

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Perkutane bildgesteuerte thermische Ablation von Lungentumoren:
Optimierung von Ablationsprotokollen und
Merkmale der CT-Verlaufsbildgebung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Maria Marta Taepper

aus
Bydgoszcz (Polen)

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Jens Ricke
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Amanda Tufman
Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Tobias F. Jakobs

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2025

Affidavit

	 LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät	 MMRS MUNICH MEDICAL RESEARCH SCHOOL	
Eidesstattliche Versicherung				

Taepper, Maria Marta

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Perkutane bildgesteuerte thermische Ablation von Lungentumoren:
Optimierung von Ablationsprotokollen und
Merkmale der CT-Verlaufsbildgebung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Basel, 18.12.2025

Ort, Datum

Maria Marta Taepper

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

AFFIDAVIT.....	3
INHALTSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG	5
ABSTRACT (ENGLISH)	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
TABELLENVERZEICHNIS	12
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	13
EINLEITUNG.....	14
Perkutane CT-gesteuerte thermische Ablation pulmonaler Tumore	14
Aktuelle Rolle der thermischen Ablation in der Therapie von Lungentumoren	14
Modalitäten der perkutanen thermischen Ablation pulmonaler Tumore	16
Therapieziel und Patientenselektion	17
Wissenschaftliches Ziel	17
MATERIAL UND METHODEN – ERSTE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE.....	21
Studiendesign und Patientenpopulation	21
Kohorte für Auswertung der Ablationszonen	22
Kohorte für Auswertung lokoregionärer Lymphknoten.....	22
Durchführung der perkutanen CT-gesteuerten Ablation	23
Studienendpunkte	24
Statistische Analyse	27
ERGEBNISSE – ERSTE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE	29
Kohorte für die Evaluation der Ablationszonen.....	29
Involution der Ablationszonen	32
Kohorte für die Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen	37
Lokoregionäre Lymphknotengrößen	40
MATERIAL UND METHODEN - ZWEITE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE	43
Studiendesign und Patientenpopulation	43
Patientenevaluierung und Ablationsverfahren.....	44
Studienendpunkte	45
Datenerhebung	45
Statistische Analyse	48
ERGEBNISSE – ZWEITE WISSENSCHAFTLICHE STUDIE.....	50
Patienten-, Verfahrens- und Tumorcharakteristika.....	50
Inzidenz von Hämoptysen	54
Schweregrad und zeitliche Dynamik von Hämoptysen.....	56
Weitere Komplikationen.....	57
Lokale Tumorkontrolle.....	58
DISKUSSION.....	60
LITERATURVERZEICHNIS.....	68
DANKSAGUNG	76
PUBLIKATIONSLISTE	77

Zusammenfassung

Die perkutane bildgesteuerte thermische Ablation stellt eine innovative, minimalinvasive Behandlungsoption für Lungentumore dar (1). Die hierfür am häufigsten verwendeten Modalitäten sind die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) und die Kryoablation (2-4). Angesichts ihrer neuen Etablierung besteht die Notwendigkeit, sowohl die Durchführung der Interventionen als auch das Nachsorgeprotokoll zu optimieren. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen, hauptsächlich mittels Computertomographie (CT), sind unerlässlich für die frühzeitige Erkennung und Behandlung lokaler Rezidive (5). Radiologen sollten deshalb über ein umfassendes Verständnis der bildgebenden Merkmale nach einer perkutanen bildgesteuerten thermischen Ablation verfügen.

Erste wissenschaftliche Studie

Eine schnellere Rückbildung der Ablationszonen wird als ein potenzieller Vorteil der Kryoablation gegenüber der MWA angesehen, da diese möglicherweise eine frühere Erkennung von Resttumorgewebe bzw. lokalem Tumorwachstum ermöglicht (6-9). Allerdings fehlen bisher Studien, die diese Annahme empirisch bestätigen. Ein weiteres relevantes Bildgebungsmerkmal nach thermischer Ablation ist eine vorübergehende Vergrößerung lokoregionärer Lymphknoten (10, 11). Das Phänomen wurde in der Literatur im Zusammenhang mit RFA von Lungentumoren beschrieben und kann Lymphknotenmetastasen imitieren (10, 11). Bisher wurde es jedoch nicht im Kontext von MWA oder Kryoablation untersucht.

In der ersten wissenschaftlichen Studie wurde ein Vergleich der bildgebenden Merkmale nach MWA und Kryoablation von Lungentumoren durchgeführt. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Involution der Ablationszonen sowie den Größenveränderungen lokoregionärer Lymphknoten. Der primäre Endpunkt der retrospektiven Zwei-Zentren-Studie umfasste die Rate der Volumenreduktion der Ablationszonen innerhalb von 12 Monaten nach Kryoablation bzw. MWA von Lungentumoren. Die Ablationszonen von 59 behandelten Tumoren wurden durch volumetrische Messungen in CT-Verlaufsuntersuchungen mit der Software *3D Slicer* quantifiziert. Kumulative Inzidenzkurven ermittelten die Zeit bis zu einer 75%igen Reduktion der Ablationszone, während lineare gemischte Regressionsmodelle die

zeitliche Verteilung der Ablationszonen zwischen den Modalitäten verglichen. Der sekundäre Endpunkt war die Veränderung lokoregionärer Lymphknotengrößen nach 33 Kryoablationen bzw. MWA, definiert als die Summe der bidimensionalen Produkte der Lymphknotendurchmesser, gemessen vor und bis zu sechs Monaten nach der Ablation.

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Volumenreduktion der Ablationszonen zwischen Kryoablation und MWA. Dieses Ergebnis widerspricht der in der Literatur genannten Annahme, dass die Kryoablation zu einer schnelleren Rückbildung der Ablationszonen und somit zur früheren Beurteilung des Behandlungserfolgs führt (6-9). Beide Modalitäten zeigten vergleichbare Volumenreduktionsraten, und es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zeit, die benötigt wurde, um eine 75%ige Reduktion des Ablationszonenvolumens zu erreichen. Hinsichtlich lokoregionärer Lymphknoten war die MWA mit einer vorübergehenden Größenzunahme innerhalb des ersten Monats nach der Ablation verbunden, die sich in der Regel innerhalb von sechs Monaten wieder zurückbildete und nicht auf eine neoplastische Beteiligung hinwies. Im Gegensatz dazu führte die Kryoablation nicht zu einer Änderung der Lymphknotengrößen nach dem Eingriff.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer Erstautorenschaft im Journal *European Radiology* im Jahr 2022 unter dem Titel „*Comparison of Expected Imaging Findings Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Pulmonary Tumors: Ablation Zones and Thoracic Lymph Nodes*“ veröffentlicht (12).

Zweite wissenschaftliche Studie

Um die Sicherheit von thermischen Ablationen zu verbessern, untersuchte die zweite wissenschaftliche Studie die Anpassung von Ablationstechniken als eine potenzielle Strategie zur Reduzierung periprozeduraler Komplikationen. Eine häufige Komplikation im Zusammenhang mit der Kryoablation von Lungentumoren stellen Hämoptysen (das Aushusten von blutigem Sekret aus den unteren Atemwegen) dar, weshalb deren Abhängigkeit vom verwendeten Protokoll einer Kryoablation untersucht wurde (13-18). Ein Bestandteil des Ablationsprotokolls ist die Auftautechnik, die zwischen dem letzten Gefrierzyklus und der Entfernung der Kryoablation-Sonde verwendet wird. Diese Studie verglich die Inzidenz und den Schweregrad von Hämoptysen zwischen zwei verschiedenen Auftautechniken in der Kryoablation von Lungentumoren: ein finales passives Auftauen (ohne

zusätzliche Wärmeapplikation) versus ein finales aktives Auftauen (mittels elektrischer Wärmeapplikation). Die Literatur legt allerdings nahe, dass ein aktives Auftauen die Effektivität der Tumorablation verringern könnte, indem es die Bildung intrazellulärer Eiskristalle einschränkt, die für eine effektive Tumornekrose entscheidend sind (19). Daher wurde die lokale Tumorkontrolle als ein sekundärer Endpunkt untersucht.

In dieser retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie wurden Patienten mit Lungentumoren untersucht, die mittels eines Triple-Freeze-Ablationsprotokolls im Rahmen von 60 Kryoablationsprozeduren behandelt wurden, und basierend auf der finalen Auftautechnik in zwei Gruppen unterteilt (20). Die Gruppen wurden hinsichtlich der Inzidenz, des Beginns und dem Schweregrad von Hämoptysen verglichen. Die Ergebnisse wurden zwischen den beiden Gruppen unter Verwendung von *Generalized Estimating Equation* Modellen verglichen. Um mehrere kollineare Prädiktoren für das Auftreten von Hämoptysen wie die Anzahl und Größe der Tumore und die Anzahl der verwendeten Sonden zusammenzufassen, wurde eine Quantifizierung des Gesamtvolumens der unmittelbaren postoperativen Veränderungen im CT mittels semi-automatischer Segmentierung durchgeführt. Die lokale Tumorkontrolle wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test analysiert.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass die Verwendung eines aktiven Auftauens nach dem finalen Gefrierzyklus einer Triple-Freeze-Kryoablation die Inzidenz und den Schweregrad von Hämoptysen signifikant reduziert und deren Beginn verzögert, ohne andere Verfahrenskomplikationen zu erhöhen. Die reduzierte Rate an Hämoptysen könnte durch Protein-Denaturierung erklärt werden, die die Gerinnung und Thrombose in kleinen Gefäßen fördert und somit eine Einblutung des Lungenparenchyms reduziert. Das finale aktive Auftauen reduzierte zwar die Inzidenz von Hämoptysen im Vergleich zu einem passiven Auftauen, beeinträchtigte jedoch nicht die lokale Tumorkontrolle.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer Erstautorenschaft im *American Journal of Roentgenology* im Jahr 2021 unter dem Titel „*Active versus passive thaw after percutaneous cryoablation of pulmonary tumors: effect on incidence, grade, and onset of hemoptysis*“ veröffentlicht (20).

Zusammenfassend untersucht diese Dissertation die bildgebenden Merkmale der Computertomographie nach perkutaner, bildgesteuerter thermischer Ablation von Lungentumoren. Sie liefert neue Erkenntnisse zur Interpretation postinterventioneller Veränderungen und hilft dabei, reaktive Gewebeveränderungen von potenzieller Tumorprogression abzugrenzen. Darüber hinaus zeigt diese wissenschaftliche Arbeit, dass die Optimierung verfahrenstechnischer Aspekte das Risiko periprozeduraler Komplikationen verringern kann, wodurch sowohl die Therapieeffektivität als auch die Patientensicherheit in der minimalinvasiven Behandlung von Lungentumoren verbessert werden kann.

Abstract (English)

Image-guided thermal ablation (IGTA) represents a minimally invasive and innovative treatment option for pulmonary tumors. Radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), and cryoablation are the most frequently utilized techniques. Given the novelty of IGTA, optimizing procedural techniques and follow-up protocols remains crucial. To accurately detect residual disease or local recurrences, radiologists must thoroughly understand postprocedural imaging features to distinguish treatment effects from tumor progression.

First scientific study

Background: A faster involution of ablation zones has been suggested as an advantage of cryoablation over MWA, enabling earlier identification of residual tumor or local progression. However, no previous studies have investigated this assumption. Transient enlargement of locoregional lymph nodes following RFA has been reported as another imaging feature, but this phenomenon has also not yet been analyzed in the context of MWA or cryoablation. To improve the understanding of imaging features following ablation, the first study compared CT imaging characteristics following MWA and cryoablation of pulmonary tumors, focusing on ablation zone involution and locoregional lymph node size changes.

Methods: This retrospective, two-center cohort study analyzed ablation zone volume reduction within one year following ablation using the *3D Slicer* software. Statistical analyses were based on linear mixed-effects models and cumulative incidence curves to model the time to a 75% volume reduction. The secondary endpoint was the change in locoregional lymph node size, quantified as the sum of bidimensional lymph node diameters pre- and post-ablation.

Results: The results of this study demonstrated no significant difference in the rate of ablation zone volume reduction between MWA and cryoablation, challenging the assumption that cryoablation leads to faster involution. Furthermore, MWA was associated with a transient increase in locoregional lymph node size within the first month post-ablation, which resolved within six months and did not indicate neoplastic involvement. On the contrary, cryoablation did not lead to postprocedural lymph node enlargement.

Second scientific study

Background: Hemoptysis is a frequently reported complication following cryoablation of pulmonary tumors, and modifying the thawing technique prior to probe removal may reduce its incidence. The second study aimed to optimize the cryoablation technique by analyzing the impact of a final active thaw mode following a triple-freeze cryoablation protocol for pulmonary tumors on the incidence and rate of hemoptysis.

Methods: This retrospective, single-center cohort study compared the incidence and severity of hemoptysis between a final active thaw (electrical heat application) and a final passive thaw (no external heat). Patients undergoing triple-freeze cryoablation sessions were classified into an active and a passive thaw group and compared regarding the incidence, grade, onset timing, and management of hemoptysis. All complications were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events. The total volume of immediate posttreatment CT changes was quantified using semiautomated segmentation and used as a predictor for the analysis with generalized estimating equation models. Local tumor control was assessed as a secondary outcome using the Kaplan-Meier method.

Results: The results of this study demonstrate that a final active thaw significantly reduces the incidence and severity of hemoptysis, without increasing other procedural complications or compromising local tumor control. The reduced hemoptysis rate in the active thaw group may be attributed to structural protein alterations, promoting coagulation and reducing pulmonary hemorrhage.

In conclusion, this dissertation investigates CT imaging features following percutaneous IGTA of pulmonary tumors and demonstrates that optimizing procedural techniques can reduce complication risks. These findings may influence clinical practice by improving patient outcomes and refining IGTA protocols for treatment of pulmonary tumors.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Ein- und Ausschlusskriterien der ersten Studie	23
Abbildung 2. Segmentation der Ablationszonen	25
Abbildung 3. Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen	26
Abbildung 4. Verteilung der Ablationszonenvolumina	32
Abbildung 5. Kumulative Inzidenzkurven für die 75%ige Reduktion des Ablationszonenvolumens	33
Abbildung 6. Ermittelte Ablationsvolumina über die Zeit	34
Abbildung 7. Modellierte Verteilung der Ablationsvolumina über die Zeit	37
Abbildung 8. Ermittelter Verlauf lokoregionärer Lymphknotengrößen	40
Abbildung 9. Ein- und Ausschlusskriterien der zweiten Studie.....	44
Abbildung 10. Volumetrische Quantifizierung der posttherapeutischen Veränderungen.....	47
Abbildung 11. Inzidenz, Schweregrades der Zeitraum des Auftretens von Hämoptysen	57
Abbildung 12. Ermittelte lokale Tumorkontrolle	59
Abbildung 13. Kaplan-Meier-Kurven der lokalen Tumorkontrolle.....	59

Einzelne Abbildungen wurden gemäß Urhebererlaubnis im ursprünglichen Format und in englischer Sprache aus der jeweiligen Publikation übernommen (12, 20).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Patientencharakteristika und Verfahrensdetails der Kohorte für die Evaluation der Ablationszonen	30
Tabelle 2. Tumorcharakteristika der Kohorte für die Evaluation von Ablationszonen	31
Tabelle 3. Ermittelte Ablationszonenvolumina für Tumore mit maximalem Durchmesser von >1 cm.....	35
Tabelle 4. Ermittelte Ablationszonenvolumina für Tumore mit maximalem Durchmesser von ≤1 cm.....	36
Tabelle 5. Patientencharakteristika und Verfahrensdetails für Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen	38
Tabelle 6. Tumorcharakteristika für Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen.....	39
Tabelle 7. Ermittelte Größen lokoregionärer Lymphknoten	41
Tabelle 8. CT-Scanner und Bildakquisitionsparameter	42
Tabelle 9. Patienten- und Verfahrenscharakteristika	51
Tabelle 10. Tumorcharakteristika.....	53
Tabelle 11. Auftreten von Hämoptysen und anderen Komplikationen	54
Tabelle 12. Univariate und multivariate Regressionsmodelle für das Auftreten von Hämoptysen	56

Die Tabellen wurden gemäß Urhebererlaubnis im ursprünglichen Format und in englischer Sprache aus der jeweiligen Publikation übernommen (12, 20).

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
HU	Hounsfield Units
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
IGTA	Image-guided thermal ablation
INR	Internation Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MWA	Mikrowellenablation
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OR	Odds Ratio
RCS	Restricted Cubic Splines
RFA	Radiofrequenzablation
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
SD	Standardabweichung

Einleitung

Perkutane CT-gesteuerte thermische Ablation pulmonaler Tumore

Das Lungenkarzinom stellt bis heute die weltweit führende Ursache für krebsbedingte Mortalität dar (21, 22). Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Erkrankung bei vielen Patienten bereits so weit fortgeschritten, dass eine operative Behandlung nicht mehr in Betracht kommt (23-25). Selbst bei frühzeitig diagnostiziertem Lungenkarzinom können zahlreiche Patienten aufgrund von Komorbiditäten nicht operiert werden, während einige trotz fehlender Komorbiditäten eine weniger invasive Behandlungsalternative zur chirurgischen Resektion bevorzugen (24). Für diese Patienten hat sich die perkutane, bildgesteuerte thermische Ablation (*Image-Guided Thermal Ablation, IGTA*) als vielversprechende Therapieoption etabliert und zeigt in multiplen Studien eine vergleichbare Effektivität zur weitverbreiteten stereotaktischen Strahlenbehandlung (*Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT*) (26-28). Die Gesellschaft für Interventionelle Radiologie empfiehlt IGTA als Therapieoption für primäre Lungenkarzinome, pulmonale Metastasen sowie lokale Rezidive (1, 29).

Der Begriff „perkutan“ bezeichnet ein minimalinvasives Verfahren, bei dem eine Ablationsnadel durch die Thoraxwand eingeführt wird, um den Tumor gezielt zu erreichen (3, 30). "Bildgesteuert" bezieht sich auf die serielle Akquisition meist computertomographischer (CT) Aufnahmen zur Überwachung der Nadellage sowie zur Bewertung der verbleibenden Distanz zum Zielareal (31, 32). Ziel der thermischen Ablation ist die selektive Tumornekrose unter Schonung des umgebenden gesunden Parenchyms (4). Die Nekrose wird durch die Applikation extremer Temperaturen erzielt, entweder durch Hitze oder durch Kälte (3). Falls eine Allgemeinanästhesie nicht erforderlich ist, kann IGTA auch unter einer Analgosedierung durchgeführt werden (2, 33, 34). Aufgrund des minimalinvasiven Charakters bietet IGTA gegenüber der chirurgischen Resektion verschiedene Vorteile, darunter eine verkürzte Hospitalisationsdauer sowie eine niedrigere periprozedurale Mortalität (4, 35).

Aktuelle Rolle der thermischen Ablation in der Therapie von Lungentumoren

Die bevorzugte Behandlungsstrategie für das nicht-kleinzelige Lungenkarzinom (*Non-small cell lung cancer, NSCLC*) im Frühstadium besteht in der chirurgischen Resektion, meist im Sinne einer radikalen Segmentektomie mit Lymphknotendissektion (36). Bei vielen

Patienten, die nach dem Initialstaging und nach präoperativer Evaluation für eine chirurgische Resektion in Frage kommen, resultiert der Eingriff häufig in einer Lobektomie, die mit einer Reduktion der Lungenfunktion sowie einer erhöhten perioperativen Morbidität im Vergleich zu SBRT oder IGTA einhergehen kann (36-40). SBRT stellt die Zweitlinien-Therapie für NSCLC bei inoperablen Patienten dar (36). Als nicht-invasive Alternative appliziert die SBRT gezielt hochdosierte Strahlung auf pulmonale Tumore (41). Trotz optimierter Bestrahlungsstrategien erfordert das Verfahren meist mehrere Prozeduren und kann durch eine Schädigung des umgebenden Lungenparenchyms ebenfalls zu einer Funktionseinschränkung führen (42). Nachteile von SBRT sind unter anderem die fehlende Möglichkeit, Tumorgewebe für histopathologische Untersuchungen zu gewinnen, eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten für perikardnahe Läsionen sowie Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit einer Wiederholungsbestrahlung bei Lokalrezidiven (43-45).

Die Leitlinien für das Lungenkarzinom des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) erkennen die thermische Ablation als valide Therapieoption für Patienten mit Stadium I NSCLC an, welche nicht für eine chirurgische Resektion oder SBRT in Frage kommen (46). Einzelne Studien haben gezeigt, dass IGTA eine geeignete Therapieoption für NSCLC im Frühstadium darstellt und vergleichbare progressionsfreie Überlebensraten wie die SBRT oder die sublobäre Resektion aufweist (29, 47, 48). Anders als bei einer chirurgischen Behandlung bleibt die Lungenfunktion bei der IGTA erhalten, während sowohl die postoperativen Schmerzen als auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts deutlich reduziert werden kann (49-51).

Auch für die Behandlung pulmonaler Metastasen wird IGTA von der Gesellschaft für Interventionelle Radiologie als effektive Therapie anerkannt (29). Die Empfehlung basiert auf multizentrischen Studien, die eine signifikante Verbesserung der progressionsfreien Überlebensraten bei Patienten mit oligometastatischer Erkrankung zeigten (26-28). Vielversprechende Ergebnisse zeigt IGTA insbesondere bei Metastasen mit geringer Strahlensensitivität in Abhängigkeit vom primären histologischen Tumortyp (52).

Modalitäten der perkutanen thermischen Ablation pulmonaler Tumore

Zu den gängigsten Methoden der IGTA zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) sowie die Kryoablation (2-4). Die RFA induziert durch hochfrequente Wechselstromimpulse eine thermische Energie mit über 60°C, welche zur koagulativen Nekrose des Tumorgewebes führt (53, 54). Ähnlich bewirkt MWA durch elektromagnetische Wellen eine koagulative Nekrose, wobei Wassermoleküle im Gewebe zu Schwingungen angeregt werden (53). Diese elektromagnetischen Wellen übertragen ihre Energie auf das Patientengewebe bei Frequenzen im Bereich von 915 MHz bis 2,45 GHz (55, 56). Bei diesen beiden wärmebasierten Verfahren wird die Größe der Ablationszonen durch die applizierte Energie und die Dauer der Ablation bestimmt (3). Im Vergleich zur RFA erzielt die MWA größere Ablationszonen in geringerer Zeit und kann höhere Temperaturen erzeugen, während sie weniger anfällig für den Heat-Sink-Effekt ist (57, 58). Der Heat-Sink-Effekt bezieht sich auf die Wärmeleitung in größeren Gefäßen und Atemwegen, die die Temperatur innerhalb der Ablationszone senken und somit die Wirksamkeit des jeweiligen Verfahrens potenziell beeinträchtigen können (59, 60).

Kryoablationssonden nutzen Argongas, um das umliegende Gewebe zu einem Eisball zu formieren, indem dessen Temperatur auf unter -140°C gesenkt wird (4, 61). Innerhalb der betroffenen Zellen werden Eiskristalle gebildet, welche in einer Ruptur der Zellmembran resultieren (62, 63). Nach einer Phase des Einfrierens wird eine kontrollierte Auftauphase eingeleitet (27). Diese Gefrier-Auftau-Zyklen werden wiederholt, um in der gesamten Ablationszone eine Tumornekrose sicherzustellen (64). Bei der Behandlung von Lungentumoren wird zusätzlich eine alveolare Blutung als Teil des Gewebezerstörungsprozesses erwartet und ist in der Regel auf den intraprozeduralen CT-Aufnahmen sichtbar (64). Das Volumen der Kryoablationszone wird durch die Art und Größe der verwendeten Sonde sowie durch die Anzahl und Dauer der Gefrier-Auftau-Zyklen bestimmt. Im Vergleich zu wärmebasierten Verfahren ist die Kryoablation mit geringeren periprozeduralen Schmerzen verbunden und kann bevorzugt werden, wenn das Risiko einer Nervenschädigung besteht, beispielsweise in der Nähe der Pleura, der Trachea, des Zwerchfells oder bei Tumoren in der Nähe des Perikards (3, 65, 66).

