Real-World Research in a Chinese Tertiary Center With 275 Cases. *Front Oncol.* 2020;10:519164. doi:10.3389/fonc.2020.519164.
100. Kohrmann KU, Michel MS, Steidler A, Marlinghaus E, Kraut O, Alken P. Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int.* 2002;90(3):248-252.
101. Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg.* 1998;175(4):322-324.
102. Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery.* 2004;136(4):770-779. doi:10.1016/j.surg.2004.07.001.
103. Seifert JK, Heintz A, Junginger T. Kryotherapie primärer und sekundärer Lebertumoren. *Zentralbl Chir.* 2002;127(4):275-281. doi:10.1055/s-2002-31554.
104. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb.* 1998;43(3):141-154.
105. Massmann A, Rodt T, Marquardt S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(6):641-659. doi:10.1007/s00423-015-1308-9.
106. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Rofo.* 2007;179(11):1113-1126. doi:10.1055/s-2007-963285.
107. Herfarth KK, Debus J. Stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen. *Chirurg.* 2005;76(6):564-569. doi:10.1007/s00104-005-1039-5.
108. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):848-855. doi:10.1080/02841860600904870.

109. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2210-2218.
doi:10.1200/JCO.2000.18.11.2210.
110. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):412-425.
doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.051.
111. Ritz J-P, Lehmann K, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Buhr HJ. Effectivity of laser-induced thermotherapy: In vivo comparison of arterial microembolization and complete hepatic inflow occlusion. *Lasers Surg Med.* 2005;36(3):238-244. doi:10.1002/lsm.20144.
112. Lee JM, Rhim H, Han JK, Youn BJ, Kim SH, Choi BI. Dual-probe radiofrequency ablation: An in vitro experimental study in bovine liver. *Invest Radiol.* 2004;39(2):89-96. doi:10.1097/01.rli.0000105041.12347.4b.
113. Vogl TJ, Mack M, Straub R, et al. Perkutane interstitielle Thermotherapie maligner Lebertumoren. *Rofo.* 2000;172(1):12-22. doi:10.1055/s-2000-12145.
114. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Blum HE. Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch interstitielle Radio-Frequenz-Thermoablation. Eine neue therapeutische Strategie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(30):907-911.
doi:10.1055/s-2007-1024097.
115. Pereira PL. Actual role of radiofrequency ablation of liver metastases. *Eur Radiol.* 2007;17(8):2062-2070. doi:10.1007/s00330-007-0587-0.
116. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(3):199-208.
doi:10.1038/nrc3672.
117. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8 Suppl):S192-203. doi:10.1016/j.jvir.2010.04.007.

118. Sun Y, Wang Y, Ni X, et al. Comparison of ablation zone between 915- and 2,450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in in vivo porcine livers. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(2):511-514. doi:10.2214/AJR.07.3828.
119. Pereira PL, Clasen S, Boss A, et al. Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. *Radiologe*. 2004;44(4):347-357. doi:10.1007/s00117-004-1033-9.
120. Ruers T, Punt C, van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: A randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619-2626. doi:10.1093/annonc/mds053.
121. Srivastava PK, Amato RJ. Heat shock proteins: the 'Swiss Army Knife' vaccines against cancers and infectious agents. *Vaccine*. 2001;19(17-19):2590-2597. doi:10.1016/s0264-410x(00)00492-8.
122. Singh-Jasuja H, Hilf N, Arnold-Schild D, Schild H. The role of heat shock proteins and their receptors in the activation of the immune system. *Biol Chem*. 2001;382(4):629-636. doi:10.1515/BC.2001.074.
123. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics*. 2000;20(1):9-27. doi:10.1148/radiographics.20.1.g00ja019.
124. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology*. 1997;205(2):367-373. doi:10.1148/radiology.205.2.9356616.
125. Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery*. 1997;122(6):1147-54; discussion 1154-5. doi:10.1016/s0039-6060(97)90221-x.
126. Clark WL. *Oscillatory desiccation in the treatment of accessible malignant growths and minor surgical conditions: 29: 169-183*. 29th ed. J Adv Therap; 1911.
127. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA*. 1910;(54):1768-1769. doi:10.1001/jama.1910.92550480001001c.