Therapieziel und Patientenselektion

IGTA kann mit unterschiedlichen Therapiezielen durchgeführt werden (4). Prozeduren mit kurativer Absicht müssen eine ausreichende Ablationsrandbreite erreichen, um die vollständige Eradikation aller malignen Zellen innerhalb des Tumors sicherzustellen (30). Im Gegensatz dazu werden partielle Ablationen typischerweise durchgeführt, um die Tumorlast zu reduzieren oder eine palliative Schmerzlinderung zu ermöglichen (30). Insbesondere im Rahmen der Schmerztherapie gilt die Kryoablation als die überlegene Modalität (30, 67).

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollen die Indikationen für eine IGTA in multidisziplinären Tumorkonferenzen gestellt werden, an welcher interventionelle Radiologie, Onkologie, thorakale Chirurgie, Strahlentherapie und interventionelle Pneumologie vertreten sein sollten (4, 29). Die multidisziplinäre Evaluation sollte alle möglichen Behandlungsoptionen in Bezug auf den Erhalt des Lungenparenchyms und damit die Verbesserung der Lebensqualität berücksichtigen (68, 69). Faktoren, welche die Entscheidungsfindung beeinflussen, umfassten unter anderem die Tumorlokalisation, Tumogröße, Histologie, Anzahl der zu behandelten Tumore, vorherige Strahlentherapie, Verfügbarkeit von Anästhesie, Erfahrung des Operateurs und die Patientenpräferenz (3).

Wissenschaftliches Ziel

Diese Dissertation analysiert die Bildgebung nach IGTA, indem die radiologischen Muster nach einer MWA bzw. Kryoablation – zwei der häufigsten thermischen Ablationsverfahren für pulmonale Tumore – verglichen werden. Zudem wird der Einfluss modifizierter Ablationsprotokolle auf die Komplikationsrate nach Kryoablation mit dem Ziel untersucht, die Patientensicherheit zu optimieren.

Erste wissenschaftliche Studie

Die Optimierung minimalinvasiver Verfahren wie der IGTA geht über die reine Technik der Prozedur hinaus und umfasst eine sorgfältige Nachsorge, die typischerweise eine CT-Verlaufsbildgebung einschließt (4). Diese ist entscheidend für die frühzeitige Erkennung und das Management lokaler Rezidive (5). Derzeit sind die verfügbaren Daten zu bildgebenden Befunden nach thermischer Ablation pulmonaler Tumore begrenzt (6, 9). Da die thermische Ablation zur Nekrose des Lungengewebes führt, ist die Detektion von verbliebenem Tumorgewebe innerhalb der Ablationszone in CT-Aufnahmen erst möglich, wenn sich die

posttherapeutischen Veränderungen stabilisiert oder zurückgebildet haben (70). Folglich müssen Radiologen ein umfassendes Verständnis der mit IGTA assoziierten Bildgebungscharakteristika besitzen, um das Therapieansprechen korrekt zu beurteilen. Denn jegliche Zeichen einer Krankheitsprogression sollten zeitnah an den behandelnden interventionellen Radiologen kommuniziert werden (4).

Die rasche Volumenreduktion von Ablationszonen wurde als ein Vorteil der Kryoablation gegenüber der MWA postuliert, da diese eine frühere Detektion von Resttumorgewebe bzw. lokalem Tumorwachstum ermöglichen könnte (6-9). Bislang existieren jedoch keine Daten zur Untermauerung dieser Annahme. Eine schnellere Involution von Ablationszonen könnte die Erkennung lokaler Progression erleichtern und somit den Zeitpunkt sowie die Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen beeinflussen. Darüber hinaus würde die Rate der Volumenreduktion der Ablationszone die Bildgebungsnaachsorge in klinischen Studien bestimmen, insbesondere im Hinblick auf die Kriterien der *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (71, 72).

Neben der Involution von Ablationszonen spielt im Rahmen der Beurteilung des Therapieansprechens die Evaluation lokoregionärer Lymphknoten eine entscheidende Rolle. Sharma et al. zeigten, dass die RFA von Lungentumoren zu einer transienten Vergrößerung thorakaler Lymphknoten in der CT-Nachsorge führt und somit Lymphknotenmetastasen imitieren kann (10). Eine Studie berichtete über eine Vergrößerung thorakaler Lymphknoten nach MWA jedoch ohne dezidierte Analyse (73). Ein direkter Vergleich zur Kryoablation wurde bisher ebenfalls nicht durchgeführt.

Diese wissenschaftliche Studie analysiert und vergleicht die Rate der Volumenreduktion der Ablationszonen zwischen der MWA und der Kryoablation bei Lungentumoren. Zudem untersucht die Studie die Größendynamik lokoregionärer Lymphknoten nach Ablation und vergleicht diese zwischen den beiden Modalitäten (12).

Zweite wissenschaftliche Studie

Mit dem Ziel, Komplikationen zu minimieren und die lokale Tumorkontrolle zu maximieren, werden Ablationsprotokolle für thermische Ablationen kontinuierlich optimiert. Derzeit konzentrieren sich die Bemühungen auf die Verbesserung der IGTA-Protokolle – insbesondere bei der Kryoablation, die eine Auswahl an Sonden mit unterschiedlichen Formen und Größen sowie die Möglichkeit einer aktiven Auftautechnik zwischen Abschluss des Ablationsprotokolls und der Sondenentfernung bietet (74). Häufige Komplikationen nach einer IGTA von Lungentumoren sind ein Pneumothorax, der möglicherweise eine manuelle Aspiration oder die Einlage einer Thoraxdrainage erfordert, Brustschmerzen oder Pleuraergüsse (75, 76). Insbesondere bei der Kryoablation kann es zudem zu einem erhöhten Risiko für eine Schädigung des Nervus phrenicus oder zu gehäuften Hämoptysen (dem Aushusten von blutigem Sekret aus den unteren Atemwegen) kommen, die entweder selbstlimitierend sind oder eine zusätzliche Behandlung erfordern (14).

Nach Kryoablationen von Lungentumoren treten Hämoptysen in bis zu 62% der Fälle auf (13-18). Aktuelle Studien legen nahe, dass die während der Kryoablation angewandten Gefrier-Auftau-Zyklen (zumeist Triple-Freeze-Protokoll) eine alveolare Blutung induzieren, welche zu Hämoptysen führt (64, 77-79). In den meisten Fällen sind postprozedurale Hämoptysen selbstlimitierend (80). Allerdings wurden auch Fälle von schwerwiegenden Hämoptysen mit anschließender Intubation, Bronchoskopie oder sogar der Notwendigkeit zur Bluttransfusion berichtet (64, 77-79). Hämoptysen stellen insbesondere für das Team der Anästhesie eine Herausforderung dar, welches postinterventionell die Schutzreflexe der Atemwege für die Sekret-Clearance aufrechterhalten muss (81, 82). Daher sollten Hämoptysen in der unmittelbaren Erholungsphase nach dem Eingriff vermieden werden (81).

Es ist unklar, ob das Auftauen der Kryoablationssonde nach dem Triple-Freeze-Kryoablationsprotokoll, insbesondere zwischen dem letzten Gefrierzyklus und der Entfernung der Sonden, einen Einfluss auf das Auftreten von Hämoptysen als postprozedurale Komplikation hat. Vor der Sondenentfernung können zwei verschiedene Auftau-Manöver durchgeführt werden: ein passives Auftauen ohne externe Wärmezufuhr (83) und ein aktives Auftauen, welches entweder durch Elektrizität oder Helium induziert werden kann (14, 26, 27, 80). Obwohl beide Auftautechniken im Kontext der Lungenkryoablation beschrieben wurden, bevorzugen die meisten Operateure ein aktives Auftauen (14, 27, 80), wobei

spezifische Details wie Auftautechnik, Dauer und Temperatur in der Literatur häufig nicht dokumentiert sind (15, 26, 65, 83).

Diese wissenschaftliche Studie untersucht die Inzidenz und den Schweregrad von Hämoptysen nach einer Kryoablation von Lungentumoren bei Patienten, die entweder mit einer aktiven oder einer passiven Auftautechnik behandelt wurden (20). Ein aktives Auftauen könnte prozedurbedingte Hämoptysen durch Förderung von Hämostase mit konsekutiver Thrombose kleiner Gefäße reduzieren. Einige Forscher haben jedoch die Hypothese aufgestellt, dass ein aktives Auftauen die Effektivität der Ablation verringern könnte, indem es die Bildung intrazellulärer Eiskristalle reduziert und dadurch die Tumornekrose beeinträchtigt (19). Infolgedessen wurde die lokale Tumorkontrolle als zusätzlicher Endpunkt bewertet.

Material und Methoden – Erste wissenschaftliche Studie

Die erste wissenschaftliche Studie wurde auf der Grundlage zweier *a priori* Hypothesen durchgeführt. Zum einen wurde angenommen, dass sich die Involution pulmonaler Ablationszonen zwischen MWA und Kryoablation unterscheidet. Zum anderen wurde angenommen, dass die MWA von Lungentumoren im Gegensatz zur Kryoablation mit einer vorübergehenden Vergrößerung lokoregionärer Lymphknoten assoziiert ist (12). Jeweils eine Patientenkohorte wurde zur Überprüfung einer einzelnen Hypothese definiert.

Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Zwei-Zentren-Studie mit Daten aus dem Massachusetts General Hospital und dem Brigham and Women's Hospital, Boston, welche einem gemeinsamen Gesundheitssystem angehören (Mass General Brigham; Integrated Health Care System) (12). Diese Studie wurde von der Ethikkommission der datenerhebenden Einrichtung genehmigt und entsprach den Datenschutzrichtlinien. Die Notwendigkeit einer Einwilligungserklärung wurde von der Ethikkommission aufgehoben.

Aus einer prospektiv geführten institutseigenen Datenbank wurden Patienten-, Tumor- und Verfahrenscharakteristika von 128 Patienten extrahiert, welche an den beiden oben genannten Einrichtungen zwischen 2006 und 2020 im Rahmen von 211 perkutanen, bildgesteuerten Mikrowellen- oder Kryoablitionen für die Therapie von 317 Lungentumoren behandelt wurden. Die Datenbank umfasste unter anderem Alter, Geschlecht, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-Status, Raucheranamnese, den *international normalized ratio* Wert (INR) sowie die Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Ablation. Zusätzlich dokumentiert wurden: das Behandlungsziel (Eradikation, Debulking, Palliativbehandlung), Details zur vorherigen Therapie (vorherige Lungenresektionen, Bestrahlung des Ablationsziels, vorherige systemische Therapie), Tumorcharakteristika (Histologie, Tumogröße, Tumorlage, Tumormorphologie) sowie verfahrensbezogene Faktoren (Ablationsmodalität, Anästhesiotyp, Anzahl und Art der verwendeten Ablationssonden, Behandlungsprotokoll, Anzahl der behandelten Tumore, gleichzeitige Biopsien). Die Tumorlokalisation wurde anhand des Abstands zur Pars costalis der Pleura klassifiziert: a) Peripher: <20 mm Abstand zur Pleura, b) Intermediär: 20–40 mm Abstand zur Pleura c) Zentral: >40 mm Abstand zur Pleura. Zusätzlich wurden für jeden behandelten Tumor

sowohl eine CT-Untersuchung innerhalb 90 Tagen vor Intervention als auch alle durchgeführten CT-Verlaufskontrollen zusammen mit dem zugehörigen Tumoransprechen dokumentiert. Zu jeder Untersuchung wurden die Charakteristika der Akquisition (Scanner, Schichtdicke, Kontrastmittelgabe) vermerkt und auf wöchentlicher Basis eigenständig aktualisiert (12).

Kohorte für Auswertung der Ablationszonen

Für die Untersuchung der ersten genannten Hypothese und eine hierfür repräsentative Messung des Effektes der Modalität auf die Involution von Ablationszonen wurden multiple Ein- und Ausschlusskriterien definiert (12). Einschlusskriterien umfassten eine erfolgreiche Behandlung mit dem Ziel der Tumoreradikation sowie eine CT-Untersuchung innerhalb von 90 Tagen vor Ablation. Zudem mussten mindestens zwei CT-Verlaufsuntersuchungen mit gleicher Schichtdicke (bis zu $\leq 3,75$ mm) innerhalb von 15–45 Tagen und 45–180 Tagen nach der Ablation vorliegen. Ausgeschlossen wurden alle Ablationen, welche nicht mit dem 2,45-GHz-AMICA-MWA-Ablationssystem (HS Hospital Service S.P.A., Rom, Italien) oder dem Galil VISUAL ICE-Kryoablationssystem (Boston Scientific, Marlborough, MA) durchgeführt wurden (12). Weitere Ausschlusskriterien umfassten ein Lokalrezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Ablation, eine Ausdehnung der Ablationszone in die angrenzende Thoraxwand oder ein posttherapeutisch vernarbtes Lungenparenchym vor Ablation. Ein Lokalrezidiv wurde definiert als eine Größenzunahme der Ablationszone oder als das Auftreten neuer, möglicherweise Kontrastmittel-aufnehmender Nodularität innerhalb bzw. angrenzend an die Ablationszone in einer beliebigen CT-Verlaufskontrolle im Vergleich zum initialen CT vor Intervention (12).

Kohorte für Auswertung lokoregionärer Lymphknoten

Für die Untersuchung der zweiten Hypothese wurden ebenfalls separate Ein- und Ausschlusskriterien definiert (12). Die Einschlusskriterien beinhalteten eine Behandlung mit dem Ziel der Tumoreradikation sowie eine CT-Untersuchung, welche innerhalb von 90 Tagen vor der Ablation sowie innerhalb der Zeiträume von 15–45 Tagen und 90–180 Tagen nach der Ablation durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien umfassten die Einleitung einer systemischen Therapie im Beobachtungszeitraum, eine zusätzliche Strahlentherapie des mittels Ablation behandelten Tumors, eine nachfolgende ipsilaterale Lungenablation, ein

technisches Versagen oder ein lokales Tumorwachstum innerhalb von 12 Monaten nach Ablation. Acht Patienten mit 25 Tumoren, die in 19 Prozeduren behandelt wurden (4 MWA, 15 Kryoablationen), trugen zu beiden Kohorten bei (12).

Die **Abbildung 1** fasst die Ein- und Ausschlusskriterien beider Kohorten zusammen.

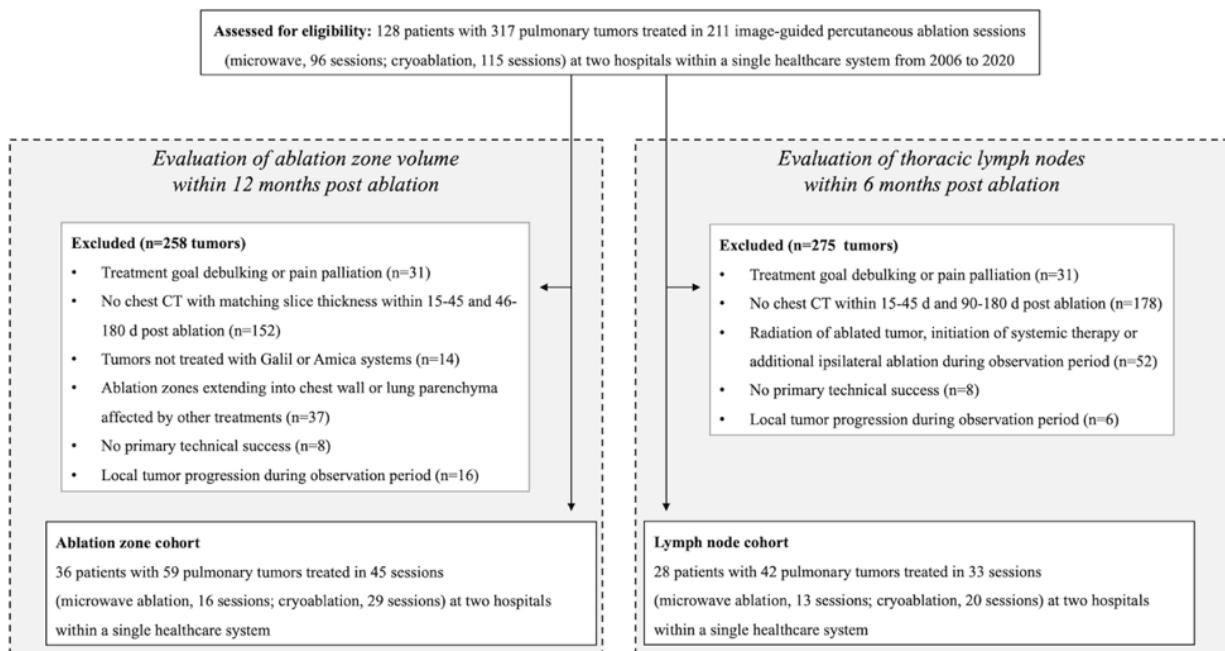


Abbildung 1. Ein- und Ausschlusskriterien der ersten Studie

Das Flussdiagramm zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie für die Evaluation der Ablationszonen (rechte Seite) und lokoregionärer Lymphknotengrößen (linke Seite) nach Mikrowellenablation bzw. Kryoablation von Lungentumoren. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Durchführung der perkutanen CT-gesteuerten Ablation

Die Indikation zur IGTA wurde im Rahmen einer multidisziplinären Evaluation mit Vertretern folgender Fachrichtungen gestellt: Interventionelle Radiologie, Thoraxchirurgie, Onkologie und Strahlentherapie (4). Faktoren, die die Wahl der Ablationsmodalität beeinflussten, umfassten Tumorlokalisation, Tumorgröße, die Anzahl der in einer Prozedur behandelten Tumore sowie die Präferenz des Operateurs. Die Ablationen wurden von insgesamt fünf interventionellen Radiologen mit einer Erfahrung von 4 bis 29 Jahren durchgeführt.

Vor der Intervention wurden gerinnungshemmende Medikamente gemäß den Richtlinien der Gesellschaft für Interventionelle Radiologie pausiert: Clopidogrel für sieben Tage, Aspirin für fünf Tage, Apixaban und Rivaroxaban für zwei bis drei Tage (abhängig von der Nierenfunktion), und Warfarin für fünf Tage. Die Thrombozytenzahl musste über

$50 \times 10^9/L$ und Gerinnungsparameter mussten im Normbereich liegen (darunter INR-Wert unter 1,5) liegen (84-86).

Die Patienten wurden entsprechend des bestmöglichen Zugangswegs in Bauch-, Rücken- oder Seitenlage auf dem Tisch eines CT-Scanners positioniert (LightSpeed, General Electric oder Sensation Open, Siemens Healthineers) (12, 20, 87). Je nach Komorbiditäten und technischen Anforderungen wurden die Ablationen entweder in moderater Sedierung (Kombination aus intravenösem Fentanyl und Midazolam, verabreicht durch das Radiologiepflegepersonal) in einer von dem Anästhesie-Team überwachten Sedierung oder in Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation durchgeführt (88). Nach steriler Vorbereitung und lokaler Betäubung wurden eine oder mehrere Ablationssonden perkutan in die Lunge eingeführt. Die Sonden wurden unter CT-Kontrolle mit 2,5–5 mm dicken axialen Schichtbildern vorgeschoben und positioniert. Die Ablationen wurden gemäß den Herstellervorgaben durchgeführt, um eine Ablationsrandzone von mindestens 10 mm zu erreichen (20). Mikrowellenablationen wurden mit einer mittleren Leistung von 40 Watt für 5 Minuten durchgeführt. Kryoablationen erfolgten in der Regel mit einem Triple-Freeze-Protokoll (Einfrieren - passives Auftauen - Einfrieren - passives Auftauen - Einfrieren) mit Ausnahme von zwei Prozeduren, die mit einem Dual-Freeze-Protokoll (Einfrieren - passives Auftauen - Einfrieren) durchgeführt wurden (20).

Nach der Entfernung der Ablationssonden wurden die Patienten mit der behandelten Seite nach unten gelagert und in den Aufwachbereich verlegt. Röntgenaufnahmen des Thorax wurden eine und drei Stunden nach dem Eingriff angefertigt (20). Patienten mit zunehmendem oder symptomatischem Pneumothorax bzw. Hämatothorax erhielten eine Thoraxdrainage. Zur postinterventionellen Überwachung wurden alle Patienten für eine Nacht stationär aufgenommen und bei fehlender Notwendigkeit zur weiteren Hospitalisierung am Folgetag entlassen (20).

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Rate der Volumenreduktion der Ablationszone in CT-Verlaufsuntersuchungen innerhalb von 12 Monaten nach Ablation sowie die Zeit bis zu einer 75%igen Volumenreduktion (12). Die Ablationszone wurde als das Volumen der Konsolidierung und des Milchglasanteils im behandelten Lungengewebe definiert und mittels der Software *3D Slicer* (www.slicer.org, Version 4.10.2) quantifiziert (9,

56, 89, 90). Die Segmentierung der Ablationszonen erfolgte im Lungenfenster mit einer Fensterbreite von 1.500 Hounsfield-Einheiten (HU); und einem Fensterlevel von -600 HU,

Abbildung 2. Die Segmentierung basierte auf einer unteren Schwelle von -400 HU, wobei keine obere Schwelle definiert wurde (12). Kavitäre Areale innerhalb der Ablationszone wurden in das gemessene Volumen einbezogen. Die primäre Quantifizierung der Ablationszonen wurde eigenständig für alle CT-Untersuchungen im genannten Beobachtungszeitraum durchgeführt. Zur Bestimmung der Intra-Rater-Reliabilität wurde eine zufällige Auswahl von 30 (15%) Messungen erneut eigenständig durchgeführt. Ein zweiter Analyst (Koautor der Studie, K.J.L.) führte für die gleiche Fallauswahl unabhängige Messungen durch, um die Inter-Rater-Reliabilität zu bestimmen (12). Mittels derselben Messmethode wurde das Volumen aller 59 Zieltumore auf CT-Untersuchungen, welche innerhalb von 90 Tagen vor Ablation angefertigt wurden, eigenständig bestimmt.

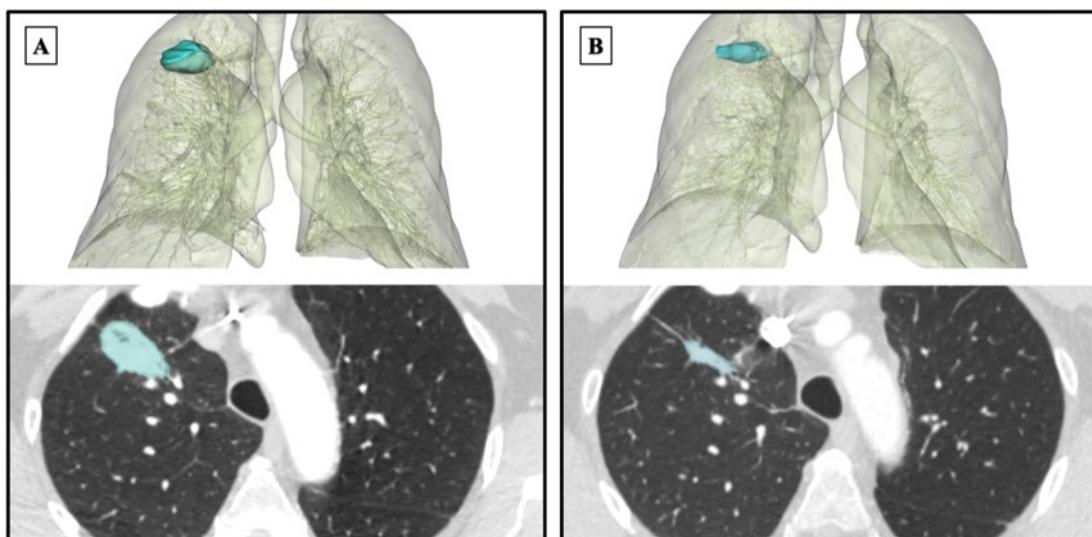


Abbildung 2. Segmentation der Ablationszonen

CT-Aufnahmen eines 76-jährigen Patienten nach perkutaner Kryoablation einer 2 cm großen Spindelzellsarkom-Metastase im rechten Lungenoberlappen. Ablationszonen mit einem Volumen von $10,4 \text{ cm}^3$ nach 36 Tagen (a) und mit einem Volumen von $3,0 \text{ cm}^3$ nach 318 Tagen postoperativ (b); die obere Reihe zeigt die semi-automatisierte, schwellenwertbasierte Segmentierung des Ablationszonenvolumens, und die untere Reihe zeigt eine ausgewählte axiale CT-Aufnahme der Volumenwiedergabe. Die Abbildung wurde eigenständig und mithilfe der Software 3D Slicer erstellt und aus (12) übernommen.