128. Cushing H, Bovie W. T. Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol Obstet.* 1928;47:751-784.
<https://ci.nii.ac.jp/naid/10016394183/>.
129. BIRTH M, ITTEL TH, PEREIRA PL. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
130. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol.* 1976;39(2):69-76. doi:10.1159/000102478.
131. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol.* 2011;12(5):525-540. doi:10.3348/kjr.2011.12.5.525.
132. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. Radiofrequenzablation: Grundlagen, Techniken und Herausforderungen. *Rofo.* 2003;175(1):20-27. doi:10.1055/s-2003-36612.
133. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori.* 1990;76(1):54-57.
134. Aschoff AJ, Brambs H-J. Lokale Radiofrequenzablation von Leberherden-- Möglichkeiten und Grenzen. *Z Gastroenterol.* 2005;43(1):47-56. doi:10.1055/s-2004-813913.
135. BIRTH M, HILDEBRAND P, VOGL TJ, et al. Hypertherme Verfahren. In: BIRTH M, ITTEL TH, PEREIRA PL, eds. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010:336-349.
136. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer.* 2000;88(11):2452-2463.
137. Wakui N, Iida K, Takayama R, et al. Cool-tip 10-mm electrode useful for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(96):1585-1591.
138. Hänslér J, Frieser M, Tietz V, et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) using saline-perfused (wet) needle electrodes for the treatment of hepatocellular carcinoma--long term experience. *Ultraschall Med.* 2007;28(6):604-611. doi:10.1055/s-2007-963581.

139. Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J. Perkutane Radiofrequenzablation von Leberzellkarzinomen: Eine aktuelle Übersicht. *Radiologe*. 2004;44(4):330-338. doi:10.1007/s00117-004-1031-y.
140. Zorbas G, Samaras T. A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation. *Comput Biol Med*. 2015;57:182-186. doi:10.1016/j.compbiomed.2014.12.014.
141. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S69-83. doi:10.1148/rg.25si055501.
142. Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013;16(4):192-200. doi:10.1053/j.tvir.2013.08.002.
143. Gala KB, Shetty NS, Patel P, Kulkarni SS. Microwave ablation: How we do it? *Indian J Radiol Imaging*. 2020;30(2):206-213. doi:10.4103/ijri.IJRI_240_19.
144. Pillai K, Akhter J, Chua TC, et al. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(9):e580. doi:10.1097/MD.0000000000000580.
145. HS HOSPITAL SERVICE S.P.A. AMICA Apparatus for MW and RF Ablation. <https://www.plusmedica.de/en/products/thermoablation/amica/>. Accessed January 13, 2022.
146. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
147. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 Pt 2):S199-202. doi:10.1097/01.rvi.0000094584.83406.3e.
148. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235.

149. Izzo F. Other thermal ablation techniques: microwave and interstitial laser ablation of liver tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):491-497. doi:10.1245/aso.2003.07.016.
150. Izzo F, Piccirillo M, Palaia R, Albino V, Di Giacomo R, Mastro AA. Management of colorectal liver metastases in patients with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009;100(4):345-347. doi:10.1002/jso.21331.
151. Veltri A, Guarnieri T, Gazzera C, et al. Long-term outcome of radiofrequency thermal ablation (RFA) of liver metastases from colorectal cancer (CRC): Size as the leading prognostic factor for survival. *Radiol Med*. 2012;117(7):1139-1151. doi:10.1007/s11547-012-0803-3.
152. Knudsen AR, Kannerup A-S, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Acta Radiol*. 2009;50(7):716-721. doi:10.1080/02841850902991634.
153. Stippel DL. Interventionelle, laparoskopische und offen operative Radiofrequenztherapie maligner Leberlasionen. *Zentralbl Chir*. 2007;132(4):293-299. doi:10.1055/s-2007-981198.
154. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JMC, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(5):651-658. doi:10.1245/ASO.2006.08.014.
155. Owada Y, Murata K, Mikami K, et al. Radiofrequency ablation for liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013;40(12):1984-1986.
156. Strickland AD, Clegg PJ, Cronin NJ, Elabassy M, Lloyd DM. Rapid microwave ablation of large hepatocellular carcinoma in a high-risk patient. *Asian J Surg*. 2005;28(2):151-153. doi:10.1016/s1015-9584(09)60282-7.
157. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources--microwave, ultrasound and laser--for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol*. 1998;43(12):3535-3547. doi:10.1088/0031-9155/43/12/011.

158. Petre EN, Sofocleous C. Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease. *Visc Med.* 2017;33(1):62-68. doi:10.1159/000454697.
159. Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Jonas E, Freedman J. Fate of necrotic volume after microwave ablation of multiple liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(137):108-110.
160. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1054-1063. doi:10.4254/wjh.v7.i8.1054.
161. Gurusamy K, Corrigan N, Croft J, et al. Liver resection surgery versus thermal ablation for colorectal LiVer MetAstases (LAVA): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):105. doi:10.1186/s13063-018-2499-5.
162. Meredith K, Lee F, Henry MB, Warner T, Mahvi D. Microwave ablation of hepatic tumors using dual-loop probes: results of a phase I clinical trial. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(9):1354-1360. doi:10.1016/j.gassur.2005.07.028.
163. Iannitti DA, Martin RCG, Simon CJ, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford).* 2007;9(2):120-124. doi:10.1080/13651820701222677.
164. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology.* 2005;236(1):132-139. doi:10.1148/radiol.2361031249.
165. Shibata T, Niinobu T, Ogata N. Comparison of the effects of in-vivo thermal ablation of pig liver by microwave and radiofrequency coagulation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(6):592-598. doi:10.1007/s005340070009.
166. Laeseke PF, Sampson LA, Haemmerich D, et al. Multiple-electrode radiofrequency ablation creates confluent areas of necrosis: In vivo porcine liver results. *Radiology.* 2006;241(1):116-124. doi:10.1148/radiol.2411051271.
167. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(4):477-489. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.477.

168. Vogl TJ, Basten LM, Nour-Eldin N-EA, et al. Evaluation of microwave ablation of liver malignancy with enabled constant spatial energy control to achieve a predictable spherical ablation zone. *Int J Hyperthermia*. 2017;1-9. doi:10.1080/02656736.2017.1358408.
169. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(4):338-347.
170. Kim Y-S, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (2 and < 5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):758-765. doi:10.2214/AJR.09.2954.
171. Park MJ, Kim TH, Lee KM, Cheong JY, Kim JK. Radiofrequency ablation of metastatic liver masses: Recurrence patterns and prognostic factors based on radiologic features. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(123):563-567. doi:10.5754/hge12674.
172. Sotirchos VS, Petrovic LM, Gönen M, et al. Colorectal Cancer Liver Metastases: Biopsy of the Ablation Zone and Margins Can Be Used to Predict Oncologic Outcome. *Radiology*. 2016;280(3):949-959. doi:10.1148/radiol.2016151005.
173. Wang C-Z, Yan G-X, Xin H, Liu Z-Y. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(9):1044-1055. doi:10.4251/wjgo.v12.i9.1044.
174. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):166-175. doi:10.1007/s00270-012-0377-1.
175. Testa ML, Chojniak R, Sene LS, et al. Is DWI/ADC a useful tool in the characterization of focal hepatic lesions suspected of malignancy? *PLoS One*. 2014;9(7):e101944. doi:10.1371/journal.pone.0101944.

176. Lu T-L, Becce F, Bize P, Denys A, Meuli R, Schmidt S. Assessment of liver tumor response by high-field (3 T) MRI after radiofrequency ablation: short- and mid-term evolution of diffusion parameters within the ablation zone. *Eur J Radiol.* 2012;81(9):e944-50. doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.011.
177. Barat M, Fohlen A, Cassinotto C, et al. One-month apparent diffusion coefficient correlates with response to radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging.* 2016. doi:10.1002/jmri.25521.
178. Hoffmann R, Rempp H, Schraml C, et al. Diffusion-weighted imaging during MR-guided radiofrequency ablation of hepatic malignancies: analysis of immediate pre- and post-ablative diffusion characteristics. *Acta Radiol.* 2015;56(8):908-916. doi:10.1177/0284185114545148.
179. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, et al. Colorectal hepatic metastases: Quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2006;16(9):1898-1905. doi:10.1007/s00330-006-0201-x.
180. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology.* 2005;235(3):728-739. doi:10.1148/radiol.2353042205.
181. Park JG, Park SY, Tak WY, et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72(8):692.e9-692.e15. doi:10.1016/j.crad.2017.03.001.
182. Baere T de, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):695-700. doi:10.2214/ajr.181.3.1810695.
183. Fonseca AZ, Saad WA, Ribeiro MA. Complications after Radiofrequency Ablation of 233 Hepatic Tumors. *Oncology.* 2015;89(6):332-336. doi:10.1159/000439089.
184. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg.* 2004;239(4):450-458.