Der sekundäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Lymphknotengröße, definiert als die Summe der bidimensionalen Produkte der Längs- und Querdurchmesser im CT vor und über sechs Monate nach Ablation. Die Messungen wurden unabhängig durch vier Fachärzte der Radiologie (Erfahrung: 1–29 Jahre), die für die Studienendpunkte verblindet waren, während wiederholter Sitzungen durchgeführt und eigenständig dokumentiert (12).

Beurteilt wurden supraklavikuläre, mediastinale, hiläre, intraparenchymale und extrapleurale Lymphknoten, die ipsilateral zum behandelten Tumor lokalisiert waren, **Abbildung 3**. Diese Lymphknotenstationen wurden zu folgenden Messzeitpunkten beurteilt: 90 Tage vor der Ablation (T0), 15–45 Tage nach der Ablation (T1) und 90–180 Tage nach der Ablation (T2) (10). Die Summe der bidimensionalen Produkte der Lymphknotendurchmesser (mm^2) wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt berechnet, indem für alle Messwerte der Mittelwert der ipsilateralen Lymphknoten ermittelt wurde (12). Ein kontralateraler Lymphknoten, der nicht mit dem Drainageweg des behandelten Tumors in Verbindung stand, diente als interne Kontrolle. Eine Vergrößerung des Kontroll-Lymphknotens wurde dokumentiert, wenn mindestens einer der vier Radiologen eine Zunahme des Kurzachsendurchmessers um mehr als 2 mm feststellte (12).

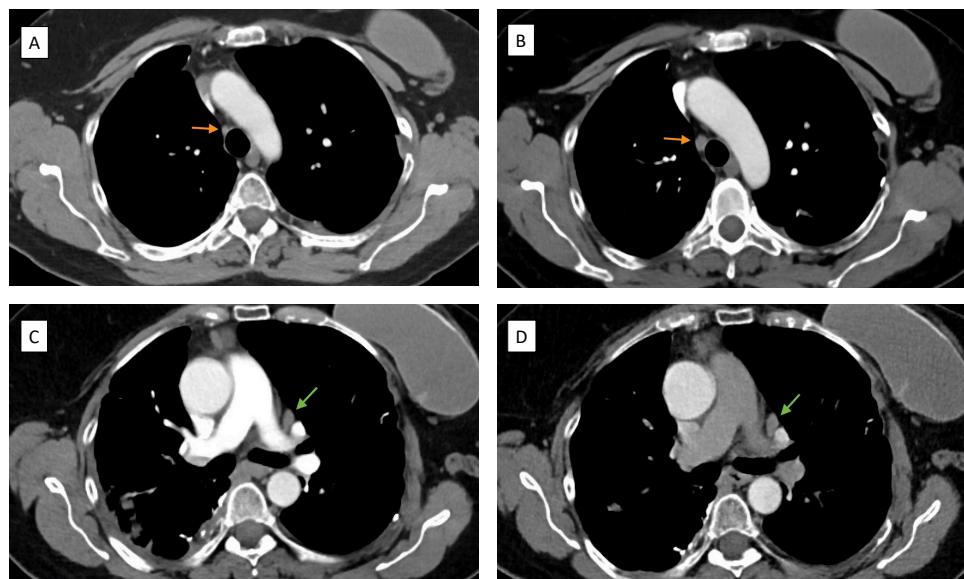


Abbildung 3. Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen

CT-Aufnahmen einer 60-jährigen Patientin, die aufgrund einer pulmonalen Metastase eines Sarkoms im rechten Lungenoberlappen mittels perkutaner Mikrowellenablation behandelt wurde. Die Abbildung zeigt CT-Aufnahmen thorakaler Lymphknoten 18 Tage vor (A, rechter oberer paratrachealer Lymphknoten im Zusammenhang mit dem Drainageweg; C, Kontroll-Lymphknoten) und 17 Tage nach der Ablation (B, rechter oberer paratrachealer Lymphknoten im Zusammenhang mit dem Drainageweg; D, Kontroll-Lymphknoten). Nach Ablation ist eine Größenzunahme des mediastinalen Lymphknotens zu beobachten, während der Kontroll-Lymphknoten unverändert bleibt. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Statistische Analyse

Die Charakteristika beider Kohorten wurden in Abhängigkeit von der Ablationsmodalität ermittelt, wobei kategoriale Variablen als Häufigkeiten und Prozentsätze zusammengefasst und kontinuierliche Variablen als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben wurden. Die Vergleiche zwischen Modalitäten hinsichtlich der Patienten-, Prozedur- und Tumorcharakteristika wurden durch separate lineare bzw. logistische Regressionsmodelle analysiert. Diese wurden aufgrund der Tatsache, dass Patienten mehrmals und mit mehr als einer Sitzung zu den zwei Gruppen beitragen konnten, mittels *Generalized Estimating Equation* Modellen bestimmt, wobei eine unabhängige Korrelationsstruktur angenommen wurde (91, 92).

Für die volumetrischen Messungen der Ablationszonen wurde die Inter-Rater-Reliabilität und die Intra-Rater-Reliabilität zwischen bzw. innerhalb der Analysten mittels dem *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) bewertet (93). Die Ergebnisse wurden gemäß folgenden Kategorien ausgewertet: schlechte ($ICC < 0.50$), moderate ($ICC 0.50-0.75$), gute ($ICC 0.75-0.90$) und exzellente ($ICC > 0.90$) Übereinstimmung (93).

Der Zusammenhang zwischen Ablationsmodalität und der Zeit bis zur 75%igen Reduktion des Ablationszonenvolumens wurde mittels einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Da das Ereignis der 75%igen Reduktion möglicherweise zwischen zwei CT-Verlaufsuntersuchungen eintrat und der genaue Zeitpunkt unbekannt war, wurde für diese Analyse eine Intervallzensierung durchgeführt und im Rahmen kumulativer Inzidenzkurven basierend auf der Modalität mit dem generalisierten Log-Rank-Test verglichen (94).

Um den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem logarithmierten tumorspezifischen Ablationszonenvolumen und der Ablationsmodalität zu quantifizieren, wurde ein lineares gemischtes Modell entwickelt. Dieses wurde aufgrund des longitudinalen und verschachtelten Datenformats mit unterschiedlicher Anzahl der Beobachtungszeitpunkte pro Ablationszone ausgesucht (12). Im Modell wurden zusätzlich die Nachbeobachtungszeit in Tagen (kontinuierlich) sowie die Tumorgröße (≤ 1 cm oder > 1 cm in maximalem axialem Durchmesser, kategorial) berücksichtigt (95-97). *Restricted Cubic Splines* (RCS) mit drei Knotenpunkten wurden verwendet, um den nicht-linearen Zusammenhang zwischen Nachbeobachtungszeit und Ablationszonenvolumen flexibel zu modellieren (98). Lineare Kombinationen der Modellschätzungen wurden genutzt, um Ablationszonenvolumina nach

Modalität zu bestimmten Nachbeobachtungszeiten zusammenzufassen, absolute Änderungsraten je Modalität zu ermitteln sowie Unterschiede in den absoluten Änderungsraten zwischen den Modalitäten zu bestimmen (12). Die statistische Auswertung der Messungen der Ablationszonen erfolgte mittels eines eigens entwickelten Skripts, das in Kooperation mit Nathaniel D. Mercaldo, PhD validiert und bei Bedarf angepasst wurde.

Eine analoge, selbstständig durchgeführte Modellierung mit kategorialen Zeitpunkten T0, T1 und T2 wurde verwendet, um den Zusammenhang zwischen der logarithmierten Lymphknotengröße und der Ablationsmodalität zu quantifizieren (12).

Ein *Bootstrapping* mit 1.000 Wiederholungen wurde durchgeführt, um 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI) und die zugehörigen p-Werte für die ermittelten Werte zu berechnen (99, 100). Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden mit der Software *R* (The R Foundation, Version 4.0.2) durchgeführt.

Ergebnisse – Erste wissenschaftliche Studie

Kohorte für die Evaluation der Ablationszonen

In diese Analyse wurden 36 Patienten mit insgesamt 59 Lungentumoren eingeschlossen, die in 45 Sitzungen behandelt wurden. Dabei erfolgte die Behandlung in 16 Sitzungen mittels Mikrowellenablation (MWA) und in 29 Sitzungen mittels Kryoablation. Die Mehrheit der Patienten (81%, 29/36) unterzog sich lediglich einer Ablationssitzung, während sechs Patienten (17%) zwei Ablationen erhielten und ein Patient (3%) dreimal behandelt wurde. MWA wurde bei 11 von 36 Patienten (31%) angewendet, während Kryoablation bei 20 von 36 Patienten (56%) durchgeführt wurde. Fünf Patienten (14%) wurden mit beiden Modalitäten mit einer medianen Zeitspanne von 301 Tagen (Interquartilsabstand [IQR]: 77–449 Tage) zwischen den Ablationssitzungen behandelt (12).

Die Charakteristika der Patienten und Prozeduren wurden in **Tabelle 1** zusammengefasst (12). Von den 36 Patienten waren 19 (53%) weiblich, mit einem medianen Alter von 65 Jahren (Varianzbreite: 20–84 Jahre; IQR: 56–69 Jahre). Zum Zeitpunkt der Ablation bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ablationsmodalitäten in Bezug auf Geschlecht, Alter, ECOG-Performance-Status, Diagnose oder die Raucheranamnese. Während 76% der Patienten in der Kryoablation-Gruppe eine allgemeine endotracheale Anästhesie erhielten, war dies nur bei 38% der Patienten in der MWA-Gruppe der Fall ($p = .01$). Das Anästhesieverfahren stellte den einzigen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar. Während zwei Kryoablationssitzungen wurde zusätzlich eine perkutane Nadelbiopsie durchgeführt (12).

Die Charakteristika der behandelten Tumore wurden in **Tabelle 2** zusammengefasst. Von den insgesamt 59 behandelten Tumoren waren 31 (53%) peripher lokalisiert. In 30 Fällen (51%) betrug der maximale Durchmesser ≤ 1 cm (12). Tumore, die mittels MWA behandelt wurden, befanden sich signifikant häufiger in den oberen Lungenlappen als jene, die mit Kryoablation therapiert wurden (70% vs. 36%; $p < .001$). Zudem wurden alle MWA-Tumore mit einem einzigen Applikator behandelt, während dies in der Kryoablation-Gruppe nur bei 56% der Tumore der Fall war ($p < .001$) (12).

Characteristic	MWA (N=16)	Cryoablation (N=29)	Overall (N=45)	p
Sex				.10
Male	5 (31%)	16 (55%)	21 (47%)	
Female	11 (69%)	13 (45%)	24 (53%)	
Age in years, Median (IQR)	57 [52, 65]	65 [61, 69]	65 [56, 69]	.09
ECOG performance status				.23
0	12 (75%)	17 (59%)	29 (64%)	
1-2	4 (25%)	12 (41%)	16 (36%)	
Diagnosis				
Primary lung cancer	3 (19%)	4 (14%)	7 (16%)	.34
Metastatic disease	13 (81%)	25 (86%)	38 (84%)	
Smoking history				.39
No	5 (31%)	6 (21%)	11 (24%)	
Yes	11 (69%)	23 (79%)	34 (76%)	
Anesthesia				.01
Moderate sedation	7 (44%)	4 (14%)	11 (24%)	
Monitored anesthesia care	3 (19%)	3 (10%)	6 (13%)	
General endotracheal anesthesia	6 (38%)	22 (76%)	28 (62%)	
Targets per session				.14
Single-target session	13 (81%)	17 (59%)	30 (67%)	
Multiple-target session	3 (19%)	12 (41%)	15 (33%)	

Note—IQR = Interquartile range, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, INR = International Normalized Ratio.

Tabelle 1. Patientencharakteristika und Verfahrensdetails der Kohorte für die Evaluation der Ablationszonen
 Patientencharakteristika und Verfahrensdetails der Kohorte für die Evaluation der Ablationszonen zum Zeitpunkt jeder Ablation, aufgeschlüsselt nach Modalität. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten (Prozentwerte) zusammengefasst, während kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand) dargestellt werden. Die p-Werte (p) basieren auf univariaten Regressionsmodellen, deren Parameter mittels Generalized Estimating Equation Modellen unter Verwendung einer Unabhängigkeitskorrelationsstruktur ermittelt wurden. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Characteristic	MWA (N=20)	Cryoablation (N=39)	Overall (N=59)	p
Maximum tumor diameter, cm				
Median (IQR)	1.1 [1.0, 1.3]	1.0 [0.8, 1.4]	1.0 [0.8, 1.4]	.81
Maximum tumor diameter ≤1cm	10 (50%)	20 (51%)	30 (51%)	.93
Maximum tumor diameter >1cm	10 (50%)	19 (49%)	29 (49%)	
Lobe				<.001
Right upper lobe	7 (35%)	8 (21%)	15 (25%)	
Right middle lobe	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	
Right lower lobe	3 (15%)	13 (33%)	16 (27%)	
Left upper lobe	7 (35%)	6 (15%)	13 (22%)	
Left lower lobe	3 (15%)	11 (28%)	14 (24%)	
Lung zone				.21
Peripheral	9 (45%)	22 (56%)	31 (53%)	
Intermediate	10 (50%)	11 (28%)	21 (36%)	
Central	1 (5%)	6 (15%)	7 (12%)	
Distance to costal pleura, cm Median (IQR)	2 [1.6, 2.9]	1.4 [0.7, 3.0]	1.8 [1.0, 3.0]	.82
Histology				<.001
Non-small cell lung cancer	3 (15%)	3 (8%)	6 (10%)	
Small cell lung cancer	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	
Metastatic SCC	0 (0%)	2 (5%)	2 (3%)	
Metastatic sarcoma	6 (30%)	13 (33%)	19 (32%)	
Metastatic colorectal carcinoma	10 (50%)	14 (36%)	24 (41%)	
Other metastatic histology	1 (5%)	6 (15%)	7 (12%)	
Number of applicators per tumor				<.001
1	20 (100%)	22 (56%)	42 (71%)	
≥2	0 (0%)	17 (44%)	17 (29%)	

Note—IQR = Interquartile range, SCC = squamous cell carcinoma.

Tabelle 2. Tumorcharakteristika der Kohorte für die Evaluation von Ablationszonen

Tumorcharakteristika der Kohorte für die Evaluation von Ablationszonen, aufgeschlüsselt nach Modalität. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten (Prozentwerte) zusammengefasst, während kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand) dargestellt werden. Die p-Werte (p) basieren auf univariaten Regressionsmodellen, deren Parameter mittels Generalized Estimating Equation Modellen unter Verwendung einer Unabhängigkeitskorrelationsstruktur ermittelt wurden. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Involution der Ablationszonen

Die Inter- und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der volumetrischen Messungen der Ablationszonen waren jeweils 0,89 (95% CI: 0,72–0,96) für die Inter-Rater-Reliabilität (gut) und 0,98 (95% CI: 0,97–0,99) für die Intra-Rater-Reliabilität (exzellent) (12, 93).

Die Volumina der Ablationszonen wurden anhand mehrerer zeitlich gestaffelter und eigenständig durchgeföhrter volumetrischer Messungen analysiert. Die mediane Anzahl der Messungen pro Ablationszone betrug 3 (Spannweite: 2–6; IQR: 3–4) (12). Die erste Messung wurde im Mittel 30 Tage nach der Ablation durchgeführt (IQR: 28–35 Tage). Nachfolgende Volumenmessungen fanden durchschnittlich 119 Tage (IQR: 96–145 Tage) sowie 279 Tage (IQR: 187–320 Tage) nach der Ablation statt (12).

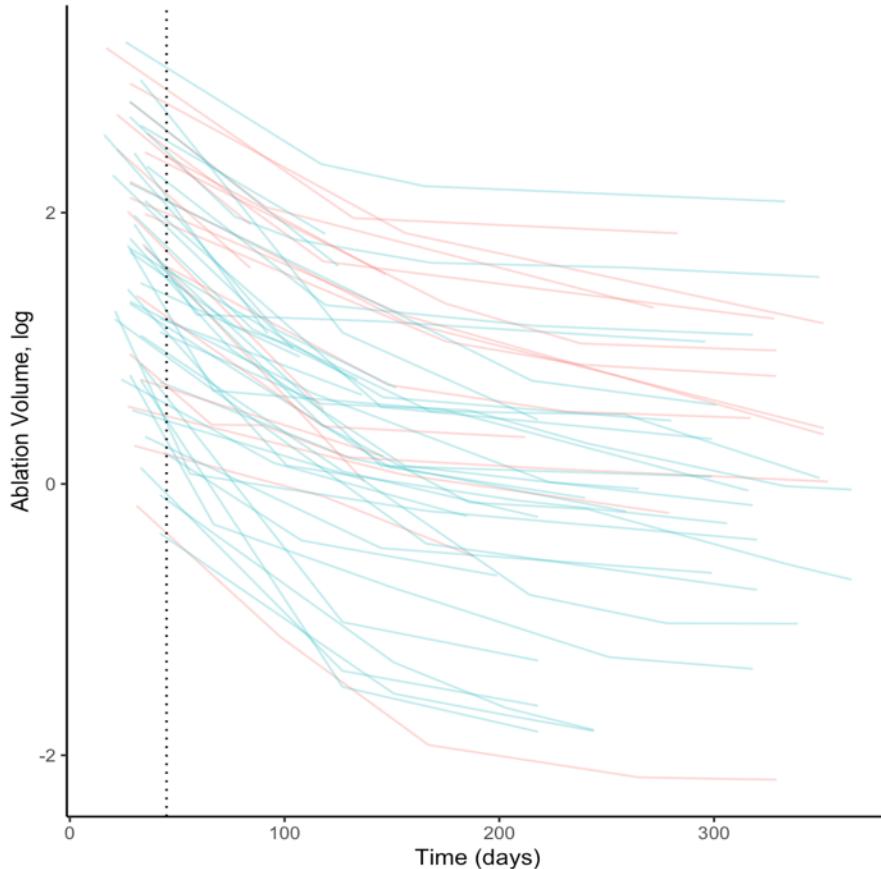


Abbildung 4. Verteilung der Ablationszonenvolumina

Das Liniendiagramm zeigt die Rohdaten mit Verteilung des logarithmisch transformierten Ablationszonenvolumens eines jeden behandelten Tumors über den Zeitraum von 12 Monaten nach Ablation. Die Farbe kennzeichnet die Ablationsmodalität (rot: Mikrowellenablation, blau: Kryoablation). Jede Ablationszone wurde mindestens einmal innerhalb der ersten 45 Tage nach der Ablation quantifiziert (Schnittpunkt, gestrichelte Linie bei 45 Tagen). Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Verglichen mit der ersten Messung nach der Ablation erreichten die Hälften der Ablationszonen eine Volumenreduktion von mindestens 75%, wobei die medianen Zeiten nach der jeweiligen Ablationsmethode wie folgt ermittelt wurden: Nach MWA betrug die mediane Zeit 340 Tage (95% CI: 225, nicht abschätzbar [NE]), nach Kryoablation 214 Tage (95% CI: 126, NE) (12). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der kumulativen Inzidenz der 75%igen Volumenreduktion zwischen den beiden Ablationsmodalitäten, wie der generalisierte Log-Rank-Test zeigte ($p = .30$), **Abbildung 4**.

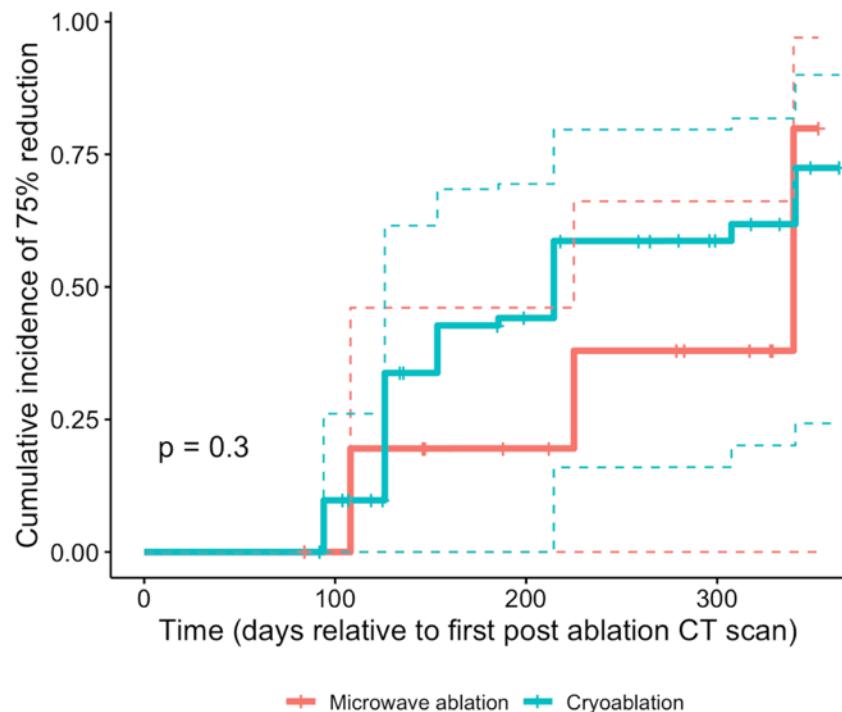


Abbildung 5. Kumulative Inzidenzkurven für die 75%ige Reduktion des Ablationszonenvolumens

Der Graph zeigt die kumulativen Inzidenzkurven für eine 75%ige Reduktion des Ablationszonenvolumens (durchgezogene Linie) mit 95%-Konfidenzintervallen (gestrichelte Linie) nach Ablationsmodalität und Zeit (Tage relativ zur ersten postinterventionellen CT-Aufnahme). Unterschiede in den kumulativen Inzidenzkurven wurden zwischen den Ablationsmodalitäten nicht festgestellt (generalisierter Log-Rank-Test; $p = 0,30$). Die Farbe kennzeichnet die Ablationsmodalität (rot: Mikrowellenablation, blau: Kryoablation). Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation wurde in keinem der Fälle eine vollständige Auflösung der Ablationszone (ein Volumen von Null) festgestellt. Von 52 Ablationszonen erreichten 11 (21%) nach 120 bis 365 Tagen ein Volumen, das kleiner war als das ursprüngliche Tumorvolumen (3 nach MWA und 8 nach Kryoablation; $p = .66$) (12).

Bezüglich der Veränderung des Ablationszonenvolumens bei Tumoren mit einem Durchmesser von über 1 cm zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei der MWA betrugen die

ermittelten Ablationszonenvolumina 30 Tage nach der Ablation $8,2\text{ cm}^3$ (95% CI: 7,1–9,3), 60 Tage nach der Ablation $5,4\text{ cm}^3$ (95% CI: 4,7–6,0) und 90 Tage nach der Ablation $3,9\text{ cm}^3$ (95% CI: 3,3–4,4) (12). Die Volumina nahmen in den jeweiligen Zeiträumen wie folgt ab: $2,8\text{ cm}^3$ (95% CI: 2,1–3,6) von 30 auf 60 Tage, $1,5\text{ cm}^3$ (95% CI: 1,3–1,8) von 60 auf 90 Tage und $0,5\text{ cm}^3$ (95% CI: 0,3–0,7) von 180 auf 270 Tage (12).

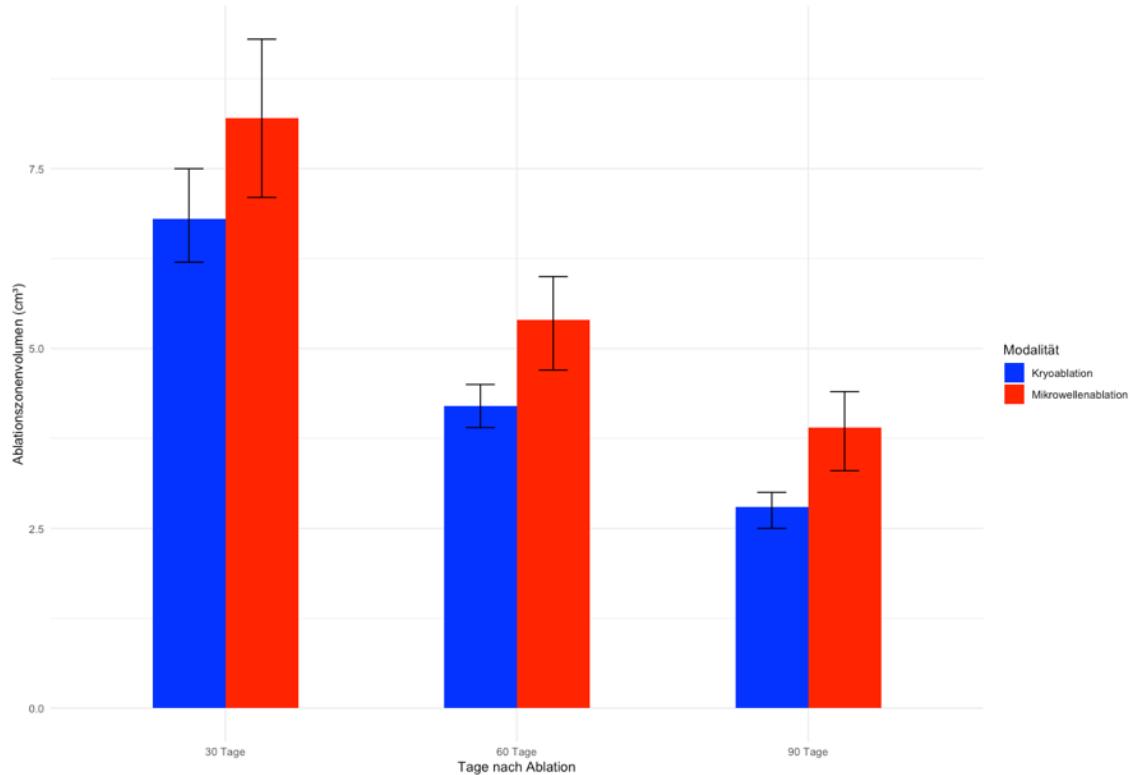


Abbildung 6. Ermittelte Ablationsvolumina über die Zeit

Das Balkendiagramm zeigt die ermittelten Ablationsvolumina 30, 60 und 90 Tage nach Ablation. Die Farbe kennzeichnet die Ablationsmodalität (rot: MWA, blau: Kryoablation).

Bei der Kryoablation betrugen die ermittelten Ablationszonenvolumina 30 Tage nach der Ablation $6,8\text{ cm}^3$ (95% CI: 6,2–7,5), 60 Tage nach der Ablation $4,2\text{ cm}^3$ (95% CI: 3,9–4,5) und 90 Tage nach der Ablation $2,8\text{ cm}^3$ (95% CI: 2,5–3,0), **Tabelle 3** (12).

Die Ablationszonenvolumina nahmen in den verschiedenen Zeiträumen wie folgt ab: von 30 auf 60 Tage um $2,7\text{ cm}^3$ (95% CI: 2,2–3,2), von 60 auf 90 Tage um $1,4\text{ cm}^3$ (95% CI: 1,2–1,5) und von 180 auf 270 Tage um $0,3\text{ cm}^3$ (95% CI: 0,2–0,4) (12). Die **Abbildung 7** illustriert die ermittelte Abnahme der Ablationsvolumina über die Zeit basierend auf der Modalität.

Time (FU1, FU2)	Microwave Ablation (MWA), Ablation zone volume (cm ³)		Cryoablation (CA), Ablation zone volume (cm ³)			Difference in ablation zone volume reduction (cm ³), MWA vs. CA	p*
	FU1	FU2	Difference, D_{MWA} (FU1-FU2)	FU1	FU2	Difference, D_{CA} (FU1-FU2)	
(30, 60)	8.21 (7.09, 9.29)	5.43 (4.70, 6.02)	2.78 (2.05- 3.60)	6.81 (6.19, 7.46)	4.16 (3.85, 4.49)	2.65 (2.17, 3.15)	0.13 (-0.74, 1.07) .72
(60, 90)	5.43 (4.70, 6.02)	3.89 (3.27, 4.37)	1.53 (1.26, 1.82)	4.16 (3.85, 4.49)	2.79 (2.53, 3.04)	1.38 (1.22, 1.54)	0.16 (-0.15, 0.47) .31
(90, 120)	3.89 (3.27, 4.37)	3.18 (2.72, 3.55)	0.71 (0.49, 0.86)	2.79 (2.54, 3.04)	2.17 (2.00, 2.34)	0.62 (0.51, 0.73)	0.09 (-0.15, 0.28) .57
(120, 180)	3.19 (2.72, 3.55)	2.69 (2.35, 3.02)	0.49 (0.08, 0.82)	2.17 (1.99, 2.33)	1.75 (1.60, 1.87)	0.42 (0.24, 0.62)	0.07 (-0.40, 0.44) .93
(180, 270)	2.69 (2.35, 3.02)	2.18 (1.91, 2.44)	0.51 (0.30, 0.73)	1.75 (1.60, 1.88)	1.44 (1.32, 1.55)	0.31 (0.20, 0.40)	0.21 (-0.02, 0.45) .08
(270, 365)	2.18 (1.91, 2.45)	1.70 (1.28, 2.04)	0.48 (0.16, 0.87)	1.44 (1.32, 1.55)	1.21 (1.02, 1.40)	0.24 (0.04, 0.41)	0.24 (-0.11, 0.69) .12

*P-values compare the decrease in ablation zone volume between MWA and cryoablation

Tabelle 3. Ermittelte Ablationszonenvolumina für Tumore mit maximalem Durchmesser von >1 cm

Modellbasierte ermittelte Ablationszonenvolumina mit 95% Konfidenzintervallen für Tumore mit einem maximalen Durchmesser von >1 cm, aufgeschlüsselt nach Ablationsmodalität und Untersuchungszeitpunkt (FU1, FU2; entsprechend den Tagen nach der Ablation). Zur Berechnung aller ermittelten Werte, Konfidenzintervalle und p-Werte wurde ein Bootstrapping durchgeführt. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Time (FU1, FU2)	Microwave Ablation (MWA), Ablation zone volume (cm ³)			Cryoablation (CA), Ablation zone volume (cm ³)			Difference in ablation zone volume reduction (cm ³), MWA vs. CA	p*
	FU1	FU2	Difference, D_{MWA} (FU1-FU2)	FU1	FU2	Difference, D_{CA} (FU1-FU2)		
(30, 60)	4.22 (3.77, 4.70)	2.79 (2.52, 3.03)	1.43 (1.08 - 1.84)	3.51 (3.17, 3.88)	2.14 (1.95, 2.36)	1.36 (1.12, 1.62)	0.07 (-0.38, 0.55)	.71
(60, 90)	2.79 (2.52, 3.03)	2.00 (1.74, 2.21)	0.79 (0.67, 0.93)	2.14 (1.95, 2.36)	1.44 (1.28, 1.60)	0.71 (0.63, 0.80)	0.08 (-0.07, 0.23)	.30
(90, 120)	2.00 (1.74, 2.21)	1.64 (1.45, 1.80)	0.36 (0.26, 0.45)	1.43 (1.28, 1.60)	1.12 (1.00, 1.23)	0.32 (0.26, 0.38)	0.05 (-0.07, 0.14)	.55
(120, 180)	1.64 (1.45, 1.80)	1.39 (1.24, 1.54)	0.25 (0.04, 0.42)	1.12 (1.00, 1.23)	0.90 (0.81, 0.98)	0.22 (0.12, 0.32)	0.04 (-0.21, 0.23)	.92
(180, 270)	1.38 (1.24, 1.53)	1.12 (1.00, 1.24)	0.26 (0.16, 0.37)	0.90 (0.81, 0.98)	0.74 (0.67, 0.81)	0.16 (0.10, 0.21)	0.11 (-0.001, 0.23)	.07
(270, 365)	1.12 (1.00, 1.24)	0.87 (0.67, 1.05)	0.25 (0.09, 0.44)	0.74 (0.67, 0.81)	0.62 (0.52, 0.73)	0.12 (0.02, 0.21)	0.13 (-0.05, 0.36)	.12

*P-values compare the decrease in ablation zone volume between MWA and cryoablation

Tabelle 4. Ermittelte Ablationszonenvolumina für Tumore mit maximalem Durchmesser von ≤1 cm

Modellbasierte ermittelte Ablationszonenvolumina mit 95% Konfidenzintervallen für Tumore mit einem maximalen Durchmesser von ≤1 cm, aufgeschlüsselt nach Ablationsmodalität und Untersuchungszeitpunkt (FU1, FU2; entsprechend den Tagen nach der Ablation). Zur Berechnung aller ermittelten Werte, Konfidenzintervalle und p-Werte wurde ein Bootstrapping durchgeführt. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

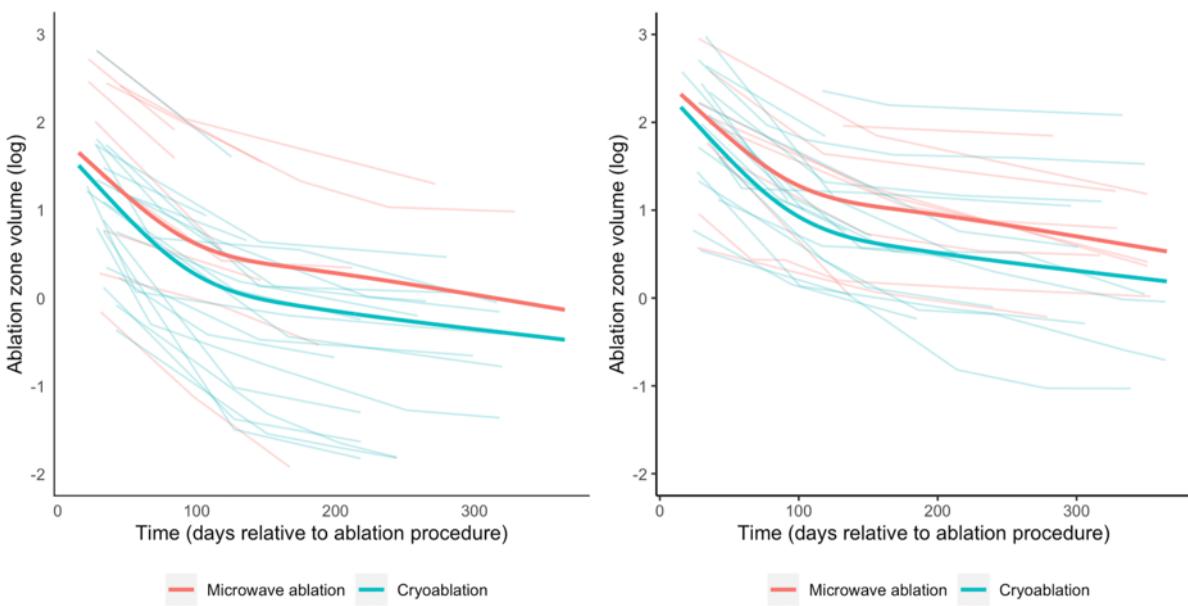


Abbildung 7. Modellierte Verteilung der Ablationsvolumina über die Zeit

Beziehung zwischen logarithmisch transformiertem Ablationszonenvolumen und Zeit (Tage nach der Ablation), unterteilt nach Ablationsmodalität und maximalem axialem Tumordurchmesser ($a = \leq 1 \text{ cm}$; $b = > 1 \text{ cm}$). Die Linien stellen sowohl tumor-spezifische Rohdaten jeder Ablationszone (hell) als auch die ermittelten Kurven (dunkel) dar. Die Farbe kennzeichnet die Ablationsmodalität (rot: MWA, blau: Kryoablation). Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Beim Vergleich der Änderungsraten zwischen MWA und Kryoablation für Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm ergaben sich folgende Ergebnisse: Von 30 auf 60 Tage gab es einen Unterschied von $0,1 \text{ cm}^3$ (95% CI: $-0,7$ bis $1,1$; $p = .72$), von 60 auf 90 Tage einen Unterschied von $0,2 \text{ cm}^3$ (95% CI: $-0,2$ bis $0,5$; $p = .31$) und von 180 auf 270 Tage einen Unterschied von $0,2 \text{ cm}^3$ (95% CI: $-0,02$ bis $0,5$; $p = .08$) (12). Die Ergebnisse für Tumore mit einem Durchmesser von 1 cm oder weniger sind in der **Tabelle 4** zusammengefasst (12).

Kohorte für die Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen

Zur Evaluation der thorakalen Lymphknotengrößen wurden 28 Patienten mit insgesamt 42 Lungentumoren herangezogen, die in 33 Ablationssitzungen behandelt wurden (MWA: 13 Sitzungen, Kryoablation: 20 Sitzungen) (12). Die Patienten- und Prozedurcharakteristika dieser Kohorte wurden in **Tabelle 5** zusammengefasst. MWA wurde bei 11 von 28 Patienten (39%) eingesetzt, Kryoablation bei 16 von 28 Patienten (57%) und ein Patient (4%) erhielt beide Ablationsmodalitäten in separaten Sitzungen mit einem Abstand von 449 Tagen (12). Während 23 von 28 Patienten (8%) nur eine Prozedur zur Analyse beitrugen, wurden 5 von 28 Patienten (18%) in zwei Ablationsprozeduren behandelt. Die

Mehrheit der Patienten (19, 58%) war männlich, mit einem Medianalter von 65 Jahren (Spannweite: 20–87 Jahre, IQR: 58–70 Jahre). Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter, ECOG-Performance-Status, Raucheranamnese oder Art der Anästhesie festgestellt werden (12). Während in allen MWA-Sitzungen jeweils ein einzelner Lungentumor behandelt wurde, zielten 35% der Kryoablationssitzungen auf mehrere Tumore ab ($p < .001$). Wie in der ersten Kohorte wurde in jeder MWA-Sitzung ein einzelner Applikator verwendet ($p < .0001$) (Tabelle 6).

Characteristic	MWA (N=13)	Cryoablation (N=20)	Overall (N=33)	p
Sex				
Male	6 (46%)	13 (65%)	19 (58%)	.30
Female	7 (54%)	7 (35%)	14 (42%)	
Age in years, Median (IQR)	61 [57,65]	66 [62,76]	65 [58,70]	.87
ECOG performance status				.07
0	11 (85%)	10 (50%)	21 (64%)	
1-2	2 (15%)	10 (50%)	12 (36%)	
Smoking history				.81
Yes	4 (31%)	7 (35%)	11 (33%)	
No	9 (69%)	13 (65%)	22 (67%)	
Diagnosis				.26
Primary lung cancer	5 (38%)	4 (20%)	9 (27%)	
Metastatic disease	8 (62%)	16 (80%)	24 (73%)	
Anesthesia				.08
Moderate sedation	6 (46%)	5 (25%)	11 (33%)	
Monitored anesthesia care	3 (23%)	2 (10%)	5 (15%)	
General endotracheal anesthesia	4 (31%)	13 (65%)	17 (52%)	
Tumors treated in				
Single-target session	13 (100%)	13 (65%)	26 (79%)	<.001
Multiple-target session	0 (0%)	7 (35%)	7 (21%)	

Note—IQR = Interquartile range, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, INR = International Normalized Ratio.

Tabelle 5. Patientencharakteristika und Verfahrensdetails für Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen
 Patientencharakteristika und Verfahrensdetails der Kohorte für die Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen zum Zeitpunkt jeder Ablation, aufgeschlüsselt nach Modalität. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten (Prozentwerte) und kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand) zusammengefasst. Die p-Werte (p) basieren auf univariaten Regressionsmodellen, deren Parameter mittels Generalized Estimating Equation Modellen unter Verwendung einer Unabhängigkeitskorrelationsstruktur ermittelt wurden. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Characteristic	MWA (N=13)	Cryoablation (N=29)	Overall (N=42)	p
Maximum tumor diameter, cm				
Median (IQR)	1.0 [0.9,1.4]	1.0 [0.8,1.5]	1.0 [0.8,1.4]	.98
≤1cm	7 (54%)	16 (55%)	23 (55%)	.94
>1cm	6 (46%)	13 (45%)	19 (45%)	
Lobe				.09
Right upper lobe	6 (46%)	4 (14%)	10 (24%)	
Right middle lobe	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	
Right lower lobe	1 (8%)	16 (55%)	17 (40%)	
Left upper lobe	6 (46%)	1 (3%)	7 (17%)	
Left lower lobe	0 (0%)	7 (24%)	7 (17%)	
Lung zone				.49
Peripheral	7 (54%)	19 (66%)	26 (62%)	
Intermediate	5 (38%)	6 (21%)	11 (26%)	
Central	1 (8%)	4 (14%)	5 (12%)	
Distance to costal pleura, cm				
Median [p25, p75]	1.7 [1.2, 3.0]	1.4 [0.6, 3.0]	1.6 [0.9, 3.0]	.67
Histology				.10
Non-small cell lung cancer	5 (38%)	4 (14%)	9 (21%)	
Metastatic sarcoma	4 (31%)	13 (45%)	17 (40%)	
Metastatic colorectal carcinoma	4 (31%)	7 (24%)	11 (26%)	
Other metastatic histology	0 (0%)	5 (17%)	5 (12%)	
Number of applicators per tumor				
1	13 (100%)	17 (59%)	30 (71%)	<.001
≥2	0 (0%)	12 (41%)	12 (29%)	

Note—IQR = Interquartile range.

Tabelle 6. Tumorcharakteristika für Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen

Tumorcharakteristika der Kohorte für die Evaluation lokoregionärer Lymphknotengrößen, aufgeschlüsselt nach Ablationsmodalität. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten (Prozentwerte) zusammengefasst, während kontinuierliche Variablen als Median (Interquartilsabstand) dargestellt werden. Die p-Werte (p) basieren auf univariaten Regressionsmodellen, deren Parameter mittels Generalized Estimating Equation Modellen unter Verwendung einer Unabhängigkeitskorrelationsstruktur ermittelt wurden. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Lokoregionäre Lymphknotengrößen

Die Größe lokoregionärer Lymphknoten wurde anhand von CT-Aufnahmen zu drei Zeitpunkten bewertet: T0 (mit einem Median von 35 Tagen vor Ablation, IQR: 60–22 Tage), T1 (mit einem Median von 32 Tagen nach Ablation, IQR: 27–36 Tage) und T2 (mit einem Median von 123 Tagen nach Ablation, IQR: 114–137 Tage) (12).

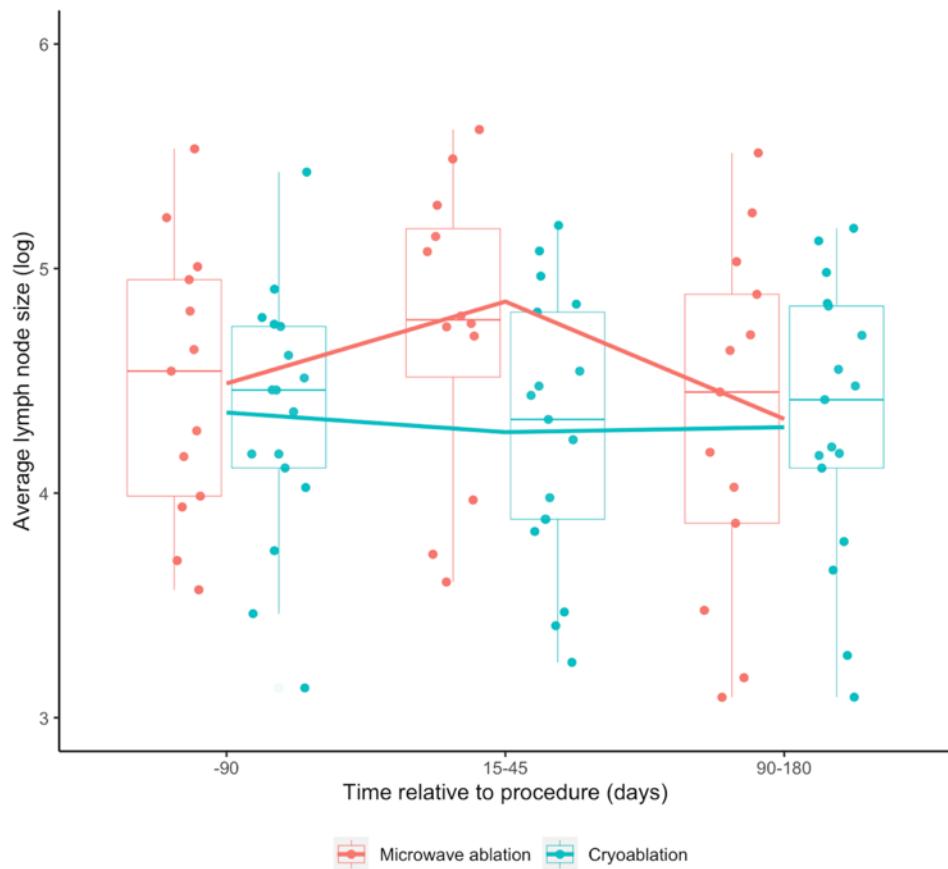


Abbildung 8. Ermittelter Verlauf lokoregionärer Lymphknotengrößen

Ermittelte Kurven, die die Beziehung zwischen den Mittelwerten der Summen der bidimensionalen Produkte der Lymphknotendurchmesser (auf logarithmischer Skala) und der Zeit (kategorisch) nach MWA (rot) und Kryoablation (blau) pulmonaler Tumore veranschaulichen. Boxplots und Punkte stellen die Rohdaten für MWA (rot) und Kryoablation (blau) dar. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Eine mittlere Zunahme der Summen bidimensionaler Produkte wurde nach 8 von 13 (62%) MWA-Sitzungen beobachtet (12). Von diesen führten alle zur mittleren Zunahme der bidimensionalen Produkte der mediastinalen Lymphknotendurchmesser, während in 10 von 13 (77%) auch eine mittlere Zunahme der bidimensionalen Produkte der hilären Lymphknotendurchmesser festgestellt wurde (12).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Lymphknotengröße zwischen T0 und T1 in Abhängigkeit von der Ablationsmodalität (Abbildung 8). Nach MWA nahm die Lymphknotengröße im Durchschnitt um $37,8 \text{ mm}^2$ zu (95% CI: 5,0–70,7; $p = .02$), während sie nach Kryoablation weitgehend stabil blieb ($5,8 \text{ mm}^2$; 95% CI: -16,5 bis 5,5; $p = .33$). Der ermittelte Unterschied in den Änderungsraten zwischen MWA und Kryoablation betrug $43,6 \text{ mm}^2$ (95% CI: 8,7–78,0; $p = .01$) (12).

	MWA, mm^2 Estimate (95% CI)	p	Cryoablation, mm^2 Estimate (95% CI)	p	Difference mm^2 , MWA vs. CA $D_{\text{MWA}} - D_{\text{Cryoablation}}$	p*
T ₀	86.0 (65.1, 105.7)		69.3 (58.3, 79.4)		16.6 (-6.6, 38.4)	.18
T ₁	123.8 (96.7, 149.8)		63.5 (55.1, 71.6)		60.3 (32.7, 86.5)	<.001
T ₂	73.4 (61.3, 85.5)		64.94 (55.4, 73.4)		8.5 (-6.3, 23.4)	.26
T ₁ -T ₀	37.8 (5.0, 70.7)	.02	-5.8 (-16.5, 5.5)	.33	43.6 (8.7, 78.0)	.01
T ₂ -T ₁	-50.4 (-70.3, 21.4)	.001	1.4 (-8.7, 10.9)	.83	-51.8 (-80.6, -21.1)	.001

Note— MWA = microwave ablation, CA = cryoablation.