185. Liang P, Wang Y, Yu X, Dong B. Malignant liver tumors: treatment with percutaneous microwave ablation--complications among cohort of 1136 patients. *Radiology*. 2009;251(3):933-940. doi:10.1148/radiol.2513081740.
186. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma: comparison between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(71):651-654.
187. van Tilborg, Aukje A J M, Scheffer HJ, Jong MC de, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016. doi:10.1007/s00270-016-1413-3.
188. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanus G. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(4):868-874. doi:10.1007/s00270-011-0241-8.
189. Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Du Z. Complications of thermal ablation of hepatic tumours: Comparison of radiofrequency and microwave ablative techniques. *Clin Radiol*. 2013;68(6):608-615. doi:10.1016/j.crad.2012.12.008.
190. Mahnken AH, Bruners P, Tacke JA, Gunther RW. CT-gesteuerte Radiofrequenzablation von Lebermetastasen kolorektaler Tumoren. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134(19):976-980. doi:10.1055/s-0029-1222553.
191. Groeschl RT, Wong RK, Quebbeman EJ, et al. Recurrence after microwave ablation of liver malignancies: A single institution experience. *HPB (Oxford)*. 2013;15(5):365-371. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00585.x.
192. Shady W, Petre EN, Do KG, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(2):268-275.e1. doi:10.1016/j.jvir.2017.08.021.
193. Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2018;20(12):1157-1162. doi:10.1016/j.hpb.2018.05.012.

194. Takahashi H, Kahramangil B, Berber E. Local recurrence after microwave thermosphere ablation of malignant liver tumors: Results of a surgical series. *Surgery*. 2017. doi:10.1016/j.surg.2017.10.026.
195. Aissou S, Cartier V, Hamy A, Plumereau F, Aube C, Lermite E. Radiofrequency in the Management of Colorectal Liver Metastases: A 10-Year Experience at a Single Center. *Surg Technol Int*. 2016;XXIX:99-105.
196. Odisio BC, Yamashita S, Huang SY, et al. Local tumour progression after percutaneous ablation of colorectal liver metastases according to RAS mutation status. *Br J Surg*. 2017;104(6):760-768. doi:10.1002/bjs.10490.
197. Shady W, Petre EN, Vakiani E, et al. Kras mutation is a marker of worse oncologic outcomes after percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Oncotarget*. 2017;8(39):66117-66127. doi:10.18632/oncotarget.19806.
198. Calandri M, Yamashita S, Gazzera C, et al. Ablation of colorectal liver metastasis: Interaction of ablation margins and RAS mutation profiling on local tumour progression-free survival. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2727-2734. doi:10.1007/s00330-017-5273-2.
199. Liu Y, Li S, Wan X, et al. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):442-446. doi:10.1097/MEG.0b013e32835cb566.
200. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4278-4283. doi:10.1245/s10434-014-3817-0.
201. Pathak S, Jones R, Tang JMF, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2011;13(9):e252-65. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x.
202. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, Atanesyan L, West K, Lloyd DM. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *Pathology*. 2009;41(2):168-172. doi:10.1080/00313020802579292.

203. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: A systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(5):317-323. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
204. Di Vece F, Tombesi P, Ermili F, Maraldi C, Sartori S. Coagulation areas produced by cool-tip radiofrequency ablation and microwave ablation using a device to decrease back-heating effects: A prospective pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(3):723-729. doi:10.1007/s00270-013-0733-9.
205. Bhardwaj N, Strickland AD, Ahmad F, et al. Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: Clinical results using a novel microwave probe and generator. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(3):264-268. doi:10.1016/j.ejso.2009.10.006.
206. Andreano A, Brace CL. A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):505-511. doi:10.1007/s00270-012-0405-1.
207. Ierardi AM, Floridi C, Fontana F, et al. Microwave ablation of liver metastases to overcome the limitations of radiofrequency ablation. *Radiol Med.* 2013;118(6):949-961. doi:10.1007/s11547-013-0968-1.
208. van TAA, Scheffer HJ, de JMC, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- And Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(10). doi:10.1007/s00270-016-1413-3.
209. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: Evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J.* 2006;12(4):318-326. doi:10.1097/00130404-200607000-00011.