*P-values compare estimates of thoracic lymph node sizes and rates of change between MWA and cryoablation

Tabelle 7. Ermittelte Größen lokoregionärer Lymphknoten

Modellbasierte ermittelte Größe lokoregionärer Lymphknoten mit 95% Konfidenzintervallen, aufgeschlüsselt nach Ablationsmodalität und Zeitpunkten (T0 = 90 Tage vor der Ablation; T1 = 15–45 Tage nach der Ablation; T2 = 90–180 Tage nach der Ablation). Zur Berechnung aller ermittelten Werte, Konfidenzintervalle und p-Werte wurde Bootstrapping durchgeführt. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Zwischen T1 und T2 nahm die Lymphknotengröße nach MWA im Durchschnitt um $50,4 \text{ mm}^2$ ab (95% CI: 21,4–70,3; $p = .001$), während sie nach Kryoablation stabil blieb ($1,4 \text{ mm}^2$; 95% CI: -8,7 bis 10,9; $p = .83$). Der ermittelte Unterschied in den Änderungsraten zwischen MWA und Kryoablation betrug $51,8 \text{ mm}^2$ (95% CI: 21,1–80,6; $p = .001$) (12). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lymphknotengröße und dem in der jeweiligen Sitzung behandelten Tumorvolumen festgestellt werden ($p = .12$), **Tabelle 7**. Unabhängig von der verwendeten Ablationsmodalität stellte keiner der radiologischen Gutachter eine Größenveränderung des als interne Kontrolle dienenden Lymphknotens zwischen T0 und T1 fest (12). Die Charakteristika der in der Studie verwendeten CT-Untersuchungen sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

		Microwave ablation (N=100)	Cryoablation (N=201)	Overall (N=301)
CT Manufacturer	GE MEDICAL SYSTEMS	64 (64.0%)	148 (73.6%)	212 (70.4%)
Model	Philips	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
	SIEMENS	30 (30.0%)	36 (17.9%)	66 (21.9%)
	TOSHIBA	5 (5.0%)	15 (7.5%)	20 (6.6%)
kVp	Aquilion	3 (3.0%)	6 (3.0%)	9 (3.0%)
	Aquilion ONE	2 (2.0%)	6 (3.0%)	8 (2.7%)
	Aquilion Prime	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Aquilion PRIME	0 (0%)	2 (1.0%)	2 (0.7%)
	Biograph 40	3 (3.0%)	3 (1.5%)	6 (2.0%)
	Biograph 64	2 (2.0%)	5 (2.5%)	7 (2.3%)
	Discovery CT	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Discovery CT750 HD	41 (41.0%)	101 (50.2%)	142 (47.2%)
	Discovery STE	0 (0%)	2 (1.0%)	2 (0.7%)
	Emotion 16	2 (2.0%)	0 (0%)	2 (0.7%)
	IQon - Spectral CT	1 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.0%)
	LightSpeed Pro 16	2 (2.0%)	3 (1.5%)	5 (1.7%)
	LightSpeed VCT	6 (6.0%)	1 (0.5%)	7 (2.3%)
	LightSpeed Xtra	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	LightSpeed16	0 (0%)	7 (3.5%)	7 (2.3%)
	Revolution CT	13 (13.0%)	28 (13.9%)	41 (13.6%)
	Revolution EVO	0 (0%)	3 (1.5%)	3 (1.0%)
	Revolution HD	2 (2.0%)	1 (0.5%)	3 (1.0%)
	SOMATOM Definition	3 (3.0%)	0 (0%)	3 (1.0%)
	SOMATOM Definition AS	12 (12.0%)	3 (1.5%)	15 (5.0%)
	SOMATOM Definition Edge	8 (8.0%)	13 (6.5%)	21 (7.0%)
	SOMATOM Definition Flash	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	SOMATOM Drive	0 (0%)	10 (5.0%)	10 (3.3%)
	SOMATOM Force	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Contrast enhanced	No	10 (10.0%)	33 (16.4%)	43 (14.3%)
	Yes	51 (51.0%)	58 (28.9%)	109 (36.2%)
	2	2 (2.0%)	0 (0%)	2 (0.7%)
	4	37 (37.0%)	110 (54.7%)	147 (48.8%)
Slice thickness	1 mm	3 (3.0%)	25 (12.4%)	28 (9.3%)
	1.25 mm	32 (32.0%)	89 (44.3%)	121 (40.2%)
	1.5 mm	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	2 mm	3 (3.0%)	1 (0.5%)	4 (1.3%)
	2.5 mm	27 (27.0%)	56 (27.9%)	83 (27.6%)
	3 mm	27 (27.0%)	25 (12.4%)	52 (17.3%)
	3.75 mm	4 (4.0%)	1 (0.5%)	5 (1.7%)
	5 mm	4 (4.0%)	3 (1.5%)	7 (2.3%)

Note—CT = computed tomography, GE = General Electric, kVp = peak tube voltage.

Tabelle 8. CT-Scanner und Bildakquisitionsparameter

Liste der CT-Scanner und Bildakquisitionsparameter für volumetrische Messungen der Ablationszonen sowie zur Bestimmung der Lymphknotengröße. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (12) übernommen.

Material und Methoden - Zweite wissenschaftliche Studie

Die zweite wissenschaftliche Studie wurde mit der *a priori* Hypothese durchgeführt, dass die Verwendung einer aktiven Auftautechnik nach einem Triple-Freeze-Protokoll sowohl die Inzidenz als auch die Schwere von Hämoptysen nach Kryoablation von Lungentumoren verringert, ohne die lokale Tumorkontrolle zu beeinträchtigen (20).

Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. Diese wurde von der Ethikkommission der datenerhebenden Einrichtung genehmigt und entsprach den Datenschutzrichtlinien. Die Notwendigkeit einer Einwilligungserklärung wurde von der Ethikkommission aufgehoben.

In einer prospektiv geführten Datenbank (bereits im Detail in der ersten wissenschaftlichen Studie beschrieben) wurden 123 thorakale Tumore identifiziert, die in 85 CT-gesteuerten perkutanen Kryoablitionen bei 69 Patienten am Massachusetts General Hospital, Boston zwischen März 2015 und September 2020 behandelt wurden. Die Einschlusskriterien setzten voraus, dass die Patienten eine perkutane Kryoablation mindestens eines Tumors im Lungenparenchym oder in der Pleura mit dem Galil VISUAL ICE-System (Boston Scientific, Marlborough, MA) erhalten hatten (20). Die **Abbildung 9** fasst die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie zusammen.

Nach dem Ausschluss von Tumoren der Thoraxwand (28/123) basierte die Analyse von Hämoptysen und Komplikationen auf 95 Lungentumoren, die zwischen März 2017 und September 2020 bei 47 Patienten im Rahmen von 60 Kryoablitionen behandelt wurden (20).

Für die Analyse der lokalen Tumorkontrolle wurden Tumore ausgeschlossen, die nicht mit dem Ziel einer vollständigen Eradikation (beispielsweise im Rahmen palliativer Schmerztherapie) behandelt wurden (7 von 95, 7%), Tumore, welche ohne primären technischen Erfolg behandelt wurden (2 von 95, 2%) sowie Tumore mit unzureichenden CT-Verlaufsuntersuchungen (5 von 95, 5%). Die Analyse der lokalen Tumorkontrolle basierte somit auf 82 Tumoren aus 50 Kryoablationssitzungen bei 40 Patienten (20).

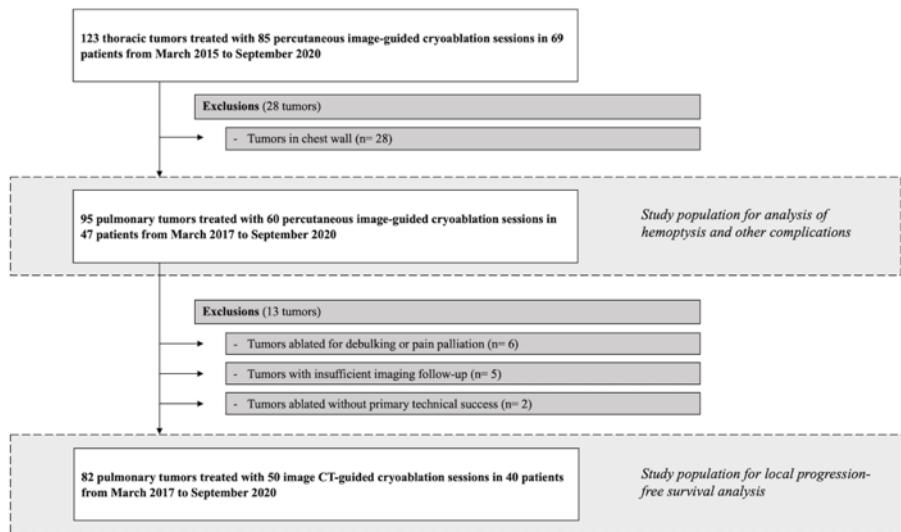


Abbildung 9. Ein- und Ausschlusskriterien der zweiten Studie

Das Flussdiagramm zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Patientenevaluierung und Ablationsverfahren

Analog zur ersten wissenschaftlichen Studie wurde die Indikation zur Kryoablation in dieser Studie im Rahmen einer multidisziplinären Evaluation getroffen (4). Bei Patienten mit einem Lungenkarzinom im Frühstadium bzw. bei Patienten mit oligometastatischer Erkrankung basierte das Behandlungsziel auf der vollständigen Tumor eradikation, während Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorleiden eine palliative bzw. volumenreduzierende Ablation erhielten (20). In dieser Studie wurden die Verfahren von einem einzigen interventionellen Radiologen mit vier Jahren Erfahrung in perkutaner Lungenablation durchgeführt (20).

Die Durchführung der Kryoablation erfolgte entsprechend der in der ersten Studie geschilderten Ablationstechnik (20). In 12% der eingeschlossenen Prozeduren wurde nach Patientenpositionierung und Applikation der Lokalanästhesie eine perkutane Biopsie des Zieltumors durchgeführt. Alle Ablationen wurden mit dem Galil VISUAL ICE-System (Boston Scientific, Marlborough, MA) durchgeführt, wobei entweder 16-Gauge-IceRod 1.5 CX- oder IceSphere 1.5 CX-Sonden bzw. 14-Gauge-IceForce 2.1 CX- oder IcePearl 2.1 CX-Sonden verwendet wurden. Die Anzahl und Größe der verwendeten Sonden basierte auf der Tumogröße, der Anzahl der zu behandelten Tumore sowie der Nähe zu größeren Gefäßen (>3 mm Durchmesser). Bei sechs Sitzungen wurde absichtlich ein schmaler iatrogener Pneumothorax erzeugt (*pneumodissection*), um kritische Strukturen wie Perikard, Herz oder

Nerven während der Ablation zu schützen. Nach optimaler Platzierung der Sonden wurde ein Triple-Freeze-Ablationsprotokoll angewendet: ein 3-minütiges Einfrieren, 3-minütiges passives Auftauen, 7- bis 10-minütiges Einfrieren, 3- bis 5-minütiges passives Auftauen, gefolgt von einem weiteren 7- bis 10-minütigen Einfrieren (26, 27, 67). Nach der dritten Gefrierphase und vor dem Entfernen der Sonden wurde entweder ein finales passives Auftauen für drei bis fünf Minuten oder ein finales aktives Auftauen für zwei bis fünf Minuten durchgeführt (20).

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie bestand darin, die Inzidenz, den Schweregrad und den Zeitpunkt des Auftretens von Hämoptysen innerhalb von 30 Tagen nach der Kryoablation zu untersuchen. Das Auftreten von Hämoptysen wurde als das Abhusten von bluthaltigem Sputum definiert und für jede Ablationssitzung erfasst (20).

Sekundäre Endpunkte der Studie umfassten den primären technischen Erfolg sowie das Auftreten weiterer Komplikationen, darunter Hämatothorax, Pneumothorax oder die Notwendigkeit einer Thoraxdrainage innerhalb von 30 Tagen nach Ablation. Als zusätzlicher Endpunkt wurde die lokale Tumorkontrolle analysiert. Die untersuchte Variable war die Art des finalen Auftauens (aktiv oder passiv) nach einem Triple-Freeze-Ablationsprotokoll. Ein finales passives Auftauen wurde als das Auftauen ohne externe Wärmezufuhr bis zur Sonde-Entfernung definiert, während das finale aktive Auftauen durch eine heliumfreie elektrische Erwärmung der distalen Sondenspitze mit der i-Thaw-Funktion erfolgte (20, 101).

Datenerhebung

Die Inzidenz und der Schweregrad von Komplikationen im Zusammenhang mit der Ablation wurden aus Verfahrensberichten, Verlaufsnotizen und Entlassungsberichten sowie aus klinischen Nachsorgerterminen, welche eine Woche bzw. einen Monat nach der Ablation stattfanden, extrahiert (20). Der Schweregrad von Hämoptysen und weiterer Komplikationen wurde gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (CTCAE) klassifiziert (102). Hämoptysen wurden gemäß CTCAE folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 bei selbstlimitierendem Verlauf, Grad 2, wenn ein Absaugen erforderlich war, und Grad 4, wenn eine Intubation notwendig wurde (20). Ein Hämatothorax oder Pneumothorax, der eine Thoraxdrainage erforderte, wurde als CTCAE-Grad 2 klassifiziert und auf CTCAE-Grad 3

hochgestuft, wenn die Drainage einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderlich machte (20). Ein absichtlich herbeigeführter Pneumothorax wurde nicht als eine Komplikation betrachtet (20).

Die Beobachtungszeiträume für die oben genannten Komplikationen wurden wie folgt eingeteilt: 0–3 Stunden, 3–24 Stunden und 1–30 Tage nach dem Eingriff. Ein verlängerter Krankenaufenthalt wurde als eine Aufenthaltsdauer von mehr als einem Tag nach dem Eingriff definiert (20, 56).

Anhand von prä- und postprozeduraler, nicht Kontrastmittel-unterstützter CT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 2.5mm wurden eigenständig für jeden behandelten pulmonalen Tumor folgende Charakteristika erfasst: a) Die Tumorgröße, dokumentiert als kurze und lange Achse; b) die Tumorlokalisierung, eingeteilt in folgende drei Kategorien: peripher (< 20 mm Abstand zur Pars costalis der Pleura), intermediär (20–40 mm Abstand zur Pars costalis der Pleura) oder zentral (> 40 mm Abstand zur Pars costalis der Pleura) und c) die gesamte Länge des von den Kryosonden durchquerten Lungenparenchyms durch Messung der Distanz von der Spitze jeder Sonde bis zur Pars costalis der Pleura in mm, **Abbildung 10** (20). Bei Sitzungen mit mehreren Sonden wurde die gesamte Länge des durchquerten Lungenparenchyms berechnet (103).

Für jeden der behandelten Tumore wurden zusätzlich eigenständig die d) unmittelbaren posttherapeutischen Veränderungen (cm^3) nach dem dritten Gefrierzyklus quantifiziert. Diese Messungen wurden mithilfe einer volumetrischen, schwellenwertbasierten Segmentierung in *3D Slicer* (www.slicer.org, Version 4.10.2) quantifiziert (20). Die Analyse erfolgte mit Einstellungen der Fensterbreite von 1500 Hounsfield-Einheiten und einem Level von -600 HU sowie mit einer unteren Schwelle von -600 HU; eine obere Schwelle wurde nicht verwendet (89, 90). Die unmittelbaren posttherapeutischen Veränderungen umfassten den Tumor, das gefrorene Lungenparenchym sowie die konsekutiv entstandene alveoläre Blutung und Ödem (77, 104, 105). Bei Sitzungen mit mehreren Ablationszielen wurde die gesamte unmittelbare posttherapeutische Veränderung durch Addition der Veränderungen um jedes Ziel berechnet, **Abbildung 10**.

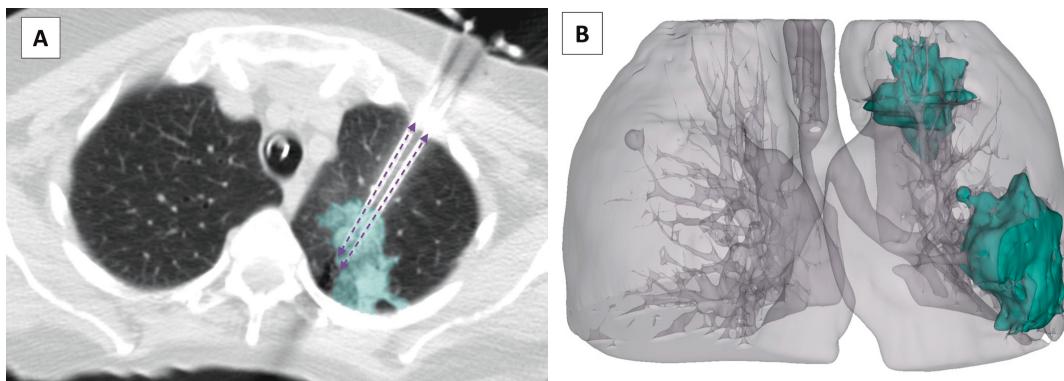


Abbildung 10. Volumetrische Quantifizierung der posttherapeutischen Veränderungen

Aufnahmen einer 83-jährigen Patientin, die für zwei Sarkom-Metastasen im linken Oberlappen mittels perkutaner Kryoablation behandelt wurde. **A:** Intraprozedurale axiale CT-Aufnahme zeigt die unmittelbaren posttherapeutischen Veränderungen nach dem dritten Gefrierzyklus im linken Oberlappen (blau). Die gestrichelten Pfeile entsprechen der Länge des von den zwei Sonden durchquerten Lungenparenchyms. **B:** Dreidimensionale volumetrische Quantifizierung der posttherapeutischen Veränderungen (blau) nach Kryoablation von zwei Lungenmetastasen. Die Abbildung wurde eigenständig mithilfe der Software 3D Slicer erstellt und aus (20) übernommen.

Für die Messungen der unmittelbaren posttherapeutischen Veränderungen wurden zufällig 20% der Fälle ausgewählt und für die Bestimmung der Intra-Rater-Reliabilität erneut eigenständig gemessen (20). Diese Fälle wurden zusätzlich von einem zweiten Analysten (Koautorin der Studie, M.A.K.) gemessen, um so die Inter-Rater-Reliabilität zu bestimmen (93).

Der primäre technische Erfolg wurde als vollständige Erfassung des Tumors mit einer Ablationsrandbreite von mindestens 1 cm vom Tumorrand bis zur äußeren Begrenzung der Ablationszone definiert (20). Die Bewertung erfolgte anhand von posttherapeutischen CT-Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 2,5 mm durch einen auf Lungenablation spezialisierten interventionellen Radiologen mit fünf Jahren Erfahrung in diesem Bereich (20, 56).

Zusammen mit dem Letztautor der Studie (F.J.F) wurde die lokale Tumorkontrolle anhand von kontrastverstärkten CT-Verlaufsuntersuchungen, die ein, drei und sechs Monate nach der Ablation sowie in jährlichen Abständen durchgeführt wurden, beurteilt. Ein lokales Tumorrezidiv wurde – analog zur ersten beschriebenen Studie – als eine Zunahme der Größe der Ablationszone oder als neu aufgetretene Nodularität bzw. knotige Kontrastmittelanreicherung innerhalb oder angrenzend an die Ablationszone definiert (6, 9, 56).

Statistische Analyse

Deskriptive Charakteristika wurden basierend auf der Art der abschließenden Auftautechnik (passiv oder aktiv) dargestellt (20). Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und Prozentsätze zusammengefasst, während kontinuierliche Variablen als Median bzw. Mittelwert mit Interquartilsabstand (IQR) bzw. Standardabweichung angegeben wurden. Für die volumetrischen Messungen unmittelbarer postprozeduraler Veränderungen wurde die Inter-Rater-Reliabilität und die Intra-Rater-Reliabilität zwischen und innerhalb der Analysten mittels dem *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) bewertet (20). Die Ergebnisse wurden gemäß der in der ersten Studie genannten Kategorien ausgewertet (93).

Um Risikofaktoren für das Auftreten von Hämoptysen zu untersuchen, wurden *a priori* sechs Variablen als mögliche Prädiktoren basierend auf existierender Literatur identifiziert (106). Neben der Art der abschließenden Auftauphase (als Erklärungsvariable) wurden: das Patientenalter zum Zeitpunkt der Ablation, das Geschlecht, die Anzahl der Sonden pro Ablationsprozedur, die Länge des durch die Kryosonden durchquerten Lungenparenchyms und das Volumen der unmittelbaren postprozeduralen Veränderungen nach dem letzten Gefrierzyklus berücksichtigt (20).

Da auch in dieser Studie einige Patienten mehrere unabhängige Prozeduren zur Behandlung mehrerer pulmonaler Tumore erhielten, wurden Assoziationen zwischen den genannten Variablen und den Endpunkten mithilfe von *Generalized Estimating Equation* Modellen ermittelt, wobei eine unabhängige Korrelationsstruktur angenommen wurde (20, 91).

Univariate Analysen wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der Auftautechnik und dem Schweregrad von Hämoptysen, dem Zeitpunkt des Auftretens der Hämoptysen sowie der Inzidenz anderer prozeduraler Komplikationen zu untersuchen. Kovariablen mit einem p-Wert unter 0,25 wurden in eine multivariate Regressionsanalyse einbezogen (20). Die *Rückwärts-Elimination* wurde eingesetzt, um die Anzahl der Kovariablen zu reduzieren und ein Modell zu erstellen, welches die relevantesten Prädiktoren für Hämoptysen enthält und zugleich ein *Overfitting* verhindert (99, 107). Die Variablen wurden mittels partieller *Likelihood-Ratio*-Statistiken analysiert, schrittweise entfernt und anschließend durch ein *Bootstrap-Resampling* mit 1.000 Wiederholungen validiert (108). Die

Prädiktoren der univariaten und multivariaten Analysen werden zusammen mit *bootstrapped* Konfidenzintervallen berichtet. Zur Beurteilung der Modellanpassung wurde der Hosmer-Lemeshow-Test verwendet (107).

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Ermittlung der lokalen Tumorkontrolle verwendet und zwischen den Gruppen mit finaler passiver und finaler aktiver Auftauphase mit dem Log-Rank-Test verglichen (20). Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden eigenständig und mittels der Software *R* (The R Foundation, Version 4.0.2) durchgeführt. Die Auswahl der statistischen Methoden wurde von Dessislava A. Pachanova, PhD supervidiert.

Ergebnisse – Zweite wissenschaftliche Studie

Patienten-, Verfahrens- und Tumorcharakteristika

47 Patienten, behandelt in 60 CT-gesteuerten perkutanen Kryoablationen wurden basierend auf der verwendeten finalen Auftautechnik eingeteilt. Die Patienten- und Verfahrenscharakteristika sind in **Tabelle 9** zusammengefasst. In 33 von 60 (55%) Sitzungen wurde eine finale passive Auftauphase durchgeführt (*passive-thaw*-Gruppe), während in 27 von 60 (45%) Sitzungen eine finale aktive Auftauphase angewendet wurde (*active-thaw*-Gruppe) (20). Die Auftauzeit in der *passive-thaw*-Gruppe betrug im Median 5 Minuten (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD], $4,82 \pm 0,58$ Minuten; Spannweite: 3–5 Minuten; IQR, 5–5 Minuten), während die Auftauzeit in der *active-thaw*-Gruppe im Median 5 Minuten betrug (Mittelwert \pm SD, $4,04 \pm 1,22$ Minuten; Varianzbreite: 2–5 Minuten; IQR, 3–5 Minuten) (20).

Die *passive-thaw*-Gruppe bestand aus 18 Männern (55%) und 15 Frauen (45%) mit einem medianen Alter von 66 Jahren (IQR, 62–71 Jahre). Die *active-thaw*-Gruppe bestand aus 14 Männern (52%) und 13 Frauen (48%) mit einem medianen Alter von 64 Jahren (IQR, 56–69 Jahre) (20). Die mediane Anzahl der behandelten Tumore pro Patient betrug 1 (Varianzbreite: 1–8 Tumore; IQR, 1–2 Tumore). 37 von 47 (79%) Patienten unterzogen sich nur einer einzigen Ablationsprozedur, während 10 von 47 (21%) Patienten zwei oder mehr Prozeduren erhielten (20).

Insgesamt wurden 88 von 95 (93%) Tumoren mit dem Ziel der vollständigen Tumor eradikation behandelt, während die restlichen sieben Tumore (7%) zur Volumenreduktion des Tumors (*Debulking*) (6/95, 6%) oder im Sinne einer palliativen Schmerztherapie (1/95, 1%) behandelt wurden. Von den 88 Tumoren mit dem Ziel der Eradikation konnte bei 86 (98%) ein primärer technischer Erfolg erreicht werden. Ein technischer Misserfolg trat jeweils einmal in den beiden Gruppen auf ($p = .98$), und diese Tumore wurden keiner erneuten Ablation unterzogen (20).

Es gab keine signifikanten Unterschiede (alle $p > .05$) zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Diagnose, Raucheranamnese, Gerinnungsparametern, systemischer Therapie, vorheriger ipsilateraler Lungenresektion oder vorheriger Strahlentherapie der Ablationsziele (20).

Characteristic	Overall (n=60 Sessions)	Passive thaw (n=33 Sessions)	Active thaw (n=27 Sessions)	p ^a
Sex				
Male	53 (32)	55 (18)	52 (14)	.84
Female	47 (28)	45 (15)	48 (13)	
Age (y), median (IQR)	65 (57–70)	66 (62–71)	64 (56–69)	.15
ECOG performance status				.41
0	62 (37)	67 (22)	56 (15)	
≥ 1	38 (23)	33 (11)	44 (12)	
Smoking status				.15
Never smoker	27 (16)	15 (5)	41 (11)	
Former smoker	68 (41)	76 (25)	59 (16)	
Active smoker	5 (3)	9 (3)	0 (0)	
Diagnosis				.93
Primary lung cancer	22 (13)	21 (7)	22 (6)	
Early-stage cancer	13 (8)	15 (5)	11 (3)	
Advanced stage cancer	8 (5)	6 (2)	11 (3)	
Lung metastases from extrathoracic primary cancer	78 (47)	79 (26)	78 (21)	
Systemic therapy at time of cryoablation	25 (15)	24 (8)	26 (7)	.89
Prior ipsilateral lung resection	48 (29)	45 (15)	52 (14)	.64
Prior radiation to ablation target	5 (3)	3 (1)	7 (2)	.45
INR, median (range)	1.0 (0.8–1.2)	1.0 (0.8–1.2)	1.0 (0.9–1.2)	.32
Platelet count (x 10 ⁹ /L), mean ± SD	213 ± 64.7	206 ± 52.6	221 ± 77.2	.41
No. of targeted tumors per session				.83
1	63 (38)	61 (20)	67 (18)	
2-3	30 (18)	36 (12)	22 (6)	
> 3	7 (4)	3 (1)	11 (3)	
No. of probes per session				.49
1	37 (22)	33 (11)	41 (11)	
2-3	48 (29)	55 (18)	41 (11)	
> 3	15 (9)	12 (4)	19 (5)	
No. of 17-gauge probes ^b per session				
1	25 (15)	24 (8)	26 (7)	.89
2-3	25 (15)	36 (12)	11 (3)	
> 3	3 (2)	3 (1)	4 (1)	
No. of 14-gauge probes ^c per session				
1	35 (21)	30 (10)	41 (11)	.13
2-3	25 (15)	24 (8)	26 (7)	
> 3	8 (5)	3 (1)	15 (4)	
Ablation preceded by needle biopsy				.12
No	88 (53)	82 (27)	96 (26)	
Yes	12 (7)	18 (6)	4 (1)	
Total length of aerated lung traversed by probes (mm), median (IQR)	99 (55–141)	98 (58–160)	100 (49–132)	.70
Immediate post-treatment changes, total (cm ³), median (IQR)	32.5 (18.3–45.2)	33.3 (18.4–44.2)	30.3 (18.3–48.8)	.45
Anesthesia				.06
Intubation	42 (25)	30 (10)	56 (15)	
No intubation	58 (35)	70 (23)	44 (12)	
Intentional pneumothorax	10 (6)	3 (1)	19 (5)	.08

Note—Unless otherwise indicated, values represent percentage of ablation sessions followed by number of ablation sessions in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding. IQR = interquartile range, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, INR = international normalized ratio.

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations.

^bIceRod 1.5 CX or IceSphere 1.5 CX (Boston Scientific).

^cIceForce 2.1 CX or IcePearl 2.1 CX (Boston Scientific).

Tabelle 9. Patienten- und Verfahrenscharakteristika

Charakteristika von 47 Patienten, die in 60 Kryoablation-Sitzungen behandelt wurden, pro Ablationssitzung. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Auch hinsichtlich der verwendeten Anästhesieverfahren, der simultanen Biopsie als Teil der Intervention, der Anzahl der Zieltumore sowie der Anzahl und Größe der verwendeten Ablationssonden pro Prozedur gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (20). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Länge des belüfteten Lungenparenchyms, das von den Ablationssonden durchquert wurde, sowie im Volumen der unmittelbaren postprozeduralen Veränderungen (alle $p > .05$). Für die Messungen der unmittelbaren postprozeduralen Veränderungen war die Inter-Rater-Reliabilität und die Intra-Rater-Reliabilität exzellent: mit jeweils einem *ICC* von 0,997 (95% CI, 0,990–0,999) und 0,993 (95% CI, 0,977–0,998) (20).

Die Charakteristika der behandelten Tumore sind in **Tabelle 10** zusammengefasst. Von den 95 Tumoren waren 94 (99%) solide, 62 (65%) lagen peripher, und 80 (84%) hatten einen maximalen axialen Durchmesser von ≤ 2 cm (**Tabelle 10**). Der mittlere maximale axiale Tumordurchmesser betrug: 15 ± 18 mm in der passiven Gruppe und 13 ± 9 mm in der aktiven Gruppe (20). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (alle $p > .05$) in Bezug auf die Tumogröße, die Lokalisation nach Lungenzone und Lungenlappen, den Abstand zur Pleura, die Histologie, die Morphologie sowie die Anzahl der verwendeten Ablationssonden (20). Auch die Zeit des Einfrierens pro Tumor und die Dauer der passiven Auftauphase zwischen den Einfrierzyklen unterschieden sich nicht signifikant. Drei Tumore waren zuvor mit einer medianen Dosis von 50 Gy (Varianzbreite: 48–72 Gy) bestrahlt worden, wobei zwischen der Bestrahlung und der Kryoablation mindestens 11 Monate lagen (Median: 30 Monate) (20).

Characteristic	Overall (n=95 Tumors)	Passive Thaw (n=49 Tumors)	Active Thaw (n=46 Tumors)	p^a
Maximum axial tumor diameter (mm), mean \pm SD	14 \pm 14	15 \pm 18	13 \pm 9	.47
Maximum axial tumor diameter				.50
≤ 2 cm	84 (80)	82 (40)	87 (40)	
> 2 cm	16 (15)	18 (9)	13 (6)	
Tumor location by lung zone				.84
Peripheral	65 (62)	63 (31)	67 (31)	
Intermediate	21 (20)	22 (11)	20 (9)	
Central	14 (13)	14 (7)	13 (6)	
Distance to costal pleura (mm), median (IQR)	14 (7–31)	18 (7–33)	13 (6–29)	.69
Tumor location by lobe				.39
Right upper lobe	20 (19)	27 (13)	13 (6)	
Right middle lobe	4 (4)	4 (2)	4 (2)	
Right lower lobe	31 (29)	33 (16)	28 (13)	
Left upper lobe	20 (19)	20 (10)	20 (9)	
Left lower lobe	25 (24)	16 (8)	35 (16)	
Histology				.07
Metastatic sarcoma	29 (28)	18 (9)	41 (19)	
Non-small cell lung cancer	18 (17)	14 (7)	22 (10)	
Metastatic colorectal carcinoma	14 (13)	14 (7)	13 (6)	
Metastatic melanoma	8 (8)	8 (4)	9 (4)	
Other	31 (29)	45 (22)	15 (7)	
Tumor morphology				.50
Solid	99 (94)	100 (49)	98 (45)	
Subsolid	1 (1)	0 (0)	2 (1)	
No. of probes per tumor				.52
1	69 (66)	65 (32)	74 (34)	
2-3	28 (27)	33 (16)	24 (11)	
>3	2 (2)	2 (1)	2 (1)	
Total freezing time per tumor (min), median (IQR)	20.0 (20.0–20.0)	20.0 (20.0–20.0)	20.0 (20.0–20.0)	.64
Total passive thaw time between freezes per tumor (min), median (IQR)	6 (6.0–8.0)	6 (6.0–8.0)	6 (6.0–8.0)	.08

Note—Unless otherwise indicated, values represent percentage of tumors followed by number of tumors in parentheses. Some percentages may not add up to 100 because of rounding. IQR = interquartile range.

^aBased on estimating modeling parameters with generalized estimating equations.

Tabelle 10. Tumorcharakteristika

Charakteristika von 95 pulmonalen Tumoren bei 47 Patienten, die in 60 Kryoablation-Sitzungen behandelt wurden, pro ablatiertem Tumor. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Inzidenz von Hämoptysen

Hämoptysen traten nach 26 von 60 (43%) Kryoablationen auf (20). Die Komplikation trat am häufigsten innerhalb von 3–24 Stunden nach dem Eingriff auf (14/26 [54%] der Prozeduren) und weniger häufig im Zeitraum von 0–3 Stunden (6/26, 23%) oder 1–30 Tagen (6/26, 23%) nach dem Eingriff. In 13 von 26 (50%) Fällen traten Hämoptysen nur während eines Zeitintervalls auf, in 10 von 26 (39%) Fällen während zweier Zeitintervalle. In drei von 26 (12%) Fällen wurden Hämoptysen in allen drei Beobachtungsperioden dokumentiert (20). Das Auftreten von Hämoptysen basierend auf der finalen Auftautechnik ist sowohl in **Tabelle 11** als auch in **Abbildung 11** dargestellt.

Complication	Overall (n=60 Sessions)		Passive thaw (n=33 Sessions)		Active thaw (n=27 Sessions)		p ^a
	Any grade	CTCAE 2-4	Any grade	CTCAE 2-4	Any grade	CTCAE 2-4	
Hemoptysis ^b							
Overall	43 (26)	7 (4)	64 (21)	12 (4)	19 (5)	0 (0)	.002
0-3 h	10 (6)	7 (4)	18 (6)	12 (4)	0 (0)	0 (0)	<.001
3-24 h	30 (18)	2 (1)	45 (15)	3 (1)	11 (3)	0 (0)	.006
1-30 d	28 (17)	2 (1)	42 (14)	3 (1)	11 (3)	0 (0)	.03
Hemothorax, (0-3 h)	7 (4)	3 (2)	6 (2)	3 (1)	7 (2)	4 (1)	.84
Pneumothorax ^c							
Overall	22 (13)	13 (8)	24 (8)	15 (5)	19 (5)	11 (3)	.60
0-3 h	15 (9)	10 (6)	15 (5)	9 (3)	15 (4)	11 (3)	.39
3-24 h	5 (3)	3 (2)	9 (3)	6 (2)	0 (0)	0 (0)	.07
1-30 d	2 (1)	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	.30
Hospital length of stay							
1 d	82 (49)		79 (26)		85 (23)		.99
2 -7 d	18 (11)		21 (7)		15 (4)		

Note—Unless otherwise indicated, values represent percentage of ablation sessions followed by number of ablation sessions in parentheses. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

^aComparison of distribution of complications of any grade between the passive and the active group based on estimating modeling parameters with generalized estimating equations using an independence correlation structure; boldface indicates that p value is statistically significant at $p < .05$.

^bInstances of hemoptysis sum to more than the total number of ablation sessions because hemoptysis could occur in more than one observation period.

^cDoes not include six pneumothoraces intentionally created to prevent injury of heart and nerves.

Tabelle 11. Auftreten von Hämoptysen und anderen Komplikationen

Komplikationen pro Ablationssitzung innerhalb von 30 Tagen nach 60 Kryoablationen. Die Tabelle wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Univariate Analysen zeigten, dass die Inzidenz jeglicher Hämoptysen in der *passive-thaw*-Gruppe signifikant höher war als in der *active-thaw*-Gruppe (64% vs. 19%; $p = .002$) und dass die Inzidenz von Hämoptysen in der *active-thaw*-Gruppe weder mit der Dauer der abschließenden Auftauphase ($p = .62$) noch mit einer gleichzeitig durchgeführten Biopsie ($p = .98$) assoziiert war (20). In allen drei postprozeduralen Beobachtungszeiträumen traten Hämoptysen in der *passive-thaw*-Gruppe signifikant häufiger auf als in der *active-thaw*-Gruppe: in der 0- bis 3-Stunden-Periode (18% vs. 0%; $p < .001$), in der 3- bis 24-Stunden-Periode (45% vs. 11%; $p = .006$) und in der 1- bis 30-Tage-Periode (42% vs. 11%; $p = .03$). Vier Patienten unterzogen sich beiden Auftautechniken: mindestens einer Ablation mit einer finalen passiven Auftauphase sowie mindestens einer Ablation mit einer finalen aktiven Auftauphase. Nach jeder der fünf Prozeduren mit einer finalen passiven Auftauphase traten Hämoptysen auf (20).

Die univariate Analyse ergab, dass das Risiko für Hämoptysen nach Kryoablation in der *active-thaw*-Gruppe um 87% niedriger war (Odds Ratio [OR], 0,13 [95% CI, 0,03–0,50]; $p = .002$), **Tabelle 12**. Es bestand keine signifikante Assoziation zwischen der Inzidenz an Hämoptysen und Geschlecht ($p = .27$), Alter ($p = .75$), bzw. der Länge des durch die Sonde durchquerten Lungenparenchyms ($p = .08$) oder der Anzahl der verwendeten Ablationssonden ($p = .18$) (20).

Im multivariaten Modell zeigen sich lediglich die finale Auftautechnik ($p = .004$) und das Volumen der unmittelbaren postprozeduralen Veränderungen ($p = .02$) als signifikante Prädiktoren (**Tabelle 12**). Die multivariate Analyse zeigte, dass bei gleichem Volumen unmittelbarer postprozeduraler Veränderungen das Risiko von Hämoptysen nach Kryoablation in der *active-thaw*-Gruppe um 92% niedriger war (OR, 0,08 [95% CI, 0,02–0,37]; $p = .004$). Nach dem *Bootstrap-Resampling* blieben die Odds Ratio Werte weitgehend unverändert (20).

Predictor	Hemoptysis ^a (n=26)	Univariable model			Multivariable model		
		p ^b	OR (95% CI)	Bootstrap OR (95% CI)	p ^b	OR (95% CI)	Bootstrap OR (95% CI)
Final thaw mode							
Passive	81 (21)	Ref	1.00	1.00	Ref	1.00	1.00
Active	19 (5)	.002	0.13 (0.03–0.49)	0.13 (0.03–0.50)	.004	0.08 (0.02–0.46)	0.08 (0.02–0.37)
Age (y), median (IQR)	65 (59–68)	.75	1.00 (0.99–1.01)	1.01 (0.97–1.05)			
Sex							
Male	62 (16)	Ref	1.00	1.00			
Female	38 (10)	.27	0.56 (0.19–1.59)	0.56 (0.11–0.89)			
No. of probes per session							
1	27 (7)	Ref	1.00	1.00			
>1	73 (19)	.18	1.20 (0.93–1.55)	2.14 (1.49–6.98)			
Length of aerated lung traversed by probes (mm), median (IQR)	126 (77–170)	.08	1.00 (0.99–1.01)	1.00 (0.99–1.02)			
Immediate post-treatment changes (cm ³), median (IQR)	39.1 (23.2–49.2)	.04	1.00 (0.99–1.01)	1.02 (1.01–1.06)	.02	1.01 (1.00–1.05)	1.03 (1.00–1.06)

Note—OR = odds ratio, Ref = reference, IQR = interquartile range.

^aValues represent percentage of sessions followed by number of sessions in parentheses.

^bBoldface indicates that p value is statistically significant at p < .05.

Tabelle 12. Univariate und multivariate Regressionsmodelle für das Auftreten von Hämoptysen

Univariate und multivariate Regressionsmodelle mit ausgewählten Prädiktoren für das Auftreten von Hämoptysen nach perkutaner Kryoablation pulmonaler Tumore.

Schweregrad und zeitliche Dynamik von Hämoptysen

Insgesamt waren Hämoptysen in 22 von 26 (85%) Fällen mild und selbstlimitierend (CTCAE-Grad 1). Eine Intervention war nur nach vier von 26 (15%) Prozeduren in der *passive-thaw*-Gruppe erforderlich (20). Drei von 26 (12%) Ereignissen erforderten eine Absaugung zur Entfernung von Blutkoageln, verlängerten jedoch nicht den Krankenhausaufenthalt und klangen innerhalb einer Woche nach Ablation ab (CTCAE-Grad 2) (20). Nach einer einzelnen Prozedur (1/26, 4%) führte die Hämoptyse zu einer Desaturation (Abfall der Sauerstoffsättigung) und erforderte eine Bronchoskopie mit erneuter Intubation für die Dauer von einem Tag (CTCAE-Grad 4) (20). Die Schweregrade der Komplikationen sind ebenfalls in der Abbildung 11 dargestellt.

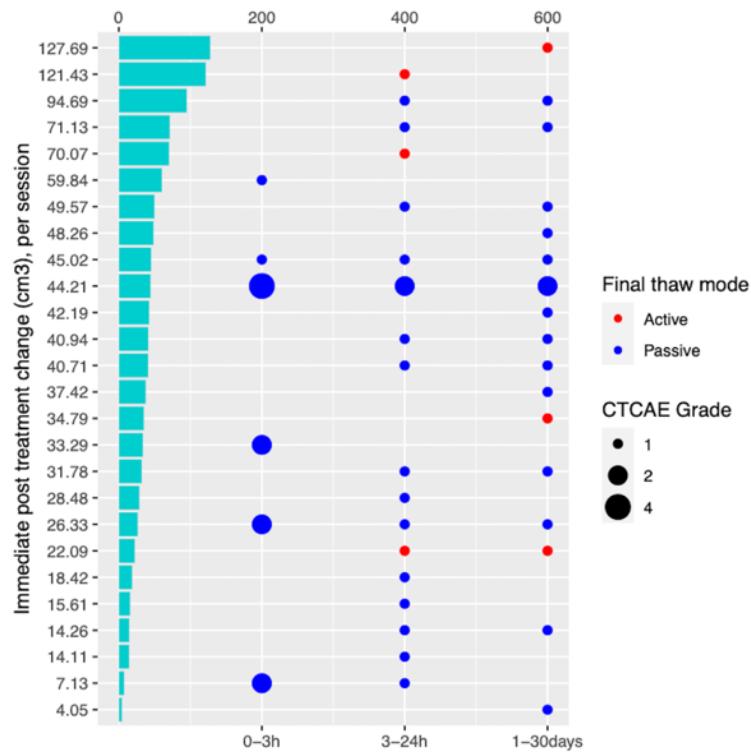


Abbildung 11. Inzidenz, Schweregrades der Zeitraum des Auftretens von Hämoptysen

Der Graph veranschaulicht das Volumen der unmittelbaren postoperativen Veränderungen nach dem dritten Gefrierzyklus (horizontale Balken) für 26 perkutane Kryoablationen, die innerhalb von 30 Tagen nach Ablation zu Hämoptysen führten. Jede horizontale Linie stellt eine Kryoablation mit entweder aktiver (rote Kreise) oder passiver (blaue Kreise) finaler Auftautechnik dar. Anzahl und Größe der Kreise pro Kryoablation geben Beginn, Dauer und Schweregrad der Hämoptysen gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) an. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Die univariate Analyse zeigte, dass das Risiko für eine Hämoptysen über CTCAE-Grad 1 in der *active-thaw*-Gruppe um 79% niedriger war (OR, 0,21 [95% CI, 0,07–0,64]; p = .006). In der *passive-thaw*-Gruppe traten Hämoptysen innerhalb von 0–3 Stunden nach dem Eingriff in sechs von 26 Fällen (23%) auf, während kein Patient der *active-thaw*-Gruppe in diesem Zeitintervall diese Komplikation erlitt (20). Die univariate Analyse ergab, dass Hämoptysen in der *active-thaw*-Gruppe signifikant wahrscheinlicher mindestens 3 Stunden postprozedural auftraten (OR, 0,75 [95% CI, 0,61–0,91]; p = .005) (20).

Weitere Komplikationen

Ein Pneumothorax wurde nach 13 von 60 (22%) Prozeduren beobachtet, wobei in acht Fällen (62%) eine Thoraxdrainage notwendig war (20). In Abhängigkeit von der Dauer der stationären Behandlung wurden fünf dieser Drainagen als CTCAE-Grad 2 und drei als CTCAE-Grad 3 klassifiziert. Die Inzidenz (p = 0,60) und der Schweregrad (p = 0,87) unterschieden sich

nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Ein schmaler, bewusst induzierter Pneumothorax (*pneumodissection*) wurde in sechs von 60 (10%) Prozeduren erzeugt, wobei in fünf von sechs Prozeduren eine Thoraxdrainage eingelegt wurde (20). Diese Fälle wurden nicht als Komplikationen im Zusammenhang mit der Prozedur betrachtet.

Ein Hämatothorax trat im Zusammenhang mit vier von 60 (7%) Kryoablationen auf, wobei in zwei dieser Fälle (50%) eine verlängerte stationäre Behandlung aufgrund einer angelegten Thoraxdrainage erforderlich war (CTCAE-Grad 3). Die Inzidenz ($p = 0,84$) sowie der Schweregrad ($p = 0,55$) des Hämatothorax wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (20).

Lokale Tumorkontrolle

Die Analyse der lokalen Tumorkontrolle erfolgte über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten (Varianzbreite: 1–36 Monate; IQR: 7–23 Monate). Nach jeder Kryoablation wurden im Median sechs CT-Verlaufsuntersuchungen durchgeführt (Varianzbreite: 1–20; IQR: 2–8).

Insgesamt betrug die lokale Tumorkontrollrate 88% (95% CI, 0,77–0,94) ein Jahr nach dem Eingriff und 85% (95% CI, 0,72–0,93) zwei Jahre nach dem Eingriff (**Abbildung 12**). Basierend auf der Gruppe der finalen Auftauphase lag die lokale Tumorkontrolle ein Jahr nach Ablation bei 86% (95% CI, 0,70–0,94) in der *passive-thaw*-Gruppe und bei 93% (95% CI, 0,75–0,98) in der *active-thaw*-Gruppe. Nach zwei Jahren bei 86% (95% CI, 0,70–0,94) in der *passive-thaw*-Gruppe und 87% (95% CI, 0,65–0,96) in der *active-thaw*-Gruppe.

Ein lokaler Tumorprogress trat bei acht von 82 (10%) Tumoren mit einer medianen Zeit von 6 Monaten nach der Kryoablation auf (Varianzbreite: 4–16 Monate; IQR: 6–25 Monate). Unter den Tumorrezidiven wurden fünf von 82 (6%) mit einer finalen passiven Auftauphase und drei (4%) mit einer finalen aktiven Auftauphase behandelt ($p = .71$). Die lokale Tumorkontrolle unterschied sich nicht basierend auf der finalen Auftautechnik (Log-Rank-Test, $p = .77$). **Abbildung 13** illustriert die Kaplan-Meier Kurven der lokalen Tumorkontrolle.

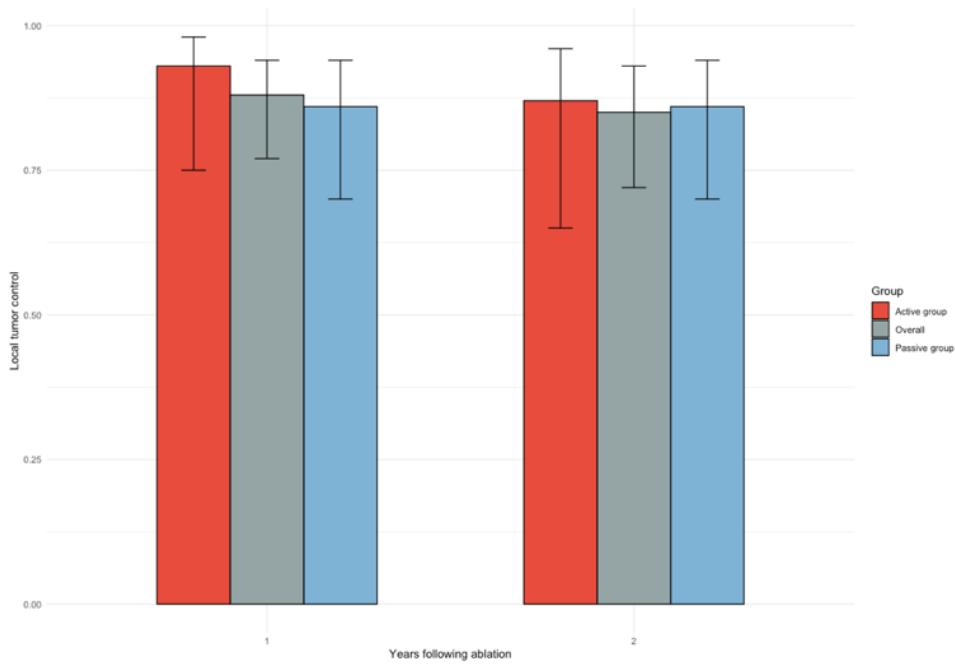


Abbildung 12. Ermittelte lokale Tumorkontrolle

Das eigenständig erstellte Balkendiagramm illustriert die ermittelte lokale Tumorkontrollrate nach ein und zwei Jahren. Die Farbe kennzeichnet die Gruppe mit finaler aktiver (rot) und finaler passiver (blau) Auftauphase. Die gesamte lokale Tumorkontrollrate unabhängig von der Gruppe ist in grau dargestellt.

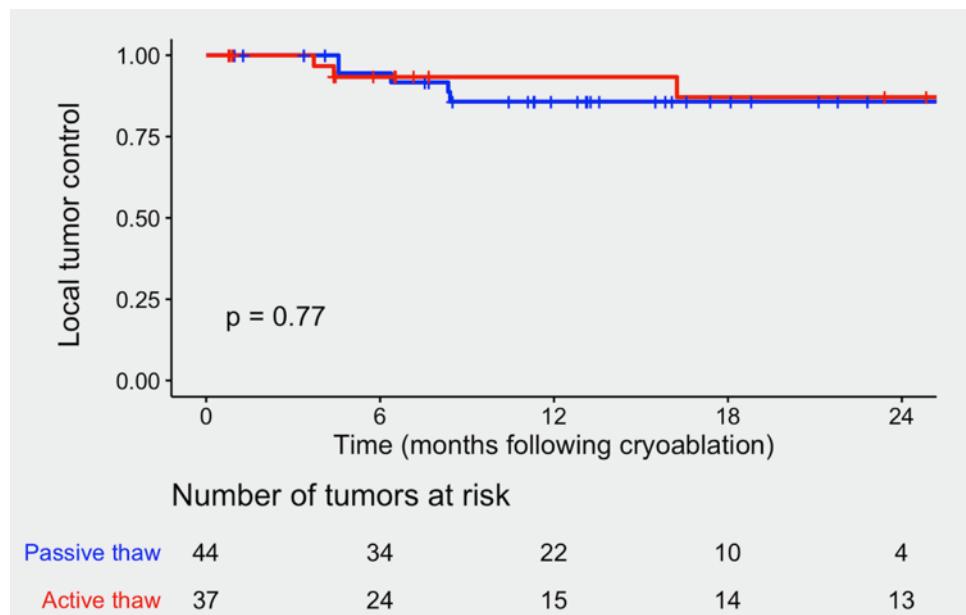


Abbildung 13. Kaplan-Meier-Kurven der lokalen Tumorkontrolle

Die Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht die lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit von der Art der finalen Auftautechnik. Der Log-Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Tumorkontrolle ($p = 0,77$) zwischen der passive-thaw-Gruppe (blaue Linie) und active-thaw-Gruppe (rote Linie). Vertikale Linien markieren zensierte Daten. Die Abbildung wurde eigenständig erstellt und aus (20) übernommen.

Diskussion

Die perkutane, bildgesteuerte thermische Ablation hat sich als vielversprechende minimalinvasive Therapieoption für primäre Lungentumore sowie pulmonale Metastasen etabliert und stellt eine wertvolle Alternative zur chirurgischen Resektion bzw. zur stereotaktischen Strahlentherapie dar (16, 26, 28, 29, 109, 110). Zu den am häufigsten angewandten Modalitäten zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA) und die Kryoablation (3, 4). Diese Dissertation untersucht Potenziale zur Weiterentwicklung dieser vergleichsweise neuen Therapieformen.

Für jede Art der Tumorbehandlung ist eine adäquate Nachsorge für den langfristigen Therapieerfolg entscheidend (2, 9). Trotz der zunehmenden Anwendung der bildgesteuerten thermischen Ablation existiert kein standardisiertes Nachsorgeprotokoll für Verlaufskontrollen nach einer solchen Behandlung. Dabei ist die regelmäßige bildgebende Überwachung – vor allem mittels Computertomographie (CT) – essenziell, um frühestmöglich Lokalrezidive zu erkennen und eine rasche Nachbehandlung bzw. alternative Therapien zu ermöglichen (4). Um eine korrekte Beurteilung der Behandlungsergebnisse nach Ablation vorzunehmen, sowie um unabhängig von der verwendeten Modalität unvollständige Ablationen sowie eine lokale Progression zu detektieren, sollten Radiologen mit den erwarteten und unerwarteten Bildgebungsmerkmalen nach thermischer Ablation vertraut sein (12).

Erste wissenschaftliche Studie

Für die CT-gesteuerte, perkutane thermische Ablation pulmonaler Tumore stellen die Mikrowellenablation (MWA) und Kryoablation die am häufigsten verwendeten Modalitäten dar (2, 4, 109). Während die Größe und teilweise das Muster der Involution pulmonaler Ablationszonen bereits in einzelnen Studien genannt wurden, existieren keine vergleichenden Analysen der bildgebenden Befunde zwischen den beiden Modalitäten (2, 6, 8, 9, 111). Die erste wissenschaftliche Studie führt im Rahmen einer retrospektiven Zwei-Zentren-Studie einen solchen Vergleich durch und trägt dazu bei, die erwarteten Veränderungen in der Verlaufsabbildung nach MWA und Kryoablation von Lungentumoren besser zu verstehen (12).

Hinsichtlich der Involution von Ablationszonen zeigen die Daten der Studie einen nicht-linearen Verlauf der Ablationszonenvolumina im Beobachtungszeitraum für beide Verfahren (12). Eine initiale Volumenreduktion innerhalb der ersten sechs Monate nach Ablation mit anschließender Plateauphase steht im Einklang mit früheren Studien (9, 18). Einzelne Autoren nennen, dass der maximale Durchmesser pulmonaler Ablationszonen etwa sechs Monate nach Kryoablation in bis zu 45 % der Fälle kleiner als der initiale Tumordurchmesser war und dass auch vollständige Remissionen der Ablationszone beobachtet wurden (9, 18). In der vorliegenden Untersuchung erreichten lediglich 21% der volumetrisch quantifizierten Ablationszonen nach sechs Monaten ein Volumen, welches kleiner als das des Zieltumors war. In keinem der untersuchten Fälle kam es zu einer vollständigen Auflösung der Ablationszone (12).

Obwohl bisher keine Studien einen direkten Vergleich der bildgebenden Merkmale nach MWA und Kryoablation durchgeführt haben, nennen einzelne Autoren eine raschere Involution der Ablationszonen nach Kryoablation im Vergleich zur MWA (6-9, 112). Eine schnellere Volumenreduktion pulmonaler Ablationszonen wurde als potenzieller Vorteil der Kryoablation diskutiert, da diese eine schnellere Identifikation unvollständiger Tumorradikation oder lokaler Tumorprogression ermöglichen könnte. Die Studie überprüfte diese Annahme empirisch (12).

Im Widerspruch zu den bisherigen Literaturbeschreibungen ergab unsere Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der Volumenreduktion pulmonaler Ablationsareale zwischen beiden Verfahren (6-9, 112). Zudem zeigte sich kein Unterschied zwischen den Modalitäten hinsichtlich der Zeit bis zur 75%igen Volumenreduktion der Ablationszone, einem zentralen Schwellenwert für die mRECIST-Kriterien (71). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie ermöglicht die Kryoablation keine frühere Beurteilung des Therapieansprechens (12). Ebenso legen die Daten nahe, dass der Nachsorgezeitraum und die Nachsorgeintervalle sowohl in Praxis als auch in klinischen Studien zwischen MWA und Kryoablation einheitlich bleiben sollten (12).

In dieser Studie bestanden die behandelten Tumore überwiegend aus pulmonalen Metastasen (88 %), die in etwa der Hälfte der Fälle (51 %) einen maximalen Durchmesser von 1 cm aufwiesen und somit vergleichsweise kleine Ablationsziele darstellten (12). Hinsichtlich des Beobachtungszeitraums wurden bewusst keine Bildgebungsmerkmale innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Ablation bewertet, da frühere Studien beschreiben, dass

postinterventionelles Milchglas bzw. Konsolidationen, welche die Behandlungszone zu dieser Zeit umgeben, einer transienten Entzündung und alveolärer Blutung mit Ödem entsprechen (6, 9, 113). Basierend auf der Beobachtung von Ito et al., dass die Rate der Volumenreduktion der Ablationszonen 6 Monate nach der Kryoablation stagniert, wurden die Ablationszonenvolumina in der vorliegenden Studie über 12 Monate gemessen, um den Punkt der Volumenstabilisierung zu erfassen (6).

Entsprechend der aktuellen Leitlinien, welche die volumetrische Auswertung von Tumor und Ablationszonen empfehlen, wurden Messungen dieser Studie mittels halbautomatisierter, schwellenwertbasierter volumetrischer Segmentierung durchgeführt (30, 56). Die volumetrischen Messungen konnten durch exzellente Ergebnisse der Intra-Rater-Reliabilität bzw. der Inter-Rater-Reliabilität validiert werden (12).

Neben der Evaluation der Ablationszonen beruht die Beurteilung des Therapieansprechens unter anderem auf der Evaluation lokoregionärer Lymphknoten (10, 114). Eine transiente Zunahme der Lymphknotengröße nach RFA pulmonaler Tumore wurde in 63% der Fälle beschrieben, unabhängig von Lokalisation oder Tumogröße (10). Wolf et al. berichteten über eine „thorakale Lymphadenopathie“ bei 20% der Patienten nach MWA, ohne jedoch eine genaue Definition bezüglich Lokalisation und Größe der betroffenen Lymphknoten anzugeben (73).

Bislang wurde weder das Phänomen der transienten Lymphknotenvergrößerung im Zusammenhang mit der Kryoablation untersucht noch ein direkter Vergleich zwischen MWA und Kryoablation durchgeführt. Die Daten dieser Studie zeigen, dass thorakale Lymphknoten innerhalb des ersten Monats nach MWA signifikant an Größe zunahmen, während nach Kryoablation keine Veränderungen beobachtet wurden (12). Die nach MWA detektierte Lymphknotenvergrößerung bildete sich innerhalb von sechs Monaten vollständig zurück, war nicht mit lokaler Tumorprogression assoziiert und zeigte keine Korrelation mit dem tumorspezifischen Zielvolumen der Ablationsprozedur (12).

Die durchgeführte statistische Analyse dieser Studie umfasste Variablen auf der Ebene des Patienten, der Prozeduren und der Tumore (12). Diese Abhängigkeiten, die durch Korrelationen innerhalb eines Patienten entstehen, erforderten statistische Methoden, die trotz der verschachtelten Datenstruktur effektiv Verzerrungen vorbeugten (56). Sowohl bei den gemischten linearen Modellen als auch bei der Anwendung standardisierter Überlebensschätzungen wie Kaplan-Meier-Kurven oder kumulativen Inzidenzfunktionen

wurde die Clusterstruktur der Daten berücksichtigt (92). Zudem erfolgte für die Analyse von Studienereignissen (Volumenreduktion der Ablationszonen bzw. Größenzunahme lokoregionärer Lymphknoten) zu spezifischen Nachuntersuchungszeitpunkten eine Intervall-Zensierung, um die longitudinalen Daten korrekt zu interpretieren.

Die Ergebnisse dieser Studie sind im Kontext mehrerer Limitationen zu werten (12). Erstens waren die Daten auf zwei Krankenhäuser innerhalb eines einzigen Gesundheitssystems beschränkt. Hierdurch und aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten keine Anpassungen für die Wahl der Ablationsmodalität erfolgen, was zu einer Selektionsverzerrung geführt haben könnte. Zweitens wurde die Analyse der lokoregionären Lymphknotengrößen nicht nach thorakalen Lymphknotenstationen bzw. nach abweichenden Lymphabflusswegen stratifiziert. Drittens ergab sich aus den strengen Ein- und Ausschlusskriterien eine geringe Stichprobengröße, welche die Anzahl von Prädiktoren in statistischen Analysen limitierte. Letztlich wurden lediglich Patienten ohne Hinweise auf einen lokalen Tumorprogress eingeschlossen, die mit vergleichbaren CT-Bildakquisitionsparametern verfolgt wurden, um gültige intersubjektive Vergleiche zu ermöglichen (12).

Weitere Studien werden benötigt, die neben einem direkten Vergleich der Modalitäten Unterschiede hinsichtlich der Merkmale bei lokalem Tumorprogress untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer Erstautorenschaft in *European Radiology* im Jahr 2022 unter dem Titel „*Comparison of Expected Imaging Findings Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Pulmonary Tumors: Ablation Zones and Thoracic Lymph Nodes*“ veröffentlicht (12).

Zweite wissenschaftliche Studie

Die Kryoablation als eine der Modalitäten der thermischen Ablation erzeugt Tumornekrosen durch die gezielte Applikation extremer Kälte (4). Trotz der guten Verträglichkeit dieser Therapie sind im Zusammenhang mit der Kryoablation pulmonaler Tumore eine Reihe von Komplikationen beschrieben, darunter das gehäufte Auftreten von Hämoptysen (14, 15, 65, 73, 115). Mit dem Ziel, die Inzidenz und Schwere dieser Komplikation zu minimieren, untersuchte diese retrospektive monozentrische Kohortenstudie den Einfluss einer Variation des Ablationsprotokolls auf die Inzidenz und die Schwere von Hämoptysen nach Kryoablation von Lungentumoren (20).

Eine mögliche Variation besteht in der verwendeten Auftautechnik, welche zwischen einem Triple-Freeze-Kryoablationsprotokoll und der Entfernung von Ablationssonden durchgeführt wird. Während eine passive Auftautechnik keine zusätzliche externe Wärme erfordert, benötigt die aktive Auftautechnik Elektrizität oder Heliumgas (14, 26, 80, 109, 116). Obwohl beide Techniken im Zusammenhang mit der Kryoablation von Lungentumoren beschrieben wurden, verwenden die meisten Zentren derzeit ein finales aktives Auftauen (14, 27, 80). Die Details zur Dauer und Temperatur der finalen aktiven Auftautechnik werden in den meisten Studien jedoch nicht berichtet (13, 15, 16, 83).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass eine aktive elektrische Auftautechnik nach dem letzten Gefrierzyklus eines Triple-Freeze-Protokolls die Inzidenz und das Ausmaß von Hämoptysen nach perkutaner Kryoablation von Lungentumoren verringert und den Beginn dieser Komplikation verzögert (20). Die Verwendung der aktiven Auftautechnik beeinflusst nicht das Auftreten anderer Komplikationen und beeinträchtigt nicht die lokale Tumorkontrollrate.

Das Auftreten schwerwiegender Hämoptysen nach pulmonaler Kryoablation stellt eine bekannte akute Komplikation dar (14, 15, 65, 73, 115). Zunächst kann das Abhusten des blutig tingierten Sputums nach der Ablation zu einem Pneumothorax führen und sollte daher im unmittelbaren postprozeduralen Zeitraum vermieden werden (20, 82). Des Weiteren stellen Hämoptysen, welche unmittelbar nach Ablation auftreten, eine besondere Herausforderung für das Atemwegmanagement dar, weshalb diese Komplikation bereits in der Fachliteratur der Anästhesie dokumentiert wurde (81). Die Herausforderung für den Anästhesisten besteht darin, den Patienten ausreichend wach zu halten, um die notwendigen Reflexe zum Freimachen der Atemwege nach der Extubation zu bewahren, während gleichzeitig ein endotrachealer Tubus noch toleriert werden muss (81).

In der vorliegenden Studie traten Hämoptysen innerhalb von 0-3 Stunden nach der Ablation ausschließlich in der *passive-thaw*-Gruppe auf, wobei Hämoptysen in 26 von 60 (43%) aller Prozeduren beobachtet wurden (20). In der *active-thaw*-Gruppe wurde die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hämoptysen um 92% verringert. Die Wahrscheinlichkeit für einen höheren Schweregrad (CTCAE-Grad >1) wurde in der *active-thaw*-Gruppe um etwa 79% reduziert. Es ist anzunehmen, dass die beobachtete geringere Inzidenz und Schwere von Hämoptysen auf eine Proteinveränderung zurückzuführen sein

könnte, die zur Gerinnung des Blutes bzw. zur Thrombose kleiner Gefäße führt und somit weniger Blutungen des Lungenparenchyms verursacht (20).

In der *active-thaw*-Gruppe der vorliegenden Studie wurde eine finale aktive Auftauchtechnik ausschließlich nach dem dritten Gefrierzyklus angewendet, während passives Auftauen zwischen der ersten und zweiten sowie dem zweiten und dritten Gefrierzyklus erfolgte (20). Einzelne Studien legen nahe, dass ein aktives Auftauen innerhalb des Ablationsprotokolls die Zellüberlebensrate erhöhen könnte, indem es die Bildung großer Eiskristalle innerhalb der Zellen begrenzt und somit möglicherweise die Effektivität der Ablation verringert (117-119). Zudem berichteten Chou et al., dass die Inzidenz von Hämoptysen nach Kryoablation von inoperablen Lungentumoren mit einer besseren lokalen Tumorkontrolle assoziiert war (19). Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit zeigen jedoch, dass die aktive Auftautechnik am Ende eines Kryoablationsprotokolls die Häufigkeit von Hämoptysen signifikant senkt, ohne die lokale Tumorkontrolle zu beeinträchtigen (20).

Wie in der ersten wissenschaftlichen Studie wurden mehrheitlich Lungenmetastasen (80%) mit einer Größe von maximal 2 cm (83%) eingeschlossen, weshalb es sich auch hier um vergleichsweise kleine Ablationsziele handelte (20). Die beobachtete Inzidenz an Hämoptysen von 43% stimmt mit der Literatur überein: Inoue et al. berichteten von Hämoptysen nach 37% der Kryoablationen unter Verwendung von Dual-Freeze-Protokollen und einer finalen aktiven Auftautechnik mit Helium, die eingestellt wurde, sobald die Temperatur der Kryosonde 20°C erreichte. Zhang et al. berichteten in 46 % der Prozeduren (83) über das Auftreten von Hämoptysen, während Moore et al. eine Häufigkeit von 40 % angaben, von denen 4,2 % eine Bronchoskopie erforderlich machten (16). Dennoch variiert die Inzidenz von Hämoptysen in der Literatur zwischen 0% und bis zu 62% (17, 18). Der weite Bereich könnte auf unterschiedliche Manöver zwischen dem letzten Gefrierzyklus und der Entfernung der Sonden oder einfach auf fehlende Erfassung dieser Komplikation zurückzuführen sein (20).

Die Studie von Inoue et al. beschrieb einen Zusammenhang zwischen Hämoptysen nach Kryoablation von Lungentumoren und einem jüngeren Patientenalter sowie einer größeren Anzahl von Sonden pro Prozedur, weshalb diese Parameter als potenzielle Prädiktoren in der vorliegenden Studie berücksichtigt wurden (14). Insbesondere im Zusammenhang mit der Kryoablation beeinflussen verschiedene Faktoren in erheblichem Maße das Lungenparenchym, darunter die Anzahl und der Durchmesser der Sonden, die Anzahl der Gefrierzyklen sowie die Größe und Anzahl der Zielregionen pro Prozedur (20). Die

wechselseitige Abhängigkeit dieser Variablen stellt eine Herausforderung für die statistische Analyse dar. Eine volumetrische Bewertung der unmittelbaren postoperativen Veränderungen stellte einen Ansatz dar, um all diese Faktoren zu berücksichtigen. Abgesehen von der finalen Auftautechnik war das Gesamtvolumen der unmittelbaren postoperativen Veränderungen der einzige signifikante Prädiktor für die Inzidenz von Hämoptysen (20).

Die genannten Ergebnisse der Studie müssen im Kontext mehrerer Limitationen interpretiert werden (20). Das Datum der Prozedur war der einzige Bestimmungsfaktor für die verwendete Auftautechnik in den beiden Gruppen, welche sich nicht hinsichtlich der Patienten-, Tumor- und Prozedurmerkmale unterschieden. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass das retrospektive Studiendesign eine Randomisierung der Patienten hinsichtlich des finalen Auftautechnik verhinderte. Zweitens war es nicht möglich, das genaue Volumen der Hämoptysen zu bestimmen. Drittens war die Studie auf ein einziges Ablationsverfahren beschränkt, welches mit dem Galil VISUAL ICE-System, CX-Sonden und einer einzigen Auftautechnik durchgeführt wurde. Diese Einschränkung trug zwar zur homogenen Stichprobe bei, beeintrtigt jedoch die 脰bertragung der Ergebnisse auf andere Methoden und Populationen. Schließlich ist anzumerken, dass die kleine Stichprobengröße die Durchführung einer multivariaten Analyse mit höherer Anzahl an Prädiktoren hinsichtlich des Einflusses der finalen Auftautechnik auf das Ausmaß und den Beginn von Hämoptysen limitierte (20). Randomisierte Studien mit größeren Stichproben sind erforderlich, um die Optimierung von Kryoablations-Protokollen weiter zu untersuchen. Zudem sollten zukünftige Studien Details zu den Manövern zwischen dem letzten Gefrierzyklus und der Entfernung der Ablationssonden beinhalten.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen einer Erstautorenschaft im *American Journal of Roentgenology* im Jahr 2021 unter dem Titel „Active versus passive thaw after percutaneous cryoablation of pulmonary tumors: effect on incidence, grade, and onset of hemoptysis“ veröffentlicht (20).“

Zusammenfassend, wurden in dieser Dissertation die bildgebenden Merkmale der Computertomographie nach perkutaner, bildgesteuerter thermischer Ablation von Lungentumoren tiefgehend untersucht. Insbesondere die differenzierte Analyse der Lymphknotenreaktion nach MWA liefert Erkenntnisse zur Interpretation postinterventioneller

Bildgebung und trägt dazu bei, reaktive Veränderungen von potenzieller Tumorprogression abzugrenzen. Die erste vorliegende Studie stellte keine Unterschiede in der Rate der Volumenreduktion der Ablationszonen zwischen Mikrowellenablation und Kryoablation von Lungentumoren fest. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Kryoablation von Lungentumoren – im Gegensatz zur Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation – nicht mit einer postprozeduralen Größenzunahme lokoregionärer Lymphknoten verbunden ist. Die transiente Größenzunahme innerhalb des ersten Monats nach Mikrowellenablation ist am ehesten reaktiv und bildet sich innerhalb von 6 Monaten nach der Ablation zurück.

Die Dissertation zeigt ebenfalls, dass die Optimierung verfahrenstechnischer Aspekte das Auftreten von Komplikationen reduzieren kann. Konkret, dass eine aktive Auftautechnik nach dem letzten Gefrierzyklus einer Triple-Freeze-Kryoablation von Lungentumoren die Inzidenz und das Ausmaß an Hämoptysen verringert, ohne die lokale Tumorkontrolle zu beeinträchtigen.

Die Erkenntnisse dieser Dissertation haben das Potenzial, bestehende Therapieprotokolle in der minimalinvasiven Behandlung von Lungentumoren zu optimieren. Durch die Verbesserung der patientenspezifischen Behandlungsstrategien lassen sich nicht nur die Therapieeffektivität und Patientensicherheit nachhaltig erhöhen, sondern auch die Nachsorge und das Management postinterventioneller Komplikationen gezielter steuern. Infolgedessen liefert diese Arbeit einen bedeutenden Beitrag zur Weiterentwicklung minimalinvasiver Ablationstechniken in der Interventionellen Onkologie.

Literaturverzeichnis

1. Pereira PL, Masala S, Cardiovascular, Interventional Radiological Society of E. Standards of practice: guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(2):247-54.
2. Abtin F, De Baere T, Dupuy DE, Genshaft S, Healey T, Khan S, et al. Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation. *J Thorac Imaging.* 2019;34(4):266-77.
3. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee Jr FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics.* 2014;34(5):1344-62.
4. Murphy MC, Wrobel MM, Fisher DA, Cahalane AM, Fintelmann FJ. Update on image-guided thermal lung ablation: society guidelines, therapeutic alternatives, and postablation imaging findings. *American Journal of Roentgenology.* 2022;219(3):471-85.
5. Sonntag PD, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Lee FT, Jr. Thermal ablation of lung tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(2):369-87, ix.
6. Ito N, Nakatsuka S, Inoue M, Yashiro H, Oguro S, Izumi Y, et al. Computed tomographic appearance of lung tumors treated with percutaneous cryoablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(8):1043-52.
7. Das JP, Barry C, Schoder H, Camacho JC, Ginsberg MS, Halpenny DF. Imaging following thermal ablation of early lung cancers: expected post-treatment findings and tumour recurrence. *Clin Radiol.* 2021.
8. Palussiere J, Catena V, Buy X. Percutaneous thermal ablation of lung tumors - Radiofrequency, microwave and cryotherapy: Where are we going? *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(9):619-25.
9. Chheang S, Abtin F, Guteirrez A, Genshaft S, Suh R. Imaging Features following Thermal Ablation of Lung Malignancies. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(2):157-68.
10. Sharma A, Digumarthy SR, Kalra MK, Lanuti M, Shepard JA. Reversible locoregional lymph node enlargement after radiofrequency ablation of lung tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1250-6.
11. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C, Auperin A, Coulot J, Lumbroso J, et al. Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology.* 2011;258(1):270-6.
12. Wrobel MM, Cahalane AM, Pachamanova D, Leppelmann KS, Silverman SG, Sharma A, et al. Comparison of expected imaging findings following percutaneous microwave and cryoablation of pulmonary tumors: ablation zones and thoracic lymph nodes. *Eur Radiol.* 2022.
13. Colak E, Tatli S, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20(4):316-22.
14. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, Ito N, Izumi Y, Yamauchi Y, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2012;23(3):295-302.
15. McDevitt JL, Mouli SK, Nemcek AA, Lewandowski RJ, Salem R, Sato KT. Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Primary and Metastatic Lung Tumors: Identification of Risk Factors for Recurrence and Major Complications. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1371-9.

16. Moore W, Talati R, Bhattacharji P, Bilfinger T. Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(3):312-9.
17. Pusceddu C, Sotgia B, Fele RM, Melis L. CT-guided thin needles percutaneous cryoablation (PCA) in patients with primary and secondary lung tumors: a preliminary experience. *Eur J Radiol.* 2013;82(5):e246-53.
18. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology.* 2005;235(1):289-98.
19. Chou HP, Chen CK, Shen SH, Sheu MH, Wu MH, Wu YC, et al. Percutaneous cryoablation for inoperable malignant lung tumors: midterm results. *Cryobiology.* 2015;70(1):60-5.
20. Wrobel MM, Bourguin PP, Abrishami Kashani M, Leppelmann KS, Vazquez RM, Pachamanova DA, et al. Active Versus Passive Thaw Following Percutaneous Cryoablation of Pulmonary Tumors: Effect on Incidence, Grade, and Onset of Hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2021.
21. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health.* 2019;85(1).
22. Collaboration GBoDC. The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology.* 2015;1(4):505.
23. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Translational Lung Cancer Research.* 2021;10(1):506.
24. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non–small cell lung cancer in the US. *JAMA oncology.* 2021;7(12):1824-32.
25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(1):7-30.
26. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, Palussiere J, Buy X, Suh RD, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol.* 2020;15(7):1200-9.
27. de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, Abtin F, Littrup P, Deschamps F, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):1468-74.
28. de Baère T, Woodrum D, Tselikas L, Abtin F, Littrup P, Deschamps F, et al. The ECLIPSE study: efficacy of cryoablation on metastatic lung tumors with a 5-year follow-up. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(11):1840-9.
29. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, Baerlocher MO, Chang AJ, Dariushnia SR, et al. Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and the Society of Interventional Oncology. *J Vasc Interv Radiol.* 2021;32(8):1241 e1- e12.
30. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—a 10-year update. *Radiology.* 2014;273(1):241-60.

31. Wagner MG, Hinshaw JL, Li Y, Szczykutowicz TP, Laeseke P, Mistretta CA, et al. Ultra-low radiation dose CT fluoroscopy for percutaneous interventions: A porcine feasibility study. *Radiology*. 2019;291(1):241-9.
32. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, Nawfel RD, Zou KH, Judy PF. CT fluoroscopy-guided abdominal interventions: techniques, results, and radiation exposure. *Radiology*. 1999;212(3):673-81.
33. Piccioni F, Poli A, Templeton LC, Templeton TW, Rispoli M, Vetrugno L, et al. Anesthesia for percutaneous radiofrequency tumor ablation (PRFA): A review of current practice and techniques. *Local and regional anesthesia*. 2019;127-37.
34. de Baere T. Lung tumor radiofrequency ablation: where do we stand? *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011;34:241-51.
35. de Baere T, Tselikas L, Catena V, Buy X, Deschamps F, Palussiere J. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(10):1019-24.
36. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi89-vi98.
37. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*. 2003;123(6):2096-103.
38. Subramanian M, McMurry T, Meyers BF, Puri V, Kozower BD. Long-term results for clinical stage IA lung cancer: comparing lobectomy and sublobar resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;106(2):375-81.
39. Lee H, Jin GY, Han YM, Chung GH, Lee YC, Kwon KS, et al. Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35:343-50.
40. Alexander ES, Dupuy DE, editors. *Lung cancer ablation: technologies and techniques*. Seminars in interventional radiology; 2013: Thieme Medical Publishers.
41. Song CW, Kim M-S, Cho LC, Dusenberry K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *International journal of clinical oncology*. 2014;19:570-8.
42. Stone B, Mangona VS, Johnson MD, Ye H, Grills IS. Changes in pulmonary function following image-guided stereotactic lung radiotherapy: neither lower baseline nor post-SBRT pulmonary function are associated with worse overall survival. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(12):1762-9.
43. Stam B, Peulen H, Guckenberger M, Mantel F, Hope A, Werner-Wasik M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I-II NSCLC patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;123(3):370-5.
44. Willmann J, Adilovic S, Badra EV, Christ SM, Ahmadsei M, Tanadini-Lang S, et al. Repeat stereotactic body radiotherapy for oligometastatic disease. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;184:109671.
45. Amini A, Yeh N, Gaspar LE, Kavanagh B, Karam SD. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review. *Radiation oncology*. 2014;9:1-8.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-small cell lung cancer Version 5. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Published June 15, 2021. Accessed July 30, 2024

47. Kim SR, Han HJ, Park SJ, Min KH, Lee MH, Chung CR, et al. Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer. European journal of radiology. 2012;81(2):395-9.
48. Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert J, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non–small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II trial. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2018;13:1-9.
49. Jones GC, Kehler JD, Kahn J, Koneru BN, Narayan R, Thomas TO, et al. Primary treatment options for high-risk/medically inoperable early stage NSCLC patients. Clinical lung cancer. 2015;16(6):413-30.
50. Safi S, Rauch G, op den Winkel J, Kunz J, Schneider T, Bischof M, et al. Sublobar resection, radiofrequency ablation or radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. Respiration. 2015;89(6):550-7.
51. Baère Td, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. Radiology. 2006;240(2):587-96.
52. Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, Naghavi AO, Grass GD, Perez BA, et al. Radiosensitivity of lung metastases by primary histology and implications for stereotactic body radiation therapy using the genetically adjusted radiation dose. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(8):1121-7.
53. Mahnken A, Thomas C, Wilhelm K. Hrsg. Interventionelle Radiologie. Stuttgart: Thieme; 2019.
54. De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. Annals of oncology. 2015;26(5):987-91.
55. Sidoff L, Dupuy DE. Clinical experiences with microwave thermal ablation of lung malignancies. Int J Hyperthermia. 2017;33(1):25-33.
56. Ahmed M, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional R. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update: supplement to the consensus document. J Vasc Interv Radiol. 2014;25(11):1706-8.
57. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? Current problems in diagnostic radiology. 2009;38(3):135-43.
58. Crocetti L, Bozzi E, Faviana P, Cioni D, Della Pina C, Sbrana A, et al. Thermal ablation of lung tissue: in vivo experimental comparison of microwave and radiofrequency. Cardiovascular and interventional radiology. 2010;33:818-27.
59. Kodama H, Ueshima E, Gao S, Monette S, Paluch L-R, Howk K, et al. High power microwave ablation of normal swine lung: impact of duration of energy delivery on adverse event and heat sink effects. International Journal of Hyperthermia. 2018;34(8):1186-93.
60. Lin M, Eiken P, Blackmon S. Image guided thermal ablation in lung cancer treatment. Journal of Thoracic Disease. 2020;12(11):7039.
61. A. Sharma, W.H. Moore, M. Lanuti, MD zaJ-AOS, MD*. How I Do It Radiofrequency Ablation and Cryoablation of Lung Tumors.
62. Robilotto A, Baust J, Van Buskirk R, Gage A, Baust J. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. Prostate cancer and prostatic diseases. 2013;16(1):41-9.

63. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37(3):171-86.
64. Pan PJ, Bansal AK, Genshaft SJ, Kim GH, Suh RD, Abtin F. Comparison of Double-Freeze versus Modified Triple-Freeze Pulmonary Cryoablation and Hemorrhage Volume Using Different Probe Sizes in an In Vivo Porcine Lung. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):722-8.
65. Colak E, Tatlı S, Shyn PB, Tuncalı K, Silverman SG. CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2014;20(4):316.
66. Fintelmann FJ, Braun P, Mirzan SH, Huang AJ, Best TD, Keyes CM, et al. Percutaneous cryoablation: safety and efficacy for pain palliation of metastases to pleura and chest wall. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2020;31(2):294-300.
67. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: Multicenter trial. *Cancer*. 2013;119(5):1033-41.
68. Venturini M, Cariati M, Marra P, Masala S, Pereira PL, Carrafiello G. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumours. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2020;43(5):667-83.
69. Graur A, Saenger JA, Mercaldo ND, Simon J, Abston ED, Price MC, et al. Multimodality management of thoracic tumors: initial experience with a multidisciplinary thoracic ablation conference. *Annals of Surgical Oncology*. 2024;1-11.
70. Lyons GR, Askin G, Pua BB. Clinical Outcomes after Pulmonary Cryoablation with the Use of a Triple Freeze Protocol. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):714-21.
71. Wei Z, Ye X, Yang X, Zheng A, Huang G, Li W, et al. Microwave ablation in combination with chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2015;38(1):135-42.
72. Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y, Gooding WE, Buenaventura PO, Christie NA, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):929-37.
73. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, DiPetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: Effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008;247(3):871-9.
74. Al-Assam H, Botchu R, Azzopardi C, Stevenson JD, James SL, Patel A. Measurement Analysis of Ice Ball Size during CT-Guided Cryoablation Procedures for Better Prediction of Final Ice Ball Size and Avoidance of Complications. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2023;33(03):321-6.
75. Zheng A, Wang X, Yang X, Wang W, Huang G, Gai Y, et al. Major complications after lung microwave ablation: a single-center experience on 204 sessions. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(1):243-8.
76. Welch BT, Brinjikji W, Schmit GD, Callstrom MR, Kurup AN, Cloft HJ, et al. A national analysis of the complications, cost, and mortality of percutaneous lung ablation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015;26(6):787-91.
77. Hinshaw JL, Littrup PJ, Durick N, Leung W, Lee FT, Jr., Sampson L, et al. Optimizing the protocol for pulmonary cryoablation: a comparison of a dual- and triple-freeze protocol. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010;33(6):1180-5.
78. Izumi Y, Oyama T, Ikeda E, Kawamura M, Kobayashi K. The acute effects of transthoracic cryoablation on normal lung evaluated in a porcine model. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):318-22; discussion 22.

79. Niu L, Zhou L, Korpan NN, Wu B, Tang J, Mu F, et al. Experimental study on pulmonary cryoablation in a porcine model of normal lungs. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11(4):389-94.
80. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS One*. 2011;6(11):e27086.
81. Jacob ZC, Rashewsky S, Reinsel RA, Bilfinger TV, Moore W. Anesthesia Management for Pulmonary Cryoablation. *Open Journal of Anesthesiology*. 2013;03(04):255-61.
82. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Learning curve for percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1588-95.
83. Zhang X, Tian J, Zhao L, Wu B, Kacher DS, Ma X, et al. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3354-62.
84. Hadi M, Walker C, Desborough M, Basile A, Tsetis D, Hunt B, et al. CIRSE Standards of Practice on Peri-operative Anticoagulation Management During Interventional Radiology Procedures. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2021;44(4):523-36.
85. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(6):727-36.
86. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Addendum of newer anticoagulants to the SIR consensus guideline. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(5):641-5.
87. Bourgouin PP, Wrobel MM, Mercaldo N, Murphy MC, Leppelmann KS, Levesque VM, et al. Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: 10-Year Experience. *American Journal of Roentgenology*. 2021.
88. Fintelmann FJ, Troschel FM, Kuklinski MW, McDermott S, Petranovic M, Digumarthy SR, et al. Safety and Success of Repeat Lung Needle Biopsies in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Cancer. *Oncologist*. 2019;24(12):1570-6.
89. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. *Intraoperative imaging and image-guided therapy*: Springer; 2014. p. 277-89.
90. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic resonance imaging*. 2012;30(9):1323-41.
91. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol*. 2003;157(4):364-75.
92. Puijk RS, Ahmed M, Adam A, Arai Y, Arellano R, de Baere T, et al. Consensus Guidelines for the Definition of Time-to-Event End Points in Image-guided Tumor Ablation: Results of the SIO and DATECAN Initiative. *Radiology*. 2021;203715.
93. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-63.
94. Zhao X, Zhao Q, Sun J, Kim JS. Generalized log-rank tests for partly interval-censored failure time data. *Biom J*. 2008;50(3):375-85.
95. Luke SG. Evaluating significance in linear mixed-effects models in R. *Behav Res Methods*. 2017;49(4):1494-502.
96. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of statistical software*. 2015;67:1-48.

97. Pinheiro JC, Bates DM. Linear mixed-effects models: basic concepts and examples. *Mixed-effects models in S and S-Plus*. 2000;3-56.
98. Gauthier J, Wu QV, Gooley TA. Cubic splines to model relationships between continuous variables and outcomes: a guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(4):675-80.
99. DiCiccio TJ, Efron B. Bootstrap confidence intervals. *Statistical science*. 1996;11(3):189-228.
100. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with “difficult” distributions. *Academic emergency medicine*. 2005;12(4):360-5.
101. Galil Medical. Visual-ICE Cryoablation System, User manual https://www.bostonscientific.com/content/dam/elabeling/pi/MAN4040-02_en_s.pdf. Published April 2020. Accessed March 11, 2021
102. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017 https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Published November 27, 2017. Accessed March 11, 2024
103. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, Yasui K, Gobara H, Mukai T, et al. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: Incidence and risk factors. *Radiology*. 2006;241(1):275-83.
104. Lyons GR, Winokur RS, Pua BB. Pulmonary Cryoablation Zones: More Aggressive Ablation Is Warranted In Vivo. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(1):195-200.
105. Ikeda K, Awai K, Mori T, Kawanaka K, Yamashita Y, Nomori H. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest*. 2007;132(3):984-90.
106. Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, Ito N, Izumi Y, Yamauchi Y, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(3):295-302; quiz 5.
107. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17.
108. Davison AC, Hinkley DV. *Bootstrap methods and their application*: Cambridge university press; 1997.
109. Najafi A, Baere T, Madani K, Al-Ahmar M, Roux C, Delpla A, et al. Lung Ablation - How I Do It. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2020;23(2):100673.
110. Iezzi R, Cioni R, Basile D, Tosoratti N, Posa A, Busso M, et al. Standardizing percutaneous Microwave Ablation in the treatment of Lung Tumors: a prospective multicenter trial (MALT study). *Eur Radiol*. 2020.
111. Prud'homme C, Deschamps F, Moulin B, Hakime A, Al-Ahmar M, Moalla S, et al. Image-guided lung metastasis ablation: a literature review. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(2):37-45.
112. Ahrar K, Tam AL, Kuban JD, Wu CC. Imaging of the thorax after percutaneous thermal ablation of lung malignancies. *Clin Radiol*. 2021.
113. Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rouh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin N-EA. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology*. 2011;261(2):643-51.
114. Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuenod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(7-8):689-703.

115. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Toyoshima M, Nakamura K, et al. Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2008;31(1):122-30.
116. Won JY, Kim DK, Park SY. Renal mass cryoablation: Melting time analysis of radiographic ice-ball after 5-minute active thawing by using serial ultrasound. *Eur J Radiol.* 2020;134:109409.
117. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8 Suppl):S187-91.
118. Klossner DP, Robilotto AT, Clarke DM, VanBuskirk RG, Baust JM, Gage AA, et al. Cryosurgical technique: assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems. *Cryobiology.* 2007;55(3):189-99.
119. Snyder KK, Van Buskirk RG, Baust JG, Baust JM. Breast Cancer Cryoablation: Assessment of the Impact of Fundamental Procedural Variables in an In Vitro Human Breast Cancer Model. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2020;14:1178223420972363.

Danksagung

Ich möchte meiner Betreuungskommission – Prof. Dr. Ricke, Prof. Dr. Amanda Tufman und Prof. Dr. Florian Streitparth – meinen aufrichtigen Dank aussprechen, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, an diesen spannenden Forschungsprojekten zu arbeiten. Ihre Unterstützung und Expertise waren von unschätzbarem Wert für den Erfolg dieser Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. Florian Fintelmann, der mich während meines Aufenthalts in Boston hervorragend betreut hat – trotz der Herausforderungen, die durch den Beginn der COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 entstanden sind. Seine Unterstützung bei den Veröffentlichungen der Studien sowie seine wertvollen Ratschläge haben maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

Ebenso bin ich den Mitautorinnen und Mitautoren der in dieser Dissertation enthaltenen Studien zutiefst dankbar. Ihre Zusammenarbeit, ihr Fachwissen und ihr Engagement waren entscheidend für den Abschluss dieser Forschungsarbeit.

Schließlich möchte ich meiner Familie für ihre unerschütterliche Unterstützung und ihr Verständnis danken. Ohne ihre Geduld und Ermutigung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Publikationsliste

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Ergebnisse der zwei genannten wissenschaftlicher Studien in den folgenden Originalartikeln veröffentlicht:

Comparison of expected imaging findings following percutaneous microwave and cryoablation of pulmonary tumors: ablation zones and thoracic lymph nodes.

Wrobel, M. M., Cahalane, A. M., Pachamanova, D., Leppelmann, K. S., Silverman, S. G., Sharma, A., ... & Fintelmann, F. J.

European Radiology, 32(12), 8171-8181. (2022)

DOI: 10.1007/s00330-022-08905-1

Impact Factor in 2022: 5.9

Active versus passive thaw after percutaneous cryoablation of pulmonary tumors: effect on incidence, grade, and onset of hemoptysis.

Wrobel, M. M., Bourgouin, P. P., Kashani, M. A., Leppelmann, K. S., Vazquez, R., Pachamanova, D. A., & Fintelmann, F. J.

American Journal of Roentgenology, 217(5), 1153-1164. (2021)

DOI: 10.2214/AJR.21.25872

Impact Factor in 2021: 6.582

Als Doktorandin habe ich zur Entwicklung weiterer Publikationen beigetragen, die nicht Teil dieser Dissertation sind:

Comparison of percutaneous image-guided microwave ablation and cryoablation for sarcoma lung metastases: a 10-year experience.

Bourgouin, P. P.* (shared-first authorship), **Wrobel, M. M.* (shared-first authorship)**, Mercaldo, N. D., Murphy, M. C., Leppelmann, K. S., Levesque, V. M., ... & Fintelmann, F. J.

American Journal of Roentgenology, 218(3), 494-504. (2022)

Update on image-guided thermal lung ablation: society guidelines, therapeutic alternatives, and postablation imaging findings

Murphy, M. C., **Wrobel, M. M.**, Fisher, D. A., Cahalane, A. M., & Fintelmann, F. J.

American Journal of Roentgenology, 219(3), 471-485. (2022)

Risk of persistent air leaks following percutaneous cryoablation and microwave ablation of peripheral lung tumors.

Abishai Kashani, M., Murphy, M. C., Saenger, J. A., **Wrobel, M. M.**, Tahir, I., Mrah, S., ... & Fintelmann, F. J.

European Radiology, 33(8), 5740-5751 (2023)

A Fully Automated Deep Learning Pipeline for Multi–Vertebral Level Quantification and Characterization of Muscle and Adipose Tissue on Chest CT Scans

Bridge, C. P., Best, T. D., **Wrobel, M. M.**, Marquardt, J. P., Magudia, K., Javidan, C., ... & Fintelmann, F. J.

Radiology: Artificial Intelligence, 4(1), e210080. (2022)

Utility of noncancerous chest CT features for predicting overall survival and noncancer death in patients with stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy

Tahir, I., Marquardt, J. P., Mercaldo, N. D., Bourgouin, P. P., **Wrobel, M. M.**, Mrah, S., ... & Fintelmann, F. J.

American Journal of Roentgenology, 219(4), 579-589. (2022)

Multilevel body composition analysis on chest computed tomography predicts hospital length of stay and complications after lobectomy for lung cancer: a multicenter study

Best, T. D., Mercaldo, S. F., Bryan, D. S., Marquardt, J. P., **Wrobel, M. M.**, Bridge, C. P., ... & Fintelmann, F. J.

Annals of surgery, 275(5), e708-e715. (2022)

Reducing Time and Patient Radiation of Computed Tomography-guided Thoracic Needle Biopsies With Single-rotation Axial Acquisitions: An Alternative to “CT Fluoroscopy”

Goiffon, R. J., Best, T. D., **Wrobel, M. M.**, McDermott, S., Sharma, A., Chang, C. Y., ... & Fintelmann, F. J.

Journal of Thoracic Imaging, 36(6), 389-396. (2021)

**Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der
Dissertation mit der elektronischen Fassung**

Ihr Name: Maria Marta Taepper

Ihre Adresse:

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel
Perkutane bildgesteuerte thermische Ablation von Lungentumoren:
Optimierung von Ablationsprotokollen und Merkmale der CT-Verlausbildgebung

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Basel, 18.12.2025

Maria Marta Taepper

Ort, Datum

Unterschrift Maria Marta Taepper